

H. Böhme, K. H. Ahrens und H.-H. Hotzel

Eigenschaften und Umsetzungen von N-[α -Hydroxyalkyl]-thiocarbonsäureamiden

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 27. November 1973)

Formaldehyd, Acetaldehyd oder Chloral reagieren mit Thiobenzamid, kernsubstituierten Thiobenzamiden oder Monothionphthalimid unter Bildung von N-[α -Hydroxyalkyl]-thiocarbonsäureamiden (1a–1f, 2–6). UV-, IR-, NMR- und Massenspektren dieses Verbindungstyps werden am Beispiel des N-Hydroxymethyl-thiobenzamids (1a) diskutiert. Von chemischen Umwandlungen der N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide werden ihre Kondensation zu Bis-thioamidomethyl-äthern (18), ihre Umsetzung mit sekundären Aminen oder Mercaptanen zu N-Dialkylaminomethyl-thioamiden (12, 13, 14) bzw. N-Alkyl- oder N-Aryl-mercaptopomethyl-thioamiden (15, 16, 17) und die Chlorierung zu N-Chlormethyl-thioamiden (19, 20, 21) beschrieben.

Properties and Reactions of N-[α -Hydroxyalkyl]-thionamides

Formaldehyde, acetaldehyde or chloral react with thionobenzamide, substituted thionobenzamides or monothionophthalimide yielding N-[α -hydroxyalkyl]-thionamides (1a–1f, 2–6). UV-, IR-, NMR- and mass-spectra of these types of compound are discussed on N-hydroxymethyl-thionobenzamide (1a) as an example.

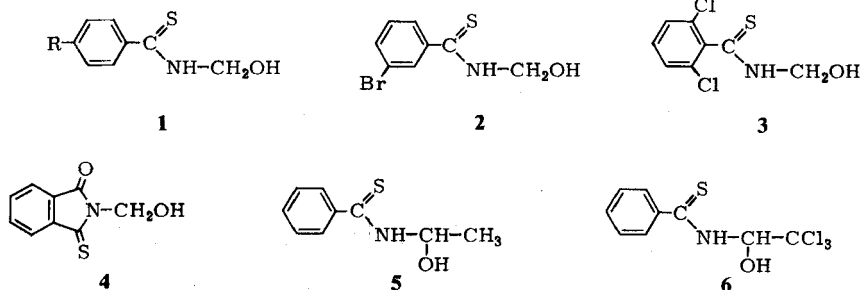
The chemical properties and conversions of N-hydroxymethyl-thionamides, the condensation to bis-thionamidomethyl-ethers (18), the reaction with secondary amines or mercaptans yielding N-dialkylaminomethyl-thionamides (12, 13, 14) or N-alkyl- or N-aryl-mercaptopomethyl-thionamides (15, 16, 17) and the chlorination yielding N-chloromethyl-thionamides (19, 20, 21) are described.

Von den vier bisher durch Einwirkung von Formaldehyd auf Thiocarbonsäureamide gewonnenen N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden fiel nur N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (1a) kristallin an; die Derivate des Thioacetamids, des Phenyl- und Diphenyl-thioacetamids waren hingegen nicht destillierbare, viskose Öle, die sich bei längerem Stehenlassen unter Abspaltung von Formaldehyd zersetzten¹⁾. Da die N-[α -Hydroxyalkyl]-thiocarbonsäureamide Vertreter eines weitgehend neuartigen Verbindungstyps sind, schien uns sowohl eine Untersuchung ihrer spektroskopischen Eigenschaften als auch ein Abtasten ihrer weiteren Umsetzungsmöglichkeiten wünschenswert. Zweckmäßig war es, dazu weitere kristalline Derivate aromatischer Thiocarbonsäureamide darzustellen.

