

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

79. JAHRGANG

NR. 7 · SEITE 285–328

7. APRIL 1967

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie VI^[**]

Synthesen von Thiourethanen

von W. WALTER UND K.-D. BODE^[*]

Die zur präparativen Darstellung von Thiourethanen geeigneten Methoden werden beschrieben und durch Beispiele sowie Arbeitsvorschriften erläutert. Sie sind nach den folgenden Gesichtspunkten gruppiert.

1. Addition von Alkoholen oder Thiolen an Isothiocyanate
2. Thioacylierung von Aminen
 - a) mit Chlorthionameisensäureestern
 - b) mit Dithiokohlensäure-O,S-diester
 - c) mit Trithiokohlensäureestern
3. Thioacylierung von Alkoholen, Phenolen und Thiolen

- a) mit Thiocarbamidsäurechloriden
- b) mit N,N-Dialkyl-mercaptochlorformimidiumchloriden
- c) mit N,N'-Thiocarbonyldiimidazol
4. Umsetzung von Thiocyan- und Cyansäureestern mit Schwefelwasserstoff
5. Alkylierung von Metall-dithiocarbamaten
6. Addition an Thiocyanäure

A. Einführung

Seitdem es sich gezeigt hat, daß Thiourethane vielfältige biologische Wirkungen ausüben, die von hypnotischer, analgetischer und anaesthetischer bis zu fungicider, baktericider und tuberkulostatischer Wirksamkeit reichen, werden diese Verbindungen von vielen Arbeitskreisen untersucht^[1–12b]. Die biociden Eigenschaften sind besonders ausgeprägt bei solchen Thiourethanen, die Isothiocyanate abspalten können, wie in den Arbeitskreisen

von Rieche^[7] und O.-E. Schultz^[8] nachgewiesen werden konnte. Kreutzkamp et al.^[11] bestätigten diese Beobachtung und untersuchten darüber hinaus andere zur Isothiocyanat-Abspaltung befähigte Verbindungen wie Cyanthioformamide, Dialkylphosphorylthioformamide und die Alkalosalze monosubstituierter Thioformamid-sulfonsäuren.

Die Wirksamkeit vieler Thiourethane ist jedoch nicht allein auf diesen Zerfall zurückzuführen, denn auch disubstituierte Verbindungen dieser Substanzklasse, die im Organismus kein Isothiocyanat abspalten können,

[*] Prof. Dr. W. Walter
Chemisches Staatsinstitut,
Institut für organische Chemie der Universität
2 Hamburg 13, Papendamm 6
Dr. K.-D. Bode, jetzt:
Farbenfabriken Bayer AG., Wissensch. Hauptlaboratorium
509 Leverkusen-Bayerwerk

[**] Die Beiträge der vorangehenden vier Reihen sind im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Sie liegen auch in englischer Ausgabe vor. Band V ist in Vorbereitung. Dieser Beitrag wird in Band VI der Reihe erscheinen.

[1] A. Rieche, D. Martin u. W. Schade, Arch. Pharmaz. 296, 770 (1963).

[2] D. Martin, A. Rieche u. R. N. Iyer, Arch. Pharmaz. 296, 641 (1963).

[3] A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin u. J. Kreyzi, Arch. Pharmaz. 296, 310 (1963).

[4] A. Rieche, G. Hilgetag, A. Martini u. R. Philippson, Arch. Pharmaz. 294, 201 (1961).

[5] D. Martin, W. Weuffen u. K. Theus, Pharmazie 18, 549 (1963); Chem. Abstr. 60, 11230 (1964).

[6] S. Oeriu, J. Oeriu u. M. Cracea, Studii Cercetări Chim. 9, 307 (1961); Chem. Abstr. 57, 8664 (1962).

[7] D. Martin, S.-B. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Chem., Geol. Biol. 1962, Nr. 7.

[8] O.-E. Schultz u. K. Gleixner, Arch. Pharmaz. 295, 879 (1962).

[9] G. A. Carter, J. L. Garraway, D. M. Spencer u. R. L. Wain, Ann. appl. Biol. 51, 135 (1963); Chem. Abstr. 60, 2269 (1964).

[10] J. L. Garraway, J. chem. Soc. (London) 1964, 4004, 4008; Chem. and Ind. 46, 1880 (1965).

[11] N. Kreutzkamp, Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 1286 (1962).

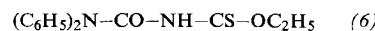
[12] N. Kreutzkamp u. H.-Y. Oei, Dtsch. Apotheker-Ztg. 104, 1387 (1964).

[12a] A. J. Heyns, G. A. Carter, K. Rothwell u. R. L. Wain, Ann. appl. Biol. 57, 33 (1960).

[12b] J. C. Walts, US.-Pat. 3265562 (9. Aug. 1966), du Pont; Chem. Abstr. 65, 12810 (1966).

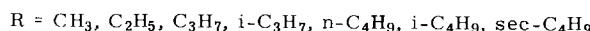
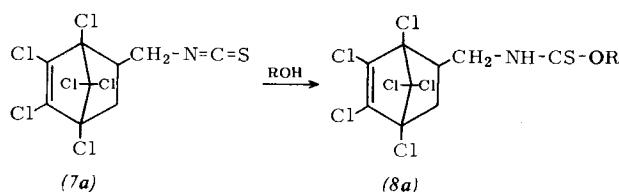
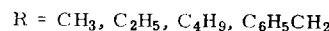
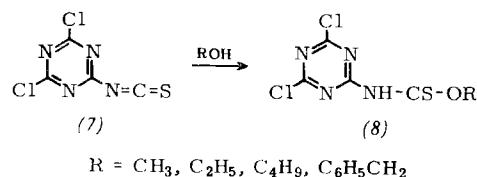
nate werden unter diesen Bedingungen durch Zusatz von Kalium-tert.-butylat zur Reaktion gebracht [28b].

Die Reaktionspartner können in dieser Synthese weitgehend variiert werden; neben den bereits erwähnten gesättigten aliphatischen Alkoholen lassen sich auch ungesättigte Verbindungen wie β -Jodpropargylalkohol [29], Pyridinalkohole [29a] und Chinolinalkohole [29b] zu pharmazeutisch wertvollen Thionurethanen umsetzen. Andererseits sind verschiedenartige Isothiocyanate verwendet worden: Goerdeler und Schenk erhielten z.B. aus Diphenylcarbamoylisothiocyanat mit Äthanol das Thionurethan (6) [29c]:



Substituierte Benzolsulfonylisothiocyanate bilden mit aliphatischen Alkoholen quantitativ Thionurethane [29d]. Sehr reaktionsfähige Thionurethane (8), die als Fungicide und Herbicide Verwendung finden, werden durch Addition von Alkoholen an Dichlortriazinylisothiocyanate (7) erhalten [30].

Hexachlorbicycloheptenylmethyl-isothiocyanat (7a) reagiert mit aliphatischen Alkoholen zu Thionurethanen (8a), die als Fungicide wirksam sind [30a].



Cherbuliez et al. [30b] untersuchten die Addition von Diolen an Phenylisothiocyanat, bei der kristalline Thionurethane entstehen. Aus 1,3- bis 1,10-Diolen werden in Gegenwart von Pyridin zwischen 65 und 140 °C durchweg Bis(thionurethane) erhalten, daneben bilden sich gelegentlich in geringen Ausbeuten Mono-thionurethane. Dagegen blieb im Falle des 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiols (9) die Reaktion auf die Bildung des

[28c] W. Walter u. K. Wohlers, unveröffentlichte Versuche.

[29] I. Seki, R. Nomiya u. H. Ogawa, Jap. Pat. 3903 (2. März 1965), Meiji, Confectionary Co.; Chem. Abstr. 62, 14601 (1965).

[29a] M. Ishikawa, T. Shimamoto u. H. Ishikawa, Belg. Pat. 673356 (1. April 1966).

[29b] Belg. Pat. 672040, Bristol-Myers.

[29c] J. Goerdeler u. H. Schenk, Chem. Ber. 98, 2954 (1965).

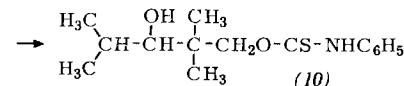
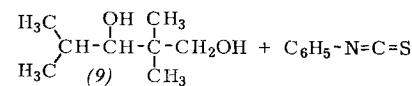
[29d] T. Kodama, S. Shinohara u. K. Hisada, J. Soc. org. synth. Chem. Japan 24, 310 (1966).

[30] Y. Kodama u. S. Shinohara, J. Soc. org. synth. Chem. Japan 22, 669 (1964); Chem. Abstr. 61, 10683 (1964); Jap. Pat. 28100 (13. Dez. 1963).

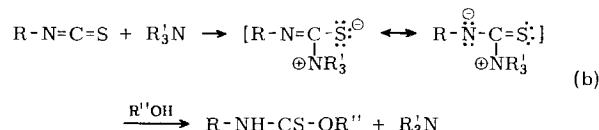
[30a] A. F. Aniščenko, S. D. Volodkovič, N. N. Mel'nikov u. T. K. Šuraeva, Ž. obšč. Chim. 36, 641 (1966).

[30b] E. Cherbuliez, J. Marszalek u. J. Rabinowitz, Helv. chim. Acta 48, 643 (1965).

Monothionurethans (10) beschränkt, dessen Struktur durch NMR-Spektren gesichert ist.



