DITHIOCARBAMIDSÄURE-CARBONSÄURE-ANHYDRIDE —

SYNTHESE, STABILITÄT UND REAKTIVITÄT

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von
Detlef Werner
aus Hamburg

Hamburg 1984

Angenommen vom Fachbereichsrat des Fachbereiches Chemie der Universität Hamburg auf seiner Sitzung am 31. Oktober 1984.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juli 1982 bis Juni 1984 im Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg.

Sie wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. N. Kreutzkamp ausgeführt.

Herrn Professor Dr. N. Kreutzkamp gilt mein besonderer Dank für die großzügige Förderung und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Gutachter: Prof. Dr. N. Kreutzkamp

Mitgutachter: Prof. Dr. P. Messinger

Inhaltsübersicht

Seite

Einleitung..... 7

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride..... 13

Versuche zur Darstellung von 6-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen..... 25

Synthese und Reaktivität von N-acylierten Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydriden..... 28

Dithiocarbamidsäure-carbonsäure-anhydride mit Variationen im Carbonsäurerest..... 36

N-Acyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride mit weiteren Heteroatomen im Acylrest..... 40

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride mit phenylogen N-Acylgruppen..... 54

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride, die Substituenten mit Sulfonylgruppen oder Phosphoratomen besitzen..... 60

Dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydride..... 70

Carbamidsäure-carbonsäure-anhydride mit unterschiedlicher Thiosubstitution in der Anhydridstruktur..... 79

Seite

Thioanhydride aus Dithiocarbamidsäuren und Carbamidsäuren sowie aus zwei Molekülen Dithiocarbamidsäuren (Thiuramsulfide)..... 86

Antimikrobielle Wirksamkeit ausgewählter Verbindungen..... 98

Zusammenfassung..... 100

Experimenteller Teil..... 107

Literaturverzeichnis..... 243

Einleitung

Fast alle Pflanzenarten, die Senfölglycoside (Glucosinolate) bilden, haben in der Medizin seit Jahrhunderten äußerlich bei Wundinfektionen und innerlich bei Infektionen der Harnwege und der Atmungsorgane Anwendung gefunden. Es ist daher erstaunlich, daß erst 1950 mit Untersuchungen über die pharmakologischen Eigenschaften der Senföle begonnen wurde.
Dabei fanden Winter und Mitarbeiter [1] und später weitere Arbeitsgruppen [2], daß vor allem das Benzylsenföl in vitro ein ungewöhnlich breites Wirkungsspektrum gegenüber Mikroorganismen besitzt. Es ist nicht nur wirksam gegen beinahe alle gramnegativen und grampositiven Bakterien (einschließlich der Mycobakterien), sondern auch gegen Sproßpilze der Candida-Gruppe, und hemmt sogar die Vermehrung einiger Virusarten [2].
Ähnliche, wenn auch schwächere Wirkungen kommen auch anderen aliphatischen Senfölen zu [3]. Die Wirkung beruht dabei auf der Reaktion der Senföle mit nucleophilen Gruppen der Enzyme in Mikroorganismen [4].
Leider sind der Anwendung der Senföle bei der externen und internen Therapie sehr enge Grenzen gesetzt, und zwar aus folgenden zwei Gründen:

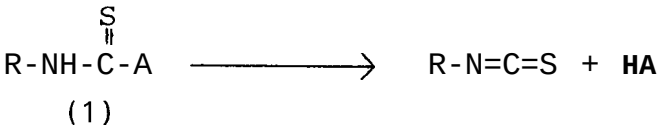
1. besitzen sie schon in relativ geringen Dosen Reizwirkungen auf Haut und Schleimhäute, die bei höherer Dosierung zu Nekrosen führen können, und
2. werden sie nach der Resorption im Duodenum quantitativ an zelluläre Blutbestandteile, wahrscheinlich Erythrocyten, gebunden und dadurch inaktiviert [5],[6].

---

1) A.G. Winter, Madaus Jahresberichte 7, 7 (1954); Hippokrates 28, 695 (1957)
2) Literaturübersicht siehe: P. Wehrspann, Therapiewoche 28, 1372 (1970)
3) A.J. Virtanen, Angew. Chem. 74, 379 (1962)
4) T. Zsolnai, Biochem. Pharmacol. 13, 285 (1964)
5) W.D. Germer, Dtsch. med. Wschr. 79, 1445 (1954)
6) H. Stickl, Therapiewoche 5, 128 (1955)

Wirksame Konzentrationen an freiem Senföl entstehen nur bei der Ausscheidung, die ohne vorherige Metabolisierung über die Nieren und Lungen erfolgt. Daher sind die Senföle nur im Urin und in der Atemluft in freier Form nachweisbar, in die Organgewebe gelangen sie nicht[2].

Angesichts dieser Tatsachen hat es nicht an Versuchen gefehlt, Verbindungen darzustellen, aus denen erst im Organismus ein Senföl entsteht. Schultz und Mitarbeiter [7] und A. Rieche und Mitarbeiter [8] sind dabei von Derivaten der Thiocarbamidsäure (1) ausgegangen und haben versucht, Moleküle aufzubauen, die besonders leicht unter Bildung von Senföl zerfallen:



(1)

Obwohl dies möglich war und die Verbindungen in vitro auch die erwarteten Wirkungen gegen Mikroorganismen besaßen, sind sie in vivo unbrauchbar, weil sich gerade wegen der leicht erfolgenden Abspaltung von Senföl die gleichen negativen Erscheinungen zeigten wie beim Einsatz der Senföle selbst.

Im Arbeitskreis um N. Kreutzkamp, der die genannten Verbindungen als Senföl-Transportformen erster Art bezeichnete [9], wurde erkannt, daß die leicht Senföl abspaltenden Verbindungen für die innerliche Anwendung nicht in Betracht kommen und für die äußerliche, z.B. bei Hautmycosen, nur dann, wenn die Spaltung so langsam erfolgt, daß zwar therapeutisch wirksame, aber keine toxischen Konzentrationen an freiem Senföl entstehen.

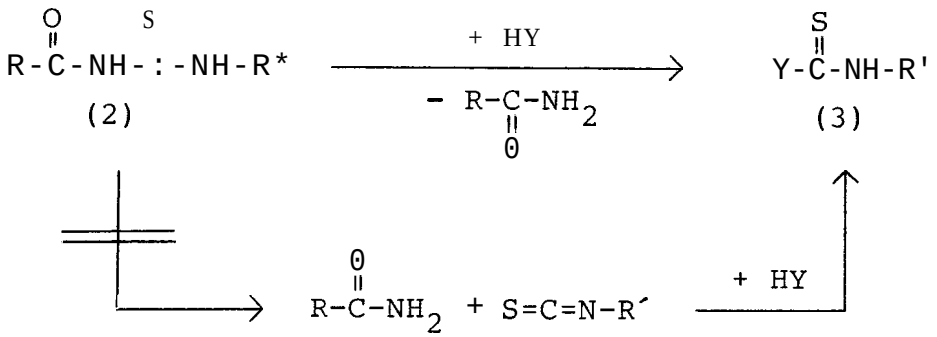
---

7) O.E. Schultz und K. Gleixner, Arch. Pharmaz. 295, 879 (1962) und vorhergehende Arbeiten

8) Zusammenfassung: D. Martin, Synthetische Senfölbildner, Akademie-Verlag, Berlin (1962)

9) N. Kreutzkamp, Pharmaz. Ztg. 31, 1103 (1971)

Bei Versuchen zur Synthese derartiger Verbindungen wurden in der Gruppe mono-acylierter Thioharnstoffe (2) einige Verbindungen gefunden [10], die mit nucleophilen Partnern die Reaktionsprodukte (3) ergaben, die bei einer vorhergehenden Senfölabspaltung zu erwarten waren:



Es konnte jedoch mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß die Reaktion über freie Senföle erfolgte. Die Reaktionsprodukte (3) wurden vielmehr direkt aus den Thioharnstoff-Derivaten (2) gebildet *). N. Kreutzkamp bezeichnete sie als Senföl-Transportformen zweiter Art [9].

Obwohl diese Verbindungen bei in vitro-Tests nur gering wirksam waren, zeichnete sich hier doch eine Möglichkeit ab, durch Synthese geeigneter Verbindungen zu neuen Senföl-Transportformen zweiter Art zu gelangen, bei denen eine Freisetzung des Senföls nicht stattfindet oder vermindert ist. Dies war das Hauptziel meiner Arbeit.

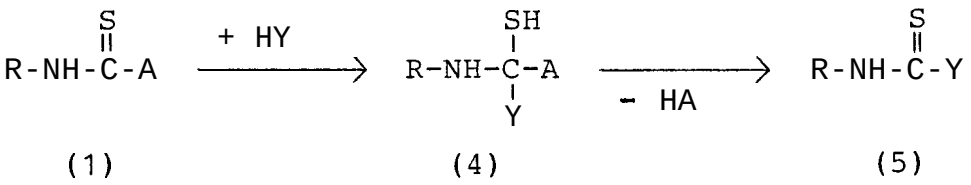
---

10) H.-J. Hornung, Dissertation Hamburg (1967), S. 11

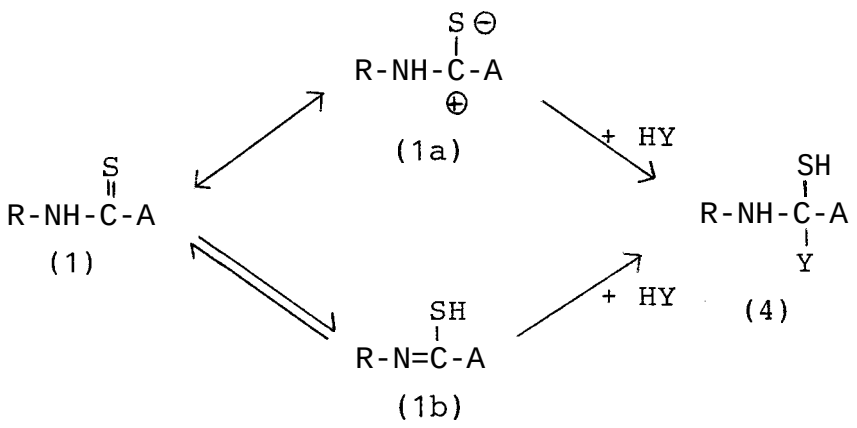
*) N. Kreutzkamp und R. Liebig, unveröffentlichte Versuche

Bei der Synthese-Planung waren folgende Überlegungen und Fakten zu berücksichtigen:

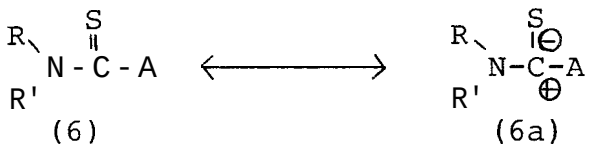
a) Die Entstehung der Endprodukte (5) bei der Umsetzung der Transportformen (1) mit Nucleophilen (HY) ohne vorherige Abspaltung des Senföls muß über eine Zwischenverbindung (4) erfolgen:



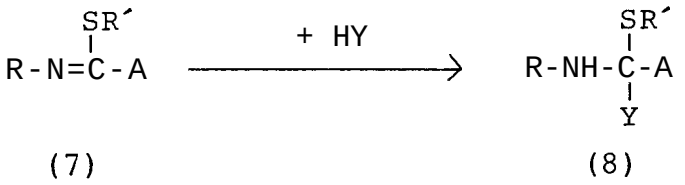
b) Die Bildung dieser intermediären Verbindung (4) kann durch eine Addition des nucleophilen Partners an die mesomere (1a) oder an die tautomere (Ib) Struktur gedeutet werden:



Für die letztere Annahme sprach einmal die Tatsache, daß die nahe verwandten Verbindungen (6), die nur über die mesomere Form (6a) reagieren können, sich

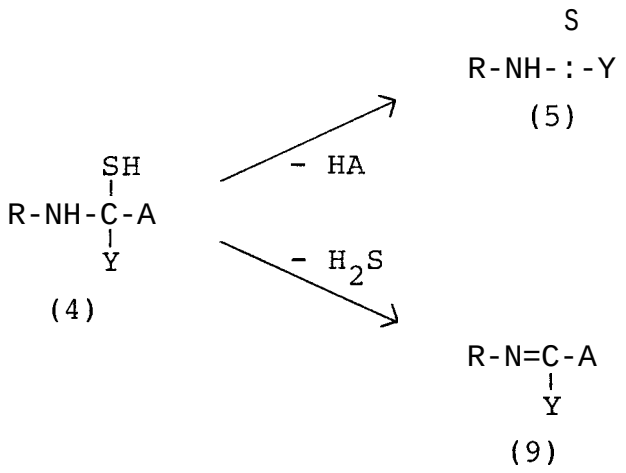


nicht oder nur unter äußerst drastischen Bedingungen mit Nucleophilen umsetzen, und zum zweiten, daß bei Substanzen (7), die der tautomeren Form (Ib) ent-



sprechen, die Addukte (8) in Einzelfällen sogar gefaßt werden konnten [11].

c) Die letzte Stufe der gewünschten Gesamtreaktion, nämlich die Eliminierung der Abgangsgruppe (A) aus dem Addukt (4), kann mit einem anderen Zerfall konkurrieren, bei dem Schwefelwasserstoff abgespalten wird und Iminoverbindungen (9) resultieren:



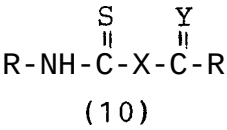
Welcher dieser beiden Wege bevorzugt ist, hängt von der Art des Molekülteiles A ab, und nach vielen Untersuchungen unseres Arbeitskreises gilt die Regel, daß der Austritt von HA um so leichter erfolgt, je größer dessen Acidität ist, z.B. in der Reihenfolge A = -O-Alkyl < -0-Aryl < -S-Alkyl < -S-Aryl.

Hiernach war zu erwarten, daß die Abspaltung von Säuren noch leichter erfolgen sollte, und das bedeutete das

---

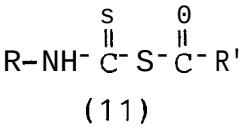
11) H.L. Wheeler und T.B. Johnson, Amer. Chem. J. 24, 189 (1900)

Studium von Verbindungen der allgemeinen Struktur (10),



(10) X und Y = 0 oder S

wobei zunächst von den N-substituierten S-Acyl-dithiocarbamidsäuren (11) ausgegangen werden sollte:



(11)

über Verbindungen dieser Art, ihre Stabilität und die Zerfallsprodukte finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben [12), 13), 14)]. Es war daher die erste Aufgabe meiner Arbeit, die Widersprüche aufzuklären und insbesondere herauszufinden, ob das chemische Verhalten dieser Substanzen im Sinne von Senföl-Transportformen genutzt werden kann.
Weiterhin war vorherzusehen, daß die Art der Substituenten R, R', X und Y in der allgemeinen Struktur (IO) die Stabilität und Reaktivität stark beeinflussen würde und dadurch eine Optimierung dieser Eigenschaften im gewünschten Sinne möglich sein sollte.
Die Synthesen dieser zum größten Teil bisher unbekannten Verbindungen werden in weiteren Abschnitten dieser Arbeit beschrieben.

---

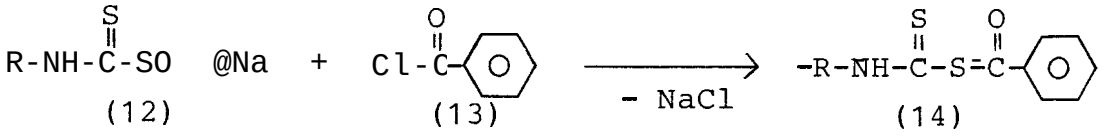
12) J. v.Braun, Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 3520 (1903)

13) D.S. Tarbell und P.F. Scharrer, J.org.Chemistry 27, 1972 (1962)

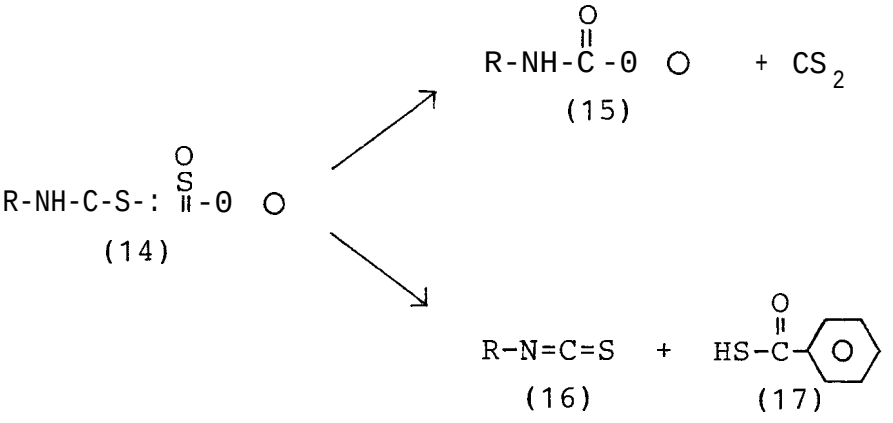
14) A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin und 1. Kreyzi, Arch. Pharmaz. 296, 310 (1963)

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride

Anhydride zwischen N-monosubstituierten Dithiocarbamidsäuren und Benzoesäure (14) sind bisher nur vereinzelt untersucht worden [12), 13), 14)]. Obwohl zur Darstellung in den Arbeitskreisen übereinstimmend die Umsetzung von Salzen der Dithiocarbamidsäuren (12) mit Benzoylchlorid (13), wenn auch in verschiedenen Lösungsmitteln, benutzt wurde, schwanken die Angaben über die Zugänglichkeit der Verbindungen beträchtlich.

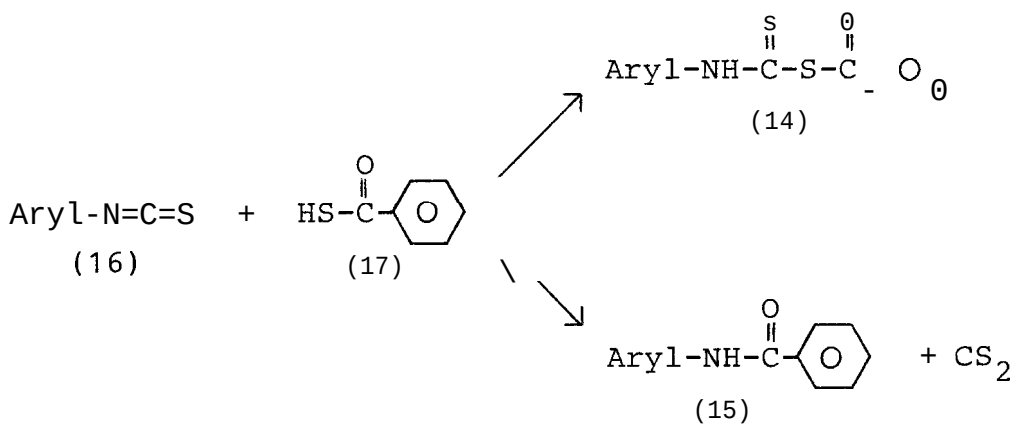


Das gleiche gilt für die Beschreibung ihrer Stabilität und Zersetzung, bei der nach Tarbell und Scharrer [13)] Benzamide (15) und Schwefelkohlenstoff entstehen, während v.Braun [12)] ohne Angabe von Einzelheiten auch einen Zerfall in Isothiocyanate (16) und Thiobenzoesäure (17) erwähnt:



In einer ersten Versuchsreihe habe ich die oben aufgeführte Umsetzung unter den verschiedensten Bedingungen untersucht und dabei festgestellt, daß in der Reihe der aliphatisch substituierten Verbindungen (14) die Reaktion am günstigsten in N,N-Dimethylformamid

durchgeführt wird. In diesem Lösungsmittel können die Natriumsalze der monosubstituierten Dithiocarbamidsäuren problemlos erzeugt und sofort mit Benzoylchlorid umgesetzt werden. Zur Isolierung der Endprodukte wurde das Reaktionsgemisch einfach in Wasser gegossen, wobei die Anhydride (14, R = Alkyl) ausfielen.
Diese Methode versagte fast vollständig in der Reihe der aromatisch substituierten Verbindungen (14, R = Aryl), obwohl auch hier die Natriumdithiocarbamate mit Hilfe von Natriumhydrid glatt darstellbar sind. Anstelle der erwarteten Anhydride (14, R = Aryl) erhielt ich lediglich die Benzoesäure-anilide (15, R = Aryl).
In einer weiteren Versuchsreihe habe ich dann probiert, die gewünschten Verbindungen auf einem anderen Wege zu erhalten, und zwar durch Umsetzung von Arylisothiocyanaten (16, R = Aryl) mit Thiobenzoesäure (17), obwohl nach Wheeler und Merriam [15] hierbei Säureamide (15) und Schwefelkohlenstoff entstehen sollen:



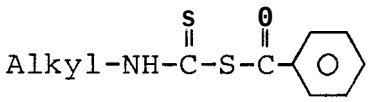
Wie meine Versuche zeigten, führt die Reaktion zu den gesuchten Anhydriden, wenn die beiden Ausgangsstoffe unter sehr schonenden Bedingungen in Petrolether vereinigt werden. Auch für aliphatisch substituierte Anhydride eignet sich dieser Weg. Er bietet hier eine

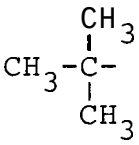
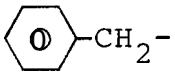
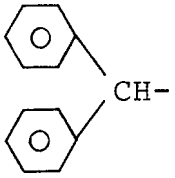
---

15) H.L. Wheeler und H.F. Merriam, J.Amer.chem.Soc. 23, 283 (1901)

Alternative zu der oben beschriebenen Benzoylierung der Dithiocarbamate.
Die dargestellten Verbindungen sind in den folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

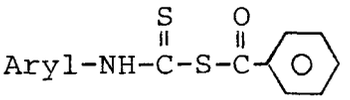
Tabelle 1

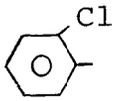
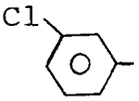
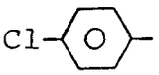
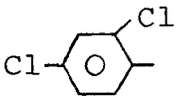
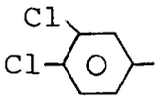
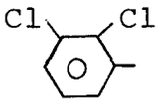
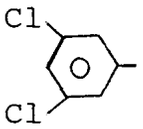
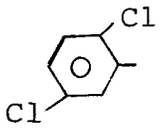
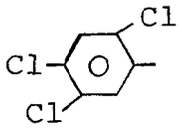


Alkylrest	Nr.	Methode	Schmp.[°C]	Ausbeute [%]
H-	18	A	106	35
CH_3-	19	A, B	87	86, 66
CH_3-CH_2-	20	B	66	67
Cl-CH_2-CH_2-	21	B	62	46
CH_2=CH-CH_2-	22	B	42	25
	23	B	60	79
	24	A	130 (Z.)	20
	25	A, B	75	25, 63
	26	B	87	39

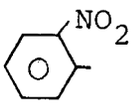
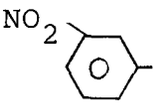
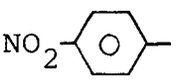
Methode A: Dithiocarbamat und Benzoylchlorid in N,N-Dimethylformamid
Methode B: Isothiocyanat und Thiobenzoesäure in Petrolether

Tabelle 2



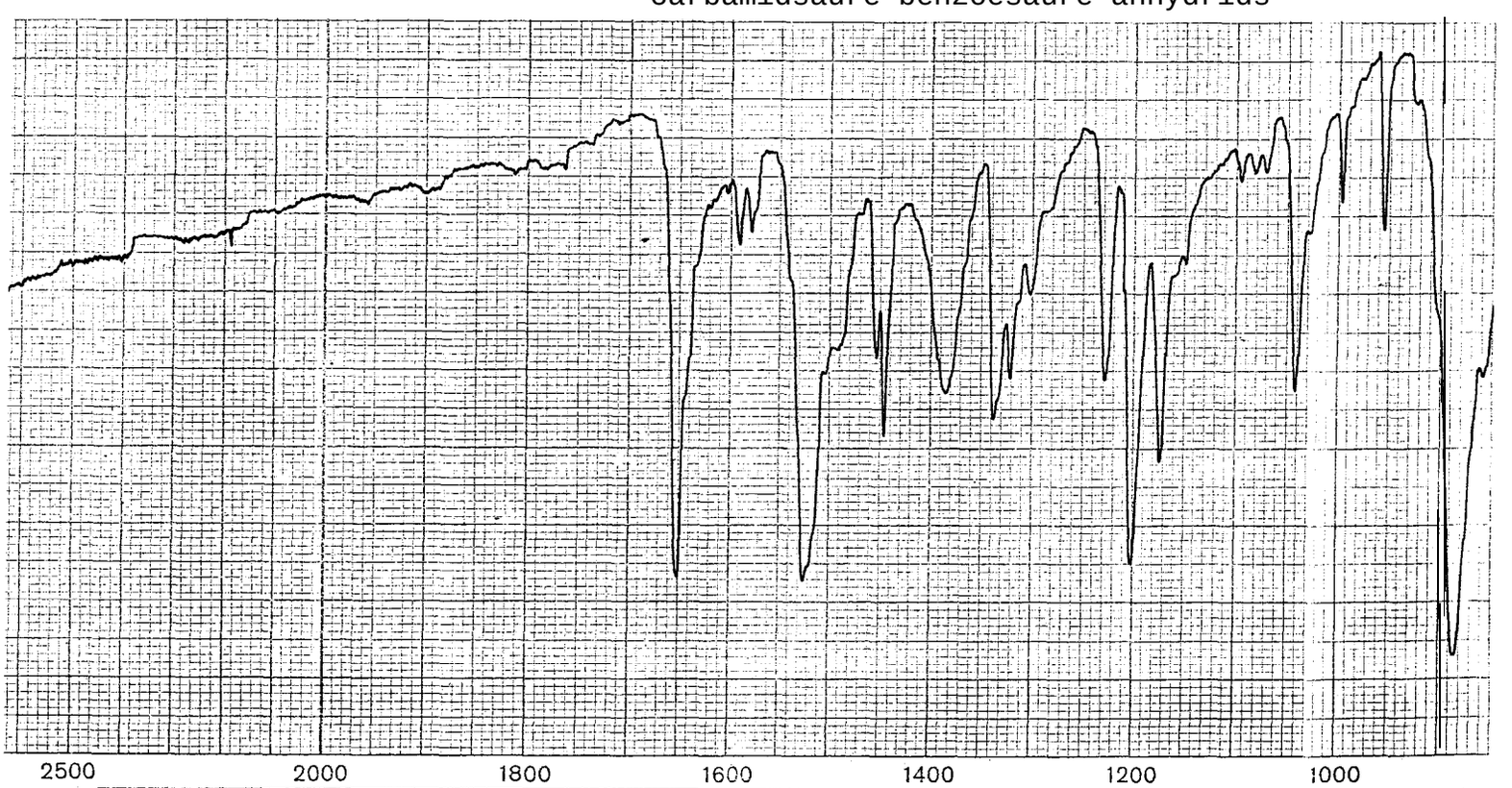
Arylrest	Nr.	Methode	Schmp. [°C	Ausbeute [%]
	27	B	63	29
	28	B	90	42
	2≥	B	67	65
	≥o	B	76	49
	≥1	B	100	58
	≥2	B	89	83
	≥≥	B	101	20
	≥4	B	100	82
	≥5	B	106	15
	36	B	106	19

Fortsetzung Tabelle 2

	37	B	79	16
	38	B	84	28
	39	B	101	75
0	40	B	75	
8 0				

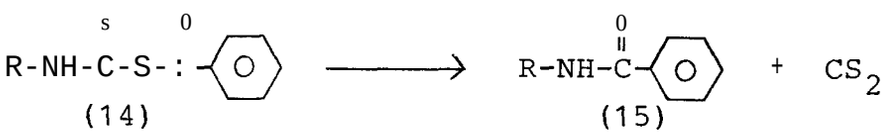
Die Verbindungen zeigen ein Infrarot-Spektrum mit charakteristischen Banden, die eine eindeutige Zuordnung erlauben. Exemplarisch sei das Spektrum des N-Benzylderivates (25) aufgeführt:

Abbildung 1 IR-Spektrum des N-Benzyl-dithio-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrids



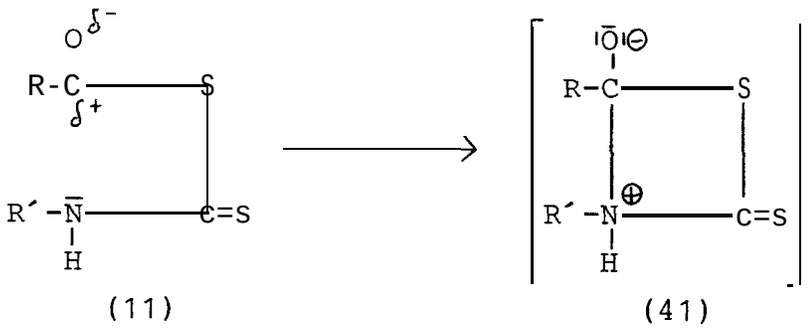
Alle Derivate weisen sehr starke Banden bei Wellenzahlen von etwa 900 cm^{-1} und 1200 cm^{-1} auf, die für den Benzoyl-thio-Rest charakteristisch sind. Die Carbonylbande ist ebenfalls stark ausgeprägt und findet sich bei der für Thioanhydride typischen Wellenzahl von circa 1650 cm^{-1}. Interessanterweise tritt für den Thiocarbamoyl-Rest keine N-H-Bande im Bereich von ungefähr 3300 - 3400 cm^{-1} auf. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Struktur in der S-H-tautomeren Form vorliegt. Eine weitere starke Absorption findet man im Bereich zwischen 1520 und 1540 cm^{-1}, die wahrscheinlich der C-S-Bindung im Thiocarbamoylrest zuzuordnen ist. Darüberhinaus zeigen die Spektren die weiteren, für den jeweiligen Substituenten typischen Extinktionen. Die Peakanzahl im fingerprint-Gebiet ist so vielgestaltig, daß sich die einzelnen Derivate eindeutig voneinander unterscheiden lassen.

Im Sinne der in der Einleitung gemachten Ausführungen war der Frage der Stabilität der dargestellten Anhydride besondere Beachtung zu schenken. Schon einfache Vorversuche zeigten, daß hierbei zwischen dem thermischen Zerfall und der durch nucleophile Reaktionspartner ausgelösten Spaltung unterschieden werden muß. Sowohl trocken, als auch in einer wässrigen Pufferlösung von pH 4 zerfielen die meisten Anhydride (14) gleichsinnig, wenn auch unterschiedlich schnell, in Benzoesäureamide (15) und Schwefelkohlenstoff:

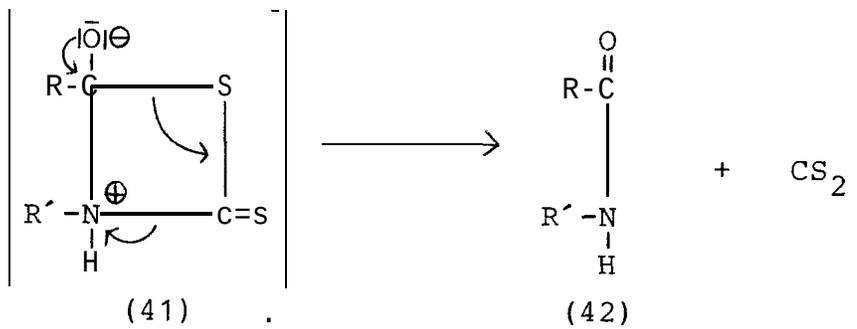


Um schneller Ergebnisse zu erhalten und Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Substanzen zu erkennen, habe ich die Verbindungen in siedendem Ethanol gelöst und nach bestimmten Zeitintervallen Proben gezogen, die

dünnschichtchromatografisch aufgetrennt wurden. Die Ausgangsverbindung und das auf anderem Wege dargestellte Zerfallsprodukt dienten dabei als Vergleiche.
Der Mechanismus dieser Zersetzung ist bereits Gegenstand einer Untersuchung gewesen [13]. Danach ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich um einen intramolekularen Vorgang handelt, bei dem das elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffatom das freie Elektronenpaar des nucleophilen Stickstoffatomes angreift. Dabei soll es zu einer intermediären Vierringbildung kommen:



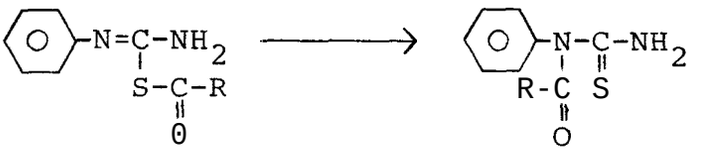
Aus dieser Zwischenstufe (41) könnte durch Abspaltung von Schwefelkohlenstoff das Amid (42) entstehen:



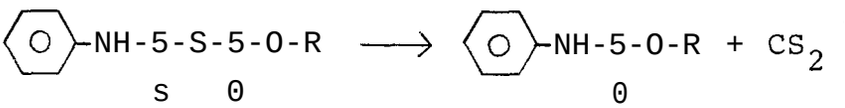
Unabhängig von der Frage, ob die Reaktion tatsächlich über ein viergliedriges ringförmiges Zwischenprodukt (41) verläuft, ist bekannt, daß bei vielen Verbindungen mit Thioamid-Struktur Acyl-Umlagerungen vom Schwefel- zum Stickstoffatom mit oder ohne Zerfall des Moleküls

vorkommen, z.B.:

16)



17)



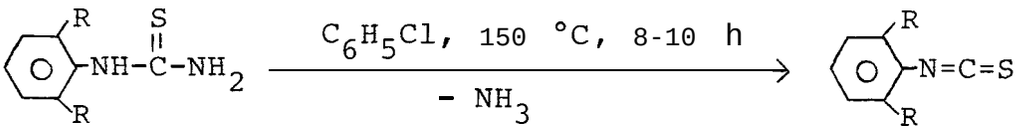
18)

Alle diese Reaktionen treten besonders leicht ein, wenn das Stickstoffatom aromatisch substituiert ist und zur Thiocarbonylgruppe eine Doppelbindung besitzt oder ausbilden kann. Dies stimmt mit meinen Ergebnissen bei den Thioanhydriden völlig überein.
Erwartungsgemäß bewirkte bei letzteren Verbindungen in der aromatischen Reihe die Einführung elektronegativer Substituenten in den Phenylring eine thermische Stabilisierung. Ich habe dazu verschiedene chlor- und nitrosubstituierte Anhydride getestet.
Das 2,4,5-Trichlorphenyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (36) beispielsweise ist bereits so stabil, daß es sich unzersetzt aus Dichlormethan umkristallisieren läßt. Im Stabilitätstest kann diese Verbindung nach einstündigem Verbleib in siedendem Ethanol fast quantitativ in unveränderter Form zurückgewonnen werden. Allerdings scheint bei dieser Verbindung als Ausweichreaktion eine reversible Spaltung in Isothiocyanat und Thiobenzoesäure zu erfolgen. Die zunächst gelbe Lösung entfärbt sich in der Hitze.

---

16) G.S. Jamieson, J. Amer. chem. Soc. 26, 177 (1904)
17) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 898, Stuttgart (1955)
18) L. Kaluza, Monatshefte f. Chem. 33, 363 (1912)

Die Frage, inwieweit Sterische Effekte am Stickstoffatom die Stabilität der Anhydride zu beeinflussen vermögen, konnte ich nicht eindeutig beantworten, weil die Synthese derartiger Verbindungen aus sterisch gehinderten Isothiocyanaten und Thiobenzoesäure nicht mehr möglich war. Zum Beispiel konnte das Trityl-isothiocyanat, welches aus Chlor-triphenylmethan und Kaliumthiocyanat leicht zugänglich ist, trotz seiner guten Löslichkeit in Petrolether auch bei langen Reaktionszeiten nicht mit Thiobenzoesäure umgesetzt werden.
Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den N-Phenyl-Derivaten, in denen durch 2,6-Substitution eine räumliche Abschirmung des Stickstoffatomes erreicht werden sollte. Bereits bei der Darstellung der Isothiocyanate traten Schwierigkeiten auf. In der Literatur [19] findet sich ein Verfahren, welches über einen Umweg diese Isothiocyanate ergibt:



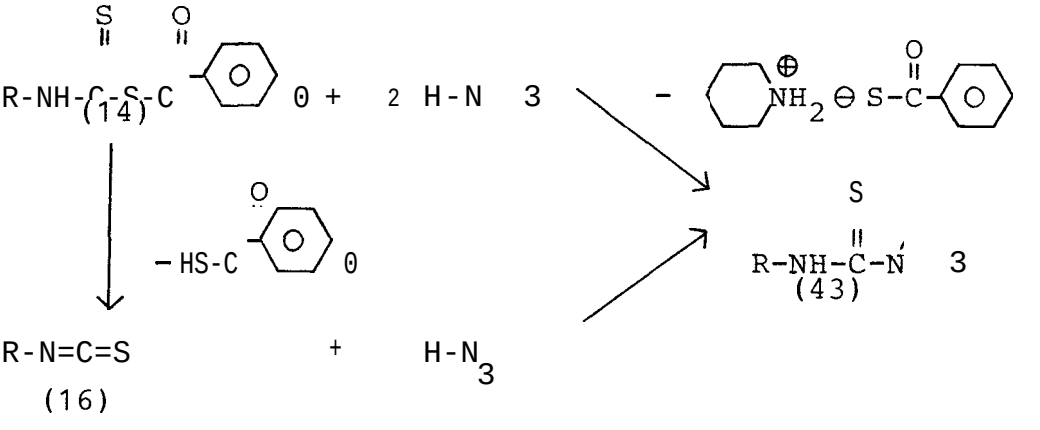
Ich konnte zeigen, daß auch die Thiophosgen-Methode, wenn auch mit sehr schlechten Ausbeuten, zu diesen Isothiocyanaten führt, wenn man gegenüber der üblichen Reaktionsführung die Temperatur erhöht und Calciumcarbonat als Säurefänger zusetzt.
Weder das so dargestellte 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanat noch das 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat ließen sich jedoch mit Thiobenzoesäure in der gewünschten Weise umsetzen.

---

19) J. N. Baxter, J. chem. Soc. [London] (1956), 659

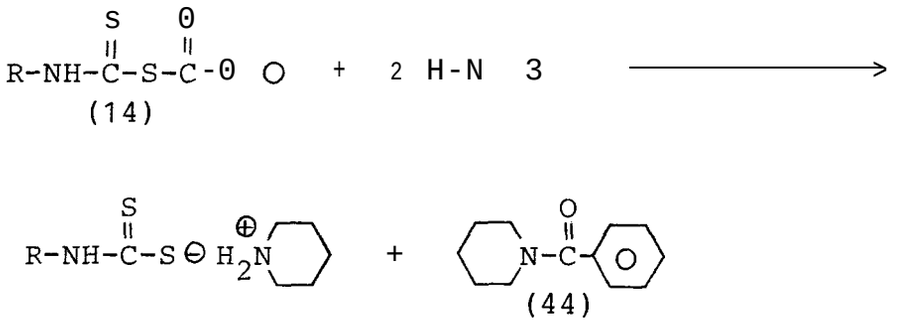
In einer weiteren Versuchsreihe habe ich dann das für die Zielsetzung dieser Arbeit wichtige Verhalten der Thioanhydride (14) gegenüber nucleophilen Agenzien untersucht. Schon Vorversuche zeigten, daß die Art der eintretenden Spaltungen von der Basizität und Nucleophilie dieser Reaktionspartner bestimmt werden. Mit Alkalihydroxiden oder Natriumhydrogencarbonat trat sehr schnell der Geruch nach Isothiocyanaten (16)

auf, während die Einwirkung von Aminen, z.B. Piperidin, tatsächlich zu einer Übertragung der Thiocarbamoyl-Gruppe auf diese Verbindungen führte. Dabei konnte nicht entschieden werden, ob die Reaktion über freigesetztes Isothiocyanat (16) oder mit den unversehrten Molekülen (14) im Sinne einer bimolekularen Umsetzung erfolgte:



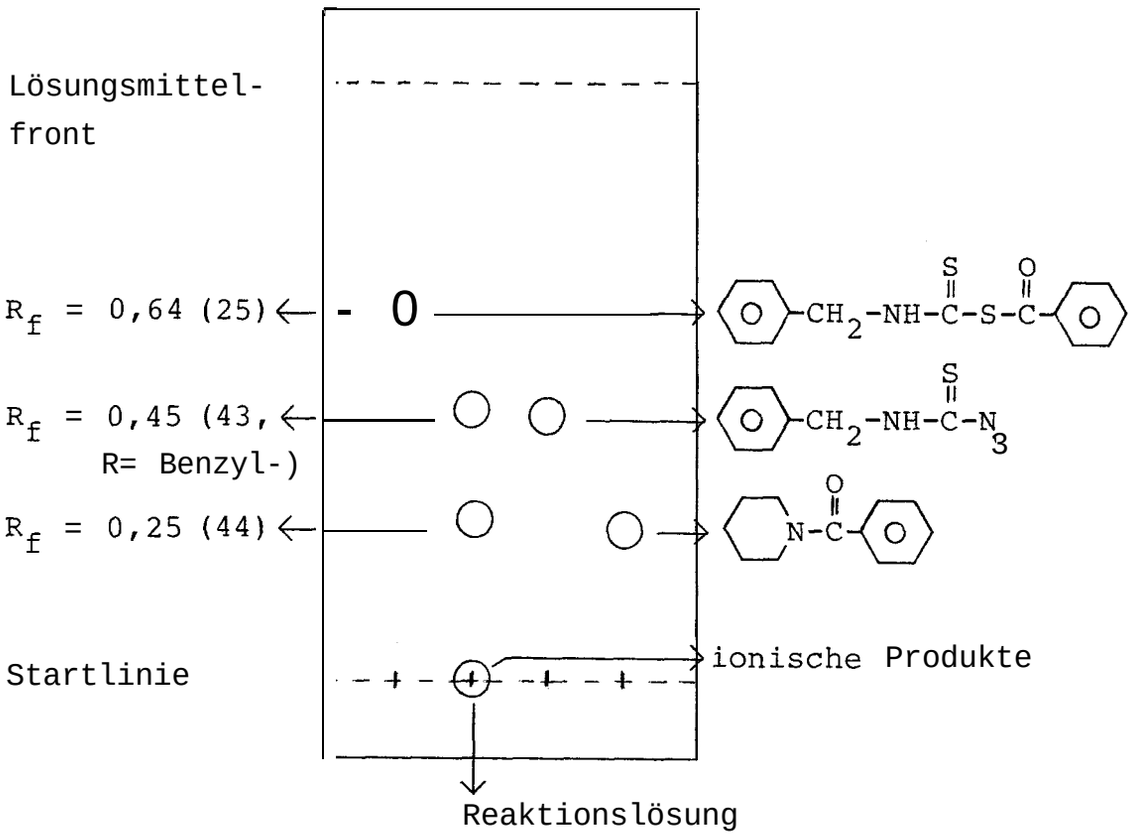
Dieser grobe Test erlaubt jedoch die Aussage, wie leicht die Verbindungen von Nucleophilen in dieser Weise gespalten werden.
Diese Versuche lehrten weiterhin, daß die Spaltung der Anhydrid-Struktur (14) nicht nur in der obigen, erwünschten Art stattfindet, sondern etwa gleich-

berechtigt auch derart, daß eine Benzoylierung des Nucleophils erfolgt:



Bei den Modellversuchen mit Piperidin habe ich die Reaktionsprodukte dünnschichtchromatografisch aufgetrennt und mit authentischen Präparaten verglichen. Als Beispiel sei das Chromatogramm für das N-Benzyl-Derivat dargestellt:

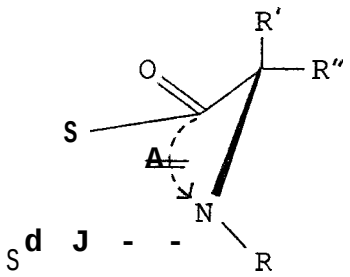
Abbildung 2 Chromatogramm der Piperidinolyse des N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (25)



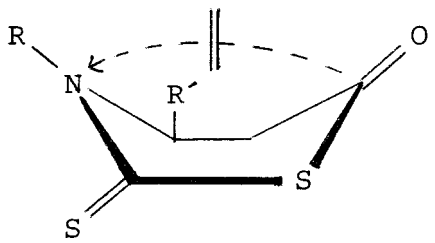
Zur weiteren Absicherung dieser Ergebnisse habe ich für das N-Benzyl-Derivat die Reaktionsprodukte auch quantitativ getrennt. Sowohl der substituierte Thioharnstoff (43, R= Benzyl-) als auch das Benzoesäurepiperidid (44) ließen sich mittels präparativer Schichtchromatografie rein erhalten und durch Transfer auf einen Kaliumbromid-Preßling infrarotspektroskopisch eindeutig identifizieren.

Versuche zur Darstellung von 6-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen

Nach den im vorhergehenden Kapitel dargelegten Ergebnissen mußte es das nächste Ziel dieser Arbeit sein, Thioanhydride mit erhöhter thermischer Stabilität zu gewinnen, ohne dabei die Reaktivität gegenüber Nucleophilen zu vermindern.
Geht man bei der Instabilität von der Annahme einer Acyl-Wanderung vom Schwefelatom zum Stickstoffatom aus, so bot sich der Einbau der Thioanhydrid-Struktur in einen Fünf- oder Sechsring an, da hier eine derartige intramolekulare Reaktion aus Sterischen Gründen unwahrscheinlich ist:



(45)



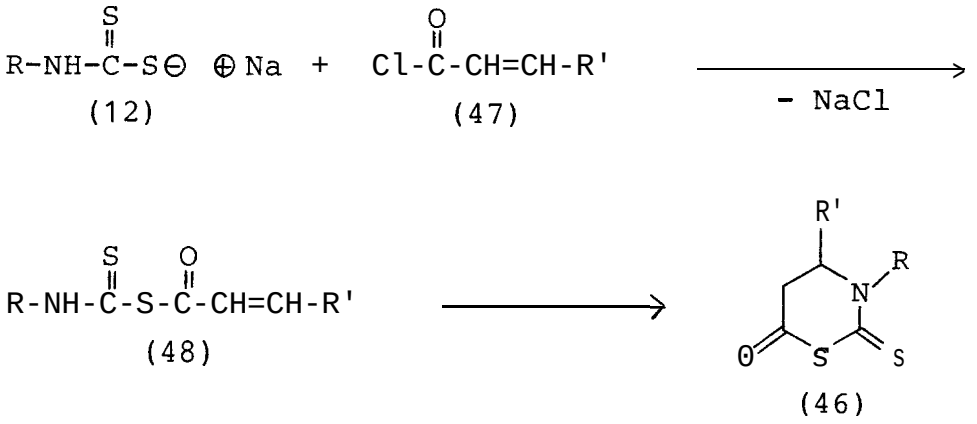
(46)

Substituierte 5-Oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine (45) sind gut bekannte Verbindungen [20], die nicht nur thermisch stabil sind, sondern auch mit Nucleophilen nur unter drastischen Bedingungen reagieren. Aus diesem Grund waren sie für meine Zielsetzung ohne Interesse.
Dagegen war über das Verhalten der sechsgliedrigen 6-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-Derivate (46) nichts bekannt.
Ein möglicher Syntheseweg zu diesen Verbindungen konnte in der Umsetzung von Natrium-dithiocarbamaten (12) mit in 2,3-Stellung ungesättigten Carbonsäurechloriden (47) gegeben sein, wenn sich das zunächst

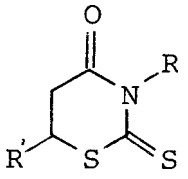
---

20) J.F. Willems, Fortschr. chem. Forsch. 4, 601 (1963)

entstehende lineare Thioanhydrid (48) durch intramolekulare Addition zum Sechsring (46) stabilisieren würde:



Reaktionen dieser Art sind vereinzelt in der Literatur beschrieben. Nach Schultz und Gleixner [7] sollen dabei die offenkettigen Thioanhydride (48) entstehen, während in einer Dissertation aus dem Jahr 1979 [21] angegeben ist, daß es sich bei den Reaktionsprodukten um die zu (46) isomeren 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-Derivate (49) handeln soll:

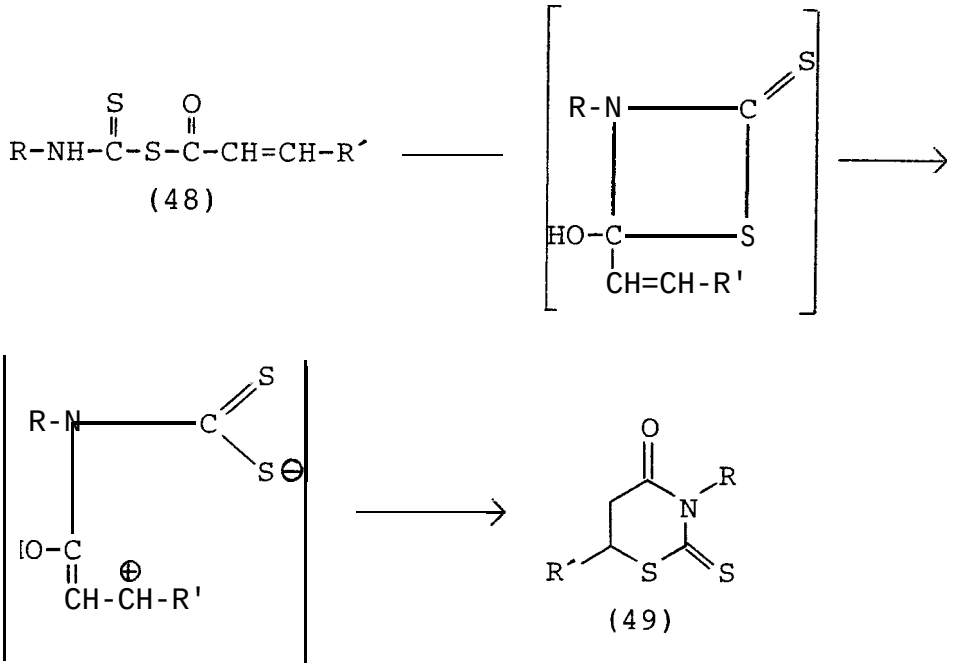


(49)

Meine Versuche ergaben, daß letzteres zutrifft. Bei der Umsetzung von Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat mit drei ungesättigten Säurechloriden entstanden stets die 4-Oxo-Derivate (49). Dadurch wurde bestätigt, daß der Reaktionsverlauf wieder als eine intramolekulare Umacylierung zu interpretieren ist, wobei jedoch anstelle einer Schwefelkohlenstoff-Abspaltung eine intramolekulare Addition erfolgt:

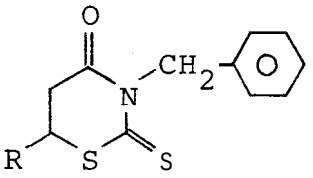
---

21) G. Glaeske, Dissertation Hamburg (1979), S. 38



Durch Einsatz verschiedener ungesättigter Säurechloride habe ich die folgenden Verbindungen dieser Art dargestellt:

Tabelle 3

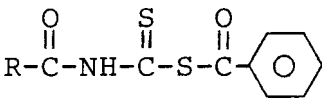


R =	Nr.	Methode	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
H-	50	A	78	25
CH_3-	51	A	67	92
	52	A	119	95

Aufgrund ihrer andersartigen Struktur sind diese Verbindungen thermisch stabil und zeigen mit Piperidin als Nucleophil keine Reaktion.

