

H. Böhme und H.-H. Hotzel

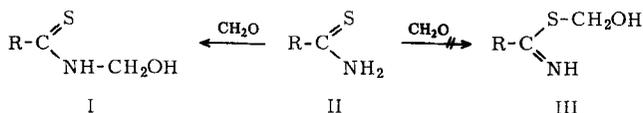
Über *N*-Hydroxymethyl- und *N*-Dialkylaminomethylthiocarbonsäureamide*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Aus Thiocarbonsäureamiden (II) und Formaldehyd entstehen *N*-Hydroxymethylthiocarbonsäureamide (I), die mit sekundären Aminen unter Bildung von *N*-Dialkylaminomethylthiocarbonsäureamiden (IV) reagieren, Verbindungen, die man auch durch direkte Kondensation von Thiocarbonsäureamiden (II), Formaldehyd und sekundären Aminen gewinnen kann.

Carbonsäureamide und Formaldehyd reagieren, wie man seit langem weiß¹⁾, unter Bildung von *N*-Hydroxymethyl-carbonsäureamiden, die zur Durchführung von Amidomethylierungen gelegentlich Bedeutung erlangt haben²⁾. Die Gewinnung der bisher nicht beschriebenen *N*-Hydroxymethylthiocarbonsäureamide (I) gelang, wenn wir Thiocarbonsäureamide (II) mit wäßr. Formaldehydlösung oder mit Paraformaldehyd unter Rühren erwärmten. *N*-Hydroxymethylthioacetamid (Ib) bildete gelbe Kristalle, während die Derivate des Thioacetamids Ia, des Phenylthioacetamids Ic und des Diphenylthioacetamids Id nicht destillierbare, viskose Öle waren, die beim längeren Stehenlassen unter Verlust von Formaldehyd und Abscheidung der kristallinen Thiocarbonsäureamide II zerfielen.



a: R = CH₃; b: R = C₆H₅; c: R = C₆H₅CH₂; d: R = (C₆H₅)₂CH

Im IR-Spektrum der *N*-Hydroxymethylthiocarbonsäureamide, beispielsweise von Ib, sind die OH- und NH-Banden bei 2,94 μ bzw. 3,03 μ deutlich nebeneinander zu erkennen, während im Bereich der C=N-Schwingung (5,9 μ—6,1 μ) keine Absorption wahrzunehmen ist. Letztere wäre zu erwarten, wenn der Ib isomere S-Hydroxymethylthioimino-äther IIIb vorläge.

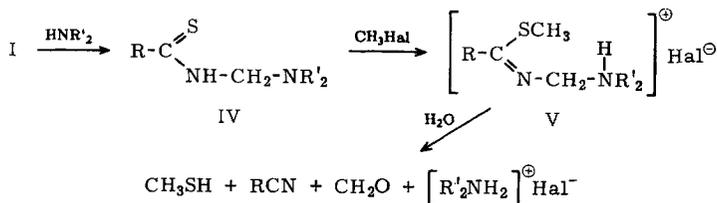
Erwärmt man eines der dargestellten *N*-Hydroxymethylthiocarbonsäureamide (I) in methanol. Lösung mit einem sekundären Amin, so tritt die von den analogen

*) Herrn Prof. Dr. H. Ruschig zum 60. Geburtstag gewidmet.

1) A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 (1905).

2) Vgl. H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1960.

