

JOACHIM GOERDELER und HERBERT PORRMANN¹⁾Über *N*-Thioacyl-amidine, II²⁾

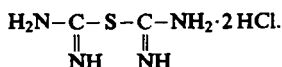
Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 4. August 1961)

Einige aliphatische und aliphatisch-aromatische Thioacylamidin-hydrochloride wurden in die freien Basen übergeführt, zu Thiodiazolen oxydiert bzw. durch saure Hydrolyse in Acylthioamide verwandelt.

In der I. Mitteil.²⁾ war die Darstellung der Hydrochloride neuer aliphatischer und aliphatisch-aromatischer *N*-Thioacyl-amidine (I) nach einem abgeänderten MATSUI-Verfahren (Nitril + Thioamid + HCl) beschrieben worden. Die Stabilität dieser Verbindungen ist nicht unbegrenzt. Bei längerem Lagern spalten sie Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff ab (die rein aromatischen nur HCl); weitaus am beständigsten ist das Hydrochlorid von Ie.

In Methanol zeigen alle schwache Lichtabsorption im Bereich von 420–475 m μ (log ϵ 1.5–2.4) und eine Hauptbande bei 275–360 m μ (log ϵ 3.4–4.4). Starke Banden im IR-Spektrum bei 1150–1300/cm möchten wir der C=S-Gruppe zuordnen³⁾. Bezeichnenderweise fehlen sie beim Bis-amidino-sulfid,



Die wäßrigen Lösungen reagieren sauer, aus ihnen können mit Hydrogencarbonat und Äther die freien Basen ausgeschüttelt werden.

R-C=N-C-R' NH ₂ S	a		b		c		d		e	
	I, a – e	R	CH ₃	CH ₃		C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ ·CH ₂	C ₆ H ₅ ·CH ₂		
	R'	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ ·NO ₂ (<i>p</i>)		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅				C ₆ H ₅ ·CH ₂

Die Struktur von I – ohne Berücksichtigung eventueller Tautomerien – wird u. a. durch Reaktion mit Diazomethan (Bildung von Methylmercaptan nach saurer Hydrolyse) bestätigt. Im Gegensatz zu den rein aromatischen Verbindungen zerfallen die aliphatischen Basen oft bereits beim Entfernen des Lösungsmittels; die hellgelben Kristalle von Ie verwandeln sich z. B. im Verlauf weniger Stunden in einen Brei von Nitril und Thioamid:



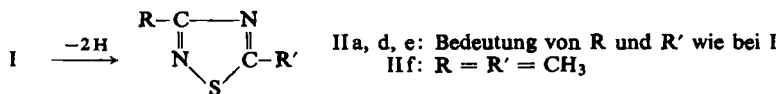
¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. PORRMANN, Univ. Bonn 1960.

²⁾ I. Mitteil.: J. GOERDELER und H. PORRMANN, Chem. Ber. **94**, 2856 [1961].

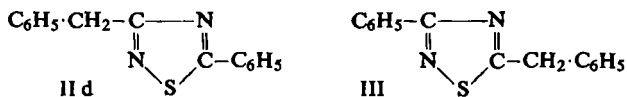
³⁾ Vgl. L. J. BELLAMY, The infra-red Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co., London 1958.

Die aliphatisch-aromatischen freien Basen zerfallen langsamer, Thiobenzoylacetamidin z. B. spaltet erst nach ca. 10–12 Stdn. merklich Thiobenzamid ab. Mit Hilfe dieser spontanen Zerlegung wurde bei allen gemischten Verbindungen die Konstitution gesichert. Das ist notwendig, da die Synthese nicht eindeutig verläuft²⁾.

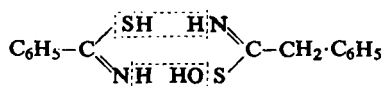
Unter dem Einfluß milder Oxydationsmittel gehen die Verbindungen I, wie bereits M. MATSUI⁴⁾ und S. ISHIKAWA⁴⁾ bei rein aromatischen Vertretern erkannten, in Derivate des 1.2.4-Thiodiazols über:



Das so erhaltene II f ist identisch mit einem Präparat, das H. W. HAMMEN⁵⁾ unabhängig aus 3-Methyl-5-chlor-thiodiazol hergestellt hatte⁶⁾. IIe stimmt in seinem Schmelzpunkt überein mit einem von A. BERNTHSEN⁷⁾ in geringer Ausbeute aus Phenylthioacetamid + Jod erhaltenen Produkt. II d erwies sich als identisch mit einer Verbindung, der R. KITAMURA⁸⁾ die isomere Struktur III zugeordnet hatte:



