

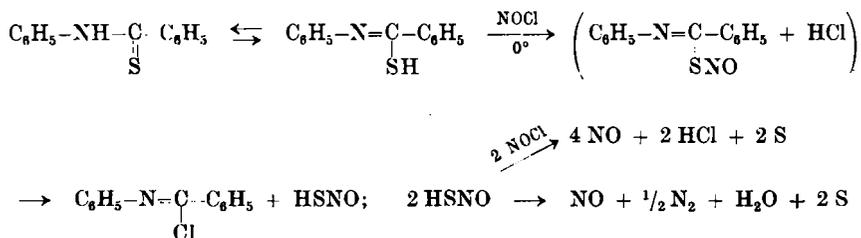
192. Kurt Heyns und Walter von Bebenburg: Notiz über die Nitrosierung substituierter Thioamide (Über Reaktionen an der Carbonamidgruppe VI¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 13. Februar 1956)

Die Nitrosierung von *N*-substituierten Thioamiden nimmt einen andersartigen Verlauf als die der entsprechenden *O*-Amide. Die primär entstehenden Nitrosoderivate, die sich hier von der Imidthiolform ableiten, sind unbeständig und gehen je nach Reaktionsbedingungen unter Abspaltung von Schwefel, NO und N₂ in Imidchloride, *O*-Amide bzw. Imidsulfide über.

Während die Nitrosierung von *O*-Acylamiden zu deren *N*-Nitrosoderivaten führt, spielt sich die gleiche Reaktion bei den entsprechenden Thioamiden an der SH-Gruppe der Imidthiolform ab. Wir untersuchten die Reaktionen von Thiobenzanilid, Thioacetanilid und *N*-*n*-Butyl-thioacetamid mit NOCl, N₂O₃ und Alkylnitriten unter verschiedenen Bedingungen. Die Reaktion von Thiobenzanilid mit Nitroschlorid steht mit folgender Formulierung in Einklang:



Das Benzanilid-imidchlorid wurde in 44-proz. Ausbeute isoliert, während die aus den beiden anderen Thioamiden entstandenen Imidchloride wegen ihrer Zersetzlichkeit (siehe J. v. Braun u. a.^{2,3)}) nur als Amidine abgefangen und identifiziert werden konnten. Während Imidchloride aus *O*-Amiden mit PCl₅ nur über 100° entstehen^{3,4)}, setzen sich Thioamide mit NOCl schon bei -20° heftig um.

Durch Variation des Nitrosierungsmittels und der Bedingungen wurde ohne Erfolg versucht, das als Intermediärprodukt vermutete *S*-Nitroso-thioamid zu isolieren. Um den während des ersten Reaktionsschrittes entstehenden Chlorwasserstoff abzufangen, wurde die Nitrosierung in Gegenwart äquivalenter Mengen Pyridin vorgenommen. Bei

¹⁾ Vergl. IV. Mitteil.: K. Heyns u. W. v. Bebenburg, Liebigs Ann. Chem. **595**, 55 [1955]; V. Mitteil.: K. Heyns u. W. v. Bebenburg, ebenda **595**, 69 [1955], und vorhergehende.

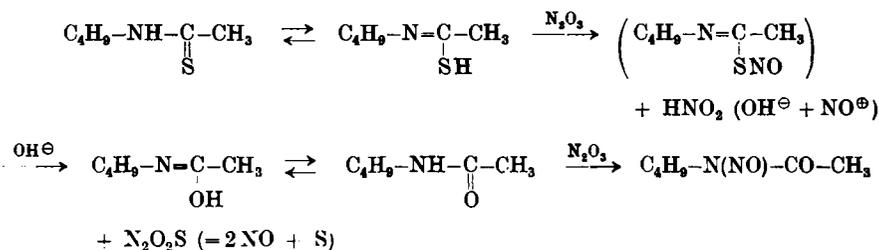
²⁾ O. Wallach u. M. Hoffmann, Liebigs Ann. Chem. **184**, 1 [1877]; J. v. Braun, F. Jostes u. A. Heymons, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 92 [1927].

³⁾ J. v. Braun u. W. Pinkernelle, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1218 [1934].

⁴⁾ H. Ley, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 2624 [1901].

anderen Ansätzen wurde die Nitrosierung mittels Amyl- bzw. Äthylnitrits durchgeführt. In allen Fällen wurde hierbei Thiobenzanilid verwendet, da dessen *S*-Nitrosoderivat (analog der Beständigkeit der entspr. Imidchloride) stabiler als diejenigen der alkylsubstituierten Thioamide sein dürfte.

