

CCA-362

547.298.07

*Originaler wissenschaftlicher Beitrag*

## Über Hydroxythioamide. I. Einfache Darstellung von aromatischen und heteroaromatischen Thiocarbonsäureaniliden mit freier Hydroxylgruppe\*

*M. Jančevska\*\**, *K. Jakopčić* und *V. Hahn*

*Institut »Ruđer Bošković«, Abteilung für organische Chemie und Biochemie, und Laboratorium für organische Chemie, Technologische Fakultät, Universität, Zagreb, Jugoslawien*

Eingegangen am 11. Dezember 1964.

Aromatische und heteroaromatische Carbonsäureanilide, welche eine phenolische Hydroxylgruppe im Amid-, bzw. Säurerest enthalten, können mit Phosphorpentasulfid erfolgreich geschwefelt werden, wenn vorher die Hydroxylgruppe durch Acetylieren geschützt wird. Nach durchgeführter Schwefelung kann die Acetylgruppe unter milden Arbeitsbedingungen abgespalten werden, so dass auf diesem Wege die entsprechenden Hydroxythioamide in guter Ausbeute hergestellt werden können.

Es wird die Darstellung von Thiobrenzschleimsäure-*p*-hydroxyanilid (V), Thiobenzoessäure-*m*-hydroxyanilid (VIII) und *p*-Hydroxythiobenzanilid (X) nach der angegebenen Methode beschrieben.

Die Schwefelung von Carbonsäureamiden mit Phosphorpentasulfid gehört zweifellos zu den bequemsten und am meisten angewendeten Methoden zur Darstellung von Thioamiden<sup>1</sup>. Auf diesem Wege können auch Säureamide die im Säure- bzw. Amidrest verschiedene Substituenten, wie z.B. Halogene<sup>2</sup>, Nitrogruppen<sup>3</sup> u.a. enthalten, in die entsprechenden Thioamide in befriedigender Weise überführt werden. Enthält das Amid aber solche Substituenten die mit Phosphorpentasulfid reagieren, wie z.B. freie Aminooder Hydroxylgruppen, so kann es nach der angegebenen Methode verständlicherweise nicht mit Erfolg zu dem Thioamid geschwefelt werden, was diesbezügliche Versuche auch bestätigen<sup>4</sup>. In solchen Fällen kann jedoch ein Schutz der empfindlichen Substituenten durch geeignete leicht einführbare und nach durchgeführter Schwefelung wieder abspaltbare Schutzgruppen in Betracht gezogen werden. Tatsächlich konnte vor kurzem gezeigt werden, dass die Schwefelung von Carbobenzoxy-aminocarbonsäuremiden mit Phosphorpentasulfid glatt verläuft, wonach die Schutzgruppe mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig ohne Schwierigkeiten abgespalten werden kann<sup>5</sup>.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob auch Thioamide mit freier Hydroxylgruppe durch Schwefelung entsprechender Amide, in denen die Hydroxylgruppe vorher in geeigneter Weise geschützt war, erfolgreich dargestellt werden können. Es wurden in erster Reihe Amide mit

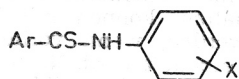
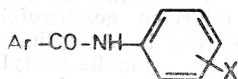
\* Thioamide. VII. Mitteilung. VI. Mitteilung: N. Pravdić und V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* 37 (1965) 55.

\*\* Chemisches Institut d. Naturwiss.-math. Fakultät, Universität Skopje, Jugoslawien.

phenolischer Hydroxylgruppe untersucht. Schon die ersten Versuche ergaben, dass bei Amiden die eine veresterte Hydroxylgruppe enthalten, die Schwefelung mit Phosphorpentasulfid allgemein gut durchführbar ist, dass aber die nachträgliche Abspaltung der schützenden Säuregruppe mit Schwierigkeiten verbunden ist, da gleichzeitig teilweise oder vollständige Entschwefelung der Thioamidgruppe eintritt. Es kommen daher nur solche Schutzgruppen in Betracht, die sich unter sehr milden Arbeitsbedingungen abspalten lassen. Nach zahlreichen Versuchen wurde die einfache und leicht einführbare Acetylgruppe gewählt, da sie nach der Schwefelung schon durch kurzes und gelindes Erwärmen mit verdünnter wässriger Natronlauge ( $n$  NaOH) ohne Schädigung der Thioamidgruppe abgespalten werden konnte. In dieser Weise konnte eine Reihe von aromatischen und heteroaromatischen Hydroxythioamiden erfolgreich dargestellt werden<sup>6</sup>.

