

Herstellung von methoxythiocarbonyl-substituierten Harnstoffen

Wilhelm Mack

Wacker-Chemie GmbH,
Postfach 1260, D-8263 Burghausen

Eingegangen am 26. März 1979

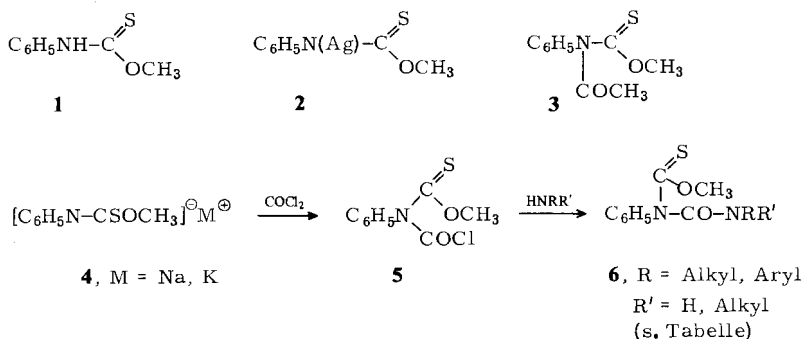
Die Alkalisalze **4** des Phenylthiocarbaminsäure-*O*-methylesters (**1**) liefern mit Phosgen ein Säurechlorid (**5**), welches einen bequemen Zugang zur bisher unbekannt Gruppe der methoxythiocarbonyl-substituierten Harnstoffe **6** eröffnet. Die Umsetzung von **4** mit Carbonylchloriden bzw. mit Sulfonylchloriden zeigt, daß **4** das typische Verhalten einer ambifunktionellen Verbindung aufweist.

Preparation of Methoxythiocarbonyl Substituted Ureas

The alkali metal salts **4** of phenylthiocarbamic *O*-methyl ester (**1**) yields with phosgene a carbonyl chloride (**5**), which is a suitable starting material for the preparation of the hitherto unknown group of methoxythiocarbonyl substituted ureas. In its reactions with carbonyl chlorides or sulfonyl chlorides, **4** shows the typical behaviour of an ambident anion.

Die Acylierung von Arylthiocarbaminsäureestern wurde erstmals von *Wheeler* und *Dustin*¹⁾ beschrieben. Die Autoren zeigten, daß das Silbersalz **2** von **1** mit Acetylchlorid am Stickstoffatom zu **3** acyliert wird. Eine Reaktion am Schwefelatom wurde nicht beobachtet. Dieser Befund wird durch *Burrows* und *Hunter*²⁾ bestätigt, die eine größere Anzahl Acylderivate von **1** untersuchten.

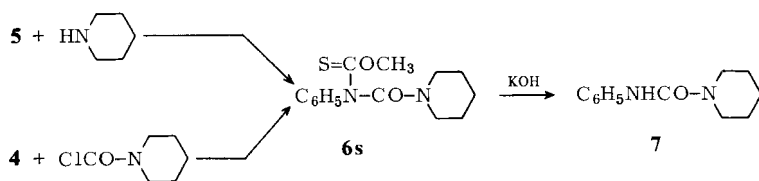
Unser Interesse richtete sich auf die bisher nicht bearbeitete Acylierung der Alkalisalze **4**³⁾ von **1** mit Phosgen zum *N*-Carbonylchlorid **5**, da dieses Säurechlorid einen Zugang zur bisher unbekannt Gruppe der *N*-methoxythiocarbonyl-substituierten Harnstoffe (**6**) eröffnen kann.



