

N. Kreutzkamp und H. Peschel

Synthesen von Dithiourethanen durch Anlagerungsreaktionen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 12. August 1970)

Ausgehend von Umsetzungen aktivierter Doppelbindungen mit Alkali- und Ammonium-dithiocarbamaten, die in der Regel nur zu einem Gleichgewicht führen, wurde ein Eintopfverfahren entwickelt, das auf alle Arten ungesättigter Verbindungen mit einer β -ständigen elektronenanziehenden Gruppe anwendbar ist und die Darstellung substituierter Dithiourethane (3) in hohen Ausbeuten ermöglicht.

The Synthesis of Dithiourethanes by Addition Reactions

Proceeding from reactions of activated double bonds with alkali and ammonium dithiocarbamates, which normally only lead to an equilibrium, a one-step-reaction was developed, which is suitable for all types of unsaturated compounds containing an electron attracting group in the β -position. The method allows the preparation of substituted dithiourethanes (3) in good yields.

Dithiourethane mit einer elektronenanziehenden Gruppe Z in β -Stellung des Esterrestes (3) sind häufig germizid wirksam, weil sie den Esterrest leicht auf nukleophile Verbindungen übertragen können¹⁾. Ihre Synthese durch Anlagerungsreaktionen von substituierten Dithiocarbaminsäuren an Doppelbindungen, die durch eine Gruppe Z aktiviert sind (2), bereitet im Gegensatz zu ähnlichen Additionsreaktionen schwefelhaltiger Säuren²⁾ häufig Schwierigkeiten, die auf der Labilität der freien Dithiocarbaminsäuren und der entstehenden Dithiourethane beruhen.

In der Literatur und in Patenten sind eine Anzahl von Anlagerungsreaktionen beschrieben³⁾, bei denen Alkali- oder Alkylammonium-Salze der Dithiocarbaminsäuren verwendet werden. Dabei schwanken nicht nur die Ausbeute-Angaben in auffälliger Weise, sondern die Angaben wider-

1 N. Kreutzkamp und H. Peschel, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1281 (1968).

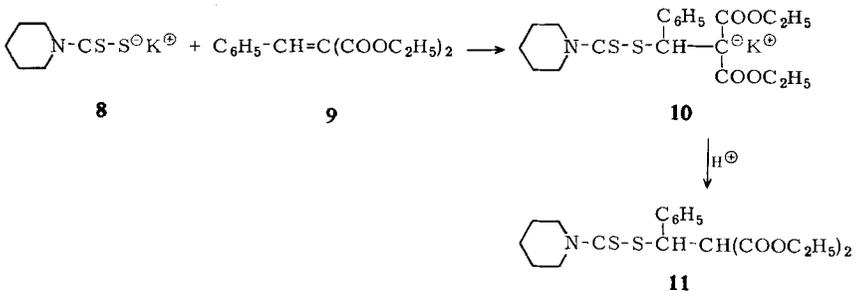
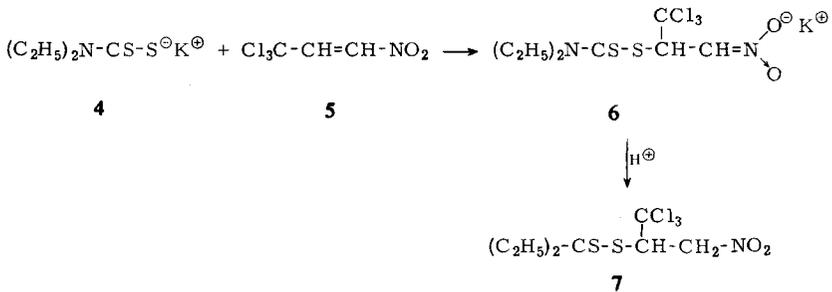
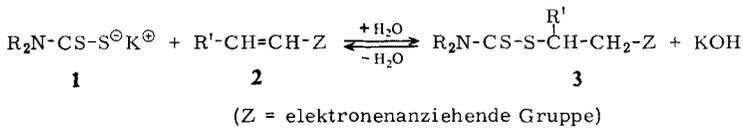
2 N. Kreutzkamp und H. Peschel, Pharmazie 25, 322 (1970).

3 Literaturübersicht bei W. Walter und K. D. Bode, Angew. Chem. 79, 294 (1967).

sprechen sich auch in der Anwendbarkeit der einzelnen Methoden auf bestimmte ungesättigte Verbindungen. Wir haben daher zunächst die Gründe für das häufige Versagen der Anlagerungsreaktionen geklärt und sind dadurch zu einer allgemein anwendbaren Darstellungsmethode gekommen.