In der vorliegenden Mitteilung werden drei Beispiele beschrieben, welche die Anwendbarkeit der ausgearbeiteten Methode illustrieren sollen.

Thiobrenzschleimsäure-*p*-hydroxyanilid (V) wurde über die Verbindungen I—IV dargestellt:



- |   |  |
|---|--|
| I Ar = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, X = <i>p</i> -C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O·COO | IV Ar = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, X = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·COO  |
| II Ar = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, X = <i>p</i> -HO                                 | V Ar = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, X = <i>p</i> -HO                     |
| III Ar = C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, X = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·COO              | VII Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X = <i>m</i> -CH <sub>3</sub> ·COO  |
| VI Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X = <i>m</i> -CH <sub>3</sub> ·COO                | VIII Ar = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X = <i>m</i> -HO                   |
|   | IX Ar = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·COO·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X = H |
|   | X Ar = <i>p</i> -HO·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X = H                    |

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O = 2-Furyl-

Analog konnten Thiobenzoesäure-*m*-hydroxyanilid (VIII) über VI und VII, und *p*-Hydroxy-thiobenzanilid (X) über IX gewonnen werden.

Die Verbindungen I—IX, die früher nicht beschrieben waren, konnten sämtlich in guter Ausbeute dargestellt werden (81—97% Rohprodukt). Die Schwefelung der Acetoxyamide III und VI wurde in Pyridin, die von IX in Dioxan in üblicher Weise durchgeführt<sup>7</sup>. Das auf diesem Wege gewonnene *p*-Hydroxythiobenzanilid (X) war mit dem aus Phenol und Phenylsenföhl in Anwesenheit von wasserfreiem AlCl<sub>3</sub> dargestellten Produkt<sup>8</sup> identisch.

Versuche aliphatische Hydroxy-thiocarbonsäureamide nach der beschriebenen Methode darzustellen sind im Gange.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert.

#### O,N-Dipyromucyl-*p*-aminophenol (I)

In eine Lösung von 6 g (0,055 Mol) *p*-Aminophenol in 50 ml 10%iger Natronlauge werden unter kräftigem Rühren und Kühlen 13,05 g (0,1 Mol) Brenzschleimsäurechlorid (das vorher frisch destilliert wurde) im Laufe von 15 Min. zusetzt. Danach wurde 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Ausbeute 13,6 g (91%) Rohprodukt vom Smp. 179—180°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadelchen, Smp. 184—185°.

*Anal.* C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (297,28) Ber.: C 64,65; H 3,73; N 4,71%  
 Gef.: C 64,72; H 3,75; N 5,05%

*Brenzschleimsäure-p-hydroxyanilid* (II)

Die Lösung von 2,97 g (0,01 Mol) I in 30 ml 5 %iger alkoholischer Kalilauge wurde auf dem Wasserbad 15 Min. gelinde erwärmt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der feste Rückstand in 20 ml Wasser gelöst. In die filtrierte Lösung wurde Kohlendioxyd bis zu pH 7—8 eingeleitet, wobei sich 1,9 g (93 %) Kristalle vom Smp. 215—217° ausschieden. Nach mehrmaligen Umkristallisieren aus Äthanol farblose prismatische Kristalle vom Smp. 218—219°.

*Anal.* C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (203,20) Ber.: C 65,02; H 4,46; N 6,89%  
 Gef.: C 65,21; H 4,38; N 7,21%

*Brenzschleimsäure-p-acetoxyanilid* (III)

In die eisgekühlte Lösung von 10,16 g (0,05 Mol) II in 25 ml Pyridin wurden unter mechanischem Rühren 6,1 g (0,06 Mol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und danach in etwa 500 ml Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 12 g (98 %) Rohprodukt vom Smp. 179—180° gewonnen. Aus Äthanol farblose perlmutterglänzende Blättchen, Smp. 180—181°.

*Anal.* C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (245,23) Ber.: C 63,67; H 4,52; N 5,71%  
 Gef.: C 63,76; H 4,57; N 5,72%

*Thiobrenzschleimsäure-p-acetoxyanilid* (IV)

Zu der warmen Lösung von 2,45 g (0,01 Mol) III in 10 ml trockenem Pyridin wurden 2,22 g Phosphorpentasulfid (0,01 Mol P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, bzw. 0,005 Mol P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>\*) portionsweise zugefügt. Das Gemisch wurde 45 Min. zu gelindem Sieden erhitzt, etwas abgekühlt und in 200 ml Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Rohprodukt erstarrte alsbald zu einer braunen Kristallmasse die abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute 2,4 g (92 %), Smp. 155—157°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol goldgelbe Blättchen vom Smp. 169—170°.

