R. Neidlein und W. Haussmann

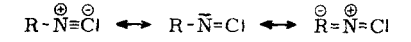
Darstellung und Reaktionen von N-(C-Chlor-S-chlormerkaptomethylen)-carbonsäureamiden und ihren Derivaten

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 21. Dezember 1966)

Die Darstellung von N-(C-Chlor-S-chlormerkaptomethylen-)-carbonsäureamiden wird beschrieben und ihr Reaktionsverhalten geprüft; einige Diaminomethylen-carbonsäureamide, S,O- und O,O-Acetale von Acylisocyanaten werden erhalten und ihr Bildungsmechanismus diskutiert.

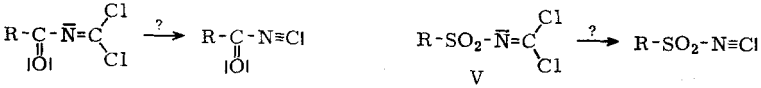
Isonitrile können bekanntlich als stabilisierte Carbene aufgefaßt werden, und es lassen sich die mesomeren Grenzstrukturen I—III [1] [2] angeben.



I II III

Das dem Kohlenstoffatom benachbarte Stickstoffatom tritt im Isonitril als Elektronendonator auf, das Kohlenstoffatom selbst als Elektronenacceptor. Infrarotmessungen haben gezeigt, daß aliphatische Isonitrile, in denen die Mesomerie auf die Grenzstrukturen I und II beschränkt ist, im allgemeinen bei höheren Frequenzen absorbieren als es aromatische Isonitrile tun. In den aromatischen Isonitrilen wird der Dreifachbindungscharakter der Isonitrilgruppe durch Beteiligung von Grenzstrukturen des Typs III vermindert.

Da Isonitrile keine typischen Carbenreaktionen eingehen, beispielsweise die Addition an Doppelbindungen, sollte der Carbencharakter durch Bindung einer Acylgruppe oder Sulfonylgruppe an den Stickstoff verstärkt werden und dem Isonitril die Eigenschaften eines Carbens im üblichen Sinne verleihen. Solche acylierten Isonitrile sollten entweder durch Entschwefelung von Acylsenfölen oder Enthalogenierung von Dichlormethylencarbonsäureamiden (IV) bzw. Dichlormethylensulfonamiden (V) zugänglich sein.

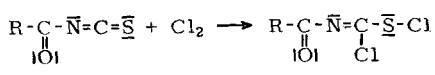


IV V

[1] *H. Lindemann* und *L. Wiegrebe*, Ber. dtsch. chem. Ges. *63*, 1650 (1930).

[2] *I. Ugi* und *R. Meyr*, Chem. Ber. *93*, 239 (1960).

Kürzlich hatten wir über verschiedene Darstellungsmöglichkeiten von Dichlormethylencarbonsäureamiden (IV)[3] sowie Dichlormethylensulfonamiden[4] berichtet. Einer der Wege zu IV war die Einwirkung von Chlor auf Acylsenföle, der in erster Stufe nach Addition von 1 Mol Chlor an die C=S-Doppelbindung zu VII führte.

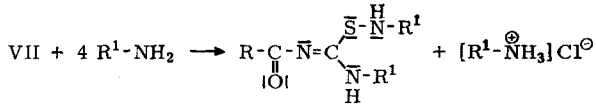


VI VII

VII a) R = C_6H_5-
VII b) R = p-CH_3-C_6H_4-
VII c) R = p-Cl-C_6H_4-

Die rohen Verbindungen VII waren sehr feuchtigkeitsempfindlich und zersetzten sich in einzelnen Fällen unter Bildung gelber, schmieriger Produkte. Die umkristallisierten, reinen Substanzen VII konnten jedoch unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mehrere Monate unzersetzt aufbewahrt werden.

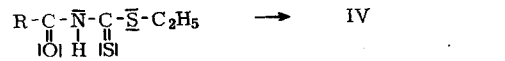
Mit nukleophilen Reaktanten, beispielsweise Aminen, setzte sich VII zu den am Schwefel aminosubstituierten N,S-Acetalen der Acylisocyanate (VIII) um.