Eigenschaften und Analysendaten der im Kern verschieden substituierten N-Hydroxymethyl-thiobenzamide 1a–1f, 2 und 3 sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Es ge-

1 H. Böhme und H.-H. Hotzel, Arch. Pharmaz. 300, 241 (1967).

lang ferner N-Hydroxymethyl-monothiophthalimid (**4**) darzustellen sowie ausgehend von Acetaldehyd bzw. Chloral N-[1-Hydroxyäthyl]-thiobenzamid (**5**) und N-[1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-äthyl]-thiobenzamid (**6**)². Derivate kernchlorierter Thiobenzamide, beispielsweise **3**, sind ihrer herbiciden Eigenschaften wegen verschiedentlich bereits in der Patentliteratur beschrieben worden³⁾⁴⁾.



a: R = H; **b:** R = CH₃; **c:** R = (CH₃)₂CH; **d:** R = Cl; **e:** R = CH₃O; **f:** R = O₂N

Die neu dargestellten N-[α -Hydroxyalkyl]-thiocarbonsäureamide fielen als hellgelb bis rot gefärbte Kristalle an. Das Elektronenspektrum des Anfangsgliedes **1a** wies Maxima bei 402nm ($\log \epsilon = 2,39$) 293nm ($\log \epsilon = 3,91$) und 244nm ($\log \epsilon = 4,06$) auf und ist dem des N-Methylthiobenzamids sehr ähnlich [402nm ($\log \epsilon = 2,48$), 288nm ($\log \epsilon = 3,81$), 237nm ($\log \epsilon = 4,04$)]. Auch die IR-Spektren beider Verbindungen ähnelten sich sehr. N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (**1a**, KBr) zeigte bei 3311cm⁻¹ die scharf ausgeprägte NH-Valenzschwingung und bei 3413cm⁻¹ die etwas breitere und weniger intensive OH-Valenzschwingung. Die Thioamid-Banden fanden sich bei 1524cm⁻¹ (**B**), 1340cm⁻¹ (**C**) und 1031cm⁻¹ (**D**).

Das NMR-Spektrum von N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (**1a**) ließ erkennen, daß die Protonen am Sauerstoff und am Stickstoff mit den Protonen der Methylengruppe mit unterschiedlicher Konstante koppeln [in (CD₃)₂SO: $\tau = -0,76$ (t, J = 5,5 Hz, NH), 1,9–2,8 (m, 5 Ar-H), 3,85 (t, J = 7 Hz, OH), 4,85 (dd, J = 5,5 Hz bzw. 7 Hz, CH₂)]. Die Lage und Aufspaltung der Signale ist lösungsmittel- und temperaturabhängig, ihre Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit den Spektren der ebenfalls erstmals dargestellten Verbindungen N-Hydroxymethyl-monothiophthalimid [**4**, in (CD₃)₂SO: $\tau = 2,0$ –2,4 (m, 4 Ar-H), 3,55 (t, J = 7 Hz, OH), 4,68 (d, J = 7 Hz, CH₂)] und Thiobenzamidomethyl-phenyl-sulfid [**16**, in CDCl₃: $\tau = 4,85$ (d, J = 5,5 Hz, CH₂)].

Im Massenspektrum zeigt das N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (**1a**) seinen Molekülpeak erwartungsgemäß bei MZ 167. Unter Abspaltung von Formaldehyd entsteht das Moleküllion des Thiobenzamids (**7**, MZ 137), gekennzeichnet durch ein doppelt ionisiertes Ion (**8**, MZ 68,5). Der

2 Die Substanz wurde im unreinen Zustand bereits dargestellt. M. Spica, Gazz. chim. ital. 16, 182 (1886).

3 N. V. Philip's Gloeilampenfabrieken, Franz. Pat. 1.362906 [C. A. 61, 11938 (1964)] sowie Niederl. Pat. 280889 [C. A. 62, 16150 (1965)].

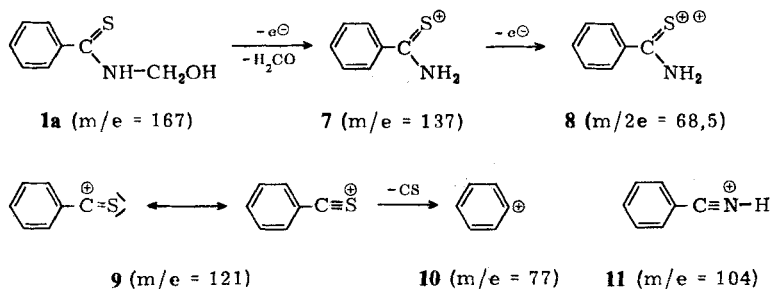
4 J. Wijma, J. J. van Daalen, J. Daams und F. W. van Deursen, J. Agr. Food Chem. 18, 674 (1970).

