



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

154 975

Int.Cl.³

3(51) C 07 C154/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 223 254
(61) 137 929

(22) 12.08.80

(44) 05.05.82

(71) WILHELM-PIECK-UNIVERSITÄT ROSTOCK; DD;
(72) EVERS, RAINER, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; FISCHER, EBERHARD, PROF. DR. SC. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;
(73) siehe (72)
(74) WILHELM-PIECK-UNIVERSITÄT ROSTOCK, DIREKTORAT FÜR FORSCHUNG, BFSR, 2500 ROSTOCK,
SCHWAANSCHEN STR. 2

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN GUANYL-IMIDODITHIOKOHLENSÄUREDIESTERN

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von gemischten Diestern der N-Nitroguanyl-imido-dithiokohlensäure entsprechend PS 137 929. Das in der PS 137 929 beschriebene Verfahren führt ausschließlich zu Diestern mit gleichen Estergruppen, so daß hier eine interessante Erweiterung vorliegt. Ziel der Erfindung ist es, die interessante Substanzklasse der gemischten Diester der N-Nitroguanyl-imido-dithiokohlensäure zugänglich zu machen und die bereits in der PS 137 929 beschriebenen Diester um eine bisher nicht bekannte Substanzgruppe zu erweitern. Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß N-Nitro-guanyl-dithiocarbaminsäurealkylester, die durch Umsatz von Nitroguanidin mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Alkalihydroxiden und anschließende Alkylierung mit ausschließlich Dialkylsulfaten zugänglich sind, mit verschiedensten Alkylierungsmitteln in polaren, aprotischen Lösungsmitteln und bei Temperaturen zwischen 0° C und 80° C direkt zu den gemischten Diestern der N-Nitroguanyl-imido-dithiokohlensäure umgesetzt werden.

2 2 3 2 5 4 -1-

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von substituierten Guanyl-imido-dithiokohlensäurediestern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Guanyl-imido-dithiokohlensäurediestern entsprechend DDR-WP 137929. Den verschiedenen Derivaten der Imido-dithiokohlensäurediester kommt als potentiell biologisch aktiven Verbindungen eine beträchtliche Bedeutung zu, wie bereits ausgeführt wurde. Als vielseitig einsetzbare reaktive Ausgangsprodukte verdienen sie auch ein großes Interesse für unterschiedlichste Synthesen von Heterocyclen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Im DDR-WP 137929 wird eine allgemein gültige Methode zur Synthese der substituierten Guanyl-imido-dithiokohlensäurediester vorgeschlagen. Sie ermöglicht jedoch nur die Synthese von Diestern, in denen beide Estergruppierungen identisch sind. Das bereits im DDR-WP 137929 zitierte USA Patent 2418959 ermöglichte dagegen nur die Synthese einiger spezieller Vertreter dieser Verbindungsklasse und war darüber hinaus mit sachlichen Fehlern behaftet. Eine Ausdehnung des Syntheseprinzipis auf die Darstellung substituierter Guanyl-imido-dithiokohlensäurediester mit unterschiedlichen Estergruppierungen ist in beiden Fällen bislang nicht möglich.

