

CCA - 88

547.725:547.298.4

Über Thiobrenzschleimsäureamide. Thioamide, I. Mitteilung*

V. Hahn, Ž. Stojanac, O. Šćedrov, N. Pravdić-Sladović
S. Tomašić und D. Emer

Institut für Organische Chemie, Technologische Fakultät, Universität Zagreb,
und Institut »Ruder Bošković«, Biochemische Abteilung,
Zagreb, Kroatien, Jugoslavien

Eingegangen am 23. August 1957.

Es wird die Herstellung von Thiobrenzschleimsäureamid, sowie von 10 *N*-monosubstituierten und 6 *N,N*-disubstituierten Thiobrenzschleimsäureamiden beschrieben. Sämtliche Thioamide konnten durch Schwefelung der entsprechenden Amide mit Phosphor-pentasulfid in Pyridin in guter Ausbeute gewonnen werden.

Obwohl zahlreiche Amide der Brenzschleimsäure (α -Furankarbonsäure) dargestellt und untersucht worden sind¹, ist den entsprechenden Thioamiden bisher nur sehr wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden.

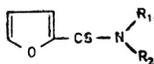
Das erstmals von Douglas² im Jahre 1892 beschriebene Thiobrenzschleimsäureamid war lange Zeit der allein bekannte Vertreter dieser Körperklasse. Erst in neuester Zeit haben Meltzer, Lewis und King³ einige *N*-substituierte Thiobrenzschleimsäureamide zwecks Prüfung ihrer tuberkulostatischen Wirksamkeit dargestellt. Sie haben Thiobrenzschleimsäure-methylamid und -dimethylamid durch Behandeln der entsprechenden Amide mit Phosphor-pentasulfid in siedendem Toluol bzw. Xylol in 60 bzw. 22%iger Ausbeute gewinnen können. Auch wurde von ihnen Thiobrenzschleimsäure-benzylamid, jedoch auf anderem Wege, durch Umsetzen von Thiobrenzschleimsäureamid mit Benzylamin in Stickstoffatmosphäre, in 36%iger Ausbeute dargestellt.

Da uns Thiobrenzschleimsäureamide, sowohl in Bezug auf ihre chemischen als auch biologischen Eigenschaften, weitgehend interessierten, stellten wir uns zuerst die Aufgabe, eine grössere Anzahl dieser Verbindungen auf möglichst einfachem Wege herzustellen.

Als allgemein anwendbare, einfache und durchaus befriedigende Methode zur Herstellung von Thiobrenzschleimsäureamiden bewährte sich die neuerdings von Klingsberg und Papa⁴ beschriebene Schwefelung von Säureamiden mit Phosphor-pentasulfid in Pyridin. Durch zweckmässiges Variieren der Reaktionsdauer, des Mengenverhältnisses Amid: Phosphor-pentasulfid und der Aufarbeitungsweise des Reaktionsgemisches konnten sämtliche in Tabelle I angeführten Thioamide in guter Ausbeute (durchschnittlich etwa 84% d. Th.) gewonnen werden.

*Zugleich IV. Mitteilung über Studien in der Furanreihe. I. Mitteil. V. Hahn, R. Hansal, I. Markovčić und D. Vargazon, *Arhiv kem.* 26 (1954) 21; II. Mitteil. R. Hansal, D. Vargazon und V. Hahn, *Arhiv kem.* 27 (1955) 33; III. Mitteil. V. Hahn, Ž. Stojanac und D. Emer, *Arhiv kem.* 27 (1955) 155.

