

JOACHIM GOERDELER und KLAUS STADELBAUER †¹⁾Über *N*-Acyl-thioacetamide

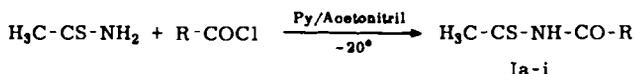
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 3. Dezember 1964)

Thioacetamid läßt sich mit einwertigen und längerkettigen zweiwertigen Säurechloriden in guten Ausbeuten *N*-acylieren; mit aromatischen Säurechloriden treten daneben Eliminierungsreaktionen auf. Phthalsäure-dichlorid setzt sich zu *N*-Thioacetyl-phthalimid um.

In einer ausführlichen Studie haben J. GOERDELER und H. HORSTMANN²⁾ die Acylierung von Thiobenzamid untersucht; die Ergebnisse regten zu einer Erweiterung auf das aliphatische Gebiet an. Hier waren bekannt: 1. die Benzoylierung von Thioformamid³⁾, die primär zu einem *S*-Benzoyl-isothioformamid führte; 2. die Acetylierung von Thioacetamid mit Acetylchlorid⁴⁾ zu einem instabilen gelben Produkt, das als Anlagerungsverbindung aufgefaßt wurde; 3. die Acetylierung von Thioacetamid mit Acetanhydrid^{5,6)} zum *N*-Acetyl-thioacetamid (Ausb. 41 %).

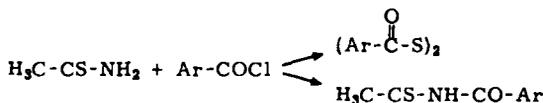
Unsere Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß Thioacetamid sich mit aliphatischen, einwertigen Säurechloriden bei ausgewählten Bedingungen fast quantitativ und einheitlich umsetzt:



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉	tert.-C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁	C ₆ H ₅ CH ₂

Ohne Pyridin sind höhere Temperaturen erforderlich, wobei in verschiedenen Mengen ein rotes Öl (bisacyliertes Thioamid?) als Nebenprodukt auftritt.

Uneinheitlich ist dagegen das Ergebnis mit aromatischen Säurechloriden. Hier treten (im einzelnen nicht weiter untersuchte) Eliminierungsreaktionen in den Vordergrund, kenntlich am Auftreten entsprechender Diacyldisulfide:



- a: Ar = C₆H₅ (21%)
 b: Ar = (*p*)Cl-C₆H₄ (27%)
 c: Ar = (*p*)O₂N-C₆H₄ (26%)
- IIa-c

¹⁾ Auszug aus der Diplomarb. K. STADELBAUER, Univ. Bonn 1963.

²⁾ Chem. Ber. **93**, 663, 671 [1960].

³⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. SEIZ, Chem. Ber. **90**, 1837 [1957].

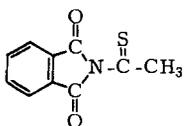
⁴⁾ C. V. JÖRGENSEN, J. prakt. Chem. [2] **66**, 46 [1902].

⁵⁾ W. WALTER, Liebigs Ann. Chem. **633**, 49 [1960].

⁶⁾ J. SANDSTRÖM, Acta chem. scand. **17**, 678 [1963].

Das Bild ist also ganz ähnlich wie beim Thiobenzamid²⁾, nur kommen dort bei der Acylierung mit Benzoylchlorid einerseits und Nitrobenzoylchlorid andererseits die Unterschiede stärker heraus. Auch hier läßt sich eine Deutung für die Anomalien finden, wenn man primär eine *S*-Acylierung annimmt, der entweder Eliminierung oder Umlagerung zur *N*-Acyl-Verbindung folgt. Doch muß gesagt werden, daß keiner unserer Ansätze (z. B. auch nicht als Thioacetamid und Acetylchlorid in Äther ohne Base wochenlang bei 5° standen) die Zwischenexistenz eines *S*-Acyl-isothioamids in Substanz zeigte. Thioformamid³⁾ scheint danach ein Sonderfall zu sein.

