

Zur Kenntnis des 1-Thiophthalids

Von

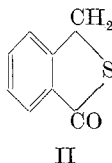
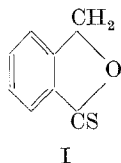
V. Prey und P. Kondler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

Durch Umsetzung von 1-Thiophthalid mit Anilin im Druckrohr bei 190° C erfolgt Umlagerung in 2-Thiophthalid. Die Umlagerung wird als Thion-Thiolsäuretautomerie aufgefaßt.

Von den theoretisch möglichen zwei Thiophthaliden ist nur das 2-Thiophthalid (II) bekannt; auch Versuche zur Darstellung des 1-Thiophthalids (I) sind nicht beschrieben.



Wir versuchten die Darstellung des 1-Thiophthalids in Analogie zur Bildung des Thiocumarins aus Cumarin und Schwefelphosphor durch Umsetzung von Phthalid mit P_2S_5 , wobei es sich als vorteilhaft erwies, Xylol als Reaktionsmedium zu wählen.

Wir erhielten eine grüne, kristallisierte Substanz (Schmp. 108—109°), die auf Grund der Elementaranalyse und durch andere Kriterien, wie das Verhalten gegen Alkali, die Reaktion nach *Kitamura*¹, die Reaktion nach *Grote*², die Bildung von Additionsverbindungen mit $HgCl_2$, als 1-Thiophthalid angesprochen werden kann.

Beim Versuch, aus 1-Thiophthalid und Anilin das S-Analoge des N-Phenylphthalimidins zu bekommen, mußten wir feststellen, daß bei dieser Umsetzung, die unter Rückfluß beim Siedepunkt des Anilins vor-

¹ R. Kitamura, J. pharm. Soc. Japan. **56**, 1, 11 (1934).

² I. W. Grote, J. Biol. Chem. **93**, 25 (1931).

genommen wurde³, Schwefelwasserstoff entwich und nur N-Phenylphthalimidin erhalten werden konnte.

Wir führten die Reaktion auch in einem Bombenrohr (3 Stdn., 190° C) durch, wobei sich ein völlig anderes Bild ergab. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielten wir aus dem 1-Thiophthalid das 2-Thiophthalid. Im Bombenrohr war also Umlagerung von I in II eingetreten.

Es lag der Gedanke nahe, daß vielleicht II ein Zwischenprodukt der Phthalimidinbildung aus I und Anilin sein könnte.

Wir erhitzen daher 2-Thiophthalid mit überschüssigem Anilin unter Rückfluß. Es entwickelten sich zwar geringe Mengen H₂S, aber auch nach 12stdg. Reaktionszeit war nur Ausgangsprodukt vorhanden. Auch im Druckrohr mit Anilin auf 190° C erhitzt, wurde das eingesetzte 2-Thiophthalid nicht verändert, so daß 2-Thiophthalid nicht als Zwischenstufe der Phthalimidinbildung angesehen werden kann. Dagegen erhielten wir sowohl bei der Umsetzung von I als auch von II mit Anilin im Druckrohr bei 240° C N-Phenylphthalimidin. Dies steht im Einklang mit den Angaben von *J. Hessert*³, der aus Phthalid mit Anilin im Druckrohr bei 220° C Phthalimidin erhielt.

Zur Vollständigkeit versuchten wir noch, N-Phenylphthalimidin mit H₂S und Anilin im Druckrohr reagieren zu lassen, um so eventuell eine rückläufige Reaktion zu I oder II zu erzwingen, hatten aber weder bei 190° C noch bei 240° C Erfolg.

Um die Rolle des Anilins bei dieser interessanten Umlagerung noch genauer überblicken zu können, ließen wir auch N-Methylanilin und N-Dimethylanilin unter denselben Bedingungen wie Anilin auf 1-Thiophthalid einwirken. Wir erhielten in allen Fällen das Ausgangsprodukt unverändert zurück.

Man kann diese Überführung von I in II als eine Thion-Thiolsäure-Tautomerie auffassen.

Die Thiocarbonsäuren, für die zwei tautomeren Formen, die Thion- (R—CS—OH) und die Thiol-Form (R—CO—SH) möglich sind, reagieren meist in der Thiolform⁴, so daß nur diese tatsächlich zu existieren scheint. Stellt man die Ester der Thiocarbonsäuren durch Umsatz der Natriumsalze mit Alkyljodid her, so liegen auch diese nur als Thiol-säureester vor.

