

H. Böhme und H. Schwartz

## Über N-[Imido-methyl]-thiocyanate und -isothiocyanate

### 20. Mitt. über N-[ $\alpha$ Halogenalkyl]-carbonsäureamide<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn.  
(Eingegangen am 12. Dezember 1973)

Aus den N-Chlormethyl-Verbindungen von Phthalimid und kernsubstituierten Phthalimiden, von  $\Delta^4$ -cis-Tetrahydro-phthalimid, von Isatin und von 3,3-Dichlor-oxindol werden die N-[Thiocyanato-methyl]-derivate 2c, 3c, 4c, 5c, 6c, 7c und 8c sowie die entsprechenden Senföle 1d, 3d, 5d, 6d, und 7d dargestellt.

#### N-[Imidomethyl]-thiocyanates and -isothiocyanates

From N-chloromethyl derivatives of phthalimides and of  $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimide as well as of isatin and of 3,3-dichloro-oxindole the N-thiocyanatomethyl derivatives 2c, 3c, 4c, 5c, 6c, 7c, 8c and corresponding isothiocyanates 1d, 3d, 5d, 6d, 7d have been prepared.

Erhitzt man N-Chlormethyl-phthalimid (**1b**) mit Kaliumrhodanid in Aceton, so entsteht N-[Thiocyanato-methyl]-phthalimid (**1c**<sup>2)</sup>, während die Umsetzung mit Trimethylsilyl-isothiocyanat bei 140–170° zu N-[Isothiocyanato-methyl]-phthalimid (**1d**) führt<sup>3)</sup>. Uns interessierte dieser bisher wenig untersuchte Verbindungstyp seiner fungiziden Wirkungen wegen, weshalb wir uns näher damit befaßten.

Zunächst konnten wir aufgrund früherer Erfahrungen<sup>4)</sup> das Senföl **1d** auch durch Umsetzung von **1b** in dem bei 140° geschmolzenen, eutektischen Gemisch aus Kalium- und Natriumrhodanid – also im aprotischen, polarisierenden Medium bei erhöhter Temperatur und extrem hoher Konzentration an Thiocyanationen – gewinnen. Die farblosen Kristalle zeigten im IR-Spektrum die für Isothiocyanate typische breite Bande mit 2 Maxima (2100 und 2180 cm<sup>-1</sup>). Die Senfölnatur ließ sich auch chemisch durch Umsetzung mit Ammoniak oder Anilin zu den Thioharnstoffen **1e** und **1f** beweisen.

Anschließend synthetisierten wir die analogen Abkömmlinge von einigen kernsubstituierten Phthalimiden. Diese wurden jeweils zunächst durch Einwirkung von Formaldehyd in die N-Hydroxymethyl-Verbindungen (**2a–5a**) übergeführt und hieraus

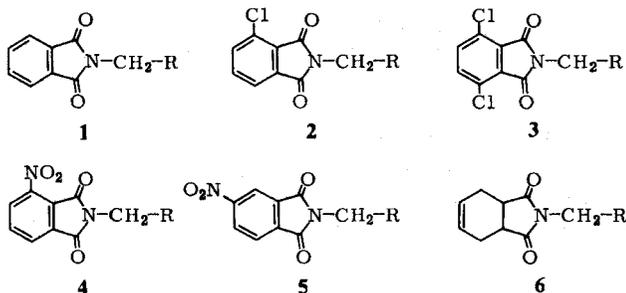
1 19. Mitt.: H. Böhme und H. Schwartz, Arch. Pharmaz. 306, 684 (1973).

2 G.W. Pucher und T.B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 44, 817 (1922).

3 Farbenfabriken Bayer AG (Erf. G. Zumach, B. Anders, F. Grewe, E. Kühle und H. Kaspers, S. African. Pat. 6802, 546; C. A. 71, 12858q (1969).

