



(12) Ausschließungspatent

(1) DD 287 713 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

4(51) C 07 C 157/14

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 332 332 4	(22)	04. 09. 89	(44)	07. 03. 91
(71)	Pädagogische Hochschule „N. K. Krupskaja“ Halle—Köthen, Kröllwitzer Straße 44, O - 4050 Halle, DE				
(72)	Richter, Monika, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Richter, Wolfgang, Dr. rer. nat. Dipl.-Päd.; Vogt, Almut, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Pallas, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Meyer, Peter, Dr. rer. nat.; Sziburies, Reinhard, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Pädagogische Hochschule „N. K. Krupskaja“ Halle—Köthen, O - 4050 Halle; VEB Chemiekombinat Bitterfeld, O - 4400 Bitterfeld, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von neuen Methylen-bis(N-thioacylisothioharnstoffen)				

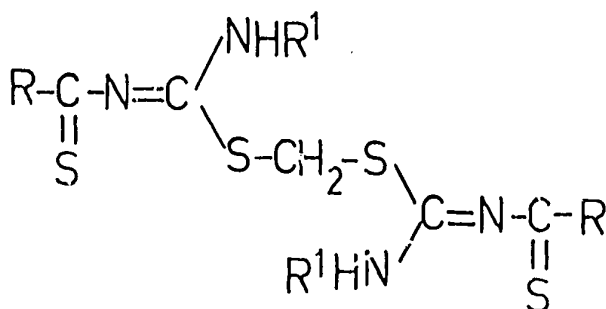
(55) Thioharnstoffe; Thioamide; Isothiocyanate; Isothioharnstoffe; Natriumhydrid; Dihalogenalkane; Dimethylformamid; Base; Verfahren; Methylen-bis(isothioharnstoffe)

(57) Die Erfindung betrifft ein neues ökonomisch günstiges Verfahren zur Herstellung von neuen Methylen-bis(N-thioacylisothioharnstoffen) der allgemeinen Formel I, in der R eine Aryl-, gegebenenfalls am Phenylkern substituierte Aryl-, Hetaryl- oder benzokondensierte oder substituierte benzokondensierte Hetarylgruppe und R' eine Alkyl-, Aryl-, gegebenenfalls am Phenylkern ein- oder mehrfach, vorwiegend durch Halogene substituierte Arylgruppe ist, bedeuten. Ziel der Erfindung ist es Methylen-bis(N-thioacyl-isothioharnstoffe) auf neue einfache ökonomisch günstige Weise herzustellen. Erfindungsgemäß werden unter einfachen Reaktionsbedingungen (un)substituierte Aryl- und Hetarylthioamide mit Isothiocyanaten zu N-thioacylthioharnstoffen umgesetzt und durch Alkylierung mit Dihalogenmethan in Methylen-bis(N-thioacyl-isothioharnstoffe) überführt. Methylen-bis(N-thioacylisothioharnstoffe) sind wichtige organische Zwischenprodukte.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von neuen Methylen-bis(N-thioacylisothioharnstoffen) der allgemeinen Formel I, in der R eine Aryl-, Hetaryl-, substituierte benzokondensierte Hetaryl- oder eine gegebenenfalls am Phenylkern substituierte Arylgruppe oder eine substituierte Hetarylgruppe und R¹ eine Alkyl-, Aryl-, gegebenenfalls am Phenylkern ein- oder mehrfach substituierte, vorwiegend durch Halogene, Arylgruppe ist, bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß Thioamide der allgemeinen Formel II, in der R die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, mit substituierten Isothiocyanaten der allgemeinen Formel III, in der R¹ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. absolutes Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie z. B. Natriumhydrid, bei einer Temperatur unter 0°C, vorzugsweise bei -10°C umgesetzt und mit einem Alkylierungsmittel, wie z. B. Diiodmethan oder Dibrom-methan bei einer Temperatur unter 0°C, vorzugsweise bei -5°C alkylert werden.

Hierzu eine Seite Formeln

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Methylen-bis(N-thioacylisothioharnstoffen) der allgemeinen Formel I, in der R eine Aryl-, Hetaryl-, benzokondensierte Hetaryl-, gegebenenfalls am Phenylkern substituierte Aryl-, substituierte Hetarylgruppe oder substituierte benzokondensierte heterocyclische Gruppe ist und R¹ eine Alkyl-, Aryl-, gegebenenfalls am Phenylkern ein- oder mehrfach vorwiegend durch Halogene substituierte Arylgruppe bedeuten.