Sauerstoffverbindungen bekannte Kondensation ein und es entstehen N-Dialkylaminomethyl-thiocarbonsäureamide IV. Die gleichen Verbindungen erhält man — häufig sogar in besserer Ausbeute — wenn man Thiocarbonsäureamid (II), Formaldehyd und sekundäres Amin direkt kondensiert³⁾. Daß die Reaktion am Stickstoff und nicht am Schwefel des Thiocarbonsäureamids erfolgt, zeigen die IR-Spektren der Kondensationsprodukte, die keine Bande mit der für die C=N-Schwingung charakteristische Wellenlänge aufweisen, wohl aber solche in dem die —CS—N<-Gruppierung kennzeichnenden Bereich⁴⁾. Darüber hinaus gelang ein chemischer Nachweis. Wurde beispielsweise N-Piperidinomethyl-thiobenzoessäureamid (IVf) in methanol. Lösung mit Methylbromid oder -jodid alkyliert, so erhielten wir farblose Salze; bei der hydrolytischen Spaltung mit verd. Salzsäure lieferten diese Methylmercaptan, das als Quecksilbermethylmercaptid identifiziert wurde, und daneben Benzonitril, Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid. Dem Alkylierungsprodukt war damit die Konstitution des Thioimidoäthers Vf zuzuschreiben; seine Bildung war nur zu verstehen, wenn die Ausgangsverbindung IVf durch Kondensation am Stickstoff des Thiocarbonsäureamids II entstanden war und damit noch die S=C-Bindung enthielt.



	R	R'	R'
a	CH ₃	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
b	CH ₃	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
c	CH ₃	CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂	
d	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	
e	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	
f	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
g	C ₆ H ₅	CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂	
h	C ₆ H ₅ —CH ₂	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
i	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
k	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	
l	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂	

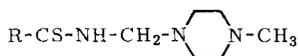
³⁾ Dithiooxamid bildet, wie *O. Wallach*, *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. 2*, 215 (1899), C. 1899, II, 1024 gefunden hat, in ähnlicher Weise Kondensationsprodukte mit je 2 Mol. Formaldehyd und sekundärem Amin. Da dieser Befund nur an schwer zugänglicher Stelle veröffentlicht ist, findet sich bei der Behandlung der Aminomethylierungsreaktionen in Handbüchern und Monographien kein Hinweis darauf.

⁴⁾ Vgl. *W. Walter* und *H. P. Kubersky*, *Liebigs Ann. Chem.* 694, 56 (1966).

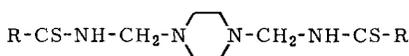
Tabelle I
Dialkylaminomethyl-thiocarbonsäureamide IV a—IVl

Substanz	Schmp. aus	Ausbeute % d. Theorie bei Gewinnung a) über <i>N</i> -Hydroxy- methylverbindung b) durch Kondensation der 3 Komponenten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
				C	H	N	S
<i>N</i> -Pyrrolidinomethyl- thioacetamid (IV a)	62° Petroläther	b) 80	$C_7H_{14}N_2S$ (158,3)	Ber.: 53,12 Gef.: 53,60	8,92 9,08	17,70 17,68	20,26 20,32
<i>N</i> -Piperidinomethyl- thioacetamid (IV b)	70° Essigester	a) 75 b) 82	$C_8H_{16}N_2S$ (172,3)	Ber.: 55,77 Gef.: 55,35	9,36 9,36	16,26 16,23	18,61 18,69
<i>N</i> -Morpholinomethyl- thioacetamid (IV c)	101° Essigester	b) 47	$C_7H_{14}N_2OS$ (174,3)	Ber.: 48,24 Gef.: 48,26	8,10 8,18	16,08 16,09	18,40 18,52
<i>N</i> -Dimethylaminomethyl- thioacetamid (IV d)	119° Methanol	a) 62 b) 85	$C_{11}H_{14}N_2S$ (194,3)	Ber.: 61,81 Gef.: 61,32	7,26 6,61	14,42 14,72	16,50 16,31
<i>N</i> -Pyrrolidinomethyl- thioacetamid (IV e)	97° Methanol	b) 80	$C_{12}H_{16}N_2S$ (220,3)	Ber.: 65,42 Gef.: 64,92	7,32 7,21	12,71 12,97	14,56 14,41
<i>N</i> -Morpholinomethyl- thioacetamid (IV g)	104° Methanol	a) 84	$C_{12}H_{16}N_2OS$ (236,3)	Ber.: 60,98 Gef.: 61,04	6,82 6,79	11,85 11,83	13,57 13,41
<i>N</i> -Piperidinomethyl- phenylthioacetamid (IV h)	48° Essigester	a) 15 b) 22	$C_{14}H_{21}N_2S$ (248,4)	Ber.: 67,69 Gef.: 67,57	8,12 8,09	11,28 11,01	12,91 12,81
<i>N</i> -Pyrrolidinomethyl-diphenyl- thioacetamid (IV i)	74° Methanol	a) 12 b) 19	$C_{19}H_{22}N_2S$ (310,5)	Ber.: 73,49 Gef.: 73,24	7,14 6,99	9,03 9,33	10,33 10,21
<i>N</i> -Piperidinomethyl-diphenyl- thioacetamid (IV k)	120° Acetonitril	a) 14 b) 92	$C_{20}H_{24}N_2S$ (324,5)	Ber.: 74,03 Gef.: 74,10	7,46 7,52	8,63 8,37	9,88 9,89
<i>N</i> -Morpholinomethyl-diphenyl- thioacetamid (IV l)	173° Methanol	a) 98 b) 52	$C_{19}H_{22}N_2OS$ (326,5)	Ber.: 69,89 Gef.: 69,52	6,79 6,91	8,57 8,34	9,83 9,89