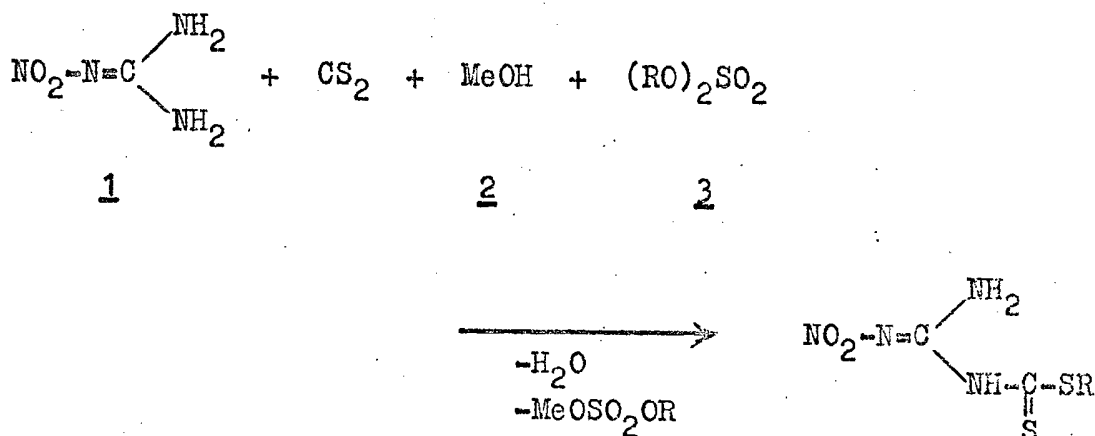
Ziel der Erfindung

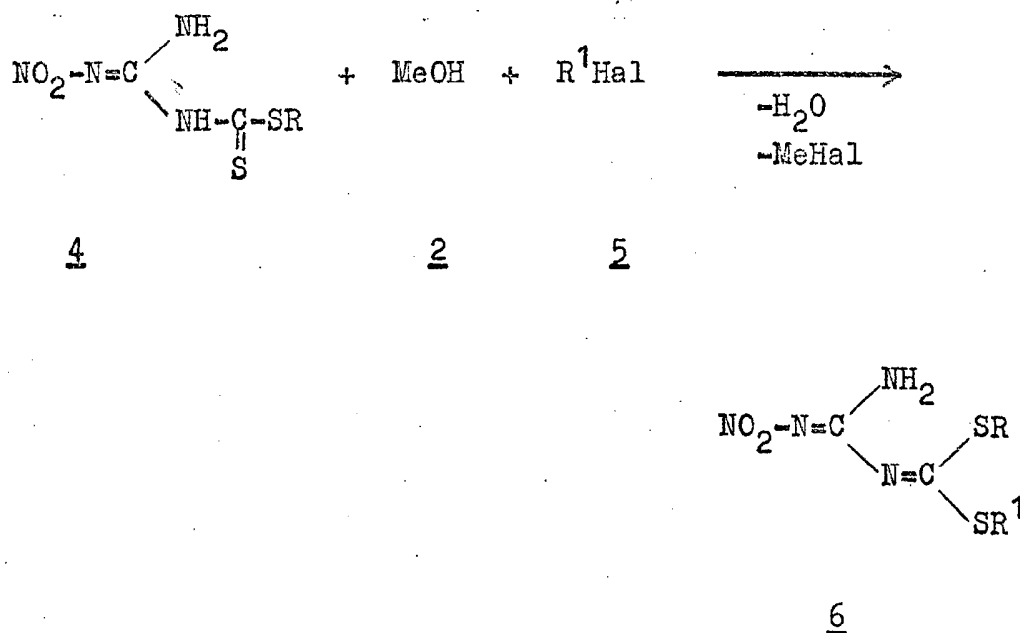
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, entsprechend DDR-WP 137929 einen Zugang zu einer weiteren Gruppe der substituierten Guanyl-imido-dithio-kohlensäurediester zu schaffen. Auf präparativ einfachem Wege soll sie unter Nutzung technisch leicht zugänglicher und billiger Ausgangsprodukte zu einer breiten Skala der verschiedensten substituierten Guanyl-imido-dithio-kohlensäurediester mit unterschiedlichen Estergruppierungen führen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wurde die Aufgabe dadurch gelöst, daß Nitroguanidin der Formel 1 in einer Eintopfreaktion mit Schwefelkohlenstoff und einer Base der Formel 2, in der Me für ein Alkalimetall steht, umgesetzt wird und nachfolgend mit Dialkylsulfat der Formel 3, in der R für einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen steht, alkyliert wird. Unter diesen Bedingungen bilden sich ausschließlich die N-Nitroguanyl-dithio-carbaminsäureester der Formel 4, in der R die obige Bedeutung hat.

Die substituierten Dithio-carbaminsäureester der Formel 4 werden anschließend erneut in Gegenwart einer Base der Formel 2, in der Me die obige Bedeutung hat, mit beliebigen Alkylierungsmitteln der Formel 5, in der R¹ für substituierte, unsubstituierte, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen bzw. für substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppen steht und Hal einem beliebigen Halogenatom außer Fluor entspricht, zu den gemischten Diestern der N-Nitroguanyl-imido-dithiokohlensäure der Formel 6, in der R und R¹ die obige Bedeutung haben, umgesetzt.