Anlagerungsreaktionen mit Alkali-dithiocarbamaten

Alkalisalze von Dithiocarbaminsäuren (1) setzen sich in aprotischen Lösungsmitteln nicht mit ungesättigten Verbindungen (2) um; in Wasser oder Alkoholen erhält man in der Regel die Additionsprodukte (3) bestenfalls in sehr geringer Ausbeute. Wie unsere Modellversuche zeigten, ist das darauf zurückzuführen, daß die bei der Reaktion in protischen Lösungsmitteln entstehende Base das gebildete Dithiourethan (3) in die Ausgangskomponenten zurückspaltet, so daß das Gleichgewicht fast völlig auf der Seite der Ausgangsstoffe liegt. Gleichzeitig erklärt dieser Befund jedoch auch, warum bestimmte Typen ungesättigter Verbindungen und Alkalidithiocarbamaten befriedigend reagieren. Dies ist nämlich immer dann der Fall, wenn das bei der Anlagerung gebildete Dithiourethan eine genügend starke Säure ist, um mit dem Alka-

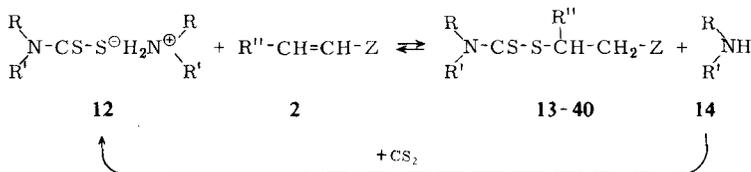


li-Kation ein Salz zu bilden. Besonders mit ungesättigten Nitro-Verbindungen⁴⁾ und den Alkylden-Derivaten stark CH-acider Verbindungen verliefen die Umsetzungen glatt; aus Kalium-N,N-diäthyl-dithiocarbamat (4) und 1,1,1-Trichlor-3-nitro-propen- (2) (5) sowie aus Kalium-N,N-pentamethylen-dithiocarbamat (8) und Benzyliden-malonsäure-diäthylester (9) entstanden die Salze (6) und (10) und aus ihnen beim Ansäuern die Dithiourethane (7) und (11) in hohen Ausbeuten.

Gelegentlich ist auch versucht worden, Anlagerungsreaktionen mit den aus den Salzen durch Zugabe von Säuren in situ erzeugten Dithiocarbamidsäuren durchzuführen⁵⁾; in ähnlicher Weise haben wir versucht, die oben erwähnte Gleichgewichtsreaktion durch langsame Zugabe von Säure zugunsten der Dithiourethan-Bildung zu verschieben. Beide Wege sind nur dann erfolgreich, wenn die anzulagernde Dithiocarbamidsäure wenigstens kurze Zeit beständig und die ungesättigte Verbindung besonders additionsfähig ist. In den meisten Fällen erreicht man durch Zugabe von Säure lediglich eine Zersetzung der Dithiocarbamate.

Anlagerungsreaktionen mit Alkylammonium-dithiocarbamaten

Ebenso wie die Alkalisalze der Dithiocarbamidsäuren reagieren auch die Mono-, Di- und Trialkylammoniumsalze mit ungesättigten Verbindungen nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten, eine Tatsache, die in ähnlicher Weise wie bei den Alkalisalzen darauf beruht, daß das bei der Reaktion freiwerdende Amin eine Rückspaltung des gebildeten Dithiourethans bewirkt. Diese Kenntnis ermöglichte es uns, bei den Umsetzungen von Mono- und Dialkylammonium-dithiocarbamaten (12) mit ungesättigten Verbindungen (2) das Gleichgewicht in einfachster Weise zugunsten der Dithiourethan-Bildung dadurch zu verschieben, daß die Reaktion in Gegenwart von Schwefelkohlenstoff durchgeführt wurde. Da das bei der Anlagerung entstehende Amin (14) durch den Schwefelkohlenstoff sogleich wieder in das Ammoniumsalz (12) überführt wird, unterbleibt nicht nur die Rückspaltung, sondern es genügt auch ein halbes Mol des Salzes, um ein Mol der ungesättigten Verbindung umzusetzen.



Bei der Durchführung der Versuche ist es nicht einmal notwendig, die Ammoniumdithiocarbamate (12) aus Amin und Schwefelkohlenstoff getrennt herzustellen; es genügt vielmehr, die ungesättigte Verbindung, das Amin und Schwefelkohlenstoff in beliebiger Reihenfolge zusammenzugeben.

4 Vergl. R. L. Wain, W. Sobotka und D. M. Spencer, *Ann. Appl. Biol.* 51, (3), 445 (1963).

5 J. E. Jansen und R. A. Mathes, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2866 (1955); J. L. Garraway, *J. chem. Soc. (London)* 1964, 4004.

Nr.	$\begin{array}{c} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R' \end{array}$	R''	Z	Nr.	$\begin{array}{c} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R' \end{array}$	R''	Z
13	(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	NO ₂	27	(C ₂ H ₅) ₂ N	Cl ₃ C	NO ₂
14	(C ₂ H ₅) ₂ N	C ₆ H ₅	NO ₂	28		Cl ₃ C	NO ₂
15	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	C ₆ H ₅	NO ₂	29	(CH ₃) ₂ N	H	COOCH ₃
16		C ₆ H ₅	NO ₂	30	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	COOCH ₃
17	(C ₆ H ₅ -CH ₂) ₂ N	C ₆ H ₅	NO ₂	31	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	H	COOCH ₃
18	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	CO-NH ₂	32		H	COOCH ₃
19	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	H	CO-CH ₂	33	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	COOC ₂ H ₅
20		H	CO-NH ₂	34	(C ₂ H ₅) ₂ N	C ₆ H ₅	CO-CH ₃
21	(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅	35	C ₂ H ₅ -NH	C ₆ H ₅	NO ₂
22	(C ₂ H ₅) ₂ N	C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅	36	n-C ₄ H ₉ -NH	C ₆ H ₅	NO ₂
23		C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅	37	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH	C ₆ H ₅	NO ₂
24	(CH ₃) ₂ N	H	CN	38	n-C ₄ H ₉ -NH	C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅
25	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	CN	39	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH	C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅
26		H	CN	40	n-C ₄ H ₉ -NH	C ₆ H ₅	CO-CH ₃