Leitet man Halogenwasserstoff in die äther. Lösung von N-Dialkylaminomethylthiocarbonsäureamiden (IV), so sind deren Hydrochloride zu isolieren, die in wäßr. Lösung der vollständigen Hydrolyse unterliegen. Die vom N-Methyl-piperazin sich ableitenden Kondensationsprodukte VI bilden unter den gleichen Bedingungen Dihydrochloride, von denen das Derivat des Thiobenzamids (VIb) in wäßr. Lösung am beständigsten war. Ähnlich verhielten sich auch die zweifachen Kondensationsprodukte des Piperazins VIIb und VIIId.



VI



VII

a: R = CH₃; b: R = C₆H₅; d: R = (C₆H₅)₂CH

Vertreter des hier beschriebenen Verbindungstyps wurden pharmakologisch getestet. N-Piperidinomethyl-thiobenzamid (IVf) und N-Morpholinomethyl-thioacetamid (IVc) waren unwirksam gegen Tuberkulose in vitro (Hohn-Nährboden) sowie in vivo (Maus), desgleichen gegen Crocker-Sarkom 180 (Maus, Simultanversuch) und gegen Friend-Virus-Leukämie (Maus, Simultanversuch). 1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin-dihydrochlorid (VIb) war mäßig wirksam bei Hautpilzen, nicht oder sehr gering bei *Candida albicans*; für die antibakterielle Chemotherapie ist die Substanz ohne Interesse, desgleichen ergab die Prüfung auf Viruswirksamkeit keinen Hinweis auf praktische Verwendbarkeit.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Beschreibung der Versuche

N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (Ib)

Zur Lösung von 2,7 g Thiobenzamid (IIb) in 200 ml heißem Wasser wurden unter Rühren 20 ml 40proz. Formaldehydlösung getropft und anschließend noch 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das hinterbleibende Öl erstarrte nach mehrtägigem Stehenlassen; gelbe Kristalle, Schmp. 65° (Methylenchlorid/Petroläther), Ausbeute: 3,3 g (98% d. Th.).

C ₈ H ₉ NOS (167,2)	Ber.: C 57,46	H 5,42	N 8,38	S 19,17
	Gef.: C 57,45	H 5,43	N 8,21	S 19,10

Ia wird in gleicher Ausbeute erhalten, wenn man 2,7 g IIb und 1,2 g Paraformaldehyd auf dem Wasserbad zusammenschmilzt und nach dem Erkalten überschüss. Paraformaldehyd durch Aufnehmen in Äther abtrennt.