*Anal.* C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (261,30) Ber.: C 59,75; H 4,24; N 5,36; S 12,27%  
 Gef.: C 59,71; H 4,20; N 5,45; S 12,39%

*Thiobrenzschleimsäure-p-hydroxyanilid* (V)

Das Gemisch von 1,3 g (0,005 Mol) IV und 15 ml 1*n* NaOH wurde im Wasserbad 10 Min. auf 80—90° erwärmt. Die entstandene gelbe Lösung wurde filtriert und mit 1*n* HCl bis pH 6—7 angesäuert. Das ausgeschiedene Rohprodukt (Smp. 171—172°) wurde abgesaugt, mit Wasser mehrmals gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1 g (91 %). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 50 %igem Äthanol wurden gelbe Prismen vom Smp. 178—179° erhalten.

*Anal.* C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (219,27) Ber.: C 60,25; H 4,14; N 6,39; S 14,62%  
 Gef.: C 60,14; H 3,87; N 6,35; S 14,45%

*Benzoessäure-m-acetoxyanilid* (VI)

Dargestellt in gleicher Weise wie III. Aus 2,13 g (0,01 Mol) Benzoessäure-*m*-hydroxyanilid<sup>9</sup> (Smp. 172—173°) in 10 ml Pyridin und 1,52 g (0,015 Mol) Essigsäureanhydrid wurden 2,45 g (96 %) Rohprodukt vom Smp. 127—128° erhalten. Aus Äthanol farblose Nadelchen vom Smp. 129—130°.

*Anal.* C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (255,28) Ber.: C 70,58; H 5,13; N 5,49%  
 Gef.: C 70,67; H 5,08; N 5,56%

\* Die molaren Mengen Phosphorpentasulfid wurden in dieser Arbeit, so wie in den früheren Mitteilungen dieser Reihe, auf die Summenformel P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> berechnet.

*Thiobenzoessäure-m-acetoxyanilid* (VII)

Das Gemisch von 2,55 g (0,01 Mol) VI, 10 ml Pyridin und 1,11 g (0,005 Mol) Phosphorpentasulfid wurde in gleicher Weise wie bei der Darstellung von IV aufgearbeitet. Ausbeute 2,3 g (85 %). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe prismatische Kristalle vom Smp. 138—139°.

*Anal.* C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (271,35) Ber.: C 66,40; H 4,83; N 5,16; S 11,82%  
Gef.: C 66,23; H 4,69; N 5,28; S 12,27%

*Thiobenzoessäure-m-hydroxyanilid* (VIII)

Die Hydrolyse von VII wurde in gleicher Weise wie die von IV durchgeführt. Aus 1,35 g (0,005 Mol) VII und 15 ml *ln* NaOH wurde 1,1 g (96 %) Rohprodukt erhalten. Aus 50 %igem Äthanol blassgelbe Prismen vom Smp. 150—151°.

*Anal.* C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOS (229,30) Ber.: C 68,09; H 4,84; N 6,11; S 13,98%  
Gef.: C 67,90; H 4,92; N 6,05; S 13,56%

*p-Acetoxy-thiobenzanilid* (IX)

In eine auf 110° erwärmte Lösung von 2,55 g (0,01 Mol) *p*-Acetoxy-benzoessäure-anilid<sup>10</sup> (Smp. 160—161°) in 10 ml trockenem Dioxan wurde 1,11 g (0,005 Mol) Phosphor-pentasulfid portionsweise zugefügt und 30 Min. im Ölbad zu gelindem Sieden erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ml Wasser gegossen wobei sich ein braunes Öl abschied, das alsbald kristallisierte. Ausbeute 2,2 g (81 %) Rohprodukt, Smp. 138—140°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Blättchen vom Smp. 160—161°.