Die Reaktionen werden in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, bevorzugt DMF und Aceton, in Gegenwart geringer Mengen an Wasser durchgeführt. Es wird drucklos bei Temperaturen zwischen 0° und 80°C, vorzugsweise bei Temperaturen um 18°C, gearbeitet. Die Reaktionsprodukte werden durch Eingießen der Reaktionslösung in Wasser als gut kristallisierende Verbindungen erhalten.

Der Vorteil der Erfindung ist die direkte, drucklose Synthese einer großen Zahl bisher nicht bekannter gemischter Diester der N-Nitroguanyl-dithiokohlensäure in guten Ausbeuten und hoher Reinheit. Bei den Ausgangsverbindungen handelt es sich um billige, technisch leicht verfügbare Produkte.

Die Erfindung wird durch Ausführungsbeispiele erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiel

1. a) N-Nitroguanyl-dithio-carbaminsäuremethylester

0,02 Mol Nitroguanidin werden in 40 ml DMF gelöst, mit 0,02 Mol CS₂ versetzt und auf 15°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 0,02 Mol KOH in 5 ml Wasser zu der Lösung und anschließend noch 0,02 Mol Dimethylsulfat, wobei die Temperatur nicht über 20°C steigen sollte.

Nach dem Abklingen der Reaktion wird die Lösung in Eiswasser gegossen und die ausgefallene Kristallmasse abgetrennt. Zur weiteren Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (66,0% d.Th.) Fp.: 159°C (Zers.)

b) N-Nitroguanyl-imido-dithio-kohlensäuredimethylester

0,02 Mol N-Nitroguanyl-dithio-carbaminsäuremethylester gemäß Ausführungsbeispiel 1a) werden in 30 ml DMF gelöst und zu der Lösung 0,02 Mol KOH in 5 ml Wasser gegeben. Unter Rühren tropft man 0,02 Mol Methyljodid zur Mischung, wobei die Temperatur bei 20°C gehalten wird. Nach Abklingen der Reaktion gießt man die Mischung in Wasser. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung ist identisch mit N-Nitroguanyl-imido-dithio-kohlensäuredimethylester, dessen Darstellung im DDR-WP 137929 beschrieben wurde.

Ausbeute: 3,5 g (84,1% d.Th.) Fp.: 144 - 146°C

2. N-Nitroguanyl-imido-dithiokohlensäure-methyl-ethylester

0,02 Mol N-Nitroguanyl-dithio-carbaminsäuremethylester werden in 30 ml DMF gelöst, mit 0,02 Mol KOH in 5 ml Wasser versetzt und 0,02 Mol Ethyljodid bei 30°C unter Rühren zu der Lösung getropft. Nach einer Stunde Reaktionsdauer wird die Lösung in Eiswasser gegossen. Es scheidet sich ein gelbes Öl ab, das nach kurzer Zeit kristallisiert. Zur Reinigung wird aus wenig Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (79,2% d.Th.) Fp.: 46°C (teilw. Zers.)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Guanyl-imido-dithio-kohlensäurediestern der Formel 6 ^{nach Punkt 1} ~~entsprechend DDR-WP~~ 137929, in der R für einen Alkylrest mit 1 - 3 C-Atomen und R¹ für substituierte, unsubstituierte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste bzw. für substituierte oder unsubstituierte Benzylreste stehen, dadurch gekennzeichnet, daß N-Nitroguanyl-dithiocarbaminsäurealkylester der Formel 4, in der R obige Bedeutung hat, mit Alkylierungsmitteln der Formel 5, in der R¹ obige Bedeutung hat, in Gegenwart von Basen der Formel 2, in der Me für ein Alkalimetall steht, umgesetzt werden.
1. ~~1.1~~. Verfahren nach Punkt 1., dadurch gekennzeichnet, daß die N-Nitroguanyl-dithiocarbaminsäureester der Formel 4 aus Nitroguanidin der Formel 1, Schwefelkohlenstoff und einem Dialkylsulfat der Formel 3 in Gegenwart einer Base der Formel 2 hergestellt werden.
1. ~~1.2~~. Verfahren nach Punkt 1., dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen ohne Druck in polaren aprotischen Lösungsmitteln, bevorzugt in Dimethylformamid und Aceton, bei Temperaturen zwischen 0° und 80°C durchgeführt werden.