Dem Säurechlorid **5** kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, weil eine Umsetzung von **1** mit aliphatischen oder aromatischen Isocyanaten, die direkt zu den entsprechenden

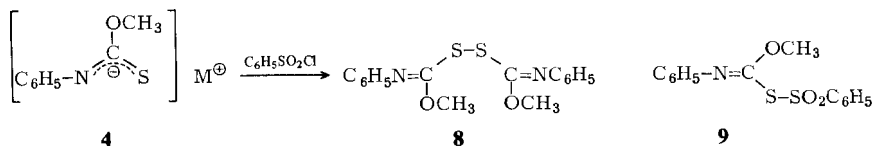
Harnstoffen **6** führen würde, nicht erzwingbar ist. Da **5** zu Phenylisocyanat und anderen Produkten fragmentiert, muß die Umsetzung von **4** mit Phosgen bei -20°C vorgenommen werden. Bei dieser Temperatur ist das Säurechlorid **5** noch hinreichend stabil, aber auch reaktiv genug, um mit primären oder sekundären Aminen fast momentan die gewünschten Harnstoffe **6** zu liefern. Aliphatische und aromatische Amine können gleichermaßen in die Reaktion eingesetzt werden. Auch sterische Faktoren bringen keine Einschränkung, wie das Beispiel **6q** in der Tabelle zeigt.

Während jedoch die Herstellung der Harnstoffderivate **6**, die sich von primären Aminen ableiten ($R' = \text{H}$), nur aus **5** gelingt (Methode A), existiert für die Harnstoffe, welche sich von sek. Aminen herleiten, noch eine zweite Synthesemöglichkeit. **4** kann mit *N*-Carbonylchloriden, z. B. Piperidin-*N*-carbonylchlorid, direkt zum Harnstoff **6s** umgesetzt werden (Methode B).



Die alkalische Hydrolyse von **6s** erbringt den Nachweis, daß **4** auch mit Phosgen und *N*-Carbonylchloriden am N-Atom und nicht am S-Atom acyliert wird. **6s** liefert mit methanolischer Kalilauge den Harnstoff **7**. Bei einer Acylierung am S-Atom ist die Bildung von **7** nicht zu erwarten.

Setzt man **4** statt mit Carbonylchloriden mit Sulfonylchloriden um, so ändert sich das Reaktionsbild völlig. Anstelle eines Sulfonamids erhält man das Disulfid **8**.



Das Auftreten von **8** zeigt, daß **4** der Gruppe ambifunktionaler Anionen⁴⁾ zuzuordnen ist. Während die Acylierung von **4** mit Carbonylchloriden bzw. Phosgen durch einen Angriff am Stickstoff charakterisiert ist, erfolgt die Acylierung mit Sulfonylchloriden offensichtlich am Schwefelatom und liefert dabei primär das Thiosulfonsäurederivat **9**. Dieses ist unbeständig und zerfällt spontan zu **8**. Diese Reaktionsfolge hat wohlbekannte Parallelen in der Umsetzung von Mercaptanen mit Sulfonylchloriden zu Disulfiden⁵⁾.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Bruker WP 200. Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$), relative Intensitäten in eckigen Klammern. Die Schmp. sind nicht korrigiert.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Harnstoffderivate **6a** – **u** (Methode A): Die Darstellung wird am Beispiel von **6i** beschrieben. Die Verfahrensfolge kann für **6a** – **o** unverändert übernommen werden (s. Tabelle). Bei den Derivaten **6p** – **u**, welche sich von aliphatischen Aminen $R'' - \text{H}$

CS(OCH₃)
 Tab. Thiocarbamid säure-(Harnstoff)-Derivate 6 C₆H₅N-CO-R''