VIII

VIII a) R = C_6H_5- R^1 = o-CH_3-C_6H_4-
VIII b) R = p-CH_3-C_6H_4- R^1 = C_6H_{11}-
VIII c) R = p-Cl-C_6H_4- R^1 = p-CH_3-C_6H_4-

Einige der Verbindungen VII waren nicht ohne Zersetzung und Polymerisation zu Dichlormethylencarbonsäureamiden (IV) zu spalten, so daß in diesen Fällen ein Umweg über die Chlorolyse acylierter Dithiocarbaminsäureester (IX) beschritten werden mußte.



IX IV

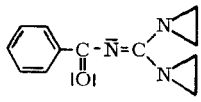
IV a) R = o-CH_3-C_6H_4-
IV b) R = m-CH_3O-C_6H_4-

Weiter wurden zwei Äthyleniminderivate, die als Cytostatika interessant sind, synthetisiert, einmal das N-[Bis(1-aziridinyl)-methylen]-benzamid (X) sowie das Tetra-(1-aziridinyl)-2,3-diazabutadien (XI).

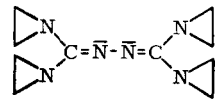
---

[3]) *R. Neidlein* und *W. Haussmann*, Chem. Ber. *99*, 239 (1966); s. d. weitere Lit.

[4]) *R. Neidlein, W. Haussmann* und *E. Heukelbach*, Chem. Ber. *99*, 1252 (1966); s. d. weitere Lit.



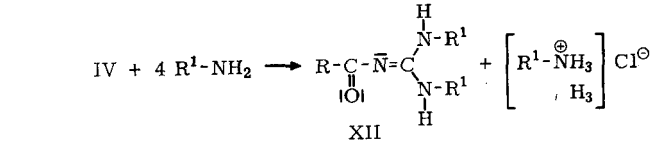
X



XI

Die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen X, XI werden geprüft und die Ergebnisse in anderem Zusammenhang veröffentlicht.

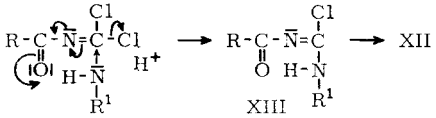
Die sehr reaktionsfreudigen Dichlormethylencarbonsäureamide (IV)[3] [5–7] setzten sich mit primären Aminen zu substituierten N-Diamino-methylen-carbonsäureamiden (XII) um:



XII

XII a) R = C_6H_5- R^1 = C_6H_5-CH_2-
XII b) R = p-Cl-C_6H_4- R^1 = p-CH_3-C_6H_4-
XII c) R = m-CH_3O-C_6H_4- R^1 = o-CH_3-C_6H_4-
XII d) R = o-CH_3O-C_6H_4- R^1 = p-CH_3-C_6H_4-
XII e) R = p-CH_3-C_6H_4- R^1 = C_6H_5-CH_2-
XII f) R = p-CH_3-C_6H_4- R^1 = C_6H_{11}-

Als Reaktionsmechanismus nehmen wir an:



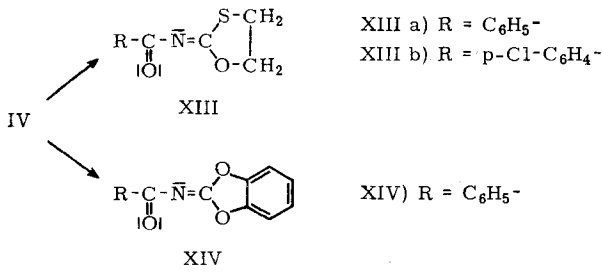
XIII

Sicherlich erfolgt der nukleophile Angriff der Base am Kohlenstoffatom der Dichlormethylengruppierung und nach Eliminierung eines Protons durch die überschüssige Base sowie anschließender Ablösung eines Chloridions wird N-Acyl-C-chlorformamidin (XIII) die Zwischenstufe sein, die sich dann mit weiterem Amin in analoger Weise zum Endprodukt XII umsetzt. Eine Bestätigung der Existenz der von uns zwar nicht isolierten Form XIII ergab sich aus der Tatsache, daß gemischte, substituierte Diaminomethylencarbonsäureamide aus IV gewonnen werden können.

