

Norbert Kreutzkamp und Hong-Yauw Oei

Aminoalkylierungsreaktionen mit *S*-Aminoalkyl-dithiourethanen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 2. Februar 1968)

■
S-[α -Dialkylamino-alkyl]-dithiourethane **2** reagieren mit nucleophilen Verbindungen unter Übertragung der Dialkylaminoalkyl-Gruppe. Es werden die Reaktionen mit Grignard-Verbindungen (zu **3** und **4**), mit den Natriumderivaten CH-acider Verbindungen (zu **6**–**11**) sowie mit Natriumhydrogensulfid und Kaliumcyanid (zu **16**–**18**) beschrieben. Mit freien CH-aciden Verbindungen wie Aceton oder β -Naphthol führt die Umsetzung über zunächst gebildete Mannich-Basen zu neuen Dithiourethanen (**22**, **23**).

■
S-[α -Dialkylamino-alkyl]-dithiourethane (**2**) entstehen durch einfaches Mischen sekundärer Amine mit Formaldehyd oder Benzaldehyd und Schwefelkohlenstoff. In Abhängigkeit von der Reihenfolge der Zugabe reagiert dabei entweder der Schwefelkohlenstoff mit den aus Amin und Aldehyd entstandenen Aminen **1** oder der Aldehyd mit aus Amin und Schwefelkohlenstoff gebildeten Dialkylammonium-dithiocarbamaten **5**¹⁾.

Im Gegensatz zu einfachen Dithiourethanen, die mit nucleophilen Verbindungen Mercaptane abspalten, reagieren die Dithiourethane **2** leicht unter Übertragung der Dialkylaminoalkyl-Gruppe und sind daher wirksame Aminoalkylierungsmittel. Setzt man bei diesen Reaktionen die nucleophilen Reaktionspartner in Form von Metallderivaten ein, so entsteht als zweites Reaktionsprodukt stets das Salz der entsprechenden Dithiocarbaminsäure.

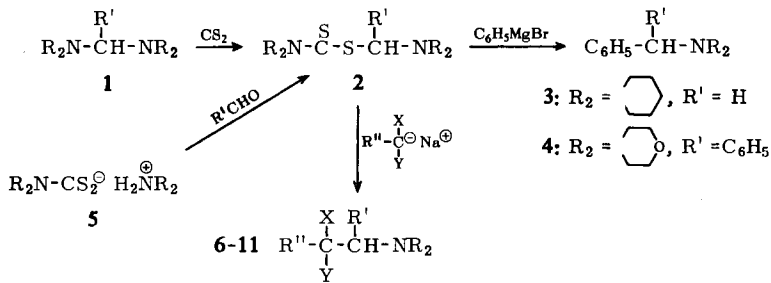
Mit Phenylmagnesiumbromid erhielten wir in glatter Reaktion die tertiären Amine **3** und **4**. Da Umsetzungen dieser Art ohne Nebenreaktionen verlaufen, können sie für die Darstellung gemischter tertiärer Amine aus sekundären Aminen von Interesse sein, zumal die benötigten Dithiourethane nicht isoliert werden müssen.

Ebenso leicht reagierten die Natriumderivate CH-acider Verbindungen mit den Dithiourethanen **2**, wenn sich am aktivierten Kohlenstoffatom kein weiteres Wasserstoffatom befand. Es wurden die Aminoalkylierungsprodukte **6**–**11** dargestellt.

Dagegen wurden bei den Umsetzungen mit den Natriumderivaten unsubstituierter β -Dicarbonylverbindungen im allgemeinen keine Dialkylaminoalkyl-Derivate erhalten, weil in diesen Fällen die Anwesenheit eines Wasserstoffatoms am aminoalkylierten Kohlenstoffatom eine Abspaltung von sekundärem Amin verursacht. Die dabei entstehenden Alkyliden- β -

¹⁾ Vgl. N. Kreutzkamp und H.-Y. Oei, Arch. Pharmaz. **299**, 906 (1966).

dicarbonylverbindungen polymerisieren oder gehen mit der CH-aciden Ausgangsverbindung Michael-Additionen ein. Lediglich die Verbindung **11** konnte in 40proz. Ausbeute isoliert werden.



| | R ₂ | R' | R'' | X | Y |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|---|
| 6 | | H | C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| 7 | | H | C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| 8 | (CH ₃) ₂ | H | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| 9 | | H | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| 10 | | H | C ₆ H ₅ | CN | COCH ₃ |
| 11 | | C ₆ H ₅ | H | CN | CN |

Von den dargestellten Reaktionsprodukten sind einige auch durch Mannich-Reaktion²⁾ zugänglich und die meisten ferner durch eine Aminoalkylierung mit α -halogenierten Aminen³⁾. Gegenüber der Mannich-Reaktion besitzen die hier beschriebenen Umsetzungen den Vorteil des glatteren Verlaufs und der breiteren Anwendbarkeit. Beim Vergleich mit den α -halogenierten Aminen ist die größere Stabilität und Unempfindlichkeit der Dithiourethane gegen Feuchtigkeit hervorzuheben.