Tabelle 1: N-Hydroxymethyl-, N-Dialkylaminomethyl- und N-Mercaptomethylthiocarbonsäureamide

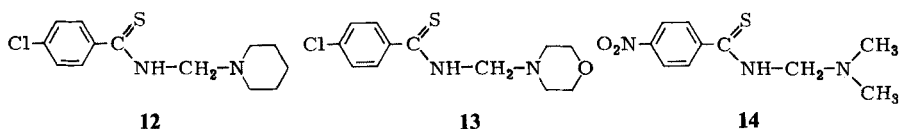
	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. %	C	Analysen H	Cl	N	S
1a N-Hydroxymethylthiobenzamid	C_8H_9NOS (167,2)	65–66° (Benzol)	98	Ber. 57,47 Gef. 57,53	5,42 5,49		8,38 8,30	19,18 19,32
1b N-Hydroxymethyl-4-methylthiobenzamid	$C_9H_{11}NOS$ (181,3)	92–93° (Benzol)	95	Ber. 59,62 Gef. 59,33	6,12 6,06		7,73 7,58	17,68 17,84
1c N-Hydroxymethyl-4-isopropylthiobenzamid	$C_{11}H_{15}NOS$ (209,3)	94–95° (Benzol)	96	Ber. 63,12 Gef. 63,23	7,22 7,51		6,69 6,68	
1d N-Hydroxymethyl-4-chlorthiobenzamid	C_8H_8ClNOS (201,7)	86–88° (Benzol)	94	Ber. 47,65 Gef. 47,78	4,00 4,01	17,58 17,10	6,94 6,59	15,89 16,21
1e N-Hydroxymethyl-4-methoxythiobenzamid	$C_9H_{11}NO_2S$ (197,3)	108–110° (Benzol)	72	Ber. 54,78 Gef. 54,86	5,62 5,69		7,10 7,13	16,25 16,18
1f N-Hydroxymethyl-4-nitrothiobenzamid	$C_8H_8N_2O_3S$ (212,2)	139° (Benzol)	95	Ber. 45,28 Gef. 45,36	3,80 3,82		13,20 13,07	15,11 15,23
2 N-Hydroxymethyl-3-bromthiobenzamid	C_8H_8BrNOS (246,1)	106–107° (Benzol)	82	Ber. 39,05 Gef. 38,98	3,28 3,30		5,69 5,68	
3 N-Hydroxymethyl-2,6-dichlorthiobenzamid	$C_8H_7Cl_2NOS$ (236,1)	112–115° (Benzol)	85	Ber. 40,70 Gef. 40,64	2,99 3,03	30,03 30,15	5,94 5,75	13,58 13,23

4	N-Hydroxymethyl-monothiothathalimid	$C_9H_7NO_2S$ (193,2)	118–119° (Methylechlorid/Benzol 1 : 1)	78	Ber. 55,95 Gef. 55,98	3,66 3,73	7,25 7,19	16,59 16,30
5	N-[1-Hydroxyäthyl]-thiobenzamid	$C_9H_{11}NOS$ (181,3)	109–110° (Chloroform/ Methylechlorid 1 : 1)	91	Ber. 59,62 Gef. 59,44	6,12 6,11	7,73 7,61	17,68 17,67
6	N-[1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-äthyl]-thiobenzamid	$C_9H_8Cl_3NOS$ (284,6)	114–115° (Äther)	88	Ber. 37,98 Gef. 38,11	2,84 2,81	37,34 37,80	4,92 4,92
12	N-Piperidinomethyl-[4-chlor-thiobenzamid]	$C_{13}H_{17}ClN_2S$ (268,8)	98–100° (Methanol)	71	Ber. 58,08 Gef. 58,16	6,37 6,37	13,19 12,91	11,93 11,83
13	N-Morpholinomethyl-[4-chlor-thiobenzamid]	$C_{12}H_{15}ClN_2OS$ (270,8)	102° (Benzol)	78	Ber. 53,22 Gef. 53,30	5,58 5,60	13,09 13,16	11,84 12,21
14	N-Dimethylaminomethyl-[4-nitro-thiobenzamid]	$C_{10}H_{13}N_3O_2S$ (239,3)	113° (Methanol)	65	Ber. 50,19 Gef. 50,45	5,48 5,41	17,56 17,48	13,40 13,80
15	N-Phenylmercaptomethyl-thiobenzamid	$C_{14}H_{13}NS_2$ (259,4)	91° (Methanol)	82	Ber. 64,82 Gef. 65,22	5,05 5,01	5,40 5,06	24,72 24,69
16	N-Benzylmercaptomethyl-thiobenzamid	$C_{15}H_{15}NS_2$ (273,4)	86° (Methanol)	84	Ber. 65,89 Gef. 65,93	5,53 5,54	5,12 4,72	23,46 23,37
17	N-Benzylmercaptomethyl-[phenylthioacetamid]	$C_{16}H_{17}NS_2$ (287,5)	75° (Methanol)	99	Ber. 66,85 Gef. 66,60	5,96 5,75	4,87 4,86	22,32 22,31