Versetzte man hingegen IV mit Merkaptanen, Alkoholen oder Phenolen in Gegenwart von Pyridin oder Natriumhydroxid, so waren die Verbindungstypen XIII, XIV als ölige oder kristalline Substanzen erhalten worden:

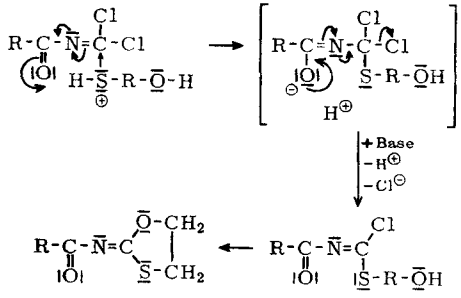
---

[5]) *I. B. Douglass* und *T. B. Johnson*, J. Amer. chem. Soc. *60*, 1486 (1938).
[6]) *Z. M. Ivanova, G. I. Derkac* und *N. A. Kirsanova*, J. allg. Chem. (russ.) *34*, 3516 (1964).
[7]) Farbenfabriken *Bayer AG.* (Erf. *B. Anders* und *E. Kühle*), D. A. S. 1178422 vom 24. 9. 1964.



Mit Merkaptoäthanol entstanden cyclische S,O-Acetale, mit Brenzkatechin O,O-Acetale von Acylisocyanaten. *Bredereck* und Mitarb.[8]) haben kürzlich auch O,O-Acetale von Acylisocyanaten beschrieben, die sie auf anderem Wege, nämlich aus N-Halogencarbonsäureamiden und N,N-Dialkylformamidacetalen in Gegenwart tertiärer Amine erhalten hatten.

Da die Reaktionspartner von IV über freie Elektronenpaare verfügten, dürfte zunächst ein nukleophiler Angriff am Methylenkohlenstoffatom erfolgt sein. Nach Ablösung des Protons durch die vorhandene Base und anschließender Eliminierung eines Chloridions kommt es zur Wiederholung desselben Reaktionsgeschehens unter gleichzeitiger Cyclisierung:



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, dem Verband der Chemischen Industrie, Düsseldorf, danken wir sehr herzlich für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. bestimmte man im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korr.); IR-Spektren wurden mit dem Photometer 221 (*Perkin-Elmer*) aufgenommen, C-, H- sowie N-Analysen mit den Mikroautomaten von *Heraeus* und *Coleman* durchgeführt.

N-(C-Chlor-S-chlormerkaptomethylen-)benzamid (VIIa)

16,3 g (100 mMol) N-Benzoylisothiocyanat werden in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 7,1 g (100 mMol) Chlor, das in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst war und läßt die vereinigten Lösungen gut verschlossen stehen. Nach einigen

[8]) *H. Bredereck, G. Simchen* und *H. Porkert*, Angew. Chem. *78*, 826 (1966).

Wochen beginnen Kristalle auszufallen, die sich im Kühlschrank rasch vermehren. Nach dem Absaugen wird der Niederschlag aus wenig wasserfreiem Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 84—86°; Ausbeute 15,9 g (68%).

$C_8H_5Cl_2NOS$ (234,1)	Ber.: C 41,04	H 2,15	N 5,98	S 13,69
	Gef.: C 40,90	H 2,31	N 5,85	S 13,50

VIIb und VIIc wurden analog VIIa dargestellt.

	Schmp.	Ausbeute			C	H	N	S
VIIb	96—97°	63%	$C_9H_7Cl_2NOS$ (249,0)	Ber.:	43,77	2,83	5,62	12,88
				Gef.:	43,70	3,06	6,01	13,23
VIIc	115—116°	70%	$C_8H_4Cl_3NOS$ (268,6)	Ber.:	35,78	1,50	5,22	11,94
				Gef.:	36,05	1,61	5,35	11,42

N-[Benzoyl-N'-o-toluyl)-S-(o-toluidinyl)]-isothioharnstoff (VIIIa)

2,34 g (10 mMol) VIIa werden in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 4,29 g (40 mMol) o-Toluidin in 10 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Bei Raumtemperatur wird 6 Std. gerührt, der Niederschlag abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Das zurückgebliebene Öl kristallisiert nach kurzem Stehen in Eis und kann aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 120—121°; Ausbeute 3,48 g (93%).