Dicarbon säure-dichloride geben, je nach Kettenlänge, mit Thiobenzamid Heterocyclen oder offenkettige Verbindungen²⁾. Die Reaktionsprodukte dieser Acylchloride mit Thioacetamid sind meist viel instabiler; es resultieren oft nur braune Schmierensubstanzen*. Nur mit Phthalsäure-, Glutarsäure- und Adipinsäure-dichlorid gelang die Isolierung kristalliner Verbindungen der folgenden Konstitutionen:



III

IVa: $n = 3$ b: $n = 4$

Die Acyl-thioacetamide der Typen I, II und IV bilden gelbe, die Verbindung III rosa Kristalle. Die angegebenen Konstitutionen werden durch die IR-Spektren bestätigt (vgl. auch l. c.²⁾) (keine OH- oder SH-Bande; NH bei 3390/cm in CCl_4). Unterhalb von 2000/cm besitzen I, II und IV vier starke Banden (in Klammern Banden entsprechender *N*-acylierter Thiobenzamide⁷⁾):

1) 1710–1735 (1680–1730): $\nu\text{C}=\text{O}$ 2) um 1470 (1525): $\text{C}-\text{N}$ oder δNH 3) 1270–1300 (1225–1260): $\nu\text{C}-\text{N}$ 4) 1090–1170 (1130–1215): $\nu\text{C}-\text{S}$

Die Farbigkeit der Verbindungen verursacht die Thiongruppe, die Anlaß zu Vorbanden ($n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen) gibt. In der Tabelle sind einige schon früher hergestellte Verbindungen zum Vergleich herangezogen worden.

Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß die Vorbande kaum abhängig ist vom Lösungsmittel (das hatte bereits J. SANDSTRÖM⁶⁾ bei ähnlichen Verbindungen festgestellt und gedeutet) und vom Rest R' in $\text{R}-\text{CS}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}'$. Starke Wirkung geht dagegen vom Rest R aus (bathochrome Verschiebung um etwa 40 μ bei Austausch von Alkyl gegen Phenyl). Eine Verdopplung der Acylgruppe (wie bei den letzten drei Verbindungen der Tabelle) gibt einen bathochromen Effekt von 60–70 μ . Hier ist also sehr deutlich zu beobachten, wie eine Verringerung der (mesomeren) Elektronenzufuhr zur Thiongruppe die Lichtabsorption zu längeren Wellen verschiebt.

* *Anm. b. d. Korr.*: Neuerdings hat H. SCHENK (Bonn) aus Thioacetamid und Oxalylchlorid 2-Methylen-thiazolidindion-(4.5) erhalten.

⁷⁾ Dissertat. H. HORSTMANN, Univ. Bonn 1959.

Elektronenspektren⁸⁾

Verbindung	Lösungsmittel	λ_{\max} in μm (log ϵ)
<i>N</i> -Isobutyrylthioacetamid	Methanol	433 (1.51) 290 (4.06) 240 (3.82)
	Heptan	436 (1.62) 285 (4.15) 238 (3.90)
<i>N</i> -Benzoylthioacetamid	Methanol	434 (1.60) 290 (4.18) 240 (3.93)
	Heptan	435 (1.72) 285 (4.27) 236 (3.98)
<i>N</i> -Acetylthiobenzamid ²⁾	Methanol	476 (2.19) 298 (3.94) 268 (3.96) 246 Sch. (3.84) 218 Sch. (3.87)
	CCl_4 ⁷⁾	470 (2.24); im kurzwelligen Bereich nicht gemessen
<i>N</i> -Benzoylthiobenzamid ⁹⁾	Methanol	485 (2.20) 320 (3.92) 280 (4.09) 246 (4.13)
	Dioxan	495 (1.67) 325 (3.91) 288 (4.06) 235 (4.13)
	Heptan	320 Sch. (3.92) 285 (4.11) 243 (4.14); im langwelligen Bereich nicht gemessen
<i>N</i> -Thioacetylphthalimid	Methanol	490 (1.55) 288 (4.16) 205 (4.27)
	Dioxan	495 (1.60) 278 (4.20) 219 (4.43)
	Heptan	273 (4.15) 239 Sch. (4.05) 219 (4.48); im langwelligen Bereich nicht gemessen
<i>N</i> -[Thio- <i>p</i> -toluyl]phthalimid ²⁾	Methanol	535 (2.04) 340 (4.13) 288 (4.06) 229 (4.36) 213 (4.46)
	Dioxan	540 (2.07) 360 (3.94) 340 (4.27) 288 (4.09) 225 (4.45) 210 (4.48)
	Heptan	336 (4.23) 285 (3.95) 228 (4.40) 213 (4.51); im langwelligen Bereich nicht gemessen
<i>N</i> -Thiobenzoylsuccinimid ²⁾	Methanol ⁷⁾	545 (1.83) 323 (4.27) 227 (3.87)