TABELLE I



Nr.		R ₁	R ₂
I	Thiobrenzschleimsäureamid ^{2, 3}	H	H
II	Thiobrenzschleimsäure-methylamid ³	H	CH ₃
III	Thiobrenzschleimsäure-äthylamid	H	C ₂ H ₅
IV	Thiobrenzschleimsäure-benzylamid ³	H	C ₆ H ₅ · CH ₂
V	Thiobrenzschleimsäureanilid	H	C ₆ H ₅
VI	Thiobrenzschleimsäure- <i>o</i> -toluidid	H	2-CH ₃ · C ₆ H ₄
VII	Thiobrenzschleimsäure- <i>m</i> -toluidid	H	3-CH ₃ · C ₆ H ₄
VIII	Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -toluidid	H	4-CH ₃ · C ₆ H ₄
IX	Thiobrenzschleimsäure-β-naphthylamid	H	2-C ₁₀ H ₇
X	Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -anisidid	H	4-CH ₃ O · C ₆ H ₄
XI	Thiobrenzschleimsäure- <i>p</i> -phenetidid	H	4-C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄
XII	Thiobrenzschleimsäure-diäthylamid	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
XIII	Thiobrenzschleimsäurepiperidid	-H ₂ C · (CH ₂) ₃ · CH ₂ -	
XIV	<i>N</i> -Methyl-thiobrenzschleimsäureanilid	CH ₃	C ₆ H ₅
XV	<i>N</i> -Äthyl-thiobrenzschleimsäureanilid	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
XVI	<i>N</i> -Benzyl-thiobrenzschleimsäureanilid	C ₆ H ₅ · CH ₂	C ₆ H ₅
XVII	Thiobrenzschleimsäure-diphenylamid	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

Von den dargestellten 17 Thiobrenzschleimsäureamiden waren bisher nur drei in der Literatur beschrieben (I, II und IV) und davon nur eines (II) aus dem entsprechenden Amid durch Schwefelung mit Phosphorpentasulfid gewonnen. Jedoch auch in diesem Falle war die von uns erzielte Ausbeute empfindlich höher.

Die als Ausgangsmaterial benötigten Brenzschleimsäureamide waren, mit Ausnahme von Brenzschleimsäure-*p*-phenetidid und *N*-Benzyl-brenzschleimsäureanilid, bereits beschrieben und konnten sämtlich durch Einwirken von Brenzschleimsäurechlorid auf die entsprechenden Amine in bekannter Weise (nach Schotten-Baumann oder in Pyridin) hergestellt werden. Im Versuchsteil wird die Herstellung der Thioamide I—XVII, sowie der bisher unbekanntenen Ausgangsstoffe ausführlicher beschrieben.

Die in vorliegender Arbeit beschriebenen Thiobrenzschleimsäureamide bilden, mit Ausnahme von III und XII, schön kristallisierende gelbe Substanzen, die in Wasser und Petroleumäther fast unlöslich, jedoch in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln allgemein sehr gut löslich sind. Die *N*-monosubstituierten Thioamide (II—XI) lösen sich ausserdem in verdünnter Alkalilauge und können aus den alkalischen Lösungen durch Zusatz von verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt werden. Zum Reinigen dieser Thioamide konnte Umlösen aus Natronlauge in vielen Fällen erfolgreich angewendet werden. Thiobrenzschleimsäure-äthylamid und -diäthylamid (III, XII) sind dickflüssige gelbe Öle, die, ebenso wie einige feste Thioamide (z. B. I und II), durch Vakuumdestillation gereinigt werden konnten.

einigemale mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Die festen Thioamide erstarrten meist schon nach einer Destillation und konnten durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden. Die flüssigen Thioamide wurden zur Analyse wiederholt im Vakuum fraktioniert.

Thiobrenzschleimsäureamid (I)

3,0 g (0,027 Mol) Brenzschleimsäureamid^{9, 10} (Smp. 141—142°), 5,7 g Phosphor-pentasulfid (0,026 Mol) und 15 ml Pyridin wurden 40 Minuten gekocht, in 25 ml Wasser gegossen und mit insgesamt 150 ml Äther extrahiert (Aufarbeitung nach B). Ausbeute 2,9 g (84%). Sdp. 160—162°/15 mm, Smp. 129—130°. Aus Benzol-Äthanol-gemisch blassgelbe Nadeln vom Smp. 130—131° (Lit.² 127°,³ 131,5—132,5°). Das so erhaltene Produkt war mit einem aus Brenzschleimsäurenitril und Schwefelwasserstoff hergestellten Vergleichspräparat identisch.

Thiobrenzschleimsäure-methylamid (II)

Dargestellt in gleicher Weise wie I. Aus 4,0 g (0,032 Mol) Brenzschleimsäure-methylamid³ (Smp. 62—64°), 7,1 g (0,032 Mol) Phosphor-pentasulfid und 8 ml Pyridin konnten 4,1 g (91%) II, Sdp. 153—157°/18 mm, Smp. 69—71°, gewonnen werden. Nach Umkristallisieren aus Benzol+Petroleumäther blassgelbe Prismen vom Smp. 70—71° (Lit.³ 71—71,5°).