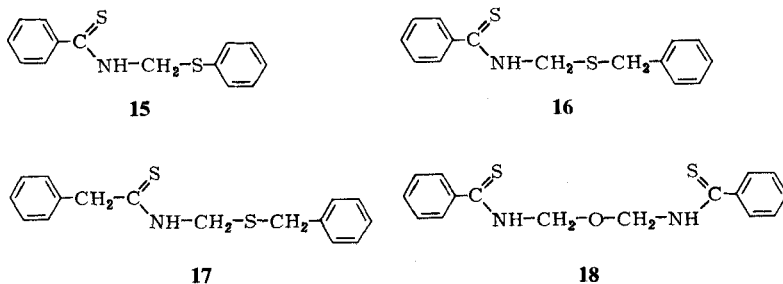
Basispeak des Spektrums liegt bei MZ 121. Er dürfte dem Kation **9** entsprechen, aus dem durch Verlust von CS die Entstehung des Phenylumkations **10** denkbar ist. Ein intensiver Peak bei MZ 104 wird dem Bruchstück **11** zugeschrieben, da bei der entsprechend am Stickstoff deuterierten Substanz eine Verschiebung um eine Massenzahl zu beobachten war.



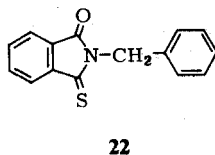
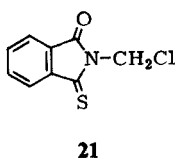
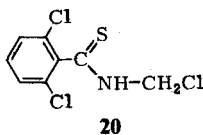
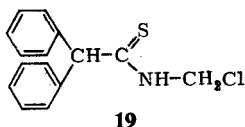
Die Kondensation von N-Hydroxymethyl-thiobenzamid und sekundären Aminen zu N-Dialkylaminomethyl-thiobenzamiden ist bereits beschrieben¹⁾. Von analogen Derivaten im Kern substituierter Thiobenzamiden sind beispielhaft die p-Chlor- sowie p-Nitro-Verbindungen **12**, **13** und **14** dargestellt worden.



In Gegenwart von etwas Schwefelsäure konnte N-Hydroxymethyl-thiobenzamid mit Alkyl- oder Arylmercaptanen kondensiert werden. Auf diese Weise ließen sich beispielsweise Thiobenzamidomethyl-phenyl-oder -benzyl-sulfid (**15** bzw. **16**) darstellen. Aus N-Hydroxymethyl-[phenyl-thioacetamid] und Benzylmercaptan entstand analog [Phenyl-thioacetamidomethyl]-benzyl-sulfid (**17**). Wurde N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (**1a**) in äther. Lösung unter Zugabe einer geringen Menge p-Toluolsulfonsäure erhitzt, so trat Kondensation zu Bis-thiobenzamidomethyl-äther (**18**) ein.



Versuche, die N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide in die analogen N-Chlormethyl-Verbindungen zu überführen, verliefen nur zum Teil erfolgreich. N-Hydroxymethyl-[diphenyl-thioacetamid] reagierte in äther. Lösung mit Chlorwasserstoff unter Bildung von N-Chlormethyl-[diphenyl-thioacetamid] (19) und aus N-Hydroxymethyl-[2,6-dichlor-thiobenzamid] und Thionylchlorid in Benzol wurde das bereits beschriebene⁴⁾⁵⁾ N-Chlormethyl-[2,6-dichlor-thiobenzamid] (20) erhalten. N-Hydroxymethyl-monothiophthalimid (4) und Phosphor(V)-chlorid reagierten in absol. Äther zu N-Chlormethyl-monothiophthalimid (21)⁶⁾, das sich mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu dem auf anderem Wege bereits dargestellten⁷⁾⁸⁾ N-Benzyl-monothiophthalimid (22) umsetzen ließ.