Synthese und Reaktivität von N-acylierten Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydriden

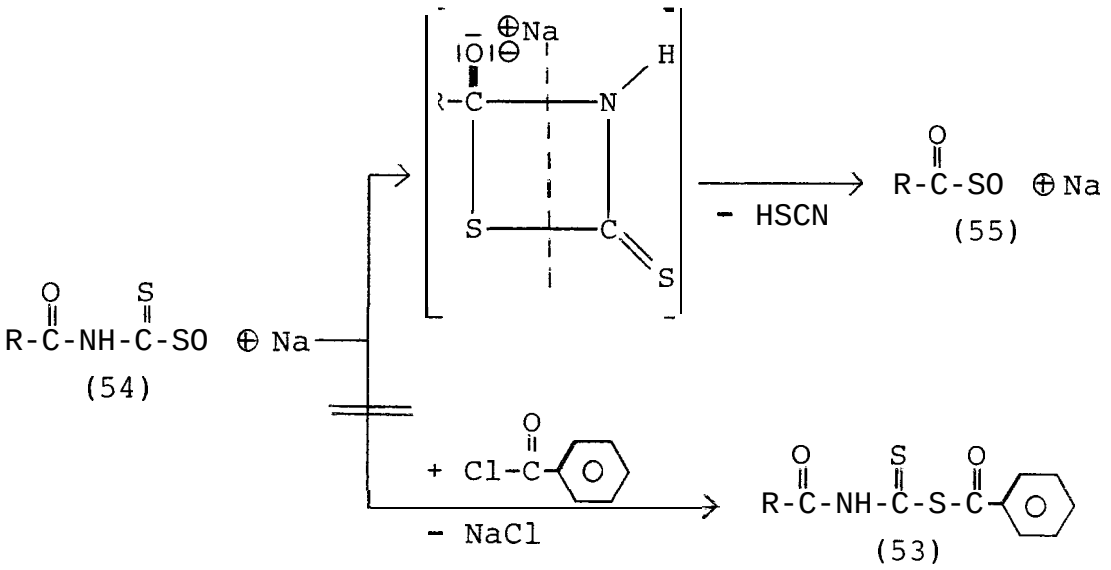
Ausgehend von den Vorstellungen über den Mechanismus der Zerfallsreaktion bei gemischten Anhydriden aus Dithiocarbamidsäuren und Carbonsäuren war es eine naheliegende Hypothese, daß eine N-Acylierung zu thermisch stabileren Derivaten (53) führen muß:



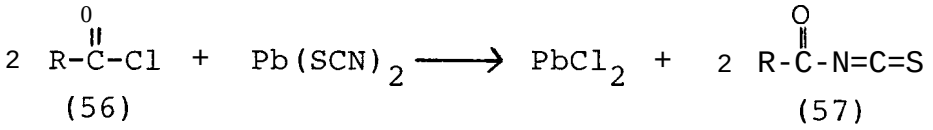
(53)

Das Carbamoyl-Stickstoffatom wird dadurch zu einem Imid-Stickstoff mit geringerer Basizität. Der Acyl-Substituent vermindert die Elektronendichte des Stickstoffatomes, so daß der elektrophile Angriff des S-Acyl-Restes geschwächt wird. Eine Schwefelkohlenstoff-Abspaltung sollte also nicht mehr oder erst bei wesentlich höheren Temperaturen auftreten. Die Synthese der im folgenden beschriebenen Derivate, die Ermittlung ihrer Eigenschaften und vor allem der Vergleich mit den nicht acylsubstituierten Derivaten diente der Überprüfung dieser Annahme. Vorrangiges Anliegen war dabei, nähere Aufschlüsse über den Zerfallsmechanismus und seine Inhibierung zu erhalten. Andererseits handelt es sich bei den in diesen Verbindungen formal enthaltenen Acylisothiocyanaten um sehr reaktive Moleküle, so daß durchaus mit einer hohen Reaktivität gegenüber Nucleophilen gerechnet werden konnte.
Für die Synthese der N-acylierten Derivate ist zunächst festzustellen, daß die naheliegende Möglichkeit einer Acylierung von Salzen der N-Acyl-dithiocarbamidsäuren (54) nicht realisiert werden kann. Diese Salze zerfallen bei allen Versuchen zu ihrer Darstellung regelmäßig unter Bildung von Thiocyan-

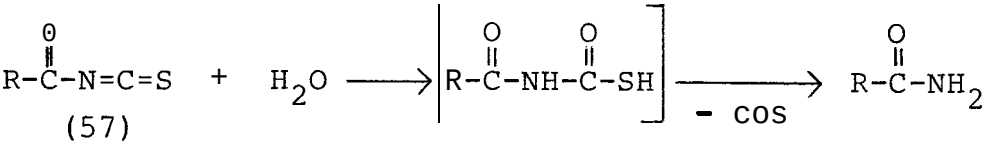
säure und Salzen der entsprechenden Thiosäuren (55):



Geeignet dagegen ist die Synthesemöglichkeit über die Isothiocyanate. Acylisothiocyanate sind seit langem bekannt [22]. Sie lassen sich leicht aus Carbonsäurechloriden darstellen. Die von mir zunächst angewandte Methode war das 30-60 minütige Rückflußkochen der Carbonsäurechloride (56) mit Blei-11-thiocyanat in Toluol:

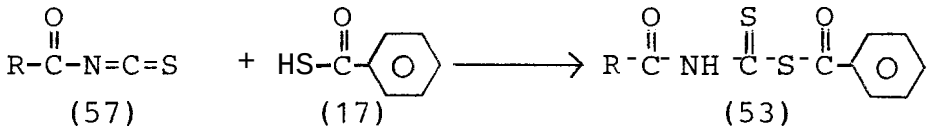


Das entstehende Acylisothiocyanat (57) ist genügend stabil, um in reiner Form gewonnen werden zu können. Acylisothiocyanate sind wesentlich reaktiver als die einfachen Isothiocyanate. So reagieren sie bereits mit Wasser, weshalb bei allen Umsetzungen auf einen Feuchtigkeitsausschluß geachtet werden sollte:



22) P. Miquel, Ann. Chim. Phys. 11, 269 und 303 (1877)

Darüberhinaus neigen sie auch zu Oligomerisierung. Beispielsweise können Isothiocyanursäure-Derivate entstehen. Diese Reaktionen sind an der Verfärbung während längerer Aufbewahrung zu erkennen. Die hergestellten Acylisothiocyanate habe ich deswegen immer frisch weiter umgesetzt.
Auch bei der Addition von Thiobenzoesäure (17), die wieder in Petrolether durchgeführt wurde, war eine erhöhte Reaktivität festzustellen:



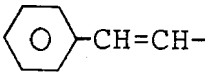
Zunächst habe ich einige aliphatische Derivate dargestellt:

Tabelle 4 Alkyl-C(=O)-NH-C(=S)-S-C(=O)-C6H5

Alkylrest	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
CH_3-	58	59	75
C6H5-CH_2-	59	67 (Z.)	89
Cl-CH_2-	60	67 (Z.)	80
Cl_3C-	61	89	90
CH_3-CH(Cl)-	62	77	75
Cl-CH_2-CH_2-	63	79 (Z.)	96
CH_3-CH(CH_3)-	64	59	82

Es handelt sich bei diesen Verbindungen durchweg um gelb bis rot gefärbte Substanzen. Dieser bathochrome Effekt ist auf eine Erhöhung der Mesomeriemöglichkeiten durch die Einführung des Carbonyl-Substituenten zurückzuführen.
In diese Reihe gehören auch die folgenden ungesättigten Derivate, die ich ursprünglich deswegen synthetisierte, um die Möglichkeit einer intramolekularen Cyclisierung zu überprüfen. Eine derartige Reaktion tritt aber nicht auf. Diese Substanzen verhalten sich daher grundsätzlich wie die übrigen aliphatischen Derivate.

Tabelle 5 Alkenyl-C(=O)-NH-C(=S)-S-C(=O)-O-O

Alkenylrest	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
CH_2=CH-	65	92	35
CH_3-CH=CH-	66	71	19
	67	73	49

Die von mir dargestellten Derivate mit einem aromatischen Acylrest am Stickstoffatom sind schließlich in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

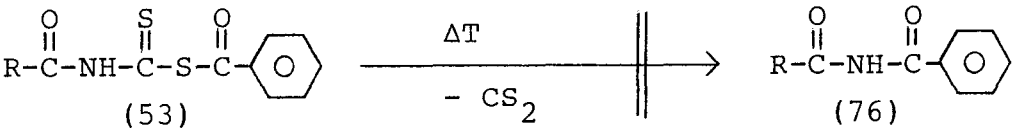
Tabelle 6 Aryl-C(=O)-NH-C(=S)-S-C(=O)-O-O

Arylrest	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
	68	76	86

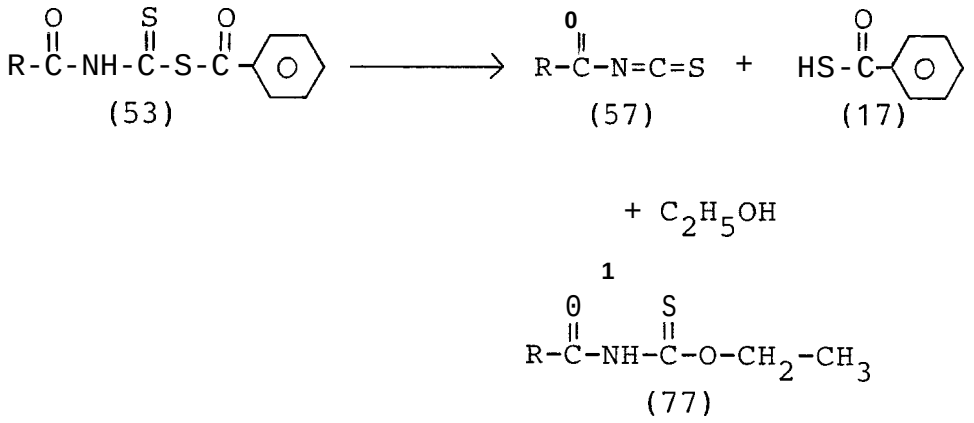
Fortsetzung Tabelle 6

Cl-⟨⬡⟩-	69	89	66
F-⟨⬡⟩-	70	89	94
O_2N-⟨⬡⟩-	71	105	23
H_3C-⟨⬡⟩-	72	82	95
H_3C-O-⟨⬡⟩-	73	76	71
⟨O⟩-	74	98	93
⟨S⟩-	75	88	91

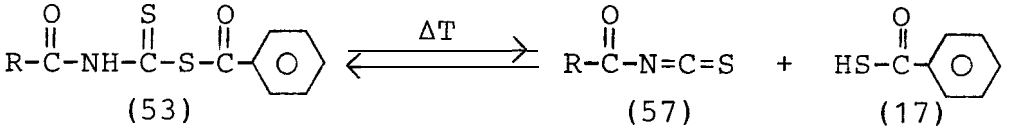
Die folgenden Stabilitäts- und Zersetzungsversuche habe ich vor allem mit dem N-Benzoyl-Derivat (68) als repräsentativem Vertreter dieser Gruppe durchgeführt. Bei der Prüfung der thermischen Stabilität, die in siedendem Ethanol erfolgte, ergab sich, daß sich die N-acylierten Verbindungen (53) anders als die N-Alkyl- oder N-Aryl-Derivate verhalten. In keinem Fall konnte ich eine Spaltung in Schwefelkohlenstoff und Säureimid (76) beobachten:



Dies ist ein Zeichen dafür, daß hier eine intramolekulare Wanderung des Benzoylrestes unterbleibt. Statt dessen erfolgte eine Spaltung in Thiobenzoesäure (17) und Acylisothiocyanat (57), welches mit dem Lösungsmittel Ethanol zum acylierten Thiourethan (77) reagierte:

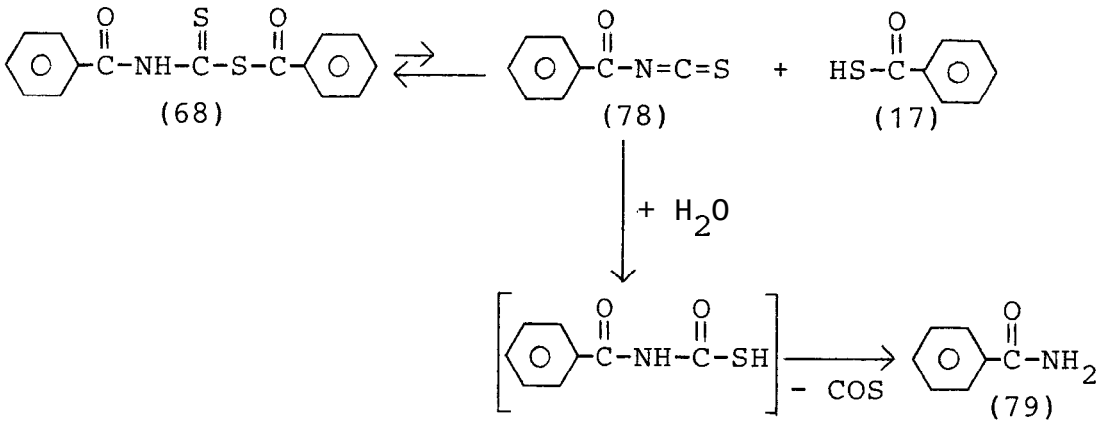


Die leicht erfolgende Bildung des Acylisothiocyanates zeigte sich auch, als anstelle des Ethanols das indifferente Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt wurde. Auch in diesem Medium dissoziiert das Molekül in Acylisothiocyanat und Thiosäure, erkenntlich an der Entfärbung der Lösung. Beim Abkühlen bildet sich umgekehrt das Derivat wieder zurück. Es handelt sich also um eine thermoreversible Reaktion:



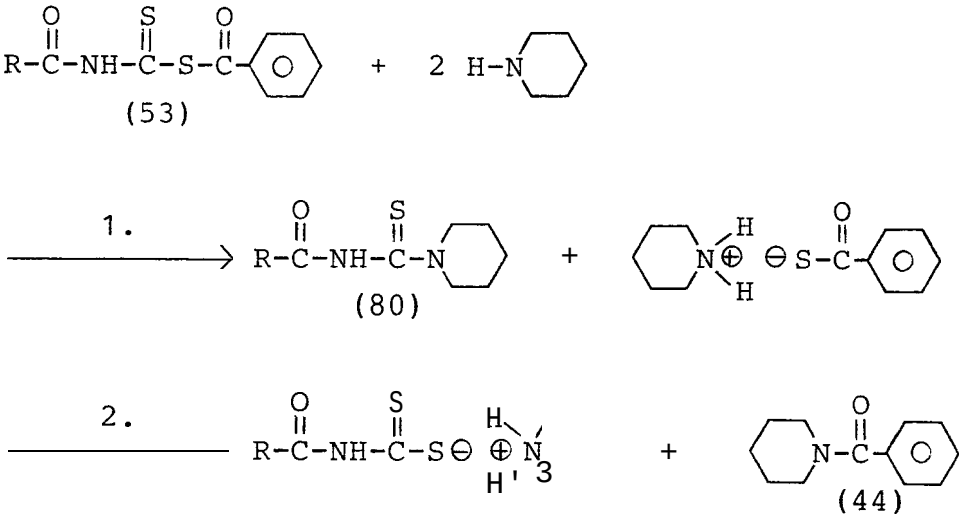
Bei dem N-Acetyl- (58) und dem N-(2-Methyl-propionyl)-Derivat (64) trat bereits bei Raumtemperatur partiell eine derartige Rückreaktion auf. Wegen des ohnehin niedrigen Schmelzpunktes führte die resultierende Festpunktdepression zu einer Erweichung des Produktes. Im Falle des N-Benzoyl-Derivates (68) konnte ich nach mehrmonatiger Aufbewahrung Benzoesäureamid (79) nach-

weisen, das wohl durch Reaktion des im Gleichgewicht bei Raumtemperatur zu geringen Anteilen vorhandenen Benzoylisothiocyanates (78) mit Feuchtigkeit und nachfolgende Kohlenoxisulfid-Abspaltung entsteht:



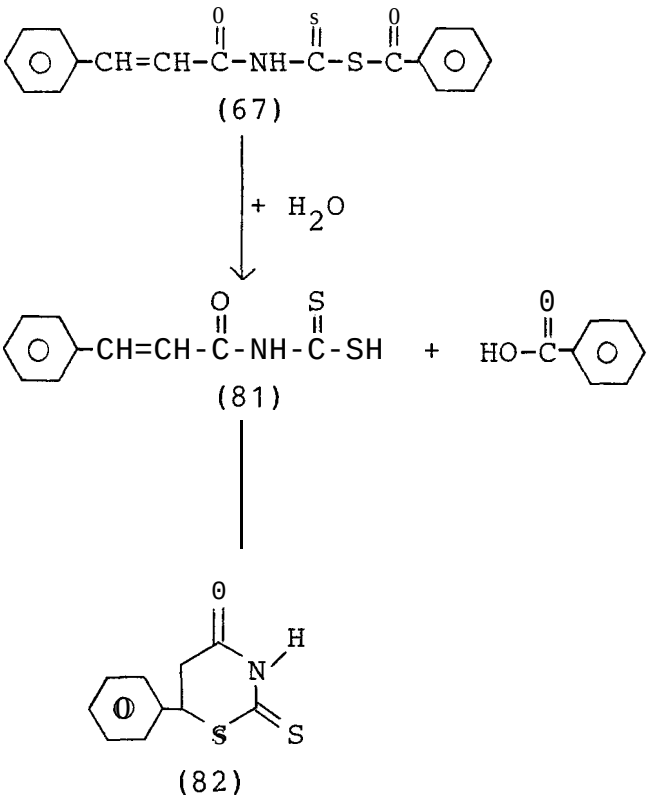
Insgesamt ergibt der Wechsel von einer Alkyl- oder Aryl- zu einer Acyl-Substitution eine Verhinderung der thermisch ausgelösten Abspaltung von Schwefelkohlenstoff und eine Begünstigung der Bildung von Acylisothiocyanat.

In den dann durchgeführten Zersetzungsversuchen mit dem Nucleophil Piperidin konnte ich durch dünnschichtchromatografische Auftrennung der Reaktionsprodukte gegen Vergleichsubstanzen zeigen, daß die Anhydrid-Struktur wieder auf zweifache Weise geöffnet wird:



Die acylierten Thioharnstoffe (80), deren Entstehung die Eignung der Substanzen als Transportformen für Isothiocyanate beweist, habe ich teilweise isoliert und charakterisiert.

Eine Besonderheit habe ich schließlich beim Cinnamoyl-Derivat (67) beobachtet. Nach mehrwöchiger Aufbewahrung dieser Verbindung bildete sich ein Thiazinderivat (82), ein Zeichen dafür, daß hier zunächst eine hydrolytische Öffnung der Anhydridbindung stattfindet und sich aus der intermediär entstehenden Dithiocarbamidsäure (81) durch intramolekulare Addition das Thiazinderivat (82) bildet:



Die Struktur des 4-Oxo-6-phenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazins (82) wurde durch spektrale Daten und Vergleiche mit Literaturangaben [23), 24)] eindeutig bewiesen.

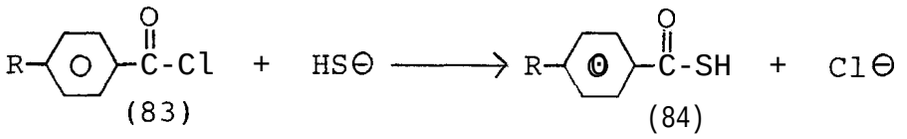
---

23) J.W. MacDonald und D.M. McKinnon, Canad.J.Chem. 45, 1225 (1967)

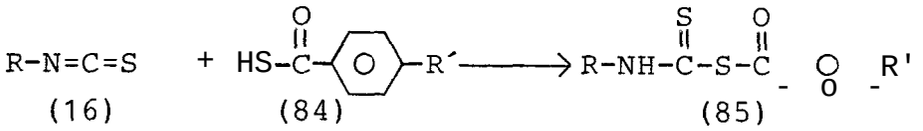
24) M.Dzurilla und P. Kristian, Collect. czechoslov. chem. Commun. 41, 1388 (1975)

Dithiocarbamidsäure-carbonsäure-anhydride mit Variationen im Carbonsäurerest

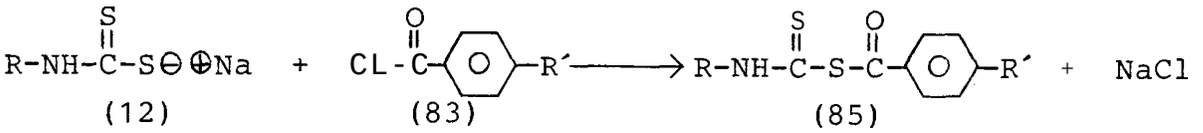
Anstelle der Thiobenzoesäure können zunächst auch substituierte Thiobenzoesäuren (84) als Abgangsgruppe (carrier) eingesetzt werden. Diese sind leicht aus den Carbonsäurechloriden (83) darstellbar [25]:



Sie lassen sich, analog zur Thiobenzoesäure, leicht an Isothiocyanate addieren (Methode B):



In der Reihe der N-alkylsubstituierten Derivate kann alternativ auch wieder eine Umsetzung der Carbonsäurechloride (83) mit dithiocarbamidsauren Salzen (12) durchgeführt werden (Methode A):

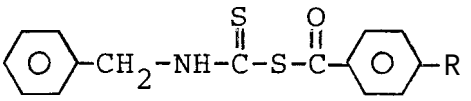


Unter Einbeziehung der schon in den vorangehenden Kapiteln aufgeführten Stammsubstanzen [(25), (68)] habe ich die beiden folgenden Substanzreihen dargestellt:

---

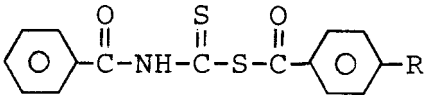
25) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Auflage, Band IX, S. 746, Stuttgart (1955)

Tabelle 7



R-	Nr.	Methode	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
-H	25	A, B	75	25, 63
$-N(CH_3)_2$	86	A		88
$-CH_3$	87	B	87	40

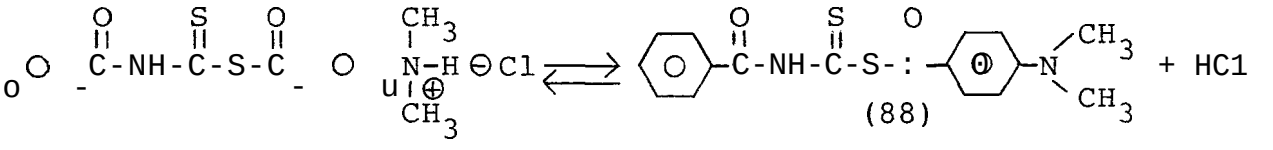
Tabelle 8



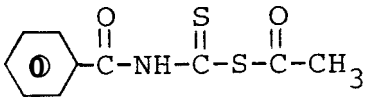
R-	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
-H	68	76	86
$-N(CH_3)_2$	88	97	41
$-CH_3$	89	79	54

Neben der bereits aus den vorigen Kapiteln bekannten Tatsache, daß die N-acylierten Derivate eine wesentlich höhere thermische Stabilität aufweisen als die entsprechenden N-alkylierten, konnte ich innerhalb dieser Reihen interessante Substituenteneinflüsse ermitteln. Aus dem Zerfallsmechanismus wird deutlich, daß neben der Nucleophilie des Stickstoffatomes gleichermaßen der Elektrophilie des ebenfalls beteiligten Carbonyl-Kohlenstoffatomes eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Während die bisherigen Variationen die Elektronendichte des Stickstoffes zu mindern versuchten, wird in diesen Substanzreihen der elektrophile Angriff der Carbonyl-gruppe verändert.
Gegenüber den in 4-Stellung des Benzoylthio-Restes unsubstituierten Verbindungen sinkt die Stabilität bei Einführung einer Dimethylamino-Gruppe in diese Position. Beispielsweise konnte ich feststellen, daß das N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (86) bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Tagen etwa zur Hälfte in das schwefelkohlen-stofffreie Amid zerfiel. Dieser Einfluß ist erklärbar durch den negativ-induktiven Effekt dieses Substituenten, der die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatomes erhöht.
Ganz anders fielen, wie zu erwarten war, die Ergebnisse bei den in 4-Stellung methylsubstituierten Derivaten aus. Der positiv-induktive Effekt, der auch hier über den Benzolring auf die Carbonylgruppe übertragen wird, schwächt deren Elektrophilie und damit die Tendenz zu der den Zerfall einleitenden intramolekularen Wechsel-wirkung.
Die Ergebnisse bestätigen die bisherigen Vorstellungen und weitere Variationen in diese Richtung erschienen mir nicht mehr notwendig.
Die Einführung der Dimethylamino-Gruppe war aus einem weiteren Grund interessant. Das resultierende Derivat (88) weist nämlich einen protonierbaren Aminstickstoff auf, was die bei den meisten bisherigen Verbindungen für die antimikrobielle Testung nachteilige Hydrophobie schwächt. Das N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (88) ließ sich aus Toluol durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid ausfällen. Dieses war jedoch nicht beständig, da es mit der freien Base im Gleichgewicht steht:



Beim übergang von aromatischen zu aliphatischen Thiosäureresten konnte ich eine deutliche Schwächung der thermischen Stabilität beobachten. Als repräsentativen Vertreter derartiger Substanzen habe ich durch Addition von Thioessigsäure an Benzoylisothiocyanat die folgende Verbindung (90) dargestellt:

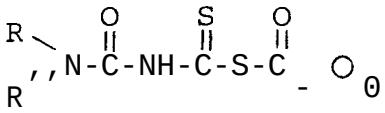


(90)

Innerhalb weniger Stunden nach der Herstellung trat bereits eine Verfärbung und Erweichung auf. Der die thermische Stabilität schwächende Einfluß des Acetylrestes gegenüber dem Benzoylrest scheint den entgegengesetzten Effekt der N-Acyl-Substitution bei weitem überzukompensieren. Für vergleichbare Substanzen findet sich in der Literatur [12)] eine entsprechende Beobachtung. Dort wird die Art dieses Substituenten sogar für die Haupteinflußgröße auf die Beständigkeit solcher Verbindungen gehalten.

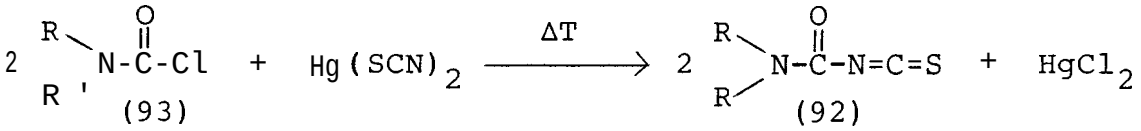
N-Acyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride mit weiteren Heteroatomen im Acylrest

Die in den vorstehenden Kapiteln beschriebene Änderung des Stabilitäts-Verhaltens beim übergang zu N-acylierten Thioanhydriden warf die Frage auf, wie sich weitere Heteroatome im N-Acylrest auswirken würden. Dazu boten sich zunächst die N-Carbamoyl-Derivate (91) an, die man auch als substituierte Harnstoffe auffassen kann:



(91)

Für die Synthese der am Stickstoffatom zweifach substituierten Verbindungen mußten zunächst die Carbamoylisothiocyanate (92) dargestellt werden. Es ist literaturbekannt [26], daß die erfolgreiche Herstellung dieser Verbindungen aus den Carbamoylchloriden (93) stark vom verwendeten Lösungsmittel und Thiocyanat abhängig ist. Geeignet ist ein Erhitzen des Carbamoylchlorides (93) mit Quecksilber-11-thiocyanat in Cumol:

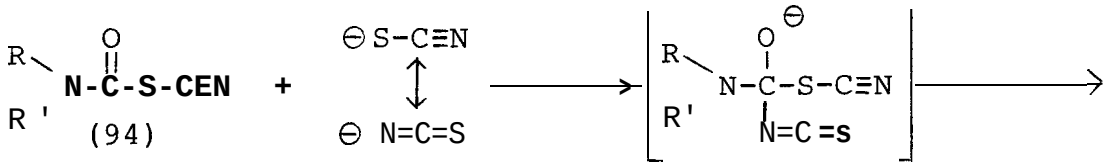


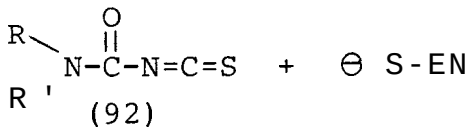
Bei einer derartigen Umsetzung bildet sich zunächst das Carbamoyl-thiocyanat (94), welches mit Thiobenzoesäure ebenfalls reagieren könnte, wobei isomere Produkte entstünden. Bei höheren Temperaturen und einem Überschuß an Thiocyanat bilden sich aus den Carbamoyl-thiocyanaten (94) die Carbamoyl-isothiocyanate (92), wobei die folgenden mechanistischen

---

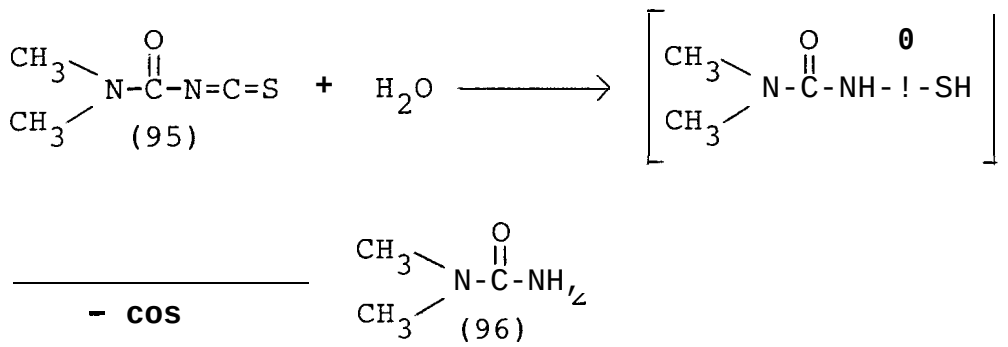
26) A.E. Dixon, J. chem. Soc. [London] 75, 388 (1899)

Vorstellungen existieren [27]:





Bei den von mir gewählten Darstellungsbedingungen entstanden ausschließlich die gesuchten Carbamoyl-isothiocyanate (92), die sich vor allem durch die bei etwas niedrigeren Wellenzahlen liegende Isothiocyanatbande im Infrarotspektrum von den isomeren Carbamoyl-thiocyanaten (94) unterscheiden lassen.
Auf diese Weise habe ich zuerst das N,N-Dimethyl-, das N,N-Diethyl- und das N,N-Diphenyl-carbamoyl-isothiocyanat dargestellt.
Das N,N-Dimethyl-carbamoyl-isothiocyanat (95) ist destillierbar, aber sehr feuchtigkeitsempfindlich und bildet sehr leicht N,N-Dimethyl-harnstoff (96):

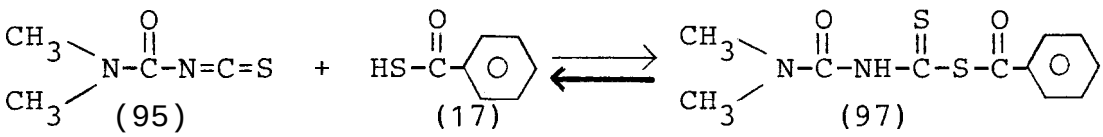


In Petrolether addierte dieses Isothiocyanat Thiobenzoesäure. Das Produkt (97) konnte abfiltriert und durch vorsichtiges Waschen gereinigt werden.

---

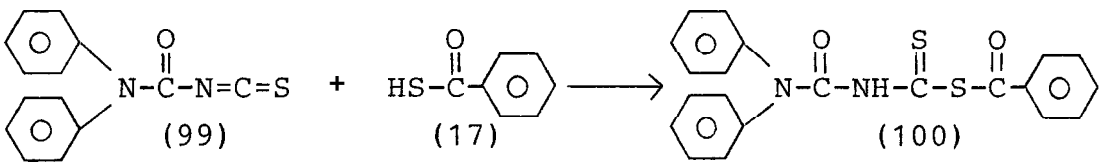
27) L.A. Spurlock und P.E. Newallis, J. org. Chemistry 33 (5), 2073 (1968)

Die Verbindung war jedoch so instabil, daß nach wenigen Minuten bei Raumtemperatur eine Verflüssigung auftrat. Das Infrarotspektrum zeigte deutlich, daß neben den typischen Banden des Anhydrids wieder die des Isothiocyanates auftraten. Wahrscheinlich liegt schon unter diesen Bedingungen das Gleichgewicht auf der Seite der Edukte:

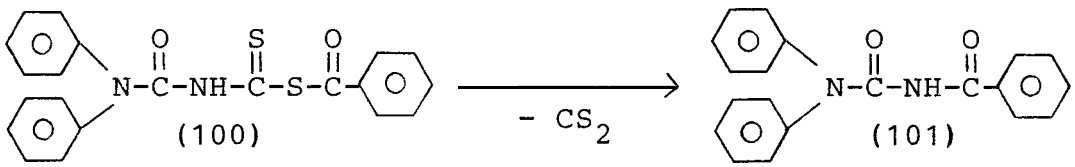


Ein anderes Verhalten zeigte das N,N-Diethyl-carbamoyl-isothiocyanat (98). Das durch Destillation erhaltene Produkt reagierte in Petrolether nicht mit Thiobenzoesäure, sondern es bildete sich Dibenzoyldisulfid als Oxidationsprodukt der nicht addierbaren Thiosäure.

Noch anders lagen die Verhältnisse beim N,N-Diphenyl-carbamoyl-isothiocyanat (99). Dieses konnte sogar ohne Isolierung direkt in der Cumol-Lösung mit Thiobenzoesäure zum Addukt umgesetzt werden:

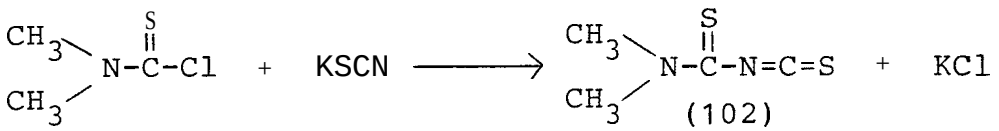


Dieses Derivat (100) ist zunächst beständig. Bei dem Versuch, es aus Ethanol umzukristallisieren, bildete sich jedoch wieder Dibenzoyldisulfid, wohl durch Rückreaktion und Oxidation der dabei entstehenden Thiosäure mit Luftsauerstoff. Nach mehrmonatiger Lagerung des Derivates im Kühlschrank trat jedoch langsam eine Abspaltung von Schwefelkohlenstoff unter Bildung des acylierten Harnstoffes (101) ein:

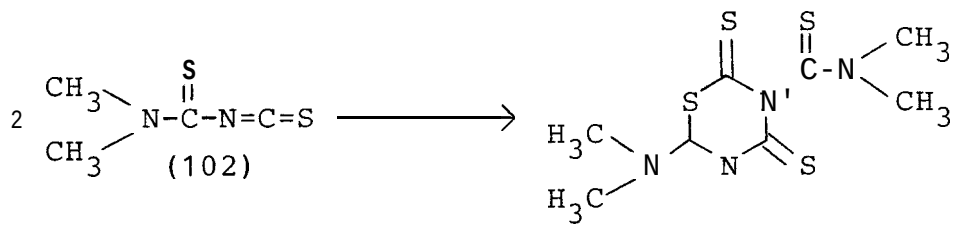


Die Ursache für diese gegenüber den einfach acylierten Derivaten geringere Stabilität ist möglicherweise darin zu sehen, daß der Carbamoyl-Stickstoff die elektronenziehende Wirkung der Carbonylgruppe teilweise neutralisiert.

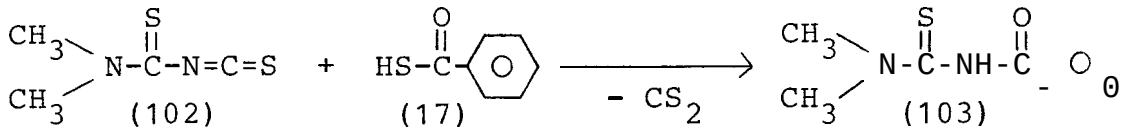
Schließlich habe ich noch versucht, ein Thiocarbamoyl-Derivat zu erzeugen. Die Darstellung des N,N-Dimethylthiocarbamoyl-isothiocyanates (102) ist beschrieben [27]:



Es ist äußerst instabil und zersetzt sich innerhalb kurzer Zeit unter Dimerisierung:

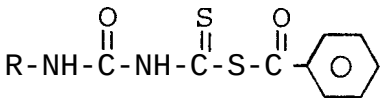


Ich habe das Rohprodukt (102) sofort unter schonenden Bedingungen mit Thiobenzoesäure in Petrolether umgesetzt. Dabei entstand jedoch direkt der schwefelkohlenstofffreie Thioharnstoff (103):



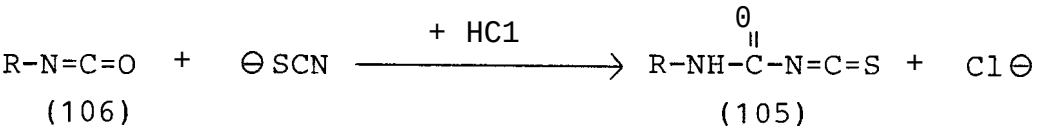
Die Instabilität des anzunehmenden Intermediates läßt sich erklären, da beim übergang auf den Thiocarbamoyl-Substituenten die stabilisierende Wirkung der Carbonylgruppe verloren geht.

Weiterhin habe ich dann versucht, ein N-monosubstituiertes Derivat (104) dieser Gruppe darzustellen:

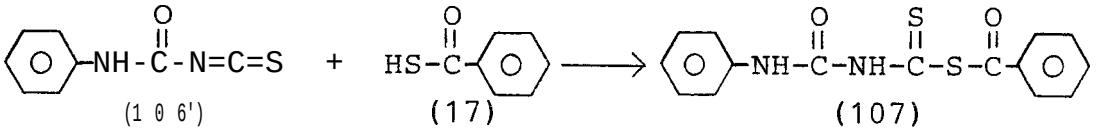


(104)

Die Synthese der als Ausgangsverbindungen geeigneten Aminocarbonyl-isothiocyanate (105) ist in einem jüngeren Patent beschrieben [28]. Dabei werden Isocyanate (106) und anorganische Thiocyanate mit Chlorwasserstoff umgesetzt:



Intermediär entsteht entweder das Carbamoylchlorid oder freie Thiocyansäure, je nachdem, welche Ausgangsverbindung in der Vorlage mit Chlorwasserstoff umgesetzt wird.
Das so gewonnene N-Phenyl-aminocarbonyl-isothiocyanat (106') konnte ich ohne Schwierigkeiten mit Thiobenzoesäure zur Reaktion bringen, wobei das gesuchte Derivat (107) entstand:

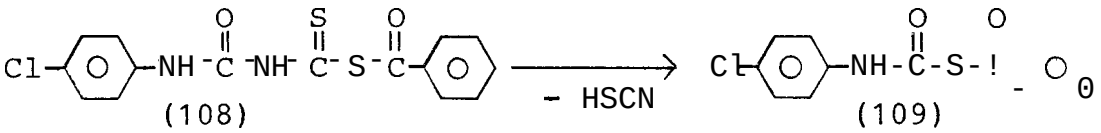


Während diese Verbindung noch relativ stabil ist, konnte von dem analogen 4-Chlor-phenyl-aminocarbonyl-Derivat (108) keine exakte Elementaranalyse mehr erhalten werden. Es zerfiel unerwarteterweise unter Thiocyansäureabspaltung zu einem relativ stabilen

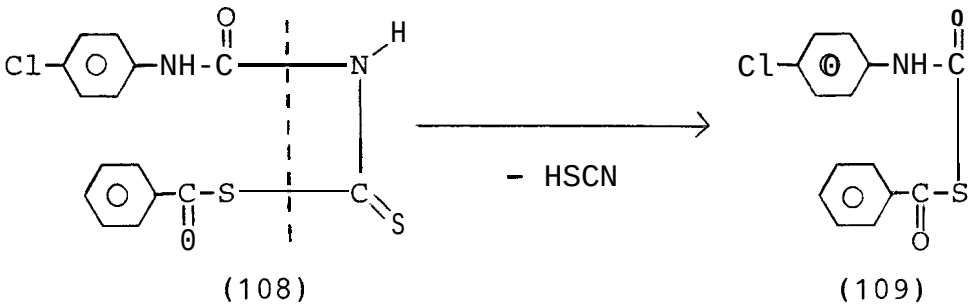
---

28) G. Oertel und H. Holtschmidt, D.A.S. 1 443 873 (11. Januar 1964), C.A. 78, 29468 (1973)

Anhydrid (109) :

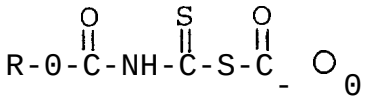


Die während der Zerfallszeit aufgenommenen Infrarotspektren und durchgeführten Elementaranalysen erlaubten es, diese Reaktion qualitativ gut zu verfolgen. Die Ursache für dieses Verhalten ist möglicherweise in einer intramolekularen Umacylierung neuer Art zu sehen:



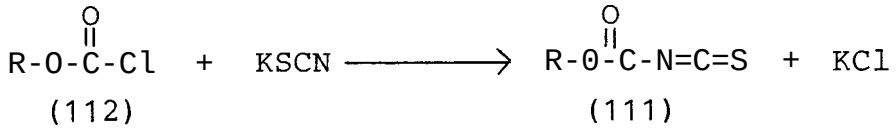
Bei einer stärkeren thermischen Belastung trat daneben auch eine Schwefelkohlenstoff-Abspaltung auf.