Die Verbindungen sind mit Ausnahme von Ia lange haltbar. Ihr Schwefel ist leicht zu entfernen: Mit Silber-Ionen (in Aceton/Wasser) fällt sofort Silbersulfid aus, in der Lösung bleiben die entsprechenden *N*-Acyl-acetamide (Versuche mit Ia und III).

⁸⁾ Wir danken Fräulein R. GÜLL für die Anfertigung dieser Spektren.

⁹⁾ J. GOERDELER und H. PORRMANN, Chem. Ber. 95, 627 [1962].

Natronlauge gibt bei schnellem Arbeiten farblose Salze, aus denen Kohlendioxyd die Ausgangsverbindungen regeneriert; längere Einwirkung führt — ebenso wie heißes Wasser — zu Hydrolyse.

KLAUS JÖRG STADELBAUER ist am 4. September 1963 gestorben; zusammen mit seinen Kommilitonen und Freunden betraure ich den Tod dieses jungen und versprechenden Kollegen.

J. Goerdeler

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt, letztere 3 Sek. nach dem Aufstreuen der Substanz.

1. *N*-Acetyl-thioacetamid (*Ia*): Eine Aufschlammung von 20 mMol Thioacetamid (1.5 g) und 20 mMol absol. Pyridin (1.58 g) in 10 ccm absol. Acetonitril wurde bei -20° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 20 mMol Acetylchlorid (1.57 g) in 10 ccm absol. Acetonitril versetzt. Die sofortige Gelbfärbung verstärkte sich rasch. Nach beendeter Zugabe (30 Min.) war alles Thioacetamid in Lösung gegangen. Es wurde noch 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt, dann vom Lösungsmittel i. Vak. (Badtemp. ca. 30°) so weit wie möglich befreit. Der Kristallbrei wurde mit 2.5 ccm Wasser und 30 ccm Äther aufgenommen. Nach kräftigem Durchschütteln trennte man die orangegelben Schichten und extrahierte mehrmals mit Äther, bis dieser nur noch schwach gelb gefärbt war. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über CaSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 2.2 g (94%). Aus heißem Tetrachlormethan unter Zusatz von wenig Petroläther gelbe Kristalle, Schmp. 62° (Lit.^{5,6}): 62° .

2. *N*-Acetyl-acetamid: 2.0 mMol *N*-Acetyl-thioacetamid (235 mg) in 1 ccm Aceton wurden in einem Guß mit einer Lösung von 4.0 mMol Silbernitrat (0.68 g) in 1 ccm Wasser vereinigt. Sofort fiel unter stark exothermer Reaktion Silbersulfid aus. Die filtrierte Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mehrmals ausgeäthert. Beim Eindampfen der vereinigten äther. Extrakte erhielt man einen farblosen Rückstand; aus Cyclohexan/Benzol farblose Nadeln, Schmp. 77° (keine Depression mit authent. *N*-Acetyl-acetamid¹⁰).