Aus N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (1a) und Thionylchlorid in absol. Benzol entstand hingegen überraschenderweise 5-Phenyl-3H-1,2,4-dithiazol neben N-Chlormethyl-benzimidchlorid⁹⁾; diese Umsetzung ist in der Zwischenzeit auf breiter Basis untersucht worden und soll Gegenstand einer weiteren Veröffentlichung sein.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

N-Hydroxymethyl-thiobenzamide

0,1–0,5 Mol Thiocarbonsäureamid wurden mit der 2- bis 3-fach mol. Menge wäßr. Formaldehydlösung (35%) übergossen und nach Zusatz von einigen Tropfen Triäthylamin oder etwas Kaliumcarbonat auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erwärmt. Anschließend goß man auf fein zer-

5 North American Philips Co., Inc. (Erf. J. Wijma), U.S. Patent 3.374.084 [C. A. 69, 35783 j (1968)].

6 Im nach Schmelzpunkt und Analyse unreinen Zustand wurde diese Substanz bereits durch Umsetzung von N-Chlormethyl-phthalimid mit Phosphor(V)-sulfid gewonnen. R. J. W. Cremllyn, J. chem. Soc. (London) 1961, 5055.

7 I. K. Kormendy, Acta chim. Acad. Sci. hung. 17, 255 (1958); C. A. 55, 4414 (1961).

8 W. Köhler, M. Bubner und G. Ulbricht, Chem. Ber. 100, 1073 (1967).

9 H. Böhme und K.-H. Ahrens, Tetrahedron Letters (London) 1971, 149.

stoßenes Eis und trennte das abgeschiedene, zunächst meist ölige Rohprodukt ab, das nach einiger Zeit erstarrte. Nach dem Trocknen an der Luft wurde umkristallisiert.

Zur Gewinnung von N-Hydroxymethyl-[2,6-dichlor-thiobenzamid] (3) wurden 6,2g 2,6-Dichlor-thiobenzamid in 50ml Benzol nach Zugabe von 20ml Formaldehydlösung (35%) und 1 Tropfen Triäthylamin einige Zeit unter leichtem Erwärmen gerührt. Nach dem Abtrennen wurde die Benzolphase über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Analog wurde das orangefarbene N-Hydroxymethyl-monothiophthalimid (4) dargestellt. Zur Gewinnung von N-[α -Hydroxyäthyl]-thiobenzamid (5) löste man 27,4 g Thiobenzamid unter leichtem Erwärmen in 300ml absol. Benzol, versetzte mit 100ml Acetaldehyd sowie einigen Tropfen Triäthylamin, wobei eine exotherme Reaktion eintrat. Nach dem Abkühlen fielen silbrig glänzende, hellgelbe Kristalle von 5 aus. N-[1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl]-thiobenzamid (6) entstand in exothermer Reaktion, wenn 27,4g Thiobenzamid mit überschüss. Chloral übergossen und 3 Tropfen Triäthylamin zugesetzt wurden. Beim Abkühlen fielen gelbe, sechseckige Blättchen von 6 aus.

Eigenschaften, Analysendaten und Ausbeuten der Verbindungen vgl. Tab. 1.

N-Dialkylaminomethyl-thiobenzamide

Man versetzte die Lösung von 0,1 Mol Thiocarbonsäureamid in 100 ml Methanol mit 10–12 ml Formaldehydlösung (35 %), tropfte unter Rühren die Lösung von 0,1 Mol Amin in 50ml Methanol hinzu, wobei – gegebenenfalls nach leichtem Erwärmen – eine klare Lösung entstand. Der nach Einengen i. Vak. hinterbleibende Rückstand wurde umkristallisiert.

Eigenschaften, Analysenwerte und Ausbeuten der dargestellten Verbindungen vgl. Tab. 1.

N-Alkyl- bzw. N-Aryl-mercaptomethyl-thiocarbonsäureamide

0,01 Mol N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamid in 100ml Methanol wurden mit 0,01 Mol Mercaptan und 1ml konz. Schwefelsäure 15–30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt und die ausgeschiedenen Kristalle nach dem Waschen mit Petroläther umkristallisiert.