Mit N_2O_3 als nitrosierendem Agens läuft die Reaktion gleich weiter zu den *N*-Nitroso-*O*-amiden. Diese Reaktion, die aus Gründen der leichteren Identifizierbarkeit des Endproduktes mit *N*-*n*-Butyl-thioacetamid durchgeführt wurde, zeigt besonders deutlich, daß bei den Thioamiden das Imid-Tautomere, bei den *O*-Aniden die Amidform der beiden Tautomeren reagiert:



Die Reaktivität der $-N-C(\text{SH})$ -Gruppe war schon früher, u. a. bei der Alkylierung von Thioamiden mit Alkylhalogeniden, beobachtet worden⁵⁾.

Dem Fonds der Chemie sei für die Förderung dieser Arbeit bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung des Thioacetanilids erfolgte nach A. W. Hofmann und P. Jacobson⁶⁾, die des *N*-*n*-Butyl-thioacetamids nach M. J. Schlatter⁷⁾. Thiobenzanilid wurde nach A. Bernthsen⁸⁾ und Jacobson⁶⁾ dargestellt, mit der Abwandlung, daß das Benzanilid und P_2S_5 in reichlich Toluol suspendiert wurden. Während der Reaktion, die bei der Siedetemperatur des Toluols eintritt, wurde kräftig gerührt. Dieses Verfahren führt auch im Falle des Thioacetanilids zu besseren Ausbeuten.

Reaktion von Thiobenzanilid mit NOCl : In eine unter Stickstoff befindliche, auf 0° gekühlte Lösung von 5 g Thiobenzanilid in 40 ccm absol. Äther ließ man allmählich 25 ccm 0.91 *m* äther. NOCl -Lösung eintropfen. Allmählich schied sich ein Öl ab; ca. 30 Min. nach Beginn des Eintropfens begann Schwefelabscheidung und gleichzeitig Entwicklung von NO .

Nach beendetem Eintropfen der NOCl -Lösung wurde noch 4 Stdn. im Kühlbad stehen gelassen, bis die NO -Entwicklung ganz aufgehört hatte und sich aus dem Rk.-Gemisch kein Schwefel mehr abschied. Zu der breiigen Flüssigkeit wurden nun noch 200 ccm Petroläther (P.Ä.) zugesetzt, die Lösung von den festen Massen abgesaugt und getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. hinterblieben ein braunes Öl und ein krist. Rückstand, der mittels Misch-Schmp. als Benzanilid identifiziert wurde. Das Öl wurde nochmals in P.Ä. aufgenommen, wobei die Kristalle zurückblieben. Beim Abdampfen des P.Ä. blieb ein Öl, das in der Kälte erstarrte (2.2 g); Schmp. 35° (v. Braun⁹⁾ 40°). Es ließ sich i. Vak. destillieren, $\text{Sdp.}_{12} 190^\circ$, $\text{Sdp.}_{10} 182-184^\circ$ ⁴⁾.

⁵⁾ S. Gabriel u. Ph. Heymann, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 783 [1891]; A. Bernthsen, Liebigs Ann. Chem. **197**, 341 [1879]; P. Chabrier u. S. H. Renard, Bull. Soc. chim. France **1949**, D 277.

⁶⁾ A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **2**, 645 [1869]; P. Jacobson, ebenda **19**, 1071 [1886]. ⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **64**, 2722 [1942].

⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 1238 [1877]; **11**, 503 [1878]; Liebigs Ann. Chem. **192**, 29 [1878].

Die Substanz löste sich nicht in Wasser und reagierte nur langsam darin. Erst beim Kochen setzte lebhaftere Rk. ein, und es schied sich ein fester Körper ab, der durch Misch-Schmelzpunkt als Benzanilid identifiziert wurde. Zum Vergleich wurde nach v. Braun und Pinkernelle³⁾ das Benzanilid-imidchlorid dargestellt, das dieselben Eigenschaften hatte. Mit Anilin wurde das *N,N'*-Diphenyl-benzamidin dargestellt, dessen Hydrochlorid erwies sich identisch mit dem Rk.-Produkt der obigen Substanz mit Anilin (Schmp. 266°, Misch-Schmp. 264°). In einem weiteren Versuch wurde das entweichende NO durch Absorption in einem Gemisch von n_{10} NaOH und 30-proz. H₂O₂ (4:1) und anschließendes Zurücktiteren mit n_{10} HCl quantitativ bestimmt. Da die Absorption nur relativ langsam erfolgte, mußte das Stickoxyd durch einen sehr schwachen Stickstoffstrom aus der Apparatur gedrückt und in mehreren Waschflaschen aufgefangen werden. Die Menge des entstandenen Stickoxyds betrug 70–80 Mol.-% der eingesetzten NOCl-Menge (nach Abzug des auf HCl entfallenden Säureanteils, der in einer anderen Probe der Absorptionslösung durch Ausfällen mit Silbernitrat und Auswägen des AgCl bestimmt wurde). Dies läßt darauf schließen, daß beide auf S. 1303 angeführten Zerfallsmechanismen des als Intermediärprodukt vermuteten HSNO nebeneinander vorliegen dürften.