Beschreibung der Versuche

N,N-Diäthyl-dithiocarbaminsäure-(α -trichlormethyl- β -nitro-äthylester) (7)

Auf -5° gekühlte Lösungen von 0,01 Mol Kalium-diäthylthiocarbamat und 0,01 Mol 1,1,1-Trichlor-3-nitro-propen-(2) in je 12 ml Isopropanol wurden langsam vereinigt und die Mischung vorsichtig mit verd. Essigsäure neutralisiert. Beim Einengen der Lösung am Umlaufverdampfer bei 20° schied sich der Ester 7 kristallin ab; er wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 53–54° (Lit.⁴⁾ 53–54°); Ausbeute 2,4 g (70,7 % d. Th.).

N,N-Pentamethylen-dithiocarbaminsäure-(α -phenyl- β , β -dicarboäthoxy-äthylester) (11)

Die Darstellung erfolgte in der vorstehend beschriebenen Weise aus je 0,01 Mol Benzalmonsäure-diäthylester und Kalium-pentamethylen-dithiocarbamat in Äthanol. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure und Einengen fiel der Ester zunächst als Öl an. Er wurde in wenig kaltem Äthanol gelöst und kristallisierte daraus in schwach gelben Kristallen. Schmp. 74–76° (Zers.); Ausbeute 3,6 g (90,7 % d. Th.).

C₂₀H₂₇NO₄S₂ (409,6)

Ber.: S 15,66 N 3,42
Gef.: S 15,87 N 3,46

Darstellung der Dithiourethane 13–40

Ein Gemisch aus 10–15 ml Schwefelkohlenstoff und 10–15 ml eines organischen Lösungsmittels (Äthanol, Aceton Benzol) wird unter Kühlung in beliebiger Reihenfolge mit je 0,01 Mol der ungesättigten Verbindung und des Amins versetzt. Dabei fällt gelegentlich ein Teil des zunächst gebildeten Ammonium-dithiocarbamats aus, löst sich aber bald auf. Nach einigen Stunden wird die Lösung bei möglichst niedriger Temperatur eingeeengt oder das Lösungsmittelgemisch vollständig entfernt und der Rückstand aus Äthanol, Methanol oder Isopropanol umkristallisiert, wobei wegen der thermischen Empfindlichkeit der Dithiourethane nur kurz erwärmt werden darf. Einige Ester wurden i. Vak. destilliert.

Tabelle 1:

Nr.	Schmp. ^o Sdp. ^o /Torr	Ausbeute %	Ber.:S	Gef.:S	Ber.:N	Gef.:N
13	107 – 108	81,4	23,72	23,76	–	–
14	80 – 81	80,5	21,49	21,44	9,39	9,26
15	66 – 67	78,0	18,09	18,09	–	–
16	88 – 89	90,3	20,66	20,90	–	–
17	109 – 110	87,6	15,18	15,15	–	–
18	108 – 109	84,0	29,10	29,24	12,70	12,76
19	50 – 51	72,4	23,20	23,53	–	–
20	115 – 117	81,8	27,60	27,63	–	–
21	113 – 114	85,0	19,46	19,84	4,25	4,28
22	106 – 107	89,5	17,34	18,07	3,92	3,91
23	115 – 116	83,9	17,36	17,61	–	–
24	42 – 43	86,1	36,79	37,06	–	–
25	145 – 147/0,4	81,6	31,69	31,70	–	–
26	80 – 81	70,0	29,92	30,31	–	–
27	53 – 54 ⁴⁾	58,9	–	–	–	–
28	102 – 103 ⁴⁾	62,7	–	–	–	–
29	128/0,4	79,7	30,93	31,18	–	–
30	140/0,5	78,6	27,25	27,20	–	–
31	157 – 159/0,5	81,6	22,00	22,15	–	–
32	165 – 167/0,5	75,3	25,92	25,65	–	–
33*)	141/0,7	62,9	27,25	27,62	–	–
34	97 – 98	84,7	21,70	22,00	4,74	4,74
35	81 – 82	62,9	23,72	23,88	–	–
36	73 – 74	70,4	21,49	21,81	–	–
37	96 – 97	69,2	19,29	19,17	–	–
38	86 – 87	78,4	17,94	18,04	–	–
39	100	80,2	16,38	16,23	–	–
40	66 – 67	71,2	21,70	21,47	4,74	4,74

*) Das Reaktionsgemisch wurde im Autoklaven 12 Std. auf 90^o erhitzt.