Auch eine Alkoxicarbonyl-Gruppe sollte den einfachen Acylrest in bezug auf die Stabilisierung der Anhydrid-Struktur ersetzen können. Diese Derivate (110) lassen sich dann auch als substituierte Urethane auffassen:

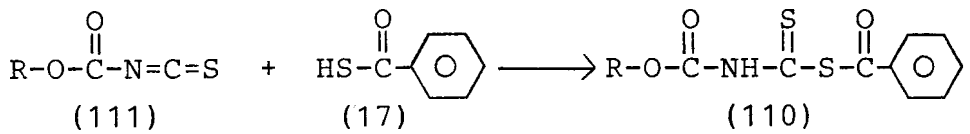


(110)

Schon seit langem [29] ist die Darstellung von Alkoxicarbonyl-isothiocyanaten (111) aus Chlorameisensäureestern (112) bekannt:



Auch hier ist die Art des eingesetzten anorganischen Thiocyanates von entscheidender Bedeutung. Interessanterweise eignet sich nur Kaliumthiocyanat für eine Umsetzung in Aceton bei Raumtemperatur zur Erzielung befriedigender Ausbeuten. Die Alkoxicarbonyl-isothiocyanate (111) sind übel-pilzartig riechende öle. Das Methoxi- und das Ethoxi-carbonyl-isothiocyanat ließen sich auf diese Weise herstellen und durch Destillation reinigen. Das Phenoxicarbonyl-isothiocyanat zersetzte sich beim Versuch einer destillativen Reinigung, konnte aber als Rohprodukt in Lösung weiterverarbeitet werden. Eine Umsetzung von Chlorameisensäure-benzylester mit Kaliumthiocyanat in Aceton führte hingegen nicht zum Erfolg. Die Alkoxicarbonyl-isothiocyanate (111) ließen sich leicht in Petrolether mit Thiobenzoesäure zu den Anhydriden (110) umsetzen:

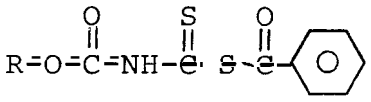


---

29) R.E. Doran, J. chem. Soc. [London] 69, 324 (1896) und 79, 906 (1901)

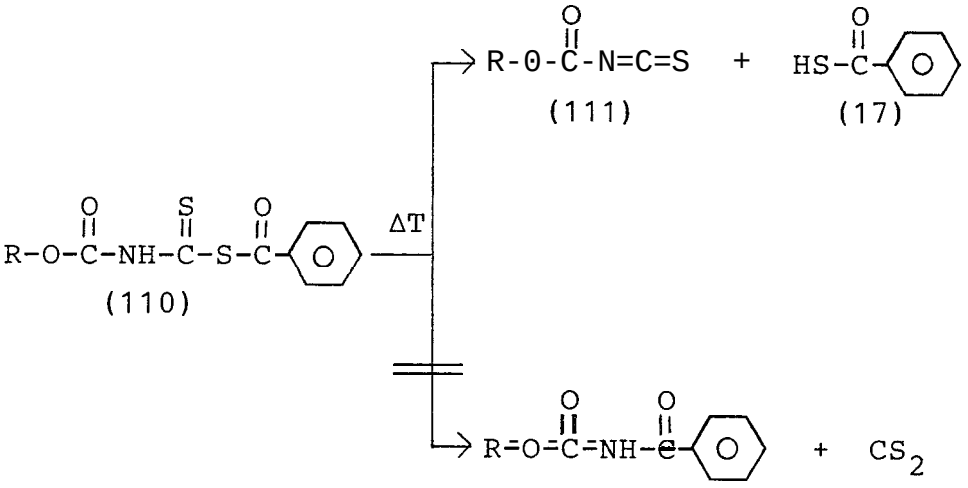
Folgende Derivate habe ich erhalten:

Tabelle 9



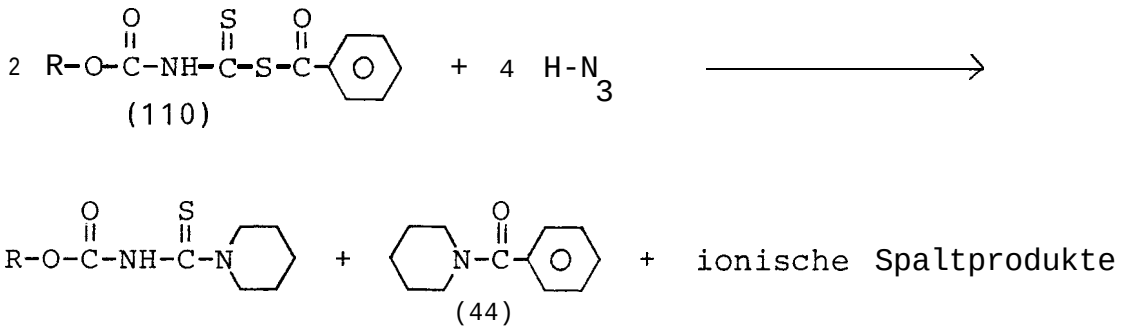
R-	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
CH_3-	113	92	49
CH_3-CH_2-	114	74	37
	115	93	32

Im Stabilitätstest in siedendem Tetrachlorkohlenstoff über zwei Stunden verhielten sich diese Verbindungen (110) wie die einfachen Acylderivate: In der Hitze trat Entfärbung auf durch Dissoziation zu Isothiocyanat (111) und Thiosäure, beim Abkühlen bildeten sich die Derivate zurück. Eine Schwefelkohlenstoff-Abspaltung habe ich nicht beobachten können:

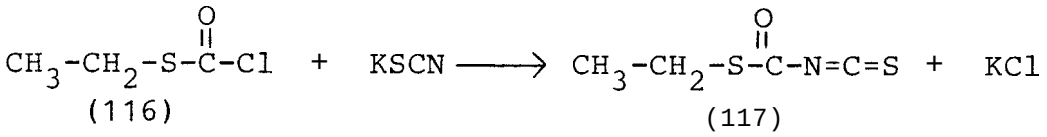


Auch die Zersetzungsversuche mit Piperidin zeigten ein ähnliches Verhalten. Es bildeten sich in etwa gleichen Anteilen die Spaltprodukte, die durch

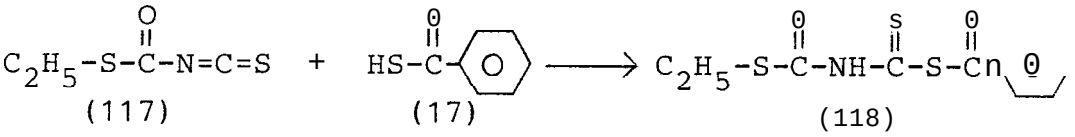
aminolytische Öffnung der Anhydridbindungen zustande kommen. Andere Spaltprodukte, die theoretisch, z.B. durch Aminolyse der Esterbindung, denkbar wären, konnte ich dünnschichtchromatografisch nicht nachweisen:



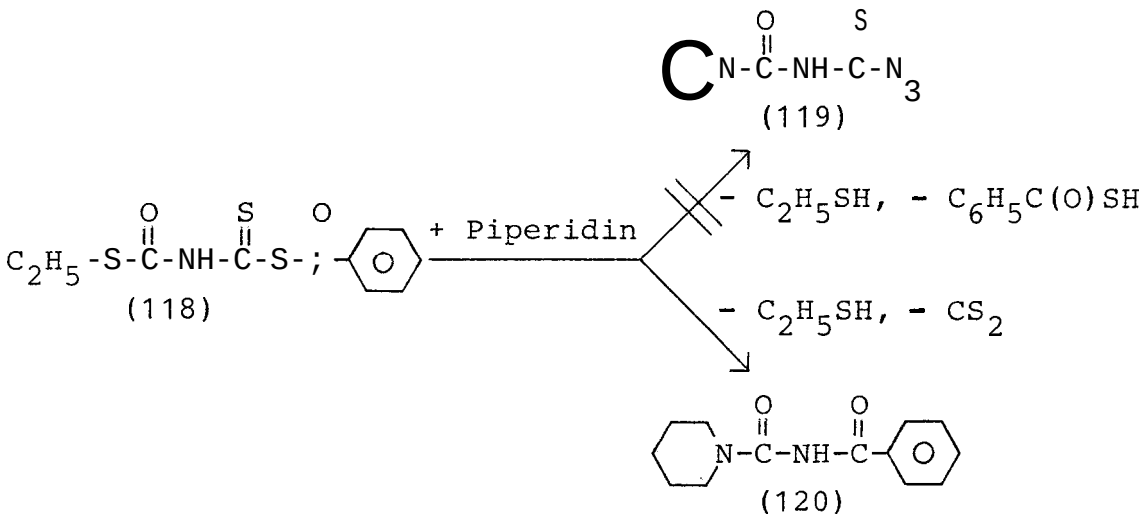
Auch in dieser Verbindungsgruppe habe ich versucht, Thioanaloge darzustellen. Es ergaben sich prinzipiell zwei Möglichkeiten, je nachdem, ob man als Ausgangsverbindungen Chlorthioameisensäure-O- oder -S-ester einsetzt. Aus Chlorthioameisensäure-0-phenylester und Chlorthioameisensäure-O-(4-methyl-phenyl)-ester konnte ich nach Umsetzung mit Kaliumthiocyanat keine Isothiocyanate erhalten, so daß eine weitere Umsetzung nicht möglich war.
Aus Chlorthioameisensäure-S-ethylester (116) hingegen konnte ich das entsprechende Isothiocyanat (117) herstellen:



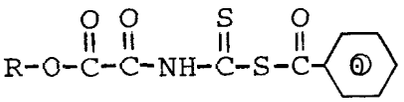
Dieser Isothiocyanato-thioameisensäure-S-ethylester (117) reagierte mit Thiobenzoesäure in Petrolether:



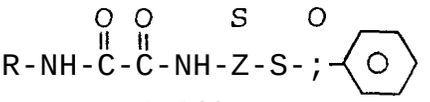
Die Verbindung ist äußerst instabil. Sie riecht stark nach Ethylmercaptan, ein Hinweis auf eine mögliche Spaltung der Thioesterbindung. Im Zersetzungsversuch mit Piperidin trat tatsächlich auch an dieser Stelle eine Aminolyse auf. Als Produkt konnte ich aber nicht das erwartete Monothiobiuret (119) isolieren, das durch gleichzeitige Aminolyse der Ester- und Anhydridbindung entstünde, sondern es bildete sich unter Schwefelkohlenstoffabspaltung ein acylierter Harnstoff (120):



Als weitere Abwandlung in diese Richtung habe ich versucht, eine zweite Carbonylfunktion in die Struktur einzufügen, so daß N-Oxalyl-Derivate [(121), (122)] entstehen:

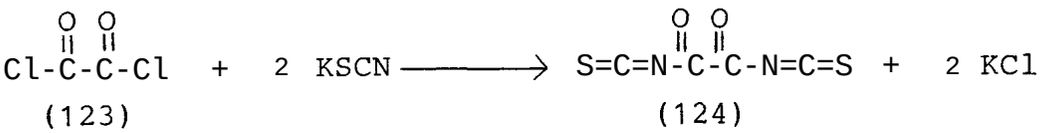


(121)

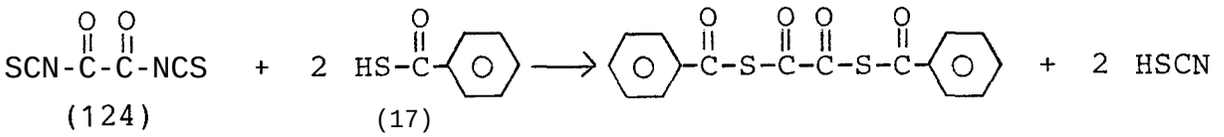


(122)

Oxalylchlorid (123) ließ sich mit der doppelt-molaren Menge Kaliumthiocyanat zwar zu dem sehr reaktiven Oxalyl-bis-isothiocyanat (124) umsetzen, reagiert dann aber mit Thiobenzoesäure als Pseudohalogenid:

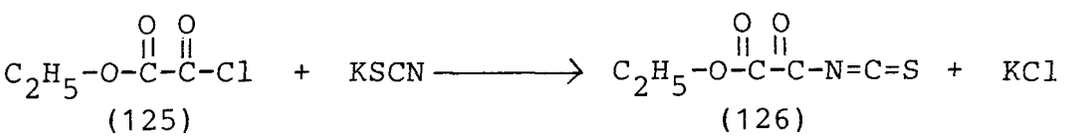


(123) (124)



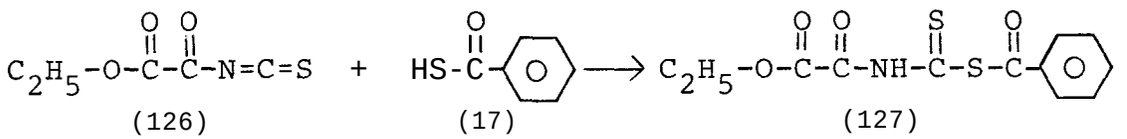
(124) (17)

Oxalsäure-ethylester-Chlorid (125) konnte ich mit Kaliumthiocyanat glatt zum noch nicht beschriebenen Ethoxioxalyl-isothiocyanat (126) umsetzen. Es ließ sich destillativ reinigen und eindeutig charakterisieren:



(125) (126)

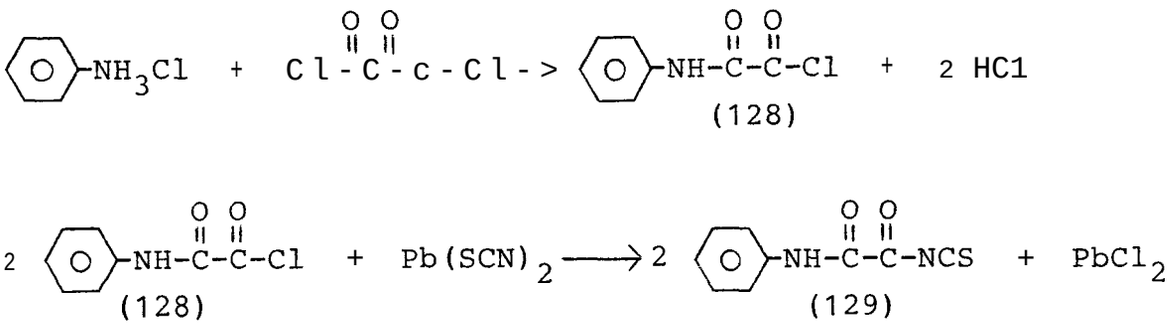
An dieses Isothiocyanat (126) hat sich dann ohne Schwierigkeiten Thiobenzoesäure addieren lassen:



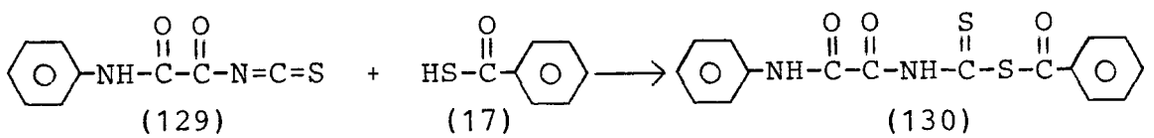
(126) (17) (127)

Das Produkt (127) ist eine rosafarbene, beständige Verbindung, deren Identität gesichert werden konnte.

Analog dazu habe ich daraufhin die Synthese des Oxanilyl-Derivates (130) versucht. Die Darstellung des Oxanilyl-isothiocyanates (129) aus N-Phenyl-oxaminsäure-Chlorid (128) [30] ist in einer frühen Arbeit dokumentiert [26]:

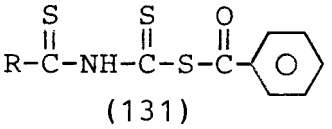


Auch dieses Isothiocyanat (129) addierte Thiobenzoesäure, jedoch zu einer weniger beständigen Verbindung (130):

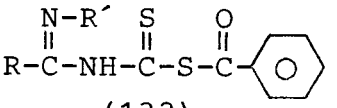


30) J. Haller, D.R.P. 463,140 (26. Nov. 1925), Chem. Zentralblatt 99 (11), 1615 (1928)

Eine weitere Modifizierung der Acylfunktion wäre es, einen Austausch des Carbonyl-Sauerstoffatomes gegen Schwefel oder Stickstoff vorzunehmen. Dabei entstünden N-Thiocarbonyl- (131) beziehungsweise N-Imidoyl-Derivate (132):

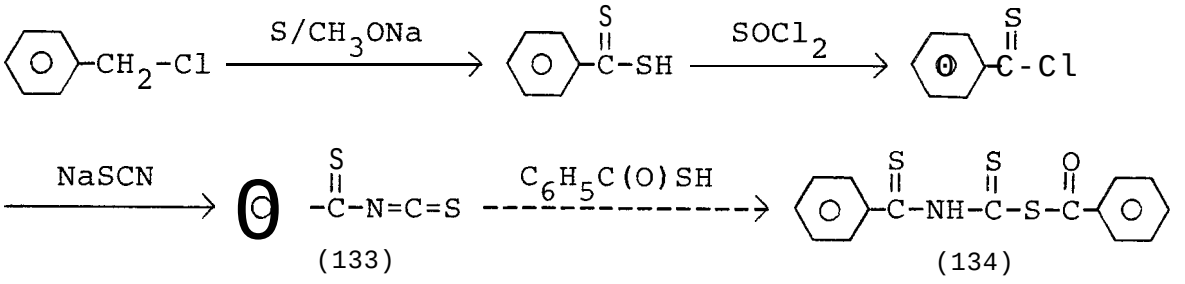


(131)



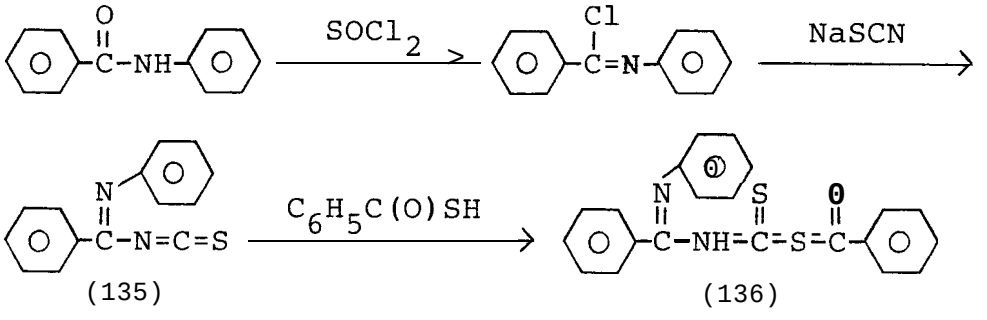
(132)

Die Darstellung des Thiobenzoyl-Derivates (134) habe ich auf folgendem Wege versucht:



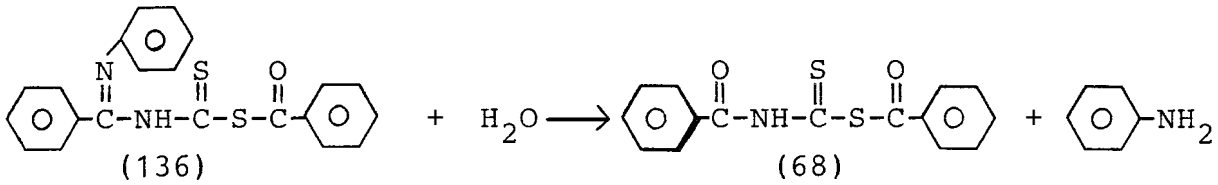
Die Synthese des Thiobenzoyl-isothiocyanates (133) ist beschrieben [31], diese Substanz ist jedoch derart instabil, daß sie wegen schneller Polymerisation nicht rein darstellbar ist. Bei der Umsetzung des Rohproduktes mit Thiobenzoesäure konnte ich die gesuchte Verbindung (134) nicht isolieren.

Für die Herstellung des N-Phenyl-benzimidoyl-Derivates (136) habe ich folgenden Reaktionsweg gewählt:



31) G. Barnikow und Th. Gabrio, Z. Chem. 8 (4), 142 (1968)

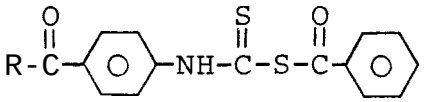
Die Synthese des N-Phenyl-benzimidoyl-isothiocyanates (135) ist in der Literatur beschrieben [32]. Bei der Umsetzung dieses Isothiocyanates (135) mit Thiobenzoesäure in Petrolether entsteht zunächst ein rotbraunes Öl, welches weder durch Waschen mit Petrolether oder Diethylether noch durch längere Aufbewahrung bei tiefen Temperaturen erstarrt. Das Produkt ist auch nicht unzersetzt destillierbar und ein Infrarotspektrum des Rohproduktes ist nicht interpretierbar. Lediglich beim Waschen mit nicht-getrocknetem Methanol entsteht eine kristalline Substanz, das bereits weiter vorne beschriebene N-Benzoyl-Derivat (68). Möglicherweise ist das Imidoyl-Derivat (136) hydrolyseempfindlich:



32) J. Goerdeler und D. Weber, Chem. Ber. 101, 3475 (1968)

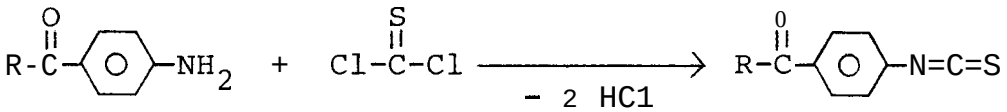
Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride mit phenylogen N-Acylgruppen

Die bei den Thioanhydriden durch N-Acylierung erreichte Verhinderung der Schwefelkohlenstoff-Abspaltung und die dadurch bedingte Erhöhung der Stabilität legte die Frage nahe, ob dieser Effekt auch noch bei phenylogen Verbindungen (137) erhalten bleibt:



(137)

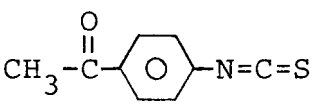
Bei solchen Verbindungen waren viele Variationsmöglichkeiten in bezug auf den Rest R zu erwarten. Insbesondere war hier an die pharmakologisch interessanten basischen Seitenketten zu denken. Vorteilhaft erschien weiterhin die unproblematische Synthese der als Vorstufen benötigten Isothiocyanate (139) aus Anilinderivaten (138) mittels der Thiophosgen-Methode:



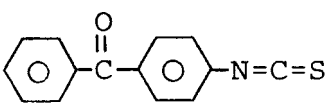
(138) (139)

Als Ausgangsverbindungen boten sich damit auch verschiedene Arzneistoffe an.

Zunächst habe ich versucht, die phenyloge Carbonylfunktion in Form einer Acetyl- oder Benzoylgruppe in die Struktur einzufügen. Dazu wurden die Isothiocyanate (140) und (141) aus 4-Amino-acetophenon bzw. -benzophenon synthetisiert:

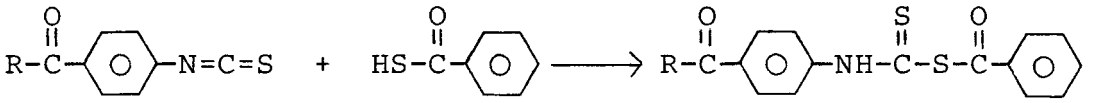


(140)



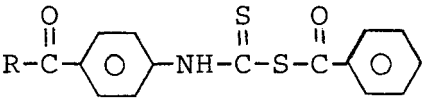
(141)

Beide Isothiocyanate ließen sich in einer Mischung aus Petrolether und Diethylether mit Thiobenzoesäure zu den gesuchten Derivaten umsetzen:



(139) (17) (137)

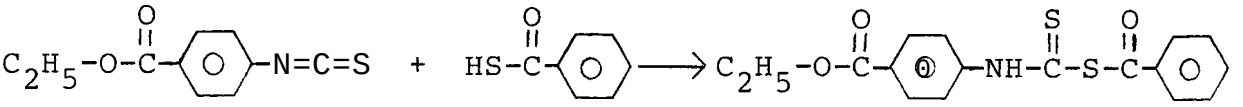
Tabelle 10



R-	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
CH_3-	142	75	32
	143	81	53

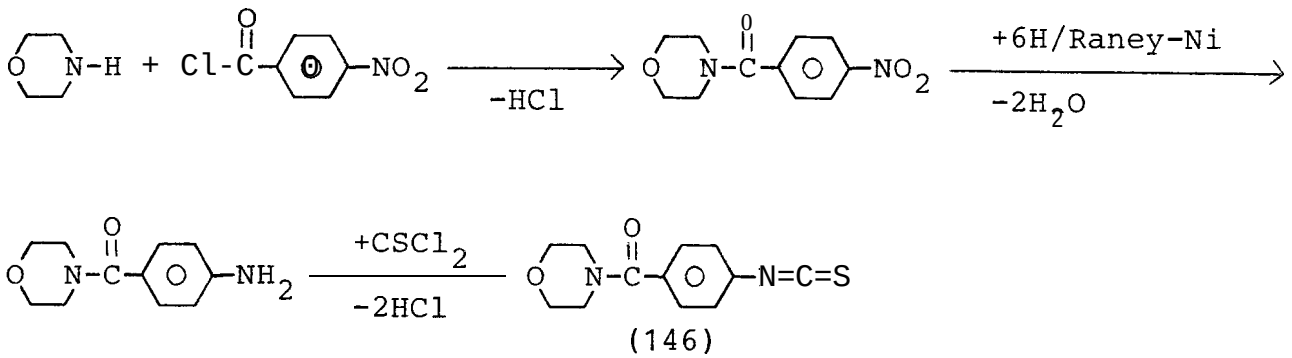
Es handelt sich dabei um Substanzen mittlerer Stabilität. Insbesondere das Benzophenon-Derivat (143) zerfällt schon bei leicht erhöhten Temperaturen unter Schwefelkohlenstoff-Abspaltung in das Amid. Der Einfluß der Carbonylgruppe ist also bei diesen phenylogen Verbindungen wesentlich verringert gegenüber den direkt N-acylsubstituierten Derivaten.

Auch als Ester konnte die Carbonylfunktion in die Struktur eingebracht werden. Der aus Benzocain[I] hergestellte 4-Isothiocyanato-benzoesäure-ethylester (144) ließ sich problemlos in das entsprechende Addukt (145) mit Thiobenzoesäure überführen:

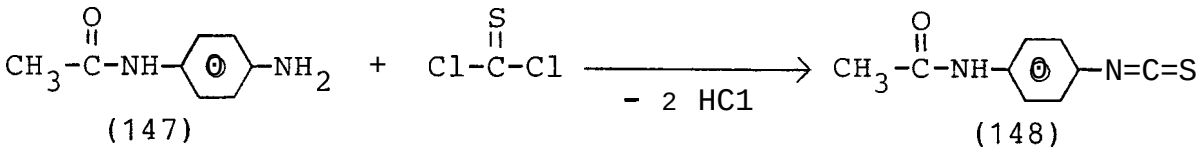


(144) (17) (145)

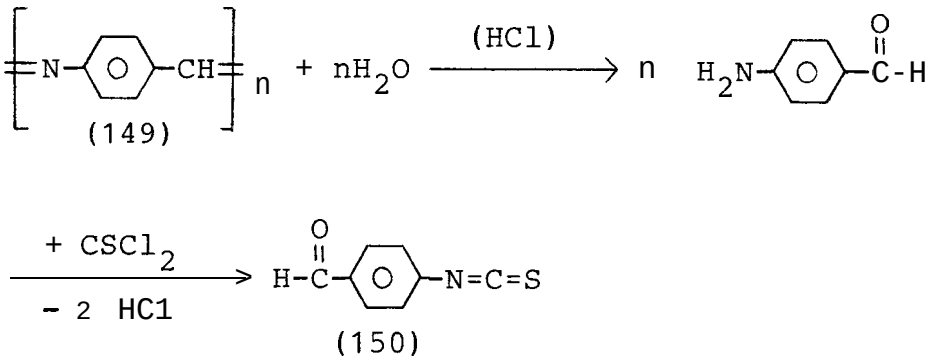
Dagegen versagte die Umsetzung bei phenylogen Carbamoyl-Derivaten. So konnte das 4-Isothiocyanato-benzoesäure-morpholid (146), das ich auf folgendem Weg dargestellt habe, nicht mit Thiobenzoesäure zur Reaktion gebracht werden:



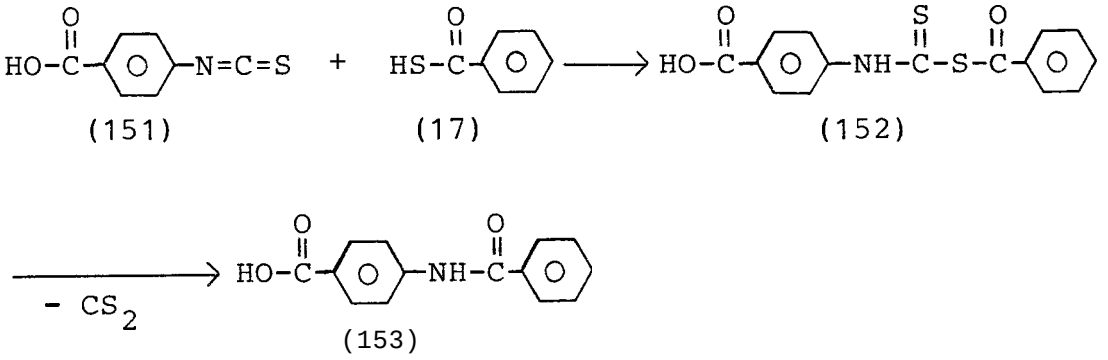
Dasselbe gilt auch für das aus 4-Amino-acetanilid (147) hergestellte Isothiocyanat (148), das eine "umgekehrte" Amidstruktur aufweist:



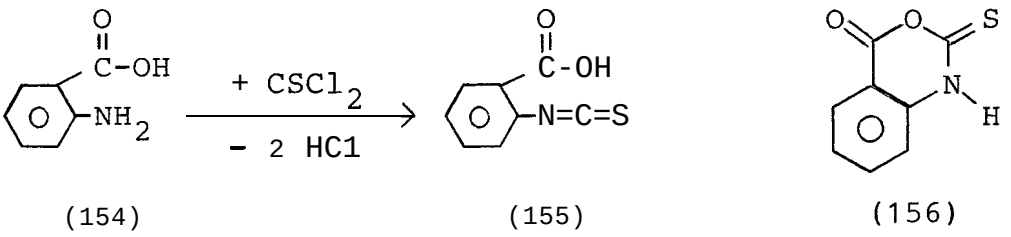
Auch der aus polymerem 4-Amino-benzaldehyd (149) im wässrig-sauren Milieu leicht zu erzeugende 4-Isothiocyanato-benzaldehyd (150) bildete mit Thiobenzoesäure kein Addukt:



Ebenso hatten Versuche mit Isothiocyanaten, die am Benzolring eine freie Carboxylgruppe trugen, nicht den gewünschten Erfolg.
Aus 4-Isothiocyanato-benzoesäure (151) entstand bei der Reaktion mit Thiobenzoesäure sofort unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff 4-Benzoylamino-benzoesäure (153), die ich durch Vergleich mit einer hergestellten Referenzsubstanz und Literaturdaten eindeutig nachweisen konnte:

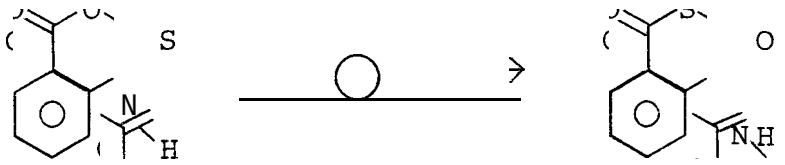


Eine sofort nach der Umsetzung durchgeführte infrarotspektroskopische und dünnschichtchromatografische Untersuchung der Reaktionslösung machte jedoch die intermediäre Bildung des Anhydrids (152) wahrscheinlich.
Einen unerwarteten Verlauf beobachtete ich bei dem Versuch, die für eine analoge Umsetzung benötigte 2-Isothiocyanato-benzoesäure (155) aus Anthranilsäure (154) und Thiophosgen darzustellen. Es entstand sofort ein cyclisches Addukt (156) [33]:



33) J.R. Marshall, J. chem. Soc. [London] (1965), 938

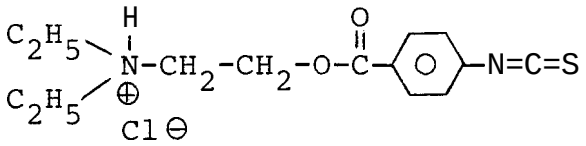
Das entstehende Oxazin-Derivat (156) ist aufgrund seiner Sechsringstruktur vor einer Kohlenoxisulfid-Abspaltung geschützt, doch konnte ich bei thermischer Beanspruchung dieser Substanz folgende Umlagerung beobachten [33]:



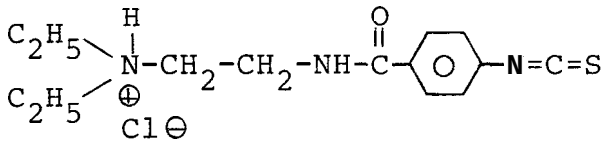
(156) (157)

Das so entstehende Thiazin-Derivat (157) ist in diesem Zusammenhang ebenfalls interessant, da es thermisch erstaunlich stabil ist und damit ein Indiz für die Hypothese darstellt, daß die in einen Sechsring integrierte Anhydridstruktur stets stabilisiert ist.

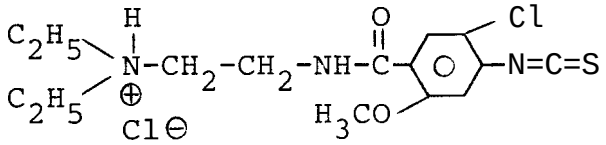
Besondere Aufmerksamkeit wurde schließlich der Synthese von solchen Anhydriden geschenkt, die in der phenylogen N-Acylgruppe eine basische Amino-gruppe enthielten, weil ich von diesen Verbindungen besonders günstige Löslichkeiten erhoffte. Bei den Versuchen zu ihrer Synthese wurden von mir zunächst folgende, z.T. neue Isothiocyanate hergestellt:



(158) aus Procain[I]



(159) aus Procainamid[I]

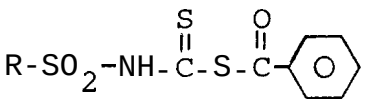


(160) aus Metoclopramid[I]

Leider blieb allen Versuchen, diese Verbindungen mit Thiobenzoesäure umzusetzen, der Erfolg versagt. Beim Einsatz der freien Basen ist dies darauf zurückzuführen, daß eine Salzbildung zum Thiobenzoat stärker begünstigt ist als die Addition zum Anhydrid. Das Salz fällt aus dem Lösungsmittel aus und reagiert nicht mehr mit weiterer Thiobenzoesäure. Als Hydrochloride konnten die Isothiocyanate ebenfalls nicht zu den gesuchten Verbindungen umgesetzt werden. Diese wasserlöslichen Ausgangsverbindungen erfordern ein hydrophiles Lösungsmittel. Anders als in unpolaren Lösungsmitteln scheiden sich die Anhydride nicht mehr ab und bei der nachfolgenden Aufarbeitung bilden sich die Ausgangsstoffe offenbar wieder zurück.

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride, die Substituenten mit Sulfonylgruppen oder Phosphoratomen besitzen

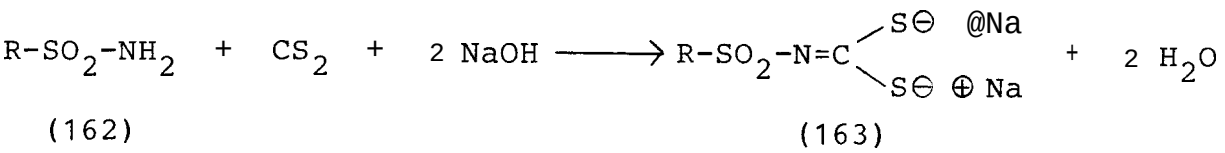
Nachdem sich die Hypothese von der stabilisierenden Wirkung einer Carbonylsubstitution weitgehend verifizieren ließ, war es naheliegend, nach analogen Strukturelementen zu suchen. Als solches bot sich der Sulfonylrest an. Diese funktionelle Gruppe weist ebenfalls einen starken negativ-induktiven Effekt auf. Das Stickstoffatom in der untersuchten Anhydridstruktur wird durch Einführung dieses Substituenten zu einem Sulfonamid-Stickstoff mit einer sehr geringen Basizität:



(161)

Die Synthese entsprechender Derivate (161) und die Untersuchung ihrer Eigenschaften erschien mir deshalb lohnend und interessant.

Die Darstellung dieser Substanzen durch Benzoylierung von N-Sulfonyl-dithiocarbamaten wäre wünschenswert, da Sulfonamide als Ausgangsverbindungen leicht verfügbar sind, stößt jedoch auf prinzipielle Schwierigkeiten. Sulfonamide (162) bilden nämlich mit Schwefelkohlenstoff und Alkalihydroxiden sofort doppelte Salze (163):

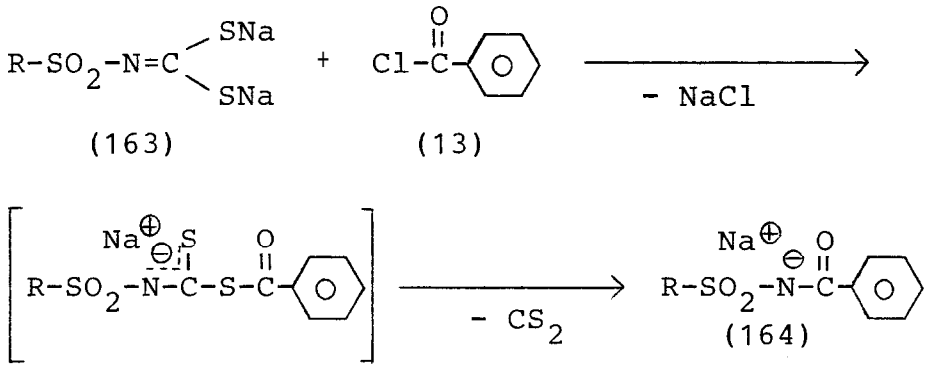


(162) (163)

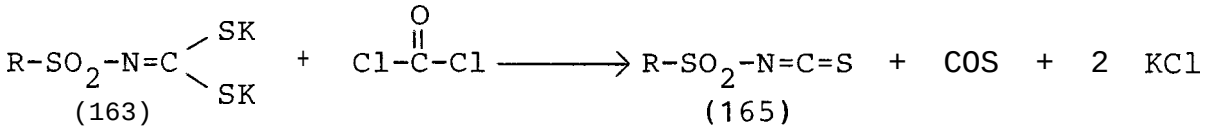
Beim Versuch, diese zu benzoylieren, bilden sich N-Benzoyl-sulfonsäureamide (164) [34]:

---

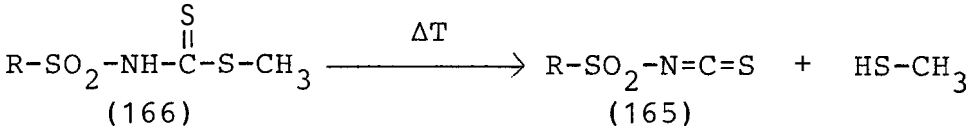
34) R. Gompper und W. Hägele, Chem. Ber. 99, 2885 (1966)



Aus diesem Grund mußte ich den aufwendigeren Syntheseweg über die Sulfonylisothiocyanate beschreiten. So ist eine Methode beschrieben [35], bei der Sulfonylisothiocyanate (165) durch Umsetzung von Sulfonylimino-dithiokohlensäure-Salzen (163) mit Phosgen entstehen:



Diese Reaktion wird in inerten Lösungsmitteln durchgeführt, das Produkt nach Filtration durch Destillation rein erhalten. Da die Sulfonylisothiocyanate jedoch äußerst schnell dimerisieren, habe ich eine andere Methode gewählt [34], bei der dieselben durch Thermolyse aus N-Sulfonyl-dithiourethanen (166) entstehen:

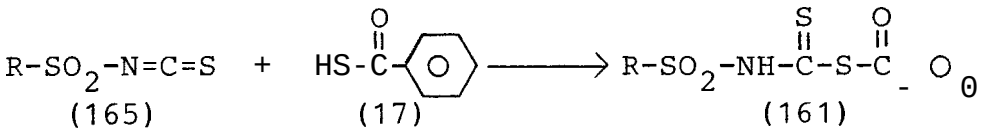


Ich habe die Reaktionsführung nun derart modifiziert, daß diese Thermolyse erst während der Vakuumdestillation erfolgt und das sich bildende Isothiocyanat sofort in eine Vorlage von Thiobenzoesäure hineingeleitet wird.

---

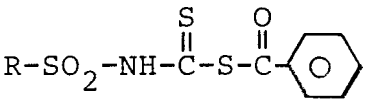
35) K. Dickoré und E. Kühle, Angew. Chem. 77, 429 (1965)

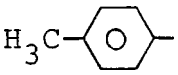
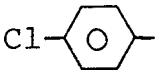
Dadurch konnte ich erreichen, daß die für Nebenreaktionen zur Verfügung stehende Zeit auf ein Minimum reduziert war. Die folgende Umsetzung mit Thiobenzoesäure verlief glatt:



Folgende Derivate habe ich auf diese Weise dargestellt:

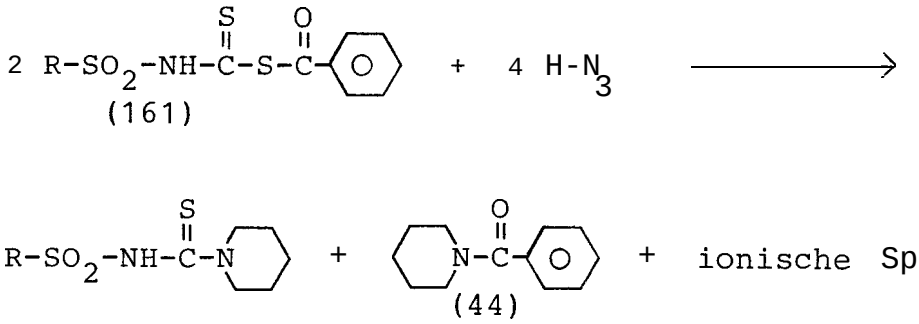
Tabelle 11



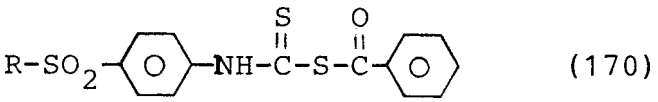
R-	Nr.	Schmp. ["C]	Ausbeute [%]
	167	**71**	
	**168**	**56**	**23**
	169	**68**	

Die Substanzen waren erwartungsgemäß sehr beständig und ließen sich in kristallinem Zustand über einen längeren Zeitraum unzersetzt aufbewahren. In siedendem Tetrachlorkohlenstoff trat die bereits bekannte Bildung von Isothiocyanat und Thiosäure bevorzugt gegenüber einer Schwefelkohlenstoff-Abspaltung auf, so daß die mögliche Zersetzung zum Sulfimid nicht beobachtet werden konnte.
Gegenüber Piperidin verhielten sich diese Derivate wie die acylierten Substanzen. Ich konnte zu etwa

gleichen Anteilen die Produkte beider Spaltungsmöglichkeiten der Anhydridstruktur nachweisen:

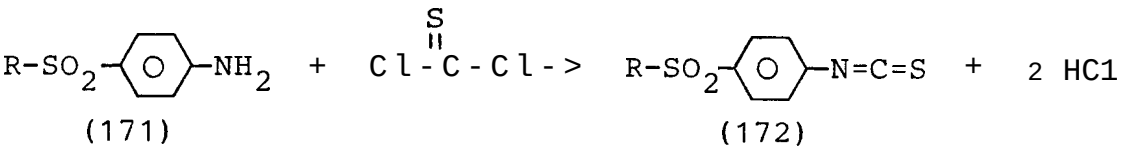


Auch hier habe ich versucht, phenyloge Derivate (170) herzustellen. Der stabilisierende Einfluß der Sulfonylgruppe nimmt dabei zwar ab, sollte sich jedoch noch bemerkbar machen:

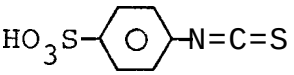


(170)

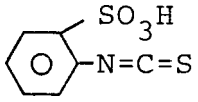
Als Ausgangsverbindungen habe ich zunächst eine Reihe von Isothiocyanaten (172) synthetisiert, die über die Thiophosgenmethode leicht aus den



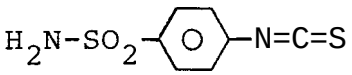
entsprechenden Anilinderivaten (171) zugänglich sind. Dadurch konnte ich einige pharmakologisch interessante Strukturelemente einbeziehen:



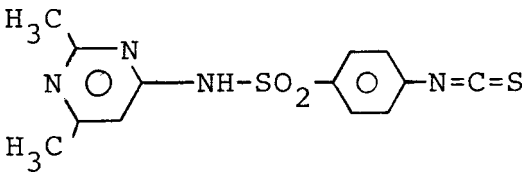
(173) aus Sulfanilsäure



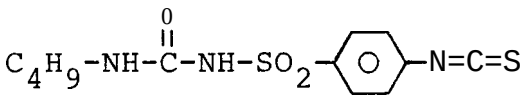
(174) aus Orthanilsäure



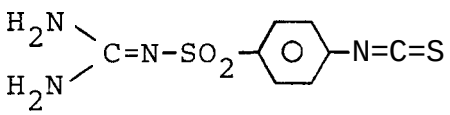
(175) aus Sulfanilamid[1]



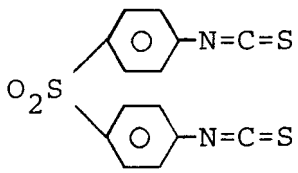
(176) aus Sulfisomidin[1]



(177) aus Carbutamid[1]

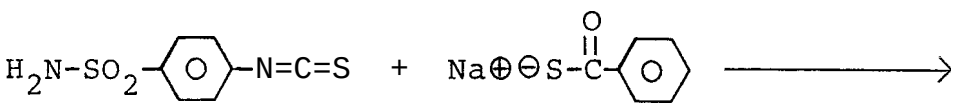


(178) aus Sulfaguanidin[1]

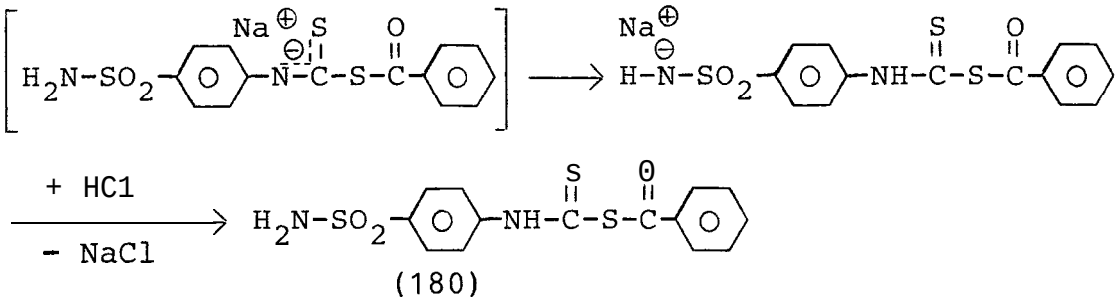


(179) aus Dapson[1]

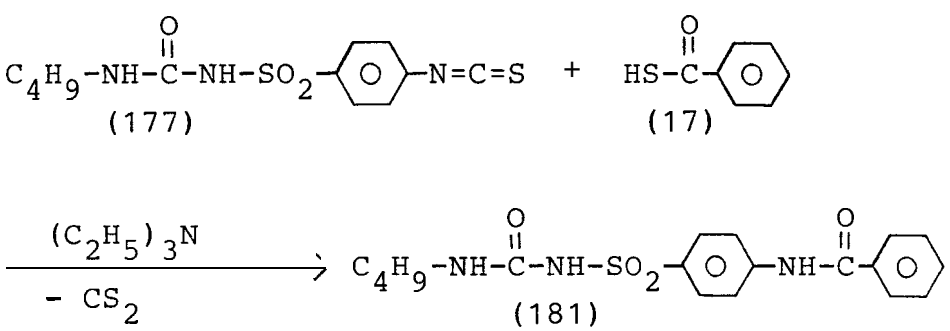
Die Umsetzung mit Thiobenzoesäure zu den interessierenden Derivaten bereitete wieder erhebliche Schwierigkeiten. Die einzige Erklärung, die für alle Substanzen gleichermaßen zutrifft, ist meiner Meinung nach in der höheren Hydrophilie der Isothiocyanate (172) zu sehen. Für die Umsetzungen mußte daher ein anderes Lösungsmittel als Petrolether gewählt werden. Dadurch fehlten einfach die günstigen Voraussetzungen, daß das Produkt infolge seiner Schwerlöslichkeit dem Reaktionsgleichgewicht entzogen wird. Auf einem Umweg konnte ein Derivat (180) dann doch von mir dargestellt werden:



(175)

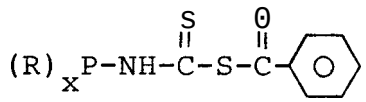


Bei dieser, in 1,4-Dioxan durchgeführten Reaktion addierte primär das Thiobenzoat-Anion an das Isothiocyanat (175) und es bildete sich das Natriumsalz der gesuchten Verbindung. Die negative Ladung scheint aber nicht am Carbamoyl-Stickstoff lokalisiert gewesen zu sein, ein derartiges Intermediat wäre wohl auch nicht beständig, wie ich in ähnlichen Versuchen wahrscheinlich machen konnte. Die Salzbildung erfolgte wohl über das acidere Sulfonamid-Stickstoffatom, wodurch in diesem Fall die Stabilität ausreichte, um gleich darauf durch Ansäuern die gesuchte Verbindung (180) freizusetzen. Diese war jedoch recht instabil und zerfiel unter Schwefelkohlenstoff-Abspaltung in das Amid.
Bei dem Versuch, das aus Carbutamid[I] hergestellte Isothiocyanat (177) unter basischer Katalyse mittels Triethylamin mit Thiobenzoesäure umzusetzen, entstand direkt das schwefelkohlenstofffreie Amid (181):



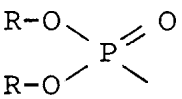
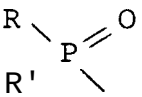
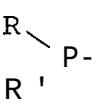
Neben dieser basischen Katalyse, die gleichzeitig den Zerfall der Addukte fördert, habe ich im Fall des aus Dapson[I] dargestellten Isothiocyanates (179) die Eignung der Lewis-Säure Bortrifluorid (als Dimethyletherat) überprüft. Ich konnte jedoch nur die Ausgangssubstanzen zurückgewinnen.

Als weitere interessante Variationsmöglichkeit bietet sich die Einführung des Heteroatoms Phosphor am Stickstoffatom an:

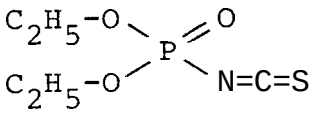


(182)

Versuche in diese Richtung erschienen mir deshalb als besonders lohnenswert, weil ein solcher phosphororganischer Substituent aufgrund der verschiedenen möglichen Oxidationsstufen und Koordinationszahlen des Phosphoratoms eine große Variationsbreite eröffnen würde:

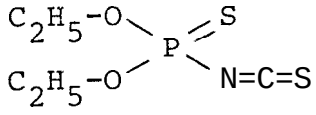
Substituent	Oxidationszahl des Phosphoratoms
 Phosphorsäurerest	+ 5
R-O, R-O' P- Phosphorigsäurerest	+ 3
 Phosphinsäurerest	+ 1
 Phosphinigsäurerest	- 1

Wegen der hohen Elektronegativität der bei diesen Substituenten zusätzlich an den Phosphor gebundenen Sauerstoffatome konnten derartige Derivate formal als Analoga zu den acyl- oder sulfonyl-substituierten Verbindungen aufgefaßt werden.
Ausgehend von diesen Überlegungen habe ich zunächst einige phosphorhaltige Isothiocyanate aus den entsprechenden Chloriden dargestellt. Solche Isothiocyanate sind in der einschlägigen Literatur beschrieben [36] und konnten von mir nach den dort angegebenen Arbeitsvorschriften synthetisiert werden. Als Ausgangsverbinäungen für weitere Umsetzungen standen dann folgende Isothiocyanate zur Verfügung:



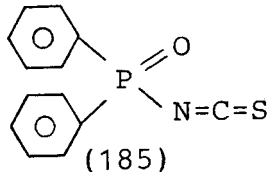
(183)

0,0-Diethyl-phosphoryl-isothiocyanat



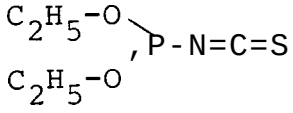
(184)

0,0-Diethyl-thiophosphoryl-isothiocyanat



(185)

Diphenyl-phosphinyl-isothiocyanat



(186)

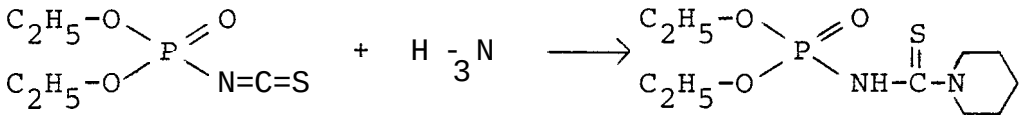
Diethoxi-phosphano-isothiocyanat

---

36) als Übersicht ist geeignet:
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band E 1 und E 2, Stuttgart(1982)

Das in dieser Reihe noch fehlende Diphenyl-phosphano-isothiocyanat wurde nicht hergestellt, da es äußerst empfindlich gegenüber einer Solvolyse ist [37].