Reaktion von Thioacetanilid mit NOCl: 17.4 ccm 1.64 *m* NOCl-Lösung in Äther (0.028 Mol) gab man unter Eiskühlung und unter Stickstoff tropfenweise in eine Lösung von 4.2 g Thioacetanilid (0.028 Mol) in 50 ccm Äther und ließ noch 6 Stdn. unter Kühlung stehen. Dabei bildeten sich zwei Schichten, die man getrennt in einen Überschuß Anilin eintropfen ließ. In lebhafter Rk. entstand Anilin-hydrochlorid. Beide Fraktionen wurden in viel warmer verd. Salzsäure aufgenommen, nach dem Erkalten mehrmals ausgeäthert und dann mit NaOH alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Öl, zur Hauptsache Anilin, wurde abgetrennt, und jedesmal nachgeäthert. Beide Fraktionen wurden vereinigt. Der Äther wurde i. Vak. abgedampft und das Anilin i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in verd. Salzsäure aufgenommen, die Lösung filtriert und ammoniakalisch gemacht. Ein weißlich-gelber Stoff fiel aus, der durch mehrfaches Umfällen aus Salzsäure und Ammoniak und schließlich durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser gereinigt wurde. Feine Kristallbüschel, Schmp. 130–131° (*N,N'*-Diphenyl-acetamidin 132°).

C₁₄H₁₄N₂ (210.3) Ber. N 13.26 Gef. N 13.23

Durch längeres Verseifen mit konz. Alkalilauge entsteht Anilin.

Reaktion von *N-n*-Butyl-thioacetamid mit NOCl: 70.0 ccm 1.5 *m* NOCl-Lösung (0.1 Mol) gab man unter guter Kühlung und unter Stickstoff tropfenweise in eine Lösung von 13 g (0.1 Mol) *N-n*-Butyl-thioacetamid, saugte nach beendeter Rk. die Ätherlösung ab und arbeitete das Rk.-Produkt analog wie in dem zuletzt beschriebenen Ansatz auf. Die Reinigung des Amidins gelang weder durch Umfällen aus Säure/Ammoniak noch durch Umkristallisation; daher wurde das Rohprodukt i. Vak. destilliert, Sdp.₂₅ 181–184°. Hellbraunes, aminartig riechendes Öl, das durch Lösen in Salzsäure und Ausfällen mit NH₃ gereinigt wurde; dann wurde in Äther gelöst, die Lösung getrocknet und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausfallende, noch etwas schmierige Salz wurde auf Ton abgepreßt und gut getrocknet. Schmp. 95–97° (Zers.). Die Verseifung ergab *n*-Butylamin.

N-Phenyl-*N'*-*n*-butyl-acetamidin-hydrochlorid

C₁₂H₁₈N₂ · 1/2 HCl (245.0) Ber. C 58.83 H 8.05 N 11.43 Cl 21.70

Gef. C 59.93 H 8.10 N 11.23 Cl 21.21

(Die Base hatte unter obigen Bedingungen mehr als die stöchiometrische Menge HCl aufgenommen.)

Reaktion von *N-n*-Butyl-thioacetamid mit N₂O₃: In 5 g *n*-Butyl-thioacetamid in 50 ccm Äther wurde bei guter Kühlung N₂O₃ eingeleitet. Alle Substanzen, auch das N₂O₃, wurden vorher sehr gut getrocknet. Bei 0° erfolgte sofort nach dem Beginn des Einleitens Schwefelabscheidung, bei –20° setzte diese erst nach ca. 30 Min. ein. Nachdem 3–4 Äquivalente N₂O₃ eingeleitet waren, wurde die Reaktionsmischung einige Stunden oder über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Dabei entwickelte sich stän-

dig NO. Das aus der Lösung Ausgefallene wurde abgetrennt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand bestand aus 4 g eines rosa-farbenen Öls von angenehmem Geruch, das als *N*-Nitroso-*N*-*n*-butyl-acetamid identifiziert wurde¹⁾.