Thiobrenzschleimsäure-äthylamid (III)

Das als Ausgangsmaterial dienende Brenzschleimsäure-äthylamid^{11, 12} wurde aus Brenzschleimsäurechlorid und Äthylamin¹² in Äthylchlorid¹³ in 66%iger Ausbeute gewonnen, Sdp. 136—138°/15 mm, Smp. 34—35° (Lit.¹¹ Sdp. 258°). Aus 17,0 g (0,12 Mol) Brenzschleimsäure-äthylamid 13,6 g (0,061 Mol) Phosphor-pentasulfid und 45 ml Pyridin, 45 Minuten gekocht und nach B) aufgearbeitet, wurden 16 g (84%) III, Sdp. 155—160°/16 mm erhalten. Zur Analyse wurde noch dreimal im Vakuum fraktioniert. Gelbes Öl, Sdp. 148—150°/11 mm, $n_{D}^{25} = 1,1629$, $n_{D}^{25} = 1,6236$.

Anal. 16,360 mg Subst.: 32,7 mg CO₂, 9,0 mg H₂O
6,985 mg Subst.: 0,565 ml N₂ (26°, 754 mm)
C₇H₉ONS (155,22) Ber.: C 54,17; H 5,84; N 9,02%
Gef.: C 54,55; H 6,16; N 9,16%

Thiobrenzschleimsäure-benzylamid (IV)

5,0 g (0,025 Mol) Brenzschleimsäure-benzylamid¹⁴ (Smp. 111°), 2,8 g (0,013 Mol) Phosphor-pentasulfid und 15 ml Pyridin 45 Minuten gekocht, in 200 ml Wasser gegossen und mit 150 ml Äther ausgezogen. Der Auszug nach B) behandelt ergab (ohne Vakuumdestillation) 5,3 g (98%) IV, Smp. 47—49°. Aus Petroleumäther blassgelbe Nadelchen, Smp. 49—50° (Lit.³ 48,5—50°).

Thiobrenzschleimsäureanilid (V)

10,0 g (0,0534 Mol) Brenzschleimsäureanilid¹⁵ (Smp. 123—124°), 7,2 g Phosphor-pentasulfid (0,0324 Mol) und 20 ml Pyridin 1 Stunde gekocht, in 200 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge wurden 9,3 g (86%) V, Smp. 107—108°, gewonnen. Aus Benzol+Petroleumäther schöne gelbe Prismen, Smp. 107—108°. Zur Analyse wurde bei 60° getrocknet.

Anal. 19,000 mg Subst.: 45,2 mg CO₂, 7,3 mg H₂O
4,436 mg Subst.: 0,268 ml N₂ (26°, 756 mm)
26,01 mg Subst.: 12,593 ml 0,02 n NaOH
C₁₁H₉ONS (203,27) Ber.: C 65,00; H 4,46; N 6,89; S 15,78%
Gef.: C 64,92; H 4,30; N 6,86; S 15,53%

Thiobrenzschleimsäure-o-toluidid (VI)

Das als Ausgangsmaterial benötigte Brenzschleimsäure -o-toluidid¹⁵ wurde zur Reinigung einer Vakuumdestillation unterworfen (Sdp. 198—200°/9 mm, Smp. 65—

67⁰). Aus Benzol+Petroleumäther farblose Nadeln vom Smp. 66—67⁰ (Lit¹⁵ 62⁰). — 2,52 g (0,0125 Mol) Brenzschleimsäure -*o*-toluidid (Smp. 65—67⁰), 1,11 g (0,005 Mol) Phosphorpentasulfid und 5 ml Pyridin wurden 40 Minuten gekocht und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge 2,4 g (88⁰%) Rohprodukt, Smp. 80—82⁰. Aus Benzol+Petroleumäther hellgelbe flache Prismen, Smp. 85—85,5⁰.