Äthylenglykol ergab unter diesen Bedingungen kein Thionurethan, sondern *N,N'*-Diphenylthioharnstoff und Nebenprodukte. Die aus 1,3-Propandiolen erhältlichen Bis(thionurethane) beeinflussen die Blutgerinnung [30c]. Die Addition von Alkoholen an Isothiocyanate verläuft nach der 2. Ordnung [31]. Ihrer geringen Nucleophilie entsprechend setzen sich aliphatische Alkohole mit zunehmender Kettenlänge nur schlecht um; hier empfiehlt sich die Anwendung der stärker nucleophilen Alkoholat-Ionen [2, 27, 32–35]. Eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit kann auch durch Zusatz katalytischer Mengen Triäthylamin [31, 36], Diäthylamin oder Pyridin [30b, 37] gemäß (b) erreicht werden:



Die Reaktivität von *m*- und *p*-substituierten Phenylisothiocyanaten mit Hydroxidionen [37a, 37b] gehorcht der Hammett - Gleichung. Die Reaktionsgeschwindigkeit steigt mit sinkender π -Elektronendichte am C-Atom der NCS-Gruppe (Tabelle 2). Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch Substituenten mit –I-Effekt erhöht, wobei besonders die hohen Werte für das *m*-Cyanphenyl- und das 5-Acridinylisothiocyanat auffallen. *o*-Substituierte Arylisothiocyanate reagieren häufig langsamer als es der Substituent erwarten lässt; hier und in noch größerem Maße bei 2,6-disubstituierten Arylisothiocyanaten macht sich der sterische Einfluß des *o*-Substituenten bemerkbar [37].

Die erhöhte Reaktionsfähigkeit halogensubstituierter Phenylisothiocyanate ist zur papierchromatographischen

[30c] T. Shimamoto, M. Ishikawa, H. Ishikawa u. M. Inoue, Jap. Pat. 28164 (1. Sept. 1962).

[31] C. N. R. Rao u. R. Venkataraghavan, Tetrahedron 18, 531 (1962).

[32] A. Bettschart u. A. Bistrzycki, Helv. chim. Acta 2, 118 (1919).

[33] M. G. Ettlinger u. J. E. Hodgkins, J. Amer. chem. Soc. 77, 1831 (1955).

[34] M. Roshestvenski, J. russ. Phys. Chem. 41, 107, 1438 (1909); Chem. Zbl. 1910, 1 910.

[35] T. F. Wood u. J. H. Gardner, J. Amer. chem. Soc. 63, 2741 (1941).

[36] J. F. Harris jr., J. Amer. chem. Soc. 82, 155 (1960).

[37] D. W. Browne u. G. M. Dyson, J. chem. Soc. (London) 1931, 3285.

[37a] D. Vlachová, R. Zahradník, K. Antoš, P. Kristián u. A. Hulka, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 2826 (1962).

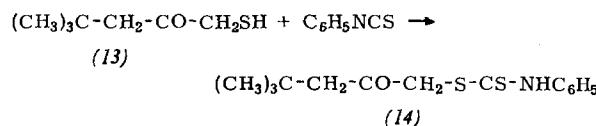
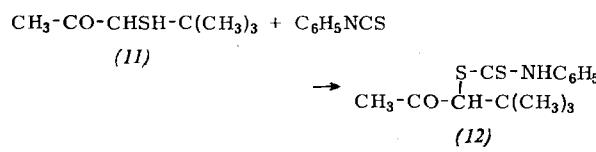
[37b] A. M. Kardos, J. Volke u. P. Kristián, Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 931 (1965).

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten für die Addition von Hydroxidionen an Arylisothiocyanate Ar—N=C=S [37a, 37b].

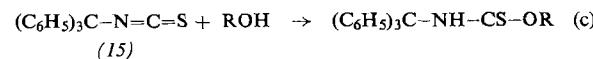
Ar	k (30 °C) (l·mol·min ⁻¹)	Ar	k (30 °C) (l·mol·min ⁻¹)
C ₆ H ₅	7,51 ± 0,20	α-C ₁₀ H ₇	6,13 ± 0,27
4-Cl-C ₆ H ₄	40,4 ± 1,4	β-C ₁₀ H ₇	11,6 ± 0,6
4-Br-C ₆ H ₄	36,4 ± 1,0	4-Br-α-Naphthyl	23,0 ± 0,4
4-J-C ₆ H ₄	37,1 ± 1,1	1-Br-β-Naphthyl	16,5 ± 2,1
3-Cl-C ₆ H ₄	63,9 ± 3,6	Acridin-2-yl	84,5 ± 7,4
3-Br-C ₆ H ₄	54,7 ± 1,5	Acridin-3-yl	53,6 ± 2,4
3-J-C ₆ H ₄	56,2 ± 1,6	Acridin-4-yl	54,1 ± 1,8
4-HOOC-C ₆ H ₄	14,0 ± 0,7	Acridin-5-yl	100
3-HOOC-C ₆ H ₄	5,76 ± 0,21		
4-C ₂ H ₅ OOC-C ₆ H ₄	84,0 ± 2,4		
4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	1,70 ± 0,05		
3-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	4,05 ± 0,26		
3-NC-C ₆ H ₄	154 ± 5,6		
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	77,5 ± 2,3		

schen Trennung und Identifizierung aliphatischer Alkohole ausgenutzt worden [28].

Über die Umsetzung von Isothiocyanaten mit Thiolen finden sich in der Literatur widersprüchsvolle Angaben. Da die entstehenden sekundären Dithiourethane leicht in die Ausgangskomponenten zerfallen [38, 39], wurde die Darstellung der Dithiourethane auf diesem Wege nicht für sinnvoll gehalten; andererseits wurden auf diese Weise erhaltene aromatische Dithiourethane beschrieben [25]. Die Methode liefert nach unseren Erfahrungen in guten Ausbeuten aromatische Dithiomethane, die sofort analysenrein anfallen und daher keinen Spaltungsreaktionen bei der Reinigung ausgesetzt sind [28c] (siehe Tabelle 1). Kürzlich haben Asinger und Gentz [39a] aus 4,4-Dimethyl-3-mercaptop-2-pentanon (11) und 4,4-Dimethyl-1-mercaptop-2-pentanon (13) mit Phenylisothiocyanat die Dithiourethane (12) bzw. (14) in sehr guten Ausbeuten erhalten; dabei ist anzunehmen, daß die sterisch gehinderte Mercapto-Gruppe in (11) durch den benachbarten Acylrest aktiviert wird.



In seinem chemischen Verhalten unterscheidet sich das Triphenylmethylisothiocyanat (15) sehr wesentlich von den übrigen Isothiocyanaten. Es kann z.B. mit nucleophilen Reagentien nicht nur unter Addition (Gl. c)), sondern auch unter Substitution (Gl. (d)) reagieren [39b, 39c].



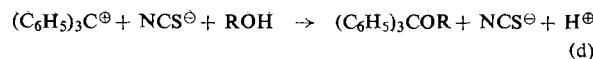
[38] E. Fromm u. M. Bloch, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2212 (1899).

[39] W. Will, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 1303 (1882).

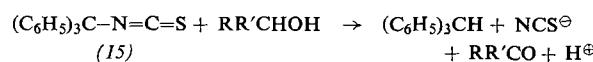
[39a] F. Asinger u. F. Gentz, Mh. Chem. 96, 1461 (1965).

[39b] A. Iliceto, A. Fava u. U. Mazzuccato, J. org. Chemistry 25, 1445 (1960).

[39c] R. G. R. Bacon u. J. Köchling, J. chem. Soc. (London) 1965, 5366.



Die Umsetzung mit Methanol und Äthanol verläuft nach Gl. (d) unter Ätherbildung, dagegen ergeben 2-Propanol, Cyclohexanol und Cyclopentanol Ketone [39d].



Es gelingt, Alkohole an (15) im Sinne von Gleichung (c) zu addieren, wenn man die Alkoholate in einer Xylo-Suspension bei Zimmertemperatur umsetzt [39c]. Die Reaktivität der Alkohole nimmt hierbei in folgender Reihe ab:

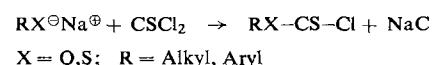


Die beschriebene Methode 1 eignet sich am besten zur Herstellung von *N*-Aryl-*O*-alkylthiourethanen. Mit Phenolen erhält man nur unbefriedigende Ergebnisse [40], so daß *O*-Aryl-thiourethane besser nach dem folgenden Verfahren (Methode 2a) dargestellt werden.

2. Thioacylierung von Aminen

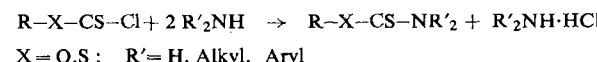
a) Mit Chlorthionameisensäureestern

Alkalosalze von Alkoholen [21], Phenolen [14, 41–43] und Thiolen [3, 44, 45] lassen sich mit Thiophosgen unter milden Bedingungen zu den gut zu handhabenden Chlorthion- bzw. Chlordithioameisensäureestern umsetzen:



Die Umsetzung mit Enolaten war dagegen bisher nur wenig ergiebig [11], vermutlich weil neben der gewünschten *O*-Thioacylierung auch *C*-Thioacylierung eintritt.

Die Chlorthion- und Chlordithioameisensäureester, die häufig in Ausbeuten über 90 % erhalten werden, sind sehr geeignete Thioacylierungsmittel für Ammoniak, primäre und sekundäre aliphatische und aromatische Amine sowie auch für Hydroxylamine [1, 3, 4, 14, 21, 42, 45a, 46–52d].



[39d] R. G. R. Bacon, J. Köchling u. T. A. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1964, 5600.

[40] W. Schneider u. F. Wrede, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2038 (1914).

[41] D. Garmaise, A. Uchiyama u. A. F. McKay, J. org. Chemistry 27, 4509 (1962).

[42] W. Walter u. K.-D. Bode, Liebigs Ann. Chem. 698, 122 (1966).