3. *N*-Propionyl-thioacetamid (*Ib*): Darstellung analog 1. aus 20 mMol Propionylchlorid (1.85 g). Ausb. 2.4 g (92%), aus Tetrachlormethan/Petroläther grobe gelbe Spieße, Schmp. 67.5° (geringe Zers.).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NOS}$ (131.2) Ber. N 10.65 S 24.46 Gef. N 10.49 S 24.83

4. *N*-Butyryl-thioacetamid (*Ic*): Darstellung analog 1. aus 20 mMol Buttersäurechlorid (2.13 g). Ausb. 2.3 g (79%), aus heißem Petroläther (Sdp. $100-140^{\circ}$) lange gelbe Spieße, Schmp. 58.5° (Zers.), die sich im Laufe der Zeit zersetzen.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NOS}$ (145.2) Ber. N 9.64 S 22.10 Gef. N 9.86 S 21.80

5. *N*-Isobutyryl-thioacetamid (*Id*): Darstellung analog 1. aus 20 mMol Isobutyrylchlorid (2.13 g) bei 0° . Ausb. 2.8 g (96%) gelbe Nadeln (aus Cyclohexan), Schmp. 72.5° .

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NOS}$ (145.2) Ber. N 9.64 S 22.10

Gef. N 9.87 S 22.27 Mol.-Gew. 141, 153 (kryoskop. in Dioxan)

6. *N*-Valeryl-thioacetamid (*Ie*): Darstellung analog 1. aus 20 mMol *n*-Valeriansäurechlorid (2.41 g). Ausb. 3.1 g (97%) hellgelbe, verfilzte Nadeleichen (aus Tetrachlormethan/Petroläther), Schmp. 36.5° (geringe Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOS}$ (159.3) Ber. N 8.77 S 20.08 Gef. N 8.93 S 20.08

¹⁰ A. W. TITHERLEY, J. chem. Soc. [London] 1901, 79, 411.

7. *N-Trimethylacetyl-thioacetamid (If)*: Darstellung analog 1. aus 20 mMol *Trimethylacetylchlorid* (2.41 g). Ausb. 2.85 g (90%) gelbe Kristalle (aus Petroläther Sdp. 100–140°), Schmp. 61° (Zers.).

$C_7H_{13}NOS$ (159.3) Ber. N 8.77 S 20.08 Gef. N 9.18 S 20.14

8. *N-Lauroyl-thioacetamid (Ig)*: Darstellung analog 1. aus 20 mMol *Laurinsäurechlorid* (4.38 g). Ausb. 4.65 g (90%) hellgelbe, feine Nadeln (aus Tetrachlormethan), Schmp. 61°.

$C_{14}H_{27}NOS$ (257.4) Ber. N 5.45 S 12.43 Gef. N 5.53 S 12.38

9. *N-Palmitoyl-thioacetamid (Ih)*: Darstellung analog 1. aus 20 mMol *Palmitinsäurechlorid* (5.5 g) bei 20°. Nach beendeter Zugabe des Säurechlorids wurde 15 Min. auf 65° erwärmt, wobei sich der gebildete hellgelbe Niederschlag löste. Nach dem Erkalten wurde in 150 ccm Eiswasser eingerührt; die sich dabei abscheidenden Flocken wurden abgesaugt und getrocknet. Ausb. 5.5 g (88%). Nach Filtrieren in Methylenchlorid durch eine Kieselgelsäule hellgelbe, paraffinähnliche Plättchen, Schmp. 74°.

$C_{18}H_{35}NOS$ (313.6) Ber. N 4.47 S 10.21 Gef. N 4.76 S 10.50

10. *N-Phenylacetyl-thioacetamid (Ii)*: Darstellung analog 1. aus 20 mMol *Phenyllessigsäurechlorid* (3.1 g) bei 0°. Ausb. 3.7 g (96%). Nach Filtrieren in Methylenchlorid durch eine Kieselgelsäule gelbe Plättchen, Schmp. 103° (geringe Zers.).