Daraufhin habe ich versucht, diese Isothiocyanate in der gewohnten Weise mit Thiobenzoesäure umzusetzen. Das jeweils gesuchte Derivat ist jedoch in keinem der Versuche entstanden. Die verschiedenen, zur Klärung dieses Sachverhaltes von mir daraufhin durchgeführten Kontrollexperimente machen es sehr wahrscheinlich, daß als Ursache für dieses Verhalten der Pseudohalogenid-Charakter solcher Isothiocyanate in Frage kommt. Das O,O-Diethyl-phosphoryl-isothiocyanat (183) und das O,O-Diethyl-thiophosphoryl-isothiocyanat (184), beide in Petrolether klar löslich, reagierten selbst bei mehrtägiger Kontaktzeit nicht mit Thiobenzoesäure. Aus den Ansätzen ließen sich nur die Ausgangsverbindungen und das als Nebenprodukt entstandene Dibenzoyldisulfid isolieren. Während das O,O-Diethyl-phosphoryl-isothiocyanat (183) mit Piperidin noch durch Addition zum Thioharnstoffderivat (187) reagierte [38],



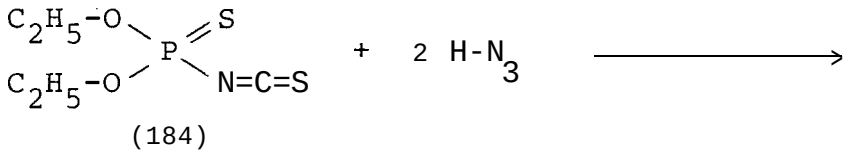
(183) (187)

konnte ich bei entsprechender Reaktionsdurchführung mit dem 0,0-Diethyl-thiophosphoryl-isothiocyanat (184) nur Piperidinium-thiocyanat (188) nachweisen, welches das Pseudohalogenid-Verhalten beweist.

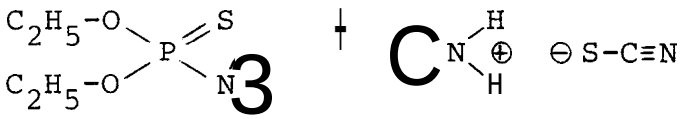
---

37) M. Fild, 0. Glemser und 1. Hollenberg, Naturwissenschaften 53, 130 (1966)

38) M. Kulka, Canad. J. Chem. 37, 525 (1959)

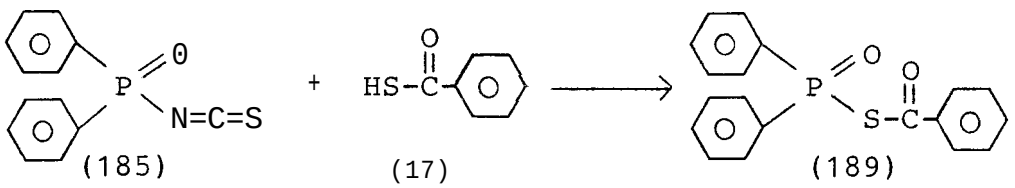


(184)



(188)

Das Diphenyl-phosphinyl-isothiocyanat (185) reagierte sogar gegenüber Thiobenzoesäure wie ein Pseudohalogenid unter Bildung des P,P-Diphenyl-phosphinsäure-thiobenzoesäure-anhydrids (189):



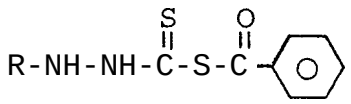
(185) (17) (189)

Das Diethoxi-phosphano-isothiocyanat (186) wiederum reagierte nicht mit Thiobenzoesäure, aber mit Piperidin zum Piperidinium-thiocyanat (188).

Abschließend ist festzuhalten, daß es auf dem Weg über die phosphorhaltigen Isothiocyanate nicht möglich war, die gesuchten Derivate herzustellen.

Dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydride

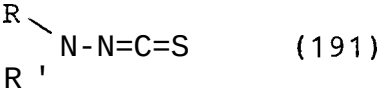
Eine weitere Überlegung zur Variation der untersuchten Anhydrid-Struktur führte mich zum Ersatz des Dithiocarbamoyl-Restes durch Dithiocarbazoyl-Substituenten. Dadurch entstehen Dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydride (190):



(190)

Das für die Instabilität infolge intramolekularer Wechselwirkung verantwortliche Stickstoffatom weist zwar wieder eine relativ hohe Nucleophilie auf, diese kann jedoch möglicherweise durch geeignete Wahl des Substituenten R erniedrigt werden.

Zunächst habe ich versucht, solche Derivate herzustellen, die als Rest R einfache aliphatische oder aromatische Substituenten besitzen. Die entsprechenden N-Isothiocyanate, die sich theoretisch aus Hydrazinen bzw. Hydrazonen durch Umsetzung mit Thiophosgen darstellen lassen müßten, sind äußerst unbeständige Verbindungen. Bei eingehender Durchsicht der Literatur ergibt sich das folgende Bild: In der Reihe der Amino-isothiocyanate (191) wurde



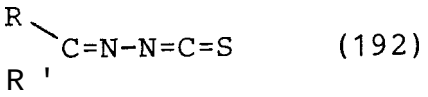
(191)

auf dem Syntheseweg über eine Dithiocarbazinsäure zunächst das 1-Piperidino-isothiocyanat als beständige Verbindung beschrieben [39], die jedoch später [40] als N,N-Pentamethylen-hydrazinium-N,N-pentamethylen-

39) I.V. Podgornaya et al., J. allg. Chem. 34 (8), 2521 (1964), zitiert in: C.A. 61, 14634b (1964)

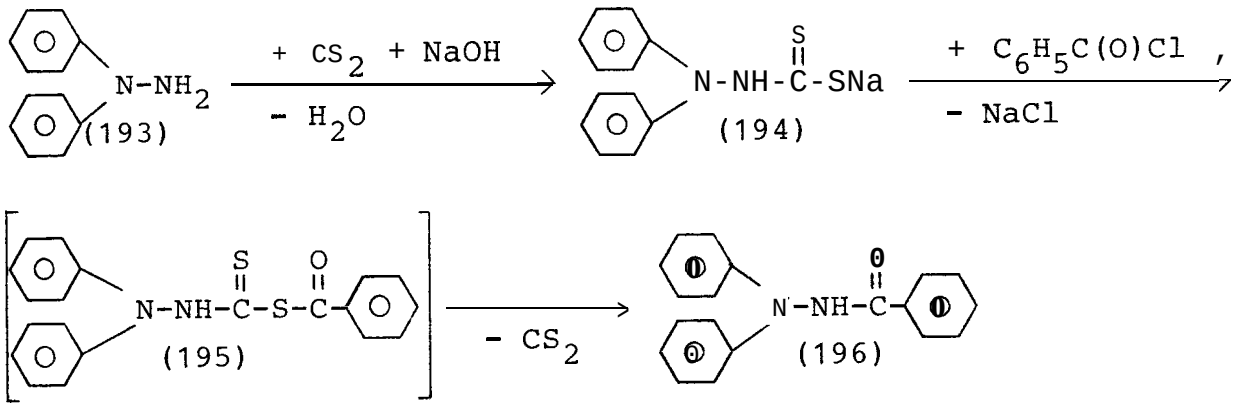
40) U. Anthoni, C. Larsen und P.H. Nielsen, Acta chem. scand. 20, 1714 (1966)

dithiocarbazat erkannt wurde. Der Versuch, dieselbe Substanz aus 1-Chlor-piperidin durch Umsetzung mit Ammoniumthiocyanat zu gewinnen, führte nur zu dem wohl stabileren 1-Piperidino-thiocyanat [41]. Später ist es dann gelungen, über ein spezielles Verfahren einige N-Isothiocyanate aliphatischer sekundärer Amine als äußerst instabile, zu Dimerisation neigende Verbindungen zu charakterisieren[42].
In der Reihe der Imino-isothiocyanate (192) ist es



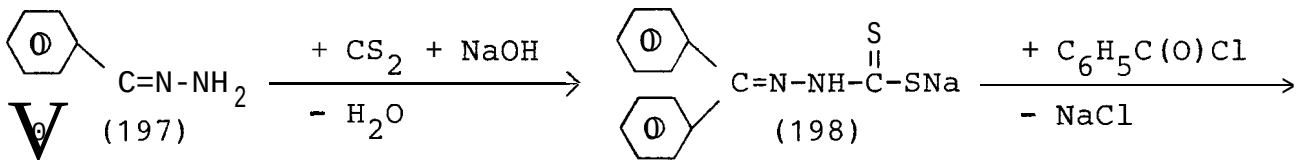
(192)

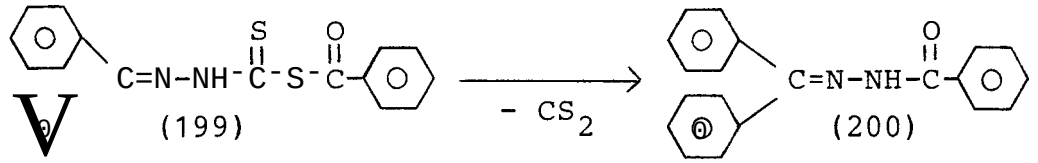
ebenfalls erst in jüngerer Zeit gelungen, einige wenige Vertreter als äußerst zersetzlich und damit kaum handhabbar zu beschreiben[43].
Aus diesen Gründen habe ich versucht, die gesuchten Derivate (190) nicht über die N-Isothiocyanate, sondern durch Benzoylierung der Dithiocarbazate darzustellen. Folgende Umsetzungen habe ich durchgeführt:



41) H. Bock und K.L. Kompa, Z.anorg.allg.Chem. 332, 238 (1964)
42) Zusammenfassung in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band E4, 876, Stuttgart (1983)
43) C. Berg, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1974), 122

Das vom N,N-Diphenyl-hydrazin (193) abgeleitete, durch Benzoylierung des Natrium-N^2,N^2-diphenyl-dithiocarbazates (194) dargestellte Derivat (195) war lediglich eine nicht-isolierbare Zwischenstufe, die aufgrund der zu hohen Basizität des Thiocarb-azoyl-Stickstoffatomes über den aus den vorherigen Kapiteln bekannten Mechanismus durch Schwefelkohlen-Stoff-Abspaltung zum N^2,N^2-Diphenyl-benzhydrazid (196) zerfiel.

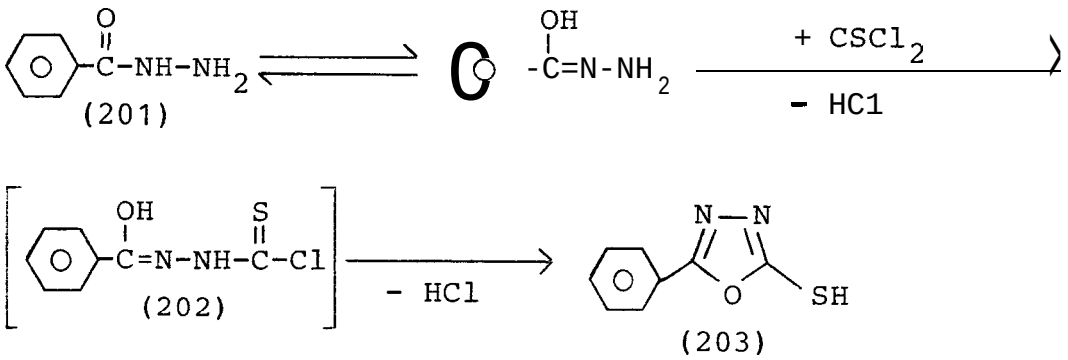




Das vom Benzophenon-hydrazon (197) abgeleitete, durch Benzoylierung des Natrium-N^2,N^2-(diphenyl-methyliden-)dithiocarbazates (198) dargestellte Derivat (199) war bereits etwas stabiler, so daß es sich charakterisieren ließ. Es zerfiel jedoch ebenfalls innerhalb weniger Tage unter Schwefel-kohlenstoff-Abspaltung zum N^2,N^2-(Diphenyl-methyliden-)benzhydrazid (200).

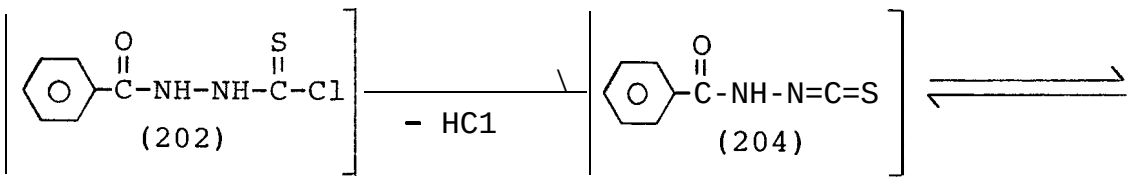
Ausgehend von diesen Ergebnissen habe ich darauf-hin versucht, eine Stabilisierung durch Einführung stark elektronegativer Substituenten R in (190) zu erreichen. Als Ausgangsprodukte boten sich dafür Hydrazide an.
Zunächst habe ich Benzoesäure-hydrazid mit Thio-phosgen umgesetzt. Falls das N-Isothiocyanato-benzoesäureamid überhaupt existent sein sollte,

so war es jedenfalls auf diesem Weg nicht darstellbar. Vielmehr reagierte das Benzoesäure-hydrazid (201) wohl aus der tautomeren Form mit Thiophosgen, wobei ein 1,3,4-Oxadiazol (203) entsteht:



Die Identität dieses Produktes (203) konnte durch Vergleich eindeutig gesichert werden, da es in der Fotochemie als Sensibilisator Verwendung findet und auf verschiedenen anderen Reaktionswegen dargestellt worden ist[44].

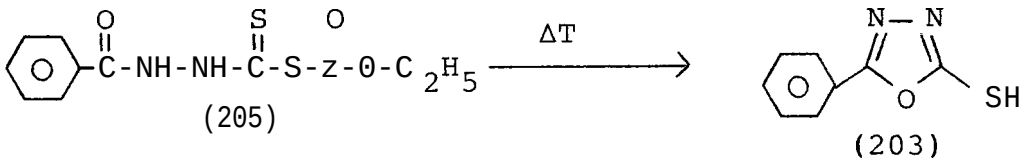
Primär entsteht wohl bei der obigen Umsetzung das Thiocarbazoyl-Chlorid (202). Die zu diesem Intermediat analogen Thiocarbamoyl-chloride bilden sich auch während der Thiophosgenierung von Aminen als Zwischenstufe bei der Synthese der Isothiocyanate [45]. Es könnte aber auch aus dem Carbazoyl-Chlorid (202) zunächst das N-Isothiocyanato-benzamid (204) entstehen und sich erst daraus das Oxadiazol (203) bilden:



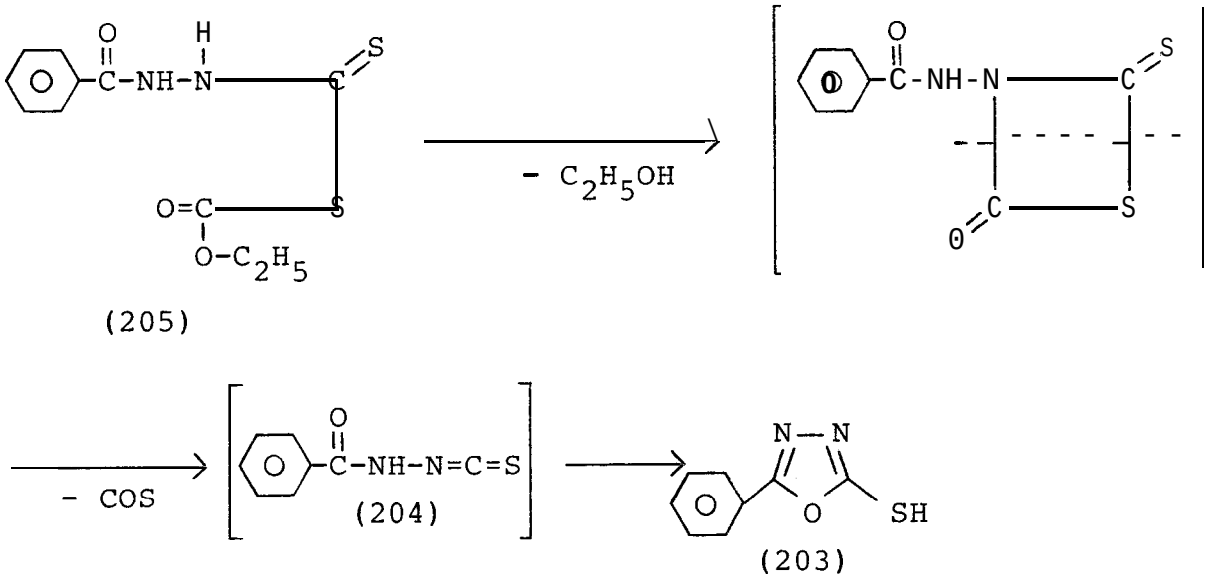
44) S. Tadashi und M. Ohta, J.pharmac.Soc.Japan [Yakugakuzasshi] 75, 1535 (1955); in dieser Arbeit erfolgt auch eine Differenzierung zum isomeren 2-Hydroxi-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol

45) G.M. Dyson und H.J. George, J. chem. Soc. [London] 125, 1702 (1924)

Eine solche intramolekulare Addition ist ebenfalls denkbar und wäre kinetisch gegenüber einer intermolekularen Dimerisierung durchaus begünstigt. Für diesen Reaktionsablauf spricht möglicherweise auch eine andere von mir gemachte Beobachtung:

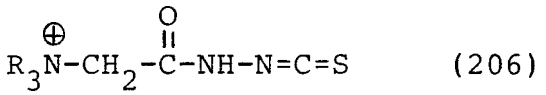


Nimmt man einen, der entsprechenden Isothiocyanat-Darstellungsmethode [46), 47)] analogen Reaktionsverlauf an, so müßte das N-Isothiocyanato-benzamid (204) intermediär entstehen:



46) R. Andreasch, Mh. Chem. 27, 1219 (1906) und 31, 788 (1910)
47) L. Kaluza, Mh. Chem. 30, 707 (1909) und 33, 363 (1912)

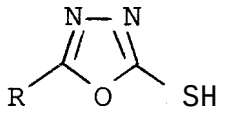
In der Patentliteratur [48] finden sich Hinweise auf die Existenz folgender Isothiocyanate (206):

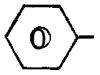
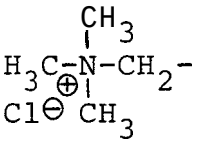
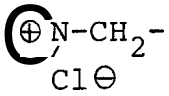


(206)

Ich habe die dort angegebenen Arbeitsvorschriften exakt nachvollzogen und nachweisen können, daß es sich bei den beanspruchten Verbindungen ebenfalls um die substituierten 1,3,4-Oxadiazole handelte.

Tabelle 12

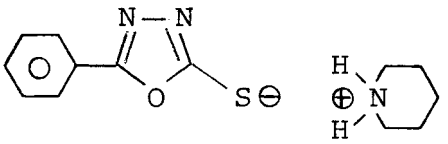


R-	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
	203	210	92
	207	220	48
	208	220	59

Durch Vergleich mit den spektralen Daten der phenylsubstituierten Verbindung (203) ergab sich eindeutig, daß es sich nicht um die Isothiocyanate handeln kann. Dafür sprach auch das chemische Verhalten dieser Derivate. Mit Thiobenzoesäure erfolgte keine Reaktion. Piperidin wurde nicht addiert, sondern bildete Salze.

48) H.L. Klopping, US-Pat. 2,729,646 (3. Jan. 1956), C.A. 50, 11370d (1956)

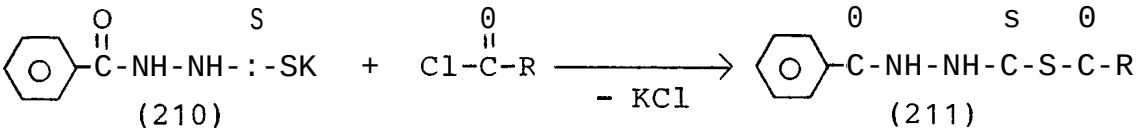
Folgendes Salz habe ich exemplarisch beschrieben:



(209)

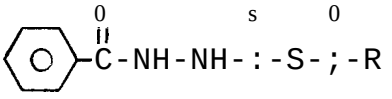
Die Ergebnisse zeigen auch, daß die Ringstruktur so stabil ist, daß sie nicht in einem Gleichgewicht zur Isothiocyanat-Form steht.

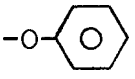
Auch in dieser Gruppe habe ich dann versucht, durch Acylierung der Dithiocarbazate zu den gesuchten



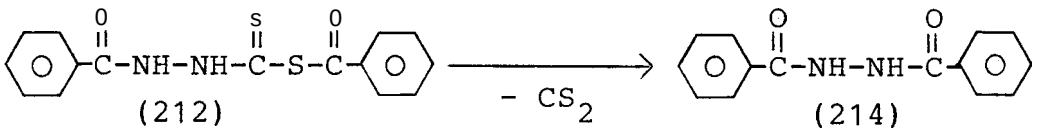
Derivaten (211) zu gelangen. Ausgehend vom Kalium-N^2-benzoyl-dithiocarbazat (210) habe ich folgende Substanzen synthetisiert:

Tabelle 13

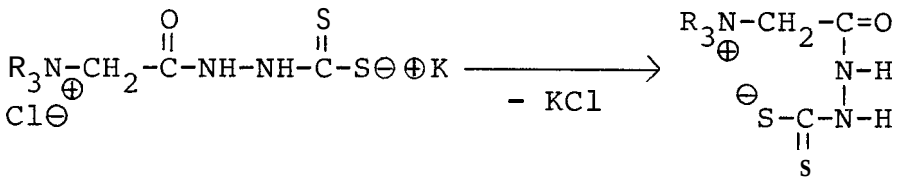


-R	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
	212	150 (Z.)	85
$-O-CH_2-CH_3$	205		72
	213	64 (Z.)	68

Die Verbindungen waren existent und ließen sich spektroskopisch eindeutig den obigen Strukturen zuordnen. Infolge der bereits bekannten Zerfallsreaktion waren sie jedoch recht instabil. Der Einfluß des N^2-Acylrestes auf die Basizität des N^1-Stickstoffatoms war nur schwach. Das phenylsubstituierte Derivat (212) bildete durch Schwefel-



kohlenstoff-Abspaltung N,N´-Dibenzoyl-hydrazin (214), die Kohlensäureester-Derivate [(205), (213)] thermolysierten, wie bereits weiter vorne beschrieben, zum cyclischen Addukt (203).
Eine ähnliche Labilität wäre auch von den entsprechenden Derivaten der eine Ammoniumfunktion enthaltenden Acethydrazide zu erwarten. Deren Darstellung wäre jedoch wegen der Wasserlöslichkeit von größerem Interesse. Eine Synthese solcher Verbindungen ist mir aber nicht gelungen, da bei der Herstellung der Dithiocarbazate (215) ein wasserunlösliches inneres Salz (216) entstand:



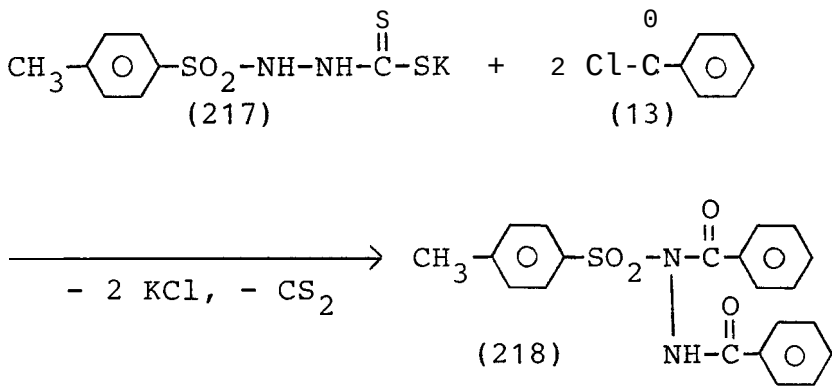
(215) (216)

Eine Alkylierung dieser Verbindungen ist zwar beschrieben [49], sie ließ sich jedoch nicht auf eine Acylierung übertragen.

---

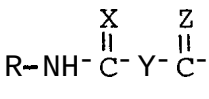
49) N.S. Park, Dissertation Hamburg (1981), S. 62

Analoge Versuche habe ich auch mit einem Sulfonsäure-hydrazid durchgeführt. Das Kalium-N^2-tosyldithiocarbazat (217) verhielt sich gegenüber einer Benzoylierung jedoch ungewöhnlich. Es entstand das N,N'-Dibenzoyl-toluolsulfonsäure-hydrazid (218):



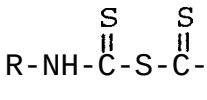
Carbamidsäure-carbonsäure-anhydride mit unterschiedlicher Thiosubstitution in der Anhydridstruktur

Nachdem in den vorstehenden Kapiteln der Einfluß von Strukturveränderungen der Substituenten an der Dithiocarbamidgruppe untersucht wurde, galten die folgenden Versuchsreihen der Frage, ob und in welcher Weise sich Variationen im Anhydrid-Strukturteil auswirken würden:



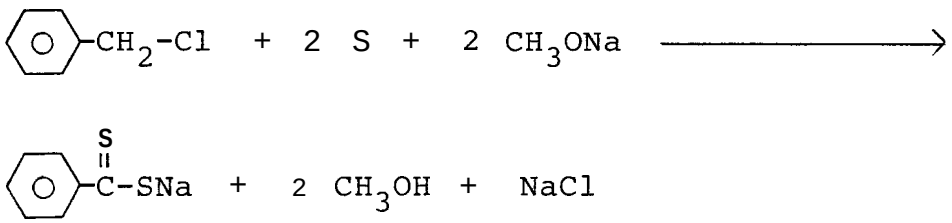
[X, Y und Z = 0 oder S] (219)

Würde man in der Anhydridstruktur alle Sauerstoffatome durch Schwefel ersetzen, so käme man zu den Anhydrosulfiden zwischen Dithiocarbamidsäuren und Dithiocarbonsäuren (220). Ich habe versucht, solche



(220)

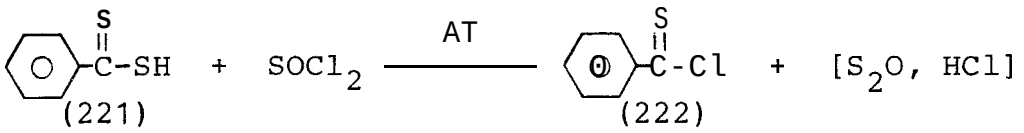
Verbindungen durch Addition von Dithiobenzoesäure an Isothiocyanate zu synthetisieren. Die dafür benötigte Dithiobenzoesäure (221) kann auf mehrere Arten dargestellt werden. Ein neueres, von mir verwendetes Verfahren [50] liefert diese einfach und in guter Ausbeute über eine interessante, elementaren Schwefel verbrauchende Reaktion:



(221, Na-Salz)

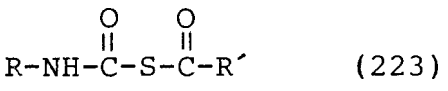
50) F. Becke und H. Hagen (BASF), D.B.P. 1,274,121 (1. Aug. 1968), C.A. 70, 3573v (1969)

Bei der Umsetzung der Dithiobenzoesäure mit Benzyl- bzw. Benzoyl-isothiocyanat konnte ich allerdings keine definierten Verbindungen isolieren. Der Ansatz enthielt, wie chromatografisch gezeigt werden konnte, sehr viele, kaum voneinander trennbare Substanzen. Neben den Ausgangsverbindungen und den möglichen Reaktionsprodukten sowie deren Zerfallsprodukten scheinen auch durch Redoxreaktionen der oxidations-empfindlichen Dithiobenzoesäure entstandene Substanzen vorgelegen zu haben.
Schließlich wurde versucht, auf einem anderen Weg zu den gesuchten Verbindungen zu kommen. Aus der Dithiobenzoesäure (221) wurde das Thiobenzoylchlorid (222) dargestellt [51] und dann mit Natrium-N-benzyl-



dithiocarbamat zur Reaktion gebracht. Auch auf diese Weise konnte ich jedoch nicht zu dem gesuchten Derivat gelangen.

Die Erfolge bei der Anlagerung von Thiosäuren an Isothiocyanate regten dazu an, analoge Reaktionen auch mit Isocyanaten durchzuführen, um dabei Verbindungen der Struktur (223) zu erhalten:

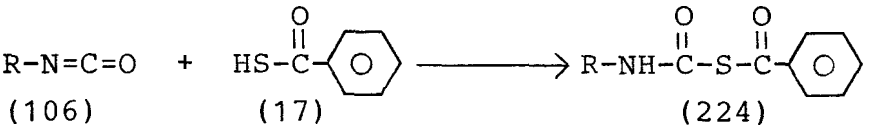


Diese Thioanhydride sind natürlich keine Transportformen für Isothiocyanate oder überträger von Thiocarbamoylresten mehr: als Oxo-Analoge der bisherigen

---

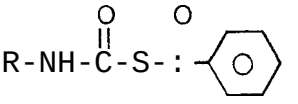
51) H. Staudinger und J. Siegwart, Helv.chim.Acta 3, 824 (1920)

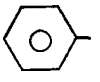
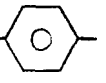
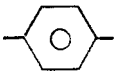
Verbindungen erschien ihr Studium jedoch von Interesse. Zunächst habe ich einfache Isocyanate (106) unter schonenden Bedingungen mit Thiobenzoesäure umgesetzt und dabei die gemischten Anhydride (224) isoliert:



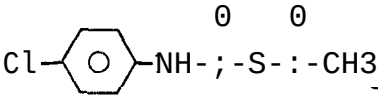
Folgende Derivate habe ich dargestellt:

Tabelle 14



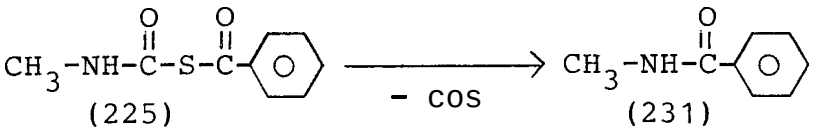
R-	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
CH_3-	225	63	92
CH_3-CH_2-	226	40 (Z.)	86
	227	90 (Z.)	93
Cl- 	228	(183)	96
CH_3- 	229	93	88

Unter Verwendung von Thioessigsäure wurde auch noch das Anhydrid (230) hergestellt:



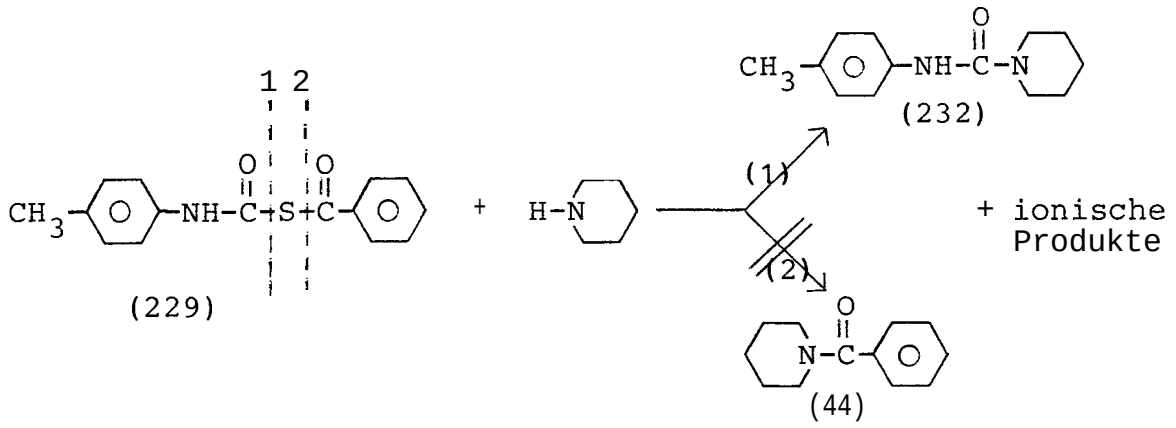
(230)

Der thermische Zerfall dieser Substanzen folgte wieder dem schon beschriebenen Mechanismus: unter Kohlenoxisulfid-Abspaltung entstanden die Benzamide, z.B.:

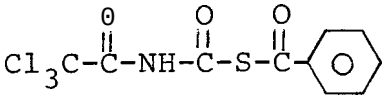


Erstaunlich war jedoch, daß die beiden N-Alkyl-Derivate [(225), (226)] derart instabil waren, daß eine exakte Elementaranalyse nicht durchgeführt werden konnte. Dieses Ergebnis war deshalb unerwartet, weil der Carbamoyl-Stickstoff dieser Verbindungen eigentlich weniger nucleophil sein müßte als der Thiocarbamoyl-Stickstoff der aus Isothiocyanaten hergestellten analogen Substanzen, die jedoch länger haltbar waren. Eine eingehende Interpretation der Infrarotspektren legte folgende Erklärung nahe: Bei den Thioanalogen hatte ich bereits vermutet, daß die Thiocarbamoylstruktur in der SH-tautomeren Form vorliegt, da keine N-H-Banden beobachtet wurden. In der hier vorliegenden Carbamoylstruktur scheint die Tendenz zu einer solchen Tautomerie geringer zu sein, die N-H-Bande trat im Infrarotspektrum erwartungsgemäß auf. Ich vermute, daß die verschiedenartige Hybridisierung des Stickstoffes für die Unterschiede in der Stabilität verantwortlich ist. Die aromatisch substituierten Derivate zeigten wiederum eine höhere Stabilität - auch die N-H-Bande trat im Spektrum nicht mehr auf und es ist an eine Bevorzugung der tautomeren Form wegen Konjugationsmöglichkeit mit dem Benzolring zu denken. Dieser Einfluß ist so stark, daß sich einzelne Derivate sogar umkristallisieren ließen.

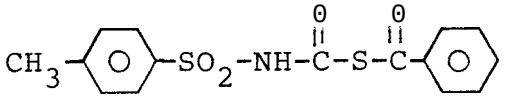
Ich habe auch in dieser Substanzgruppe Zersetzungsversuche mit Piperidin durchgeführt:



Das Anhydrid (229) wurde in Position 1 gespalten. Exemplarisch konnte ich die fast quantitative Entstehung des N-(4-Methyl-phenyl)-N´,N´-(1,4-pentano)-harnstoffes (232) dünnschichtchromatografisch und durch Umsetzung und Aufarbeitung eines größeren Ansatzes beweisen.
In dieser Substanzgruppe sollte durch Einführung elektronenziehender Substituenten am Stickstoffatom eine weitere Stabilisierung gegen den thermischen Zerfall möglich sein. Deshalb wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:



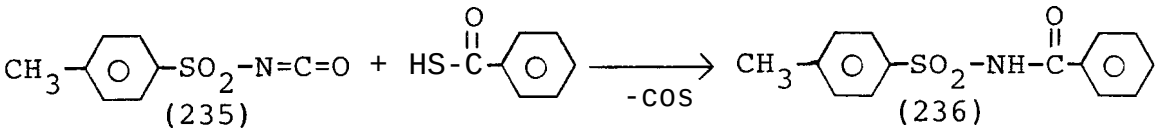
(233)



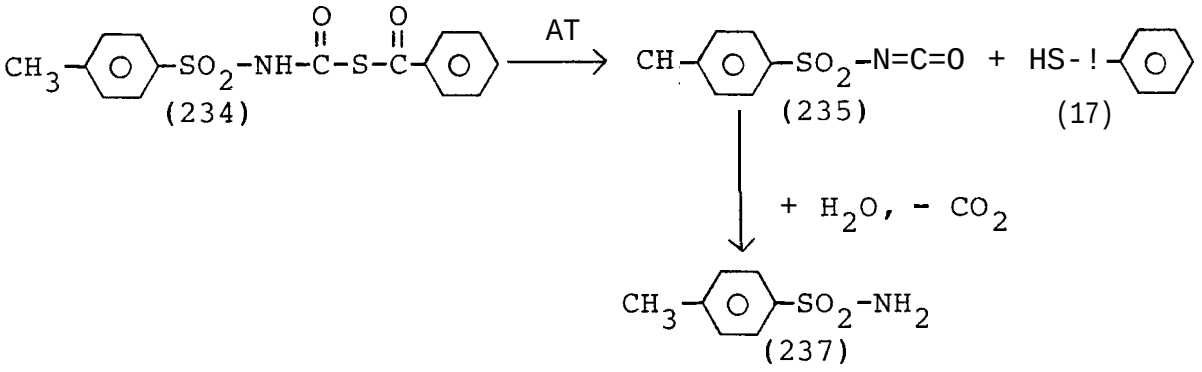
(234)

Die Reaktion zwischen dem äußerst reaktiven Acyl- bzw. Sulfonyl-isocyanat und Thiobenzoesäure war so heftig, daß unter sehr schonenden Bedingungen (Eiskühlung, niedrigsiedendes Lösungsmittel, tropfenweise Zugabe der Reaktionspartner) gearbeitet werden mußte. Ohne Kühlung entstand wegen des exothermen

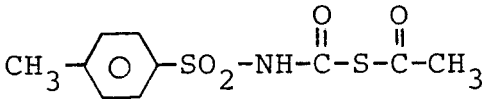
Verlaufes direkt das Thermolyseprodukt (236):



Führte ich jedoch mit der analysenreinen Substanz (234) einen Stabilitätsversuch in siedendem Tetrachlorkohlenstoff durch, so konnte ich auch nach mehreren Stunden dieses Zerfallsprodukt (236) dünnschichtchromatografisch nicht nachweisen. Ursache hierfür war wahrscheinlich wieder eine thermoreversible Dissoziation zu den Ausgangssubstanzen, wodurch eine Abspaltung von Kohlenoxisulfid nicht stattfinden konnte. Ein weiteres Indiz dafür war auch die Bildung von 4-Methyl-benzolsulfonsäureamid (237) bei nicht erfolgtem Feuchtigkeitsausschluß während dieses Stabilitätstests:

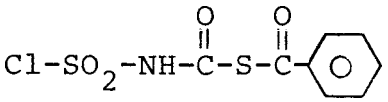


Auch Thioessigsäure konnte ich an das Tosyl-isocyanat zu einer hinreichend stabilen Substanz (238) addieren:



(238)

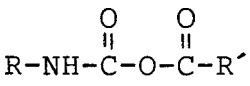
Ferner entstand aus Chlorsulfonyl-isocyanat (239) mit Thiobenzoesäure das erwartete Produkt (240),



(240)

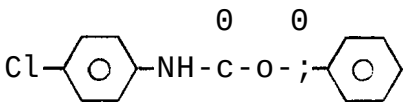
das jedoch äußerst hydrolyseempfindlich war. Obwohl es in nahezu quantitativer Ausbeute entstand und ein eindeutiges Infrarotspektrum ergab, ließen sich keine reproduzierbaren Schmelzpunkt- oder Analysenwerte ermitteln.

Wegen ihrer gegenüber Isothiocyanaten höheren Reaktivität lassen sich an Isocyanate auch Carbonsäuren addieren. Es entstehen dabei die schwefelfreien Anhydride zwischen Carbamidsäuren und Carbonsäuren (24 1):

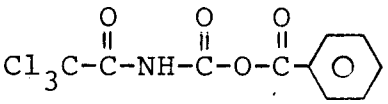


(241)

Ich habe nur die beiden aufgeführten Substanzen exemplarisch dargestellt, zumal sich bereits eine



(242)



(243)

Reihe von Veröffentlichungen [52), 53), 54), 55)] mit diesen Verbindungen beschäftigt hat. Auch diese Derivate zerfielen bei thermischer Beanspruchung durch Kohlendioxid-Elimination zu den entsprechenden Amiden.

---

52) C. Naegeli und A. Tyabji, Helv.chim.Acta 17, 931 (1934)

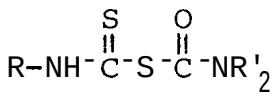
53) H.R. Kricheldorf und E. Leppert, Makromolekulare Chem. 167, 47 (1973)

54) S. Motoki et al., Bull.chem.Soc.Japan 47 (3), 775 (1974)

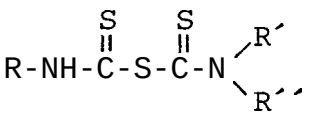
55) P. Babusiaux et al., Liebigs Ann. Chem. (1976), 487

Thioanhydride aus Dithiocarbamidsäuren und Carbamidsäuren sowie aus zwei Molekülen Dithiocarbamidsäuren (Thiuramsulfide)

Zum Abschluß dieser Arbeit über Thioanhydride von Dithiocarbamidsäuren habe ich mich schließlich mit den gemischten Anhydriden aus Dithiocarbamidsäuren und Carbamidsäuren (244) und den sogenannten Thiuramsulfiden (245) beschäftigt:

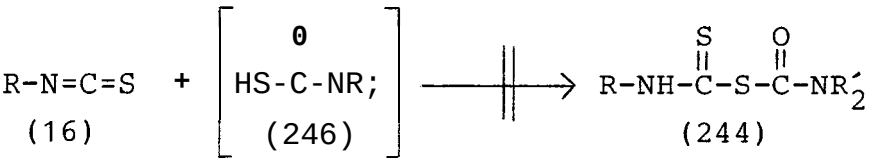


(244)



(245)

Aus der ersten Reihe sind einige N-tetrasubstituierte Derivate mit zum Teil interessanten pharmakologischen Eigenschaften (periphere und zentrale Cholinesterase-Hemmung) beschrieben [56]. über N-trisubstituierte Derivate scheint dagegen nichts bekannt zu sein. Von den beiden möglichen Synthesewegen zu diesen Verbindungen scheidet die Anlagerung von Thiocarbamidsäuren (246) an Isothiocyanate aus, weil freie Thiocarbamidsäuren nicht darstellbar und ihre Salze nicht additionsfähig sind:

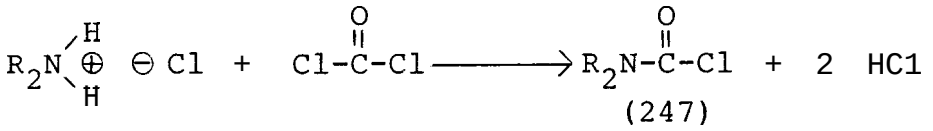


Dagegen war die Darstellung der gesuchten Verbindungen durch eine Acylierungsreaktion erfolgreich. Die dafür benötigten Carbamoylchloride (247) habe ich aus sekundären Aminen und einem Überschuß an Phosgen hergestellt [57];

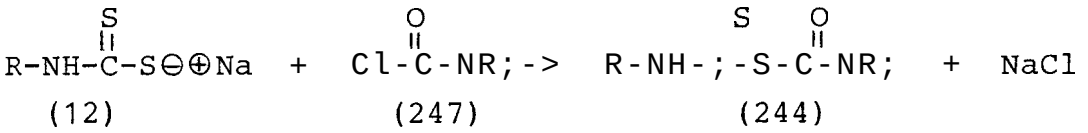
---

56) G. D. Thorn und R. A. Ludwig, The Dithiocarbamates and Related Compounds, Elsevier, Amsterdam (1962), S. 169ff.

57) H. Erdmann und P. Huth, J. prakt. Chem. 56 (2), 7 (1897)

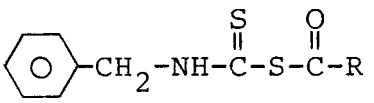


Sie wurden dann mit dithiocarbamidsauren Salzen (12) umgesetzt:



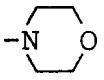
Auf diese Weise habe ich die folgenden Verbindungen erhalten:

Tabelle 15

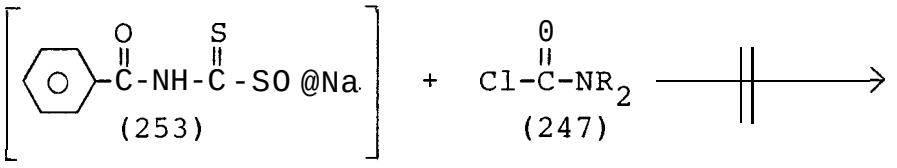


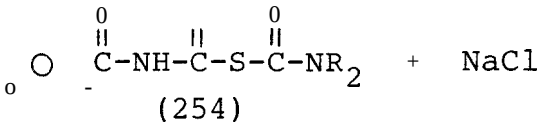
-R	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
$-N(CH_3)_2$	248	71	79
-N(C6H5)2	249	129	50
$-N_3$	250	80	25

Fortsetzung Tabelle 15

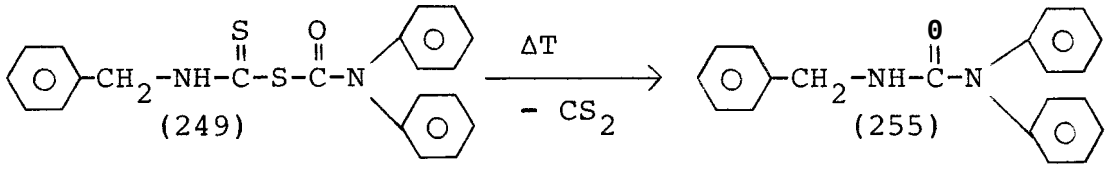
$-N_3$	251	58	51
	252	79	51

Entsprechende N-Benzoyl-Derivate (254) konnten nicht synthetisiert werden, da das N-Benzoyl-dithiocarbamat (253) nicht darstellbar ist:

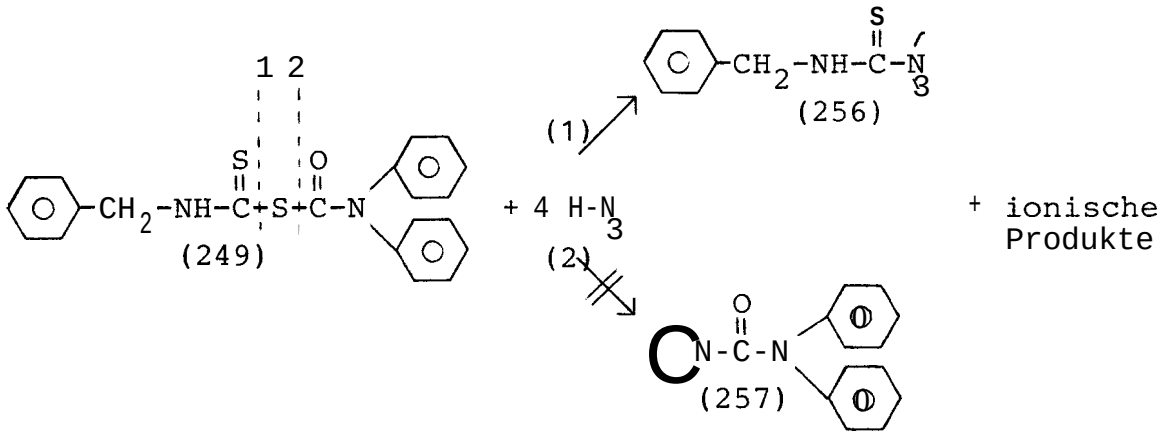




Die dargestellten Verbindungen zeigten eine unterschiedliche Stabilität. So konnte das N,N-Dimethyl-Derivat (248) unzersetzt aus Ethanol, das N,N-Diphenyl-Derivat (249) sogar aus 1,4-Dioxan umkristallisiert werden. Die heterocyclischen Derivate [(250),(251), (252)] ließen sich dagegen zwar einwandfrei charakterisieren, doch bereitete ihre Elementaranalyse Schwierigkeiten, da sie innerhalb eines Tages bereits Schwefelkohlenstoff abspalteten. Das N,N-Diethyl- und das N,N-Dibenzyl-Derivat waren nicht faßbar.
Der Zerfall unter Hitzeeinwirkung verlief wieder nach dem schon mehrfach erwähnten Mechanismus; durch Schwefelkohlenstoff-Abspaltung entstanden Harnstoffe, z.B.:

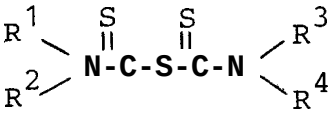


Einen Unterschied zu ähnlichen Verbindungen ergab die Einwirkung des Nucleophils Piperidin auf diese Substanzen:



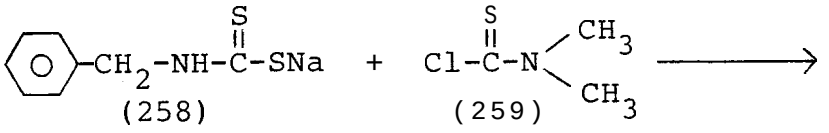
Es entstand bei Einsatz eines Überschusses an Piperidin lediglich der substituierte Thioharnstoff (256), nicht dagegen der substituierte Harnstoff (257). Dieses Ergebnis konnte ich dünnschichtchromatografisch und präpativ-gravimetrisch eindeutig belegen. Das bedeutet, die Anhydridstruktur wird bei diesen Substanzen nur in Position 1 gespalten.