[43] P. Reich u. D. Martin, Chem. Ber. 98, 2063 (1965).

[44] J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3368 (1902).

[45] H. Rivier, Bull. Soc. chim. France [4], 1, 733 (1907).

[45a] G. Zinner u. R. O. Weber, Pharmazie 21, 23 (1966).

[46] R. P. Mull, US-Pat. 2711421 (21. Juni 1955), Ciba; Chem. Abstr. 50, 6507 (1956).

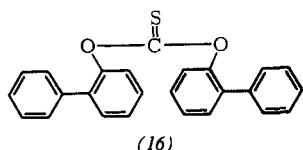
[47] M. Delépine, Bull. Soc. chim. France [4], 9, 901 (1911).

[48] M. Delépine, Ann. Chim. Physique [8], 25, 529 (1912).

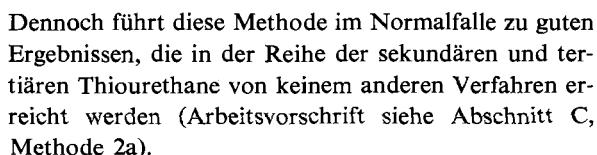
[49] H. Rivier, Bull. Soc. chim. France [3], 35, 837 (1906).

[50] R. P. Mull, J. Amer. chem. Soc. 77, 581 (1955).

Als säurebindende Mittel eignen sich außer dem zu thioacylierenden Amin auch Triäthylamin, Natriumhydrogencarbonat oder Alkalihydroxide. Bemerkenswert ist allerdings, daß Chlorthion-ameisensäure-2-biphenyl-ester mit 2,6-Dialkylanilinen in Gegenwart von Triäthylamin nicht zum erwarteten Thionurethan, sondern zum *O,O'-Di-2-biphenylthionkohlensäureester* (16) reagiert^[53]:



Analog bilden sich bei Umsetzung von Chlordithioameisensäurearylestern mit aromatischen Aminen Tri-thiokohlensäureester neben den entsprechenden Thio-harnstoffen^[53a].



Ein Beispiel für die Vielseitigkeit der Methode ist die Synthese des wasserlöslichen Thionurethans (20):

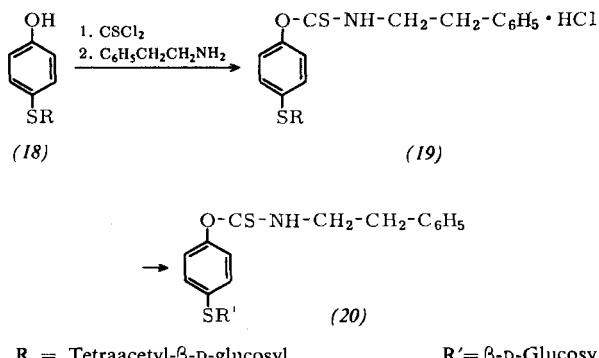


Tabelle 3. Thionurethane und Dithiourethane durch Thioacylierung von Ammoniak bzw. Aminen mit Chlor-thionameisensäureestern.

RX-CS-NR'R'' (17).

Verb.	R	R'	R''	X	Fp (°C)	Ausb. (%)	Lit.
a	C ₆ H ₅	H	H	O	132 [a]	51	[14]
b	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	O	155-156,5 [a]	49	[14]
c	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	H	O	171-172 [a]	31	[14]
d	2,6-(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₃	H	H	O	156,5-158 [a]	35	[42]
e	2,6-(i-C ₃ H ₇) ₂ C ₆ H ₃	H	H	O	230-231 [a, b]	30	[42]
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	O	143 [c]	90	[4]
g	C ₆ H ₅	p-ClC ₆ H ₄	H	O	130 [c]	91	[4]
h	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	O	107 [c]	84	[4]
i	C ₂ H ₅	p-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	H	O	182 [d]	80-90 [i]	[2]
j	C ₆ H ₅	p-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	H	O	180-182 [e]	80-90 [i]	[2]
k	C ₆ H ₅	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	O	109,5-111,5 [a]	73	[14]
l	C ₆ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	O	102,5-103 [c]	61	[14]
m	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	H	O	169-169,5 [a]	65	[14]
n	o-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	O	134-135 [c]	68	[53]
o	o-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	2,6-(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₃	H	O	97-99 [f]	49	[53]
p	C ₆ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	O	128 [c]	81	[4]
q	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	H	S	67-68 [g]	61 [j]	[3]
r	p-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	H	S	90-91 [g]	66 [j]	[3]
s	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	H	S	86-87 [h]	75 [j]	[3]
t	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	S	73-74 [h]	76 [j]	[3]
u	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	S	124-127 [h, b]	53	[53a]
v	C ₆ H ₅	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	S	115-117 [k]	21	[53a]

[a] Aus Benzol. [b] Gemessen im geschlossenen Röhrchen. [c] Aus Benzol/Petroläther. [d] Aus Äthanol
 [e] Aus Aceton. [f] Aus Methylcyclohexan. [g] Aus Äthanol/Benzin. [h] Aus Benzin. [i] Ausbeuten aus mehreren Ansätzen. [j] Rohausbeuten. [k] Aus Chloroform/Petroläther.

[51] A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin u. I. Kreyzi, DBP. 1176638 (27. Aug. 1964), Dtsch. Akad. Wiss. Berlin.

[51a] A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin u. I. Kreyzi, DDR.-Pat. 32977 (16. Nov. 1964); Chem. Abstr. 63, 9868 (1965).

[51b] D. Martin, A. E. Martini u. A. Rieche, DDR.-Pat. 35129 (11. Febr. 1965); Chem. Abstr. 63, 9869 (1965).

[52] *Y. Miyazaki, K. Hashimoto, A. Kaji, R. Sakimoto u. T. Noguchi*, Jap. Pat. 11497 (8. Juni 1965), Japan Soda Co.; Chem. Abstr. 63, 11423 (1965).

[52a] Y. Miyazaki, K. Hashimoto, R. Sakimoto, A. Kaji, Y. Igarashi, T. Noguchi u. K. Taniguchi, Jap. Pat. 10047 (22. Mai 1965), Japan Soda Co.; Chem. Abstr. 63, 5572 (1965).

[52b] W. L. Bencze, Belg. Pat. 665352 (13. Dez. 1965), Ciba
 [52c] A.G. Weiss, US.-Pat. 3217002 (9.Nov.1965), Monsanto Co.
 [52d] K. M. Miller, J. K. H. Jansen, J. K. H. J. Schutte, T. M.

[52d] *Y. Miyazaki, K. Hashimoto, A. Kaji, R. Sakimoto u. T. Noguchi*, Jap. Pat. 10689 (15. Juni 1966), Japan Soda Co.; Chem. Abstr. 65, 12141 (1966).

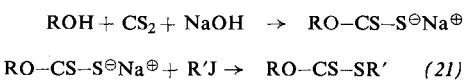
[53] W. Walter u. K.-D. Bode, unveröffentlicht.

[53a] W. Walter u. K. Wohlers, unveröffentlicht; vgl. D. G. Cross by u. C. Niemann, J. Amer. Chem. Soc. 76, 4458 (1954).

Rieche et al. [1] überführten das ThioglucoSID (18) mit Thiophosgen in den Chlorthionameisensäureester, der ohne Isolierung mit Phenäthylamin zum Thionurethan (19) umgesetzt wurde, welches nach Abspaltung der Acetylgruppen die wasserlösliche Verbindung (20) lieferte.

b) Thioacylierung mit Dithiokohlensäure-O,S-diester (Xanthogensäureestern)

Alkohole ergeben mit Schwefelkohlenstoff und Basen Xanthogenate, die sich zu Xanthogensäureestern *S*-alkylieren lassen^[53b].

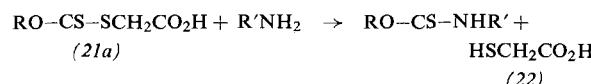


[53b] D. Martin, J. prakt. Chem. [4], 19, 222 (1963).

Diese Verbindungen reagieren mit Ammoniak in mäßigen Ausbeuten zu Thionurethanen [54–67]. Bessere Ergebnisse lassen sich mit aliphatischen Aminen erzielen, wobei sich Alkyl-dithiokohlensäureester [(21), R=R'=Alkyl] als besonders geeignet erwiesen haben [68–71].



(Alkoxythiocarbonylthio)essigsäuren (21a), die durch Umsetzung von Alkalixanthogenaten mit Natriumchloracetat erhalten werden, reagieren mit primären und sekundären Aminen in guten Ausbeuten zu Thionurethanen, wobei Thioglykolsäure (22) abgespalten wird [35, 55, 57, 72].



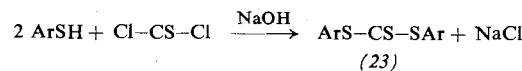
Dieses Verfahren eignet sich besonders gut zur Darstellung der nach anderen Methoden nur schlecht zugänglichen primären aliphatischen Thionurethane. Setzt man die Dithiokohlensäureester (21a) mit Glycin um, so erhält man mit guten Ausbeuten Thionurethan-Derivate. Ein Beispiel dieses interessanten Verbindungstyps ist das *N*-Äthoxythiocarbonylglycin, dessen Synthese in Abschnitt C, Methode 2b beschrieben wird.

Ersetzt man in den Verbindungen des Typs (21a) die Alkoxy- durch eine Alkylthiogruppe, so gelangt man zu den Triethiokohlensäureestern, die mit Aminen Dithiourethane liefern.