6	R''	-thiocarbamid säure- O-methylester	% Ausb. (Methode)	Schmp. (°C) Solvens	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	S
a	NHC ₆ H ₅	Phenyl(phenyl)carbamoyl)-	43 (A)	85 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (286.4)	Ber. 62.93 Gef. 63.2	4.93 5.1	9.78 9.7	11.20 10.8
b	NHC ₆ H ₄ F-(2)	[(2-Fluorphenyl)carbamoyl]- phenyl-	29 (A)	120 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S (304.3)	Ber. 59.21 Gef. 59.5	4.31 4.5	9.21 9.5	10.54 9.9
c	NHC ₆ H ₄ Cl-(2)	[(2-Chlorphenyl)carbamoyl]- phenyl	42 (A)	126 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S (320.8)	Ber. 56.16 Gef. 56.2	4.08 4.6	8.73 8.6	9.99 10.0
d	NHC ₆ H ₅ Cl-(4)	[(4-Chlorphenyl)carbamoyl]- phenyl-	33 (A)	124 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S (320.8)	Ber. 56.16 Gef. 56.6	4.08 3.9	8.73 9.3	9.99 10.2
e	NHC ₆ H ₃ Cl ₂ -(3,4)	[(3,4-Dichlorphenyl)- carbamoyl]phenyl-	35 (A)	127 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S (355.2)	Ber. 50.72 Gef. 50.4	3.40 3.1	7.89 7.7	9.03 9.2
f	NHC ₆ H ₄ Br-(4)	[(4-Bromphenyl)carbamoyl]- phenyl-	56 (A)	124 Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S (365.2)	Ber. 49.32 Gef. 49.2	3.59 3.5	7.67 8.0	8.78 8.5
g	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -(2)	[(2-Methoxyphenyl)- carbamoyl]phenyl-	51 (A)	97 Benzol/ Cyclohexan	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (316.4)	Ber. 60.74 Gef. 61.1	5.10 4.8	8.85 9.2	10.13 9.8
h	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	[(4-Methoxyphenyl)- carbamoyl]phenyl-	54 (A)	127 Benzol	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (316.4)	Ber. 60.74 Gef. 60.6	5.10 5.3	8.85 8.9	10.13 10.5
i	NHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -(2,4)	[(2,4-Dimethoxyphenyl)- carbamoyl]phenyl-	72 (A)	117 Cyclohexan	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (346.4)	Ber. 58.95 Gef. 59.3	5.24 5.0	8.09 7.8	9.26 8.9
k	NHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -(2,5)	[(2,5-Dimethoxyphenyl)- carbamoyl]phenyl-	71 (A)	114 Cyclohexan	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (346.4)	Ber. 58.95 Gef. 58.9	5.24 5.4	8.09 7.6	9.26 8.9
l	NHC ₆ H ₄ NO ₂ -(3)	[(3-Nitrophenyl)carbamoyl]- phenyl-	25 (A)	141 Benzol/ Cyclohexan	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (331.4)	Ber. 54.37 Gef. 54.5	3.95 3.9	12.68 12.3	9.67 9.4

Tab. (Fortsetzung)

6	R''	-thiocarbamid-säure- O-methylester	% Ausb. (Methode)	Schmp. (°C) Solvens	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	S
m	NHC ₈ H ₄ CF ₃ (3)	Phenyl{[(3-trifluormethyl)- phenyl]carbomoyl}-	31 (A)	109 Cyclohexan	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S (354.3)	Ber. 54.24 Gef. 54.9	3.70 4.2	7.91 8.4	9.05 9.5
n	NHC ₈ H ₄ C ₂ H ₅ (2)	[(2-Ethylphenyl)carbomoyl]- phenyl-	13 (A)	85 Cyclohexan	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (314.4)	Ber. 64.95 Gef. 65.1	5.77 6.0	8.91 7.2	10.20 9.9
o	NH-1-Naphthyl	(1-Naphthylcarbomoyl)phenyl-	30 (A)	140 Isopropanol	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (336.4)	Ber. 67.99 Gef. 68.4	4.79 5.1	8.33 8.1	9.53 9.3
p	NHCH(CH ₃) ₂	(Isopropylcarbomoyl)phenyl-	40 (A)	113 Cyclohexan	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (252.3)	Ber. 57.13 Gef. 57.0	6.39 6.3	11.10 11.9	12.71 12.5
q	NHC(CH ₃) ₃	(<i>tert</i> -Butylcarbomoyl)phenyl-	55 (A)	142 Cyclohexan	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (263.3)	Ber. 59.30 Gef. 59.6	5.74 5.7	10.64 10.2	12.18 11.8
r	NH-Cyclohexyl	(Cyclohexylcarbomoyl)phenyl-	40 (A)	118 Cyclohexan	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (292.4)	Ber. 61.70 Gef. 62.1	6.90 7.3	9.59 10.0	10.98 10.5
s	N(CH ₂) ₅	Phenyl(piperidinocarbonyl)-	61 (A) 61 (B)	115 Cyclohexan	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (278.4)	Ber. 60.40 Gef. 60.5	6.52 6.7	10.06 10.4	11.51 11.3
t	Morpholino	(Morpholinocarbonyl)phenyl-	42 (A) 60 (B)	100 Isopropyl- alkohol	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (280.3)	Ber. 55.71 Gef. 55.9	5.75 6.1	9.99 10.2	11.44 11.1
u	N(C ₂ H ₅) ₂	(Diethylcarbomoyl)phenyl-	33 (A) 60 (B)	95 Cyclohexan	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (266.4)	Ber. 58.62 Gef. 58.6	6.81 6.8	10.52 10.8	12.04 12.1