Auch in der Reihe der Thioanhydride aus zwei Molekülen Dithiocarbamidsäure (245), die allgemein als

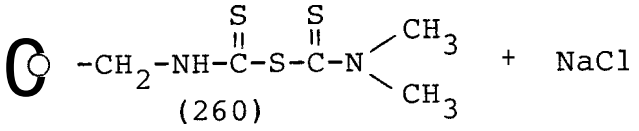


(245)

Thiuramsulfide bezeichnet werden, sind in der Literatur nur die N-tetrasubstituierten Derivate als stabil beschrieben [58]. Dies bestätigte sich, als ich versuchte, analog zu der eben beschriebenen Reaktion ein N-trisubstituiertes Derivat (260) aus Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat (258) und N,N-Dimethyl-thiocarbamoyl-Chlorid (259) zu erhalten:

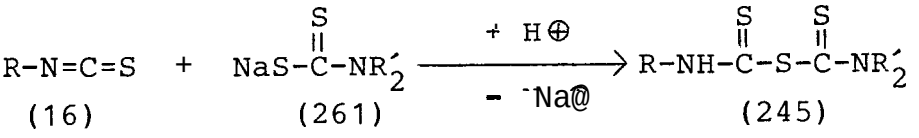


(258) (259)



(260)

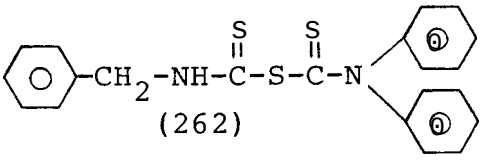
Das so dargestellte N-Benzyl-N',N'-dimethyl-Derivat (260) ließ sich zwar eindeutig identifizieren, erwies sich aber bei der Isolierung als so labil, daß ich nach einem schonenderen Weg zur Darstellung weiterer Verbindungen gesucht habe.
Dazu bot sich theoretisch die Anlagerung von in situ aus dithiocarbamidsauren Salzen (261) freigesetzten Dithiocarbamidsäuren an Isothiocyanate an:



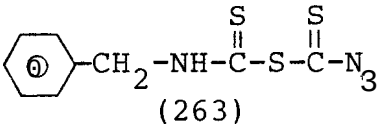
(16) (261) (245)

58) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 850, Stuttgart (1955)

Dazu habe ich in einem Zweiphasensystem aus Wasser mit darin gelöstem Dithiocarbamat und Petrolether, in dem das Isothiocyanat gelöst vorlag, gearbeitet. Unter kräftigem Rühren wurde die verdünnte Säure zugetropft. Die entstehende Dithiocarbamidsäure mußte nur kurze Zeit beständig sein, um die Phasengrenzfläche zu permeieren und mit dem Isothiocyanat zu reagieren. Wie die durchgeführten Versuche lehrten, ist diese Reaktion nur dann zu realisieren, wenn die als Salz eingesetzte Dithiocarbamidsäure in freier Form nicht sofort zerfällt. Dies ist bei der N,N-Diphenyl-dithiocarbamidsäure und der Pyrrolidin-N-dithiocarbonsäure der Fall. Mit Benzyl-isothiocyanat wurden die folgenden beiden Verbindungen dargestellt:



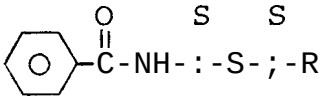
(262)

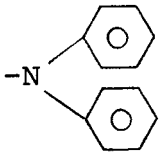


(263)

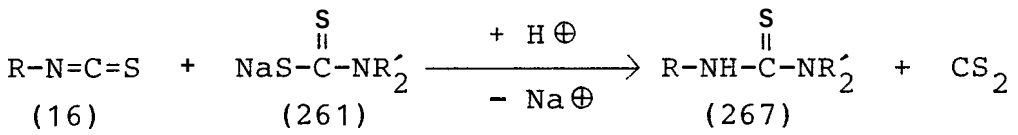
Auch mit Benzoyl-isothiocyanat war die Umsetzung erfolgreich, wenn die genannten Dithiocarbamidsäuren oder die unsubstituierte Dithiocarbamidsäure eingesetzt wurden. Erhalten habe ich die folgenden Derivate:

Tabelle 16

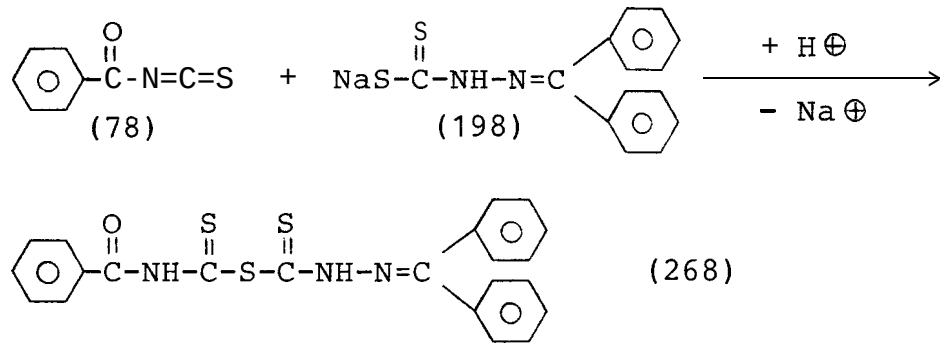


-R	Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
	264	128	73
	265	50	48
$-NH_2$	266	67 (Z.)	16

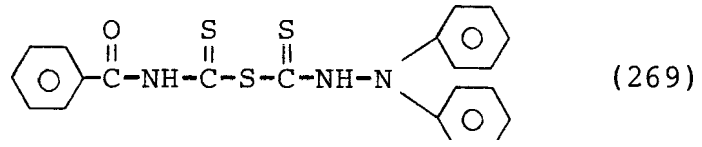
Mit den Salzen anderer einfacher Dithiocarbamidsäuren blieben die Versuche auch unter Kühlung ohne Erfolg. In diesen Fällen konnten nur die entsprechenden Thioharnstoffe (267) isoliert werden, deren Entstehung am einfachsten mit dem Zerfall der gebildeten freien Säure und der Addition des dabei entstehenden sekundären Amins an das Isothiocyanat zu erklären ist:



Analog dazu habe ich auch Dithiocarbazate eingesetzt. Bei der Umsetzung des Natrium-N^2,N^2-(diphenylmethyliden)-dithiocarbazates (198) entstand das gesuchte Thioanhydrid (268):

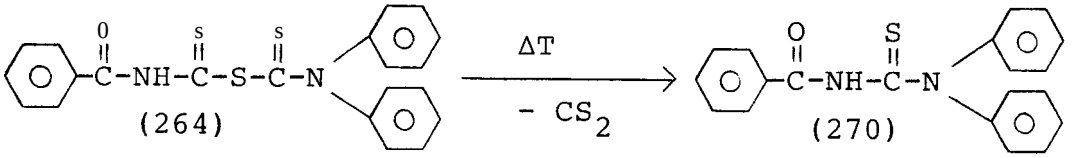


Das entsprechende Thioanhydrid (269) aus Natrium-N^2,N^2-diphenyl-dithiocarbazat (194) war nicht faßbar. Da die intermediär entstehende N^2,N^2-Diphenyl-dithiocarbazinsäure jedoch als relativ beständig bekannt ist [59], darf wohl angenommen werden, daß das Thioanhydrid (269) zwar primär entsteht, dann aber schnell weiter zerfällt.

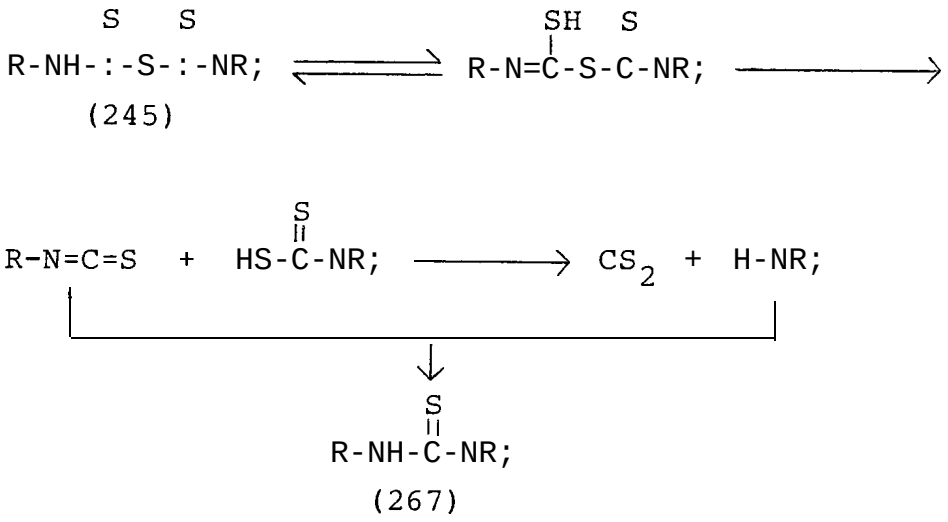


59) R. Stahel, Liebigs Ann. Chem. 258, 242 (1890)

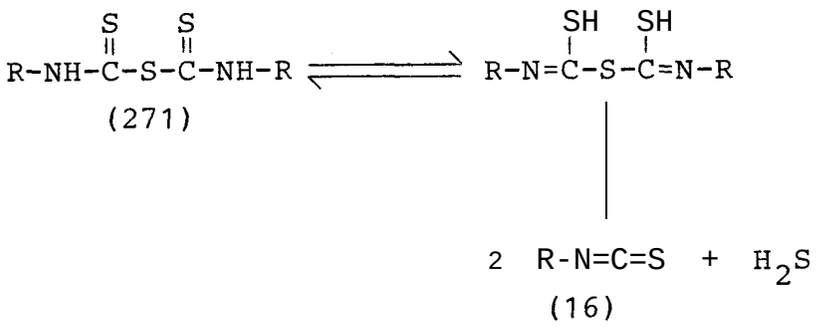
Die wenigen dargestellten N-trisubstituierten Thiuramsulfide zeigten die erwartete Labilität. Sie zerfielen innerhalb weniger Tage unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff zu substituierten Thioharnstoffen (bzw. Thiosemicarbaziden). An einer ausgewählten Substanz (264) habe ich den Zerfall verfolgt und das Zerfallsprodukt (270) durch eine Gegensynthese eindeutig identifiziert:



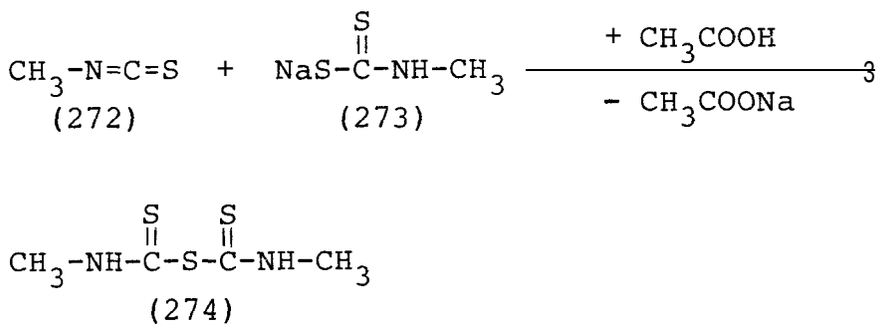
Die Ergebnisse zeigen, daß auch in dieser Reihe der Zerfall möglicherweise über den bereits beschriebenen Mechanismus erfolgt. Der Einfluß einer N-Acyl-Gruppe scheint hier jedoch nur von geringer Bedeutung zu sein, zumal das neu in die Struktur eingefügte zweite Stickstoffatom an einem entsprechenden Zerfallsmechanismus beteiligt sein kann, der nicht durch die Acylierung des anderen N-Atomes beeinflußt wird. Der Befund, daß die N-trisubstituierten Thiuramsulfide unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff in Thioharnstoffe übergehen, läßt sich auch so deuten, daß die Reaktion über eine intermediäre Bildung von Isothiocyanaten verläuft:



Dieser Zerfallsmechanismus würde eine Analogie zum Verhalten der N,N´-disubstituierten Thiuramsulfide (271) bedeuten, die nach Angaben der Literatur [60] schon beim Versuch ihrer Darstellung in Isothiocyanate und Schwefelwasserstoff zerfallen:



Immerhin ist jedoch im Jahr 1959 die Gewinnung des N,N´-Dimethyl-thiuramsulfids (274) aus Methylisothiocyanat (272) und Natrium-N-methyl-dithiocarbamat (273) unter Zusatz von Essigsäure beschrieben worden [61]:



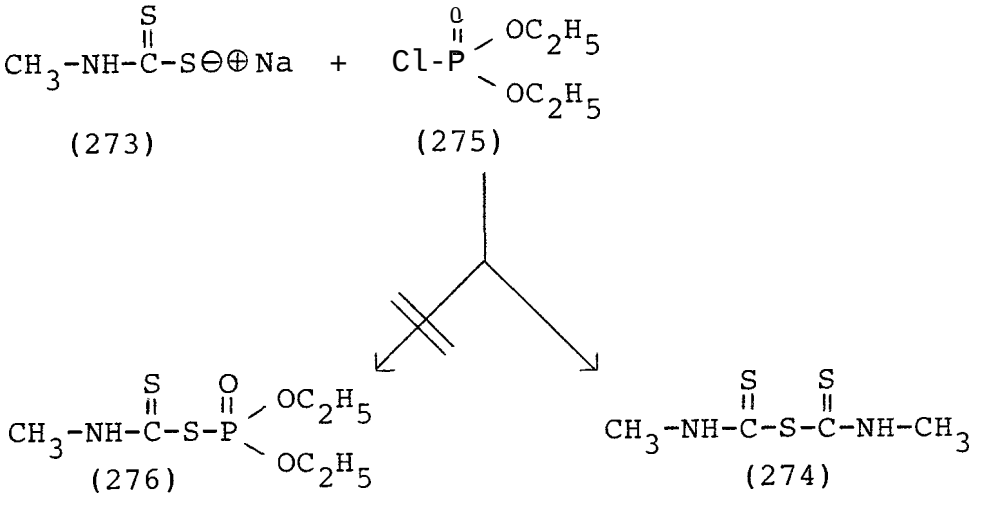
Es soll sich um eine Substanz handeln, die auch in festem Zustand in Methylisothiocyanat und Schwefelwasserstoff zerfällt. Offenbar konnte die obige Synthese nicht auf andere Dithiocarbamate übertragen werden, was meinen Erfahrungen in der Reihe *der* N-trisubstituierten Derivate entspricht.

---

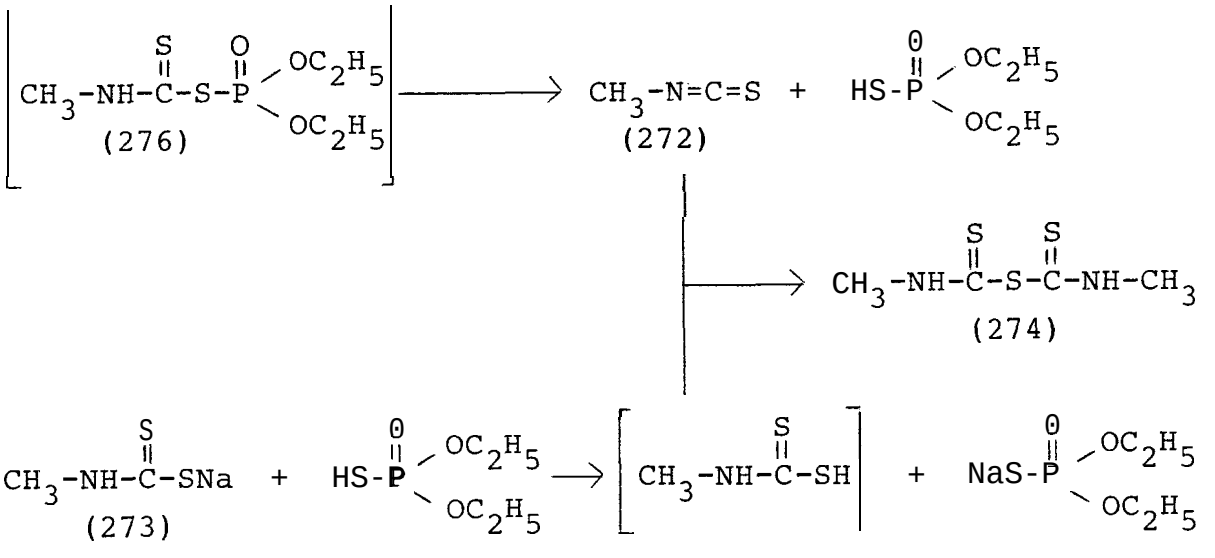
60) J. v. Braun und F. Stechele, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2275 (1903)

61) F. D´Angeli und A. Iliceto, Gazz. chim. ital. 89, 2095 (1959)

In nicht erwarteter Weise erhielt ich das N,N´-Dimethyl-thiuramsulfid (274) bei dem Versuch, aus Natrium-N-methyl-dithiocarbamat (273) und Phosphorsäure-diethylester-Chlorid (275) das gemischte Anhydrid (276) herzustellen:

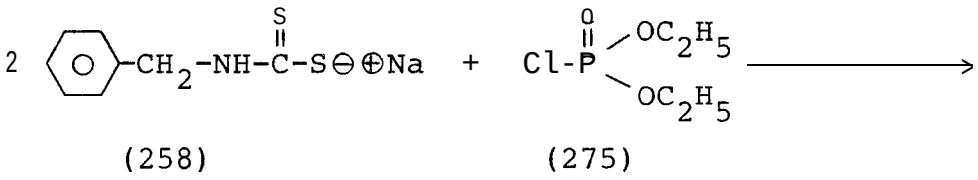


Die Bildung des Thiuramsulfids (274) kann durch folgende Reaktionen aus dem zunächst gebildeten Anhydrid (276) erklärt werden:

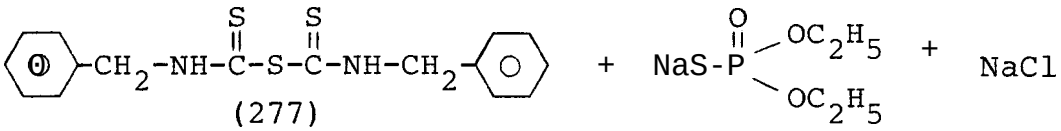


Die auf diese Weise dargestellte Substanz (274) war identisch mit der bereits beschriebenen [61] Verbindung.

Auch mit Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat (258) habe ich eine entsprechende Reaktion durchführen können:

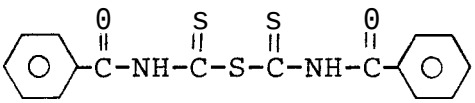


(258) (275)



(277)

Das so erhaltene N,N´-Dibenzyl-thiuramsulfid (277) zerfiel ebenfalls innerhalb kurzer Zeit in Benzylisothiocyanat und Schwefelwasserstoff.
Beim analogen Versuch mit Natrium-N-phenyl-dithiocarbamat konnte nur N,N´-Diphenyl-thioharnstoff isoliert werden.
Ausgehend von den bisherigen Erfahrungen über die stabilisierende Wirkung von Acyl-Substituenten habe ich schließlich versucht, das N,N´-Dibenzoylthiuramsulfid (278) darzustellen:



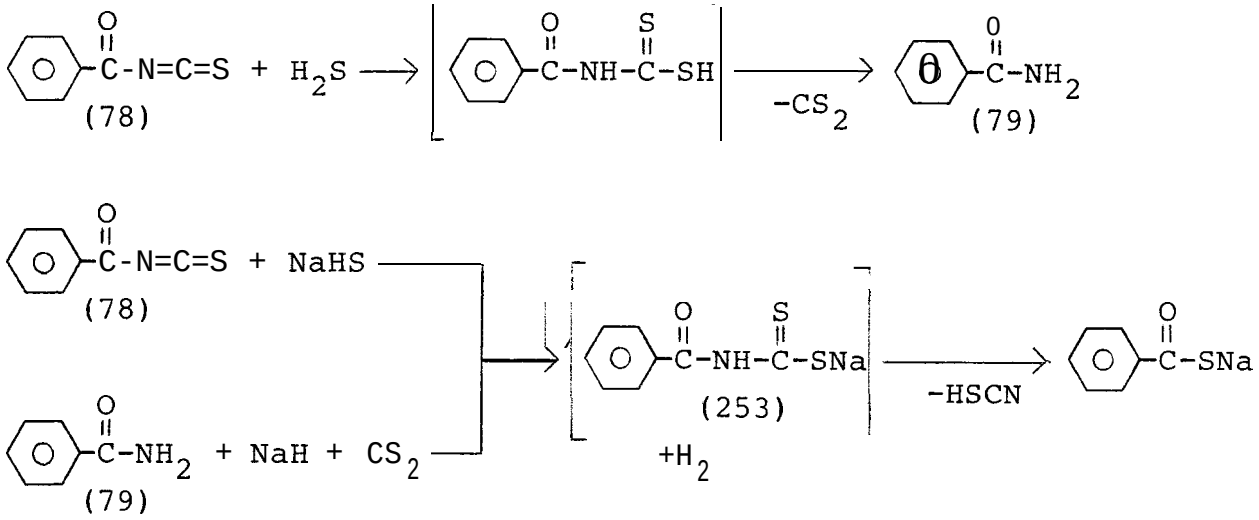
(278)

Diese Verbindung ist zwar in einem Referateorgan zitiert [62], bei Durchsicht der Originalliteratur [63] stellte sich jedoch heraus, daß es sich um eine unrichtige Wiedergabe handelte.
Auch ich konnte die Substanz (278) nicht erzeugen, obgleich ich zahlreiche Syntheseversuche unternommen habe. Eine Schlüsselstellung kam dabei der Benzoyldithiocarbamidsäure oder derem Natriumsalz (253) zu,

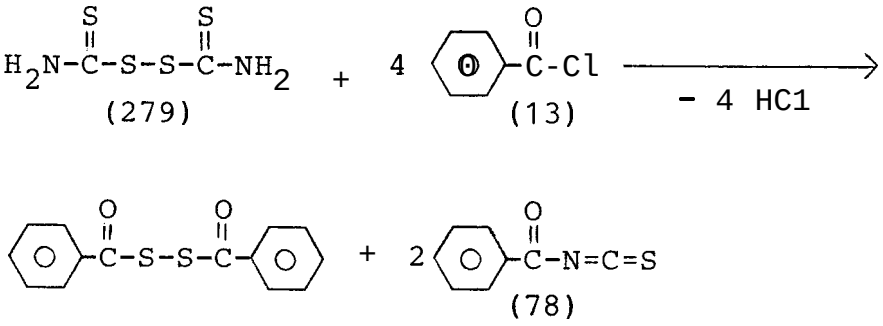
---

62) C. A. 55, 22702i (1959)
63) H. Werres und E. A. Pieroh (Schering AG), D.B.P. 1,080,347 (21. April 1960)

deren weitere Umsetzung zur gewünschten Verbindung auf verschiedenen Wegen (wie Anlagerung an Benzoylisothiocyanat oder Darstellung des entsprechenden Thiuramdisulfids mit folgender Entschwefelung) denkbar erschien. Alle Versuche zur Gewinnung der Säure oder ihres Natriumsalzes führten jedoch nur zu Ausweichreaktionen, z.B.:



Auch der Weg über eine nachträgliche Benzoylierung des bekannten unsubstituierten Thiuramdisulfids (279) war erfolglos:

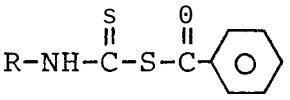


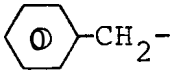
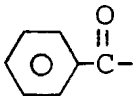
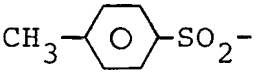
Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß das Gebiet der Thiurammonosulfide im Vergleich zu anderen Thioanhydriden von Dithiocarbamidsäuren für die Ziele dieser Arbeit kaum von Interesse ist.

Antimikrobielle Wirksamkeit ausgewählter Verbindungen

Mikrobiologische Tests habe ich nur mit wenigen der dargestellten Verbindungen durchgeführt, um eine Übersicht zu erhalten.
Dabei wurde überprüft, bei welchen Konzentrationen die Substanzen fähig waren, die Kahmbildung der relativ empfindlichen Hefe Candida krusei in einem flüssigen Nährmedium zu hemmen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 17



R-	Nr.	MHK [ppm]
CH_3-	19	200
	25	100
	27	> 1000
$Cl_3C-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	61	800
	68	800
$CH_3-O-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	113	800
	168	1000

Bei diesen Untersuchungen traten zwei prinzipielle Schwierigkeiten auf:

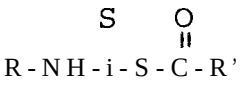
1. Wegen der Thermolabilität der Testsubstanzen ist sowohl bei der Herstellung der Verdünnungsreihen als auch während der Bebrütungsdauer wegen der unvermeidbaren Temperaturbelastung eine partielle Zersetzung nicht auszuschließen. Dadurch könnte die Konzentration der Substanz vermindert und damit der Bereich der feststellbaren Hemmkonzentration zu höheren Werten verschoben werden.

2. Wegen der Hydrophobie der Testsubstanzen muß mit einem Lösungsvermittler gearbeitet werden. Dieser besitzt eine eigene Hemmwirkung, die allerdings durch die Ermittlung von Blindwerten berücksichtigt wurde. Inwieweit die Solubilisierung die Verfügbarkeit der Testsubstanz verändert hat, ist äußerst schwer zu beurteilen.

Insgesamt gesehen müssen also die Ergebnisse sehr zurückhaltend beurteilt werden, sie zeigen aber, daß grundsätzlich eine antimycotische Wirksamkeit vorliegt, die durch Variation der Substituenten am Carbamoyl-Stickstoffatom beeinflußbar ist.

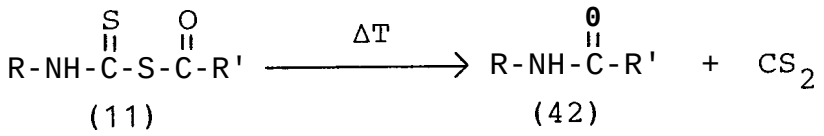
Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Dissertation sind gemischte Anhydride zwischen Dithiocarbamidsäuren und Carbonsäuren (11) sowie damit verwandte Verbindungstypen:

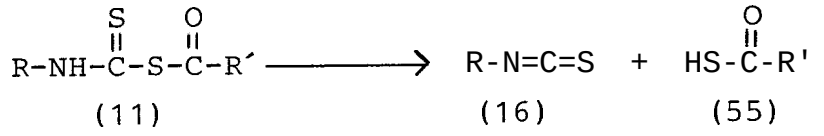


(11)

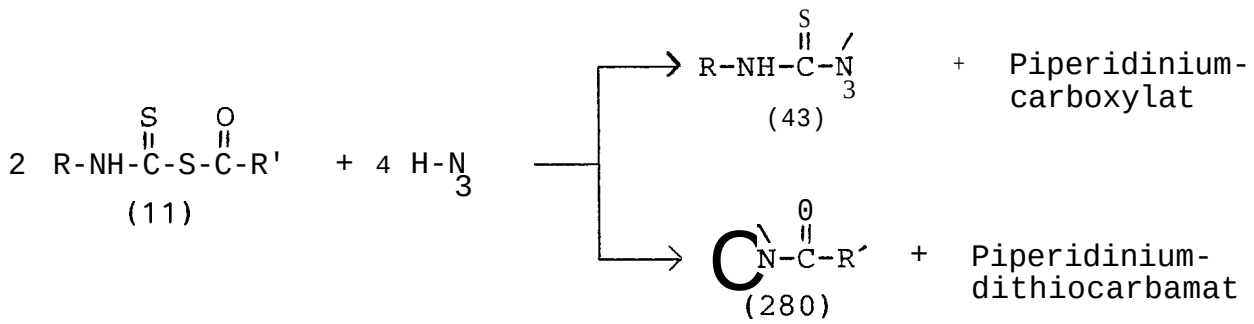
Aus dieser Gruppe sind in der Literatur nur wenige Substanzen beschrieben, was vor allem mit ihrer thermischen Labilität zu begründen ist, die sich in einer intramolekularen Umacylierung unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff und Bildung entsprechend substituierter Amide (42) äußert:



Zunächst habe ich eine Reihe bekannter und neuer, am Stickstoffatom einfach aliphatisch oder aromatisch substituierter Anhydride (11) dargestellt und an ihnen die Synthesemethoden optimiert, den thermischen Zerfall studiert sowie die Reaktivität gegenüber Nucleophilen untersucht. Letztere Eigenschaft bedingt das pharmakologische Interesse an diesen Verbindungen, die als Transportformen oder Prodrugs für Isothiocyanate (16) aufgefaßt werden können, wobei die Thiocarbonsäure (55) als leicht abspaltbare Abgangsgruppe den Carrier-Molekülteil darstellt:



Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß die Anhydride (11) als Transportformen zweiter Art mit Nucleophilen reagieren, d.h. nicht über freigesetztes Isothiocyanat (16), sondern direkt im Sinne einer bimolekularen Substitutionsreaktion. Ich konnte dabei zeigen, daß neben der Thiocarbamoylierung (43) des Nucleophils (Testsubstanz: Piperidin) gleichberechtigt auch eine Acylierung (280) auftritt:



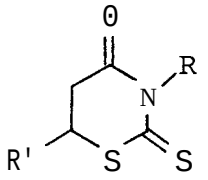
Ausgehend von den so gewonnenen Erkenntnissen habe ich verschiedene Hypothesen aufgestellt, wie eine erhöhte thermische Stabilität ohne Verlust der Reaktivität gegenüber Nucleophilen erreicht werden könnte, und diese in den folgenden Kapiteln überprüft.
Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1. Bereits in der Reihe der einfach substituierten Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydride (14) konnte ich durch die Einführung zusätzlicher, elektronegativer Atome in die Substituenten eine deutliche Stabilisierung erreichen. Während es sich beispielsweise bei dem N-Phenyl-Derivat (27) noch um eine bereits bei Raumtemperatur leicht zersetzliche Verbindung handelt, gelangte ich über die N-mono- und -dichlor-phenyl-substituierten Substanzen mit mittlerer Stabilität schließlich zum N-Trichlor-phenyl-Derivat (36), welches

sich unzersetzt aus siedendem Dichlormethan umkristallisieren läßt.

2. Der Versuch, durch Einfügung räumlich sperriger Reste am Stickstoffatom die Umacylierung zu behindern, führte nicht zu dem gewünschten Erfolg. Der Sterische Effekt war entweder so schwach, daß er von ungünstigen elektronischen bei weitem überkompensiert wurde [z.B. bei tert.-Butyl-Substitution (24)], oder er wirkte sich bereits bei der Synthese der Anhydride (z.B. bei Triphenylmethyl-Substitution) oder sogar schon der der Vorstufen (z.B. bei 2,6-Dichlorphenyl-Substitution) als Behinderung der Darstellung aus.

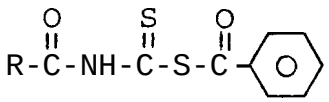
3. Die Annahme, durch Integration der Anhydridstruktur in ein fünf- oder sechsgliedriges Ringsystem eine Stabilisierung zu erreichen, findet ihre Bestätigung in einer Reihe literaturbekannter Fünfringe dieser Art. Bei dem Experiment, derartige Sechsringe über eine intramolekulare Addition aus Anhydriden mit einem 2,3-ungesättigten Carbonsäurerest herzustellen, ergaben sich jedoch nicht die gesuchten 6-Oxo-, sondern 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine (49), die zwar stabil sind, aber nicht mehr zu den behandelten Anhydriden gehören:



(49)

4. Als sehr brauchbar hingegen erwies sich die Idee, durch stark elektronegative Substituenten die Basizität des Carbamoyl-Stickstoffatomes

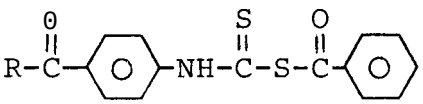
zu vermindern und dadurch die intramolekulare Wechselwirkung zu inhibieren. Sie führte mich zu bisher unbekannten Substanzreihen, die sich tatsächlich durch eine erhöhte thermische Stabilität auszeichnen. Die Schwefelkohlenstoff-Abspaltung ist derart eingeschränkt, daß bei einer Temperaturbelastung eher eine thermoreversible Dissoziation in Isothiocyanat und Thiocarbonsäure auftritt. Die Reaktivität gegenüber Piperidin blieb hingegen unverändert erhalten.
Im einzelnen habe ich Verbindungen mit verschiedensten aliphatischen und aromatischen N-Acyl-Gruppen (53) synthetisiert:



(53)

5. Durch Einführung weiterer Heteroatome in den Acylrest ließ sich die Variationsbreite beträchtlich vergrößern. So habe ich N-Carbamoyl-, N-Alkoxicarbonyl- und N-Oxalyl-Derivate hergestellt. Die theoretische Möglichkeit, den Acylrest gegen einen Thioacyl- oder Imidoylrest auszutauschen, konnte nicht realisiert werden. Dasselbe gilt auch für N-Thiocarbamoyl- und N-Alkoxi-thiocarbonyl-Derivate, eine Alkylthio-carbonyl-Verbindung (118) hingegen war darstellbar.

6. Der stabilisierende Effekt einer Acylfunktion tritt nur noch geschwächt auf, wenn er phenylog auf das N-Atom einwirkt:

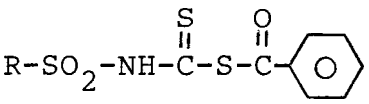


(137)

Bei derartigen Substanzen (137) eröffnete sich

die prinzipielle Möglichkeit der zusätzlichen Einbeziehung basischer Seitenketten, die zu einer Salzbildung fähig sind und die Hydrophilie der Verbindungen erhöhen könnten. Dabei traten jedoch grundsätzliche Darstellungsschwierigkeiten auf, die wahrscheinlich gerade auf diese Änderung der Löslichkeitsverhältnisse zurückzuführen sind. Ohne derartige Seitenketten konnte ich Verbindungen mit Keto- und Estergruppen darstellen, aber bei den Amid-, Formyl- und Carboxylderivaten blieb der Erfolg versagt.

7. Einen den Carbonylresten entsprechend starken Einfluß auf die Stabilität konnte ich auch mit Sulfonyl-Substituenten ermitteln:

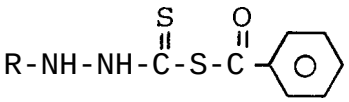


(161)

Auch in dieser Gruppe traten Probleme bei dem Versuch auf, phenyloge Substanzen zu erzeugen.

8. Phosphoranaloge Verbindungen ließen sich nicht darstellen. Die für die Synthese eingesetzten P-Isothiocyanate unterschiedlicher Oxidationsstufen reagierten zumeist pseudohalogenidartig, d.h. unter Abspaltung von Thiocyanat.

9. Dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydride (190) zeigten ein den Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydriden entsprechendes Verhalten:

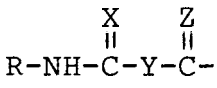


(190)

Sie sind sehr instabil, die auftretende Schwefelkohlenstoff-Abspaltung läßt sich durch elektro-

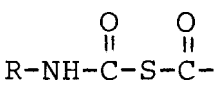
negative Substituenten am N^2-Stickstoffatom, soweit ich diese eingesetzt habe, nur wenig beeinflussen.

10. Die Variation der Anordnung von Sauerstoff- und Schwefelatomen in der Anhydrid-Struktur selbst

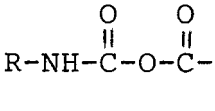


X, Y, Z = 0 oder S (219)

führte ebenfalls zu verschiedenen Verbindungsgruppen mit vergleichbaren Eigenschaften. Anhydrosulfide zwischen Dithiocarbamidsäuren und Dithiocarbonsäuren (220) ließen sich nicht darstellen, hingegen aber die beiden folgenden Strukturtypen [(223), (241)]:



(223)

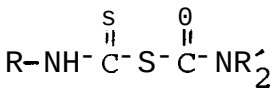


(241)

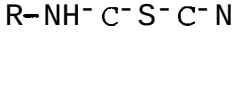
Es handelt sich zwar nicht mehr um Transportformen für Isothiocyanate, doch ließen sich vielfältige Analogien ermitteln. So zerfallen sie unter Kohlenoxisulfid-Abspaltung in Amide, was sich durch elektronenziehende Substituenten am N-Atom unterdrücken läßt. Piperidin spaltet die Anhydridstruktur bevorzugt auf der Seite der Carbamidsäure.

11. Auch die Änderung der Art des Carbonsäurerestes hat Einfluß auf die Zerfallsreaktion. Neben der Basizität des Carbamoyl-Stickstoffatoms spielt auch die Elektrophilie der Carbonylfunktion eine Schlüsselrolle. Durch Änderungen im Thiocarbonsäurerest konnte ich dies deutlich machen.

12. Schließlich habe ich den Carbonsäurerest durch Carbamidsäuren und Thiocarbamidsäuren ersetzt, wobei Thioanhydride zwischen Dithiocarbamidsäuren und Carbamidsäuren (244) bzw. Thiurammonosulfide (245) entstanden:



(244)



(245)

Diese Verbindungen sind äußerst instabil.
Der Versuch, aufgrund der vorangehenden Erfahrungen ein durch N,N´-Diacylierung stabilisiertes Thiurammonosulfid darzustellen, ist trotz verschiedener Synthesewege fehlgeschlagen.

13. Mikrobiologische Tests wurden nur mit wenigen Verbindungen zur groben Orientierung durchgeführt. Sie belegen, daß eine fungistatische Wirksamkeit vorliegt. Als Hindernis hat sich die extreme Wasserunlöslichkeit erwiesen.

Experimenteller Teil

Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeine Bemerkungen 114
Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (18) ... 116
N-Methyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (19) 117
N-Ethyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (20) 119
N-(2-Chlor-ethyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (21) 120
N-Allyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (22) 121
N-Cyclohexyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (23) 122
N-(1,1-Dimethyl-ethyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (24) 123
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (25) 124
N-(Diphenyl-methyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (26) 125
Versuch zur Darstellung des N-(Triphenyl-methyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids 126
Durchführung der Stabilitätsversuche 127
Durchführung der Zersetzungsversuche 128
N-Phenyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (27) 129
N-(2-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (28) 131
N-(3-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (29) 132
N-(4-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (30) 133
N-(2,4-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (31) 134

N-(3,4-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (32) 135
N-(2,3-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (33) 136
N-(3,5-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (34) 137
N-(2,5-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (35) 138
N-(2,4,5-Trichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (36) 139
Versuch zur Darstellung des N-(2,6-Dichlor-
phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrids 140
Versuch zur Darstellung des N-(2,6-Dimethyl-
phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrids 141
N-(2-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (37) 142
N-(3-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (38) 143
N-(4-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (39) 144
N-(1-Naphthyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (40) 145
N-Benzyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-
1,3-thiazin (50) 146
N-Benzyl-6-methyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-
1,3-thiazin (51) 147
N-Benzyl-4-oxo-6-phenyl-2-thioxo-tetrahydro-
1,3-thiazin (52) 148
N-Acetyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (58) 149
N-(Phenyl-acetyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (59) 150
N-(Chlor-acetyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (60) 151

N-(Trichlor-acetyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (61) 152
N-(2-Chlor-propionyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (62) 153
N-(3-Chlor-propionyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (63) 154
N-(2-Methyl-propionyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (64) 155
N-Acryloyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (65) 156
N-Crotonoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (66) 157
N-Cinnamoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (67) 158
Entstehung des 4-Oxo-6-phenyl-2-thioxo-
tetrahydro-1,3-thiazins (82) 159
Entstehung des N-(3-Phenyl-3-piperidino-propio-
nyl)-N´,N´-pentamethylen-thioharnstoffes..... 160
N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (68) 161
Entstehung des N-Benzoyl-thiocarbamidsäure-
ethyl-esters..... 162
N-(4-Chlor-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (69) 163
N-(4-Fluor-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (70) 164
N-(4-Nitro-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (71) 165
N-(4-Toluoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (72) 166
N-Anisoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (73) 167
N-(2-Furoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-
anhydrid (74) 168
N-(2-Thienoyl)-dithiocarbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (75) 169

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (86) 170
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-4-methyl-benzoesäure-anhydrid (87) 171
N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (88) 172
N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-4-methyl-benzoesäure-anhydrid (SS) 173
N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (90) 174
Versuch zur Darstellung des N-(Dimethyl-carb-amoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids 175
Versuch zur Darstellung des N-(Diethyl-carb-amoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids 176
N-(Diphenyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (100) 177
Entstehung des N-Benzoyl-N',N'-diphenyl-harnstoffes (101) 178
N-(Phenyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (107) 179
Entstehung des N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamid-säure-benzoesäure-anhydrids (log) 180
N-(Methoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (113) 181
N-(Ethoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (114) 182
N-(Phenoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (115) 183
N-(Ethylthio-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (118) 184
Entstehung des N-Benzoyl-N',N'-pentamethylen-harnstoffes (120) 185
N-(Ethoxi-oxalyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (127) 186
N-(Phenylamino-oxalyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (130) 187

Versuch zur Darstellung des N-Thiobenzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (134)... 188
Versuch zur Darstellung des N-(N´-Phenyl-benzimidoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (136)..... 189
N-(4-Acetyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (142)..... 190
N-(4-Benzoyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (143)..... 191
N-(Ethoxi-carbonyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (145)..... 192
Darstellung von phenylogen Acyl-isothiocyanaten, die mit Thiobenzoesäure nicht reagierten..... 193
Versuch zur Darstellung des N-(4-Carboxi-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids..... 197
Entstehung des Benzoxazin-Derivates (156) und des Benzothiazin-Derivates (157)..... 198
N-Benzolsulfonyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (167)..... 199
N-Tosyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (168)..... 200
N-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (169)..... 201
N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (180)..... 202
Darstellung von phenylogen Sulfonyl-isothiocyanaten, die mit Thiobenzoesäure nicht reagierten. 203
Versuch zur Darstellung des N-[N-(N-Butyl-carbamoyl)-sulfamoyl-phenyl]-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids..... 205
N^2,N^2-(Diphenyl-methyliden)-dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydrid (199)..... 206
2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (203)..... 207
(2-Mercapto-1,3,4-oxadiazolyl-2-methyl)-trimethyl-ammonium-Chlorid (207)..... 208

N-(2-Mercapto-1,3,4-oxadiazolyl-2-methyl)-pyridinium-Chlorid (208) 209
Piperidinium-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiolat) (209) 210
N^2-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydrid (212) 211
N^2-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-O-ethyl-kohlensäure-anhydrid (205) 212
N^2-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-O-phenyl-kohlensäure-anhydrid (213) 213
Entstehung des N,N´-Dibenzoyl-toluolsulfonsäure-hydrazids (218) 214
N-Methyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (225) 215
N-Ethyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (226) 216
N-Phenyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (227) 217
N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (228) 218
N-(4-Methyl-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (229) 219
N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (230) 220
N-(Trichlor-acetyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (233) 221
N-Tosyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (234) 222
Entstehung des N-Tosyl-benzoesäure-amides (236). 223
N-Tosyl-thiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (238) 224
N-Chlorsulfonyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (240) 225
N-(4-Chlor-phenyl)-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (242) 226

N-(Trichlor-acetyl)-carbamidsäure-
benzoesäure-anhydrid (243) 227
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N',N'-dimethyl-
carbamidsäure-anhydrid (248) 228
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N',N'-diphenyl-
carbamidsäure-anhydrid (249) 229
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-tetramethylen-
carbamidsäure-anhydrid (250) 230
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-pentamethylen-
carbamidsäure-anhydrid (251) 231
N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N',N'-(3-oxa-
1,5-pentano)-carbamidsäure-anhydrid (252) 232
N-Benzyl-N´,N´-dimethyl-thiuram-monosulfid (233) 233
N-Benzyl-N',N'-diphenyl-thiuram-monosulfid (262) 234
N-Benzyl-N´,N´-tetramethylen-thiuram-
monosulfid (263) 235
N-Benzoyl-N' ,N´-diphenyl-thiuram-
monosulfid (264) 236
N-Benzoyl-N' ,N´-tetramethylen-thiuram-
monosulfid (265) 237
N-Benzoyl-thiuram-monosulfid (266) 238
N-Benzoyl-N'-(diphenyl-methyliden-amino)-
thiuram-monosulfid (268) 239
N,N'-Dimethyl-thiuram-monosulfid (274) 240
N,N´-Dibenzyl-thiuram-monosulfid (277) 241
Durchführung der mikrobiologischen Tests 242

Allgemeine Bemerkungen

Falls eine im theoretischen Teil dieser Arbeit erwähnte Verbindung im Folgenden nicht aufgeführt ist, so erfolgte ihre Identifizierung dünnschicht-chromatografisch gegen authentische Vergleichs-Substanzen. Dies ist für die meisten Zerfalls- und Zersetzungsprodukte der Fall.

Bezüglich der Benennung der einzelnen Verbindungen habe ich mich in der Regel an die IUPAC-Nomenklatur gehalten. Wo es der Übersichtlichkeit wegen zweck-mäßig erschien, bin ich zugunsten von Trivialnamen davon abgewichen.

Die Substanzen tragen die fortlaufende Bezifferung aus dem theoretischen Teil.

Die Angaben zur Ausbeute beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf die erhaltene Menge analysen-reiner Substanz.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunkt-Bestimmungsgerät nach Linström ermittelt und sind nicht korrigiert.

Die Siedepunkte wurden während der Destillation abgelesen und beziehen sich auf den angegebenen Druck.

Mit dem Refraktometer nach Abbé sind die Brechungs-indices bestimmt worden. Sie beziehen sich auf die Natrium-D-Linie und die angegebene Temperatur.

Die Infrarotspektren sind mit dem Spektrometer SP 1100 (Pye Unicam) aufgenommen worden. Angegeben habe ich die Wellenzahlen der stärksten Absorptionsbanden. Eine Zuordnung zu bestimmten Strukturelementen erfolgte nur dann, wenn dies einwandfrei möglich war.

Die Kernresonanzspektren sind mit dem 60 MHz-Spektrometer R 12 B (Perkin-Elmer) aufgenommen worden. Auf die Wiedergabe einzelner Werte für die chemische Verschiebung habe ich verzichtet.

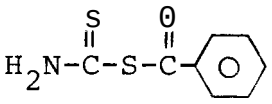
Der Stickstoff-Gehalt wurde gasvolumetrisch nach der Methode von Dumas-Pregl mit dem Nitrogen-Analyzer Modell 19 (Coleman) bestimmt. Falls angegeben, erfolgte die Bestimmung nach der Methode von Kjeldahl.

Der Schwefel-Gehalt ist durch Aufschluß nach Schöniger in der Mikroverbrennungsapparatur (Heraeus) und Oxidation mit Wasserstoffperoxid über eine Titration mit 0,005 molarer Bariumperchlorat-Lösung gegen Thorin ermittelt worden.

Der Chlor-Gehalt ergab sich nach Schöniger-Aufschluß aus einer Titration der Chloridionen mit 0,005 molarer Quecksilber-11-perchlorat-Lösung gegen Diphenylcarbazon.

C-H-Analysen wurden nur in Ausnahmefällen erstellt.

Dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (18)



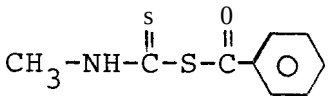
(18)

Aus Ammoniak und Schwefelkohlenstoff habe ich zunächst in kaltem Essigsäureethylester als Ausgangsverbindung Ammonium-dithiocarbamat hergestellt [64].
5,5 g (0,05 Mol) dieses Ammonium-dithiocarbamates werden in 50 ml Aceton suspendiert und tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung mit 7,0 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml Aceton versetzt. Die Lösung wird gelb und erwärmt sich geringfügig. Durch Zugabe von 200 ml Wasser wird das Produkt ausgefällt. Es kann vorsichtig aus Ethanol umkristallisiert werden. Gelbe Kristallnadeln. Die Substanz ist literaturbekannt[12].

Ausbeute:	3,5 g (35 %)
Schmelzpunkt:	106 °C, unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	680, 840, 900, 1180, 1200, 1570, 1660 (C=O), 3290 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 6,60% (7,10 %) S: 31,71% (32,50%)

64) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 825, Stuttgart (1955)

N-Methyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (19)



(19)

Methode A: 3,1 g (0,1 Mol) Methylamin als 40 %ige wässrige Lösung werden mit 25 ml N,N-Dimethylformamid und 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid als 40 %ige wässrige Lösung gemischt und unter Eis-Wasser-Kühlung und Rühren mit 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff tropfenweise versetzt. Eine Rotfärbung der Lösung zeigt das Entstehen des Natrium-N-methyl-dithiocarbamates an. Nach 30 min. wird diese Lösung ebenfalls unter Eis-Wasser-Kühlung und Rühren mit 14,1 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid tropfenweise versetzt. Die Rotfärbung verschwindet und ein weißer Niederschlag entsteht. Nach 1 h wird der Ansatz mit 100 ml Wasser verdünnt, damit das entstandene Natriumchlorid vollständig gelöst wird, und das wasserunlösliche Produkt abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Waschen mit etwas Methanol und Petrolether. Die so dargestellte Substanz ist literaturbekannt[65].

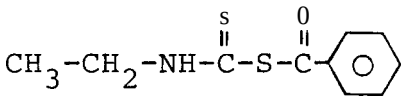
Methode B: 3,7 g (0,05 Mol) Methylisothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Bereits nach wenigen Minuten entsteht ein weißer Niederschlag. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz im Kühlschrank abgekühlt. Das in Petrolether unlösliche Produkt wird durch Absaugen abgetrennt, während die petroletherlöslichen Re-

65) K. Bodendorf, J. prakt. Chem. 126, 233 (1930)

aktanden im Filtrat verbleiben. Da sich die Substanz bereits bei leichter Erwärmung zersetzt, erfolgt die Reinigung nicht durch Umkristallisieren, sondern durch mehrmaliges Waschen mit etwas Methanol und viel Petrolether. Die Substanz muß im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet werden. Weiße Substanz.

Ausbeute:	18,0 g (86%) Methode A
	7,0 g (66%) Methode B
Schmelzpunkt:	87 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1210, 1540, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,30 % (6,63 %)
	S: 30,53 % (30,35 %)

N-Ethyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (20)



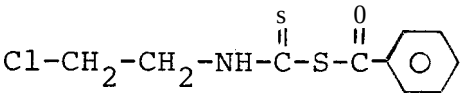
(20)

4,4 g (0,05 Mol) Ethylisothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur sind zwei Phasen entstanden, deren untere aus noch nicht kristallisiertem Produkt besteht. Nach dem Abkühlen im Kühlschrank bilden sich nadelige Kristalle, die abgesaugt und mit etwas Methanol und Petrolether gewaschen werden. Weiße Substanz. Die Substanz ist literaturbekannt [12), 66)].

Ausbeute:	7,5 g (67 %)
Schmelzpunkt:	66 °C
Infrarotspektrum:	690, 900, 1200, 1530, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,41 % (6,22 %)
	S: 28,29 % (28,46 %)

66) P. G. Nair, Tetrahedron Letters [London] 47, 4785 (1972)

N-(2-Chlor-ethyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (21)



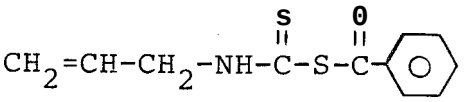
(21)

Zunächst habe ich als Ausgangsstoff das 2-Chlor-ethyl-isothiocyanat aus 2-Chlor-ethyl-ammonium-chlorid und überschüssigem Thiophosgen in einer Mischung aus Wasser und 1,2-Dichlorethan unter Zusatz von Calciumcarbonat hergestellt [67]. 2,4 g (0,02 Mol) des so dargestellten 2-Chlor-ethyl-isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die zunächst noch klare, gelbe Lösung trübt sich allmählich ein und es fällt schließlich ein gelbes Öl an. Dieses kristallisiert nach mehrmaligem Dekantieren und Waschen mit Petrolether aus. Weiße Substanz.

Ausbeute:	1,2 g (46 %)
Schmelzpunkt:	62 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1210, 1520, 1640 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,12 % (5,39 %)
	S: 24,38 % (24,68 %)
	Cl: 13,76 % (13,65 %)

67) H. Brintzinger u.a., Ber. dtsch. chem. Ges. 82, 393 (1949)

N-Allyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (22)

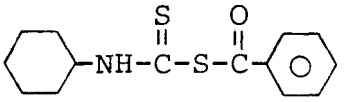


(22)

5,0 g (0,05 Mol) Allylisothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur sind zwei Phasen entstanden. Die untere, die aus dem Produkt und geringen Mengen darin gelöster Ausgangsstoffe besteht, erstarrt auch bei nachträglichem Abkühlen wegen der Gefrierpunktserniedrigung nicht. Werden die Verunreinigungen jedoch durch mehrmaliges Waschen mit Petrolether entfernt, entsteht ein fester Niederschlag, der durch weiteres Waschen mit Petrolether und etwas Methanol analysenrein erhalten wird. Weiße Substanz, die, auf anderem Wege dargestellt, bereits beschrieben worden ist[7].

Ausbeute:	3,0 g (25 %) (Waschverluste !)
Schmelzpunkt:	42 °C
Infrarotspektrum:	690, 890, 1200, 1510, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,13 % (5,90 %)
	S: 27,09 % (27,02 %)

N-Cyclohexyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (23)

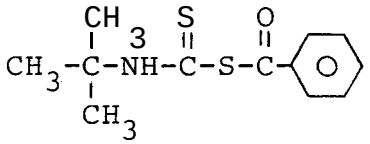


(23)

7,0 g (0,05 Mol) Cyclohexylisothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether klar gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Erst nach 24 h im Kühlschrank entsteht ein nadelförmiger Niederschlag, der abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen wird. Weiße Substanz.

Ausbeute:	11,0 g (79 %)
Schmelzpunkt:	60 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1200, 1450, 1510, 1630 (C=O), 2920 cm^{-1} (CH_2)
Elementaranalyse:	N: 4,85 % (5,01 %) nach Kjeldahl S: 22,81 % (22,95 %)

N-(1,1-Dimethyl-ethyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (24)

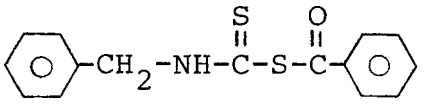


(24)

7,3 g (0,1 Mol) 1,1-Dimethyl-ethyl-amin (tert.-Butylamin) werden in 100 ml Aceton gelöst, mit 10 ml (0,1 Mol) einer 40 %igen Lösung von Natriumhydroxid in Wasser gemischt und unter Eis-Salz-Kühlung tropfenweise mit 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff versetzt. Das entstehende Natrium-N-(l,l-dimethyl-ethyl)-dithiocarbamat wird mit Diethylether nach einer Stunde ausgefällt und gewaschen. Dieses Zwischenprodukt wird dann erneut in 100 ml Aceton gelöst und unter Eis-Salz-Kühlung mit 14,0 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid tropfenweise umgesetzt. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein gelbes Öl, aus dem, mit etwas Methanol geschüttelt, das weiße Produkt auskristallisiert.

Ausbeute:	5,0 g (20 %)
Schmelzpunkt:	allmähliches Sintern unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	680, 880, 900, 1200, 1630 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	war wegen hoher Instabilität nicht möglich

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (25)



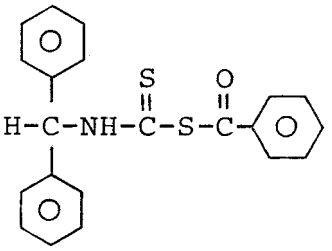
(25)

Methode A: 5,4 g (0,05 Mol) Benzylamin werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid mit 2,0 g (0,05 Mol) Natriumhydroxid als 40 %ige wässrige Lösung und dann unter Eis-Wasser-Kühlung und Rühren mit 3,8 g (0,05 Mol) Schwefelkohlenstoff tropfenweise versetzt. Nach 1 h wird zu der gelben Lösung unter denselben Bedingungen die Menge von 7,0 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid gegeben. Nach einer weiteren Stunde fällt man das Produkt durch Zugabe von 100 ml Wasser aus und saugt den weißen Niederschlag ab. Die Reinigung erfolgt durch Waschen mit Petrolether und etwas Methanol. Die Substanz ist auf diesem Weg schon früher dargestellt worden [7].

Methode B: 7,5 g (0,05 Mol) Benzylisothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether und 10 ml Diethylether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Der Diethyletherzusatz ist notwendig, um eine klare Lösung zu erhalten, vermindert aber die Ausbeute, da sich das Produkt teilweise in diesem Gemisch löst. Bereits nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur entsteht ein Niederschlag, der in der Kälte abfiltriert und mit Petrolether und Methanol gewaschen wird. Weiße Substanz.

Ausbeute:	3,5 g (25 %) Methode A
	9,0 g (63 %) Methode B
Schmelzpunkt:	75 °C
Infrarotspektrum:	690, 890, 1200, 1520, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,11 % (4,87 %)
	S: 22,58 % (22,31 %)

N-(Diphenyl-methyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (26)



(26)

Zunächst habe ich als Ausgangsverbindung das Diphenyl-methyl-isothiocyanat aus Brom-diphenylmethan und Kaliumthiocyanat durch einstündiges Erhitzen in Ethanol hergestellt [68].
2,3 g (0,01 Mol) des so dargestellten Benzhydryl-isothiocyanates, gelöst in 10 ml Petrolether, werden mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure, ebenfalls in 10 ml Petrolether gelöst, gemischt. Nach 24 h Aufbewahrung im Kühlschrank filtriert man den entstandenen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Petrolether und Methanol. Gelbliche Substanz.

Ausbeute:	1,4 g (39 %)
Schmelzpunkt:	87 °C
Infrarotspektrum:	690, 900, 1210, 1520, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,01 % (3,85 %)
	S: 18,15 % (17,64 %)

68) H. L. Wheeler, Amer. Chem. J. 26, 345 (1901)

Versuch zur Darstellung des N-(Triphenyl-methyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Aus Chlor-triphenyl-methan und Kalium-thiocyanat kann in Aceton bei Raumtemperatur leicht das Trityl-isothiocyanat hergestellt werden*).
3,0 g (0,01 Mol) des so erzeugten Trityl-isothiocyanates werden in einer Mischung aus 10 ml Petrolether und 50 ml Diethylether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Auch nach mehreren Tagen tritt kein Niederschlag auf. Kühlt man den Ansatz ab, so fällt das Trityl-isothiocyanat aus. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum läßt sich im Rückstand ebenfalls nur unverbrauchte Ausgangssubstanz nachweisen. Dieselben Verhältnisse liegen vor, wenn in 25 ml Aceton als Lösungsmittel gearbeitet wird.

*) A. Iliceto et al., J. org. Chemistry 25, 1445 (1960)

Durchführung der Stabilitätsversuche

Herstellung der Lösungen:
a) 100 mg der jeweiligen Testsubstanz werden in 25 ml Ethanol bzw. dem indifferenteren, etwa bei derselben Temperatur siedenden Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Vor Beginn der thermischen Beanspruchung sowie nach 10, 60 und 120 min. wird jeweils eine Probe von 1 ml entnommen und vor der Auftragung abgekühlt.
b) Das aus der Testsubstanz durch Schwefelkohlenstoff-Abspaltung möglicherweise entstehende Amid wird hergestellt, indem 50 mg des jeweiligen Amins in 1 ml Diethylether vorsichtig mit einer etwa äquimolaren Menge des jeweiligen Säurechlorids versetzt werden. Es wird direkt diese Reaktionslösung aufgetragen.

Auftragung:
Von jeder Lösung werden etwa 10 µl mit möglichst kleiner Auftragfläche auf Dünnschichtplatten (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator, 5 x 10 cm auf Aluminiumfolie) aufgetragen.

Entwicklung:
Mit dem Elutionsmittel Diethylether:Toluol zu gleichen Anteilen über 8 cm unter Kammersättigung.

Detektion:
Unter UV-Licht, in Sonderfällen auch durch Bedampfung mit Jod.

Durchführung der Zersetzungsversuche

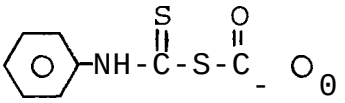
Herstellung der Lösungen:
a) 50 mg der jeweiligen Testsubstanz werden in 1 ml Diethylether gelöst.
b) 50 mg der jeweiligen Testsubstanz werden in 1 ml Diethylether gelöst und mit einem deutlichen Überschuß Piperidin versetzt.
c) 50 mg des jeweiligen Isothiocyanates werden in 1 ml Diethylether gelöst und vorsichtig mit einer äquimolaren Menge Piperidin versetzt.
d) 50 mg des jeweiligen Säurechlorids werden in 1 ml Diethylether gelöst und vorsichtig mit einer äquimolaren Menge Piperidin versetzt.

Auftragung:
Von jeder Lösung werden etwa 10 µl mit möglichst kleiner Auftragfläche auf Dünnschichtplatten (Xieselgel mit Fluoreszenzindikator, 5 x 10 cm auf Aluminiumfolie) aufgetragen.

Entwicklung:
Mit dem Elutionsmittel Diethylether:Toluol zu gleichen Anteilen über 8 cm unter Kammersättigung.

Detektion:
Unter UV-Licht, in Sonderfällen auch durch Bedampfung mit Jod.

N-Phenyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (27)



(27)

Methode A: Durch Benzoylierung des Natrium-N-phenyl-dithiocarbamates konnte ich diese Substanz nicht darstellen, obwohl sich entsprechende Hinweise in der Literatur finden [12]. Werden 4,7 g (0,05 Mol) Anilin in 25 ml N,N-Dimethylformamid mit 5 ml einer 40 %igen Natriumhydroxid-Lösung und 3,8 g (0,05 Mol) Schwefelkohlenstoff unter Rühren und Eis-Salz-Kühlung tropfenweise versetzt, so entsteht zunächst eine tiefgefärbte Lösung des Natrium-N-phenyl-dithiocarbamates. Nach 1 h kann man unter denselben Bedingungen 7,0 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid langsam zufügen und nach einer weiteren Stunde den gesamten Ansatz in 100 ml kaltes Wasser gießen. Bei dem ausfallenden Produkt handelt es sich um das Benzanilid, das einen Schmelzpunkt von 163 °C aufweist [*]. Dieses entsteht auch dann, wenn das mittels Natriumhydrid hergestellte und isolierte dithiocarbamidsaure Salz wie oben beschrieben benzoyliert wird.

Methode B: 6,8 g (0,05 Mol) Phenyl-isothiocyanat werden mit 10 ml Petrolether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz im Kühlschrank heruntergekühlt. Werden durch Reiben mit einem Glasstab an der Gefäßinnenwand Kristalli-

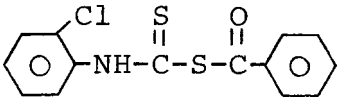
---

*) **H.** Hübner, Liebigs Ann. Chem. 208, 291 (1881)

sationskeime erzeugt, so fällt das Produkt in langen Nadeln aus. Sie werden abgesaugt und mit Petrolether und etwas Methanol gewaschen. Es handelt sich um eine hellgelbe Substanz, die bereits bekannt ist [12), 53)].

Ausbeute:	4,0 g (29 %)
Schmelzpunkt:	63 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1180, 1200, 1400, 1490, 1560, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,04 %(5,12 %)
	s: 23,40 % (23,46 %)

N-(2-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (28)



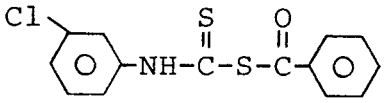
(2 8)

Das als Ausgangsverbindung benötigte 2-Chlor-phenyl-isothiocyanat habe ich aus 2-Chlor-anilin und Thiophosgen in einer Mischung aus 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 4 h Rühren hergestellt [69].
1,7 g (0,01 Mol) dieses 2-Chlor-phenyl-isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Aus der gelben Reaktionslösung fällt das Produkt nach 30 min. Stehen im Kühlschrank aus. Es wird nacheinander mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen. Gelbe Substanz.

Ausbeute:	1,3 g (42 %)
Schmelzpunkt:	90 °C
Infrarotspektrum:	680, 730 (C-Cl), 900, 1210, 1520, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,29 % (4,55 %)
	S: 20,71 % (20,83 %)
	Cl: 10,94 % (11,52 %)

69) E. Grosch, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1088 (1899)

N-(3-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (29)

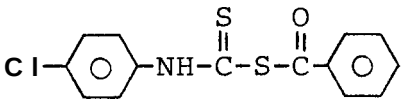


(29)

Zunächst habe ich 3-Chlor-phenyl-isothiocyanat aus 3-Chlor-anilin und Thiophosgen in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 30 min. kräftiges Rühren dargestellt[45].
1,7 g (0,01 Mol) der auf diesem Wege gewonnenen Ausgangsverbindung werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 30 min. Stehen im Kühlschrank fällt das Produkt als Niederschlag an, wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen. Gelbe, nadelförmige Kristalle.

Ausbeute:	2,0 g (65 %)
Schmelzpunkt:	67 °C
Infrarotspektrum:	680, 700 (C-Cl), 910, 1210, 1410, 1560, 1600, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,50 % (4,55 %)
	S: 20,98 % (20,83 %)
	Cl: 11,50 % (11,52 %)

N-(4-Chlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (30)



(30)

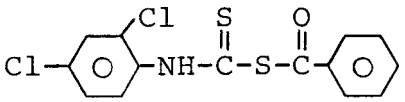
Das bei der Synthese eingesetzte 4-Chlor-phenyl-isothiocyanat kann aus 4-Chlor-anilin und Thiophosgen in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 30 min. Rühren hergestellt werden. Man erhält es in ausreichender Reinheit, wenn der Ansatz einer Wasserdampfdestillation unterworfen wird[70]. Davon werden 1,7 g (0,01 Mol) in 20 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 30 min. Stehen im Kühlschrank entsteht ein Niederschlag, der abgesaugt wird. Als Reinigung eignet sich ein Waschen mit Petrolether und etwas Methanol. Gelbe, durch Benzoylierung des N-(4-Chlor-phenyl)-dithiocarbamates bereits früher dargestellte Substanz[71].

Ausbeute:	1,5 g (49 %)
Schmelzpunkt:	76 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1180, 1210, 1380, 1490, 1540, 1600, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,99 % (4,55 %)
	S: 20,84 % (20,83 %)
	Cl: 10,53 % (11,52 %)

70) Org. Syntheses Coll. Vol. 1, 159 (1932)

71) H. Werres und E. A. Pieroh, D.B.P. 1,149,936 (06. Jun. 1963), C. A. 59, 12714 (1963)

N-(2,4-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (31)



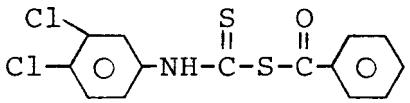
(3 1)

Aus 2,4-Dichlor-anilin und Thiophosgen habe ich in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 30 min. Rühren das 2,4-Dichlor-phenyl-isothiocyanat hergestellt[72]. Davon werden 2,0 g (0,01 Mol) in 20 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Im Kühlschrank fällt das Produkt kristallin aus und läßt sich mit Petrolether, Diethylether und Methanol von Verunreinigungen freiwaschen. Gelbe Substanz.

Ausbeute:	2,0 g (58 %)
Schmelzpunkt:	100 °C
Infrarotspektrum:	690, 700, 900, 1210, 1520, 1580, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,06 % (4,09 %) nach Kjeldahl
	S: 18,73 % (18,73 %)
	Cl: 20,76 % (20,72 %)

72) G. M. Dyson, J. chem. Soc. [London] 129, 3041 (1926)

N-(3,4-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (32)

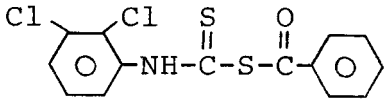


(3 2)

Zunächst habe ich als Ausgangssubstanz das 3,4-Dichlor-phenyl-isothiocyanat aus 3,4-Dichlor-anilin und Thiophosqen in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 2 h Rühren erzeugt [72].
4,1 q (0,02 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether mit 2,8 q (0,02 Mol) Thiobenzoesäure vereinigt. Das Produkt fällt bereits nach wenigen Minuten Rühren aus dem Ansatz aus. Waschen mit Petrolether, Diethylether und Methanol führt zu der sauberen, gelben Substanz.

Ausbeute:	5,7 q (83 %)
Schmelzpunkt:	89 °C
Infrarotspektrum:	690, 870, 900, 1210, 1365, 1660 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,06 % (4,09 %)
	S: 18,87 % (18,73 %)
	Cl: 20,53 % (20,72 %)

N-(2,3-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (33)



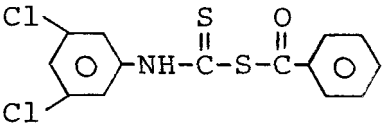
(33)

2,3-Dichlor-anilin und Thiophosgen werden in einer Mischung aus 1,2-Dichlorethan und Wasser unter kräftigem Rühren über einen Zeitraum von 2 h miteinander umgesetzt[72].

2,0 g (0,01 Mol) des so dargestellten 2,3-Dichlorphenyl-isothiocyanates werden mit 20 ml Petrolether gemischt und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Aus der klaren, gelben Lösung fällt schon nach wenigen Minuten das gesuchte Derivat aus. Es wird abgesaugt, mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen und getrocknet. Die gelbe Substanz fällt so in faseriger Struktur an.

Ausbeute:	0,7 g (20 %)
Schmelzpunkt:	101 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1210, 1450, 1530, 1575, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,24 % (4,09 %)
	S: 18,61 % (18,73 %)
	Cl: 20,65 % (20,72 %)

N-(3,5-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (34)



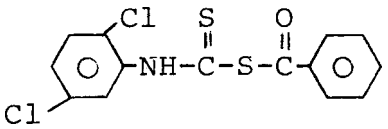
(34)

Das für die Synthese notwendige 3,5-Dichlor-phenyl-isothiocyanat habe ich nach der bekannten Methode aus 3,5-Dichlor-anilin und Thiophosgen in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 2 h kräftiges Schütteln hergestellt[72].

2,0 g (0,01 Mol) des so gewonnenen Isothiocyanates werden mit einer klarfiltrierten Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure in 20 ml Petrolether versetzt. Man erhält schon nach wenigen Minuten einen dickflockigen Niederschlag. Er wird abfiltriert und mit Petrolether, Diethylether und Methanol nacheinander gewaschen. Das Produkt ist gelb gefärbt.

Ausbeute:	2,8 g (82 %)
Schmelzpunkt:	100 °C
Infrarotspektrum:	850, 900, 1210, 1450, 1550, 1580, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,21 % (4,09 %)
	S: 18,88 % (18,73 %)
	Cl: 20,83 % (20,72 %)

N-(2,5-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (35)



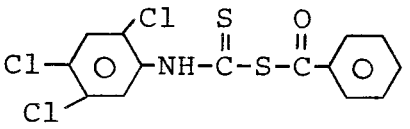
(3 5)

Als Ausgangsverbindung habe ich das 2,5-Dichlor-phenyl-isothiocyanat aus 2,5-Dichlor-anilin und Thiophosqen in 1,2-Dichlorethan und Wasser hergestellt [73].
Davon werden 2,0 q (0,01 Mol) in 25 ml Petrolether mit 1,4 q (0,01 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Sofort entsteht ein Niederschlag, der nach 30 min. abqesauqt und mit Petrolether, Diethylether und Methanol von Verunreinigungen befreit wird. Die Substanz ist gelb und fällt faserig an.

Ausbeute:	0,5 q (15 %)
Schmelzpunkt:	106 °C
Infrarotspektrum:	670, 900, 1200, 1520, 1570, 1660 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,69 % (4,09 %)
	S: 17,64 % (18,73 %)
	Cl:20,71 % (20,72 %)

73) CIBA Ltd., Franz. Pat. 1,528,249 (07. Juni 1968), C. A. 71, 30206e (1969)

N-(2,4,5-Trichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (36)



(36)

Aus 2,4,5-Trichlor-anilin und überschüssigem Thiophosgen habe ich zunächst in 1,2-Dichlorethan und Wasser durch 1 h Rühren das 2,4,5-Trichlor-phenyl-isothiocyanat hergestellt[73].
2,4 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung und 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure werden in 25 ml Petrolether zur Reaktion gebracht. Das Produkt fällt sofort als Niederschlag an, der abgesaugt und durch Waschen mit Petrolether, Diethylether und Methanol gereinigt wird. Durch das Waschen mit Methanol treten größere Verluste auf. Die Substanz ist gelb gefärbt.

Ausbeute:	0,7 g (19 %)
Schmelzpunkt:	106 °C
Infrarotspektrum:	680, 770 (C-Cl), 900, 1210, 1360, 1520, 1560, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,59 % (3,72 %)
	s: 17,10 % (17,02 %)
	Cl: 28,14 % (28,23 %)

Versuch zur Darstellung des N-(2,6-Dichlor-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Das 2,6-Dichlor-phenyl-isothiocyanat konnte ich, allerdings mit sehr geringer Ausbeute, nach der Thiophosgen-Methode aus 16,2 g (0,1 Mol) 2,6-Dichlor-anilin und 15,0 g (0,13 Mol) Thiophosgen in einer kräftig gerührten Emulsion aus 60 ml Wasser und 60 ml 1,2-Dichlorethan herstellen, indem ich 20 g Calcium-carbonat als Säurefänger zugesetzt und den Ansatz 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt habe. Das Produkt konnte durch Destillation aus der organischen Phase gewonnen werden. Aus N-(2,6-Dichlor-phenyl)-thioharnstoff ist dieses Isothiocyanat durch Thermolyse in größerer Ausbeute darstellbar [19], *)

1,0 g (0,005 Mol) 2,6-Dichlor-phenyl-isothiocyanat werden in 10 ml Petrolether gelöst und mit 0,7 g (0,005 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Auch nach mehrtägiger Reaktionszeit tritt kein Niederschlag der gesuchten Substanz auf, die sich auch nicht anderweitig aus dem Ansatz isolieren läßt.

---

*) Y. Kinoshita et al., Agr. Biol. Chem. 30, 447 (1966), C. A. 65, 7081e (1966)

Versuch zur Darstellung des N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

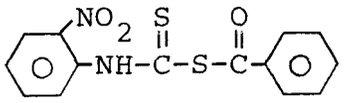
2,6-Dimethyl-phenyl-isothiocyanat läßt sich aus 2,6-Dimethyl-anilin in einer Mischung aus Wasser und 1,2-Dichlorethan durch Zugabe von Thiophosgen herstellen*).

1,6 g (0,01 Mol) 2,6-Dimethyl-phenyl-isothiocyanat werden in 10 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach mehrstündiger Reaktionszeit ist noch kein Niederschlag entstanden. Daher wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand besteht aus dem unverbrauchten Isothiocyanat und Dibenzoyl-disulfid, das gesuchte Derivat läßt sich nicht nachweisen.

---

*) G. M. Dyson, H. J. George und R. F. Hunter, J. chem. Soc. [London] 129, 440 (1927)

N-(2-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (37)



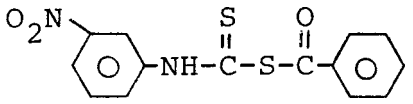
(3 7)

2-Nitro-phenyl-isothiocyanat kann aus 2-Nitro-anilin und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure unter Kühlung und 1 h Rühren dargestellt werden [74]. 3,6 g (0,02 Mol) davon werden in 40 ml Diethyl-ether gelöst und mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoe-säure versetzt. Erst nach 24 h im Kühlschrank fällt das Produkt aus dem Ansatz aus. Es wird mit Petrolether und Methanol gewaschen und hat eine gelbe Farbe.

Ausbeute:	1,0 g (16 %)
Schmelzpunkt:	79 °C
Infrarotspektrum:	680, 720, 900, 960, 1210, 1340, 1510, 1660 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 8,41 % (8,80 %)
	S: 20,31 % (20,14 %)

74) F. Arndt und B. Rosenau, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1255 (1917)

N-(3-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (38)

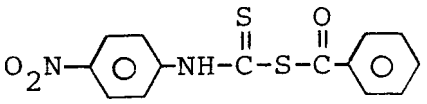


(38)

Zunächst habe ich das 3-Nitro-phenyl-isothiocyanat aus 3-Nitro-anilin und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure unter starkem Rühren und notwendiger Wasserkühlung hergestellt[45].
3,6 g (0,02 Mol) der so dargestellten Verbindung werden in einer Mischung aus 20 ml Diethylether und 5 ml Petrolether gelöst und mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Abkühlen fällt ein Teil des Produktes aus, der abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen wird. Es handelt sich um gelbe Kristalle.

Ausbeute:	1,8 g (28 %)
Schmelzpunkt:	84 °C
Infrarotspektrum:	890, 1210, 1350, 1380, 1530, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 8,59 % (8,80 %)
	S: 20,26 % (20,14 %)

N-(4-Nitro-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (39)



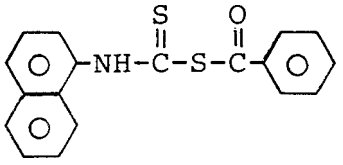
(39)

Das benötigte 4-Nitro-phenyl-isothiocyanat wird zweckmäßigerweise aus 4-Nitro-anilin und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure erzeugt [75]. 1,7 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in einer Mischung aus 25 ml Petrolether und 50 ml Diethylether gelöst. Der Diethyletherzusatz ist notwendig, da Petrolether allein zur vollständigen Lösung nicht ausreicht. Nach Zusatz von 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure läßt man den Ansatz über 24 h stehen. Das Produkt fällt in dem Lösungsmittelgemisch nicht aus und wird deshalb im Vakuum bei nicht über 20 °C davon befreit. Die Substanz ist gelb und wird vorsichtig mit Diethylether und Methanol gewaschen.

Ausbeute:	2,4 g (75 %)
Schmelzpunkt:	101 °C
Infrarotspektrum:	690, 890, 1200, 1340 (NO_2), 1510 (NO_2), 1550, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 8,33 % (8,80 %)
	S: 20,22 % (20,14 %)

75) P. Jacobsen und J. Klein, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2369 (1893)

N-(1-Naphthyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (40)

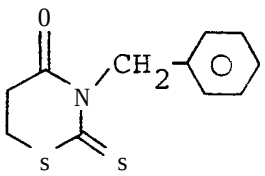


(40)

1,9 g (0,01 Mol) 1-Naphthyl-isothiocyanat werden in 10 ml Diethylether klar gelöst. 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure, die vorher mit 10 ml Petrolether gemischt und klarfiltriert wurden, werden dazugegeben. Nach mehreren Stunden Aufbewahrung im Kühlschrank entsteht ein Niederschlag von Dibenzoyl-disulfid, der abfiltriert und verworfen wird. Nach weiteren fünf Tagen Stehen in der Kälte fällt das Produkt aus. Waschen mit Petrolether und Methanol befreit es von Verunreinigungen. Es ist gelb und friert in dieser Weise feinkristallin aus.

Ausbeute:	0,2 g (6 %)
Schmelzpunkt:	75 °C
Infrarotspektrum:	690, 770, 900, 1210, 1530, 1630, 1645 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,87 % (4,33 %)
	s: 19,67 % (19,83 %)

N-Benzyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (50)

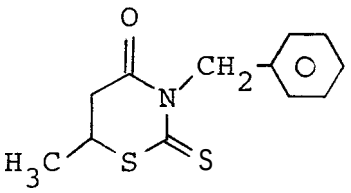


(50)

10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 10,0 g (0,1 Mol) 40 %iger Natronlauge versetzt. Unter Rühren und Eis-Wasser-Kühlung werden tropfenweise 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff hinzugegeben. Die Lösung färbt sich gelb. Nach 1 h fügt man ebenfalls unter Rühren und Eis-Wasser-Kühlung 9,1 g (0,1 Mol) Acrylsäure-Chlorid tropfenweise hinzu. Nach einer weiteren Stunde werden 100 ml Wasser dazugegossen. Das entstehende gelbe Öl kristallisiert nur sehr langsam aus. Es wird daher aus Ethanol umkristallisiert, was jedoch mit einem Substanzverlust verbunden ist. Die gelbe, kristalline Verbindung ist schon früher dargestellt worden [21].

Ausbeute:	6,0 g (25 %)
Schmelzpunkt:	78 °C
Infrarotspektrum:	990, 1160, 1220, 1290, 1330, 1410, 1710 cm^{-1} (C=O)
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 5,92 % (5,90 %)
	S: 27,19 % (27,02 %)

N-Benzyl-6-methyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (51)



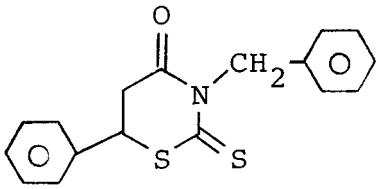
(51)

10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 10,0 g (0,1 Mol) wässriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Unter Rühren und Eis-Wasser-Kühlung werden tropfenweise 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff hinzugegeben. Die Lösung färbt sich durch das entstehende dithiocarbamidsaure Salz gelb. Nach einer Stunde gibt man unter denselben Bedingungen 10,5 g (0,1 Mol) Crotonsäure-Chlorid hinzu. Das nach 1 h entstandene Öl wird von dem überstehenden Lösungsmittel getrennt und mit kaltem Wasser überschichtet. Mehrere Stunden Stehen im Kühlschrank sind nötig bis eine feste Substanz auskristallisiert, die mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen wird. Die gelb gefärbte Verbindung ist, allerdings auf einem anderen Syntheseweg dargestellt, bereits bekannt [76].

Ausbeute:	23,0 g (92 %)
Schmelzpunkt:	67 °C
Infrarotspektrum:	1150, 1210, 1340, 1710 cm^{-1} (C=O)
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 5,66 %(5,57 %)
	S: 25,32 % (25,51 %)

76) W. Hanefeld, Arch. Pharmaz. 309 (3), 161 (1976)

N-Benzyl-4-oxo-6-phenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (52)

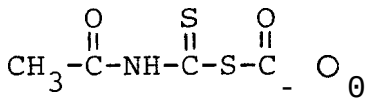


(52)

Zu 10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin in 25 ml N,N-Dimethylformamid gibt man 10,0 g (0,1 Mol) 40 %ige Natriumhydroxid-Lösung und dann unter Rühren und Eis-Wasser-Kühlung tropfenweise 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff. Eine Gelbfärbung der Lösung zeigt die Bildung des Natrium-N-benzyl-dithiocarbamates an, die nach 1 h abgeschlossen ist. Dann werden ebenfalls unter Rühren und Eis-Wasser-Kühlung 16,6 g (0,1 Mol) Zimtsäure-chlorid, die in IO ml N,N-Dimethylformamid gelöst sind, tropfenweise hinzugegeben. Nach 1 h wird der gelbe Niederschlag abgesaugt, zur Entfernung des entstandenen Natriumchlorids mit Wasser, zur Abtrennung noch verbliebener Ausgangssubstanzen mit Petrolether und Methanol gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Die gelbe Verbindung ist bereits von anderer Seite dargestellt worden [7), 21)]

Ausbeute:	29,8 g (95 %)
Schmelzpunkt:	119 °C
Infrarotspektrum:	715, 1160, 1200, 1340, 1700 cm^{-1} (C=O)
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 4,39 % (4,47 %)
	s: 20,47 % (20,45 %)

N-Acetyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (58)

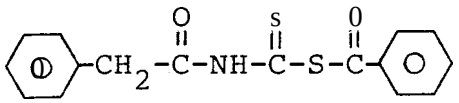


(58)

Acetyl-isothiocyanat habe ich aus Acetyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat durch einstündiges Rückflußkochen in Benzol hergestellt [22].
5,1 g (0,05 Mol) dieses Acetyl-isothiocyanates werden mit IO ml Petrolether und 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Das zunächst klare, gelbe Gemisch verfärbt sich sofort dunkelrot. Während des Rührens bei Raumtemperatur trübt sich der Ansatz und nach 1 min. trennen sich zwei Phasen voneinander ab, deren untere bald darauf kristallisiert. Nach 15 min. wird abgekühlt und abgesaugt. Die Reinigung erfolgt durch Waschen mit Petrolether und wenig Methanol und hinterläßt eine gelborange Substanz.

Ausbeute:	9,0 g (75 %)
Schmelzpunkt:	59 °C
Infrarotspektrum:	890, 1200, 1230, 1510, 1650 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,03 % (5,85 %)
	S: 26,16 % (26,79 %)

N-(Phenyl-acetyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (59)



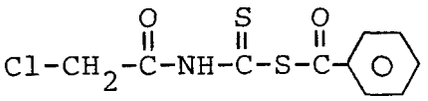
(59)

Das Phenyl-acetyl-isothiocyanat läßt sich leicht aus Phenyl-acetyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat durch Erhitzen in Benzol erzeugen [77].
8,9 g (0,05 Mol) der so dargestellten Ausgangsverbinäung werden in 10 ml Petrolether mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die Mischung färbt sich rot und trennt sich in zwei flüssige Phasen auf. Nach 15 min. wird im Kühlschrank die Temperatur abgesenkt, doch tritt die Kristallisation der unteren Phase erst nach mehreren Stunden ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen. Das Produkt ist gelborange gefärbt.

Ausbeute:	14,0 g (89 %)
Schmelzpunkt:	67 “C, unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	680, 890, 1100, 1200, 1310, 1500, 1650 (C=O), 1750 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,59 % (4,44 %)
	s: 20,39 % (20,33 %)

77) M. Lipp, F. Dallacker und G. Koenen, Chem. Ber. 91, 1660 (1958)

N-(Chlor-acetyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (60)



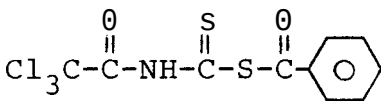
(60)

Das für die Synthese benötigte Chlor-acetyl-isothiocyanat wird zweckmäßigerweise aus Chlor-acetyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat in Benzol dargestellt[78].
Davon werden 6,8 g (0,05 Mol) in einer Mischung aus 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether gelöst und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure zur Reaktion gebracht. Unter starker positiver Wärmetönung (das Lösungsmittelgemisch beginnt zu sieden) erfolgt eine sofortige Dunkelrotfärbung. Die Reaktionstemperatur kann dabei aber nicht über die Siedetemperatur des Lösungsmittels hinaus ansteigen. Die untere, rote Phase verfestigt sich bei der Abkühlung des Ansatzes. Sie wird abfiltriert und mit Petrolether und etwas Methanol gewaschen. Das saubere Produkt ist orangerot.

Ausbeute:	11,0 g (80 %)
Schmelzpunkt:	67 °C, unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	900, 1200, 1490, 1645 (C=O), 1730 cm -1 (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,35 % (5,12 %)
	s: 23,26 % (23,42 %)
	Cl: 12,99 % (12,95 %)

78) R. Pohloudek-Fabini und E. Schroepl, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 107 (4), 277 (1968)

N-(Trichlor-acetyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (61)



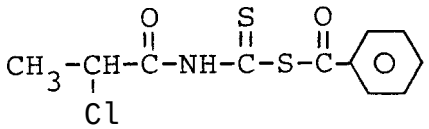
(61)

Trichlor-acetyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat werden in Toluol unter Erhitzen zur Reaktion gebracht [79].
4,1 g (0,02 Mol) des dabei entstehenden Trichlor-acetyl-isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Innerhalb weniger Minuten färbt sich die Lösung rot und fällt ein Niederschlag aus. Er wird abgesaugt und durch Waschen mit Petrol-ether, Diethylether und Methanol gereinigt. Die Substanz muß über Phosphorpentoxid getrocknet werden und ist orange gefärbt.

Ausbeute:	6,2 g (90 %)
Schmelzpunkt:	89 °C
Infrarotspektrum:	640 (C-Cl), 690, 890, 1210, 1295, 1500, 1660 (C=O), 1760 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,93 % (4,09 %)
	S: 18,62 % (18,71 %)
	Cl: 30,79 % (31,04 %)

79) Zh. M. Ivanova et al., Zh. Org. Khim. 3 (3), 480 (1967), C. A. 67, 2859u (1967)

N-(2-Chlor-propionyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (62)

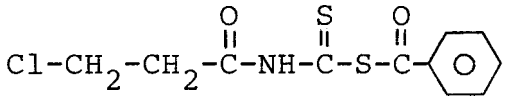


(62)

Das für die Darstellung benötigte Isothiocyanat habe ich aus 2-Chlor-propionyl-chlorid und Blei-11-thiocyanat in siedendem Toluol hergestellt[78]. 3,0 g (0,02 Mol) dieses 2-Chlor-propionyl-isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure vereinigt. Bei Raumtemperatur entsteht innerhalb kurzer Zeit eine zweite, aus dem Produkt bestehende Phase, die im Kühlschrank erstarrt. Die kristalline Verbindung wird abgesaugt und mit Diethylether und Methanol gewaschen. Sie ist orangerot.

Ausbeute:	4,3 g (75 %)
Schmelzpunkt:	77 °C
Infrarotspektrum:	690, 895, 1210, 1310, 1540, 1640 (C=O), 1755 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,57 % (4,87 %)
	S: 22,40 % (22,28 %)
	Cl: 12,35 % (12,32 %)

N-(3-Chlor-propionyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (63)

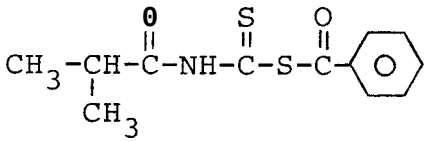


(63)

Das als Zwischenprodukt erforderliche 3-Chlor-propionyl-isothiocyanat ist aus 3-Chlor-propionyl-chlorid und Blei-11-thiocyanat durch Erhitzen in Toluol zugänglich[78].
3,0 g (0,02 Mol) dieses 3-Chlor-propionyl-isothiocyanates und 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure reagieren bei Raumtemperatur in 20 ml Petrolether. Der Ansatz trübt sich sofort, es entsteht eine zweite, rotgefärbte Phase und im Kühlschrank erfolgt Kristallisation. Das gelbe Produkt wird abgesaugt und nacheinander mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen.

Ausbeute:	5,5 g (96 %)
Schmelzpunkt:	79 °C, unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	685, 900, 1155, 1210, 1515, 1640 (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,80 % (4,87 %) nach Kjeldahl
	S: 22,26 % (22,28 %)
	Cl: 12,15 % (12,32 %)

N-(2-Methyl-propionyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (64)

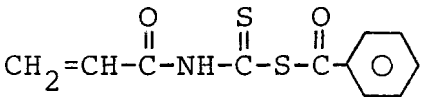


(64)

2-Methyl-propionyl-isothiocyanat wird aus 2-Methyl-propionyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat in unter Rückfluß siedendem Benzol hergestellt [77]. Davon werden 6,5 g (0,05 Mol) mit 10 ml Petrolether und 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. 15 min. lang wird die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Dabei erfolgt eine Verfärbung nach Rot und es bilden sich zwei Phasen, deren untere nach mehreren Stunden im Kühlschrank erstarrt. Das orangerote Produkt wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen.

Ausbeute:	11,0 g (82 %)
Schmelzpunkt:	59 °C
Infrarotspektrum:	680, 890, 1205, 1320, 1650 (C=O), 1740 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,87 % (5,24 %)
	S: 23,76 % (23,98 %)

N-Acryloyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (65)



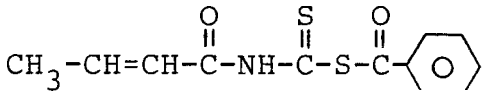
(65)

Acryloyl-isothiocyanat habe ich aus Acrylsäurechlorid und Blei-11-thiocyanat in Benzol durch Erhitzen hergestellt[80].
Davon werden 4,5 g (0,04 Mol) in 10 ml Petrolether gelöst und mit 5,5 g (0,04 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die Mischung verfärbt sich sofort rot und beginnt zu sieden. Das Produkt scheidet sich zunächst flüssig ab und verfestigt sich beim Abkühlen zu einer zähen Masse. Nach mehrfachem Waschen mit Petrolether und Methanol fällt die orangefarbene Substanz kristallin an.

Ausbeute:	3,5 g (35 %)
Schmelzpunkt:	92 °C
Infrarotspektrum:	690, 910, 1120, 1205, 1320, 1650 (C=C), 1660 (C=O), 1750 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	es konnten keine reproduzierbaren Werte erhalten werden

80) Bayer AG, Brit. Pat. 800,807 (03. Sept. 1958), C. A. 53, 5134d (1958)

N-Crotonoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (66)

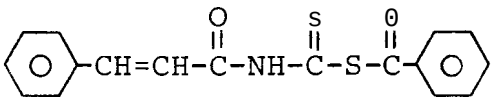


(66)

Crotonsäure-Chlorid und Blei-11-thiocyanat ergeben, in Benzol erhitzt, das als Ausgangsverbindung benötigte Crotonoyl-isothiocyanat[80].
6,4 g (0,05 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 10 ml Petrolether gelöst und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure zur Reaktion gebracht. Die Mischung wird rot und trennt sich in zwei Phasen. Auch nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank ist das Produkt noch flüssig. Erst durch Waschen mit Diethylether tritt eine Kristallisation zur orangeroten Substanz auf.

Ausbeute:	2,5 g (19 %)
Schmelzpunkt:	71 °C
Infrarotspektrum:	685, 905, 1210, 1650 (C=C), 1660 (C=O), 1740 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	es konnten keine reproduzierbaren Werte erhalten werden

N-Cinnamoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (67)



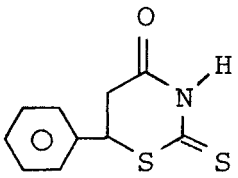
(67)

Die Darstellung des Cinnamoyl-isothiocyanates erfolgt aus Zimtsäure-chlorid und Blei-II-thiocyanat in siedendem Benzol [81].
9,5 g (0,05 Mol) Cinnamoyl-isothiocyanat werden in einer Mischung aus 20 ml Petrolether und 5 ml Diethylether gelöst und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die Lösung wird rot und erwärmt sich leicht. Nach wenigen Minuten tritt eine Trübung, bald darauf ein Niederschlag auf, der abfiltriert und mit Petrolether gewaschen wird.
Das Produkt ist orange gefärbt.

Ausbeute:	8,0 g (49 %)
Schmelzpunkt:	73 °C
Infrarotspektrum:	900, 1160, 1200, 1330, 1630 (C=C), 1685 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,11 % (4,28 %)
	s: 19,31 % (19,58 %)

81) P. A. S. Smith und R. 0. Kan, J. org. Chemistry 29, 2261 (1964)

Entstehung des 4-Oxo-6-phenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazins (82)

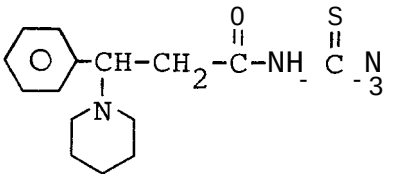


(82)

Nach mehrwöchiger Aufbewahrung des N-Cinnamoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (67) im Kühlschrank tritt eine Erweichung der ursprünglich festen Substanz auf. Nach dem Waschen mit Methanol und Petrolether erhält man das gelbe Zerfallsprodukt, welches, etwas anders dargestellt, bereits beschrieben worden ist [23), 24)].

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	137 °C
Infrarotspektrum:	695, 1060, 1255, 1275, 1470, 1690 cm^{-1} (C=O)
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 6,07 % (6,27 %)
	S: 27,14 % (28,71 %)
	C: 54,66 % (53,79 %)
	H: 4,03 % (4,06 %)

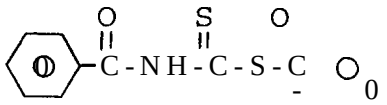
Entstehung des N-(3-Phenyl-3-piperidino-propionyl)-N',N'-pentamethylen-thioharnstoffes



Versetzt man im Zersetzungsversuch das in Diethylether gelöste N-Cinnamoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (67) mit überschüssigem Piperidin, so wird nicht nur das Anhydrid aminolysiert, sondern es addiert sich auch Piperidin an die Doppelbindung. Das Produkt fällt als weiße, kristalline Substanz aus. Dieselbe entsteht auch aus Cinnamoyl-isothiocyanat und einem Überschuß Piperidin in Diethylether bei der Herstellung einer Vergleichsubstanz und kann aus Ethanol umkristallisiert werden.