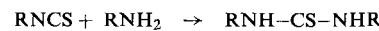
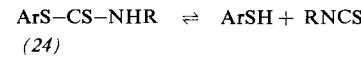
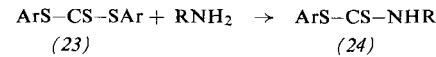
c) Thioacylierung von Aminen mit Triethiokohlensäureestern

Triethiokohlensäureester (23) lassen sich aus Thiolen und Thiophosgen darstellen (Arbeitsvorschrift siehe Abschnitt C).

- [54] N. K. Aleksandrovich, Ž. obšč. Chim. 3, 48 (1933); Chem. Abstr. 28, 2337 (1934).
- [55] E. Biilmann, Liebigs Ann. Chem. 339, 351 (1905).
- [56] E. Biilmann, Liebigs Ann. Chem. 348, 120 (1906).
- [57] W. Davies u. J. A. McLaren, J. chem. Soc. (London) 1951, 1434.
- [58] H. Debus, Liebigs Ann. Chem. 75, 121 (1850).
- [59] P. Frassetti, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 488 (1905).
- [60] B. Holmberg, J. prakt. Chem. [2], 79, 253 (1909).
- [61] B. Holmberg, Svensk kem. Tidskr. 41, 249 (1929); Chem. Abstr. 24, 2111 (1930).
- [62] E. Mylius, Ber. dtsch. chem. Ges. 6, 312 (1873).
- [63] B. Oddo u. G. del Rosso, Gazz. chim. ital. 39, I, 11 (1909).
- [64] F. Salomon, J. prakt. Chem. [2], 6, 433 (1873).
- [65] R. Schmitt u. L. Glutz, Ber. dtsch. chem. Ges. I, 166 (1868).
- [66] L. A. Tschugaeff, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2473 (1902).
- [67] H. L. Wheeler u. B. Barnes, Amer. Chem. J. 24, 60, und zwar S. 69 (1900).
- [68] O. Billeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1681 (1893).
- [69] L. Bloch, Ann. Chim. Physique [8], 22, 490 (1911).
- [70] M. Delépine u. P. Schving, Bull. Soc. chim. France [4], 7, 894 (1910).
- [71] B. Holmberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1558 (1926).
- [72] B. Holmberg, J. prakt. Chem. [2], 71, 264 (1905).



Diese Verbindungen (auch mit Heterocyclen als „Ar“) sind zur Thioacylierung von Aminen – besonders Piperidin – geeignet [70, 74, 74a]. *N*-Äthylanilin und Diphenylamin reagieren dagegen nicht. Auch primäre Amine sind ungeeignet, weil die monosubstituierten Dithiourethane (24) unter den Reaktionsbedingungen in Thiole und Isothiocyanate zerfallen, die dann zu Thioharnstoffen weiter reagieren können [75].



Wie Tabelle 4 zeigt, lassen sich auf diese Weise tertäre Dithiourethane in sehr guten Ausbeuten erhalten, wenn man die oben erwähnten Einschränkungen berücksichtigt. Dennoch hat diese Methode keine größere präparative Bedeutung, weil die Alkylierung von Metall-dithiocarbamaten (siehe Abschnitte B 5 und C, Methode 5) von leichter zugänglichen Stoffen ausgeht und somit günstiger ist.

Ein interessantes Beispiel für die Anwendung der Reaktion stellt die Synthese des sehr empfindlichen *S*-(β -Mercaptoäthyl)dithiouethans (25) dar [74a, 76]:

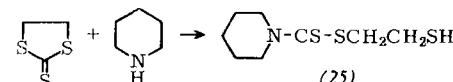


Tabelle 4. Dithiourethane durch Thioacylierung von Aminen mit Triethiokohlensäureestern [75] (Lösungsmittel Äthanol, bei (26g) Äther). ArS-CS-NR_2 (26)

Verb.	Ar	R_2	Fp (°C)	Ausb. (%)
a	$p\text{-CH}_3\text{--C}_6\text{H}_4$	$-(\text{CH}_2)_5-$	121–121,5	95
b	$p\text{-CH}_3\text{O--C}_6\text{H}_4$	$-(\text{CH}_2)_5-$	107,5–108,5	93
c	$2,4\text{-Cl}_2\text{--C}_6\text{H}_3$	$-(\text{CH}_2)_5-$	94,5–95,5	90
d	4-Cl- α -Naphthyl	$-(\text{CH}_2)_5-$	128,5–129,5	91
e	$p\text{-Br--C}_6\text{H}_4$	$-(\text{CH}_2)_5-$	120,5–121,5	96
f	$2,5\text{-Br}_2\text{--C}_6\text{H}_3$	$-(\text{CH}_2)_5-$	117,5–118,5	98
g	2-Benzo[1,3]thiazolyl	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	80	97
h	4-Phenyl[1,3]thiazolyl	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	94–95	90

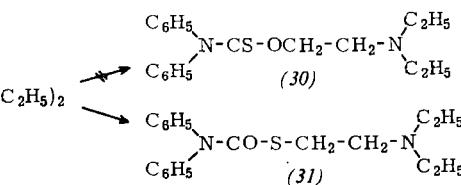
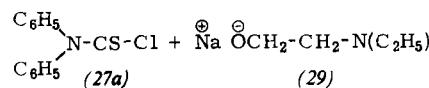
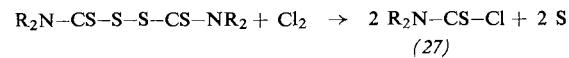
Diarylthionkohlensäureester sind mit sekundären aliphatischen Aminen zu tertären Thionurethanen umgesetzt worden [76a].

- [73] E. B. Knott, US.-Pat. 2 691 581 (12. Okt. 1954), Eastman Kodak; Chem. Abstr. 49, 83 (1955).
- [74] A. Husemann, Liebigs Ann. Chem. 123, 64 (1862).
- [74a] L. Field u. H. K. Kim, J. org. Chem. 31, 597 (1966).
- [75] Z. El-Hewehi, E. Taeger u. F. Runge, J. prakt. Chem. [4], 18, 275 (1962).
- [76] R. Delaby, P. Piganiol u. C. W. Warolin, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 230, 1671 (1950).
- [76a] P. S. Pel'kis u. E. P. Nesynov, Russ. Pat. 170955 (Okt. 1965).

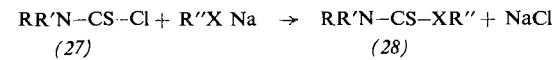
3. Thioacylierung von Alkoholen, Phenolen und Thiolen

a) Mit Thiocarbamidsäurechloriden

Durch Chlorolyse von Thiuramdisulfiden^[78] oder besser durch Umsetzung von Aminen mit Thiophosgen^[79] erhält man Thiocarbamidsäurechloride (Chlorthioformamide) (27).



Alkohole, Phenole und Thiole werden durch die Verbindungen (27) in guten Ausbeuten in Thionurethane bzw. Dithiourethane übergeführt, wobei häufig die Alkalialze eingesetzt werden.



X = O, S

Wegen der geringen Beständigkeit der primären, besonders aber der sekundären Thiocarbamidsäurechloride (27) bleibt diese Reaktion jedoch fast völlig auf die Synthese tertärer Thionurethane^[14, 21, 48, 80, 81] und Dithiourethane^[41, 82–85c] beschränkt (siehe Tabelle 5 und Arbeitsvorschrift für (28a) in Abschnitt C). *Battegay* und *Hégazi*^[86] haben auf diese Weise primäre Thionurethane erhalten, die jedoch nach anderen Methoden besser zugänglich sind. Wegen ihrer geringen Stabilität und Feuchtigkeitsempfindlichkeit^[87] sind primäre und sekundäre Thiocarbamidsäurechloride (27) in diesem

[77] F. Runge, Z. El-Hewehi u. E. Taeger, J. prakt. Chem. [4], 18, 262 (1962).

[78] E. J. Ritter, US.-Pat. 2466276 (2. Febr. 1946), Sharples Chem. Co.; Chem. Zbl. 1951, I, 521.

[79] E. Lieber, C. N. R. Rao, C. B. Lawyer u. J. P. Trivedi, Canad. J. Chem. 41, 1643 (1963).

[80] O. Billeter u. A. Strohl, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 102 (1888).

[81] Niederl. Pat.-Anm. 287549 (25. Febr. 1965), Japan Soda Co.; Chem. Abstr. 63, 4227 (1965).

[82] J. J. D'Amico u. M. W. Harman, J. Amer. chem. Soc. 77, 476 (1955).

[83] J. J. Ejtingon u. N. P. Strelnikova, Ž. obšč. Chim. 32, 3888 (1962); Chem. Abstr. 58, 12447 (1963).

[84] R. H. Goshorn u. W. W. Lewis, US.-Pat. 2677690 (4. Mai 1954), Sharples Chem. Co.; Chem. Abstr. 49, 1817 (1955).

[85] E. J. Ritter u. C. N. Robinson, US.-Pat. 2524082 (3. Okt. 1950), Sharples Chem. Co.; Chem. Abstr. 45, 895 (1951).

[85a] A. G. Weis, US.-Pat. 3224862 (21. Dez. 1965), Monsanto.

[85b] J.J.D'Amico, US.-Pat. 3224863 (21. Dez. 1965), Monsanto.

[85c] J.J.D'Amico, US.-Pat. 3230243 (18. Jan. 1966), Monsanto.

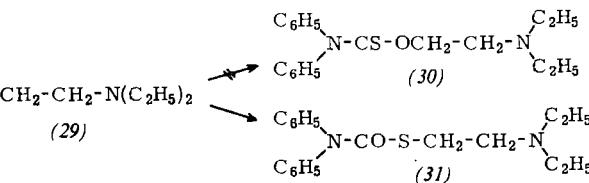
[86] M. Battegay u. E. Hégazi, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 196, 1030 (1933).

[87] E. Allenstein u. P. Quis, Chem. Ber. 97, 3162 (1964).