*Anal.* C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (271,35) Ber.: C 66,40; H 4,83; N 5,16; S 11,82%  
Gef.: C 66,45; H 4,74; N 5,38; S 11,96%

*p-Hydroxy-thiobenzanilid* (X)

Das Gemisch von 2,71 g (0,01 Mol) IX und 20 ml *ln* NaOH wird im Wasserbad 10 Min. auf 80—90° erwärmt, die gebildete gelbe Lösung filtriert und nach Abkühlen mit *ln* HCl angesäuert. Das ausgeschiedene Rohprodukt, das bei 158—159° schmolz, wurde abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Ausbeute 2,1 g (92 %). Aus Eisessig gelbe Prismen vom Smp. 161—162° (Lit.<sup>8</sup> Smp. 163—164°, <sup>11</sup> 164—165°). Das so gewonnene Produkt stimmt in seinen Eigenschaften mit dem aus Phenol und Phenylsenföhl in Gegenwart von wasserfreiem AlCl<sub>3</sub> dargestellten X<sup>8</sup> vollständig überein.

Die Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen haben Frau Dipl. Ing. I. Guštak-Mašek und Frau Dipl. Ing. N. Zambeli-Morović, die Schwefelbestimmungen Frau B. Danilov in sehr dankenswerter Weise durchgeführt.

## LITERATUR

1. Vgl. z. B. a) E. E. Reid, »Organic Chemistry of Bivalent Sulfur« Vol. IV. Chem. Publ. Inc., New York, 1962. S. 45;  
b) R. N. Hurd und G. DeLaMater, *Chem. Rev.* **61** (1961) 45.
2. S. z. B. a) B. Beilenson und F. M. Hamer, *J. Chem. Soc.* **1936** 1225.;  
b) R. Boudet, *Bull. Soc. Chim. France* **1949** 172.;  
c) J. Metzger und H. Plank, *Bull. Soc. Chim. France* **1956** 684.;  
d) Ž. Stojanac und V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* **34** (1962) 237.
3. S. z. B. a) H. Rivier und J. Zeltner, *Helv. Chim. Acta* **20** (1937) 691.;  
b) G. Hopkins und L. Hunter, *J. Chem. Soc.* **1942** 638.;  
c) l. c.<sup>2b</sup>
4. Vgl. z. B. a) l. c.<sup>3a</sup>;  
b) H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.* **57** (1935) 1079;  
c) J. Roggero und J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France* **1963** 2533.
5. K. Jakopčić und V. Hahn, *Naturwissenschaften* **51** (1964) 482.
6. M. Jančevska, *Dissertation*, Universität Skopje, 1964.
7. Vgl. frühere Mitteilungen dieser Reihe.
8. H. Rivier und S. Kunz, *Helv. Chim. Acta* **15** (1932) 376.
9. M. Ikuta, *Am. Chem. J.* **15** (1893) 39.; cit. nach *Chem. Zentr.* **1893** I 520.

10. R. Anschütz und C. Zerbe, *Ann.* **442** (1925) 37.  
11. F. Mayer und A. Mombour, *Ber.* **62** (1929) 1921.

### IZVOD

#### Hidroksitioamidi I

#### Jednostavan postupak za pripravljanje amida aromatskih i heteroaromatskih tiokarbonskih kiselina sa slobodnom hidroksilnom skupinom

*M. Jančevska, K. Jakopčić i V. Hahn*

Pokazano je da se amidi aromatskih i heteroaromatskih karbonskih kiselina, koji u kiselinskom ili amidnom ostatku sadrže fenolnu hidroksilnu skupinu, mogu uspješno tirati pomoću fosforpentasulfida, ako se hidroksilna skupina prethodno zaštititi acetiliranjem. Nakon provedene reakcije s fosforpentasulfidom može se acetilna skupina otcijepiti pod blagim uslovima (hidrolizom sa 1N NaOH), pa se na taj način mogu pripremiti hidroksitioamidi na jednostavan način i sa dobrim iskorišćenjem.

Kao primjeri navode se sinteze *p*-hidroksianilida tiopirosulzne (tio-2-furan-karbonske) kiseline (V) preko spojeva I—IV, *m*-hidroksianilida tiobenzojeve kiseline (VIII) preko spojeva VI i VII, te anilida *p*-hidroksi-benzojeve kiseline (X) preko spoja IX. Spojevi I—IX ranije nisu bili opisani, dok je spoj X, dobiven navedenim postupkom, bio identičan sa uzorkom priređenim iz fenilizotocijanata i fenola u prisutnosti bezvodnog  $AlCl_3$ <sup>8</sup>.

INSTITUT »RUDER BOŠKOVIĆ«  
ODJEL ORGANSKE KEMIJE I BIOKEMIJE

I  
ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU  
TEHNOLOŠKI FAKULTET  
ZAGREB

Primljeno 11. prosinca 1964.