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	152 °C
Infrarotspektrum:	710, 1250, 1260, 1480, 1555, 1705 (C=O), 2940 cm^{-1} (C-H)
Elementaranalyse:	N: 11,67 % (11,69 %)
	S: 9,12 % (8,92 %)

N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (68)

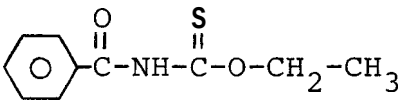


(68)

Zunächst habe ich Benzoyl-isothiocyanat aus Benzoylchlorid und Blei-11-thiocyanat hergestellt, indem ich beide Edukte in Benzol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt habe[26].
4,1 q (0,025 Mol) des Produktes werden mit 10 ml Petrolether klar zur Lösung gebracht und mit 3,5 q (0,025 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die Mischung färbt sich rot und trennt sich in zwei Phasen auf. Die untere, die erst flüssig ist, verfestigt sich schon nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur. Die orangerote Substanz wird abqesauqt und mit Petrolether gewaschen.

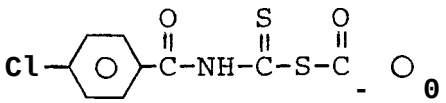
Ausbeute:	6,5 q (86 %)
Schmelzpunkt:	76 °C
Infrarotspektrum:	680, 700, 900, 1200, 1230, 1295, 1490, 1640 (C=O), 1715 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,74 % (4,65 %)
	S: 20,84 % (21,28 %)

Entstehung des N-Benzoyl-thiocarbamidsäure-ethyl-esters



Erhitzt man das N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (68) im Stabilitätsversuch mit Ethanol 1 h lang unter Rückfluß, so ist aus dem Ansatz nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Waschen des Rückstandes mit Petrolether das oben genannte Thiourethan isolierbar. Es ist bekannt und hat einen Schmelzpunkt von 73 °C [22].

N-(4-Chlor-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (69)



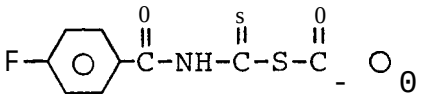
(69)

4-Chlor-benzoyl-isothiocyanat ist aus 4-Chlor-benzoyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat durch Rückflußkochen in Benzol erhältlich [82].
An 4,9 g (0,025 Mol) dieses 4-Chlor-benzoyl-isothiocyanates addieren sich in einer Mischung aus 20 ml Petrolether und 5 ml Diethylether 3,5 g (0,025 Mol) Thiobenzoesäure. Das Produkt färbt den Ansatz orange und fällt innerhalb von 15 min. als kristalliner Niederschlag aus. Es wird abgesaugt, mit Petrolether und Methanol gewaschen und getrocknet. Orangerote Substanz.

Ausbeute:	5,5 g (66 %)
Schmelzpunkt:	89 °C
Infrarotspektrum:	680, 890, 960, 1090 (C-Cl), 1200, 1245, 1480, 1645 (C=O), 1715 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,06 % (4,17 %)
	S: 19,02 % (19,09 %)
	Cl: 10,39 % (10,56 %)

82) E. Hoggarth, J. chem. Soc. [London] (1949), 1160

N-(4-Fluor-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (70)



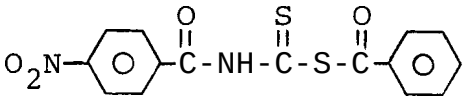
(70)

4-Fluor-benzoyl-isothiocyanat kann aus 4-Fluor-benzoyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat in heißem Toluol hergestellt werden[83].
1,8 g (0,01 Mol) 4-Fluor-benzoyl-isothiocyanat werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Der Ansatz färbt sich rot und bald fällt ein Niederschlag aus, der nach 15 min. abfiltriert und mit Petrol-ether, Diethylether und Methanol gewaschen wird. Das Produkt ist orangerot gefärbt.

Ausbeute:	3,0 g (94 %)
Schmelzpunkt:	89 °C
Infrarotspektrum:	680, 895, 1205, 1235, 1640 (C=O), 1715 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,16 % (4,39 %)
	S: 20,01 % (20,08 %)
	F: 6,13 % (5,95 %)

83) Zi-Yi Zhang und Li-Min Chen, Kao Teng Hsueh Hsiao Hua Hsueh Hsueh Pao 2, 50 (1981), C. A. 95, 42849a (1981)

N-(4-Nitro-benzoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (71)



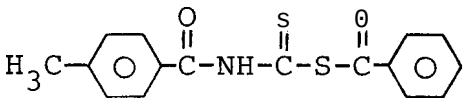
(71)

4-Nitro-benzoyl-isothiocyanat ist darstellbar aus 4-Nitro-benzoyl-chlorid und Blei-II-thiocyanat in Toluol[84].
5,2 g (0,025 Mol) des so hergestellten 4-Nitro-benzoyl-isothiocyanates werden in einer Mischung aus 25 ml Petrolether und 50 ml Diethylether mit 3,5 g (0,025 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 15 min. wird das kristallin anfallende Produkt abgesaugt und zügig aus Dichlormethan umkristallisiert. Dabei treten Verluste durch Zersetzung auf. Die Substanz ist orangerot.

Ausbeute:	2,0 g (23 %)
Schmelzpunkt:	105 °C
Infrarotspektrum:	895, 1210, 1250, 1350 (NO_2), 1530 (NO_2), 1650 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 8,13 %(8,09 %) S: 18,46 %(18,51 %)

84) K. M. Murav'eva und T. P. Sycheva, J. allg. Chem. 26, 898 (1956), C. A. 50, 14598a (1956)

N-(4-Toluoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (72)

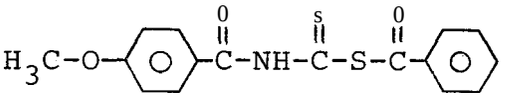


(72)

Die Ausgangsverbindung 4-Toluoyl-isothiocyanat kann aus 4-Toluoyl-chlorid und Blei-11-thiocyanat in Toluol erzeugt werden [81].
5,2 g (0,03 Mol) des so dargestellten Isothiocyanates werden in 25 ml Petrolether gelöst und mit 4,1 g (0,03 Mol) geschmolzener Thiobenzoesäure versetzt. Nach sofortiger Orangefärbung der Lösung fällt innerhalb weniger Minuten das Produkt fest aus. Es wird abgesaugt und gründlich mit Petrolether unter Zerkleinerung der Kristalle gewaschen. Die Substanz hat eine orange Farbe.

Ausbeute:	9,0 g (95 %)
Schmelzpunkt:	82 °C
Infrarotspektrum:	690, 900, 1200, 1250, 1500, 1530, 1640 (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,43 % (4,44 %)
	S: 20,08 % (20,33 %)

N-Anisoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (73)



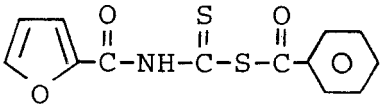
(73)

Aus Anisoyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat habe ich durch Kochen in Toluol das für die folgende Synthese benötigte Anisoyl-isothiocyanat hergestellt [82].

3,9 g (0,02 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in 20 ml Petrolether gelöst und mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Unter Rühren bei Raumtemperatur entsteht allmählich eine rote Phase, die im Kühlschrank kristallisiert. Das orangefarbene Produkt wird abgesaugt und nacheinander mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen.

Ausbeute:	4,7 g (71 %)
Schmelzpunkt:	76 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1185, 1250, 1510, 1640 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,28 % (4,23 %)
	S: 19,32 % (19,35 %)

N-(2-Furoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (74)

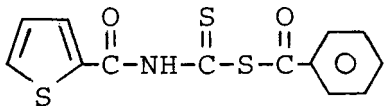


(74)

Die Darstellung des 2-Furoyl-isothiocyanates aus Furan-2-carbonsäure-Chlorid und Blei-11-thiocyanat ist in der Literatur beschrieben [77].
1,5 g (0,01 Mol) des so dargestellten 2-Furoyl-isothiocyanates und 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure reagieren miteinander in 20 ml Petrolether. Sofort trübt sich der kräftig gerührte Ansatz unter Orangefärbung. Nach wenigen Minuten scheidet sich eine rote Phase ab, die bald darauf erstarrt. Nach 24 h im Kühlschrank wird abgesaugt. Das klare und farblose Filtrat bestätigt eine vollständige Umsetzung. Die Reinigung erfolgt durch Waschen mit Petrolether, Diethylether und Methanol. Das Produkt ist orangefarben.

Ausbeute:	2,7 g (93 %)
Schmelzpunkt:	98 °C
Infrarotspektrum:	895, 1205, 1270, 1310, 1650 (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,72 %(4,81 %)
	S: 22,21 %(22,01 %)

N-(2-Thienoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (75)



(75)

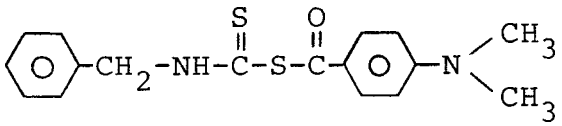
Das für die Synthese benötigte 2-Thienoyl-isothiocyanat ist aus Thiophen-2-carbonsäure-Chlorid und Blei-11-thiocyanat durch Erhitzen in Toluol leicht zugänglich[85].

1,7 g (0,01 Mol) 2-Thienoyl-isothiocyanat werden in IO ml Petrolether gelöst. Eine klare Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure in IO ml Petrolether (eventuell vorhandenes Dibenzoyldisulfid bleibt ungelöst und wird abfiltriert) fügt man langsam hinzu. Die Mischung färbt sich sofort orangerot, wird trüb und trennt sich in zwei Phasen, deren untere sich innerhalb weniger Minuten verfestigt. Nach 24 h Stehen im Kühlschrank wird das Produkt abgesaugt und zur Reinigung mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen. Die Verbindung ist orange gefärbt.

Ausbeute:	2,8 g (91 %)
Schmelzpunkt:	88 °C
Infrarotspektrum:	680, 890, 1180, 1205, 1260, 1650 (C=O), 1700 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,52 % (4,56 %)
	S: 31,18 % (31,29 %)

85) L. Grehn und H. Lindberg, Chem. Scr. 11, 199 (1977), C.A. 90, 54869s (1979)

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (86)



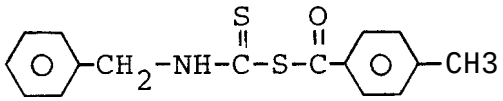
(86)

Aus 4-Dimethylamino-benzoesäure und einem großen Überschuß Thionylchlorid habe ich zunächst das 4-Dimethylamino-benzoylchlorid dargestellt[86]. 1,8 g (0,01 Mol) dieses Carbonsäurechlorides, gelöst in 20 ml N,N-Dimethylformamid, werden unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 20 ml N,N-Dimethylformamid gegeben. Der danach trübe, gelbe Ansatz wird anschließend in 100 ml kaltes Wasser gegossen und das dabei ausfallende Produkt abgesaugt. Die weiße Substanz wird sehr vorsichtig durch Waschen mit Petrolether gereinigt.

Ausbeute:	2,9 g (88 %)
Schmelzpunkt:	zersetzt sich schon bei leicht erhöhten Temperaturen
Infrarotspektrum:	900, 1160, 1205, 1540, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	war wegen hoher Instabilität nicht möglich

86) H. Staudinger und R. Endle, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1046 (1917)

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-4-methyl-benzoesäure-anhydrid (87)



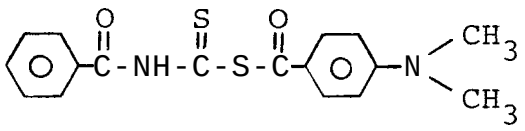
(87)

Aus 4-Methyl-benzoylchlorid und frisch zubereiteter Kaliumhydrogensulfid-Lösung habe ich unter Eiskühlung die 4-Methyl-thiobenzoesäure hergestellt[87]. 1,5 g (0,01 Mol) der so dargestellten Thiosäure werden in 20 ml Petrolether an 1,5 g (0,01 Mol) Benzyl-isothiocyanat addiert. Aus der zunächst klaren, gelben Lösung scheidet sich nach 15 min. Stehen bei Raumtemperatur das Produkt flockig ab. Es wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen. Es handelt sich um weiße Kristallnadeln.

Ausbeute:	1,2 g (40 %)
Schmelzpunkt:	87 °C
Infrarotspektrum:	730, 890, 900, 1180, 1205, 1530, 1645 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,64 % (4,65 %) nach Kjeldahl S: 21,39 % (21,27 %)

87) J. H. Sachs und E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. 38, 2748 (1916)

N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-4-(dimethyl-amino)-benzoesäure-anhydrid (88)



(88)

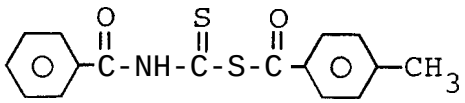
Aus 4-Dimethylamino-benzoylchlorid und frisch zubereiteter Kaliumhydrogensulfid-Lösung habe ich die 4-Dimethylamino-thiobenzoesäure gewinnen können [86), 25), 88)]

1,8 g (0,01 Mol) der so dargestellten 4-Dimethylamino-thiobenzoesäure werden in 20 ml Diethylether gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat versetzt. Nach einer Stunde im Kühlschrank wird mit 40 ml Petrolether versetzt, wobei das Produkt ausfällt. Man saugt es ab und wäscht es mit Petrolether. Die Verbindung ist orange gefärbt.

Ausbeute:	1,4 g (41 %)
Schmelzpunkt:	97 °C
Infrarotspektrum:	900, 1175, 1250, 1380, 1490, 1590, 1630 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 7,89 % (8,13 %)
	s: 18,04 % (18,62 %)

88) R. Rivier, Helv. chim. Acta 8, 495 (1925)

N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-4-methyl-benzoesäure-anhydrid (89)

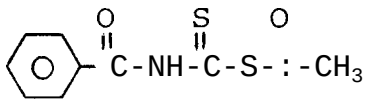


(89)

1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat in 10 ml Petrolether werden mit 1,5 g (0,01 Mol) 4-Methylthiobenzoesäure [87], gelöst in 20 ml Petrolether, versetzt. Der zunächst noch klare, gelbe Ansatz färbt sich sofort orange, wird dann trüb und ergibt einen Niederschlag. Dieser kann nach 15 min. Stehen im Kühlschrank abgesaugt werden. Das mit Petrolether und Methanol gewaschene Produkt besteht aus orangefarbenen Kristallnadeln.

Ausbeute:	1,7 g (54 %)
Schmelzpunkt:	79 °C
Infrarotspektrum:	700, 900, 1220, 1250, 1295, 1325, 1490, 1600, 1640 (C=O), 1715 cm^{-1} (C=C
Elementaranalyse:	N: 4,62 % (4,44 %) nach Kjeldahl S: 20,40 % (20,33 %)

N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (90)



(90)

4,1 g (0,025 Mol) Benzoyl-isothiocyanat werden in 25 ml Petrolether mit 1,9 g (0,025 Mol) Thioessigsäure zur Reaktion gebracht. Allmählich vertieft sich die Farbe des Ansatzes und nach etwa 30 min. Stehen bei Raumtemperatur beginnt das Produkt auszufallen. Im Kühlschrank entstehen orange Kristallnadeln, die abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen werden.

Ausbeute:	1,7 g (28 %)
Schmelzpunkt:	67 °C
Infrarotspektrum:	700, 960, 1230, 1290, 1680 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,77 % (5,85 %)
	s: 27,20 % (26,79 %)

Versuch zur Darstellung des N-(Dimethyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Dimethyl-carbamoyl-isothiocyanat kann aus Dimethyl-carbamoyl-Chlorid und Quecksilber-11-thiocyanat in Toluol hergestellt werden [27]. 6,5 g (0,05 Mol) dieses Isothiocyanates reagieren, gelöst in 20 ml Petrolether, mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure. Dabei entstehen sofort zwei Phasen; die untere verfestigt sich im Kühlschrank. Man saugt ab und wäscht mit Petrolether und Methanol. Schon nach kurzer Zeit verflüssigt sich das Produkt wieder. Ein Schmelzpunkt kann nicht ermittelt werden und ein sofort nach dem Waschen angefertigtes Infrarotspektrum zeigt neben den typischen Produktbanden (680, 900, 1210 cm^{-1}) schon wieder die der Edukte (2000 cm^{-1}). Die gesuchte Verbindung ist daher nicht charakterisierbar.

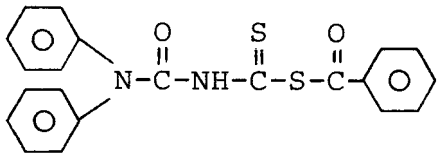
Versuch zur Darstellung des N-(Diethyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Das Diethyl-carbamoyl-isothiocyanat (98) ist aus Diethyl-carbamoyl-Chlorid in Cumol durch Reaktion mit Quecksilber-11-thiocyanat darstellbar [27]. 1,6 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 10 ml Petrolether mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Erst nach mehreren Tagen bildet sich ein weißer Niederschlag, der abgesaugt und gewaschen wird. Es handelt sich um Dibenzoyl-disulfid, das über eine langsame Nebenreaktion aus Thiobenzoesäure durch Oxidation mit Luftsauerstoff entsteht [*]. Es besitzt einen Schmelzpunkt von 130 °C (unter Rotfärbung). Auch wenn der Reaktionskolben mit Stickstoff begast wird, läßt sich nach mehreren Tagen das gewünschte Produkt im Ansatz nicht nachweisen.

---

*) A. Engelhardt, P. Latschinoff und S. Malyschew, Z. Chem. 11, 354 (1868)

N-(Diphenyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (100)

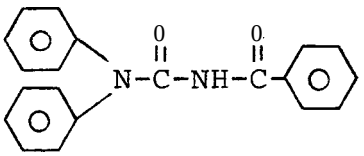


(100)

Aus Diphenyl-carbamoyl-Chlorid und Quecksilber-II-thiocyanat habe ich durch Erhitzen in Cumol das Diphenyl-carbamoyl-isothiocyanat dargestellt[26]. Eine auf diese Weise hergestellte Lösung von 12,7 g (0,05 Mol) Diphenyl-carbamoyl-isothiocyanat in 25 ml Cumol wird mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Abkühlen scheidet sich eine rot gefärbte, flüssige Phase ab, die nach mehreren Stunden kristallisiert. Das orange Produkt wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol mehrfach gewaschen.

Ausbeute:	7,5 g (38 %)
Schmelzpunkt:	82 °C
Infrarotspektrum:	690, 890, 1205, 1270, 1490, 1650 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,58 % (7,14 %)
	s: 16,44 % (16,34 %)

Entstehung des N-Benzoyl-N´,N´-diphenyl-harnstoffes (101)

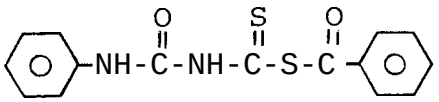


(101)

Bewahrt man das N-(Diphenyl-carbamoyl)-dithio-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (100) über mehrere Monate im Kühlschrank auf, so wird die orangefarbene, feste Substanz unter zunehmender Gelbfärbung allmählich flüssig. Wäscht man mit etwas Diethylether, so kristallisiert eine gelbe Substanz aus. Die für die Färbung verantwortlichen Verunreinigungen werden durch Umkristallisieren aus Ethanol entfernt. Es verbleibt eine weiße Verbindung.

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	162 °C (unter Braunfärbung)
Infrarotspektrum:	690, 700, 1420, 1565, 1650 (C=O), 1685 (C=O), 3500 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 8,72 % (8,85 %)

N-(Phenyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (107)



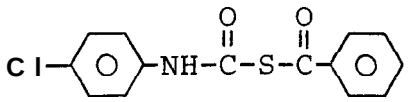
(107)

Das für die Synthese als Ausgangssubstanz notwendige Phenyl-carbamoyl-isothiocyanat konnte ich aus Phenyl-isocyanat und Ammonium-thiocyanat in Aceton unter Einleitung von Chlorwasserstoff herstellen[28].

3,6 g (0,02 Mol) dieses Isothiocyanates reagieren in 20 ml Petrolether mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure unter Bildung des Adduktes. Die Substanz fällt im Kühlschrank als gelber Niederschlag an, der abfiltriert und gründlich mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen wird.

Ausbeute:	3,5 g (55 %)
Schmelzpunkt:	117 °C
Infrarotspektrum:	680, 890, 1180, 1200, 1440, 1490, 1550, 1600, 1650 (C=O), 1730 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 8,58 % (8,85 %)
	S: 20,38 % (20,27 %)

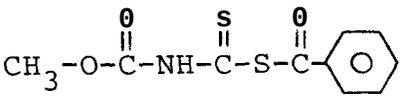
Entstehung des N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (109)



(109)

Aus 4-Chlor-phenyl-isocyanat und Ammonium-thiocyanat habe ich zunächst in Aceton durch Einleiten von Chlorwasserstoff das N-(4-Chlor-phenyl)-carbamoyl-isothiocyanat hergestellt[28]. 2,1 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 25 ml Aceton gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur fügt man 75 ml Petrolether hinzu und kühlt den Ansatz ab. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen. Bei dem Produkt handelt es sich um eine Mischung aus dem eigentlich gewünschten N-(4-Chlor-phenyl-carbamoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (108) und dem daraus durch Thiocyansäure-Abspaltung entstehenden N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (109). Dies belegt das Infrarotspektrum, das Banden beider Substanzen aufweist (z.B. 1650, 1690 und 1720 cm^{-1}) sowie die Elementaranalyse, die Zwischenwerte ergibt. Erhitzt man das Produkt vorsichtig in Dichlormethan so entsteht die reine Substanz (109) mit den Daten der noch an späterer Stelle aufgeführten Verbindung.

N-(Methoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (113)

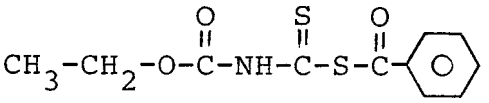


(113)

Chlorameisensäure-methylester reagiert bei Raumtemperatur mit Kalium-thiocyanat in Aceton unter Bildung des Methoxi-carbonyl-isothiocyanates [29]. 2,4 g (0,02 Mol) davon werden mit IO ml Petrolether und 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Sofort entsteht ein gelber Niederschlag, der nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Abkühlen abgesaugt wird. Die gelbe Substanz wird mit Petrolether und Methanol gewaschen.

Ausbeute:	2,5 g (49 %)
Schmelzpunkt:	92 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1210, 1520, 1645 (C=O), 1770 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,24 % (5,49 %)
	S: 25,19 % (25,11%)

N-(Ethoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (114)

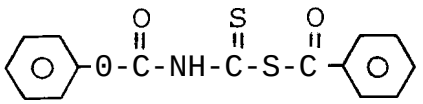


(114)

Ethoxi-carbonyl-isothiocyanat entsteht, wenn Chlorameisensäure-ethylester und Kalium-thiocyanat in Aceton bei Raumtemperatur in Kontakt gebracht werden[29].
1,3 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 10 ml Petrolether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Nach wenigen Minuten entsteht ein Niederschlag, der in der Kälte abgesaugt wird und durch Waschen mit Petrolether und Methanol die analysenreine, gelbe Substanz ergibt.

Ausbeute:	l,o g (37 %)
Schmelzpunkt:	74 °C
Infrarotspektrum:	685, 890, 1020, 1180, 1210, 1500, 1650 (C=O), 1770 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,21 % (5,20 %)
	s: 23,82 % (23,81 %)

N-(Phenoxi-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (115)

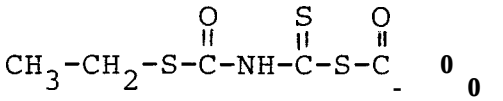


(115)

In Analogie zur Darstellung der bisher beschriebenen Alkoxi-carbonyl-isothiocyanate [29] habe ich Chlorameisensäure-phenylester und Kaliumthiocyanat in Aceton bei Raumtemperatur miteinander umgesetzt. Das entstehende Phenoxi-carbonyl-isothiocyanat ist nicht unzersetzt destillierbar, kann aber als Rohprodukt nach Entfernung des Lösungsmittels weiterverarbeitet werden.
1,8 g (0,01 Mol) dieser Verbindung werden in 25 ml Petrolether mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Es scheidet sich zunächst eine Flüssigkeit ab, die in der Kälte erstarrt. Das gelborange, aus nadelförmigen Kristallen bestehende Produkt wird mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute:	1,0 g (32 %)
Schmelzpunkt:	93 °C
Infrarotspektrum:	680, 890, 1170, 1190, 1490, 1515, 1640 (C=O), 1780 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,21 % (4,41 %)
	S: 20,12 % (20,20 %)

N-(Ethylthio-carbonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (118)



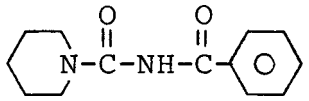
(118)

Aus Chlorthioameisensäure-ethylester und Kalium-thiocyanat läßt sich bei Raumtemperatur in Aceton das Ethylthio-carbonyl-isothiocyanat herstellen und durch Destillation reinigen [89].
7,4 g (0,05 Mol) dieses Isothiocyanates werden mit 10 ml Petrolether gemischt und mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure zur Reaktion gebracht. Das Produkt scheidet sich flüssig ab und kristallisiert erst nach mehreren Tagen in der Kälte aus. Es wird dann abgesaugt und mit Petrolether und Ethanol gewaschen. Die gelbe Substanz riecht stark nach Ethyl-mercaptan.

Ausbeute:	3,0 g (21 %)
Schmelzpunkt:	zersetzt sich schon bei leicht erhöhten Temperaturen
Infrarotspektrum:	680, 690, 900, 1150, 1210, 1555, 1640 (C=O), 1670 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,27 % (4,91 %) s: 32,73 % (33,70 %)

89) A. Takamizawa et al., Bull. chem. Soc. Japan 36 (9), 1214 (1963), C. A. 60, 1747e (1963)

Entstehung des N-Benzoyl-N',N'-pentamethylen-harnstoffes (120)

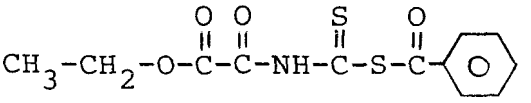


(120)

Versetzt man das N-(Ethylthio-carbonyl)-dithio-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (118) in Diethylether mit überschüssigem Piperidin und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum, so verbleibt ein gelbliches Öl. In Wasser entsteht nach vorsichtigem Ansäuern ein weißer Niederschlag, der mit Petrolether gründlich gewaschen wird.

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	172 °C
Infrarotspektrum:	715, 1150, 1230, 1250, 1470, 1490, 1650 (C=O), 1685 (C=O), 3260 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 12,02 % (12,06 %)

N-(Ethoxi-oxalyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (127)



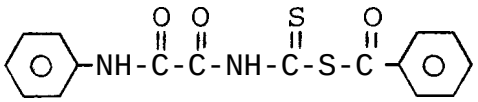
(127)

Das für die Synthese benötigte Ethoxi-oxalyl-isothiocyanat (126) habe ich aus Oxalsäure-ethyl-ester-Chlorid und Kalium-thiocyanat in Aceton unter Feuchtigkeitsausschluß hergestellt[90].
8,0 g (0,05 Mol) Ethoxalyl-isothiocyanat, gelöst in 50 ml Petrolether, werden mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Bereits nach wenigen Minuten entsteht ein Niederschlag, der im Kühlschrank vollständig anfällt und abgesaugt werden kann. Nach dem Waschen mit Petrolether und Methanol verbleibt eine rosafarbene, kristalline Substanz.

Ausbeute:	8,5 g (57 %)
Schmelzpunkt:	86 °C
Infrarotspektrum:	900, 1040, 1210, 1295, 1315, 1500, 1645 (C=O), 1740 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,76 % (4,71 %)
	S: 21,83 % (21,56 %)

90) R. Bunnenberg und J. C. Jochims, Chem. Ber. 114, 1746 (1981)

N-(Phenylamino-oxalyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (130)



(130)

Phenylamino-oxalyl-Chlorid kann leicht aus Anilin-hydrochlorid und Oxalsäure-dichlorid hergestellt werden [30].
Die Darstellung von Phenylamino-oxalyl-isothiocyanat aus Phenylamino-oxalyl-Chlorid und Blei-11-thiocyanat in Toluol ist in der Literatur ebenfalls beschrieben, das Produkt ließ sich aber nicht unzersetzt isolieren[26].
Daher wird die Reaktionslösung, die 6,2 g (0,03 Mol) Phenylamino-oxalyl-isothiocyanat in 25 ml Toluol enthält, direkt mit 4,1 g (0,03 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 30 min. kann man das Produkt mit viel Petrolether ausfällen. Es wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Es handelt sich um eine rosafarbene, kristalline Substanz.

Ausbeute:	1,7 g (16 %)
Schmelzpunkt:	119 °C
Infrarotspektrum:	685, 890, 1205, 1445, 1480, 1660 (C=O), 1690 (C=O), 1740 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 7,74 % (8,13 %)
	s: 16,78 % (18,62 %)

Versuch zur Darstellung des N-Thiobenzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (134)

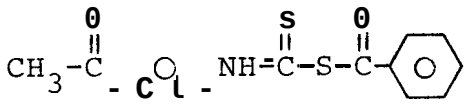
Zunächst habe ich aus Benzylchlorid, elementarem Schwefel und Natriummethanolat durch Erhitzen in Methanol und anschließendes Ansäuern Dithiobenzoesäure dargestellt[50].
Daraus kann mittels Thionylchlorid durch Sieden unter Rückfluß und Thermolyse während der Destillation das Thiobenzoyl-Chlorid erzeugt werden [51].
Mit Natrium-thiocyanat läßt sich in einem weiteren Schritt in Essigsäureethylester unter Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung Thiobenzoyl-isothiocyanat herstellen[31].
1,7 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden direkt nach der Herstellung in 20 ml Petrolether mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt.
Aus dem Ansatz konnte ich auch nach längerer Reaktionszeit nicht das gesuchte Produkt isolieren.

Versuch zur Darstellung des N-(N´-Phenyl-benzimidoyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids (136)

Zunächst habe ich aus Benzanilid und Thionylchlorid durch Erhitzen das N-Phenyl-benzimid-Chlorid hergestellt*).
Daraus kann mit Natrium-thiocyanat in Aceton unter Eiskühlung das N-Phenyl-benzimidoyl-isothiocyanat (135) erzeugt werden[32)].
4,8 g (0,02 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 20 ml Petrolether unter Eiskühlung und Rühren mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure versetzt.
Der Ansatz färbt sich rot und es scheidet sich eine rotbraune Flüssigkeit ab, die auch im Kühlschrank nicht erstarrt. Erst nach dem Waschen mit Methanol (das wohl etwas Wasser enthält) fällt ein kristalliner Niederschlag an, bei dem es sich um das schon weiter vorne hergestellte N-Benzoyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (68) handelt.
Die Daten stimmen mit den dort angegebenen überein.

*) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1218 (1934)

N-(4-Acetyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (142)



(142)

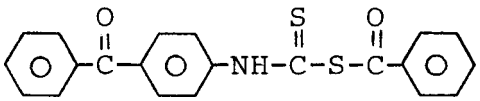
Aus 4-Amino-acetophenon und Thiophosgen wir unter kräftigem Rühren in einer Mischung aus Wasser und Salzsäure das 4-Isothiocyanato-acetophenon dargestellt [91].

3,5 g (0,02 Mol) dieses Isothiocyanates werden in einer Mischung aus 10 ml Petrolether und 20 ml Diethylether suspendiert und mit einer Lösung von 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure in 10 ml Diethylether unter Rühren versetzt. Nach 15 min. wird der Ansatz unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Petrolether und etwas Diethylether gewaschen. Es resultiert eine gelbe Substanz.

Ausbeute:	3,0 g (48 %)
Schmelzpunkt:	75 °C
Infrarotspektrum:	900, 1205, 1270, 1365, 1535, 1595, 1650 (C=O), 1665 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,36 % (4,44 %)
	S: 20,11 % (20,33 %)

91) G. M. Dyson, H. J. George und R. F. Hunter, J. chem. Soc. [London] 129, 439 (1927)

N-(4-Benzoyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (143)



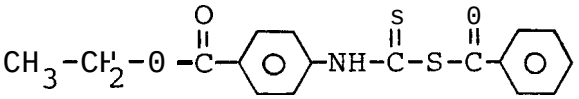
(143)

Das Ausgangsprodukt 4-Isothiocyanato-benzophenon erhält man aus 4-Amino-benzophenon und Thiophosgen in salzsaurer wässriger Lösung [92].
2,4 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 20 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure zur Reaktion gebracht. Nach 0,5 h wird der klare, gelbe Ansatz in 100 ml kaltes Wasser gegossen. Das ausfallende, bräunliche Öl wird mehrfach mit Petrolether, Diethylether und Methanol gewaschen, wobei vor allem das teilweise nicht umgesetzte Isothiocyanat entfernt wird und schließlich Kristallisation erfolgt.
Es handelt sich um eine gelbe Substanz.

Ausbeute:	2,0 g (53 %)
Schmelzpunkt:	81 °C
Infrarotspektrum:	680, 900, 1210, 1280, 1380, 1540, 1600, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,94 % (3,71 %)
	S: 15,52 % (16,99 %)

92) K. Antos et al., D.A.S. 1,932,690 (29. Jan. 1970), C. A. 72, 100265v (1970)

N-(Ethoxi-carbonyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (145)



(145)

Aus Benzocain[I] und Thiophosgen habe ich zunächst in verdünnter Salzsäure den als Rohstoff benötigten 4-Isothiocyanato-benzoesäure-ethylester (144) hergestellt [91].

2,1 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in einer Mischung aus 20 ml Petrolether und 5 ml Diethylether klar gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure umgesetzt. Nach 30 min. wird filtriert und das klare Filtrat im Vakuum schonend eingeengt. Der zunächst flüssige Rückstand erstarrt im Kühlschrank und kann vorsichtig mit Petrolether gewaschen werden. Man erhält so eine gelbe, kristalline Substanz.

Ausbeute:	0,9 g (26 %)
Schmelzpunkt:	73 °C
Infrarotspektrum:	900, 1180, 1200, 1280, 1380, 1650 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,95 % (4,05 %)
	S: 18,45 % (18,56 %)

Darstellung von phenylogen Acyl-isothiocyanaten, die mit Thiobenzoesäure nicht reagierten

4-Isothiocyanato-benzoesäure-morpholid (146)

Aus 4-Nitro-benzoyl-chlorid und Morpholin habe ich in Diethylether das 4-Nitro-benzoesäure-morpholid hergestellt.
Diese Substanz ließ sich, gelöst in Methanol, unter Zugabe von aktiviertem Raney-Nickel bei einem überdruck von etwa 500 mm Wassersäule mit Wasserstoff hydrieren. Dabei entstand das 4-Amino-benzoesäure-morpholid.
10,3 g (0,05 Mol) dieser Verbindung werden in 30 ml Wasser und IO ml konzentrierter Salzsäure gelöst und unter kräftigem Rühren mit 6,3 g (0,055 Mol) Thiophosgen versetzt. Nach 1 h wird das entstandene Produkt mehrfach mit kaltem Wasser gewaschen, wobei Kristallisation erfolgt. Man kristallisiert aus Essigsäure um und erhält so das weiße Isothiocyanat.

Ausbeute:	9,5 g (77 %)
Schmelzpunkt:	111 °C
Infrarotspektrum:	1110, 1280, 1435, 1630 (C=O), 2130 cm^{-1} (N=C=S)
Elementaranalyse:	N: 11,05 % (11,28 %)
	s: 12,70 % (12,91 %)

Weder in Diethylether, noch in Tetrachlorkohlenstoff oder 1,4-Dioxan reagierte dieses Isothiocyanat mit Thiobenzoesäure. Man isoliert aus den Ansätzen nur unverbrauchte Ausgangsstoffe und Dibenzoyl-disulfid.

4-Isothiocyanato-acetanilid (148)

Dieses Isothiocyanat habe ich aus 4-Amino-acetanilid und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure dargestellt *).
In Diethylether reagierte diese Verbindung auch bei längerer Versuchsdauer nicht mit Thiobenzoesäure; sie ließ sich quantitativ wieder zurückgewinnen.

4-Isothiocyanato-benzaldehyd (150)

Aus polymerem 4-Amino-benzaldehyd und Thiophosgen kann man in verdünnter Salzsäure, die gleichzeitig eine Depolymerisation bewirkt, dieses Isothiocyanat gewinnen**).
Zusammen mit Thiobenzoesäure in Methanol gelöst, bildet sich nur Dibenzoyl-disulfid.

---

*) Bayer AG, Brit. Pat. 810,044 (11. März 1959), C. A. 53, 18371e (1959)

**) G. M. Dyson, Perfum. essent. Oil Rec. 20, 3 (1929), C. A. 23, 1718 (1929)

4-Isothiocyanato-benzoesäure-(2-diethylamino-ethyl)-ester-Hydrochlorid (158)

Dieses Isothiocyanat habe ich aus Procain^{I}-Hydrochlorid und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure hergestellt *).
Weder als freie Base in Petrolether, noch als Hydrochlorid in 1,4-Dioxan, Acetonitril oder N,N-Dimethylformamid gelöst konnte dieses Isothiocyanat mit Thiobenzoesäure zu dem Addukt umgesetzt werden.

N-(2-Diethylamino-ethyl)-4-isothiocyanato-benzoesäure-amid-Hydrochlorid (159)

6,8 g (0,025 Mol) Procainamid^{I}-Hydrochlorid werden in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Unter Rühren fügt man tropfenweise 3,2 g (0,028 Mol) Thiophosgen hinzu. Nach 1 h wird vorsichtig mit verdünnter Natronlauge neutralisiert. Durch das dabei entstehende Natriumchlorid wird das Produkt ausgesalzt und kann abgesaugt und aus Essigsäure umkristallisiert werden. Es ist eine wasserlösliche, weiße Substanz.

Ausbeute:	6,0 g (76 %)
Schmelzpunkt:	179 °C
Infrarotspektrum:	860, 1280, 1490, 1530, 1600, 1655 (C=O), 2140 (N=C=S), 3250 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 13,42 % (13,39 %)
	s: 10,43 % (10,22 %)
	Cl:11,41 % (11,30 %)

*) J. H. Burckhalter und D. S. Bariana, J. Med. Chem. 6 (2), 203 (1963)

5-Chlor-N-(diethylamino-ethyl)-4-isothiocyanato-2-methoxi-benzoesäure-amid-Hydrochlorid (160)

3,4 g (0,01 Mol) Metoclopramid[I]-Hydrochlorid werden in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Unter Rühren fügt man 1,3 g (0,013 Mol) Thiophosgen dazu. Nach 1 h werden 50 ml Diethylether zum Ansatz gegeben. Unter kräftigem Rühren wird durch Zugabe verdünnter Natronlauge die freie Base erzeugt und sofort in die Etherphase extrahiert. Aus dieser fällt das Produkt beim Einleiten von Chlorwasserstoff wieder aus und wird aus Essigsäure umkristallisiert. Das Hydrochlorid ist eine wasserlösliche, weiße Substanz.

Ausbeute:	3,0 g (88 %)
Schmelzpunkt:	167 °C
Infrarotspektrum:	680, 1285, 1395, 1480, 1540, 1600, 1650 (C=O), 2020 (N=C=S), 3380 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 10,96 % (11,11 %)
	S: 8,51 % (8,47 %)
	Cl: 18,53 % (18,74 %)

Versuch zur Darstellung des N-(4-Carboxi-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Die als Ausgangsverbindung benötigte 4-Isothiocyanato-benzoesäure habe ich aus 4-Amino-benzoesäure und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure erzeugt [42].
1,8 g (0,01 Mol) dieses Isothiocyanates werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Nach 1 h Rühren wird der Ansatz in 50 ml kaltes Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen. Sowohl das Infrarotspektrum als auch eine dünnschichtchromatografische Auftrennung zeigen, daß es sich bei dem Produkt um eine Mischung aus unverbrauchtem Isothiocyanat, intermediär entstehendem Anhydrid und dem Zerfallsprodukt 4-Benzoylamino-benzoesäure handelt. Letztere konnte ich durch Vergleich mit einer aus 4-Amino-benzoesäure und Benzoylchlorid dargestellten Referenzsubstanz und Literaturdaten *) eindeutig identifizieren.

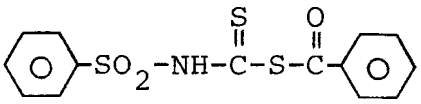
*) G. Heller und W. Tischner, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2577 (1910)

Entstehung des Benzoxazin-Derivates (156) und des Benzothiazin-Derivates (157)

6,9 g (0,05 Mol) Anthranilsäure löst man zusammen mit 2,0 g (0,05 Mol) Natriumhydroxid in einer ausreichenden Menge Wasser. Unter starkem Rühren werden 6,9 g (0,06 Mol) Thiophosgen hinzugetropft. Es entsteht ein weißer Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen wird. Es handelt sich um das 1,2-Dihydro-2-thioxo-3,1-benzoxazin-4-on (156) [33].
Beim Umkristallisieren aus Dichlormethan entsteht daraus das 1,2-Dihydro-3,1-benzothiazin-2,4-dion (157) [33].

Ausbeute:	3,0 g (33 %)
Schmelzpunkt:	235 °C (157)
Infrarotspektrum:	(156)
	760, 1120, 1140, 1170, 1490, 1545, 1630 (C=N), 1790 cm^{-1} (C=O)
	(157)
	760, 1000, 1170, 1380, 1540, 1630 (C=N), 1760 (C=O), 3540 cm^{-1} (OH)
Elementaranalyse:	N: 7,50 % (7,82 %)
	s: 17,85 % (17,89 %)

N-Benzolsulfonyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (167)



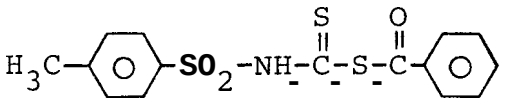
(167)

Aus Benzolsulfonamid habe ich zunächst das dithiocarbamidsaure Salz und daraus mittels Dimethylsulfat den N-Benzolsulfonyl-dithiocarbamidsäure-methylester hergestellt[93].
Diese Ausgangsverbindung wird in einem Rundkolben mittels Heizpilz einer Thermolyse unterworfen und das dabei entstehende Benzolsulfonyl-isothiocyanat sofort durch ein Ölpumpenvakuum abdestilliert. Durch diese Verfahrensführung kann die Temperaturbelastung des Isothiocyanates auf ein Minimum reduziert werden. Die im Kühler erstarrte Masse wird mit Petrolether extrahiert und mit Thiobenzoesäure versetzt. Nach wenigen Minuten entsteht ein Niederschlag der gesuchten Verbindung. Es handelt sich um eine gelbe, in Nadeln kristallisierende Substanz.

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	71 °C
Infrarotspektrum:	580, 680, 900, 1170 (SO_2), 1205, 1355 (SO_2), 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,73 % (4,15 %)
	S: 28,31 % (28,50 %)

93) R. Gompper, R. Wegler, K. Dickoré und W. Haegele, D.B.P. 1,163,802 (27. Febr. 1964), C. A. 60, 11956 (1964)

N-Tosyl-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (168)



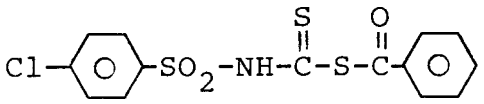
(168)

Aus 4-Methyl-benzolsulfonsäure-amid habe ich über das Natrium-N-tosyl-dithiocarbamat den N-Tosyl-dithiocarbamidsäure-methylester hergestellt [93].

13,0 g (0,05 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden einer Thermolyse unterworfen und das entstehende Isothiocyanat gleichzeitig durch ein Ölpumpenvakuum abdestilliert. Das im Kühler kondensierende Tosyl-isothiocyanat wird direkt in eine Vorlage aus 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure in 25 ml Petrolether geleitet. Es scheidet sich eine flüssige, gelbe Phase ab, die nach wenigen Minuten im Kühlschrank erstarrt. Das Produkt ist eine gelbe, nadelig kristallisierende Substanz.

Ausbeute:	4,0 g (23 %)
Schmelzpunkt:	56 °C
Infrarotspektrum:	570, 900, 1170 (SO_2), 1210, 1360 (SO_2), 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,69 % (3,99 %)
	S: 27,27 % (27,37 %)

N-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (169)

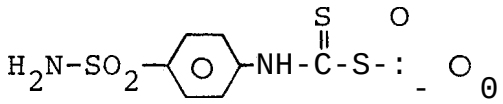


(169)

Aus 4-Chlor-benzolsulfonamid habe ich zuerst das Natrium-N-(4-chlor-benzolsulfonyl)-dithiocarbamat und dann mittels Dimethylsulfat den N-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-dithiocarbamidsäure-methylester hergestellt[93].
Durch Thermolyse entsteht daraus das 4-Chlor-benzolsulfonyl-isothiocyanat, welches sofort in Petrolether mit Thiobenzoesäure umgesetzt wird, nachdem es durch ein Ölpumpenvakuum aus dem Ansatz abdestilliert wurde. Im Kühlschrank kristallisiert das Produkt als gelbe Substanz aus.

Ausbeute:	nicht angebbar
Schmelzpunkt:	68 °C
Infrarotspektrum:	690, 900, 1170 (SO_2), 1215, 1360 (SO_2), 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,55 % (3,77 %)
	S: 25,95 % (25,86 %)
	Cl: 9,52 % (9,53 %)

N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (180)



(180)

Aus Sulfanilamid[I] und Thiophosgen ist in einer Mischung aus Wasser und Salzsäure das 4-Isothiocyanato-benzolsulfonamid darstellbar[94]. 4,3 g (0,02 Mol) dieses Isothiocyanates werden zusammen mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure in 25 ml 1,4-Dioxan gelöst. Dann gibt man 0,8 g (0,02 Mol) Natriumhydroxid als konzentrierte wässrige Lösung hinzu. Unter leichter Wärmeentwicklung tritt eine orangefarbene Trübung auf. Nach 15 min. wird mit verdünnter wässriger Salzsäure neutralisiert, filtriert und das gelbe, klare Filtrat in 100 ml kaltes Wasser gegossen. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Wasser und Petrolether gewaschen. Gelbe Substanz.

Ausbeute:	2,4 g (34 %)
Schmelzpunkt:	sintert ab 100 °C unter Zersetzung
Infrarotspektrum:	680, 900, 1155 (SO_2), 1210, 1330, 1365, 1655 (C=O), 3350 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 7,47 % (7,95 %)
	S: 25,63 % (27,29 %)

94) R. L. McKee und R. W. Bost, J. Amer. chem. Soc. 68, 2506 (1940)

Darstellung von phenylogen Sulfonyl-isothiocyanaten, die mit Thiobenzoesäure nicht reagierten

4-Isothiocyanato-benzolsulfonsäure (173) und 2-Isothiocyanato-benzolsulfonsäure (174)

Diese Isothiocyanate sind zugänglich, indem man Sulfanilsäure bzw. Orthanilsäure mit einer gerade ausreichenden Menge Natriumhydroxid in Wasser zur Lösung bringt und mit Thiophosgen umsetzt. Durch die dabei freiwerdenden Säureäquivalente entsteht jeweils die freie Isothiocyanato-benzolsulfonsäure, die entweder ausgesalzt oder durch Abkühlen ausgefällt wird*).

N-(2,6-Dimethyl-4-pyrimidyl)-4-isothiocyanato-benzolsulfonsäure-amid (176)-Hydrochlorid

7,0 g (0,025 Mol) Sulfisomidin[I] werden in 30 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Nach Zugabe von 3,4 g (0,03 Mol) Thiophosgen unter kräftigem Rühren ist eine leichte Wasserkühlung erforderlich. Nach 30 min. ist ein dicker, weißer Niederschlag entstanden, der abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus 1,4-Dioxan umkristallisiert wird.

Ausbeute:	7,3 g (82 %)
Schmelzpunkt:	250 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	840, 1160 (SO_2), 1350 (SO_2), 1475, 1605, 1640, 2100 cm^{-1} (N=C=S)
Elementaranalyse:	N: 15,80 % (15,70 %)
	S: 17,83 % (17,97 %)
	Cl: 9,97 % (9,94 %)

*) G. M. Dyson, Rec. trav. chim. 57, 1016 (1938)

N-(Diamino-methylen)-4-isothiocyanato-benzolsulfonsäure-amid (178)

Dieses Isothiocyanat habe ich aus Sulfaguanidin[I] und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure dargestellt. Es ist bereits literaturbekannt [94].

4,4'-Diisothiocyanato-diphenyl-sulfon (179)

Aus Dapson[I] und Thiophosgen in verdünnter Salzsäure ist diese Verbindung erhältlich [*].