Zusammenhang nur von geringem Interesse, aber auch einige disubstituierte Thiocarbamidsäurechloride sind zersetzblich: So zerfällt das *N*-tert.-Butyl-*N*-äthylthiocarbamidsäurechlorid bereits bei der Destillation in Äthylisothiocyanat und vermutlich Isobutyle[88].

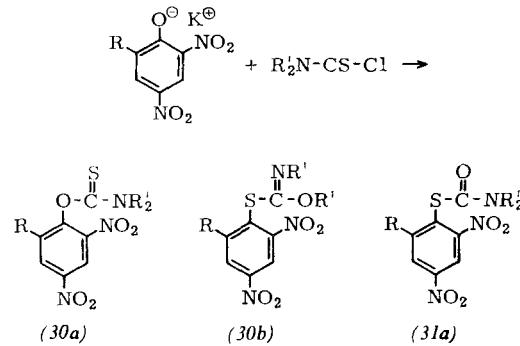
Außerdem ist zu beachten, daß bei dieser Synthese in manchen Fällen unter Umlagerung Thiolurethane (31) gebildet werden^[89]. So ergibt z.B. Diphenylthiocarbamidsäurechlorid (27a) mit dem Natriumsalz des *N,N*-Diäthylaminoäthans (29) nicht das erwartete Thionurethan (30), sondern das Thiolurethan (31).

Diese Umlagerung hängt von der Substitution des Thiocarbamidsäurechlorids ab; bereits *N*-Phenyl-*N*-äthylthiocarbamidsäurechlorid liefert das zu erwartende Thionurethan. Ferner spielt auch die nucleophile Komponente eine

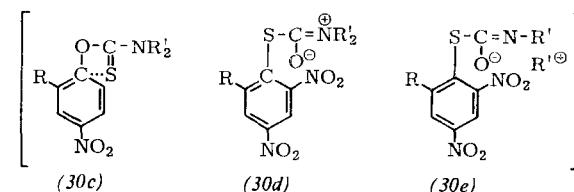


Rolle, da besonders bei Aminoalkoholen des Typs (29) dieses abweichende Reaktionsverhalten beobachtet wird.

Kürzlich haben *Edwards* und *Pianka*^[89a] ähnliche Beobachtungen bei der Umsetzung *o*-substituierter 2,4-Dinitrophenolate mit aliphatischen Thiocarbamidsäurechloriden gemacht. Die Autoren erhielten nämlich in Abhängigkeit vom Substituenten R und von den Reaktionsbedingungen ein Thionurethan (30a), ein *O,N*-Dialkyliminothiolcarbonat (30b) oder ein Thiolurethan (31a).



Die Thionurethane (30a) entstehen bei höherer Temperatur, wenn R = tert.-Butyl ist; als Nebenprodukte werden Dialkyliminothiolcarbonate (30b) erhalten, die durch Umsetzungen bei Raumtemperatur ausschließlich gebildet wurden. Liegt dagegen eine sek.-Butylgruppe vor, so lagern sich die Thionurethane ebenso wie die Dialkyliminothiolcarbonate (30b) in die Thiolurethane (31a) um. Die Autoren erklären diesen Unterschied durch den geringeren +I-Effekt der sek.-Butylgruppe und ihren kleineren Raumbedarf. Sie schlagen die Übergangszustände (30c) und (30e) vor, wobei als wichtig-



[88] K.-D. Bode, Dissertation, Universität Hamburg, 1964.

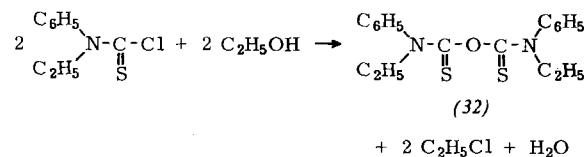
[89] K.-H. Risse, U. Hörlein, W. Wirth u. R. Gösswald in: Medizin und Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1963, Band 7, S. 171.

[89a] J. D. Edwards u. M. Pianka, J. chem. Soc. (London) 1965, 7338.

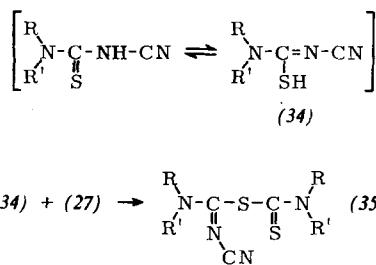
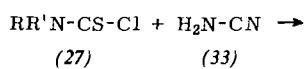
ster Schritt ein Angriff des nucleophilen Schwefels auf das phenolische Kohlenstoffatom angenommen wird.

Kwart und *Evans*^[89b] sowie *Newman* und *Karnes*^[89c] haben die thermische Umlagerung von Thionurethanen zu einem präparativ wertvollen Verfahren zur Umwandlung von Phenolen in anderweitig schwer zugängliche Thiophenole ausgearbeitet. Eine Analogie findet diese Isomerisierung in der Schönberg-Umlagerung, bei der Diarylthioncarbonate in Diarylthiolcarbonate übergehen.

Bei Umsetzung freier Alkohole mit Thiocarbamidsäurechloriden werden diese nicht thioacyliert, sondern halogeniert, wobei außerdem ein Thiocarbamidsäureanhydrid (32) gebildet wird^[90].



Einen neuen Typ disubstituierter Dithiourethane (35) erhielten Davidson und Peak^[91] durch Thioacylierung von Cyanamid (33).



Beispiele tertiärer Thion- und Dithiourethane zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5. Thion- und Dithiourethane durch Thioacylierung nucleophiler Verbindungen mit Thiocarbamidsäurechloriden.
 $\text{RR}'\text{N}-\text{CS}-\text{XR}''$ (28).

Verb.	R	R'	R''	X	Fp (°C)	Ausb. (%)	Lit.
a	CH ₃	CH ₃	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	126,5-128	57	[14]
b	CH ₃	C ₆ H ₅	β-C ₁₀ H ₇	O	131-132	88	[81]
c	CH ₂ =CH-CH ₂	C ₆ H ₅	β-C ₁₀ H ₇	O	106-107	[a]	[81]
d	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₆ H ₅	β-C ₁₀ H ₇	O	92,5-94	[a]	[81]
e	CH ₃	α-C ₁₀ H ₇	p-Cl-C ₆ H ₄	O	115,1-116	[a]	[81]
f	CH ₃	CH ₃	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂	S	133-134	77	[83]
g	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂	S	64-65	73	[83]
h	CH ₃	CH ₃	C ₆ Cl ₅	S	195-196	60	[83]
i	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ Cl ₅	S	185-187 (Z.)	53	[83]
j	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-Phenyl-5-thioxo[1,3,4]-2-thiadiazolin-2-yl	S	114,5-116	[a]	[84]
k	CH ₃	CH ₃	2-Benz[1,3]thiazoly	S	120-123	[a]	[85]

[a] Keine Angabe in der Literatur.

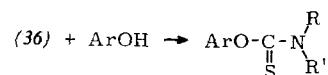
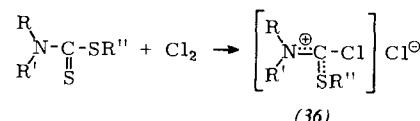
[89b] H. Kwart u. E. R. Evans, J. org. Chemistry 31, 410 (1966).
 [89c] M. S. Newman u. H. A. Karnes, Chem. Engng. News 44, Nr. 40, S. 66 (1966).

[90] *O. Billeter*, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1629 (1887).

[91] J. S. Davidson u. D. A. Peak, J. chem. Soc. (London) 1963, 3327.

b) Thioacylierung mit *N,N*-Dialkyl-mercaptochlorformimidiumchloriden

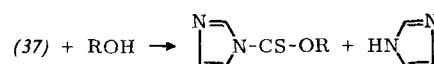
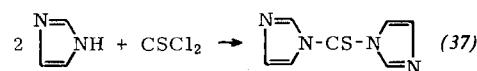
Bisher sehr wenig untersucht ist die Umsetzung mit *N,N*-Dialkyl-mercaptopchlorformimidiumchloriden (36), die durch Chlorierung oder Phosgenierung disubstituierter Dithiourethane zugänglich sind [92].



Obwohl diese Synthese bis jetzt nur an zwei Beispielen untersucht worden ist — dem β -Naphthol und dem 2-Hydroxyanthrachinon — ist zu erwarten, daß sie größere Bedeutung für die Darstellung tertiärer Thionurethane gewinnen wird, weil die benötigten Dithiourethane sehr leicht aus billigen Ausgangsmaterialien zugänglich sind, wie in Abschnitt C, Methode 5, beschrieben ist.

c) Thioacylierung mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

Die Thioacylierung mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol (37) [93] ist nur von geringem allgemeinem Interesse, da mit ihr lediglich Thionurethan-Derivate des Imidazols erhältlich sind. Thiophosgen ergibt mit Imidazol die Verbindung (37), die den Thioacylrest auf Alkohole und Phenole überträgt.



(38a), R = C₂H₅, Ausbeute 76 %

(38b), R = C₆H₅, Ausbeute 78 %

(38c), R = β -Naphthyl, Ausbeute 74 %

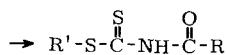
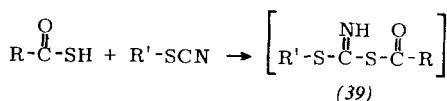
Die Thioacylierung von Thiolen nach diesem Verfahren scheint noch nicht untersucht worden zu sein; auch ist die Reaktion mit Enolen und Oximen bisher unbekannt.

[92] H. Eilingsfeld u. L. Möbius, Chem. Ber. 98, 1293 (1965).