Auch das als ringförmiges *S*-Aminomethyl-dithiourethan aufzufassende 3.6-Diäthyl-hexahydro-1.3.6-thiadiazepin-thion-(2) (**12**)⁴⁾ ist ein Aminomethylierungsmittel. Mit Natrium-äthylmalonsäure-diäthylester (**13**) entstand das nicht isolierte Dithiocarbamat **14**, das mit Salzsäure in das Dihydrochlorid **15** überging.

Ebenso leicht wie mit CH-aciden Verbindungen reagierten die Dithiourethane **2** mit Natriumhydrogensulfid oder Kaliumcyanid. Erwartungsgemäß erhielten wir die Aminoalkylierungsprodukte **16**–**18**, die bereits früher auf anderem Wege dargestellt wurden^{5,6)}.

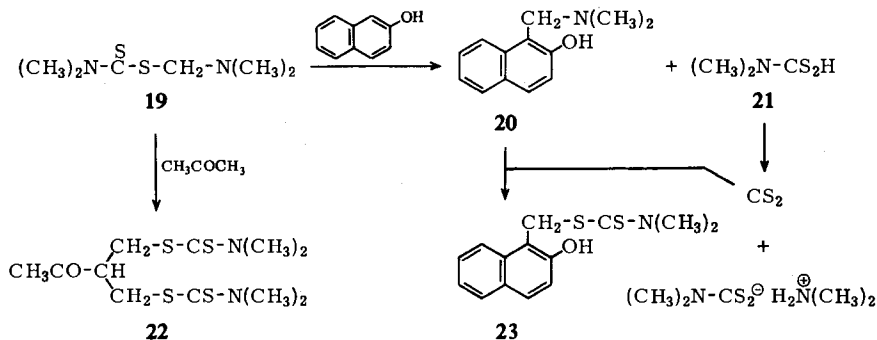
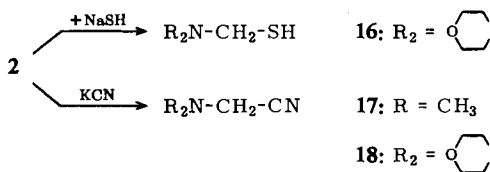
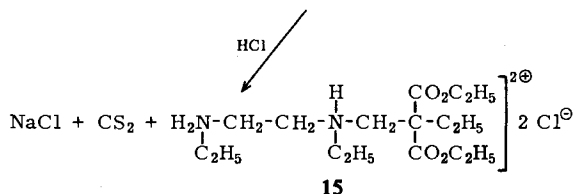
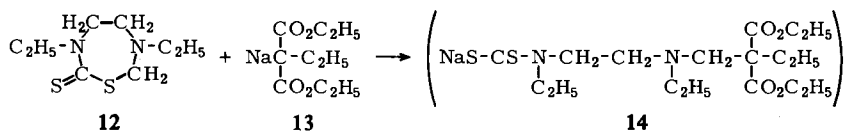
2) Literaturangaben in l.c.³⁾

3) H. Böhme, E. Mundlos und G. Keitzer, Chem. Ber. **91**, 656 (1958).

4) R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz und G. E. Smith, J. org. Chemistry **14**, 952 (1949).

5) A. Binz und L. H. Pence, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3134 (1939).

6) 6a) H. Böhme, W. Lehnert und G. Keitzer, Chem. Ber. **91**, 340 (1958); 6b) R. A. Henry und W. M. Dehn, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2804 (1950).



Wurden die Reaktionen der *S*-Aminoalkyl-dithiourethane statt mit den Metallderivaten mit den freien CH-aciden Verbindungen durchgeführt, so erhielten wir unerwarteterweise Dithiourethane, die den Rest der CH-aciden Verbindung in der Estergruppe enthielten. Aus dem Dithiourethan **19** entstand durch Umsetzung mit Aceton das Bis-dithiourethan **22**, und mit β -Naphthol bildete sich das Dithiourethan **23**. Eingehende Modellversuche haben gezeigt⁷⁾, daß auch hier zunächst eine Aminomethylierung zur entsprechenden Mannich-Base (**20**) eintritt, die dann mit dem durch Zerfall der gleichzeitig gebildeten freien Dithiocarbaminsäure **21** gebildeten Schwefelkohlenstoff zum Dithiourethan **23** weiterreagiert. Derartige „Einschiebungs-Reaktionen“ von Schwefelkohlenstoff konnten mit vielen Mannich-Basen durchgeführt werden⁷⁾. Bei der Umsetzung mit β -Naphthol konnte die Reaktion durch Verminderung der Lösungsmittelmenge auf der Stufe der Mannich-Base **20** beendet werden.