Alle diese Isothiocyanate konnten in verschiedenen Lösungsmitteln (1,4-Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Aceton) nicht mit Thiobenzoesäure umgesetzt werden. Die Ansätzt enthielten auch nach mehrtägiger Reaktionszeit immer unverbrauchtes Isothiocyanat sowie Dibenzoyl-disulfid, das durch Luftoxidation aus der Thiobenzoesäure gebildet wird.

---

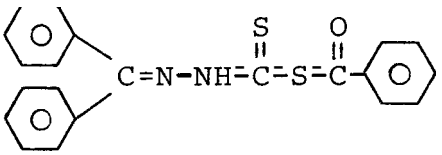
*) J. A. Kolmer, Amer. Rev. Tubercul. 64, 102 (1951)

Versuch zur Darstellung des N-[N-(N-Butyl-carbamoyl)-sulfamoyl-phenyll-dithiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrids

Aus Carbutamid[I] und Thiophosgen habe ich in verdünnter Salzsäure das N-(N-Butyl-carbamoyl)-4-isothiocyanato-benzolsulfonsäure-amid (177) hergestellt *).
1,6 g (0,005 Mol) dieses Isothiocyanates und 0,7 g (0,005 Mol) Thiobenzoesäure werden in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Rühren mit zwei Tropfen Triethylamin versetzt. Nach 30 min. wird der Ansatz in 50 ml Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Er kann aus Ethanol umkristallisiert werden. Bei dem Produkt handelt es sich vor und nach dem Umkristallisieren um das N-Benzoyl-Derivat des Carbutamids[I] (181), wie ich durch chromatografischen Vergleich mit einer hergestellten Referenzsubstanz zeigen konnte.

*) H. Ulrich u. a., Angew. Chem. Int. Ed. 6 (8), 708 (1967)

N^2,N^2-(Diphenyl-methyliden)-dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydrid (199)

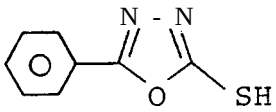


(199)

9,8 g (0,05 Mol) Benzophenonhydrazon werden in 25 ml N,N-Dimethylformamici klar gelöst. Nacheinander gibt man tropfenweise 5,0 g (0,05 Mol) einer 40 %igen Natriumhydroxidlösung in Wasser und 3,8 g (0,05 Mol) Schwefelkohlenstoff in 25 ml N,N-Dimethylformamid hinzu. Der Ansatz färbt sich dabei dunkelrot. Nach 2 h Rühren werden 100 ml kaltes Wasser dazugegossen und sofort filtriert man, um ein orangerotes Filtrat zu erhalten, aus dem im Kühlschrank das Natrium-N^2,N^2-(diphenyl-methyliden)-dithiocarbazat (198) auskristallisiert und abgesaugt werden kann. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton hat es einen Schmelzpunkt von 79 °C und ist gelb gefärbt.
2,9 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid in 15 ml N,N-Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Nach 15 min. kann der Ansatz in 150 ml kaltes Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und das gelbe Produkt mit Wasser, Diethylether und Petrolether gewaschen werden.

Ausbeute:	2,0 g (53 %)
Schmelzpunkt:	80 °C (Sinterbeginn)
Infrarotspektrum:	690, 890, 1205, 1465, 1490, 1500, 1655 (C=O), 3340 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (203)

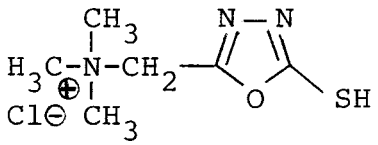


(203)

13,6 g (0,1 Mol) Benzoesäure-hydrazid werden in einer Mischung aus 60 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 12,6 g (0,11 Mol) Thiophosgen tropfenweise versetzt. Nach 1 h wird der entstandene weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Die Verbindung ist auf etwas anderem Wege schon früher dargestellt worden [44].

Ausbeute:	16,4 g (92 %)
Schmelzpunkt:	216 °C
Infrarotspektrum:	695, 965, 1350, 1445, 1485, 1500, 1610 cm^{-1}
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 15,58 % (15,72 %)
	S: 17,76 % (17,99 %)

(2-Mercapto-1,3,4-oxadiazolyl-2-methyl)-trimethyl-ammonium-Chlorid (207)

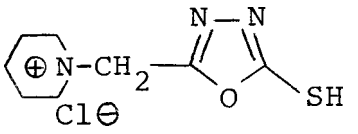


(207)

8,4 g (0,05 Mol) 1-(Carbazoyl-methyl)-trimethyl-ammonium-Chlorid (Girard T-Reagenz) werden in einer Mischung aus 25 ml Wasser und 5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Bei einer Kühlung, die die Reaktionstemperatur unter 25 °C hält, wird langsam unter Rühren die Menge von 5,7 g (0,05 Mol) Thiophosgen zugetropft. Nach 5 h kann das Produkt abgesaugt und mit Aceton gewaschen werden. Die weiße Substanz ist, unter fälschlicher Annahme einer anderen Struktur, schon beschrieben worden [48].

Ausbeute:	5,0 g (48 %)
Schmelzpunkt:	220 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	910, 930, 955, 1170, 1320, 1490, 3500 cm^{-1}
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: 20,13 % (20,04 %)
	s: 15,47 % (15,29 %)
	Cl:16,81 % (16,91 %)

N-(2-Mercapto-1,3,4-oxadiazolyl-2-methyl)-pyridinium-Chlorid (208)

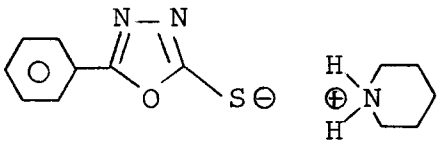


(208)

9,4 g (0,05 Mol) 1-(Carbazoyl-methyl)-pyridinium-chlorid (Girard P-Reagenz) werden in einer Mischung aus 25 ml Wasser und 5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Bei einer ständigen Kühlung auf unter 25 °C werden unter kräftigem Rühren langsam 5,7 g (0,05 Mol) Thiophosgen einemulgiert. Nach 5 h wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Es ist weiß und wird mit Aceton gewaschen. Die Substanz ist, unter fälschlicher Annahme einer anderen Struktur, schon beschrieben worden[48].

Ausbeute:	6,8 g (59 %)
Schmelzpunkt:	220 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	670, 1165, 1310, 1490, 1630 cm^{-1}
Kernresonanzspektrum:	bestätigt die Struktur
Elementaranalyse:	N: zu niedrige Werte
	S: 14,04 % (13,96 %)
	Cl: 15,47 % (15,44 %)

Piperidinium-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiolat) (209)

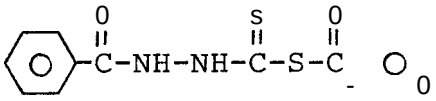


(209)

0,53 g (0,003 Mol) 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (203) werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0,26 g (0,003 Mol) Piperidin versetzt. Aus der leicht gelblichen Reaktionslösung entfernt man unter vermindertem Druck das Lösungsmittel und wäscht das zurückbleibende Produkt gründlich mit Diethylether. Die weiße Substanz ist wasserlöslich.

Ausbeute:	0,7 g (89 %)
Schmelzpunkt:	131 °C
Infrarotspektrum:	705, 1010, 1140, 1370, 1410, 1600, 2520, 2940 cm^{-1}
Elementaranalyse:	N: 15,99 % (15,96 %)
	S: 12,10 % (12,17 %)

N^2-Benzovl-dithiocarbazinsäure-benzoesäure-anhydrid (212)



(212)

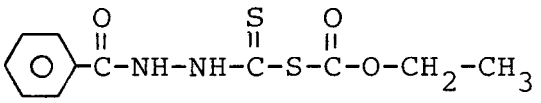
Aus Benzoesäure-hydrazid, Schwefelkohlenstoff und Kaliumhydroxid wird in Ethanol das für die Synthese benötigte Kalium-N^2-benzoyl-dithiocarbazat (210) hergestellt[95].
2,5 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in 50 ml Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur mit 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 30 min. wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und wegen seiner Thermolabilität nur durch Waschen mit Wasser, Methanol und Diethylether gereinigt. Die Substanz ist weiß.

Ausbeute:	2,7 g (85 %)
Schmelzpunkt:	allmähliche Zersetzung
Infrarotspektrum:	685, 890, 1200, 1290, 1580, 1630 (C=O), 1640 (C=O), 3210 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

Die Verbindung zersetzt sich während der Aufbewahrung zum N,N´-Dibenzoyl-hydrazin mit einem Schmelzpunkt von 237 °C.

95) M. Busch und M. Starke, J. prakt. Chem. 93, 49 (1916)

N^2-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-O-ethyl-kohlensäure-anhydrid (205)

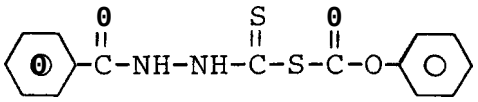


(205)

5,0 g (0,02 Mol) Kalium-N^2-benzoyl-dithiocarbazat (210) werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 2,2 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt. Es entsteht innerhalb weniger Minuten ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen wird. Das Produkt ist weiß.

Ausbeute:	4,1 g (72 %)
Schmelzpunkt:	allmähliche Zersetzung
Infrarotspektrum:	700, 950, 1190, 1460, 1500, 1640 (C=O), 1690 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N^2-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-O-phenyl-kohlensäure-anhydrid (213)

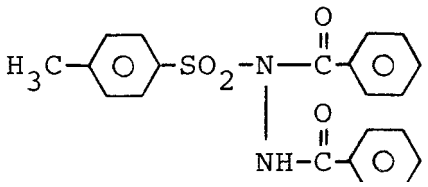


(213)

5,0 g (0,02 Mol) Kalium-N^2-benzoyl-dithiocarbazat (210) werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren langsam mit 3,1 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-phenylester versetzt. Der bald entstehende Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser zur Entfernung des Kaliumchlorid-Restes sowie mit Diethylether gewaschen. Das Produkt ist weiß.

Ausbeute:	4,5 g (68 %)
Schmelzpunkt:	64 °C (Sinterbeginn)
Infrarotspektrum:	740, 950, 1160, 1185, 1480, 1640 (C=O), 1720 (C=O), 3170 cm^{-1}
Elementaranalyse:	N: 8,53 % (8,43 %)
	s: 19,28 % (19,29 %)

Entstehung des N,N´-Dibenzoyl-toluolsulfonsäure-hydrazids (218)



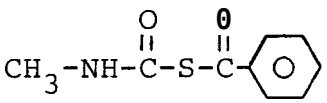
(218)

18,6 g (0,1 Mol) Toluolsulfonsäure-hydrazid werden in 50 ml Ethanol und 10,0 g (Überschuß !) Schwefelkohlenstoff suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 5,6 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxid in 50 ml Ethanol versetzt. Es entsteht ein gelber Niederschlag von Kalium-N^2-tosyl-dithiocarbazat (217), der nach 30 min. abgesaugt und mit Diethylether gewaschen wird. Die weiße Substanz hat einen Schmelzpunkt von 60 °C (unter Zersetzung).
6,0 g (0,02 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in 25 ml N,N-Dimethylformamid unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 2,8 g (0,02 Mol) Benzoylchlorid in 25 ml N,N-Dimethylformamid umgesetzt. Die Lösung verfärbt sich dabei und wird nach vollendeter Zugabe des Benzoylchlorids in 200 ml kaltes Wasser gegossen. Der dabei entstehende weiße Niederschlag kann abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen werden. Das Produkt ist eine weiße, kristalline, in der Literatur beschriebene Substanz *).

Ausbeute:	2,8 g (35 %)
Schmelzpunkt:	> 250 °C
Infrarotspektrum:	580, 1170 (SO_2), 1370 (SO_2), 1660 (C=O), 1700 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,99 % (7,10 %)
	S: 8,60 % (8,13 %)

*) A. Deavin und C. W. Rees, J. chem. Soc. [London] (1961), 4970

N-Methyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (225)

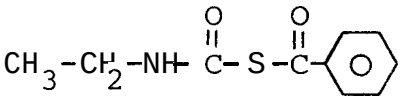


(225)

2,9 g (0,05 Mol) Methylisocyanat werden in 20 ml Petrolether unter Eiskühlung tropfenweise mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Das Produkt fällt sofort aus und läßt sich mit Petrolether, Diethylether und etwas Methanol waschen. Die Substanz ist weiß.

Ausbeute:	9,0 g (92 %)
Schmelzpunkt:	63 °C
Infrarotspektrum:	680, 905, 1200, 1530, 1650 (C=O), 1690 (C=O), 3280 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N-Ethyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (226)

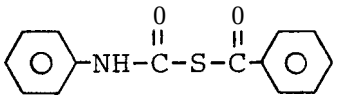


(226)

3,6 g (0,05 Mol) Ethylisocyanat werden mit 20 ml Petrolether gemischt und mit Eis-Wasser-Kühlung versehen. Tropfenweise gibt man dann 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure hinzu. Das Produkt fällt sofort kristallin an und kann abgesaugt und mit Petrolether, Diethylether und Methanol vorsichtig gewaschen werden. Die weiße Substanz verflüssigt sich bereits nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur.

Ausbeute:	9,0 g (86 %)
Schmelzpunkt:	40 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	680, 890, 1210, 1550, 1645 (C=O), 1690 (C=O), 3340 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N-Phenyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (227)

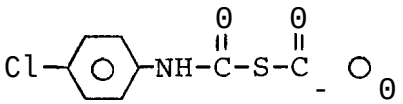


(227)

6,0 g (0,05 Mol) Phenylisocyanat werden in 20 ml Petrolether unter Eiskühlung mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Das Produkt kann unter Vermeidung einer allzu langen thermischen Belastung sogar aus siedendem Dichlormethan umkristallisiert werden. Die weiße Substanz ist bekannt [53].

Ausbeute:	12,0 g (93 %)
Schmelzpunkt:	90 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	680, 750, 1210, 1450, 1560, 1600, 1730 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,38 % (5,44 %) s: 12,46 % (12,46 %)

N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (228)

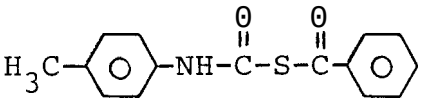


(228)

7,7 g (0,05 Mol) 4-Chlor-phenyl-isocyanat werden mit 20 ml Petrolether gemischt und unter Eiskühlung mit 6,9 g (0,05 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Das Produkt saugt man ab und kristallisiert es aus Dichlormethan um. Die resultierende weiße Substanz ist schon beschrieben worden [53].

Ausbeute:	14,0 g (96 %)
Schmelzpunkt:	allmähliche Zersetzung zum Amid (183 "C)
Infrarotspektrum:	690, 820 (C-Cl), 900, 1210, 1490, 1530, 1600, 1650 (C=O), 1690 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,76 % (4,80 %)
	s: 10,65 % (10,99 %)
	Cl: 12,36 % (12,15 %)

N-(4-Methyl-phenyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (229)

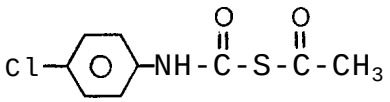


(229)

2,7 g (0,02 Mol) 4-Methyl-phenyl-isocyanat werden mit 20 ml Petrolether gemischt und mit Eis-Wasser gekühlt. Langsam tropft man 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure, gelöst in 20 ml Petrolether, dazu. Das Produkt wird abgesaugt und mit Petrolether und Methanol gewaschen. Es handelt sich um eine weiße Substanz.

Ausbeute:	4,8 g (88 %)
Schmelzpunkt:	93 °C
Infrarotspektrum:	690, 910, 1210, 1450, 1530, 1650 (C=O), 1690 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,19 % (5,16 %)
	s: 11,81 % (11,82 %)

N-(4-Chlor-phenyl)-thiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (230)

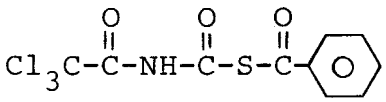


(230)

Zu 3,1 g (0,02 Mol) 4-Chlor-phenyl-isocyanat in 20 ml Petrolether werden 1,5 g (0,02 Mol) Thioessigsäure in 20 ml Petrolether getropft. Nach 15 min. saugt man den entstandenen Niederschlag ab und wäscht ihn gründlich mit Petrolether. Die weiße Substanz ist literaturbekannt [53].

Ausbeute:	2,5 g (54 %)
Schmelzpunkt:	76 °C
Infrarotspektrum:	625, 830, 1090, 1490, 1550, 1600, 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,11 % (6,10 %)
	s: 13,52 % (13,96 %)

N-(Trichlor-acetyl)-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (233)



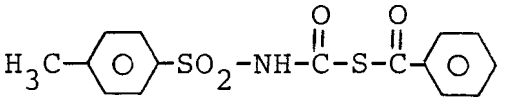
(233)

1,9 g (0,01 Mol) Trichlor-acetyl-isocyanat [96] werden in 10 ml Petrolether mit 1,4 g (0,01 Mol) Thiobenzoesäure versetzt. Die Reaktion ist so heftig und exotherrn, daß das Lösungsmittel zu sieden beginnt. Nach 15 min. wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Die weiße Substanz ist schon von anderer Seite dargestellt worden[54].

Ausbeute:	0,7 g (21 %)
Schmelzpunkt:	110 °C
Infrarotspektrum:	650, 900, 1100, 1190, 1210, 1530, 1660 (C=O), 1720 (C=O), 1780 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 3,99 % (4,29 %)
	S: 10,07 % (9,82 %)
	Cl: 32,10 % (32,57 %)

96) A. J. Speziale und L. R. Smith, J. org. Chemistry 27, 3742 (1962) und 28, 1805 (1963)

N-Tosyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (234)



(234)

3,9 g (0,02 Mol) Tosyl-isocyanat werden in einer Mischung aus 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure, die ebenfalls in 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether gelöst ist, unter Eis-Salz-Kühlung und Rühren tropfenweise versetzt. Das Produkt wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält so eine weiße Substanz.

Ausbeute:	6,5 g (88 %)
Schmelzpunkt:	75 °C (Sinterbeginn)
Infrarotspektrum:	575, 1180 (SO_2), 1215, 1360 (SO_2), 1430, 1660 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 4,28 % (4,18 %)
	S: 19,33 % (19,12 %)

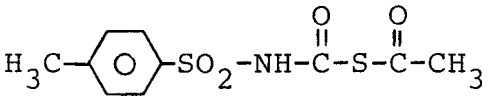
Entstehung des N-Tosyl-benzoesäure-amides (236)

Dieses Zerfallsprodukt entsteht direkt, wenn man 3,9 g (0,02 Mol) Tosyl-isocyanat in 20 ml Petrolether mit 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure bei Raumtemperatur umsetzt. Das Produkt wird in Diethylether umkristallisiert. Es ist bekannt *).

Ausbeute:	4,5 g (67 %)
Schmelzpunkt:	145 °C
Infrarotspektrum:	700, 920, 1220, 1460, 1540, 1700 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,02 % (5,09 %)
	s: 11,67 % (11,64 %)

*) A. Kemp und H. Stephen, J. chem. Soc. [London] (1948), 110

N-Tosyl-thiocarbamidsäure-essigsäure-anhydrid (238)

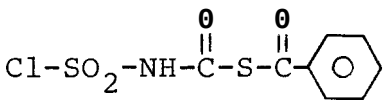


(238)

Zu 1,5 g (0,02 Mol) Thioessigsäure in einer Mischung aus 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether wird unter Eis-Salz-Kühlung und Rühren eine Lösung von 3,9 g (0,02 Mol) Tosyl-isocyanat in 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether getropft. Das ausfallende Produkt saugt man ab und wäscht es mit dem oben angegebenen Lösungsmittelgemisch. Es ist eine weiße Substanz.

Ausbeute:	3,5 g (64 %)
Schmelzpunkt:	88 °C
Infrarotspektrum:	540, 565, 810, 1175 (SO_2), 1350 (SO_2), 1430, 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 5,06 % (5,12 %)
	S: 23,47 % (23,46 %)

N-Chlorsulfonyl-thiocarbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (240)

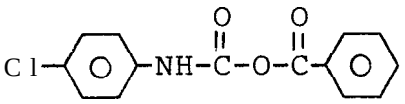


(240)

2,8 g (0,02 Mol) Chlor-sulfonyl-isocyanat, gelöst in 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether, tropft man langsam zu einer gut gekühlten Lösung von 2,8 g (0,02 Mol) Thiobenzoesäure in 10 ml Petrolether und 5 ml Diethylether. Es bildet sich eine weiße Substanz, die abgesaugt wird und sich mit Petrolether waschen läßt. Das Produkt ist leicht zersetzlich.

Ausbeute:	5,5 g (98 %)
Schmelzpunkt:	allmähliche Zersetzung
Infrarotspektrum:	700, 895, 1080, 1215, 1315, 1460, 1690 (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N-(4-Chlor-phenyl)-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (242)

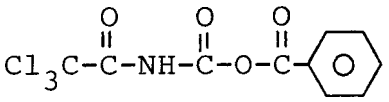


(242)

3,1 g (0,02 Mol) 4-Chlor-phenyl-isocyanat in 20 ml Petrolether werden zu einer Suspension von 2,4 g (0,02 Mol) Benzoesäure in 20 ml Petrolether getropft und bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Das Produkt kann dann abgesaugt und mit Petrolether gewaschen werden. Es ist eine weiße Substanz.

Ausbeute:	5,2 g (94 %)
Schmelzpunkt:	93 °C
Infrarotspektrum:	700, 1050, 1200, 1270, 1540, 1720 (C=O), 1780 (C=O), 3350 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 5,13 % (5,08 %) Cl:13,01 % (12,86 %)

N-(Trichlor-acetyl)-carbamidsäure-benzoesäure-anhydrid (243)

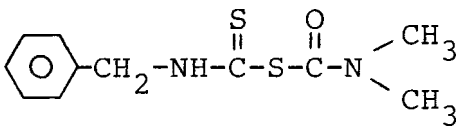


(243)

1,9 g (0,01 Mol) Trichlor-acetyl-isocyanat werden in 20 ml Diethylether mit 1,2 g (0,01 Mol) Benzoesäure versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die klare Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit Petrolether gewaschen. Das weiße Produkt ist bekannt [54].

Ausbeute:	2,4 g (77 %)
Schmelzpunkt:	73 °C
Infrarotspektrum:	700, 950, 1015, 1150, 1500, 1700 (C=O), 1760 (C=O), 1830 cm^{-1}
Elementaranalyse:	N: 4,39 % (4,51 %)
	Cl: zu niedrige Werte

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N',N'-dimethyl-carbamidsäure-anhydrid (248)

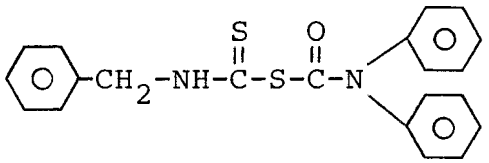


(248)

10,3 g (0,05 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 40 ml Aceton werden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 5,4 g (0,05 Mol) N,N-Dimethyl-carbamoyl-Chlorid in 40 ml Aceton versetzt. Nach 15 min. wird der Ansatz in 200 ml Wasser gegossen. Das Produkt scheidet sich zunächst ölig ab, kristallisiert aber nach einigen Minuten aus. Es wird abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen. Die weiße Substanz kann bei zügiger Durchführung mit geringen Verlusten aus Ethanol umkristallisiert werden.

Ausbeute:	10,0 g (79 %)
Schmelzpunkt:	71 °C
Infrarotspektrum:	700, 920, 1390, 1455, 1520, 1650 cm -1 (C=O)
Elementaranalyse:	N: 11,09 % (11,01 %)
	S: 24,95 % (25,21 %)

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-diphenyl-carbamidsäure-anhydrid (249)

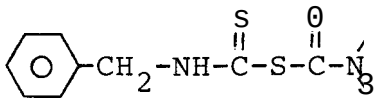


(249)

10,3 g (0,05 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 40 ml Aceton werden unter Rühren tropfenweise mit N,N-Diphenyl-carbamoyl-Chlorid (gelöst in 40 ml Aceton) versetzt. Der Reaktionsansatz erwärmt sich leicht und es entsteht innerhalb weniger Minuten ein weißer Niederschlag. Dieser wird abgesaugt und zur Entfernung des ebenfalls ausgefallenen Natriumchlorids mit Wasser gewaschen. Die Substanz läßt sich aus 1,4-Dioxan umkristallisieren und ist weiß.

Ausbeute:	9,5 g (50 %)
Schmelzpunkt:	129 °C
Infrarotspektrum:	700, 925, 1290, 1490, 1510, 1660 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 7,46 % (7,40 %)
	S: 16,86 % (16,94 %)

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-tetramethylen-carbamidsäure-anhydrid (250)

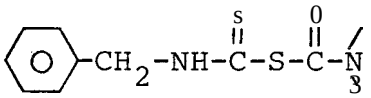


(250)

1,3 g (0,01 Mol) Pyrrolidin-1-carbonsäure-Chlorid in 10 ml Aceton werden unter Eiskühlung und Rühren zu einer Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 10 ml Aceton getropft. Den Ansatz gießt man dann in 200 ml Wasser. Das sich bald verfestigende Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, Methanol, Diethylether und Petrolether gewaschen. Die Substanz ist weiß.

Ausbeute:	0,7 g (25 %)
Schmelzpunkt:	80 °C
Infrarotspektrum:	730, 920, 1405, 1535, 1640 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 9,89 % (9,99 %)
	S: zu niedrige Werte

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-pentamethylen-carbamidsäure-anhydrid (251)



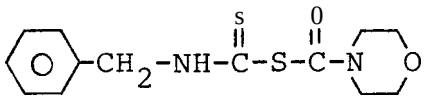
(251)

Aus Piperidin und Phosgen habe ich zunächst in Toluol das Piperidin-1-carbonsäure-Chlorid dargestellt [97].
1,5 g (0,01 Mol) dieser Ausgangsverbindung werden in 10 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise zu einer Lösung von Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 10 ml Aceton gegeben. Anschließend gießt man den gesamten Ansatz in 200 ml Wasser, wobei das Produkt zunächst ölig ausfällt. Es verfestigt sich bald und wird mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen. Die weiße Substanz zersetzt sich bereits bei dem Versuch, sie aus Ethanol umzukristallisieren.

Ausbeute:	1,5 g (51 %)
Schmelzpunkt:	58 °C
Infrarotspektrum:	700, 910, 1220, 1250, 1425, 1530, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 9,52 % (9,51 %)
	S: zu niedrige Werte

97) S. Aleš et al., Chem. Listy 46, 762 (1952), C. A. 47, 12302f (1952)

N-Benzyl-dithiocarbamidsäure-N´,N´-(3-oxa-1,5-pentano)-carbamidsäure-anhydrid (252)

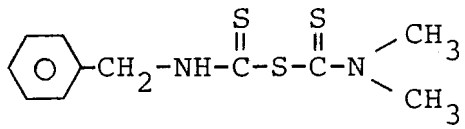


(252)

Das für die Synthese benötigte Morpholin-4-carbonsäure-chlorid habe ich aus Morpholin und Phosgen durch Erhitzen in Toluol erzeugt [97].
Davon 1,5 g (0,01 Mol), gelöst in 10 ml Aceton, tropft man unter Eiskühlung und Rühren zu einer Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 10 ml Aceton. Es entsteht ein dickflockiger, weißer Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen wird.

Ausbeute:	1,5 g (51 %)
Schmelzpunkt:	79 °C
Infrarotspektrum:	740, 925, 1020, 1120, 1220, 1280, 1410, 1540, 1650 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 9,34 % (9,45 %)
	S: 21,58 % (21,63 %)

N-Benzyl-N',N'-dimethyl-thiuram-monosulfid (260)



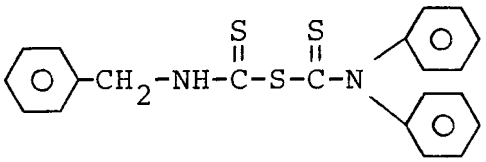
(260)

6,2 g (0,05 Mol) Dimethyl-carbamoyl-Chlorid werden in 50 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren zu 10,3 g (0,05 Mol) Natrium-N-benzyl-dithiocarbamat in 50 ml Aceton getropft. Das Lösungsmittel entfernt man anschließend unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer und wäscht das Produkt mit Wasser, Methanol und Petrolether. Die weiße Substanz ist schon einmal beschrieben worden [98].

Ausbeute:	2,5 g (18 %)
Schmelzpunkt:	58 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	700, 880, 1140, 1410, 1550 cm^{-1}
Elementaranalyse:	zu geringe Stabilität

98) V. Konecny, Czech. Pat. 134,154 (15. Nov. 1969), C. A. 74, 63951 (1971)

N-Benzyl-N' ,N'-diphenyl-thiuram-monosulfid (262)

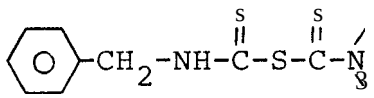


(262)

2,7 g (0,01 Mol) Natrium-N,N-diphenyl-dithiocarbamat, hergestellt aus Diphenyl-amin und Natriumamid in Schwefelkohlenstoff, werden in 30 ml Wasser, 1,5 g (0,01 Mol) Benzyl-isothiocyanat in 30 ml Petrolether gelöst. Durch kräftiges Rühren vermengt man die beiden Phasen miteinander, während unter Eiskühlung eine äquimolare Menge Salzsäure zugetropft wird. Die ausreichende Säuremenge erkennt man auch an der Entfärbung und Klärung der wässrigen Phase, so daß regelrecht titriert werden kann. Das an der Phasengrenzfläche befindliche Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, etwas Methanol und Petrolether gewaschen. Die Substanz ist weiß.

Ausbeute:	1,5 g (38 %)
Schmelzpunkt:	94 °C
Infrarotspektrum:	700, 885, 1060, 1265, 1370, 1490, 1590 cm^{-1}
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N-Benzyl-N´,N´-tetramethylen-thiuram-monosulfid (263)

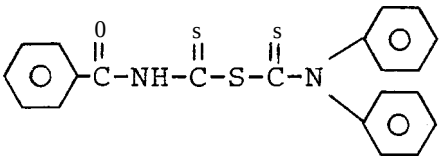


(263)

1,7 g (0,01 Mol) des aus Pyrrolidin, Schwefelkohlenstoff und Natriumhydroxid in Aceton hergestellten Natrium-N,N-tetramethylen-dithiocarbamates werden in 30 ml Wasser gelöst. Die zweite Phase besteht aus 1,5 g (0,01 Mol) Benzyl-isothiocyanat in 30 ml Petrolether. Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung wird bis zur schwach sauren Reaktion der wässrigen Phase verdünnte Salzsäure zugetropft. Das entstehende Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen. Es handelt sich um weiße, blättchenförmige Kristalle.

Ausbeute:	1,1 g (37 %)
Schmelzpunkt:	69 °C
Infrarotspektrum:	690, 880, 1340, 1395, 1450, 1470, 1535 cm^{-1}
Elementaranalyse:	N: 9,35 % (9,45 %)
	S: 31,87 % (32,44 %)

N-Benzoyl-N' ,N'-diphenyl-thiuram-monosulfid (264)

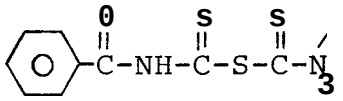


(264)

2,7 g (0,01 Mol) Natrium-N,N-diphenyl-dithiocarbamat und 1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat werden in dem Zweiphasensystem aus 30 ml Wasser und 30 ml Petrolether gelöst. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wird vorsichtig angesäuert. Dabei entsteht sofort das Produkt, das in beiden Phasen unlöslich ist. Man saugt es ab und wäscht es mit Wasser, wenig Methanol und Petrolether. Die Substanz ist orange gefärbt.
Alternativ kann auch Diethylether anstelle des Petrolethers als lipophile Phase verwendet werden. Das Produkt bleibt dann darin gelöst und kann nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat durch Entfernen des Lösungsmittels gewonnen werden. Diese Reaktionsführung bringt jedoch auch in bezug auf die Ausbeute keine Vorteile.

Ausbeute:	3,0 g (73 %)
Schmelzpunkt:	128 °C
Infrarotspektrum:	700, 950, 1245, 1330, 1370, 1490, 1720 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 6,74 % (6,86 %)
	s: 19,17 % (23,54 %)

N-Benzoyl-N´,N´-tetramethylen-thiuram-monosulfid (265)

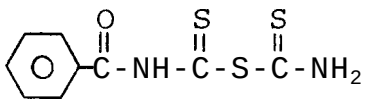


(265)

1,7 g (0,01 Mol) Natrium-N,N-tetramethylen-dithiocarbamat werden in 30 ml Wasser gelöst und mit einer Mischung von 1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat und 30 ml Petrolether kräftig emulgiert. Unter Eiskühlung werden tropfenweise mindestens 0,01 Mol einer verdünnten Salzsäurelösung zugegeben. Zunächst trübt sich die wässrige Phase, möglicherweise durch Entstehung der in Wasser schwerlöslichen freien Dithiocarbamidsäure, dann bildet sich ein Niederschlag an der Phasengrenze. Dieser wird abgesaugt und gründlich mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen. Das Produkt ist gelborange.

Ausbeute:	1,5 g (48 %)
Schmelzpunkt:	50 °C
Infrarotspektrum:	700, 940, 1060, 1240, 1330, 1430, 1460, 1520, 1705 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	Stabilität nicht ausreichend

N-Benzoyl-thiuram-monosulfid (266)

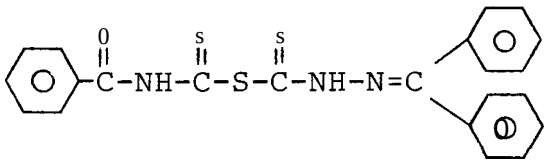


(266)

1,1 g (0,01 Mol) des aus Ammoniak und Schwefelkohlenstoff in Essigsäureethylester hergestellten Ammonium-dithiocarbamates werden in 30 ml Wasser gelöst und mit einer Mischung von 1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat in 30 ml Petrolether versetzt. Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung gibt man eine äquivalente Menge verdünnter Salzsäure hinzu. Nach eintägigem Stehen entsteht an der Phasengrenze ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen wird. Das Produkt ist eine gelbe Substanz.

Ausbeute:	0,4 g (16 %)
Schmelzpunkt:	67 °C (unter Zersetzung)
Infrarotspektrum:	700, 830, 1035, 1210, 1480, 1500, 1600, 1700 cm^{-1} (C=O)
Elementaranalyse:	N: 10,82 % (10,93 %) s: 34,60 % (37,52 %)

N-Benzoyl-N´-(diphenyl-methyliden-amino)-thiuram-monosulfid (268)

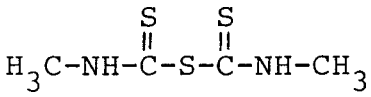


(268)

Das Zweiphasensystem aus 2,9 g (0,01 Mol) Natrium-N^2,N^2-(diphenyl-methyliden)-dithiocarbazat (198) in 25 ml Wasser und 1,6 g (0,01 Mol) Benzoyl-isothiocyanat in 25 ml Petrolether wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren tropfenweise mit 10 ml (0,01 Mol) 1 N-Salzsäure versetzt. Es entsteht ein orangeroter Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen wird.

Ausbeute:	2,5 g (57 %)
Schmelzpunkt:	80 °C (Sinterbeginn)
Infrarotspektrum:	690, 770, 915, 1115, 1460, 1655 (C=O), 3280 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 10,01 % (9,65 %)
	S: 19,13 % (22,08 %)

N,N'-Dimethyl-thiuram-monosulfid (274)

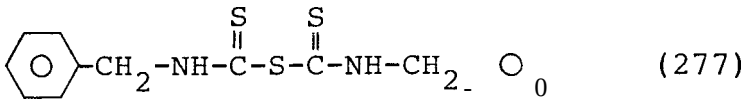


(274)

3,1 g (0,1 Mol) Methylamin (als 40 %ige wässrige Lösung) werden in 20 ml N,N-Dimethylformamid mit 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid versetzt. Unter Rühren und Einhaltung der Raumtemperatur werden langsam 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff in 20 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft. Nach 1 h fügt man ebenso 8,7 g (0,05 Mol) Phosphorsäure-diethylester-Chlorid hinzu. Der Ansatz wird in 200 ml kaltes Wasser gegossen, das dabei anfallende Produkt nach dem Absaugen mit Wasser, Methanol und Petrolether gewaschen. Die weiße Substanz ist auf anderem Wege schon früher dargestellt worden [61].

Ausbeute:	4,7 g (52 %)
Schmelzpunkt:	73 °C
Infrarotspektrum:	905, 1035, 1340, 1370, 1530, 3210 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 14,83 % (15,54 %)
	S: 53,30 % (53,34 %)

N,N'-Dibenzyl-thiuram-monosulfid (277)



(277)

10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin in 20 ml N,N-Dimethylformamid werden mit 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid (als 40 %ige wässrige Lösung) versetzt, in einem Eisbad abgekühlt und unter Rühren mit 7,6 g (0,1 Mol) Schwefelkohlenstoff in 20 ml N,N-Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Nach 30 min. fügt man zu der gelben Lösung 17,3 g (0,1 Mol) O,O-Diethylphosphoryl-Chlorid langsam hinzu. Nach weiteren 30 min. wird die durch das entstandene Natriumchlorid trübe Reaktionsmischung in 200 ml kaltes Wasser gegossen. Das sich zunächst abscheidende Öl verfestigt sich nach kurzer Zeit und läßt sich mit Wasser, Methanol und Petrolether waschen. Die Substanz ist weiß.

Ausbeute:	15,5 g (93 %)
Schmelzpunkt:	70 °C (Sinterbeginn)
Infrarotspektrum:	710, 900, 1050, 1125, 1445, 1520, 1550, 3150 cm^{-1} (N-H)
Elementaranalyse:	N: 8,41 % (8,43 %)
	S: 28,69 % (28,93 %)

Durchführung der mikrobiologischen Tests

50 mg der jeweiligen Testsubstanz werden unter vorheriger Lösung in 0,5 g Aceton und 1,5 g Tween® 80 (Polyoxiethylen-20-sorbitan-monooleat) mit 50 ml flüssigem Pilz-Agar nach Kimmig gemischt. Durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad wird das Aceton vorsichtig wieder entfernt.

Unter Verwendung dieser Stammlösung stellt man dann eine Verdünnungsreihe von 10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 600, 800 und 1000 ppm in dem Pilz-Agar nach Kimmig (pH 6,5) her.

Nach Beimpfung mit jeweils einem Tropfen einer 0,1 %igen Suspension von Candida krusei (=Pichia kudriavzevii) in physiologischer Natriumchlorid-Lösung wird über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen bei Raumtemperatur bebrütet. Danach erfolgt die Ermittlung der MHK (=minimale Hemmkonzentration) durch Beurteilung der Kahmbildung.

Literaturverzeichnis

1) A. G. Winter, Madaus Jahresberichte 7, 7 (1954); Hippokrates 28, 695 (1957)
2) P. Wehrspann, Therapiewoche 28, 1372 (1970)
3) A. J. Virtanen, Angew. Chem. 74, 379 (1962)
4) T. Zsolnai, Biochem. Pharmacol. 13, 285 (1964)
5) W. D. Germer, Dtsch. med. Wschr. 79, 1445 (1954)
6) H. Stickl, Therapiewoche 5, 128 (1955)
7) 0. E. Schultz und K. Gleixner, Arch. Pharmaz. 295, 879 (1962)
8) D. Martin, Synthetische Senfölbildner, Akademie Verlag, Berlin (1962)
9) N. Kreutzkamp, Pharmaz. Ztg. 31, 1103 (1971)
IO) H. J. Hornung, Dissertation Hamburg (1967)
11) H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Amer. Chem. J. 24, 189 (1900)
12) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3520 (1903)
13) D. S. Tarbell und P. F. Scharrer, J. org. Chemistry 27, 1972 (1962)
14) A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin und 1. Kreyzi, Arch. Pharmaz. 296, 310 (1963)
15) H. L. Wheeler und H. F. Merriam, J. Amer. chem. Soc. 23, 283 (1901)
16) G. S. Jamieson, J. Amer. chem. Soc. 26, 177 (1904)
17) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 898, Stuttgart (1955)
18) L. Kaluza, Monatshefte f. Chem. 33, 363 (1912)
19) J. N. Baxter, J. chem. Soc. [London] (1956), 659
20) J. F. Willems, Fortschr. chem. Forsch. 4, 601 (1963)
21) G. Glaeske, Dissertation Hamburg (1979)
22) P. Miquel, Ann. Chim. Phys. 11, 269 und 303 (1877)
23) J. W. MacDonald und D. M. McKinnon, Canad. J. Chem. 45, 1225 (1967)
24) M. Dzurilla und P. Kristian, Collect. czechoslov. chem. Commun. 41, 1388 (1975)

25) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 746, Stuttgart (1955)
26) A. E. Dixon, J. chem. Soc. [London] 75, 388 (1899)
27) L. A. Spurlock und P. E. Newallis, J. org. Chemistry 33 (5), 2073 (1968)
28) G. Oertel und H. Holtschmidt, D.A.S. 1,443,873 (11. Jan. 1964); C.A. 78, 29468 (1973)
29) R. E. Doran, J. chem. Soc. [London] 69, 324 (1896) und 79, 906 (1901)
30) J. Haller, D.R.P. 463,140 (26. Nov. 1925); Chem. Zentralblatt 99 (II), 1615 (1928)
31) G. Barnikow und Th. Gabrio, Z. Chem. 8 (4), 142 (1968)
32) J. Goerdeler und D. Weber, Chem. Ber. 101, 3475 (1968)
33) J. R. Marshall, J. chem. Soc. [London] (1965), 938
34) R. Gompper und W. Hägele, Chem. Ber. 99, 2885 (1966)
35) K. Dickoré und E. Kühle, Angew. Chem. 77, 429 (1965)
36) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bände E 1 und E 2, Stuttgart (1982)
37) M. Fild, 0. Glemser und 1. Hollenberg, Naturwissenschaften 53, 130 (1966)
38) M. Kulka, Canad. J. Chem. 37, 525 (1959)
39) 1. V. Podgornaya et al., J. allg. Chem. 34 (8), 2521 (1964); C.A. 61, 1463433 (1964)
40) U. Anthoni, C. Larsen und P. H. Nielsen, Acta chem. scand. 20, 1714 (1966)
41) H. Bock und K. L. Kompa, Z. anorg. allg. Chem. 332, 238 (1964)
42) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band E 4, S. 876, Stuttgart (1983)
43) C. Berg, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1974), 122
44) S. Tadashi und M. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 75, 1535 (1955)
45) G. M. Dyson und H. J. George, J. chem. Soc. [London] 125, 1702 (1924)
46) R. Andreasch, Mh. Chem. 27, 1219 (1906) und 31, 788 (1910)

47) L. Kaluza, Mh. Chem. 30, 707 (1909) und 33, 363 (1912)
48) H. L. Klopping, US-Pat. 2,729,646 (3. Jan. 1956), C. A. 50, 11370d (1956)
49) N. S. Park, Dissertation Hamburg (1981), S. 62
50) F. Becke und H. Hagen (BASF), D.B.P. 1,274,121 (1. Aug. 1968), C. A. 70, 3573v (1969)
51) H. Staudinger und J. Siegwart, Helv. chim. Acta 3, 824 (1920)
52) C. Naegeli und A. Tyabji, Helv. chim. Acta 17, 931 (1934)
53) H. R. Kricheldorf und E. Leppert, Makromolekulare Chem. 167, 47 (1973)
54) S. Motoki et al., Bull. chem. Soc. Japan 47 (3), 775 (1974)
55) P. Babusiaux et al., Liebigs Ann. Chem. (1976), 487
56) G. D. Thorn und R. A. Ludwig, The Dithiocarbamates and Related Compounds, Elsevier, Amsterdam (1962), S. 169ff.
57) H. Erdmann und P. Huth, J. prakt. Chem. 56 (2), 7 (1897)
58) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 850, Stuttgart (1955)
59) R. Stahel, Liebigs Ann. Chem. 258, 242 (1890)
60) J. v. Braun und F. Stechele, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2275 (1903)
61) F. D'Angeli und A. Iliceto, Gazz. chim. ital. 89, 2095 (1959)
62) C. A. 55, 22702i (1959)
63) H. Werres und E. A. Pieroh (Schering AG), D.B.P. 1,080,347 (21. April 1960)
64) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band IX, S. 825, Stuttgart (1955)
65) K. Bodendorf, J. prakt. Chem. 126, 233 (1930)
66) P. G. Nair, Tetrahedron Letters [London] 47, 4785 (1972)
67) H. Brintzinger u. a., Ber. dtsch. chem. Ges. 82, 393 (1949)
68) H. L. Wheeler, Amer. Chem. J. 26, 345 (1901)
69) E. Grosch, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1088 (1899)
70) Org. Syntheses Coll. Vol. 1, 159 (1932)
71) H. Werres und E. A. Pieroh (Schering AG), D.B.P. 1,149,936 (6. Juni 1963), C. A. 59, 12714 (1963)

72) G. M. Dyson, J. chem. Soc. [London] 129, 3041 (1926)
73) CIBA Ltd., Franz. Pat. 1,528,249 (07. Juni 1968), C. A. 71, 30206e (1969)
74) F. Arndt und B. Rosenau, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1255 (1917)
75) P. Jacobsen und J. Klein, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2369 (1893)
76) W. Hanefeld, Arch. Pharmaz. 309 (3), 161 (1976)
77) M. Lipp, F. Dallacker und G. Koenen, Chem. Ber. 91, 1660 (1958)
78) R. Pohloudek-Fabini und E. Schroepl, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 107, 277 (1968)
79) Zh. M. Ivanova et al., Zh. Org. Khim. 3 (3), 480 (1967), C. A. 67, 2859u (1967)
80) Bayer AG, Brit. Pat. 800,807 (03. Sept. 1958), C. A. 53, 5134d (1958)
81) P. A. S. Smith und R. 0. Kan, J. org. Chemistry 29, 2261 (1964)
82) E. Hoggarth, J. chem. Soc. [London] (1949), 1160
83) Zi-Yi Zhang und Li-Min Chen, Kao Teng Hsueh Hsiao Hua Hsueh Hsueh Pao 2, 50 (1981), C. A. 95, 42849a (1981)
84) K. M. Murav'eva und T. P. Sycheva, J. allg. Chem. 26, 898 (1956), C. A. 50, 14598a (1956)
85) L. Grehn und H. Lindberg, Chem. Scr. 11, 199 (1977), C. A. 90, 54869s (1979)
86) H. Staudinger und R. Endle, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1046 (1917)
87) J. H. Sachs und E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. 38, 2748 (1916)
88) R. Rivier, Helv. chim. Acta 8, 495 (1925)
89) A. Takamizawa et al., Bull. chem. Soc. Japan 36 (9), 1214 (1963), C. A. 60, 1747e (1963)
90) R. Bunnenberg und J. C. Jochims, Chem. Ber. 114, 1746 (1981)
91) G. M. Dyson, H. J. George und R. F. Hunter, J. chem. Soc. [London] 129, 439 (1927)

92) K. Antos et al., **D.A.S.** 1,932,690 (29. Jan. 1979), C. A. 72, 100265v (1970)

93) R. Gompper, R. Wegler, K. Dickoré und W. Haegele, D.B.P. 1,163,802 (27. Febr. 1964), C. A. 60, 11956 (1964)

94) R. L. McKee und R. W. Bost, J. Amer. chem. Soc. 68, 2506 (1940)

95) M. Busch und M. Starke, J. prakt. Chem. 93, 49 (1916)

96) A. J. Speziale und L. R. Smith, J. org. Chemistry 27, 3742 (1962) und 28, 1805 (1963)

97) S. Aleš et al., Chem. Listy 46, 762 (1952), C. A. 47, 12302f (1952)

98) V. Konecny, Czech. Pat. 134,154 (15. Nov. 1969), C. A. 74, 63951 (1971)

Lebenslauf

Geburtsdatum	22.03.1958
Geburtsort	Pinneberg
Abitur	14.06.1977 Johannes-Brahms-Schule, Pinneberg
Pharmaziestudium	WS 1977 - WS 1980 Universität Hamburg
Praktika	01.05.1981 - 31.10.1981 Schwan-Apotheke, Hamburg 01.11.1981 - 30.04.1982 Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim
Pharmazeutische Prüfung	21.05.1982
Approbation als Apotheker	11.06.1982 Gesundheitsbehörde Hamburg
Beginn der experimentellen Arbeiten für die vorliegende Dissertation	01.07.1982
Zweitstudium der Lebensmittelchemie	WS 1982 - SS 1984
Abschluß der experimentellen Arbeiten	30.06.1984