Anal. 20,907 mg Subst.: 51,0 mg CO₂, 9,2 mg H₂O
 4,207 mg Subst.: 0,235 ml N₂ (19⁰, 756 mm)
 C₁₂H₁₁ONS (217,29) Ber.: C 66,33; H 5,10; N 6,45⁰/₀
 Gef.: C 66,57; H 4,92; N 6,50⁰/₀

Thiobrenzschleimsäure-*m*-toluidid (VII)

5,0 g (0,025 Mol) Brenzschleimsäure-*m*-toluidid¹⁵ (Smp. 86—87⁰) werden mit 2,2 g (0,01 Mol) Phosphorpentasulfid in 5 ml Pyridin 40 Minuten gekocht und auf 200 ml Wasser gegossen. Das als dunkles Öl abgeschiedene Rohprodukt wurde dekantiert und aus verdünnter Natronlauge umgelöst. In dieser Weise konnten 3,6 g (67⁰%) rohes VII, Smp. 42—43⁰, gewonnen werden. Aus verdünntem Methanol schöne gelbe Platten, Smp. 46,5—47⁰.

Anal. 20,064 mg Subst.: 48,6 mg CO₂, 9,3 mg H₂O
 5,004 mg Subst.: 0,284 ml N₂ (26⁰, 749 mm)
 C₁₂H₁₁ONS (217,29) Ber.: C 66,33; H 5,10; N 6,45⁰/₀
 Gef.: C 66,10; H 5,19; N 6,39⁰/₀

Thiobrenzschleimsäure-*p*-toluidid (VIII)

10,0 g (0,05 Mol) Brenzschleimsäure-*p*-toluidid¹⁵ (Smp. 108—109⁰), 8,8 g (0,04 Mol) Phosphorpentasulfid und 20 ml Pyridin 45 Minuten gekocht, in 200 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge 9,2 g (85⁰%) rohes VIII, Smp. 86—88⁰. Aus Benzol+Petroleumäther gelbe Nadeln vom Smp. 88—89⁰.

Anal. 17,873 mg. Subst.: 43,4 mg CO₂, 8,0 mg H₂O
 4,703 mg Subst.: 0,265 ml N₂ (27⁰, 755 mm)
 C₁₂H₁₁ONS (217,29) Ber.: C 66,33; H 5,10; N 6,45⁰/₀
 Gef.: C 66,27; H 5,01; N 6,37⁰/₀

Thiobrenzschleimsäure-β-*naphthylamid* (IX)

Es wurden 1,0 g (0,0042 Mol) Brenzschleimsäure-β-*naphthylamid*^{14, 16} (Smp. 150—152⁰), 1,0 g (0,0045 Mol) Phosphorpentasulfid und 7 ml Pyridin 2 Stunden zu kräftigem Sieden erwärmt, auf 50 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge erhielt man 0,9 g (84⁰%) rohes IX, Smp. 118—120⁰. Aus verdünnten Äthanol blassgelbe Blättchen, Smp. 129,5—130⁰. Zur Analyse wurde bei 60⁰ getrocknet.

Anal. 19,332 mg Subst.: 50,2 mg CO₂, 7,6 mg H₂O
 3,936 mg Subst.: 0,188 ml N₂ (21⁰, 755 mm)
 C₁₅H₁₁ONS (253,32) Ber.: C 71,12; H 4,38; N 5,53⁰/₀
 Gef.: C 70,87; H 4,40; N 5,51⁰/₀

Thiobrenzschleimsäure-*p*-anisidid (X)

2,17 g (0,01 Mol) Brenzschleimsäure-*p*-anisidid¹⁷ (Smp. 104—105⁰)*, 0,9 g (0,004 Mol) Phosphorpentasulfid und 5 ml Pyridin wurden 40 Minuten gekocht, in 75 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge erhielt man 2,12 g (91⁰%) rohes X, das nach Umkristallisieren aus Methanol in schönen gelben Prismen vom Smp. 129—130⁰ anfiel. Zur Analyse wurde bei 80⁰ getrocknet.