⁷⁾ Hierüber und über Umsetzungen der Dithiourethane mit freien β -Dicarbonylverbindungen werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.

Das Bis-dithiourethan **22** wurde schon früher⁸⁾ bei der Einwirkung von Formaldehyd auf ein Gemisch aus Aceton und Dimethylammonium-*N,N*-dimethyldithiocarbamat erhalten. Wir haben uns davon überzeugt, daß auch bei dieser Reaktion aus dem Dithiocarbamat mit Formaldehyd zunächst das Dithiourethan **19** entsteht, das dann die Reaktion mit Aceton eingeht.

Beschreibung der Versuche

Die Kennzahlen der dargestellten Verbindungen sind in der Tab. aufgeführt.

Umsetzungen der Dithiourethane 2 mit Phenylmagnesiumbromid zu den Aminen 3 und 4: 150 ccm einer Lösung von 18.1 g (0.1 Mol) *Phenylmagnesiumbromid* in Äther wurden mit 0.1 Mol eines *S-Dialkylaminoalkyl-dithiourethans 2*¹⁾ 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann in Eiswasser gegossen. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wäßr. Suspension mehrfach mit Äther extrahiert, von den vereinigten Ätherlösungen das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert oder umkristallisiert.

Umsetzungen der Dithiourethane 2 mit den Natriumderivaten CH-acider Verbindungen zu den Aminen 6–11: In eine aus 0.05 Mol der CH-aciden Verbindung in 100–150 ccm Dioxan hergestellten Suspension der *Natriumverbindung* wurden 0.05 Mol des *S-Dialkylaminoalkyl-dithiourethans 2*¹⁾ in Anteilen eingetragen. Der Ansatz wurde unter Rühren 4–5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Dioxan i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Nach Absaugen des Äthers wurde das Reaktionsprodukt destilliert oder umkristallisiert.

[N-Äthyl-N-(2-äthylamino-äthyl)-aminomethyl]-äthylmalonsäure-diäthylester-dihydrochlorid (15): Eine Suspension von 0.1 Mol *Natrium-äthylmalonsäure-diäthylester (13)* in 150 ccm absol. Äther wurde langsam mit 20 g (0.1 Mol) *3.6-Diäthyl-hexahydro-1.3.6-thiadiazepin-thion-(2) (12)*⁴⁾ versetzt. Man rührte 3 Stdn. und erhitze anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit Äther gewaschen, mit 10proz. Salzsäure angesäuert, der dabei abgeschiedene Schwefelkohlenstoff abgetrennt, die Lösung mit 10proz. Natronlauge alkalisch gemacht und die ausgeschiedene, nicht destillierbare Base in Äther aufgenommen; Ausb. 67%. Durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in einen Teil der äther. Lösung wurde das sehr hygroskopische **15** ausgefällt.

$C_{16}H_{34}N_2O_4Cl_2$ (389.4) Ber. C 49.35 H 8.80 N 7.10 Gef. C 49.22 H 8.91 N 7.00

Die restliche äther. Lösung wurde mit *Pikrinsäure* versetzt und das *Monopikrat* aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 99–100°.

$C_{16}H_{33}N_2O_4[C_6H_2N_3O_7]$ (545.6) Ber. N 12.84 Gef. N 12.93

Umsetzungen der Dithiourethane 2 mit Natriumhydrogensulfid oder Kaliumcyanid zu den Aminoderivaten 16–18: 0.05 Mol eines *S-Dialkylaminoalkyl-dithiourethans 2*¹⁾ und 0.05 Mol *Kaliumcyanid* oder *Natriumhydrogensulfid* wurden in 70 ccm Dimethylformamid 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Äther extrahiert, die filtrierte Ätherlösung eingedampft und der Rückstand destilliert oder umkristallisiert.

⁸⁾ K. Bodendorf, Arch. Pharmaz. **268**, 264 (1930).

