

CCA-270

547.298.4.07

**Notiz über die Darstellung einiger halogensubstituierter
Thiobenzoensäure- und Thiobrenzschleimsäureanilide.
Thioamide. III. Mitteilung***

*Ž. Stojanac** und V. Hahn*

*Laboratorium für Organische Chemie, Technologische Fakultät, Universität
Zagreb, und Institut »Ruđer Bošković«, Biochemische Abteilung, Zagreb,
Kroatien, Jugoslawien*

Eingegangen am 8. August 1962.

Da zahlreiche Versuche, Thiobenzanilid, Thiobrenzschleimsäureanilid und analoge Verbindungen zu halogenieren (es wurde zuerst die Bromierung, dann auch die Chlorierung einer Reihe von Thioamiden eingehend untersucht) stets zu schwefelfreien Produkten führten¹, war es für uns von Interesse, einige halogenierte Thiobenzoensäure- und Thiobrenzschleimsäureanilide auf anderem, möglichst einfachem Wege herzustellen. Schon nach den ersten orientierenden Versuchen erwies sich dazu die zuerst von Klingsberg und Papa² beschriebene Schwefelung der entsprechenden Amide mit Phosphor-pentasulfid in Pyridin, die wir bisher schon mehrmals zur Darstellung einer grösseren Anzahl von Thioamiden, u. a. von Thiobrenzschleimsäureamiden³ und Thiozimtsäureamiden⁴ mit Erfolg anwenden konnten, als gut geeignet.

Sämtliche in Tabelle I angeführten halogensubstituierten Thioanilide konnten durch Einwirken von Phosphor-pentasulfid auf die entsprechenden Benzoensäure-, bzw. Brenzschleimsäureanilide in trockenem Pyridin in guter Ausbeute (durchschnittlich 89% Rohprodukt) gewonnen werden.

Von den dargestellten Thioaniliden (I—X) waren bisher nur drei in der Literatur beschrieben (III, VIII und IX) und davon nur eines durch Schwefelung des entsprechenden Amides mit Phosphor-pentasulfid gewonnen (IX).

Thiobenzoensäure-*p*-chloranilid (III) wurde von Walter⁵ durch Erhitzen von *N*-(4-Chlorphenyl)-benzamidin mit Schwefelkohlenstoff im Druckrohr auf 180° dargestellt. In neuerer Zeit haben V. Fărcaşan und C. Makkay⁶ Thiobrenzschleimsäure-*p*-chloranilid durch Einwirken von Schwefel auf 2-Furfuryliden-4-chloranilin in Pyridin in geringer Ausbeute erhalten. Die gleichen Autoren⁶ beschreiben die Darstellung von Thiobrenzschleimsäure-*p*-bromanilid durch Einwirken von Phosphor-pentasulfid auf Brenzschleimsäure-*p*-bromanilid in Pyridin, jedoch ohne Angabe der Ausbeute.

* II. Mitteilung: N. Pravdić und V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* 34 (1962) 85. Zugleich V. Mitteilung über Studien in der Furanreihe. IV. Mitteil. V. Hahn, Ž. Stojanac, O. Šćedrov, N. Pravdić-Sladović, S. Tomašić und D. Emer, *Croat. Chem. Acta* 29 (1957) 319.

** Teilweise ausgezogen aus der Dissertation Ž. Stojanac, Universität Zagreb, 1958.

TABELLE I



Nr.	R	R'
I Thiobenzoesäure- <i>o</i> -chloranilid	C ₆ H ₅	2-Cl . C ₆ H ₄
II Thiobenzoesäure- <i>m</i> -chloranilid	C ₆ H ₅	3-Cl . C ₆ H ₄
III Thiobenzoesäure- <i>p</i> -chloranilid ⁵	C ₆ H ₅	4-Cl . C ₆ H ₄
IV Thiobenzoesäure- <i>p</i> -bromanilid	C ₆ H ₅	4-Br . C ₆ H ₄
V Thiobenzoesäure- <i>p</i> -jodanilid	C ₆ H ₅	4-J . C ₆ H ₄
VI Thiobrenzschleimsäure- <i>o</i> -chloranilid	2-C ₄ H ₃ O	2-Cl . C ₆ H ₄
VII Thiobrenzschleimsäure- <i>m</i> -chloranilid	2-C ₄ H ₃ O	3-Cl . C ₆ H ₄
VIII Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -chloranilid ⁶	2-C ₄ H ₃ O	4-Cl . C ₆ H ₄
IX Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -bromanilid ⁶	2-C ₄ H ₃ O	4-Br . C ₆ H ₄
X Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -jodanilid	2-C ₄ H ₃ O	4-J . C ₆ H ₄