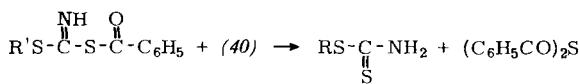
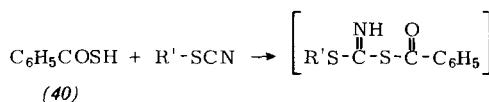
[93] H. A. Staab u. G. Walther, Liebigs Ann. Chem. 657, 98 (1962).

4. Umsetzung von Thiocyan- und Cyansäureestern mit Schwefelwasserstoff

Nitrile addieren Schwefelwasserstoff unter Bildung von Thiocarbonsäureamiden. Diese Reaktion^[94] ist auch auf die Herstellung der Thionurethane (aus Thiocyan- und Cyansäureestern und Schwefelwasserstoff) übertragen worden^[95-98]; dabei erwies sich die H₂S-Addition unter erhöhtem Druck als besonders günstig^[99]. Man kann den Thiocyan- und Cyansäureester auch aus Ammoniumthiocyanat und Alkylhalogenid erzeugen und ohne Isolierung mit Schwefelwasserstoff umsetzen^[100]. Wheeler und Johnson^[100a] erhielten Acyldithiourethane durch Addition von Thiolcarbonsäuren an Thiocyan- und Cyansäureester. Für die Bildung dieser Verbindungen wird ein Reaktionsverlauf über (39) angenommen^[100b].



v. Braun und Lemke^[100c] haben dagegen später mit Thiobenzoesäure unsubstituierte Dithiourethane erhalten; der Nachweis des erwarteten Nebenproduktes Dibenzoylsulfid steht noch aus.



Im Gegensatz dazu war die Synthese primärer Thionurethane aus Thiosäuren und Cyansäureestern bisher nicht bekannt, weil die hierfür erforderlichen Cyansäureester erst seit kurzer Zeit zugänglich sind^[101-104]. Für die Herstellung primärer Thionurethane ist es von Interesse, daß Cyansäureester aus Phenolaten und Ha-

[94] W. Walter u. K.-D. Bode, Angew. Chem. 78, 517 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 447 (1966).

[95] F. Jeanjean, Procès verbaux des Séances de l'Académie de Montpellier 1863, 12, 26.

[96] J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3368 (1902).

[97] R. Conrad u. F. Salomon, J. prakt. Chem. [2], 10, 28 (1874).

[98] G. Gerlich, Liebigs Ann. Chem. 178, 80 (1875).

[99] M. T. Bogert, J. Amer. chem. Soc. 25, 289 (1903).

[100] M. Delépine, Bull. Soc. chim. France [3], 29, 48 (1903).

[100a] H. L. Wheeler u. T. B. Johnson, Amer. chem. J. 26, 185 (1901).

[100b] H. Busse, Dissertation, Universität Hamburg, 1966.

[100c] J. v. Braun u. G. Lemke, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3536 (1922).

[101] R. Stroh u. H. Gerber, Angew. Chem. 72, 1000 (1960).

[102] E. Grigat u. R. Pütter, Chem. Ber. 97, 3012 (1964).

[103] K. A. Jensen u. A. Holm, Acta chem. scand. 18, 826 (1964).

[104] D. Martin, Angew. Chem. 76, 303 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 311 (1964).

logencyan erhalten werden können^[101, 102, 105, 106], während die Synthese über die Chlorthionameisensäureester^[103, 104] in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung ist, da diese direkt verwendet werden können (siehe Methode 2a, Abschnitte B 2a und C).

Die Addition von Schwefelwasserstoff an Cyansäureester gelingt in guten Ausbeuten, wenn Triäthylamin zugegen ist (siehe z.B. Synthese von 2,6-Di-tert.-butyl-4-allylphenylthionurethan in Abschnitt C)^[14, 107]. Die Synthese diente Jensen und Holm^[103] als Strukturbeweis für die von ihnen erstmalig erhaltenen Alkylcyan- und Cyansäureester. Grigat und Pütter haben gezeigt, daß als H₂S-abgebende Substanzen Thioharnstoffe (siehe z.B. Arbeitsvorschrift für p-Tolylthionurethan in Abschnitt C)^[108], Thiolcarbonsäuren^[108a, 109] und Thiocarbonsäureamide^[109] eingesetzt werden können, wobei in allen Fällen sehr reine primäre Thionurethane gebildet werden (siehe z.B. Arbeitsvorschrift für 2,4-Dimethylphenyl-thionurethan in Abschnitt C).

Besonders bequem ist die Umsetzung mit Natriumthiosulfat in saurer Lösung, die ebenfalls sehr gute Ausbeuten ergibt^[109a]. Damit erweist sich diese Synthese als die beste zur Herstellung primärer Thionurethane (siehe Tabelle 6). Dithiourethane werden im allgemeinen besser nach Methode 5 (siehe Abschnitt B 5 und C) erhalten.

Tabelle 6. Darstellung primärer Thionurethane aus Cyansäureestern und Schwefelwasserstoff. RO-C≡S-NH₂ (41).

Verb.	R	Fp (°C)	Ausb. (%)	Lit.
a	CH ₃	39-41	55	[110]
b	C ₂ H ₅	40-41	39	[103]
c	n-C ₃ H ₇	35	31	[110a]
d	i-C ₃ H ₇	81	47	[110a]
e	n-C ₄ H ₉	19-21	56	[110a]
f	i-C ₄ H ₉	36	84	[110a]
g	sec.-C ₄ H ₉	39-39,5	94	[110a]
h	Cl ₃ C-CH ₂	101	100	[107]
i	C ₆ H ₅	134	98	[107]
j	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	140	99	[107]
k	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	153	87	[107]
l	3-Cl-C ₆ H ₄	122	93	[107]
m	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	141 (Z.)	82	[107]
n	2,6-(tert.C ₄ H ₉) ₂ -4-(CH ₂ =CH-CH ₂)-C ₆ H ₂	190-190,5	78	[14]
o	2,6-(tert.C ₄ H ₉) ₂ -4-(CH ₃)-C ₆ H ₂	252 [a]	60	[42]

[a] Gemessen im geschlossenen Röhrchen.

5. Alkylierung von Metall-dithiocarbamaten

Amine setzen sich mit Schwefelkohlenstoff und Alkalihydroxiden zu den Salzen (42) der Dithiocarbamsäure um, die als stark nucleophile Reagentien mit vielen

[105] M. Hedayatullah u. L. Denivelle, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 256, 4029 (1963).

[106] J. C. Kauer u. W. W. Henderson, J. Amer. chem. Soc. 86, 4732 (1964).

[107] E. Grigat u. R. Pütter, Chem. Ber. 97, 3022 (1964).

[108] E. Grigat u. R. Pütter, Chem. Ber. 98, 1168 (1965).

[108a] D. Martin, DDR.-Pat. 42176 (5. Nov. 1965).

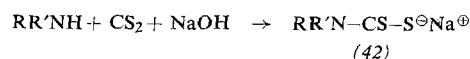
[109] E. Grigat u. R. Pütter, Chem. Ber. 98, 1359 (1965); Belg. Pat. 665682 (21. Juni 1965), Farbenfabr. Bayer.

[109a] E. Grigat, R. Pütter u. E. Mühlbauer, Chem. Ber. 98, 3777 (1965).

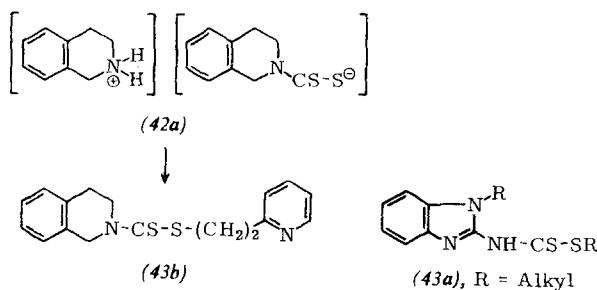
[110] D. Martin u. W. Mücke, Chem. Ber. 98, 2059 (1965).

[110a] K. A. Jensen, M. Due u. A. Holm, Acta chem. scand. 19, 438 (1965).

elektrophilen Partnern unter Bildung der Dithiourethane (43) reagieren [111, 112, 96].



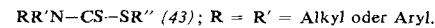
Auf diese Weise lassen sich 2-Benzimidazolyl-dithiourethane (43a) herstellen, die als Anthelmintika Verwendung finden [112a].



Die durch Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mit Schwefelkohlenstoff zugängliche Verbindung (42a) reagiert mit 2-Vinylpyridin zum Dithiourethan (43b); 1-Aminoisoquinolin lässt sich dagegen auf diese Weise nicht umsetzen [112b].

Einen Überblick der Anwendungsmöglichkeiten dieser sehr allgemeinen anwendbaren Methode gibt Tabelle 7.

Tabelle 7. Dithiourethane durch Addition von Dithiocarbamat-Ionen an elektrophile Partner.

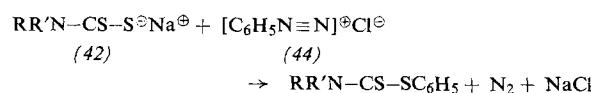


R''	Elektrophile Komponente	Lit.
Alkyl	Alkylhalogenide	[3, 14, 96, 113–116b]
Alkyl	Propinphosphonsäure-dimethylester	[116c]
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	Allylhalogenide	[117–119]
$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	β -Chloräthanol	[120]
Aryl	Aryldiazoniumsalze	[3, 121, 122]
$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{SH}$	β -Chloräthylthiol	[74]
CH_2-CN	α -Halogennitride	[123]
CH_2-OR	ω -Halogenäther	[124]
Alkyl	Olefine	[3, 9, 10, 125, 128, 128a]
CH_2-NR_2	α -Halogenamine	[11, 126]
4,6-Dichlor[1,3,5]-triazin-2-yl	Cyanursäurechlorid	[127]
$(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$	ω -Halogen-carbonsäuren	[126, 126a, 129]
$(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}_2$	ω -Halogencarbon-säureamide	[130, 131]
$(\text{CH}_2)_n-\text{CSNR}_2$	ω -Halogenthio-carbonsäureamide	[132]
$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Phenylsägsäure-chlormethyllester	[133]
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	Benzylidenchlorid	[133a, 133b]
$\text{CN}[\text{a}]$	Halogencyan	[134]
Thenyl	Thenylchlorid	[134a]

[a] Verbindungen dieses Typs tauschen leicht die Thiocyanatgruppe gegen Thiolat-Ionen aus, wobei Dithiourethane entstehen [134].

