

Triäthylammonium-4-dimethylamino-2-oxo-3-thioxo-cyclobuten-1-thiolat (11)

Man löst 1,7 g (10 mmol) **12** in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan und versetzt unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit 1,2 g (10 mmol) frisch destilliertem Methylfluorosulfat. Nach 15 min. wird auf -10° abgekühlt, mit einer Lösung von 0,7 g (20 mmol) trockenem Schwefelwasserstoff in 25 ml Methylendichlorid und anschließend mit 1 g (10 mmol) Triäthylamin versetzt, worauf die Farbe der schwach gelben Lösung nach Orange umschlägt.

Nach Erwärmen auf Raumtemp. schüttelt man das Reaktionsgemisch mit 25 ml Wasser aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Die nach Einengen erhaltenen Kristalle werden aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 2,1 g (76 % d. Th.); Schmp. 149° .

$C_{12}H_{22}N_2OS_2$ (274.5) Ber.: C 52.52 H 8.08 N 10.21; Gef.: C 52,55 H 7.91 N 10.03

IR (KBr): 1720, 1582, 1325, 1200, 810 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 10.58 (m, 1H, N-H); 3.71 (s, 6H, N- CH_3); 3.28 (q, 6H, N- CH_2); 1.33 ppm (t, 9H, -C- CH_3)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 258 (3.90), 320 (3.96), 418 nm (4.78).

Anschrift: Prof. Dr. G. Seitz, Bischofsholer Damm 15, 3 Hannover

[Ph 806]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 996–1000 (1977)

Dieter Matthies und Emelia D. Setiakusuma¹⁾

Reaktionen mit Arylglyoxal-Thiocarbonsäureamid-Addukten

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 26. Januar 1977)

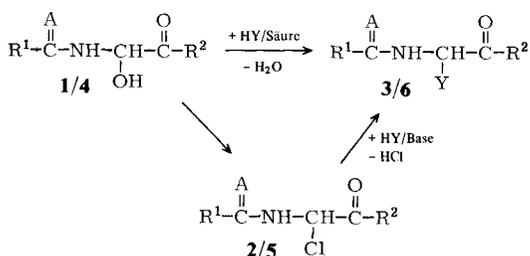
Die Einwirkung von Thiolen und gebräuchlichen Aminen auf die N-Thioacylhalbaminale **4** führt zu deren Spaltung, wogegen aromatische Amine zur Bildung von Kondensationsprodukten der Struktur **6/7** geeignet sind.

Reactions with Arylglyoxal-Thioamide Addition Compounds

N-Thioacylhemiaminals **4** are cleaved by thiols and non-aromatic amines, whereas condensation products of structures **6** or **7** are formed with aromatic amines.

1 Teilergebnisse aus der Dissertation E. D. Setiakusuma, Hamburg 1975.

Nach unseren vorangegangenen Untersuchungen über Carbonsäureamid-Derivate aktivierter Carbonylverbindungen reagieren N-acylierte Halbaminale der Struktur **1** entweder direkt unter aciden Bedingungen²⁾ oder nach Überführung in die äußerst reaktiven α -Chlorverbindungen **2** unter basischen Bedingungen³⁾ vielfältig mit verschiedenartigen nucleophilen Partnern HY zu den Amidoalkylierungsprodukten **3**.



1, 2, 3: A = O

4, 5, 6: A = S

Versuche analog letztgenanntem Weg zu den Thioamidoalkylierungsprodukten **6** zu gelangen, scheiterten an der Unzugänglichkeit von **5**, da die leicht erhältlichen Thiocarbonsäureamid-Addukte **4**⁴⁾ mit gebräuchlichen Chlorierungsmitteln nur harzige Folgeprodukte ergaben.

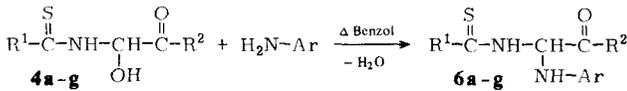
Gegenüber Aminen zeigten die N-Thioacylhalbaminale **4** unterschiedliches Verhalten: Mit den primären Aminen n-Butylamin und Cyclohexylamin sowie den sekundären Aminen Morpholin und Piperidin traten lediglich Spaltungen unter Freisetzung der entsprechenden Thiocarbonsäureamide ein, dagegen wurden aromatische Amine zu Kondensationsprodukten umgesetzt. So reagierte zum Beispiel **4a** mit Anilin entsprechend dem allgemeinen Reaktionsschema in siedendem Benzol überraschend glatt unter Abspaltung von Wasser zum Thioamidoalkylierungsprodukt **6a**, dessen Struktur gesichert wurde. Weitere Umsetzungen gelangen mit 4-Chloranilin, 2-Aminonaphthalin und N-Methylanilin sowie auch bei anderen Addukten.