Diese Verbindungen stellen wichtige organische Zwischenverbindungen dar.

Es ist bekannt, daß einige substituierte Alkylen-bis-dithioesterderivate wie z. B. der Methylen-bis-(alkali-cyanimidodithioester); Bis-(4-amino-thiazol-2-thio)methan und andere als Pestizide und mögliche Zwischenprodukte für Pharmaka verwendet werden können. Es sind keine Thioanaloga beschrieben worden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bisher sind nur substituierte Methylen-bis-dithioester bekannt (Vergleiche DD-256443; 112887; 147100; 241256; 221177 und BRD-PS 301304), die nach bekannten Methoden dadurch erhalten werden, daß z. B. Dialkylcyanimidodithiocarbonate mit Dihalogenenmethan, wie z. B. Chlorbrommethan über Methylen-bis(kalium-cyanimidodithiocarbonate) (Vergleiche hierzu DD 147100) zu Methylen-bis-(alkylcyanimidodithiocarbonate) umgesetzt werden.

Ferner werden durch Alkylierung der Cyanimidodithiocarbonate mit CH-aciden Komponenten unsymmetrisch substituierte methylenverbrückte Dithioester beschrieben (Vergleiche hierzu Z. Chem. 20 [1980], 370 und BRD-PS 301304). Es werden Alkylen-bis-(N-acylisothioharnstoffe) durch Umsetzung von substituierten Aryl- oder Hetarylamiden mit substituierten Isothiocyanaten und anschließender Alkylierung mit Dihalogenenalkanen erhalten (Vergleiche hierzu Z. Chem. 12 [1988]; 437; DD-261360 [1988], DD-214377, Collect. Czech. Chem. Commun. 52 [1987], 2087-2094).

Es sind bislang die Thioanalogen Alkylen-bis-(N-thioacylisothioharnstoffe) der allgemeinen Formel I nicht beschrieben worden. Diese Stoffklasse ist bisher unbekannt und nicht zugänglich gewesen.

Ziel der Erfindung

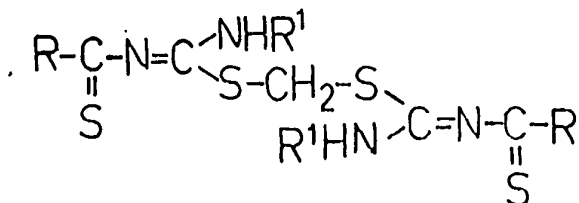
Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das in einfacher Weise Methylen-bis(N-thioacyl-isothioharnstoffe) in guter Ausbeute aus technisch verfügbaren Ausgangsstoffen zugänglich macht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Methylen-bis(N-thioacyl-isothioharnstoffe) nach einem einfachen, ökonomisch günstigen Verfahren, herzustellen.

Erfindungsgemäß werden Methylen-bis-(N-thioacylisothioharnstoffe) der allgemeinen Formel (I), in welcher

R eine Aryl-, Hetaryl-, benzokondensierte Hetaryl-, gegebenenfalls am Phenylkern substituierte Aryl-, substituierte Hetarylgruppe oder substituierte benzokondensierte heterocyclische Gruppe ist
R¹ für Alkyl-, Aryl-, gegebenenfalls am Phenylkern ein oder mehrfach vorwiegend durch Halogene substituierte Arylgruppe ist, steht
hergestellt durch Umsetzung von Aryl-, Hetaryl- oder benzokondensierten Hetarylthioamiden der allgemeinen Formel II, in der R¹ die



gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, mit substituierten Isothiocyanaten der allgemeinen Formel III, in der R¹ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, in einem inerten Lösungsmittel z.B. Natriumhydrid bei einer Temperatur unter 0°C und anschließender Alkylierung über Isolierung von N-Thioacylthioharnstoffen der allgemeinen Formel IV erhalten durch Eingießen in Eiswasser und Ansäuern, oder ohne Isolierung von IV direkt durch Versetzen von A mit einem Alkylierungsmittel, wie z.B. Diiodmethan.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die Gleichung 1 veranschaulicht.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sind beispielsweise die in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Verbindungen herstellbar.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Beispiel 1
Methylen-bis-(N-Thiobenzoyl-N-methylisothioharnstoff)