Man kennt aber verschiedene Thiocarbonsäureester auch in der Thionform, nur kann diese nicht in der obenerwähnten Weise dargestellt werden. Diese Thionsäureester sind äußerst instabil und werden bei weiteren Umsetzungsversuchen leicht unter Entschwefelung in normale Carbonsäureester übergeführt oder in Carbonsäure und H₂S gespalten.

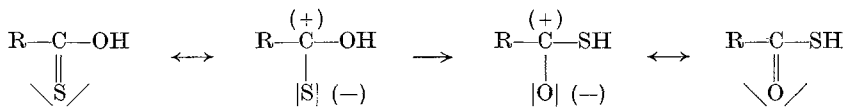
³ *J. Hessert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1448 (1877); **11**, 239 (1878).

⁴ *W. W. Crouch*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2926 (1952).

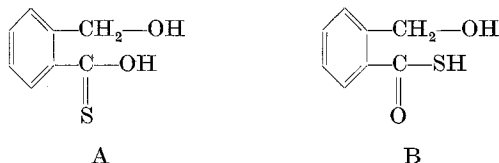
Nun weiß man aus Untersuchungen, die an Thio-diarylketonen durchgeführt wurden (Dipolmoment, Absorptionsspektren etc.), daß diese in polarisierter Form vorliegen dürften⁵.



Überträgt man diese Anschauungen auf die Thiocarbonsäuren, so kann man die Leichtigkeit der Umlagerung der Thion- in die stabile Thiolform verstehen.



Man kann nun das 1-Thiophthalid als inneren Ester der o-Hydroxymethylphenylthionsäure (A), das 2-Thiophthalid als den der o-Hydroxymethylphenylthiolsäure (B) auffassen,



und da die beiden Thiophthalide sehr stabile Verbindungen sind, kann an ihnen die Tautomerie der Thiocarbonsäuren besonders gut demonstriert werden.

Über weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus werden wir in Kürze berichten.

Experimenteller Teil

1. Umsetzung von Phthalid mit Phosphorpentasulfid

6,7 g Phthalid (0,05 Mol) in 150 ccm Xylol wurden mit 11,1 g P₄S₁₀ (0,25 Mol, bezogen auf 1 S) 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, das Gemisch noch heiß filtriert, und aus dem Filtrat das Xylol mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand bestand nach dem Erkalten aus gelbgrünen Kristallen und braunrotem Öl; letzteres ließ sich durch Abpressen und Absaugen auf einer Filternutsche abtrennen. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol: 108—109°. Ausb. 4,5 g (66% d. Th.).

C₈H₆OS (I) Ber. Molgew. 150,2. C 63,97, H 4,03, S 21,34
Gef. (kryosk.) 148,6. C 63,89, 63,89, H 4,02, 4,20, S 22,08, 21,92

⁵ F. Bloch, C. r. hebdomad. Acad. Sci. Paris **204**, 1342 (1937); **206**, 679 (1938).

Zur weiteren Strukturaufklärung wurde das Verhalten der Verbindung gegen Alkali geprüft. Das 2-Thiophthalid geht beim Erwärmen mit verd. Natronlauge in 2-Mercaptomethylbenzoesäure über. Wir erwärmten also auch die von uns erhaltenen Kristalle mit verd. wäßr. Kalilauge am Wasserbad, machten salzsauer und erhitzten so lange, bis kein Geruch nach Schwefelwasserstoff mehr wahrgenommen werden konnte. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Schwefels neutralisierten wir mit Natriumcarbonat und ätherten aus. Aus dem Ätherextrakt konnten wir reines Phthalid, Schmp. 73° C, erhalten. Im vorliegenden Produkt wurde also der Schwefel ohne Ringöffnung abgespalten, d. h. der Schwefel kann nur in der Thiocarbonylgruppe gebunden sein.

Wir versuchten nun den Nachweis der CS-Gruppierung nach *R. Kitamura*¹. Wir versetzten die alkohol. Lösung der von uns erhaltenen Verbindung mit n/2 alkohol. KOH und einigen Tropfen Perhydrol und erwärmten. Nach Abkühlen und Ansäuern der Lösung mit Salzsäure erhielten wir mit Bariumchlorid einen Niederschlag von BaSO₄.

Zum weiteren Nachweis der CS-Gruppierung führten wir noch die Reaktion nach *Grote*² durch. Da die von uns erhaltene Verbindung in kaltem Wasser praktisch unlöslich ist, verwendeten wir für die Reaktion ein Gemisch von Wasser und Aceton und führten den Farbttest wie folgt durch: 5—10 mg der Substanz wurden in 2—3 Tropfen Aceton gelöst, eine Spur Natriumbicarbonat, dann 1—2 Tropfen Wasser zugesetzt und nach Schütteln 1—2 Tropfen der Reagenslösung nach *Grote* zugeführt. Es trat sofort Grünfärbung auf, die nach Verdünnen mit 1 ccm Wasser zuerst nach Violett und dann nach Blau umschlägt. Nach kurzem Stehen fiel ein Niederschlag aus, die Lösung wurde wieder grün und verblaßte.