Reaktion von Thiobenzanilid mit NOCl in Gegenwart von Pyridin: In eine Lösung von 8 g Thiobenzanilid (0.038 Mol) in 200 ccm Äther ließ man nach Zusatz von 4 g Pyridin (0.05 Mol) unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz 40 ccm $m/1$ NOCl in Äther eintropfen. Die ganze Apparatur war vorher mit Stickstoff gefüllt worden. Erst nach 2–3 Stdn. begann sich ein Niederschlag abzuscheiden, gleichzeitig entwickelte sich langsam NO. Nach Stehenlassen über Nacht bestand das Rk.-Produkt aus einer gelben äther. Lösung, einem darin ungelösten zähen Öl und einem festen, kristallinen Körper. Öl und Festkörper wurden von der Lösung abgetrennt, das Öl löste sich in Alkohol auf, der Festkörper war darin unlöslich. Das Öl zersetzte sich sowohl im „reinen“ Zustand als auch in alkoholischer Lösung unaufhörlich unter NO-Entwicklung und Abscheidung derselben festen Substanz, die schon im Rk.-Produkt anwesend war. Es war daher nicht möglich, es auf irgendeine Weise rein zu erhalten.

Der Niederschlag wurde durch Umkristallisation gereinigt (Benzol/Alkohol). Er enthielt etwas elementaren Schwefel und zur Hauptsache Bis-[α -phenylimino-benzyl]-sulfid, Schmp. 213–214°, das durch Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat nach M. Raffo und G. Rossi⁹⁾ identifiziert wurde. Auch aus der äther. Lösung wurde beim Abdampfen i. Vak. etwas von der oben beschriebenen öligen Substanz erhalten, aus der ebenso bei ständiger Zersetzung die oben angegebenen Substanzen entstanden. Außerdem wurde etwas Benzanilid und unumgesetztes Thiobenzanilid isoliert.

Insgesamt wurden aus 8 g Thiobenzanilid 5.5–6 g Bis-[α -phenylimino-benzyl]-sulfid gebildet. Der Rest des Rk.-Produktes bestand aus Benzanilid, wenig Schwefel und einer geringen Menge Harz.

Reaktion des Thiobenzanilids mit Amylnitrit: Eine Lösung von 3.1 g Thiobenzanilid in einem Überschuß von Amylnitrit wurde 2 Tage im Eisschrank stehen gelassen. Dabei schied sich eine große Menge eines krist. Stoffes aus, die abgesaugt wurde. Sie bestand aus ca. 1.2 g Benzanilid und 0.7 g Bis-[α -phenylimino-benzyl]-sulfid sowie einer kleinen Menge Schwefel. Der flüssige Anteil wurde im Pumpenvakuum bei 0° soweit wie möglich eingedampft, wobei noch eine weitere Menge Benzanilid auskristallisierte (ca. 0.4 g). Die Lösung konnte jedoch auf diese Weise nicht ganz vom Amylnitrit befreit werden. Eine evtl. vorhandene NO-haltige Verbindung konnte daher nicht nachgewiesen werden.

Reaktion von Thiobenzanilid mit Äthylnitrit: Eine Lösung von 3 g Thiobenzanilid in einem Überschuß von Äthylnitrit, das von allen Spuren N_2O_3 befreit und gut getrocknet worden war, wurde 24 Stdn. bei –20° sich selbst überlassen. Die krist. Substanz, die sich ausgeschieden hatte, wurde wie oben isoliert. Die Mengenverhältnisse von Benzanilid, dem Iminosulfid und Schwefel waren ähnlich wie bei obigem Versuch. Die Lösung hinterließ beim Abdampfen i. Vak. bei guter Kühlung einen festen, gelben Rückstand, der außer den schon erwähnten Substanzen nur noch eine Spur von Benzoesäure-äthylester enthielt. Es ließ sich keine Nitrosoverbindung nachweisen.

⁹⁾ Gazz. chim. ital. 45, 29 [1915]; vergl. auch H. Rivier u. Ch. Schneider, Helv. chim. Acta 3, 115 [1920]; S. Ishikawa, Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. [Tokyo] 3, 153; C. 1925 II, 2206.