

G. Matolcsy

Untersuchungen auf dem Gebiet der Dithiocarbamat-Fungizide, II¹⁾

Eine neue Bildungsweise von *N.N'*-Äthylen-thioharnstoff und die Synthese von [2-¹⁴C]-*N.N'*-Äthylen-thioharnstoff

Aus dem Forschungsinstitut für Pflanzenschutz, Budapest

(Eingegangen am 14. August 1967)

Aus KSCN und Äthylendiamin + Salzsäure wird *N*-[β-Amino-äthyl]-thioharnstoff (1) dargestellt und durch CS₂/NaOH in *N.N'*-Äthylen-thioharnstoff (Imidazolidin-thion-(2)) (3) übergeführt. Analog erhält man 2-¹⁴C-markiertes 3 ausgehend von [¹⁴C]KCN und Schwefel.

Der seit langer Zeit bekannte *N.N'*-Äthylen-thioharnstoff (3)²⁾ wird von einigen Autoren³⁾ als das biologisch aktive Umwandlungsprodukt der als landwirtschaftliche Fungizide weitverbreiteten Salze der Äthylen-bis-dithiocarbamidsäure^{4–6)} betrachtet.

Die Mehrzahl der bisher bekannten Herstellungsmethoden für 3 beruht auf der Reaktion von Äthylendiamin mit Schwefelkohlenstoff^{2,7)}. Das sich primär bildende innere Salz der *N*-[β-Amino-äthyl]-dithiocarbamidsäure wird dabei durch Erhitzen zu 3 cyclisiert.

3 entsteht auch als Abbauprodukt aus den Salzen der Äthylen-bis-dithiocarbamid-säure unter verschiedenen Bedingungen^{8–12)}.

Der zum Studium des biologischen Wirkungsmechanismus benötigte [¹⁴C]Äthylen-thioharnstoff und besonders [2-¹⁴C]Äthylen-thioharnstoff würde sich auf Grund der bisher bekannten Bildungsreaktionen schwierig herstellen lassen. Eine bequeme Darstellung ergab sich dagegen durch Umsetzung des bisher nicht beschriebenen *N*-[β-Amino-äthyl]-thioharnstoffs (1) mit Schwefelkohlenstoff und Natriumhydroxid in wäßriger Lösung. Das sich dabei primär bildende Natrium-β-thioureido-äthyl-dithiocarbamat (2) ist äußerst unbeständig und bildet spontan Äthylen-thioharnstoff (3).

¹⁾ I. Mitteil.: G. Matolcsy und G. Josepovits, Acta chim. Acad. Sci. hung. 51, 319 (1967).

²⁾ A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 5, 242 (1872).

³⁾ S. Rich und J. G. Horsfall, Science [Washington] 120, 122 (1954).

⁴⁾ W. F. Hester, Amer. Pat. 2 317 765 (1943), C. A. 37, 6082 (1943).

⁵⁾ R. J. Gobeil, Amer. Pat. 2 693 485 (1954), C. 1955, 8967.

⁶⁾ C. B. Luginbuhl, Amer. Pat. 2 690 448 (1954), C. 1955, 8712.

⁷⁾ C. F. H. Allen, C. O. Eders und J. Van Allan, Org. Syntheses Coll. Vol. 3, 394 (1955).

⁸⁾ A. J. Jakobovitsch und W. A. Klimova, J. allg. Chem. (russ.) 9, 1777 (1939), C. A. 34, 3685 (1940).

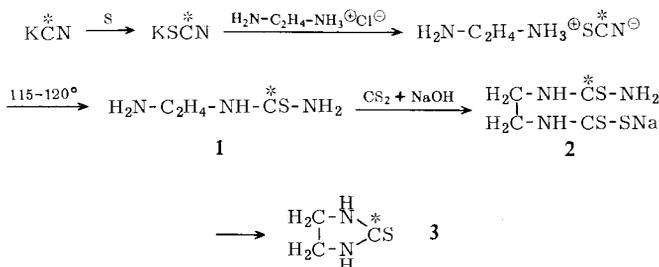
⁹⁾ D. G. Clarke, H. Baum, E. L. Stanley und W. F. Hester, Analytic. Chem. 23, 1842 (1951).

¹⁰⁾ R. A. Ludwig, G. D. Thorn und D. M. Miller, Canad. J. Bot. 32, 48 (1954).

¹¹⁾ G. Petrosini, F. Tafuri und M. Businelli, Ric. sci., Parte II, 2, 248 (1962).

¹²⁾ G. Petrosini, F. Tafuri und M. Businelli, Notiz. Mal. Piante 65, 9 (1963), C. A. 59, 8066 (1963).

Das Ausgangsmaterial **1** läßt sich ohne Schwierigkeit durch die Wöhlersche Umlagerung aus Äthylendiaminium-rhodanid darstellen, wodurch zur Synthese von radioaktivem **3** von dem leicht zugänglichen Kalium- bzw. Natrium-[¹⁴C]cyanid ausgegangen werden kann:



Bei der Verwendung von [¹⁴C]Äthylendiamin^{13,14)} ermöglicht diese Reaktion die Herstellung eines mehrfach ¹⁴C-markierten Äthylenthioharnstoffs.

Radioaktivitätsmessungen ergaben, daß der entstandene [2-¹⁴C]Äthylenthioharnstoff — auf quantitat. Ausbeute umgerechnet — die Hälfte der Gesamtaktivität zeigt, während die andere Hälfte in einem in der Mutterlauge gelösten Nebenprodukt (wahrscheinlich Natrium-dithiocarbamat) nachweisbar ist. Dies ist offenbar durch die gleiche Nucleophilie der beiden an den Äthylenrest gebundenen Stickstoffatome bedingt.