Anal. 19,852 mg Subst.: 45,1 mg CO₂, 8,4 mg H₂O
 5,696 mg Subst.: 0,292 ml N₂ (17⁰, 760 mm)
 C₁₂H₁₁O₂NS (233,29) Ber.: C 61,78; H 4,75; N 6,00⁰/₀
 Gef.: C 62,00; H 4,74; N 6,03⁰/₀

* Die Verbindung wurde aus Brenzschleimsäurechlorid und *p*-Anisidin in Pyridin in 75⁰iger Ausbeute gewonnen.

Brenzschleimsäure-p-phenetidid

Obwohl diese Verbindung neuerdings in einigen pharmakologischen Arbeiten erwähnt worden ist^{18, 19, 20}, waren bisher weder ihre Darstellung noch Eigenschaften beschrieben. — Zu einer Suspension von 23,2 g (0,17 Mol) fein gepulvertem Phenetidin in 200 ml 5%iger Natronlauge wurden, unter kräftigem mechanischen Rühren, 22,0 g (0,17 Mol) Brenzschleimsäurechlorid im Laufe von 20 Minuten zugetropft. Danach wurde noch 1 Stunde gerührt, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Ausbeute 31,5 g (81%), Smp. 118—122°. Schon nach einer Kristallisation aus verdünntem Äthanol wurde ein farbloses Produkt vom Smp. 129—130° erhalten. Zur Analyse wurde wiederholt umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 130—131°.

Anal. 16,838 mg Subst.: 41,7 mg CO₂, 8,9 mg H₂O
3,093 mg Subst.: 0,174 ml N₂ (28°, 755 mm)
C₁₃H₁₃O₃N (231,25) Ber.: C 67,52; H 5,67; N 6,06%
Gef.: C 67,59; H 5,91; N 6,34%

Thiobrenzschleimsäure-p-phenetidid (XI)

10,0 g (0,043 Mol) Brenzschleimsäure-p-phenetidid (Smp. 129—130°), 7,2 g (0,032 Mol) Phosphorpentasulfid und 20 ml Pyridin wurden 1½ Stunden zu lebhaftem Sieden erhitzt, in 200 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Nach Umlösen aus Natronlauge erhielt man 10,0 g (94%) Rohprodukt vom Smp. 78—79°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol+Petroleumäther wurden gelbe flache Prismen (Platten) vom Smp. 80—81° erhalten.

Anal. 20,833 mg Subst.: 48,4 mg CO₂, 9,5 mg H₂O
4,309 mg Subst.: 0,210 ml N₂ (17°, 756 mm)
C₁₃H₁₃O₂NS (247,32) Ber.: C 63,13; H 5,30; N 5,66%
Gef.: C 63,40; H 5,10; N 5,71%

Thiobrenzschleimsäure-diäthylamid (XII)

12,0 g (0,072 Mol) Brenzschleimsäure-diäthylamid²¹ (Sdp. 134—136/18 mm), 16,0 g (0,072 Mol) Phosphorpentasulfid und 40 ml Pyridin wurden 40 Minuten gekocht, in 200 ml Wasser gegossen, mit 150 ml Äther extrahiert und nach B) aufgearbeitet. Es wurden 11,0 g (84%) hellgelbes Öl, Sdp. 158—163°/15 mm, gewonnen. Zur Analyse wurde noch dreimal im Vakuum fraktioniert. Sdp. 143—144°/5 mm, $d_{25}^{25} = 1,1025$, $n_D^{25} = 1,5960$.

Anal. 22,358 mg Subst.: 48,5 mg CO₂, 14,2 mg H₂O
8,858 mg Subst.: 0,607 ml N₂ (25°, 754 mm)
C₉H₁₃ONS (183,28) Ber.: C 58,98; H 7,15; N 7,64%
Gef.: C 59,20; H 7,11; N 7,79%

Thiobrenzschleimsäurepiperidid (XIII)

10,0 g (0,056 Mol) Brenzschleimsäurepiperidid^{15, 22} (Smp. 58—59°), 13,4 g (0,06 Mol) Phosphorpentasulfid und 20 ml Pyridin wurden 75 Minuten gekocht, auf 150 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Das feste Rohprodukt (Ausbeute quantitativ) wurde aus Petroleumäther wiederholt umkristallisiert. Gelbe Plättchen, Smp. 55—56°.