ableiten, muß statt Triethylamin das Amin R'-H selbst als Säurefänger eingesetzt werden. Die Menge an Amin ist dann zu verdoppeln. Bei **6p** und **s** wurde statt Ether Petroether als Lösungsmittel eingesetzt. Wegen der Schwerlöslichkeit des 2,5-Dimethoxyanilins in Ether wurde im Fall von **6k** das Amin fest in den Reaktionsansatz eingetragen. Statt KOH können ebensogut äquimolare Mengen Natrium oder NaOH eingesetzt werden.

Zur Lösung von 6.53 g Kaliumhydroxid (86proz.) 100 mmol) in 50 ml Methanol werden unter Rühren 13.5 g (100 mmol) Phenylisothiocyanat getropft. Die Bildung von **4** vollzieht sich augenblicklich. Überschüssiges Methanol wird dann abdestilliert, der salzartige Rückstand von **4** im Wasserstrahlvakuum bei 100°C getrocknet und grob zerkleinert. Dann gibt man 150 ml Ether zu, kühlt auf -20°C ab und kondensiert unter Rühren 7.0 g (71 mmol) Phosgen ein. Ein stöchiometrischer Phosgeneinsatz wird von dem Ansatz nicht aufgenommen und kann deshalb unterbleiben.

Nach 2 h Nachrühren bei -20°C ist die Bildung von **5** abgeschlossen. Jetzt wird eine etherische Lösung von 10.7 g (70 mmol) 2,4-Dimethoxyanilin und 7.1 g (70 mmol) Triethylamin zuge tropft und 1 h bei -20°C weitergerührt. Triethylamin bindet den freiwerdenden Chlorwasserstoff. Man läßt dann auf Raumtemp. kommen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht das darin enthaltene Triethylamin-hydrochlorid mit Wasser aus. Das zurückbleibende **6i** wird getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 17.6 g (72%), bezogen auf eingesetztes Dimethoxyanilin). Schmp. 117°C, farb- und geruchlose Kristalle.

NMR ($[D_6]$ Aceton): $\delta = 3.87$ (s) [3]; 4.00 (s) [3]; 4.15 (s) [3]; 6.80 (m); 8.30 (m) [1]; 7.7 (m) [5]. - IR: 688 (m); 744 (m); 835 (m); 1035 (m); 1130 (st); 1160 (st); 1205 (st); 1230 (m); 1275 (st); 1330 (m); 1410 (m); 1440 (m); 1535 (st); 1600 (m); 1710 (st); 3330 cm^{-1} (m).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Harnstoffderivate 6s, t, u aus 4 und N-Carbonylchloriden (Methode B): Die Herstellungsweise wird am Beispiel **6s** beschrieben. Die übrigen Derivate wurden analog hergestellt (Tabelle).

Zu einer Lösung von 5.75 g (250 mmol) Natrium in 100 ml Methanol werden 34 g (250 mmol) Phenylisothiocyanat getropft. Die Bildung von **4** vollzieht sich sofort. Überschüssiges Methanol wird abgedampft, das zurückbleibende **4** i. Vak. bei 100°C getrocknet und pulverisiert. Dieses **4** wird mit 37 g (250 mmol) Piperidin-N-carbonylchlorid in 300 ml Benzol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird ausgefallenes Natriumchlorid durch Ausschütteln mit Wasser entfernt, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 42.5 g (61%), Schmp. 115°C, farb- und geruchlose Kristalle. Die Substanz ist nach Schmp., Misch.-Schmp., IR- und NMR-Spektrum mit einem nach Methode A hergestellten Präparat identisch.