- [111] S. M. Losanitsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3021 (1891).
- [112] M. Delépine, Bull. Soc. chim. France [3], 27, 585 (1902).
- [112a] Ph. P. Actor u. J. F. Pagano, Belg. Pat. 666795 (13. Jan. 1966), Smith, Kline and French Lab.
- [112b] G. Buchmann u. L. Kahnert, J. prakt. Chem. [4], 30, 241 (1965).

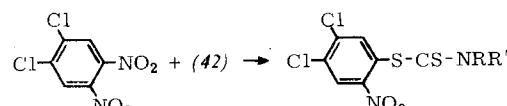
Bemerkenswert ist die Umsetzung von Metalldithiocarbamat (42) mit Diazoniumsalzen (44), da auf diese Weise auch S-Aryl-Verbindungen erhalten werden können [3] (siehe auch Abschnitt C).



Aktivierte Aromaten wie 2-Nitrochlorbenzol und 2,6-Dinitrochlorbenzol werden durch Natriumdithiocarbamate heterocyclischer Amine unter Substitution von Wasserstoff zu den entsprechenden Dithioure-

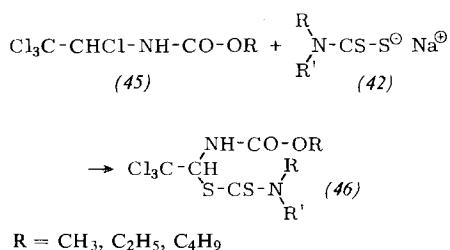
- [113] M. Delépine, Bull. Soc. chim. France [3], 29, 48 (1903).
- [114] M. Kulka, Canad. J. Chem. 34, 1093 (1956).
- [115] J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 4568 (1909).
- [116] J. C. Thomas, US.-Pat. 2384577 (11. Sept. 1945), du Pont; Chem. Abstr. 40, 177 (1946).
- [116a] A. A. Shamshurin u. M. Z. Krimer, Izvest. Akad. Nauk Moldarsk. SSR Ser. Estestv. i Techn.-Nauk 9, 108 (1963); Chem. Abstr. 63, 13070 (1965).
- [116b] R. O. Zebke u. J. J. D'Amico, US.-Pat. 3224866 (21. Dez. 1965).
- [116c] G. Schrader u. R. Schliebs, DAS 1233390 (2. Febr. 1967), Farbenfabriken Bayer.
- [117] J. v. Braun, R. Murjahn u. E. Hahn, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1202 (1926).
- [118] J. J. D'Amico, US.-Pat. 3161496 (15. Dez. 1964), Monsanto; Chem. Abstr. 62, 7683 (1965).
- [119] R. O. Zerbe u. J. J. D'Amico, US.-Pat. 3152163 (6. Okt. 1964), Monsanto; Chem. Abstr. 62, 454 (1965).
- [120] G. Nachmias, Ann. Chim. [12], 7, 584 (1952); Chem. Abstr. 48, 597 (1954).
- [121] A. M. Clifford u. J. G. Lichy, J. Amer. chem. Soc. 54, 1163 (1932).
- [122] A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin u. J. Kreyzi, DBP. 1177141 (3. Sept. 1964), Dtsch. Akad. Wiss. Berlin.
- [123] P. Chabrier u. G. Nachmias, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 233, 57 (1951).
- [124] A. Frank, F. Grewe u. H. Kaspers, DBP. 1178416 (24. Sept. 1964), Farbenfabr. Bayer; Chem. Abstr. 62, 16070 (1965).
- [125] E. Kühle, B. Homeyer u. E. Urbschat, DBP. 1178417 (24. Sept. 1964), Farbenfabr. Bayer; Chem. Abstr. 62, 454 (1965).
- [126] J. J. Posstowski, N. F. Kasarinowa, G. B. Afanassjewa u. N. J. Latosch, Doklady Akad. Nauk SSSR 132, 141 (1960); Chem. Zbl. 1962, 11175.
- [126a] V. R. Mamdapur, A. S. U. Choughaley u. M. S. Chadha, J. Indian chem. Soc. 43, 37 (1966).
- [127] L. G. Valenzan, US.-Pat. 3139350 (30. Juni 1964); Chem. Abstr. 61, 8324 (1964).
- [128] R. Delaby, R. Damiens u. R. Seyden-Penne, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 238, 121 (1954); 242, 910, 1482 (1956).
- [128a] J. E. Jansen u. R. A. Mathes, J. Amer. chem. Soc. 77, 2866 (1955).
- [129] J. L. Garraway, J. chem. Soc. (London) 1962, 4072, 4077.
- [130] J. Metivier, Franz. Pat. 1274421 (28. Febr. 1962), Rhône-Poulenc; Chem. Abstr. 57, 7170 (1962).
- [131] J. G. Lichy, US.-Pat. 2247917 (1. Juli 1941), Wingfoot Co.; Chem. Abstr. 35, 6836 (1941).
- [132] H.-G. Schicke u. G. Schrader, DBP. 1129949 (24. Mai 1962), Farbenfabr. Bayer; Chem. Abstr. 57, 13626 (1962).
- [133] G. Rossi, Franz. Pat. 1277960 (4. Juni 1963), Montecatini.
- [133a] Sidney M. Cadwell, US.-Pat. 1726647 (3. Sept. 1929), Naugatuck Chem. Co.; Chem. Zbl. 1929, II 2938.
- [133b] M. A. Gradsten, US.-Pat. 3257441 (21. Juni 1966), Tenneco Chem.; US.-Pat. 3266882 (16. Aug. 1966).
- [134] Franz. Pat. 789500 (29. Okt. 1935), Soc. An. des Matières Colorantes et Produits Chimiques de Saint-Denis; Chem. Zbl. 1936, I 2828.
- [134a] B. P. Fedorov, G. I. Gorushkina u. J. L. Gol'dsarb, Ž. org. Chim. 1, 777 (1965); Chem. Abstr. 63, 5580 (1965).

thanen umgesetzt [134b]; bei noch stärkerer Aktivierung lassen sich Nitrogruppen nucleophil substituieren, wobei in Ausbeuten zwischen 72 und 95 % aromatische Dithiourethane gebildet werden [134c].

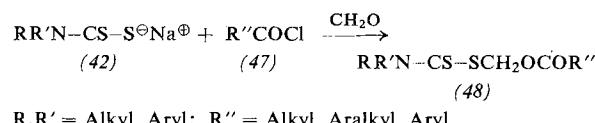


R und/oder R' = CH₃, C₂H₅, C₃H₇
RR' = Morpholino, Piperidino

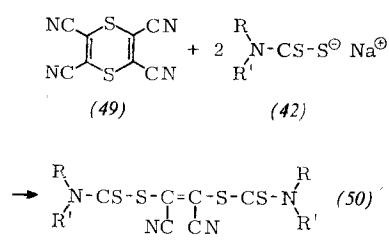
Die stark fungiciden Verbindungen (46) sind aus halogenierten Urethanen des Typs (45) erhalten worden [134d].



Eine weitere Synthese von Dithiourethanen geht von Acylchloriden (47), Paraformaldehyd und Dithiocarbamaten (42) aus [134e].



Sulfogruppen enthaltende Dithiourethane werden durch Umsetzung von Alkalidithiocarbamaten mit Sultonen hergestellt [134f]. Während es sich bei den hier beschriebenen Verbindungen um „echte“ Dithiourethane handelt, soll im folgenden über Substanzen berichtet werden, die nur noch formal als Dithiourethane anzusehen sind. So hat z.B. Vest [134g] die Spaltung des Tetracyandithiins (49) durch Natriumdithiocarbamat beschrieben, wobei ein Bis-dithiourethan (50) gebildet wird.



[134b] S. Prakasch Gupta u. D. Mohan Lal Garg, J. Indian chem. Soc. 42, 412 (1965); Chem. Abstr. 63, 11562 (1965); D. Mohan Lal Garg, J. Indian chem. Soc. 42, 415 (1965); Chem. Abstr. 64, 11562 (1965); vgl. auch J. J. d'Amico, Belg. Pat. 670434 (1. April 1966), Monsanto.

[134c] J. Krsek u. Z. Stota, Tschech. Pat. 117428 (15. Febr. 1966); Chem. Abstr. 65, 20059 (1966).

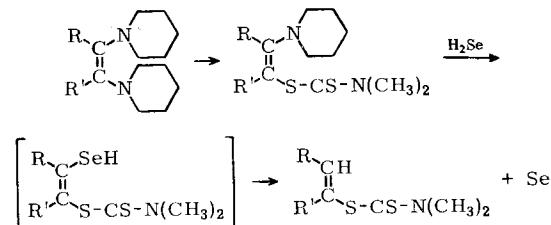
[134d] M. Pianka u. J. D. Edwards, Brit. Pat. 993051 (26. Mai 1965), Murphy Chem. Co.; Chem. Abstr. 63, 9822 (1965).