4 H. Böhme und U. Scheel, Chem. Ber. 100, 347 (1967).

mit Thionylchlorid die N-Chlormethyl-derivate (**2b–5b**) hergestellt. Zur Gewinnung der Thiocyanate ließen wir die N-Chlormethyl-Verbindungen mit Kaliumrhodanid in Aceton 24 Std. unter Rühren bei Raumtemperatur reagieren, während zur Darstellung der Isothiocyanate die Umsetzung in der eutektischen Schmelze von Kalium- und Natriumrhodanid bei 130–140° diente. Aus 3-Chlor-phthalimid, 3,6-Dichlor-phthalimid, 3-Nitro-phthalimid und 4-Nitro-phthalimid wurden so die N-Thiocyanato- bzw. N-Isothiocyanato-methyl-Verbindungen **2c**, **3c**, **4c** und **5c** bzw. **3d** und **5d** dargestellt. Das bereits beschriebene N-Chlormethyl- $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimid (**6b**)<sup>5)</sup> lieferte analog N-[Thiocyanato-methyl]- bzw. N-[Isothiocyanato-methyl]- $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimid (**6c** bzw. **6d**).



a: R = OH; b: R = Cl; c: R = S-C≡N; d: R = N=C=S;

e: R = NH-CS-NH<sub>2</sub>; f: R = NH-CS-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Anschließend interessierten uns die entsprechenden Isatinderivate. N-Chlormethyl-isatin (**7b**), das aus der Hydroxymethylverbindung **7a** mit Phosphor(V)- oder Thionylchlorid entsteht<sup>1)6)7)</sup>, lieferte beim Erhitzen mit Kaliumrhodanid in Aceton das kristalline Senföl **7d**, das kürzlich auch von Knotz<sup>8)</sup> beschrieben wurde. Sein IR-Spektrum wies eine breite Bande mit 3 Maxima bei 2180, 2100 und 2050 cm<sup>-1</sup> auf. Setzte man N-Chlormethyl-isatin hingegen durch mehrtägiges Rühren mit einer Suspension von Silberrhodanid in Aceton oder Acetonitril bei -5 bis -10° um, so entstand das höher schmelzende N-[Thiocyanato-methyl]-isatin (**7c**), dessen IR-Spektrum durch eine scharfe Rhodanidbande bei 2160 cm<sup>-1</sup> charakterisiert war.

Erhitzten wir N-Hydroxymethyl-isatin (**7a**) mit Thionylchlorid in Gegenwart geringer Mengen Pyridin, so wurde N-Chlormethyl-3,3-dichlor-oxindol (**8b**) erhalten. Dieses reagierte mit Ammoniumrhodanid in Dimethylformamid schnell unter Bildung

5 H. Böhme und G. Seitz, Arch. Pharmaz. 299, 695 (1966).

6 H. Böhme und H.-H. Otto, Arch. Pharmaz. 300, 922 (1967).

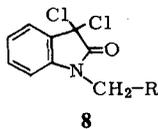
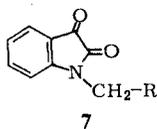
7 F. Knotz, Scientia pharmac. 38, 227 (1970).

8 F. Knotz, Scientia pharmac. 38, 26 (1970).

Tabelle 1: Eigenschaften und Analysen kernsubstituierter und hydrierter Phthalimidderivate

		Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. % d. Th.	Analyse	C	H	Cl	N	S
2b	N-Chlormethyl-3-chlor-phthalimid	$C_9H_5Cl_2NO_2$ (230,1)	103° (Ligroin)	96	Ber.: 46,98 Gef.: 46,73	2,19	2,19	30,82	6,09	5,98
2c	N-[Thiocyanato-methyl]-3-chlor-phthalimid	$C_{10}H_5ClN_2O_2S$ (252,7)	173° (Ligroin)	65	Ber.: 47,53 Gef.: 47,81	1,99	1,89	14,03	11,08	12,68
3c	N-[Thiocyanato-methyl]-3,6-dichlor-phthalimid	$C_{10}H_4Cl_2N_2O_2S$ (287,1)	175° (Ligroin)	82	Ber.: 41,83 Gef.: 42,24	1,40	1,43	24,69	9,76	11,17
3d	N-[Isothiocyanato-methyl]-3,6-dichlor-phthalimid	$C_{10}H_4Cl_2N_2O_2S$ (287,1)	154° (Ligroin)	66	Ber.: 41,83 Gef.: 41,25	1,40	1,42	24,69	9,76	11,17
4a	N-Hydroxymethyl-3-nitro-phthalimid	$C_9H_6N_2O_5$ (222,2)	89° (Isopropanol)	76	Ber.: 48,65 Gef.: 48,81	2,72	2,63		12,61	12,29
4b	N-Chlormethyl-3-nitro-phthalimid	$C_9H_5ClN_2O_4$ (240,6)	110° (Ligroin)	97	Ber.: 44,92 Gef.: 45,76	2,09	2,13		11,64	11,57
4c	N-[Thiocyanato-methyl]-3-nitro-phthalimid	$C_{10}H_5N_3O_4S$ (263,2)	127° (Ligroin)	68	Ber.: 45,63 Gef.: 45,72	1,91	2,02		15,96	12,18
5a	N-Hydroxymethyl-4-nitro-phthalimid	$C_9H_6N_2O_5$ (222,2)	157° (Isopropanol)	79	Ber.: 48,65 Gef.: 48,61	2,72	2,65		12,61	12,29
5b	N-Chlormethyl-4-nitro-phthalimid	$C_9H_5ClN_2O_4$ (240,6)	147° (Ligroin)	96	Ber.: 44,92 Gef.: 44,94	2,09	2,16	14,73	11,64	11,81
5d	N-[Isothiocyanato-methyl]-4-nitro-phthalimid	$C_{10}H_5N_3O_4S$ (263,2)	132° (Ligroin)	69	Ber.: 45,63 Gef.: 45,61	1,91	1,82		15,96	12,18
6c	N-[Thiocyanato-methyl]- $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimid	$C_{10}H_{10}N_2O_2S$ (222,3)	102° (Ligroin)	77	Ber.: 54,04 Gef.: 53,71	4,53	4,64		12,60	14,42
6d	N-[Isothiocyanato-methyl]- $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimid	$C_{10}H_{10}N_2O_2S$ (222,3)	39° (Ligroin)	51	Ber.: 54,04 Gef.: 54,23	4,53	4,34		12,60	14,42