Während die Elementaranalysen der neuen Verbindungen den formulierten Strukturen entsprechen, zeigten die IR-Spektren übereinstimmend ungewöhnliche Erscheinungen: z. B. erschien im Spektrum von **6a** ein scharfer Peak bei 3400 cm^{-1} , welcher, bei zwei NH-Gruppen, dem Anilinrest zugeordnet wurde; eine relativ breite Bande mittlerer Intensität bei 3060 cm^{-1} war dagegen nicht sicher zu interpretieren. Erstaunlich verschoben wurde die Valenzschwingung der Carbonylgruppe bei 1605 cm^{-1} in Überlagerung mit Aromatenbanden gefunden. Das Spektrum

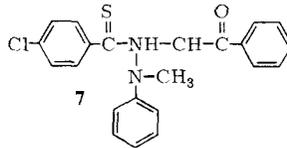
2 D. Matthies, Habilitationsschrift, Hamburg 1973.

3 D. Matthies, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 801 (1974) und vorherg. Mitt.

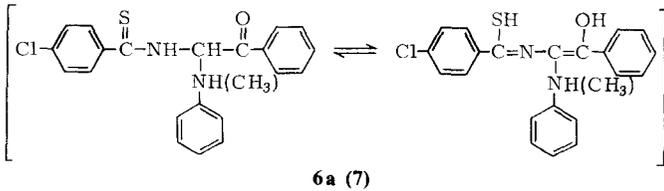
4 D. Matthies und E. D. Setiakusuma, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 442 (1977).



	Ar	R ¹	R ²
a			
b			
c			
d		CH ₃ -	
e			
f			
g			

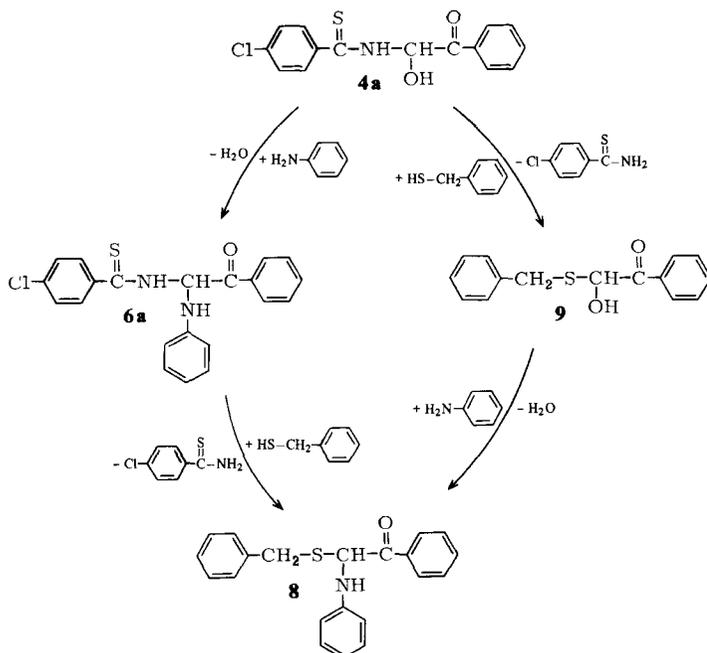


des durch gleichartige Umsetzung von **4a** mit N-Methylanilin erhältlichen Reaktionsproduktes **7** war ähnlich gekennzeichnet von der verlagerten Carbonylfrequenz bei 1600 cm^{-1} sowie der breiten Bande bei 3080 cm^{-1} , jedoch fehlte erwartungsgemäß das Signal im Bereich von 3400 cm^{-1} . Die Charakteristika dieser Spektren sind möglicherweise durch das nachstehend wiedergegebene Tautomerie-system mit einer Dien-diol-Struktur bedingt.



Das Vorliegen von Thioamidoalkylierungsprodukten der Struktur **6** bestätigte die anschließende Umsetzung von **6a** mit Benzylmercaptan. Hierbei wurde unter Freisetzung von 4-Chlorthiobenzamid das N-S-Acetal **8** des Phenylglyoxals gebildet, welches ebenfalls bei Einwirkung von Anilin auf das bekannte Phenylglyoxalbenzylhalbmercaptal **9**⁵⁾ erhalten werden konnte. Letzteres war bei der Testung der Addukte **4** gegenüber Thiolen durch Umsetzung von **4a** mit Benzylmercaptan unter Abspaltung von 4-Chlorthiobenzamid bereits aufgetreten.