Erhitzt man 7,5 g Thioacetamid (IIa) und 3,5 g Paraformaldehyd 15 Min. auf dem Wasserbad, trennt den Überschuß an letzterem durch Aufnehmen in Methanol ab und engt i. Vak. ein, so hinterbleibt in quant. Ausbeute N-Hydroxymethyl-thioacetamid (Ia) als gelbliches Öl, das beim Versuch einer Destillation unter Abgabe von Formaldehyd zerfällt. In gleicher Weise wurden N-Hydroxymethylphenylthioacetamid (Ic) und -diphenylthioacetamid (Id) dargestellt, deren Eigenschaften analog Ia waren.

N-Piperidinomethyl-thiobenzamid (IVf)

1. Zu 8,4 g Ib in 200 ml Methanol wurden 4,3 g Piperidin getropft und anschließend 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Einengen i. Vak. schieden sich gelbe Kristalle aus, Schmp. 122° (Methanol), Ausbeute: 7,5 g (64% d. Th.).

$C_{13}H_{18}N_2S$ (234,4)	Ber.: C 66,61	H 7,74	N 11,95	S 13,68
	Gef.: C 66,60	H 7,83	N 11,81	S 13,94

2. IVf wird auch erhalten, wenn 1,5 g Paraformaldehyd, in der Lösung von 6,9 g IIb in 100 ml Methanol suspendiert, zunächst auf dem Wasserbad erwärmt und sodann 4,4 g Piperidin in 10 ml Methanol zutropft werden. Aus der klaren Lösung schieden sich beim Einengen i. Vak. 10,1 g (86% d. Th.) IVf vom Schmp. 122° (Methanol) ab.

Hydrochlorid: Durch Einleiten von HCl in die äther. Lösung von IVf, Abfiltrieren und Waschen mit Petroläther. Gelbe Kristalle vom Schmp. 158°, Ausbeute: quantitativ.

$[C_{13}H_{19}N_2S]Cl$ (270,8)	Ber.: C 57,65	H 7,07	N 10,35	S 11,84	Cl 13,09
	Gef.: C 57,50	H 7,14	N 10,16	S 11,61	Cl 12,98

Analog wurde das Hydrobromid dargestellt, gelbe Kristalle vom Schmp. 150° (Acetonitril), Ausbeute: 90% d. Th.

$[C_{13}H_{19}N_2S]Br$ (315,3)	Ber.: C 49,52	H 6,07	N 8,88	S 10,17	Br 25,34
	Gef.: C 49,43	H 6,00	N 8,67	S 10,00	Br 24,86

Umsetzung mit Methylbromid: 2,3 g IVf, in 50 ml Methanol gelöst, wurden mit 2,0 g Methylbromid 2 Std. im Einschlußrohr auf 45° erwärmt. Beim Einengen der Lösung i. Vak. schied sich das Hydrobromid Vf als farblose Kristalle vom Schmp. 150° (Acetonitril) ab; Ausbeute: 0,24 g (7% d. Th.).

$[C_{14}H_{21}N_2S]Br$ (329,3)	Ber.: C 51,06	H 6,42	N 8,51	S 9,74	Br 24,27
	Gef.: C 49,87	H 6,13	N 8,44	S 9,58	Br 24,61

Zur Hydrolyse wurden 3,3 g Vf mit 30 ml 15proz. Salzsäure 30 Min. auf 60–70° erwärmt unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff, der anschließend zunächst einen Rückflußkühler und sodann ein mit gesättigter Quecksilber(II)-cyanidlösung beschicktes Peligot-Rohr passierte. Nach einiger Zeit schieden sich farblose Kristalle von Quecksilber(II)-methylmercaptid aus, Schmp. 174° (Isopropanol), im Mischschmp. mit authent. Sbst. keine Depression. In der im Kolben hinterbleibenden Lösung ließen sich Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid nachweisen sowie nach dem Abdestillieren Benzonnitril vom Sdp. 191°, n_D^{20} 1,5290.