Umsetzungen von *N,N*-Dimethyl-*S*-dimethylaminomethyl-dithiourethan (19) mit Aceton und β -Naphthol

a) Eine Lösung von 8.9 g (0.05 Mol) 19 in 20 ccm 50proz. Äthanol wurde mit 20 ccm Aceton 4 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und das gebildete *Bis-dithiourethan* 22 aus Äthanol umkristallisiert.

b) Eine Lösung von 8.9 g (0.05 Mol) 19 und 7.2 g (0.05 Mol) β -Naphthol in 120 ccm Äthanol und 30 ccm Wasser wurde 4 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Die abgeschiedenen Kristalle des *Dithiourethans* 23 wurden aus Äthanol umkristallisiert.

c) Die gleiche Umsetzung wie unter b) ergab in einem Gemisch aus 40 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser die *Mannich-Base* 20.

Kennzahlen der dargestellten Verbindungen

| Verbindung | Schmp. Sdp./Torr | % Ausb. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse Ber. N Gef. | Literatur- Schmp. oder -Sdp./Torr |
|--|---------------------|------------|---|------------------------------------|---|
| <i>N</i> -Benzyl-piperidin (3) | 108°/7 | 69 | C ₁₂ H ₁₇ N (175.3) | 8.18 8.03 | 119°/13 ⁹⁾ |
| <i>N</i> -Benzhydryl-morpholin (4) | 74–75° | 81 | C ₁₇ H ₁₉ NO (253.4) | 5.53 5.42 | 75–77° ¹⁰⁾ |
| Piperidinomethyl-äthylmalonsäure-diäthylester (6) | 126–128°/0.4 | 59 | C ₁₅ H ₂₇ NO ₄ (285.4) | 4.91 4.98 | 140–142°/2.5 ³⁾ |
| Morpholinomethyl-äthylmalonsäure-diäthylester (7) | 106–108°/0.05 | 61 | C ₁₄ H ₂₅ NO ₅ (287.4) | 4.88 4.84 | |
| α -Dimethylaminomethyl- α -äthylacetessigsäure-äthylester (8) | 64–66°/0.4 | 60 | C ₁₁ H ₂₁ NO ₃ (215.3) | 6.51 6.52 | 110°/19 ¹¹⁾ |
| α -Piperidinomethyl- α -äthylacetessigsäure-äthylester (9) | 109–111°/0.3 | 60 | C ₁₄ H ₂₅ NO ₃ (255.4) | 5.49 5.53 | 158–160°/15 ¹¹⁾ |
| α -Piperidinomethyl- α -phenylacetylacetonitril (10) | 65°/0.1 | 48 | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O (256.4) | 10.93 11.03 | |
| [α -Morpholino-benzyl]-malodinitril (11) | 82–83° | 40 | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O (241.3) | 17.42 17.51 | |
| <i>N</i> -Mercaptomethyl-morpholin (16) | 68–71° | 52 | C ₅ H ₁₁ NOS (133.2) | S 24.07 S 24.08 | 86–88° ⁵⁾ |
| Dimethylaminoacetonitril (17) | 134–137°/760 | 82 | C ₄ H ₈ N ₂ (84.1) | 33.31 33.42 | 133°/760 ^{6a)} |
| Morpholinoacetonitril (18) | 62–63° | 76 | C ₆ H ₁₀ N ₂ O (126.2) | 22.21 22.42 | 60–61° ^{6b)} |
| 1-Dimethylaminomethyl-naphthol-(2) (20) | 75° | 80 | C ₁₃ H ₁₅ NO (201.3) | 6.96 7.07 | 74–75° ¹²⁾ |
| <i>N,N</i> -Dimethyl-dithiocarbaminsäure-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methylester] (23) | 134–135° | 42 | C ₁₄ H ₁₅ NOS ₂ (277.4) | 5.05 5.08 S 23.12 S 23.40 | 136° ¹³⁾ |
| 1,3-Bis-dimethylthiocarbamoyl-mercapto-2-acetyl-propan (22) | 98–100° | 59 | C ₁₁ H ₂₀ N ₂ OS ₄ (324.6) | 8.63 8.43 S 39.52 S 39.72 | 101° ⁸⁾ |

⁹⁾ H. T. Clarke, J. chem. Soc. [London] **101**, 1807 (1912).

¹⁰⁾ N. H. Cromwell, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1857 (1947).

¹¹⁾ K. Bodendorf, K. J. Krüger und F. Zernial, Liebigs Ann. Chem. **562**, 1 (1949).

¹²⁾ K. Auwers und A. Dombrowski, Liebigs Ann. Chem. **344**, 280 (1906).

¹³⁾ Wingfoot Corp. (Erf. A. F. Hardman), Amer. Pat. 2484621, C. A. **44**, 5633 (1950).