von N-[Thiocyanato-methyl]-3,3-dichlor-oxindol (**8c**), dessen IR-Spektrum die scharfe Rhodanidbande bei  $2158\text{ cm}^{-1}$  aufwies. Keinen Erfolg hatten jedoch verschiedene Versuche zur Gewinnung des entsprechenden Senföles **8d**.



a: R = OH; b: R = Cl; c: R = S-C≡N; d: R = N=C=S

Bei der Prüfung auf fungizide Eigenschaften im Sporenteiltest und Pflanzentest zeigten N-[Thiocyanato-methyl]-3,6-dichlor-phthalimid (**3c**) und N-[Thiocyanato-methyl]-4-nitro-phthalimid (**5c**) schwache Wirkung, N-[Thiocyanato-methyl]- $\Delta^4$ -cis-tetrahydrophthalimid (**6c**) und N-[Isothiocyanato-methyl]-4-nitro-phthalimid (**5d**) mittlere Wirkung. Bei der Prüfung gegen tierische Schädlinge erwiesen sich alle untersuchten Substanzen als wirkungslos.

Den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

## Beschreibung der Versuche

### N-[Isothiocyanato-methyl]phthalimid (**1d**)

20,4 g Kaliumrhodanid und 7,3 g Natriumrhodanid wurden nach sorgfältigem Trocknen bei  $130^\circ$  feingepulvert, innig miteinander vermischt und in einem Ölbad von  $140^\circ$  unter Feuchtigkeitsausschluß zum Schmelzen gebracht. Unter kräftigem Rühren wurden sodann 20 g N-Chlormethylphthalimid (**1b**) portionsweise eingetragen, wobei die Temp. nicht über  $150^\circ$  stieg. Nach weiteren 10 Min. Rühren in der Hitze ließ man erkalten, extrahierte mit Aceton und engte ein. Der Rückstand wurde mit einem Chloroform-Wasser-Gemisch behandelt, es wurde getrennt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der hinterbleibende feste Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert. Schmp.  $119^\circ$ , Ausb.: 13,5 g (62 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (218,2) Ber.: C 55,05, H 2,77, N 12,83, S 14,69; Gef.: C 55,21, H 2,60, N 12,77, S 14,87.

In die absol. äther. Lösung von 2,2 g **1d** leitete man Ammoniak bis zur Sättigung, wobei farblose Kristalle von [Phthalimido-N-methyl]-thioharnstoff (**1e**) ausfielen. Schmp.  $245-248^\circ$  (aus Acetonitril), Ausb.: 2,2 g (93 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (235,3) Ber.: C 51,05, H 3,85, N 17,86, S 13,62; Gef.: C 51,29, H 3,59, N 18,10, S 13,59.