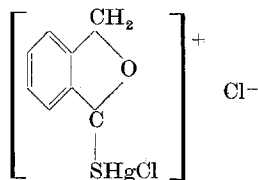
Auf Grund dieser Ergebnisse, der obenangeführten Analysenwerte und der völlig verschiedenen physikalischen Eigenschaften (Farbe, Schmelzpunkt) kann man die Verbindung wohl mit Sicherheit nur als 1-Thiophthalid ansehen.

Wir konnten überdies beobachten, daß unsere Verbindung mit Lösungen von Quecksilber(II)-chlorid schwerlösliche Niederschläge gibt. Die Bildung erfolgt schon in absol.-alkohol. Lösung, am günstigsten aber wird die Fällung mit Mercurichlorid in äther. Lösung (1 Teil HgCl₂ in 15 Teilen Äther) durchgeführt. Dabei bildet sich zuerst ein weißes Fällungsprodukt, das in Äther fast unlöslich ist. Das Produkt sieht unter dem Mikroskop nicht kristallin aus, zersetzt sich bei etwa 185° C, wobei es vorher rote Farbe annimmt.

Die Analyse des aus Äther gefällten Produktes ergab die Zusammensetzung C₈H₆OS · HgCl₂, es enthält die Komponenten im molaren Verhältnis.

Ganz ähnliche Addukte mit HgCl₂ und HgBr₂ bilden sich auch aus Thioketonen^{6, 7} als Komplexe. Sie haben präparative Bedeutung zur Abscheidung der Thioketone aus Gemischen.

Wahrscheinlich hat das vorliegende Produkt die Struktur:



⁶ *F. Arndt* und *N. Nachtwey*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2406 (1923).

⁷ *A. Simonis* und *A. Elias*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 768 (1916).

Viele der oben beschriebenen Komplexe lassen sich mit gesättigter Kaliumjodidlösung unter Rückgewinnung der ursprünglichen Verbindungen zersetzen. Dies gelang mit dem 1-Thiophthalidkomplex nicht. In Äther suspendiert und mit gesättigter wäbr. Kaliumjodidlösung behandelt, zersetzte er sich unter Abscheidung von HgS. Er verhält sich wie z. B. der HgCl_2 -Komplex des Thiofluorenon^s.

2. Umsetzung von 1-Thiophthalid und Anilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g (0,054 Mol) frisch destilliertem Anilin so lange am Rückfluß auf 185° erhitzt, bis die anfangs reichliche Entwicklung von Schwefelwasserstoff aufhörte (5 Stdn.). Nach dem Erkalten schieden sich aus der Anilininlösung Kristalle aus, die mit verd. HCl gewaschen wurden und getrocknet 1,02 g gelblichweiße Blättchen vom Schmp. 165° ergaben. Das Filtrat wurde unter Rühren in 50 ccm 20-proz. HCl gegossen. Der ausfallende schwach rot gefärbte Niederschlag ergab, filtriert, getrocknet und aus absol. Äthylalkohol umkristallisiert, nochmals 0,7 g absolut schwefelfreie Kristalle (N-Phenylphthalimidin) wie oben.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$. Ber. N 6,69. Gef. N 6,50.

Zur Reaktion mit Anilin war längeres Erhitzen am Rückfluß notwendig. Wurde nur 1 Min. mit Anilin im Proberohr erhitzt und dann in verd. HCl gegossen, so schied sich das unveränderte Produkt aus.

3. Umlagerung von 1-Thiophthalid mittels Anilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) 3 Stdn. im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Das flüssige, erkaltete Reaktionsgemisch war dunkelbraun und roch etwas nach Schwefelwasserstoff. Auf Zusatz von verd. HCl wurden daraus braunrote schmierige Kristalle gefällt, die im Vakuumexsikkator getrocknet wurden. Dann wurde in Äthanol aufgenommen, von geringfügigen blaugrünen Verunreinigungen filtriert und eingedunstet bzw. der Alkohol abgesaugt. Da das Produkt noch immer etwas rot gefärbt war, wurde es noch aus Tetrahydrofuran (mit Aktivkohlebehandlung) und dann aus heißem Wasser umkristallisiert. Es wurden so 1,65 g (82% d. Th.) rein weiße Nadeln erhalten. Schmp. 57—58° (II).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{OS}$. Ber. S 21,34. Gef. S 20,98.