$C_{22}H_{21}N_3OS$ (375,5)	Ber.: C 70,36	H 5,64	N 11,19	S 8,54
	Gef.: C 70,53	H 5,89	N 10,97	S 8,96

VIIIb und VIIIc wurden analog VIIIa dargestellt.

	Schmp.	Ausbeute			C	H	N	S
VIIIb	206—207°	83%	$C_{21}H_{31}N_3OS$ (373,6)	Ber.:	67,51	8,37	11,25	8,58
				Gef.:	67,13	8,40	11,22	8,77
VIIIc	215—216°	90%	$C_{22}H_{20}ClN_3OS$ (409,9)	Ber.:	64,46	4,92	10,25	8,65
				Gef.:	64,14	5,00	10,00	8,50

N-Dichlormethylen-o-methoxybenzamid (IVa)

In die Lösung von 5,1 g (20 mMol) N-(o-Methoxy-benzoyl-)-dithiocarbaminsäureäthylester in 150 ml Methylenchlorid leitet man unter Rühren bei Raumtemperatur 3 Std. Chlor ein, dampft ein und destilliert das zurückbleibende Öl. $Sdp._{0,02}$ 97—100°; Ausbeute 4,06 (87%).

$C_9H_7Cl_2NO$ (233,0)	Ber.: C 46,78	H 3,03	N 6,01
	Gef.: C 46,34	H 2,92	N 5,82

IVb wurde aus 6,4 g (25 mMol) des Esters analog IVa hergestellt.

$Sdp._{0,01}$ 79—81°; Ausbeute 4,0 g (86%).

$C_9H_7Cl_2NO$ (233,0)	Ber.: C 46,78	H 3,03	N 6,01
	Gef.: C 46,64	H 2,98	N 5,85

N-[Bis(äthylenimino)-methylen]-benzamid (X)

Zu 0,86 g (20 mMol) Äthylenamin in 10 ml Benzol werden 0,80 g (20 mMol) fein gepulvertes Natriumhydroxid gegeben und anschließend 2,02 g (10 mMol) N-Dichlormethylenbenzamid in 10 ml Benzol unter Rühren und Eiskühlung zugetropft. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel

entfernt. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert und schmilzt bei 119—121°. Ausbeute 1,9 g (88%).

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215,3)	Ber.:	C 66,94	H 6,09	N 19,52
	Gef.:	C 66,16	H 6,07	N 19,21

Tetra-(1-aziridinyl)-2,3-diazabutadien (XI)

3,71 g (10 mMol) Diisocyantetrabromid werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 1,6 g (40 mMol) fein gepulvertes Natriumhydroxid hinzugefügt. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren werden 3,44 g (80 mMol) Äthylenimin zugetropft; anschließend wird die Lösung 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Natriumbromids und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloses Öl, das nach einigen Tagen im Kühlschrank kristallisiert. Schmp. 134—135° (Essigsäureäthylester); Ausbeute 1,5 g (68%).

$C_{10}H_{16}N_6$ (220,3)	Ber.:	C 54,51	H 7,29	N 38,15
	Gef.:	C 54,01	H 7,28	N 37,85

N-[Bis(cyclohexylamino)-methylen]-benzamid (XIIa)

Zu 4,29 g (40 mMol) Benzylamin in 10 ml wasserfreiem Benzol werden bei Raumtemperatur unter Rühren 2,02 g (10 mMol) N-Dichlormethylenbenzamid getropft, wobei starke Erwärmung auftritt und Benzylammoniumchlorid ausfällt. Nach 4stdg. Rühren wird der Niederschlag abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Umkristallisation aus Äthanol. Schmp. 133—134°; Ausbeute 3,1 g (90%).

$C_{22}H_{21}N_3O$ (343,4)	Ber.:	C 76,94	H 6,16	N 12,24
	Gef.:	C 77,12	H 6,18	N 12,28

XIIb bis XIIc werden analog XIId dargestellt.