Die als Ausgangsmaterial benötigten halogensubstituierten Benzoessäure-, bzw. Brenzschleimsäureanilide waren, mit Ausnahme von Brenzschleimsäure-*p*-jodanilid, bereits beschrieben und konnten sämtlich durch Einwirken von Benzoessäure-, bzw. Brenzschleimsäurechlorid auf die entsprechenden Halogenaniline in bekannter Weise (nach Schotten-Baumann oder in Pyridin) dargestellt werden.

Die in dieser Arbeit beschriebenen halogensubstituierten Thioanilide bilden schön kristallisierende gelbe Substanzen, die in Wasser fast unlöslich, jedoch in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln allgemein gut löslich sind. Ausserdem können sie in verdünnter Alkalilauge gelöst und aus der alkalischen Lösung durch Zusatz von verdünnter Säure wieder gefällt werden, was zum Reinigen der Thioanilide angewendet werden konnte.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert.

Sämtliche in dieser Arbeit beschriebenen Thioamide (I—X) wurden nach folgender *allgemeinen Arbeitsvorschrift* hergestellt:

In einem Rundkolben wird das vorher getrocknete Benzoessäure-, bzw. Brenzschleimsäureanilid in der etwa 2—5-fachen Menge Pyridin (das ebenfalls vorher sorgfältig getrocknet wurde) unter gelindem Erwärmen gelöst. Zu der Lösung wird fein gepulvertes Phosphorpentasulfid (0,6 bis 1 Mol pro Mol Amid) portionsweise zugefügt und das Reaktionsgemisch 45 bis 90 Minuten unter Rückfluss zu gelindem Sieden erwärmt. Das etwas abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in die etwa 5—10-fache Menge Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Das in den meisten Fällen anfangs ölig abgeschiedene Rohprodukt erstarrte über Nacht zu einer dunklen Kristallmasse, die abgesaugt und mehrmals mit Wasser ausgewaschen und getrocknet wurde. Zur weiteren Reinigung wurde es in 8—10%iger Natronlauge unter gelindem Erwärmen gelöst, nach Erkalten filtriert und mit 8—10%iger Salzsäure wieder ausgefällt. Das so gewonnene Thioamid konnte meist schon nach einmaligem Umkristallisieren rein erhalten werden. Zur Analyse wurde noch 1—2mal umkristallisiert.

*Thiobenzoesäure-*o*-chloranilid (I)*

Das Gemisch von 10,0 g (0,043 Mol) Benzoessäure-*o*-chloranilid⁷ (Smp. 104—105°), 8,0 g (0,036 Mol) Phosphorpentasulfid und 25 ml Pyridin wurde 50 Minuten zum Sieden erhitzt und nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift aufgearbeitet. Rohes I,

Smp. 76—78°, wurde in quantitativer Ausbeute erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol + Petroleumäther gelbe Nadeln vom Smp. 81—82°.

Anal. C₁₃H₁₀ClNS (247,75) Ber.: C 63,02; H 4,07; N 5,65%
Gef.: C 63,16; H 3,95; N 5,90%

Thiobenzoessäure-m-chloranilid (II)

10,0 g (0,043 Mol) Benzoessäure-m-chloranilid⁸ (Smp. 122—123°), 7,7 g (0,035 Mol) Phosphorpentasulfid und 20 ml Pyridin, 1 Stunde gekocht, ergaben 9,1 g (85%) rohes II, Smp. 104—105°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol wurde das reine Produkt, das bei 105—106° schmolz, erhalten.

Anal. C₁₃H₁₀ClNS (247,75) Ber.: C 63,02; H 4,07%
Gef.: C 63,25; H 3,99%

Thiobenzoessäure-p-chloranilid (III)

Aus 5,0 g (0,022 Mol) Benzoessäure-p-chloranilid⁸ (Smp. 192—193°), 4,8 g (0,022 Mol) Phosphorpentasulfid und 15 ml Pyridin, 45 Minuten gekocht, wurden 4,5 g (84%) Rohprodukt vom Smp. 149—150° erhalten. Nach Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Kristalle, Smp. 150—151° (Lit.⁵ 146—147°).