4. N-Phenylphthalimidin aus 1-Thiophthalid und Anilin

Die Reaktion wurde wie 3., aber bei 240° durchgeführt. Nach Abkühlen des Druckrohres kristallisierte noch im Rohr das N-Phenylphthalimidin aus, das nach Aufnehmen in Salzsäure in einer Ausb. von 94% gewonnen wurde. Aus Alkohol Schmp. 164°.

5. Umsetzung von 2-Thiophthalid und Anilin

2,0 g 2-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) 12 Stdn. am Rückfluß auf 185° erhitzt, wobei eine ständige geringfügige Entwicklung von Schwefelwasserstoff beobachtet wurde. Nach dem Erkalten wurde das flüssige Produkt in 50 ccm 20-proz. HCl aufgenommen und die ausfallenden schmierigen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 57—58°. 1,8 g unverändertes 2-Thiophthalid.

^s A. Schönberg und Th. Stolpp, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 3111 (1930).

Bei einem zweiten Versuch wurden 2,0 g 2-Thiophthalid (0,013 Mol) mit 5,0 g Anilin (0,054 Mol) im Druckrohr 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach Abkühlen und Aufarbeitung durch Eingießen in 20-proz. HCl wurde wieder das eingesetzte 2-Thiophthalid zurückgewonnen (95%).

Wurde wie bei obigem Versuch, aber bei 240° gearbeitet, so schieden sich nach dem Erkalten weiße Blättchen aus; nach Eingießen in 50 ccm 20-proz. HCl ergaben sich 2,45 g N-Phenylphthalimidin, Schmp. 164—165°; Ausb. 90% d. Th.

6. Umsetzung von N-Phenylphthalimidin + H₂S + Anilin

2,0 g N-Phenylphthalimidin (0,01 Mol) und 5,0 g Anilin (0,054 Mol) wurden in ein Druckrohr gefüllt und mittels eines langen Glasrohres durch einen doppelt durchbohrten Stopfen trockener Schwefelwasserstoff eingeleitet, wobei das Druckrohr am unteren Teil durch Kühlung mit Methanol-CO₂ auf —78° gekühlt wurde. Nach dem Abschmelzen wurde 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach Öffnen des Rohres entwich der unverbrauchte Schwefelwasserstoff. Das N-Phenylphthalimidin erwies sich als unverändert.

Wurde ein Versuch in analoger Weise, aber bei 240° durchgeführt, so erhielten wir dasselbe Ergebnis.

7. Umsetzung von 1-Thiophthalid und N-Monomethylanilin

2,0 g 1-Thiophthalid (0,013 Mol) wurden mit 5,8 g N-Monomethylanilin (0,054 Mol) 4½ Stdn. am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde in 50 ccm 20-proz. HCl gegossen, worauf sich ein dunkles Öl abschied. Die darüberstehende Lösung des salzsaurenamins wurde abgegossen und mit Wasser nachgewaschen. Aus dieser Lösung schied sich nach 1 Stde. eine geringe Menge 1-Thiophthalid aus.

Das dunkelbraune Öl erstarrte zu einem Sirup, der mit heißem Petroläther (Siedegrenzen 40—60°) extrahiert wurde. Der Extrakt gab nach Behandlung mit Aktivkohle 1,8 g 1-Thiophthalid, das durch Schmp. und HgCl₂-Addukt identifiziert wurde.

Bei einem zweiten Versuch wurden 5,0 g 1-Thiophthalid (0,033 Mol) und 7,05 g N-Monomethylanilin (0,066 Mol) 3 Stdn. im Bombenrohr auf 190° erhitzt. Nach Abkühlen kristallisierte wieder das unveränderte 1-Thiophthalid aus (3,6 g), welches nach Öffnen des Rohres abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wurde; Schmp. 112—113°. Der Rest des Thiophthalids ergab sich durch Eingießen des Filtrates in verd. HCl.

8. Umsetzung von 1-Thiophthalid und N,N-Dimethylanilin

5,0 g 1-Thiophthalid (0,033 Mol) und 7 g N,N-Dimethylanilin (0,085 Mol) wurden 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde in verd. HCl gegossen und längere Zeit stehengelassen. Nach Filtration ergaben sich 4,2 g unverändertes 1-Thiophthalid.

Ein zweiter Versuch wurde wie oben durchgeführt, nur wurden die Komponenten 2½ Stdn. im Bombenrohr bei 190° erhitzt. Es resultierten 4,0 g unverändertes 1-Thiophthalid.