Anal. 19,006 mg Subst.: 42,6 mg CO₂, 11,4 mg H₂O
3,366 mg Subst.: 0,218 ml N₂ (24°, 755 mm)
26,96 mg Subst.: 13,55 ml 0,02 n NaOH
C₁₀H₁₃ONS (195,29) Ber.: C 61,51; H 6,71; N 7,17; S 16,42%
Gef.: C 61,17; H 6,71; N 7,39; S 16,12%

N-Methyl-thiobrenzschleimsäureanilid (XIV)

Das aus 3,0 g (0,015 Mol) *N*-Methyl-brenzschleimsäureanilid²³ (Smp. 127—128°)*, 3,3 g (0,015 Mol) Phosphorpentasulfid und 10 ml Pyridin nach 40 Min. langem Kochen, Eingiessen in 50 ml Wasser und Abkühlen in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt wurde aus etwa 80%igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,40 g (74%), Smp. 69—71°. Das analysenreine Produkt schmolz bei 70,5—71°.

Anal. 21,371 mg Subst.: 51,7 mg CO₂, 9,3 mg H₂O
 4,020 mg Subst.: 0,235 ml N₂ (24°, 752 mm)
 17,72 mg Subst.: 8,076 ml 0,02 n NaOH
 C₁₂H₁₁ONS (217,29) Ber.: C 66,33; H 5,10; N 6,44; S 14,76%
 Gef.: C 66,02; H 4,87; N 6,65; S 14,61%

N-Äthyl-thiobrenzschleimsäureanilid (XV)

4,0 g (0,019 Mol) *N*-Äthyl-brenzschleimsäureanilid²⁴ (Smp. 128—129°), 4,1 g (0,019 Mol) Phosphorpentasulfid und 15 ml Pyridin kocht man 45 Minuten, giesst in 100 ml Wasser und lässt abkühlen. Das feste Rohprodukt (4,0 g, 93%) wurde aus etwa 90%igem Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 3,4 g (79%) Produkt vom Smp. 84—86°. Aus Äthanol blasse gelbe Plättchen vom Smp. 85—86°.

Anal. 18,418 mg Subst.: 45,3 mg CO₂, 9,5 mg H₂O
 4,226 mg Subst.: 0,225 ml N₂ (25°, 752 mm)
 C₁₃H₁₃ONS (231,32) Ber.: C 67,50; H 5,66; N 6,06%
 Gef.: C 67,14; H 5,77; N 6,03%

N-Benzyl-brenzschleimsäureanilid

Zu der Lösung von 8,2 g (0,045 Mol) Benzylanilin in 30 ml Pyridin wurden unter ständigem Rühren 6,0 g (0,046 Mol) Brenzschleimsäurechlorid zugetropft, das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen und dann mit 40 ml Wasser versetzt. Das Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Wasser gut ausgewaschen und aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Es wurden 11,32 g (91%) farblose Kristalle vom Smp. 109—110° erhalten. Nach drei weiteren Kristallisationen erhielt man farblose perlmutterglänzende Blättchen vom Smp. 111—112°. Zur Analyse wurde bei 50° getrocknet.

Anal. 19,208 mg Subst.: 54,7 mg CO₂, 9,0 mg H₂O
 5,492 mg Subst.: 0,242 ml N₂ (24°, 751 mm)
 C₁₈H₁₅O₂N (277,33) Ber.: C 77,96; H 5,45; N 5,05%
 Gef.: C 77,72; H 5,24; N 5,00%

N-Benzyl-thiobrenzschleimsäureanilid (XVI)

6,0 g (0,022 Mol) *N*-Benzyl-brenzschleimsäureanilid (Smp. 109—110°) und 2,5 g (0,011 Mol) Phosphorpentasulfid in 12 ml Pyridin 1 Stunde gekocht, auf 100 ml Wasser gegossen und gut abgekühlt gaben 6,1 g (96%) rohes XVI, das unscharf bei 66—72° schmolz. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 96%igem Äthanol konnten gelbe derbe Prismen vom Smp. 76—77° erhalten werden.