Tropfte man zur Lösung von 2,2 g **1d** in 100 ml absol. Äther 0,95 g Anilin in 10 ml Äther und erhitzte 1 Std. unter Rückfluß, so fielen nach dem Erkalten farblose Kristalle von 1-[Phthalimido-N-methyl]-3-phenyl-thioharnstoff (**1f**) aus. Schmp.  $180-182^\circ$  (aus Methanol), Ausb.: 2,6 g (83 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (311,4) Ber.: C 61,72, H 4,20, N 13,49, S 10,29; Gef.: C 61,52, H 4,16, N 13,10, S 10,56.

Analog **1d** wurden **3d**, **5d** und **6d** gewonnen. Vgl. Tab. 1.

*N*-[Thiocyanato-methyl]-4-nitro-phthalimid (5c)

2,4 g aus N-Hydroxymethyl-4-nitro-phthalimid (5a)<sup>9</sup>) in üblicher Weise<sup>5)10)11)</sup> hergestelltes N-Chlormethyl-4-nitro-phthalimid (5b) wurden in 30 ml absol. Aceton gelöst und nach Zugabe von 1,0 g Kaliumrhodanid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennen des ausgeschiedenen Kaliumchlorids wurde eingeeengt, der Rückstand mit Chloroform und Wasser versetzt, getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeeengt. Schmp. 122° (aus Ligroin), Ausb.: 1,9 g (72 %).

C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (263,2) Ber.: C 45,63, H 1,91, N 15,96, S 12,18; Gef.: C 45,54, H 1,83, N 15,79, S 12,58.

Ähnlich 5c wurden 2c, 3c, 4c und 6c gewonnen. Vgl. Tab. 1.

*N*-[Thiocyanato-methyl]-isatin (7c)

1,95 g N-Chlormethyl-isatin (7b)<sup>1)</sup> wurden in 30 ml absol. Aceton gelöst und bei -10° 1,66 g Silberrhodanid zugefügt. Man rührte unter Licht- und Feuchtigkeitsschluss 3 Tage bei -5°, trennte anschließend ungelöste Silbersalze über eine Fritte ab und engte ein. Goldgelbe, glänzende Blättchen vom Schmp. 142° (aus Aceton), Ausb.: 1,5 g (68 %).

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (218,2) Ber.: C 55,05, H 2,77, N 12,83, S 14,69; Gef.: C 54,96, H 2,45, N 12,80, S 14,25.

*N*-[Isothiocyanato-methyl]-isatin (7d)

Zu 1,95 g 7b in 30 ml absol. Aceton gab man 1,0 g Kaliumrhodanid und erhitzte 2 Std. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde filtriert, sodann eingedampft und aus Aceton umkristallisiert. Orangegelbe Rhomben vom Schmp. 127°, Ausb.: 1,85 g (85 %).

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (218,2) Ber.: C 55,05, H 2,77, N 12,83, S 14,69; Gef.: C 55,02, H 2,84, N 12,86, S 14,51.

*I*-[Thiocyanato-methyl]-3,3-dichlor-oxindol (8c)

Zu 17,7 g N-Hydroxymethyl-isatin (7a) in 250 ml Thionylchlorid gab man 1 ml absol. Pyridin und erhitzte die klare Lösung 3 Std. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde eingeeengt und hinterbliebenes I-Chlormethyl-3,3-dichlor-oxindol (8b) aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert. Orangefarbene Plättchen vom Schmp. 143°, Ausb.: prakt. quantitativ.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>NO (250,5) Ber.: C 43,15, H 2,41, Cl 42,46, N 5,59; Gef.: C 43,26, H 2,50, Cl 42,22, N 5,78.

5,0 g 8b wurden in 20 ml absol. Dimethylformamid gelöst und mit 2,5 g Ammoniumrhodanid versetzt. Es wurde 15 Min. bei Raumtemp. gerührt und dann unter weiterem Rühren so lange Wasser zugetropft, bis keine Trübung mehr entstand. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und nach sorgfältigem Trocknen aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert. 8c bildet feine, rosafarbene Plättchen vom Schmp. 119°, Ausb.: 5,0 g (91 %).

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS (273,1) Ber.: C 43,97, H 2,22, Cl 25,95, N 10,26, S 11,74; Gef.: C 44,05, H 2,19, Cl 26,16, N 10,40, S 11,72.

9 J. H. Billman und R. Vincent Cash, Proc. Indiana Acad. Sci. 63, 108 (1953); C. A. 49, 8194 (1955).

10 H. Böhme, R. Broese und F. Eiden, Chem. Ber. 92, 1258 (1959).

11 H. Böhme und G. Meyer, Pharmazie 25, 283 (1970); Arch. Pharmaz. 303, 514 (1970).