Thiobenzoessäure-p-bromanilid (IV)

Aus 2,0 g (0,0073 Mol) Benzoessäure-p-bromanilid^{9,10} (Smp. 204—205°), 1,0 g (0,0046 Mol) Phosphorpentasulfid und 10 ml Pyridin, 1 Stunde erhitzt, konnten 2,1 g (99%) rohes IV, Smp. 151—152°, gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Nadeln vom Smp. 152—153°.

Anal. C₁₃H₁₀BrNS (292,21) Ber.: C 53,43; H 3,45; N 4,79%
Gef.: C 53,65; H 3,47; N 4,82%

Thiobenzoessäure-p-jodanilid (V)

2,0 g (0,0062 Mol) Benzoessäure-p-jodanilid¹¹ (Smp. 218—219°), 1,4 g (0,0062 Mol) Phosphorpentasulfid und 7 ml Pyridin, 45 Minuten gekocht, ergaben 1,9 g (91%) Rohprodukt vom Smp. 147—148°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Plättchen von gleichem Schmelzpunkt.

Anal. C₁₃H₁₀JNS (339,20) Ber.: C 46,03; H 2,97; N 4,13%
Gef.: C 46,27; H 2,90; N 4,19%

Thiobrenzschleimsäure-o-chloranilid (VI)

Das Gemisch von 10,0 g (0,045 Mol) Brenzschleimsäure-o-chloranilid¹² (Smp. 94—95°), 8,0 g (0,036 Mol) Phosphorpentasulfid und 20 ml Pyridin wurden 90 Minuten zum Sieden erhitzt und nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift aufgearbeitet. Es wurden 10,4 g (97%) rohes VI vom Smp. 90—95° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroleumäther lange gelbe Prismen, Smp. 98—99°.

Anal. C₁₁H₈ClNOS (237,72) Ber.: C 55,58; H 3,39; N 5,89%
Gef.: C 55,71; H 3,62; N 6,09%

Thiobrenzschleimsäure-m-chloranilid (VII)

Aus 2,0 g (0,009 Mol) Brenzschleimsäure-m-chloranilid¹³ (Smp. 117—118°), 2,0 g (0,009 Mol) Phosphorpentasulfid und 7 ml Pyridin, 90 Minuten erhitzt, wurden 1,9 g (90%) Rohprodukt vom Smp. 92—93° erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol gelbe Nadelchen, Smp. 95—96°.

Anal. C₁₁H₈ClNOS (237,72) Ber.: C 55,58; H 3,39; N 5,89%
Gef.: C 55,53; H 3,48; N 6,12%

Thiobrenzschleimsäure-p-chloranilid (VIII)

Aus 2,0 g (0,009 Mol) Brenzschleimsäure-p-chloranilid^{12,13} (Smp. 150°) wurde in gleicher Weise wie bei VII 1,78 g (83%) rohes VIII vom Smp. 104—105°

gewonnen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol lange gelbe Nadeln, Smp. 105—106° (Lit.⁶ 101°).

Thiobrenzschleimsäure-*p*-bromanilid (IX)

Es wurde aus Brenzschleimsäure-*p*-bromanilid⁶ (Smp. 152—153°) in gleicher Weise wie VIII in 88%iger Ausbeute erhalten. Aus verdünntem Äthanol wurde das reine Produkt in Form von gelben Nadeln, Smp. 114—115° (Lit.⁶ 109—110°) erhalten.

Brenzschleimsäure-*p*-jodanilid

In einem mit mechanischem Rührer versehenen Dreihalskolben wurde zu einem Gemisch von 7,0 g (0,032 Mol) *p*-Jodanilin und 50 ml 8%iger wässr. Natronlauge frisch destilliertes Brenzschleimsäurechlorid (4,2 g, 0,038 Mol) unter lebhaftem Rühren allmählich, im Laufe von 2 Stunden, zugetropft. Danach wurde noch 1 Stunde gerührt und das gebildete Produkt abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Es wurden 9,6 g (93%) Rohprodukt, das noch sehr unscharf schmolz, erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurden farblose Prismen vom Smp. 146—148° gewonnen.