Der japanische Autor gelangte zu ihr durch Reaktion von Thiobenzamid mit Phenylthioacetamid-*S*-oxyd⁹⁾, die er wie folgt deutete:



Diese Interpretation und damit die Struktur III dürfte nicht zutreffen: das *S*-Oxyd dient nur als Imidoacylierungsmittel, indem es den SO-(bzw. SOH-)Rest abspaltet. Es ist danach vergleichbar den Imidchloriden (bzw. dem System Nitril + HCl), die Synthese verläuft in der 1. Phase also entsprechend wie die in dieser Reihe behandelte.

Wir möchten darauf hinweisen, daß W. WALTER¹⁰⁾ vor kurzem übereinstimmende Auffassungen im Zusammenhang mit Umsetzungen des Thioacetamid-*S*-oxyds geäußert hat.

Das Auftreten von Thiodiazolen bei der Einwirkung mancher anderer „Oxydations“-Mittel (Halogen, Schwefelchloride u. ä.) auf Thioamide oder Thioharnstoffe¹¹⁾

4) Literaturnachweis in der I. Mitteil. 5) Dissertat. Univ. Bonn 1959.

6) Die gleiche Substanz bildet sich nach W. WALTER, Liebigs Ann. Chem. 633, 49 [1960], auch aus Thioacetamid-*S*-oxyd.

7) Liebigs Ann. Chem. 184, 310 [1876]. 8) J. pharmac. Soc. Japan 58, 246 [1938].

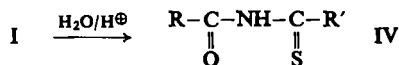
9) Die Ausbeute betrug beim Nacharbeiten dieses nur sehr knapp beschriebenen Verfahrens ca. 4% (Einzelheiten s. Versuchsteil).

10) Liebigs Ann. Chem. 633, 49 [1960].

11) Zusammenstellung in A. WEISSBERGER, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. IV (L. L. Bambas), Interscience Publ., New York 1952.

deutet im übrigen darauf hin, daß hier den Thioamid-*S*-oxyden analoge Zwischenstufen eine Rolle spielen.

Milde Einwirkung von wäßrigen Säuren auf I oder I-Hydrochloride führt zunächst zur Hydrolyse der endständigen Amino-(bzw. Imino-)Gruppe:



Diese Tatsache scheint den früheren Bearbeitern der Stoffklasse entgangen zu sein. Man kommt so in einfacher Weise und oft guter Ausbeute zu *N*-Acyl-thioamiden, von denen eine größere Anzahl kürzlich anders (durch Acylierung von Thiobenzamid) synthetisiert wurde¹²⁾.

Der hier gefundene Weg scheint den oben genannten in recht glücklicher Weise zu ergänzen. Es war z. B. bisher nicht möglich, Benzoylthiobenzamid nach Einwirkung von Benzoylchlorid auf Thiobenzamid zu isolieren, da die Reaktion in der Hauptsache eine andere Richtung nimmt^{12,13)}. Die neue Methode liefert es dagegen in über 80% Ausbeute.

Ferner gelingt nach Untersuchungen von W. WALTER¹⁰⁾ eine Acetylierung des Thioacetamids mit Acetanhydrid oder mit Thioacetamid-*S*-oxyd¹⁴⁾ nur in schlechter Ausbeute (6% im letzten Fall); bei Anwendung der hier beschriebenen Methode erhielten wir ein Mehrfaches.

Wesentlich bei diesen Umsetzungen ist es, die Hydrolyse-Bedingungen mild genug zu wählen, da sonst die nächsten Abbaustufen in Erscheinung treten. Letztere sind nicht einheitlich. Thiobenzoyl-acetamidin ergab z. B. bei fortgesetzter Einwirkung von Salzsäure Thiobenzamid, andererseits wurde bei Thiobenzoyl-benzamidin Dibenzoylamin nachgewiesen. Es wiederholt sich hier also die gleiche „Zweigleisigkeit“¹⁵⁾, wie sie schon früher¹²⁾ bei Hydrolyse, Alkohololyse und Aminolyse der Acyl-thioamide beobachtet wurde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁶⁾

1. *N*-Thioacyl-amidine (I): 10 mMol Thioacylamidin-hydrochlorid²⁾ wurden mit 50 ccm Äther überschlachtet und unter Zusatz von 10 ccm 1.0*n* NaHCO₃ ausgeschüttelt. Die abgetrennte wäßrige Phase wurde erneut mit trockenem Äther bis zur Farblosigkeit extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers aus den mit Na₂SO₄ getrockneten Extrakten konnte so die freie Base erhalten werden, die eventuell chromatographisch (Kieselgel 0.2 mm) gereinigt wurde. Im Falle des Thioacetyl-acetamidin-hydrochlorids wurde nach dem Abdampfen des Äthers nur Thioacetamid gefunden.

12) J. GOERDELER und H. HORSTMANN, Chem. Ber. 93, 663, 671 [1960].

13) L. MUSAJO und V. AMORUSO, Gazz. chim. ital. 67, 301 [1937].

14) W. WALTER deutete die Bildung des *N*-Acetyl-thioacetamids mit diesem Reagens mit der Umlagerung von Acetyl-isothioacetamid oder der Hydrolyse eines intermediären I-Hydrochlorids (R, R' = CH₃). Unsere Versuche an den isolierten Verbindungen stützen letztere Auffassung.

15) Vgl. hierzu auch D. A. PEAK, J. chem. Soc. [London] 1952, 215.

16) Die Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop bestimmt, Zersetzungspunkte auf der Kofler-Heizbank 3 Sek. nach dem Aufstreuen.

Tab. 1. Thioacyl-amidine I, a—e

Verb.	Ausb. (%)	Charakteristik	Analyse
a	75	Rotes Öl, 8—12 Stdn. beständig	*)
b	74	Rote Kristalle, Schmp. 142°, beständig	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S (223.3) Ber. N 18.82 S 14.37 Gef. N 18.31 S 14.38
c	68	Rotes Öl, 10—12 Stdn. beständig	*)
d	74	Rotbraunes Öl, 11—15 Tage beständig	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S (254.4) Ber. N 11.02 S 12.61 Gef. N 11.20 S 12.86
e	89	Hellgelbe Prismen, Schmp. 56°, 10—14 Stdn. beständig	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S (268.4) Ber. N 10.44 S 11.95 Gef. N 10.37 S 11.64

*) Ia und Ic konnten nicht analysenrein erhalten werden. Sie wurden durch ihre reversible Umwandlung in die Hydrochloride identifiziert.

2. *Thiodiazole (II)*: 10 mMol *I-Hydrochlorid* wurden in 25 ccm Methylenchlorid mit 10 ccm 1*n* Hydrogencarbonat verrührt und unter Eiskühlung und gutem Rühren innerhalb von etwa 20 Min. tropfenweise mit 20 mMol (2.54 g) Jod in 50 ccm Methylenchlorid versetzt. Währenddem wurden anteilweise weitere 20 mMol Hydrogencarbonatlösung zugegeben. Die abgetrennte, organ. Schicht wurde nach Trocknen mit Na₂SO₄ i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die erhaltenen Kristalle wurden evtl. chromatographisch (Al₂O₃, Woelm I, neutral) mit Methylenchlorid gereinigt.

Tab. 2. 1.2.4-Thiodiazole II

Verb.	Ausb. (%)	Charakteristik	Analyse
a	70	Stäbchen, Schmp. 50°	C ₉ H ₈ N ₂ S (176.2) Ber. N 15.90 Gef. N 15.82
d ¹⁷⁾	76	Nadeln, Schmp. 77° ⁸⁾	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S (252.3) Ber. N 11.10 S 12.71 Gef. N 11.12 S 12.70
e	84	Blättchen, Schmp. 41° ⁷⁾	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S (266.4) Ber. N 10.52 S 12.04 Gef. N 10.60 S 11.96

a) *3.5-Dimethyl-1.2.4-thiodiazol (IIf)*: Einer Mischung von 50 mMol (7.6 g) *Thioacetylacetamidin-hydrochlorid*²⁾, 100 ccm Äther, 150 mMol (12.5 g) Natriumhydrogencarbonat und 50 ccm Wasser ließ man unter Eiskühlung und gutem Rühren eine Lösung von 100 mMol (12.7 g) Jod in 150 ccm Äther zutropfen. Die Tropfgeschwindigkeit wurde nach der Jodentfärbung geregelt. Die Reaktion war nach rund 80 Min. beendet, nachdem 91 % der theoretisch erforderlichen Menge Jod zugegeben war. Die wäbr. Schicht wurde abgetrennt und zweimal mit je 50 ccm Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte mit Na₂SO₄ gut getrocknet