Anal. 23,128 mg Subst.: 62,2 mg CO₂, 10,5 mg H₂O
 4,526 mg Subst.: 0,194 ml N₂ (23°, 760 mm)
 C₁₈H₁₅ONS (293,39) Ber.: C 73,69; H 5,15; N 4,77%
 Gef.: C 73,40; H 5,08; N 4,94%

Thiobrenzschleimsäure-diphenylamid (XVII)

5,0 g (0,019 Mol) Brenzschleimsäure-diphenylamid²⁴ (Smp. 154—156°), 2,2 g (0,01 Mol) Phosphorpentasulfid und 10 ml Pyridin wurden 1½ Stunden gekocht, in 50 ml Wasser gegossen und nach A) aufgearbeitet. Das kristallinisch erhaltene Rohprodukt wurde aus Äthanol unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute 3,0 g

* Das Amid haben wir aus Brenzschleimsäurechlorid und Methylanilin in Pyridin in 84%iger Ausbeute dargestellt.

(57%), Smp. 134—135°. Nach mehrmals wiederholtem Kristallisieren wurden schöne orangefelbe Prismen vom Smp. 138—139° erhalten.

Anal. 19,118 mg Subst.: 51,1 mg CO₂, 8,4 mg H₂O
4,560 mg Subst.: 0,202 ml N₂ (24°, 757 mm)
C₁₇H₁₃ONS (279,37) Ber.: C 73,09; H 4,69; N 5,01%
Gef.: C 72,94; H 4,92; N 5,07%

N-Benzoyl-thiobrenzschleimsäureanilid (XVIII)

1,0 g (0,0049 Mol) Thiobrenzschleimsäureanilid (V) wurde in 10 ml 10%-iger Kalilauge unter gelindem Erwärmen gelöst. In die abgekühlte Lösung liess man unter gutem Rühren 0,7 g (0,005 Mol) Benzoylchlorid zutropfen. Nachdem weitere 10 Minuten gerührt wurde, begann sich das Produkt kristallinisch abzuscheiden. Nach beendeter Kristallisation wird das dunkelrote Produkt (0,67 g, 44%) abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Dunkelrote prismatische Kristalle, Smp. 129—129,5°.

Anal. 21,303 mg Subst.: 55,1 mg CO₂, 8,0 mg H₂O
4,937 mg Subst.: 0,209 ml N₂ (23°, 755 mm)
C₁₈H₁₃O₂NS (307,38) Ber.: C 70,34; H 4,26; N 4,56%
Gef.: C 70,59; H 4,20; N 4,85%

S-Methyl-isothiobrenzschleimsäureanilid (XIX)

Zu der abgekühlten Lösung von 2,03 g (0,01 Mol) V in 12 ml 10%iger Natronlauge wurden 3,5 g (0,028 Mol) Dimethylsulfat unter Umschütteln zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf siedendem Wasserbad 30 Minuten unter Rückfluss erwärmt. Das sich ölig abscheidende Produkt erstarrte nach gutem Kühlen zu einer Kristallmasse, die abgesaugt, mit Wasser gut ausgewaschen und getrocknet wurde. Es wurden so 2,04 g (94%) XIX vom Smp. 39—41° gewonnen. Zur Analyse wurde noch dreimal aus etwa 80%igem Äthanol umkristallisiert Farblose Nadeln, Smp. 41,5—42°.

Anal. 25,177 mg Subst.: 61,4 mg CO₂, 11,9 mg H₂O
4,875 mg Subst.: 0,287 ml N₂ (26°, 757 mm)
C₁₂H₁₁ONS (217,29) Ber.: C 66,33; H 5,10; N 6,45%
Gef.: C 66,55; H 5,29; N 6,69%

Die in dieser Arbeit angeführten Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen hat in unserem Laboratorium Frau Dipl. Ing. I. Guštak-Mašek in sehr dankenswerter Weise durchgeführt. Die Schwefelbestimmungen sind lebenswürdigerweise in dem mikroanalytischen Laboratorium der »Pliva«-Werke, Zagreb, unter Leitung von Herrn Dipl. Ing. N. Manger durchgeführt worden, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