Anal. C₁₁H₈JNO₂ (313,10) Ber.: C 42,20; H 2,58%
Gef.: C 42,36; H 2,64%

Thiobrenzschleimsäure-*p*-jodanilid (X)

Aus 2,0 g (0,0064 Mol) Brenzschleimsäure-*p*-jodanilid (Smp. 146—148°), 1,4 g (0,0064 Mol) Phosphorpentasulfid und 8 ml Pyridin, 45 Min. zum Sieden erhitzt, wurden 1,54 g (73%) rohes X, Smp. 122—124°, erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol gelbe flache Prismen, Smp. 125—126°.

Anal. C₁₁H₈JNOS (329,17) Ber.: C 40,14; H 2,45; N 4,26%
Gef.: C 40,32; H 2,32; N 4,38%

Die angeführten Analysen wurden von Frau Dipl. Ing. I. Guštak-Mašek in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

LITERATUR

1. a) V. Hahn, Z. Stojanac und D. Emer, XIV Internat. Kongres f. reine u. angewandte Chemie, Zürich 1955., Referatenband S. 316.;
b) Z. Stojanac, Dissertation, Universität Zagreb, 1958.;
c) vgl. auch nachfolgende Mitteilungen über Thioamide aus unserem Laboratorium.
2. E. Klingsberg und D. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4988.
3. V. Hahn, Z. Stojanac, O. Šćedrov, N. Pravdić-Sladović, S. Tomasić und D. Emer, *Croat. Chem. Acta* **29** (1957) 319.
4. N. Pravdić und V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* **34** (1962) 85.
5. R. v. Walter, *J. pr. Chem* (2) **67** (1903) 445.; cit. nach *Chem. Zentr.* **1903** I 1420.
6. V. Fărcașan und C. Makkay, *Acad. rep. populare Romine, Filiala Cluj, Studii cercetări chim.* **10** (1959) 145.
7. F. D. Chattaway und K. J. P. Orton, *Ber.* **33** (1900) 2396.
8. A. Hantzsch, *Ber.* **24** (1891) 51.
9. F. Meinecke, *Ber.* **8** (1875) 564.
10. W. Autenrieth, *Ber* **38** (1905) 2534.
11. F. D. Chattaway und A. B. Constable, *J. Chem. Soc.* **105** (1914) 124.
12. V. Fărcașan und C. Makkay, *Acad. rep. populare Romine, Filiala Cluj, Studii cercetări chim.* **8** (1957) 363.
13. Ng. Ph. B'u-u-Ho'i und Ng. Ho'án, *Rec. trav. chim.* **68** (1949) 5.; cit. nach *Chem. Abstr.* **43** (1949) 4665 a.

IZVOD

Bilješka o pripravi nekih halogen-supstituiranih anilida tiobenzoeve i tiopiroslužne kiseline. Tioamidi. III. priopćenje*Ž. Stojanac i V. Hahn*

Budući da pri halogeniranju tiobenzanilida, anilida tiopiroslužne (tio-2-furankarbonske) kiseline i analognih spojeva nastaju isključivo produkti, koji ne sadrže sumpora¹, ispitana je mogućnost pripreme halogeniranih anilida tiobenzoeve i tiopiroslužne kiseline drugim putem.

U tu svrhu pokazala se metoda prevođenja halogeniranih anilida benzojeve i pirosluzne kiseline s pomoću fosforpentasulfida u suhom piridinu u odgovarajuće tioamide² kao vrlo pogodna. Na taj su način dobiveni tioanilidi I—X (vidi tablicu I) u dobrom iskorištenju (u prosjeku 89% sirovoga produkta). Sirovi tioamidi mogli su biti pretaloženi otapanjem u razrijeđenoj natrijevoj lužini i dodatkom razrijeđene kiseline alkalnoj otopini. Dalje čišćenje produkata provedeno je višekratnom prekrizacijom iz pogodnog otapala.

Čisti halogen-supstituirani tioanilidi predstavljaju lijepo kristalizirane žute supstancije, koje se ne tope u vodi, a općenito su dobro topljive u većini uobičajenih organskih otapala.

ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU
TEHNOLOŠKI FAKULTET
ZAGREB

I
ODJEL BIOKEMIJE
INSTITUT »RUĐER BOŠKOVIĆ«
ZAGREB

Primljeno 8. kolovoza 1962.