Eigenschaften, Analysenwerte und Ausbeuten der dargestellten Verbindungen vgl. Tab. 1.

Bisthiobenzamidomethyl-äther (18)

1,7g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (1a) in 20ml Chloroform wurden nach Zusatz weniger Kristalle p-Toluolsulfonsäure 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand kristallisierte im Kühlschrank. Nach dem Waschen mit Chloroform/Petroläther wurden 1,4g (80%) gelbe Kristalle vom Schmp. 154° erhalten.

C₁₆H₁₆N₂OS₂ (316,4) Ber.: C 60,72, H 5,10, N 8,86, S 20,26; Gef.: C 60,34, H 5,09, N 8,77, S 20,13.

N-Chlormethyl-[diphenyl-thioacetamid] (19)

Unter Feuchtigkeitsausschluß leitete man Chlorwasserstoff in die Lösung von 2,6g Hydroxymethyl-[diphenyl-thioacetamid]¹⁾ in 150ml absol. Äther, wobei sich das Gemisch nach einiger Zeit trübte. Nach längerem Stehenlassen hatte sich eine gelbe, schmierige Masse abgeschieden, die mit Petroläther ausgekocht und anschließend aus Dioxan/Äther umkristallisiert wurde. Gelbe Kristalle vom Zers. P. 168–170°, Ausb.: 0,6g (22%).

C₁₅H₁₄ClNS (275,8) Ber.: Cl 12,86, N 5,08, S 11,63; Gef.: Cl 12,41, N 4,88, S 11,45.

N-Chlormethyl-[2,6-dichlor-thiobenzamid] (20)

Aus 11,8g 3 und 12g Thionylchlorid in Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß. Nach Einengen der Lösung wurden 5,0g (40%) 21 vom Zers.-P. 127–129° erhalten.

C₈H₆Cl₃NS (254,6) Ber.: C 37,74, H 2,38, N 5,50; Gef.: C 37,85, H 2,45, N 5,48.

N-Chlormethyl-monothiophthalimid (21)

Zur Lösung von 1,9g 4 in absol. Äther gab man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 2,0g Phosphor(V)-chlorid in kleinen Anteilen und erwärmte noch 20 Min. unter Rückfluß. Sodann wurde filtriert und eingeengt. Die ausgefallenen, orangefarbenen Kristalle wurden mit wenig Petroläther gewaschen. Schmp. 94°, Ausb.: 0,8g (38%).

C₉H₆ClNOS (211,7) Ber.: C 51,06, H 2,85, Cl 16,74, N 6,62, S 15,14; Gef.: C 50,92, H 2,82, Cl 16,77, N 6,59, S 14,84.

N-Benzyl-monothiophthalimid (22)

2,1g 21 in 30ml Benzol wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß portionsweise mit 4,0g Aluminiumchlorid versetzt. Man erwärmte vorsichtig 1 Std., versetzte zunächst mit Äthanol, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte ein. Leuchtend rote Kristalle vom Schmp. 87–88° (aus Benzol), Ausb.: 1,3g (51%).

C₁₅H₁₁NOS (253,3) Ber.: C 71,13, H 4,38, N 5,53, S 12,66; Gef.: C 71,16, H 4,37, N 5,38, S 12,94.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg(Lahn), Marbacher Weg 6 [Ph 387]

B. Selmeczi

Der Einfluß des Pressdruckes auf die physikalischen Eigenschaften verschieden hergestellter Tabletten

Aus dem Pharmazeutisch-Technologischen Institut der Medizinischen Universität Szeged/Ungarn (Eingegangen am 3. Dezember 1973)

Die physikalischen Eigenschaften von drei gleichartig zusammengesetzten, aber mit unterschiedlicher Verfahrenstechnologie hergestellter Tabletten (Feucht- und Trockengranulierung sowie Direktpressung) wurden in Abhängigkeit vom Pressdruck untersucht. Es zeigte sich, daß mit zunehmendem Pressdruck abhängig von der technologischen Methode die Parameterwerte wechseln. In den untersuchten Systemen konnte zwischen der Bruchfestigkeit und der Porosität der Tabletten ein linearer und zwischen Porosität und Zerfallszeit eine exponentialfunktionelle Beziehung festgestellt werden.