¹⁷⁾ Die Vergleichssubstanz wurde nach KITAMURA⁸⁾ durch Erhitzen einer Mischung von 1.37 g Thiobenzamid und 1.67 g Phenylthioacetamid-S-oxyd (30 Min., 115°) dargestellt. Hierbei entstanden 6 mg Schwefelwasserstoff, die mit Stickstoff übergetrieben und als Cadmiumsulfid bestimmt wurden. Das rotbraune Reaktionsprodukt ließ nach Extrahieren mit heißem Petroläther 0.45 g unverändertes Thiobenzamid zurück. Die gewünschte Substanz wurde aus dem Petrolätherextrakt durch Chromatographie an Al₂O₃ gewonnen. Hierbei blieb Thiobenzamid in der Säule; weitere, z. T. farbige Zonen deuteten auf den komplexen Charakter des Gemisches. Der *R_F*-Wert des Thiodiazols im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Benzol) betrug ca. 0.6. — Die Identität der Präparate wurde durch Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum erwiesen.

und mit einer Fraktionierkolonne langsam destilliert. Aus dem Rückstand wurde bei 112 bis 113 Torr ein zwischen 85 und 86.5° übergehendes Destillat gewonnen. Die Identität der Verbindung mit der von H. W. HAMMEN⁵⁾ aus 3-Methyl-5-chlor-1.2.4-thiodiazol hergestellten wurde durch Vergleich der IR-Spektren sichergestellt. Ausb. 3.0 g (53 % d. Th.).

3. *N*-Thioacyl-amide (IV)

a) *N*-Thioacetyl-acetamid: Die gelbe Lösung von 10 mMol (1.52 g) *Thioacetyl-acetamidin-hydrochlorid*²⁾ in 30 ccm Wasser wurde in einem offenen Gefäß aufbewahrt und nach 3 Stdn. mit 20 ccm Äther überschichtet. Bald danach begann die Abscheidung von gelben Blättchen an der Gefäßwandung oberhalb der Ätherschicht. Die so nach 28 Stdn. isolierte Substanz wurde aus Äther umkristallisiert. Ausb. 0.33 g (28 % d. Th.). Rhombische, gelbe Blättchen, Schmp. 60° (Lit.¹⁰⁾: 62°).

b) *N*-Thiobenzoyl-benzamid: 5 mMol (1.38 g) *Thiobenzoyl-benzamidin-hydrochlorid*²⁾ wurden in 60 ccm Wasser/Aceton (1:1) gelöst und etwa 5 ccm 2*n* HCl zugesetzt. Aus der bei Normaltemperatur offen aufbewahrten Mischung kristallisierten über Nacht tiefrote, grobe Kristalle aus. Sie wurden abgetrennt, aus heißem Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert und im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet. Ausb. 1.00 g (83 % d. Th.). Granatrote Rhomben, Schmp. 119°.

$C_{14}H_{11}NOS$ (241.3) Ber. N 5.81 S 13.29 Gef. N 5.94 S 13.51

c) *N*-Thiophenacetyl-phenylacetamid: Analog 3b). Ausb. 83 %, gelbe Nadeln, Schmp. 82°.

$C_{16}H_{15}NOS$ (269.4) Ber. N 5.20 S 11.91 Gef. N 5.33 S 11.72

Weiter wurden analog dargestellt:

N-Thiobenzoyl-acetamid, Ausb. 56 %, tiefrote Rhomben, Schmp. 103° (Lit.¹²⁾: 105°),

N-Thiobenzoyl-propionamid, Ausb. 43 %, violettstichig-rote Blättchen, Schmp. 107° (Lit.¹²⁾: 108°),

N-Thiobenzoyl-phenylacetamid, Ausb. 57 %, gelbe Schuppen, Schmp. 108°, bzw. hellrote Nadeln, Schmp. 114° (Lit.¹²⁾: 114°). Beide Modifikationen fallen nebeneinander an, wenn man das Rohprodukt aus Tetrachlormethan umkristallisiert.