$C_{10}H_{11}NOS$ (193.7) Ber. N 7.26 S 16.62 Gef. N 7.22 S 16.24

11. *N-Benzoyl-thioacetamid (IIa)*: Darstellung analog 1. aus 100 mMol *Thioacetamid* (7.5 g), 100 mMol absol. Pyridin (7.9 g) und 100 mMol *Benzoylchlorid* (14 g) in 60 ccm absol. Acetonitril bei –25°. Nach dem Zusammengeben wurde 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und das zurückbleibende, orangebraune Öl in 30 ccm Wasser und 40 ccm Äther aufgenommen. Nach kräftigem Durchschütteln extrahierte man die wäbr. Phase noch mehrmals. Beim Einengen der vereinigten äther. gelben Extrakte schied sich große Mengen einer farblosen Substanz vom Schmp. 134° (keine Depression mit authent. Dibenzoyldisulfid) aus, die abgesaugt und mit wenig Äther von der anhaftenden gelben Lösung befreit wurden. Das gelbe Filtrat wurde zur Abtrennung vom restlichen Dibenzoyldisulfid in Methylenchlorid durch eine Kieselgelsäule (Merck, 0.02–0.5 mm Korngröße, 70 cm Länge) geschickt und die gelbe Fraktion so weit eingedampft, daß sich die ersten Kristalle abschieden; dann ließ man erkalten. Ausb. 3.8 g (21%) lange, gelbe Spieße (aus Cyclohexan), Schmp. 78°.

C_9H_9NOS (179.2) Ber. N 7.82 S 17.86 Gef. N 7.98 S 17.95

12. *N-[p-Chlor-benzoyl]-thioacetamid (IIb)*: Darstellung analog 1. aus 40 mMol *Thioacetamid* (3.0 g), 40 mMol absol. Pyridin (3.16 g) und 40 mMol *p-Chlor-benzoylchlorid* (7.0 g) in absol. Acetonitril bei 20°. Beim Zusammengeben bildete sich ein gelblicher Niederschlag, vorwiegend aus Disulfid bestehend und auch durch kurzzeitiges Erwärmen auf 60° nicht völlig in Lösung zu bringen. Nach dem Erkalten und Einrühren in 200 ccm Eiswasser fiel ein Gemisch von farblosen Nadeln (Schmp. 127°, keine Depression mit authent. *p.p'*-Dichlor-dibenzoyldisulfid) und gelbem *N-[p-Chlor-benzoyl]-thioacetamid* aus. Man löste in Äther, unterschichtete mit Wasser und versetzte bei 0° tropfenweise unter Umschütteln so lange mit *n* NaOH, bis die gelbe Farbe des Äthers verschwunden war. Nach Abtrennen der wäbr. Phase und erneutem Überschichten mit reinem Äther wurde CO₂ eingeleitet und die gewünschte Verbindung in den Äther geschüttelt (die ganze Operation mußte rasch und stets bei 0° erfolgen, um größere Substanzverluste infolge von Hydrolyse hintanzuhalten). Beim Einengen der äther. Lösung schied sich *IIb* in gelben Kristallen aus. Ausb. 2.3 g (27%) tiefgelbe Kristalle (aus Cyclohexan), Schmp. 100.5°.