[134e] H. Pianka u. J. D. Edwards, Brit. Pat. 993053 (26. Mai 1965), Murphy Chem. Co.; Chem. Abstr. 63, 8212 (1965).

[134f] Brit. Pat. 1030566 (25. Mai 1966), Deutsche Hydrierwerke.

[134g] R. D. Vest, U.S.-Pat. 3197472 (27. Juli 1965), du Pont; Chem. Abstr. 63, 11576 (1965).

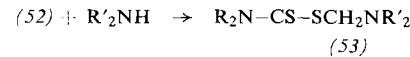
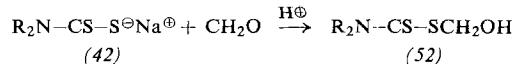
Alkenyldithiourethane werden durch Umsetzung von Enaminen mit Tetramethylthiuramdisulfid und anschließende Einwirkung von Selenwasserstoff erhalten [134h].



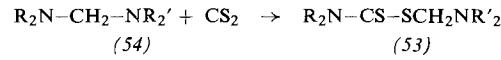
Auf Grund ihres chemischen Verhaltens sind die S-Acyldithiourethane (51) [135, 136] als gemischte Anhydride aufzufassen.



Schließlich sind in diesem Zusammenhang auch die eingangs bereits erwähnten S-Aminoalkyldithiourethane (53) zu nennen, da sie sich wie Aminoalkylierungsmittel verhalten. Kreutzkamp et al. haben diese Verbindungen aus Dithiocarbamaten, Formaldehyd und Aminen synthetisiert [11, 135a].

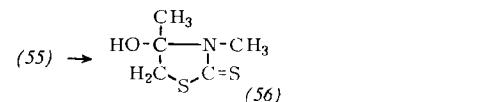
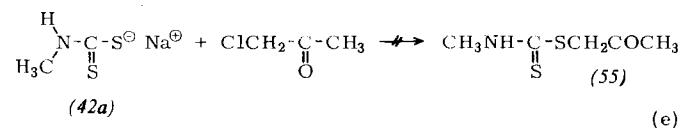


Eine andere Möglichkeit ist die Umsetzung von Aminalen (54) oder Mannich-Basen, z.B. Gramin, mit Schwefelkohlenstoff [135a, 135b].



Diese Reaktion, die als Einschiebung des Schwefelkohlenstoffs angesehen werden kann, findet eine Parallelie in der Umsetzung von Olefinen mit Aminen und Schwefelkohlenstoff, bei der echte Dithiourethane gebildet werden (siehe Tabelle 7).

Früher ist die Alkylierung von Metall-dithiocarbamaten gelegentlich falsch interpretiert worden. Hirano [136a] hat bereits 1955 darauf hingewiesen, daß bei der Umsetzung von Natrium-N-methyldithiocarbamat (42a) mit Chloraceton nicht das erwartete Dithiourethan (55), sondern das Thiazolidinthion (56) entsteht [*].



[134h] E. Fanghanel, Z. Chem. 6, 395 (1966) (Vortragsreferat).

[135] J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3520 (und zwar S. 3527) (1903).

[135a] N. Kreutzkamp u. H. Y. Oei, Arch. Pharmaz. 299, 906 (1966).

[135b] R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz u. G. E. P. Smith jr., J. org. Chemistry 14, 952 (1949).

[136] D. S. Tarbell u. R. P. F. Scharrer, J. org. Chemistry 27, 1972 (1962).

[136a] H. Hirano, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 75, 244 (1955); Chem. Abstr. 50, 1830 (1956).

[*] Schultz und Gleixner haben Umsetzungen gemäß Gleichung (e) beschrieben [8]. Sie formulieren die Reaktionsprodukte wie (55), ohne auf die Arbeit von Hirano einzugehen. Vermutlich liegen auch hier Verbindungen vom Typ (56) vor.

Std. wird das ausgefallene Aminhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert spontan oder nach einigen Tagen (siehe Tabelle 3).

Darstellung der Chlorthion- und Chlordithioameisensäureester

0,1 mol Thiophosgen und 0,1 mol des Phenols oder des Thienophenols werden in Dichlormethan gelöst und auf etwa 0°C abgekühlt. In diese Lösung wird unter kräftigem Röhren eine Lösung von 5,6 g KOH in 100 ml Wasser getropft, wobei die Temperatur 10°C nicht überschreiten soll. Nach der Zugabe wird noch 1 Std. gerührt und dann in Eiswasser geschüttet. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung bleibt ein gelbrotes Öl zurück, das im Vakuum destilliert wird.

Methode 2b: *N*-Äthoxythiocarbonylglycin^[73]

1 mol Äthanol wird mit 250 ml Schwefelkohlenstoff und 1 mol Kaliumhydroxid geschüttelt, bis das Hydroxid gelöst ist und sich eine kristalline Substanz abscheidet. Zur Vervollständigung der Abscheidung wird in Eis gekühlt und filtriert. Das rohe Kaliummethylxanthogenat wird in 200 ml Methanol gegeben und 30 min mit 1 mol Athylbromid unter Rückfluß erwärmt. Man verdünnt mit 200 ml Wasser und schüttelt zweimal mit Äther aus. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein gelbes Öl zurück, das mit einer Lösung von 1 mol Glycin und 1 mol Kaliumhydroxid in 200 ml 50-proz. Äthanol 24 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt wird. Dann wird im Vakuum auf etwa 100 ml eingeengt, mit dem gleichen Volumen Wasser aufgenommen und langsam mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die gewünschte Substanz ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Wasser werden 77% *N*-Äthoxythiocarbonylglycin (*N*-Carboxymethyl-*O*-äthylthiourethan) erhalten, Fp = 186°C.

Methode 2c^[77]

0,1 mol eines Trithiokohlensäurediesters werden ohne Lösungsmittel mit einem großen Überschuß an Piperidin oder Diäthylanilin (etwa 1 mol) versetzt. Dabei tritt sofort unter starker Erwärmung die Umsetzung ein, und der Ester löst sich auf. Die klare Lösung wird noch 15 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend mit viel Wasser verdünnt. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich die Dithiourethane häufig als Öle ab, kristallisieren jedoch bald (Beispiele s. Tabelle 4).

Darstellung von Trithiokohlensäurediestern^[77]

1 mol eines heterocyclischen Thiols wird in 10-proz. Natronlauge unter Stickstoff gelöst und langsam unter kräftigem Röhren mit 0,5 mol Thiophosgen versetzt. Nach der Zugabe wird noch so lange gerührt, bis die Lösung klar ist und der Ester sich als Öl abscheidet. (Man erkennt dieses am besten, wenn das Röhren kurz unterbrochen wird.) Zur vollständigen

Abscheidung des Esters wird tropfenweise Wasser hinzugegeben. Die nach kurzer Zeit erstarrenden Öle werden aus Benzol/Methanol umkristallisiert. (Ausbeute: 60–98%).

Methode 3a; *N,N*-Dimethyl-*O*-(2-nitrophenyl)-thiourethan (28a)

8,7 g Natrium-2-nitrophenolat werden in 80 ml Wasser gelöst und mit 10,0 g (etwa 50% Überschuß) *N,N*-Dimethylthiocarbamidsäurechlorid in 50 ml Chloroform versetzt. Die Mischung wird kräftig geschüttelt, bis die dunkelrote Farbe verschwindet und eine hellgelbe organische Phase erhalten wird, die nach dem Abtrennen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet wird. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird ein gelbes Kristallisat erhalten. Fp = 126,5–128°C (Benzol/Petroläther), Ausbeute 6,9 g (57%).

Methode 4; 2,6-Di-tert.-butyl-4-allylphenyl-thiourethan^[14]

5 g 2,6-Di-tert.-butyl-4-allylphenyl-cyansäureester^[101] werden in 80 ml trockenem Benzol gelöst. Nach Zugabe von 0,1 ml Triäthylamin wird 50 min lang durch die Lösung ein kräftiger H₂S-Strom geleitet und diese über Nacht im verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 4,4 g (78%), Fp = 190–190,5°C.

2,4-Dimethylphenylthionurethan^[109]

Zu einer Suspension von 6,85 g (50 mmol) Thiobenzamid in 100 ml Petroläther werden bei Raumtemperatur 7,35 g (50 mmol) 2,4-Dimethylphenyl-cyansäureester getropft, wobei leichte Erwärmung eintritt. Nach 24 Std. wird das reine Thionurethan abgesaugt. Ausbeute 8,8 g (97%), Fp = 138–139°C.

p-Tolylthionurethan^[108]

5,2 g (0,05 mol) *N,N*-Dimethylthioharnstoff und 6,7 g (0,05 mol) *p*-Tolylcyansäureester werden in 20 ml Aceton eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Dimethylcyanamid vom Thionurethan abgesaugt, das aus Toluol umkristallisiert wird. Ausbeute 7,5 g (90%), Fp = 153°C. Als Thioharnstoffkomponenten sind außerdem Thioharnstoff, *N*-Methyl- und *N*-Phenylthioharnstoff eingesetzt worden.

Methode 5; Arylierung von Metall-dithiocarbamaten mit Diazoniumsalzen^[3, 121]

0,1 mol Natriumdithiocarbamat werden in 250 ml Wasser gelöst und bei 25–35°C (Temperatur keinesfalls überschreiten!) unter starkem Röhren mit einer aus 0,1 mol Amin frisch bereiteten Diazoniumsalzlösung versetzt. Unter Stickstoff-Entwicklung scheidet sich im Laufe einer Stunde ein orangefarbenes Öl ab, das nach einiger Zeit kristallisiert. Ausbeuten 25–90%.

Eingegangen am 7. Februar 1966 [A 563]