5 F. Kipnis und J. Ornfeldd, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1068 (1952).



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

Geräte: Linström-Apparat zur Best. der Schmp.; Colemanautoanalyser zur Best. des Stickstoffs; Schöniger-Best. von Chlor und Schwefel; IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer SP 1100 (Pye Unicam) aufgenommen.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der α -Arylamino-N-thioacyl-glycyl-benzole 6a–g

Eine Lösung bzw. Suspension von je 5 mmol Addukt **4**⁴⁾ und einem primären Arylamin in 15 ml Benzol wurde 10–15 min am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt, wobei sich Wassertropfen abschieden. Nach Zugabe von Petroläther (40–60°) bis zur beginnenden Trübung fielen beim Abkühlen die Produkte kristallin aus. Die Ausbeuten der aus Benzol gegebenenfalls unter Zusatz von Petroläther rein umkristallisierten Verbindungen lagen im Bereich 64–91 % d. Th.

N-(4-Chlorthiobenzoyl)- α -(*N*-methylanilino)-glycyl-benzol (**7**)

Die Lösung von 0,92 g (3 mmol) **4a** und 0,32 g (3 mmol) *N*-Methylanilin in 10 ml Benzol wurde 1 h am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. hinterbliebene Rückstand kristallisierte durch mehrfaches Verreiben mit Äther rein. Ausb. 0,65 g (55 % d. Th.), Schmp. 109–110°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OS}$ (394,93) Ber.: C 66,91 H 4,85 Cl 8,98 N 7,09 S 8,12; Gef.: C 66,47 H 4,88 Cl 8,84 N 6,89 S 8,34.

Tabelle 1: Daten der Verbindungen 6a–g

6	Formel (Mol.-M.)	Schmp. ^o	Ber.: Gef.:	Cl %	N %	S %
a	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ OS*) (380,90)	131–132		9,32 9,58	7,35 7,26	8,42 8,67
b	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ OS (346,45)	127–128			8,09 7,83	9,26 9,42
c	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS (415,34)	124–125		17,07 17,34	6,75 6,76	7,72 7,62
d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS (284,38)	130–131			9,86 9,57	11,26 11,01
e	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ OS (415,34)	127–128		17,07 17,05	6,75 6,48	7,72 7,31
f	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ OS (449,80)	141–143		23,39 23,38	6,22 5,93	7,11 6,99
g	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ OS (396,51)	143–144			7,78 7,86	8,08 8,19

*) Ber.: C 66,22 H 4,50 Gef.: C 66,28 H 4,53.

α-Benzylmercapto-*N*-phenyl-glycyl-benzol (8)

a) Das Gemisch von 0,95 g (2,5 mmol) 6a und 0,31 g (2,5 mmol) Benzylmercaptan in 10 ml Benzol wurde 30 min zum schwachen Sieden erhitzt. Aus dem nach Einengen der homogenen Lösung i. Vak. verbliebenen Rückstand konnte 4-Chlorthiobenzamid mit zweimal 5 ml Äther extrahiert werden (0,3 g = 65 %). Der Rest ergab nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 0,55 g (66 % Ausbeute) Substanz, die nach Schmp. und IR-Spektrum identisch war mit der nach b) gewonnenen.

b) Eine 10 min. zum Sieden erhitzte Lösung von 1,30 g (5 mmol) 9⁵⁾ und 0,47 g (5 mmol) Anilin in 10 ml Benzol ergab nach Zugabe von 10 ml Äther und 12 stdg. Stehen eine Kristallfällung. Ausbeute nach Umkristallisieren aus Benzol 1,2 g (72 % d. Th.), Schmp. 155–156°. C₂₁H₁₉NOS (333,33) Ber.: C 75,64 H 5,74 N 4,20 S 9,61; Gef.: C 75,73 H 5,76 N 4,08 S 9,68. IR (KBr): 3390 (NH), 1670 (CO) cm⁻¹.

α-Benzylmercapto-*α*-hydroxy-acetyl-benzol (9) aus 4a

Ein Gemisch von 1,52 g (5 mmol) 4a und 0,62 g (5 mmol) Benzylmercaptan in 30 ml Benzol + 5 ml THF wurde 15 min auf 50° erwärmt. Nach 12 stdg. Stehen wurde die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand mit 30 ml Ligroin heiß extrahiert. Es hinterblieben 0,7 g weitgehend reines 4-Chlorthiobenzamid; aus dem Extrakt wurden unter Eiskühlung 0,6 g (47 % d. Th.) kristallines 9, Schmp. 70–72°, gewonnen, das mit authentischem Material nach Lit. ⁵⁾ identisch war.