NMR (CDCl_3): $\delta = 1.55$ (breit) [6]; 3.50 (breit) [4]; 4.00 (s) [3]; 7.40 (m) [5]. - IR: 695 (m); 760 (m); 960 (m); 1010 (st); 1105 (st); 1150 (m); 150 (st); 1380 (st); 1450 (st); 1490 (m); 1680 (st); 2950 cm^{-1} (m).

Alkalische Verseifung von 6s: Die Lösung von 1.0 g (3.6 mmol) **6s** und 0.6 g Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol wird 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eingießen in Wasser erhält man 0.6 g (81%) Phenylcarbamidsäure-piperidid (**7**) vom Schmp. 168°C (Lit.⁶ 168°C). Der Misch.-Schmp. mit einem aus Phenylisocyanat und Piperidin hergestellten Vergleichspräparat lag ebenfalls bei 168°C.

Umsetzung von 4 mit Benzolsulfonylchlorid zu N,N'-Diphenylthioperoxydicarbonimidessäure-dimethylester (8): 6.9 g (300 mmol) Natrium werden in 150 ml Methanol gelöst und 40.5 (300 mmol) Phenylisothiocyanat zugegeben. Anschließend wird überschüssiges Methanol abdestilliert, das zurückbleibende **4** bei 100°C i. Vak. völlig getrocknet und pulverisiert. Nach Lösen in 150 ml trockenem Pyridin und Versetzen mit 53 g (300 mmol) Benzolsulfonylchlorid⁷⁾ wird 1 h auf 70°C erhitzt. Nach Eingießen in 4l Wasser fällt ein langsam erstarrendes Öl aus. Nach zweimaligem

Umkristallisieren aus Methanol erhält man schließlich farblose Nadeln vom Schmp. 69–71°C. Ausb. 18.5 g (37%, bez. auf Phenylisothiocyanat). – NMR ($[D_6]$ Aceton): δ = 4.00 (s) [6]; 6.95 (d) [4]; 7.15 (t) [2]; 7.37 (t) [4].

$C_{16}H_{16}N_2O_2S_2$ (332.4) Ber. C 57.83 H 4.85 N 8.43 S 19.29

Gef. C 57.6 H 5.1 N 8.7 S 19.5

Molmasse 312 (dampfdruckosmometr. in Tetrahydrofuran)

Die Konstitution von **8** wird durch einen reduzierend-alkalischen Abbau bestätigt. In Analogie zu der entsprechenden Ethoxyverbindung⁸⁾ wird **8** durch alkoholische Kalilauge zu **1** reduziert. Die Lösung von 1.0 g (3 mmol) **8** und 1 g Kaliumhydroxid in 30 ml Ethanol wird 10 min unter Rückfluß gekocht. Dann wird in 100 ml Wasser gegossen, auf pH 5 gebracht und der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausb. 0.6 g **1** (60%), Schmp. und Misch.-Schmp. 88–91°C.

Literatur

- ¹⁾ Wheeler und Dustin, J. Am. Chem. Soc. **24**, 437 (1902).
- ²⁾ A. A. Burrows und L. Hunter, J. Chem. Soc. **1952**, 4118.
- ³⁾ Daß **4** als ionische Verbindung formuliert werden kann, wurde von V. A. Kolesova, Yu. A. Strepikheer und V. F. Andronov, Zh. Obshch. Khim. **47** (1), 175 (1977) [Chem. Abstr. **86**, 139211 s (1977)] durch IR- und NMR-Studien gezeigt.
- ⁴⁾ R. Gompper und H. U. Wagner, Angew. Chem. **88**, 389 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 321 (1976).
- ⁵⁾ F. Muth in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 9, S. 592, 689, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955.
- ⁶⁾ Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., Hauptwerk, Bd. XX, S. 54.
- ⁷⁾ Setzt man unter sonst völlig analogen Bedingungen Benzoylchlorid ein, so erhält man mit 90% Ausbeute den Benzoyl(phenyl)thiocarbaminsäure-O-methylester, Lit. ²⁾.
- ⁸⁾ P. Jacobsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **19**, 1811 (1886).

[105/79]