LITERATUR

1. Vgl. z. B. A. P. Dunlop und F. N. Peters, *The Furans*, Reinhold Publ. Corp. New York, 1953, S. 527—534.
2. P. Douglas, *Ber.* **25** (1892) 1311.
3. R. I. Meltzer, A. D. Lewis und J. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 4062.
4. E. Klingsberg und D. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4988.
5. V. Hahn, Ž. Stojanac und D. Emer, XIV. *Internat. Kongress für reine und angewandte Chemie*, Zürich, 1955, Referatenband S. 316.
6. G. S. Jamieson, *Am. Soc.* **26** (1904) 181; cit. nach *Beilsteins Handbuch der Org. Chemie*, IV. Aufl. Bd. **12** (1929) 274.
7. Zur Formulierung vgl. a) H. Rivier und Ch. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **3** (1920) 115; b) L. Musajo und V. Amoruso, *Gazz. chim. ital.* **67** (1937) 301.
8. P. May, *J. Chem. Soc.* **103** (1913) 2272.
9. G. L. Ciamician und M. Dennstedt, *Ber.* **14** (1881) 1058.
10. H. Gilman und A. P. Hewlett, *Iowa State Coll. J. Sci.* **4** (1929) 27; cit. nach *Chem. Abstr.* **24** (1930) 1640.
11. O. Wallach, *Ann.* **214** (1882) 229.

12. T. Takahashi, H. Saikachi, R. Kimura und T. Yoshina, *J. Pharm. Soc. Japan* **68** (1948) 42; cit. nach *Chem. Abstr.* **44** (1950) 1954 d.
13. W. E. Weaver und W. M. Whaley, *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 515.
14. C. V. Boven und L. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 3522.
15. E. Baum, *Ber.* **37** (1904) 2949.
16. Ng. Ph. Buu-Hoi und Nguyen-Hoan, *Rec. trav. chim.* **68** (1949) 5; cit. nach *Chem. Abstr.* **43** (1949) 4665 a.
17. L. Vargha und F. Gönczy, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 2738.
18. B. L. Freedlander und A. Furst, *Wasmann J. Biol.* **9** (1951) 355; cit. nach *Chem. Abstr.* **46** (1952) 8772 d.
19. B. L. Freedlander, F. A. French und A. Furst, *Stanford Med. Bull.* **10** (1952) 310; cit. nach *Chem. Abstr.* **47** (1953) 4499 c.
20. A. Furst, W. C. Cutting und R. H. Dreisbach, *Stanford Med. Bull.* **12** (1954) 190; cit. nach *Chem. Abstr.* **49** (1955) 515 e.
21. N. N. Maxim, *Bull. soc. chim. Romania* **12** (1930) 33; cit. nach *Chem. Zentr.* **1930** II. 3023.
22. M. Asano und F. Nakatomi, *J. Pharm. Soc. Japan* **53** (1933) 36; cit. nach *Chem. Zentr.* **1933** I. 3194.
23. H. Gilman und R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **56** (1934) 464.
24. N. Maxim, I. Zugravescu und I. Fulga, *Bull. soc. chim. France* [5] **6** (1939) 1339.

IZVOD

O amidima tiopiroslužne kiseline.

Tioamidi. I. priopćenje

V. Hahn, Ž. Stojanac, O. Šćedrov, N. Pravdić-Sladović, S. Tomašić i D. Emer

Opisuje se priprava amida tiopiroslužne (2-tiofurankarbonske) kiseline (I) kao i deset *N*-monosupstituiranih (II—XI) i šest *N,N*-disupstituiranih (XII—XVII) amida tiopiroslužne kiseline. Svi ovi tioamidi dobiveni su u dobrom iskorištenju djelovanjem fosforpentasulfida u piridinu na odgovarajuće amide pirosluzne kiseline.

Po svojim svojstvima pokazuju amidi tiopiroslužne kiseline dalekosežne sličnosti s odgovarajućim tiobenzamidima (amidima tiobenzojeve kiseline). Tako na pr. kod obrađivanja anilida tiopiroslužne kiseline (V) benzoilkloridom nastaje, kao i u slučaju tiobenzanilida⁶, tamnocrveni benzoilderivat (XVIII), a kod obrađivanja dimentilsulfatom⁸ bezbojni *S*-metil-izotioanilid (XIX).

ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU
TEHNOLOŠKI FAKULTET
ZAGREB
I
BEOKEMIJSKI ODJEL
INSTITUT »RUĐER BOŠKOVIĆ«
ZAGREB

Primljeno 23. kolovoza 1957.