Variante 1

Variante 1
0,01 Mol Thiobenzamid wird in 30 ml. abs. Dimethylformamid gelöst und bei 0°C bis –10°C unter Rühren portionsweise mit 0,02 Mol Natriumhydrid versetzt. Nach 30 min Rühren werden bei 0°C 0,01 Mol Methylisothiocyanat gelöst in 20 ml absolutem Dimethylformamid zuge tropft und 2 h nachgerührt. Anschließend wird bei –5°C, 0,01 Mol Diiodmethan (oder Dibrommethan) gelöst in 20 ml absolutem Dimethylformamid zuge tropft und 2–5 h nachgerührt. Die Reaktionslösung in 200 ml Eiswasser eingießen gegebenenfalls mit verdünnter Salzsäure ansäuern, Feststoff absaugen und aus Ethanol umkristallisieren.

Variante 2

Variante 2
Ansatz analog Variante 1 Ausführungsbeispiel 1, indem nach dem Versetzen mit Methylisothiocyanat und Nachrühren die Reaktionslösung in Eiswasser eingegossen wird und vorsichtig mit verd. Salzsäure (5–10%) bis zur Kristallisation angesäuert wird. Der isolierte N-Thiobenzoyl-N-methylthioharnstoff (0,01 Mol) (Fp 145–148°C) absolutem Dimethylformamid zugetropft und 2–5 h nachgerührt. Die Reaktionslösung in 200 ml Eiswasser eingießen gegebenenfalls mit verdünnter Salzsäure ansäuern, Feststoff absaugen und aus Ethanol umkristallisieren.

Variante 3

Variante 3
Ansatz analog Variante 1 Ausführungsbeispiel 1, indem nach dem Versetzen mit Methylisothiocyanat und Nachrühren die Reaktionslösung in Eiswasser eingegossen wird und vorsichtig mit verd. Salzsäure (5–10%) bis zur Kristallisation angesäuert wird. Der isolierte N-Thiobenzoyl-N-methylthioharnstoff (0,01 Mol) (Fp 145–148°C) wird bei –10°C in 30 ml absolutem Dimethylformamid mit 0,01 Mol Natriumhydrid portionsweise unter Stickstoffatmosphäre versetzt und anschließend wie in Variante 1 alkylt und aufgearbeitet.

Analyse für $C_{12}H_{16}N_4S_4$ (431,6) F 138–145°C (Ethanol)
Ausbeute: 60%

ber.: C 53,78 H 4,45 N 12,97

gef.:	52,85	4,65	12,80
-------	-------	------	-------

IR (KBr): 3350–3450 br. (NH); 2929, 1450 (CH₃); 1700 (CSNH); 1590 (NC); 1500 (Aromat); 1300; 1400 (S–CH₂–S)cm⁻¹.

Ausführungsbeispiel 2

Ausführungsbeispiel 2
Methylen-bis(N-thiobenzoyl-N-ethylisothioharnstoff)

Methylen-bis(N-thiobenzoyl-N-ethylthioharnstoff)
Ansatz analog Ausführungsbeispiel 1, Variante 1 und Variante 2 aus 0,01 Mol Thiobenamid, 0,02 Mol Natriumhydrid und 0,01 Mol Ethylisothiocanat oder aus 0,01 Mol N-thiobenzoyl-N-ethylthioharnstoff (Fp 145–148°C), 0,01 Mol Natriumhydrid und 0,005 Mol Diiodmethan bei –10°C.

F 120–125°C (Ethanol) Ausbeute: 70%

Analyse für $C_{21}H_{30}N_4S_4$ (466,6)

ber.: C 54,05 H 6,47 N 12,00

gef.:	54,98	6,53	11,58
-------	-------	------	-------

IR (KBr): 3230 br (NH); 2970, 1440 (CH₂CH₃); 1680 (CSNH); 1560 (NC); 1520 (Aromat) 1380–1300 (S–CH₂–S) cm⁻¹.