Aus der Tatsache, daß Natrium-β-thioureido-äthylthiocarbamat (**2**) viel leichter als Natrium-äthylen-bis-dithiocarbamat in Äthylenthioharnstoff umgewandelt wird, kann man annehmen, daß die Reaktion durch einen nucleophilen Angriff eingeleitet wird. Diesem ist der Dithiocarbamat-Kohlenstoff wegen des gleichzeitigen Induktions- (+I) und Mesomerie-Effektes (+M) des Thiol-Schwefelatoms weniger ausgesetzt als der Kohlenstoff der Thioharnstoff-Gruppe, auf den nur ein +M-Effekt wirkt.

Beschreibung der Versuche

1) *N*-[β-Amino-äthyl]-thioharnstoff-hydrochlorid (1·HCl): 24.0 g (0.3 Mol) 75proz. wäbr. Äthylendiamin wurden mit einer Lösung von 29.1 g (0.3 Mol) Kaliumrhodanid in 40 ccm Wasser versetzt und unter Kühlung bei 25–30° 31.2 g (0.3 Mol) 35proz. Salzsäure zugegeben. Die klare Lösung wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurden 100 ccm Methanol zugesetzt, das ausgeschiedene Kaliumchlorid abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat mit konz. Salzsäure bis pH 3 angesäuert und 2 Stdn. im Kühlschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle saugte man ab, wusch sie mit Methanol und trocknete: Ausb. 34.7 g (74%), Schmp. 204–205°, der sich aus Dioxan/Wasser (9:1) nicht erhöhte.

C ₃ H ₁₀ N ₃ S]Cl (155.7)	Ber. Cl 22.76	N 26.99	S 20.60
	Gef. Cl 22.74, 22.97	N 26.38, 26.55	S 20.41, 20.73

2) *N*-[β-Amino-äthyl]-thioharnstoff (**1**): Zu 24.0 g (0.3 Mol) 75proz. wäbr. Äthylendiamin wurden unter Kühlung und Rühren bei 20–25° 31.2 g (0.3 Mol) 35proz. Salzsäure, danach 29.1 g (0.3 Mol) Kaliumrhodanid in 35 ccm Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 1/2 Stde.

¹³⁾ D. S. Popplewell und R. G. Wilkins, J. chem. Soc. [London] **1955**, 2521.

¹⁴⁾ K. Kigoshi und S. Okomoto, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 438 (1956).

gerührt, mit 120 ccm 96proz. Äthanol versetzt, bis zum Sieden erhitzt und von ausgeschiedenem Kaliumchlorid heiß abfiltriert. Das Kaliumchlorid kochte man nochmals mit 50 ccm heißem Äthanol auf und filtrierte heiß. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand bei 120° Ölbadtemp./17–19 Torr erhitzt. Das gelbe, zähflüssige Produkt (32.4 g, 96%) identifizierten wir durch Überführung in das Hydrochlorid (s. oben) bzw. Pikrat. n_D^{25} 1.5121.

Pikrat: Hellgelbe Kristalle, Schmp. 223–225° (Zers.).

$C_3H_{10}N_3S_2C_6H_2N_3O_7$ (348.3) Ber. N 24.13 S 9.21 Gef. N 24.46, 24.20 S 9.02, 9.38

3) *N,N'*-Äthylen-thioharnstoff (3): Zu 15.6 g (0.1 Mol) $1 \cdot HCl$ in 150 ccm Wasser gab man 8 g (0.2 Mol) *Natriumhydroxid* in 24 ccm Wasser, danach 8 g (0.105 Mol) *Schwefelkohlenstoff* und schüttelte 2 Stdn. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen 8.3 g (81%), aus Wasser 5.9 g (60%). Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat 197–198°.

4) [$2\text{-}^{14}C$]-*N,N'*-Äthylen-thioharnstoff ([$2\text{-}^{14}C$]Imidazolidin-thion-(2)) ($2\text{-}^{14}C\text{-}3$): 99.8 mg (1.54 mMol) [^{14}C]Kaliumcyanid (spezif. Akt. 650 $\mu C/mMol$), 225.2 mg (3.46 mMol) inaktives Kaliumcyanid, 160 mg (5 mMol) *Schwefel* und 4 ccm absol. Äthanol wurden 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen auf etwa $\frac{1}{5}$ des Volumens setzte man 420 mg (5.25 mMol) 70proz. Äthylendiamin, danach 2.5 ccm $2n HCl$ zu. Das Gemisch wurde einige Min. unter Rückfluß gekocht, in einem Mikrodestillationsapparat bei 115–120° Badtemp. eingedampft und weitere 2 Stdn. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 5 ccm *n NaOH* und 418 mg (5.5 mMol) *Schwefelkohlenstoff* zugesetzt und 3 Stdn. gerührt. Am nächsten Tage wurden die ausgeschiedenen Kristalle zentrifugiert, mit 1 ccm Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 435 mg (85%), Schmp. 192–196°.

Die Substanz wurde unter Rückfluß in 10 ccm heißem Wasser gelöst und die Radioaktivität nach Eindampfen in „unendlich dicker Schicht“ gemessen. Die Radioaktivität der mit dem Waschwasser vereinigten Mutterlauge wurde gleichermaßen bestimmt. Der erhaltene [$2\text{-}^{14}C$]-Äthylenthioharnstoff zeigte 41.4% der Gesamtaktivität. Auf eine Quantität. Ausb. an Äthylenthioharnstoff umgerechnet, ergab sich daraus ein Wert von 48.7%.

[370/67]