	Schmp.	Ausbeute			C	H	N
XIIb	143—144°	77%	$C_{22}H_{20}ClN_3O$ (377,9)	Ber.:	69,92	5,33	11,12
				Gef.:	69,75	5,40	11,02
XIIc	106—107°	80%	$C_{23}H_{23}N_3O_2$ (373,5)	Ber.:	73,96	6,21	11,26
				Gef.:	73,73	6,02	11,23
XIId	159—160°	83%	$C_{23}H_{23}N_3O_2$ (373,5)	Ber.:	73,96	6,21	11,26
				Gef.:	73,41	6,40	11,09
XIIe	129—130°	81%	$C_{23}H_{23}N_3O$ (357,5)	Ber.:	77,27	6,49	11,76
				Gef.:	76,94	6,75	11,89
XIIf	140—141°	83%	$C_{21}H_{31}N_3O$ (341,5)	Ber.:	73,86	9,15	12,31
				Gef.:	73,05	9,08	12,35

2-Benzoylimino-1,3-oxthiolan (XIIIa)

Die Lösung von 3,03 g (15 mMol) N-Dichlormethylenbenzamid in 5 ml Essigsäureäthylester und die Lösung von 1,17 g (15 mMol) 2-Merkaptoäthanol in 5 ml Essigsäureäthylester werden gemischt und zu einer eisgekühlten Mischung von 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureäthylester getropft. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur bringt man den ausgefallenen Niederschlag von Pyridinhydrochlorid mit 20 ml Wasser in Lösung und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Nach wiederholtem Waschen mit Wasser wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel

entfernt. Der kristalline Rückstand wird aus Toluol/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 52—53°. Ausbeute 2,4 g (77%).

$C_{10}H_9NO_2S$ (207,3)	Ber.: C 57,94	H 4,38	N 6,76	S 15,47
	Gef.: C 57,50	H 4,48	N 6,95	S 16,07

2-(p-Chlorbenzoylimino-)-1,3-oxthiolan (XIIIb)

Aus 2,36 g (10 mMol) N-Dichlormethylen-p-chlorbenzamid und 0,78 g (10 mMol) 2-Merkaptoäthanol wie bei XIIIa beschrieben. Schmp. 135—136° (Äthanol), Ausbeute 1,9 g (80%).

$C_{10}H_8ClNO_2S$ (241,7)	Ber.: C 49,69	H 3,34	N 5,80	S 13,27
	Gef.: C 49,93	H 3,42	N 5,57	S 13,66

2-Benzoyl-imino-1,3-benzdioxol (XIV)

Aus 1,10 g (10 mMol) Brenzkatechin, 0,8 g (20 mMol) gepulvertem Natriumhydroxid und 2,02 g (10 mMol) analog XIIIa. Schmp. 135—136° (Äthanol), Ausbeute 2,1 g (88%).

$C_{14}H_9NO_3$ (239,2)	Ber.: C 70,29	H 3,80	N 5,86
	Gef.: C 70,12	H 3,99	N 5,83

Anschrift: Doz. Dr. R. Neidlein, 3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6. [Ph 397]

F. Eiden, W. Seemann und B. S. Nagar

N-Acyl-isoxazolone aus Hydroxamsäuren

10. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen[1])

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 20. Dezember 1966)

Hydroxamsäuren reagieren mit Acetaldehyd-Derivaten zu N-Acyl-isoxazolonen, deren Struktur mit chemischen und optischen Methoden bewiesen wird.

Beim Erhitzen von Phenyl-carbmethoxy-acetaldehyd (Ia) mit Benzsulfhydroxamsäure (II) in Toluol am Wasserabscheider mit sauren Katalysatoren wurde nicht ein ungesättigtes Hydroxylamin-Derivat (III oder IV) erhalten, wie nach vergleichbaren Reaktionen mit Carbonsäureamiden zu erwarten war[2]). Statt dessen isolierten wir eine Verbindung, die den Analysen nach aus Ia und II durch Abspalten je eines Äquivalentes Wasser und Methanol entstanden sein mußte, und

[1]) 9. Mitt.: *F. Eiden* und *B. S. Nagar*, Arch. Pharmaz. *299*, 493 (1966).

[2]) *F. Eiden* und *B. S. Nagar*, Arch. Pharmaz. *297*, 367 (1964). Prinzipiell sind N-Hydroxyenamide auf diesem Wege darstellbar; wir werden an anderer Stelle darüber berichten.