C_9H_8ClNOS (213.7) Ber. N 6.56 S 15.03 Gef. N 6.45 S 15.16

13. *N*-[*p*-Nitro-benzoyl]-thioacetamid (*IIc*): Darstellung analog 1. aus 40 mMol *Thioacetamid* (3.0 g), 40 mMol absol. Pyridin (3.16 g) und 40 mMol *p*-Nitro-benzoylchlorid (7.42 g) in 30 ccm absol. Acetonitril bei -25° . Man ließ 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen und goß dann die gelbe Suspension langsam in 200 ccm Eiswasser. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und mehrmals mit wenig heißem Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, so daß fast farblose, leicht gelbstichige Kristalle (Schmp. 214.5° ; keine Depression mit authent. 4,4'-Dinitro-dibenzoyldisulfid) zurückblieben. Die vereinten, intensiv gelben Extrakte wurden eingedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid durch eine Kieselgelsäule filtriert. Ausb. 2.35 g (26%) tiefgelbes, kristallines Pulver (aus Methylenchlorid oder Tetrachlormethan), Schmp. 108° (geringe Zers.).

$C_9H_8N_2O_3S$ (224.2) Ber. N 12.46 S 14.26 Gef. N 12.27 S 14.54

14. *N*-Thioacetyl-phthalimid (*III*): 20 mMol *Phthaloylchlorid* (4.06 g) in 10 ccm absol. Acetonitril ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren im Verlauf von 210 Min. zu einer Lösung von 20 mMol *Thioacetamid* (1.5 g) und 40 mMol Pyridin (3.16 g) in 10 ccm absol. Acetonitril tropfen, rührte weitere 3 Stdn. und trug das Gemisch schließlich in 150 ccm Eiswasser ein. Die abgeschiedene rötliche Substanz wurde 2 mal mit wenig heißem Methanol ausgezogen. Aus den vereinten Extrakten schieden sich beim Erkalten rote Kristalle ab. Ausb. 3.2 g (78%) rosafarbene, glimmerartig schimmernde Blättchen (aus Cyclohexan), Schmp. $127-129^{\circ}$ (Zers.).

$C_{10}H_7NO_2S$ (205.2) Ber. N 6.83 S 15.61

Gef. N 6.96 S 15.26 Mol.-Gew. 185 (kryoskop. in Dioxan)

15. *N*-Acetyl-phthalimid: 0.5 mMol *N*-Thioacetyl-phthalimid (0.1 g) in 2 ccm Aceton wurden mit einer Lösung von 1 mMol *Silbernitrat* (0.17 g) in 2 ccm Wasser versetzt. Augenblicklich fiel *Silbersulfid* aus. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt hinterließ nach Abdampfen einen gelblichen Rückstand, aus Äthanol Schmp. 136° (keine Depression mit authent. *N*-Acetyl-phthalimid).

16. *N,N'*-Bis-thioacetyl-glutarsäure-diamid (*IVa*): 40 mMol *Thioacetamid* (3.0 g), 40 mMol Pyridin (3.16 g) und 18 ccm absol. Acetonitril wurden bei Raumtemperatur im Verlauf von 2 Stdn. unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 20 mMol *Glutarsäure-dichlorid* (3.38 g) in 10 ccm absol. Acetonitril versetzt. Man ließ dann 3 Stdn. stehen und trug die orangefarbene Lösung in 150 ccm Eiswasser ein. Es schieden sich 3.2 g Rohprodukt ab (65%). Feine gelbe Nadelchen (aus Aceton), Schmp. $184-186^{\circ}$ (Zers.).

$C_9H_{14}N_2O_2S_2$ (246.4) Ber. N 11.38 Gef. N 11.26

17. *N,N'*-Bis-thioacetyl-adipinsäure-diamid (*IVb*): Wie vorstehend aus 40 mMol *Thioacetamid* (3.0 g), 40 mMol Pyridin (3.16 g) und 20 mMol *Adipinsäure-dichlorid* (3.66 g) in 35 ccm absol. Acetonitril. Nach beendeter Zugabe hatte sich eine gelbe Suspension gebildet, die in 150 ccm Eiswasser eingerührt wurde. Es schieden sich hellgelbe Flocken ab, aus Aceton Ausb. 3.4 g (65%). Hellgelbes kristallines Pulver, Schmp. $193-196^{\circ}$ (Zers.).

$C_{10}H_{16}N_2O_2S_2$ (260.4) Ber. N 10.76 Gef. N 10.62