Ausgehend von 2,3 g IVf in 50 ml Methanol und 3,0 g Methyljodid wurden durch 10 Min. Erhitzen auf dem Wasserbad 0,32 g (8% d. Th.) Hydrojodid Vf erhalten als farblose Kristalle vom Schmp. 152° (Acetonitril).

$[C_{14}H_{21}N_2S]J$ (376,3)	Ber.: C 44,68	H 5,62	N 7,44	S 8,53	J 33,73
	Gef.: C 44,23	H 5,70	N 7,16	S 8,67	J 33,38

Analog IVf wurden die in Tab. 1 aufgeführten Dialkylaminomethylthiocarbonsäureamide IVa bis IVI dargestellt.

1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin (VIb)

Darstellung analog IVf aus 5,0 g Ib und 3,0 g N-Methyl-piperazin oder aus 9,1 g IIb, 2,0 g Paraformaldehyd und 6,7 g N-Methyl-piperazin. Ausbeute: 6,6 g (88% d. Th.) bzw. 15,3 g (92% d. Th.), gelbe Kristalle, Schmp. 140° (Methanol).

$C_{13}H_{19}N_3S$ (249,4)	Ber.: C 62,61	H 7,68	N 16,85	S 12,86
	Gef.: C 62,48	H 7,52	N 16,48	S 12,79

Dihydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung. Ausbeute: quantitativ, gelbe Kristalle, Schmp. 168—170°.

$[C_{13}H_{21}N_3S]Cl_2$ (322,3)	Ber.: Cl 22,00	Gef.: Cl 22,21
----------------------------------	----------------	----------------

Entsprechend wurde dargestellt:

1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin (VIa), farblose Kristalle, Schmp. 107° (Benzol), Ausbeute: 14% d. Th.

$C_9H_{17}N_3S$ (187,3)	Ber.: C 51,30	H 9,14	N 22,42	S 17,12
	Gef.: C 50,80	H 9,02	N 22,24	S 17,02

Dihydrochlorid, farblose Kristalle vom Schmp. 138—140°.

$[C_9H_{19}N_3S]Cl_2$ (260,2)	Ber.: Cl 27,25	Cl 27,51
-------------------------------	----------------	----------

1-Methyl-4-(diphenyl-thioacetamidomethyl)-piperazin (VIId), farblose Kristalle, Schmp. 177° (Benzol), Ausbeute: 44% d. Th.

$C_{20}H_{25}N_3S$ (339,5)	Ber.: C 70,75	H 7,42	N 12,38	S 9,45
	Gef.: C 70,34	H 7,24	N 12,58	S 9,31

Dihydrochlorid, farblose Kristalle vom Schmp. 129—131°.

$[C_{20}H_{27}N_3S]Cl_2$ (412,4)	Ber.: Cl 17,19	Gef.: Cl 17,60
----------------------------------	----------------	----------------

1,4-Bis(thiobenzamidomethyl)-piperazin (VIIb)

Darstellung analog IVf aus 5,5 g IIb, 1,2 g Paraformaldehyd und 1,7 g Piperazin. Farblose Kristalle, Schmp. 177° (Methanol), Ausbeute: 5,3 g (69% d. Th.).

$C_{20}H_{24}N_4S_2$ (384,6)	Ber.: C 62,46	H 6,29	N 14,57	S 16,68
	Gef.: C 62,26	H 6,12	N 14,60	S 16,31

Entsprechend wurde 1,4-Bis(diphenyl-thioacetamidomethyl)-piperazin (VIIId) gewonnen. Farblose Kristalle, Schmp. 174° (Methanol), Ausbeute: 78% d. Th.

$C_{34}H_{36}N_4S_2$ (564,8)	Ber.: C 72,30	H 6,42	N 9,92	S 11,35
	Gef.: C 71,43	H 6,27	N 9,98	S 10,91