

ÜBER 4-ISOTHIOCYANATOPHENYL-2-SUBSTITUIERTE ÄTHYLSULFIDE UND -SULFONE

M. UHER und J. JENDRICHOVSKÝ

*Institut für organische Chemie,
Slowakische Technische Hochschule, Bratislava*

Eingegangen am 21. Februar 1972

In der Arbeit wird die Synthese einer Reihe 4-isothiocyanatophenyl-2-substituierter Äthylsulfide und -sulfone mittels der Thiophosgenmethode beschrieben und ihre IR- und UV-Spektren diskutiert.

In der Natur treten außer den Isothiocyanaten, die bloß die NCS-Gruppe als biologisch aktives Zentrum enthalten, auch wirksame Isothiocyanate auf, deren Moleküle auch S-, SO- und SO₂-Gruppen enthalten. Diese Verbindungen zeichnen sich durch antibakterielle und tuberkulostatische Wirkung aus, und einige dieser Verbindungen werden als Insektizide und Fungizide angewendet.

In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der Synthese und dem Studium der Spektren einer Reihe von Isothiocyanaten, die außer der funktionellen Gruppe auch ein Schwefelatom enthalten. Von dieser Gruppe wurden bereits früher die Derivate *IV* und *V* mittels der Dithiocarbamatmethode^{1,2} (für die Zersetzung wurde der Chlorkohlensäure-äthylester angewendet) und die Derivate *VII* und *XI* mittels der Thiophosgenmethode^{2,3} synthetisiert und als Stoffe mit fungizider Wirksamkeit patentiert.

Als Ausgangsstoffe für die Synthese dieser Isothiocyanate dienten die entsprechenden Amine oder Aminhydrochloride. Bei ihrer Synthese wandten wir die Kondensation von 4-Acetamidothiophenol (bereitet durch Reduktion von 4-Acetamidobenzolsulfochlorid mit Zinkamalgam) und der 4-Acetamidobenzolsulfinsäure mit Äthylenchlorhydrin^{4,6}, die Kondensation von 4-Acetamidothiophenol mit 2-Bromäthylphthalimid sowie die Kondensation von 4-Nitrothiophenol mit 2-Chloräthyl-1-N,N-diäthylamin⁵ an. In den bereiteten 4-Acetamidophenyl-2-hydroxyäthylsulfiden und -sulfonen ersetzten wir die Hydroxygruppe durch Chlor durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Pyridin bzw. durch Brom durch Erhitzen mit 46%iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß und anschließender Neutralisation, oder wir führten sie mit 4-Toluolsulfochlorid in den Tosylester über, den wir mit Natriumjodid, Diäthylamin, Phthalimidkalium oder Natriumthiocyanat zersetzen. Die Ausbeuten der bereiteten Derivate bewegten sich bei den Sulfiden zwischen 62 und 84% und bei den Sulfonen zwischen 74 und 89%. Die 4-Acetamidophenyl-2-chlor- und 4-Acetamidophenyl-2-jodäthylsulfide wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

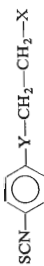
Die Acetamidderivate wurden durch einstündiges Erhitzen mit 6M-HCl unter Rückfluß hydrolysiert. Die Hydrolyse des 4-Acetamidophenyl-2-phthalimidäthylsulfids und -sulfons erforderte jedoch 10 Stunden. 4-Acetamidophenyl-2-hydroxyäthylsulfid wurde mit 6M-NaOH hydrolysiert, da das bei der Hydrolyse mit 6M-HCl erhaltene Hydrochlorid in einem weiten Temperaturintervall schmolz. 4-Nitrophenyl-2-N,N-diäthylaminoäthylsulfid wurde mit Raney-Nickel⁵ bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck katalytisch reduziert. Die letzte Synthesestufe, die Thiophosgenierung der Amine, bewerkstelligten wir nach den in den vorangehenden Arbeiten ausgearbeiteten Verfahren^{7,8}. Bei beiden Verfahren, sowohl aus dem Amino-hydrochlorid als auch aus der freien Base, erhielten wir die Isothiocyanate in Ausbeuten von über 60% (Tab. I), mit Ausnahme der Derivate V und X, bei denen die kleineren Ausbeuten durch die hohe Löslichkeit in allen in Betracht kommenden Lösungsmitteln bedingt waren.

In den IR-Spektren der synthetisierten Stoffe (die im Spektralbereich 3600–800 cm^{-1} aufgenommen wurden) treten Banden mittlerer Intensität bei $944 \pm 1 \text{ cm}$ auf, die $\nu(\text{NCS})_s$ zugeordnet sind, und breite Banden mit dem Absorptionsmaximum der größten Intensität bei 2040 cm^{-1} , die $\nu(\text{NCS})_{as}$ zugeordnet sind. Dieser Befund steht im Einklang mit unseren früheren Ergebnissen⁹. In den Spektren der Sulfone VI–XII lassen sich die Wellenzahlen der Bindungen $\nu(\text{SO}_2)_s$ im Bereich 1147 bis 1156 cm^{-1} und der Bindungen $\nu(\text{SO}_2)_{as}$ im Bereich $1325\text{--}1339 \text{ cm}^{-1}$ beobachten. Die Lage dieser Banden ändert sich zum Teil, was mit den Literaturangaben^{10,11} übereinstimmt, nach denen bei den Sulfonen die Wellenzahlen der SO_2 -Bindungen durch die induktiven Effekte der Substituenten beeinflusst werden.

Ferner nahmen wir die UV-Spektren der bereiteten Derivate im Spektralbereich 210–400 nm auf. Die Derivate I–V sind durch die Absorptionsbanden bei 220 nm ($\log \epsilon \sim 4,3$), 290–291 nm ($\log \epsilon \sim 4,4$) und 229 nm ($\log \epsilon \sim 4,3$) gekennzeichnet, die den $\pi\text{-}\pi^*$ -Übergängen des betreffenden konjugierten Systems zukommen. Die Einführung der $\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ Gruppe in das Molekül des Phenylisothiocyanats äußert sich durch eine verhältnismäßig starke bathochrome Verschiebung der ersten Absorptionsbande (λ 277 nm). Für die Derivate VI–XII sind die drei Absorptionsbanden bei 227–230 ($\log \epsilon \sim 4,4$), 283–286 ($\log \epsilon \sim 4,3$) und 290–293 nm ($\log \epsilon \sim 4,3$) charakteristisch (Tab. I). Das Absorptionsmaximum bei 290 nm zeigt gegenüber dem nichtsubstituierten Phenyläthylsulfon eine starke bathochrome Verschiebung und einen hypsochromen Effekt, was darauf hindeutet, daß die NCS-Gruppe durch ihren +M-Effekt¹² mit der SO_2 -Gruppe in mesomere Wechselwirkung tritt.

EXPERIMENTALLER TEIL

4-Acetamidobenzolsulfchlorid und 4-Acetamidobenzolsulfinsäure wurden nach Zit.¹³, 4-Nitrothiophenol nach Zit.¹⁴, N,N-Diäthylaminoäthylchlorid nach Zit.¹⁴ und 2-Bromäthylphthalimid nach Zit.¹⁵ bereitet. Die Schmelzpunkte wurden am Koflerblock bestimmt. Die Analysenproben wurden im Abderhaldengerät getrocknet. Die IR-Spektren der Stoffe wurden mit einem Zeiss Zweistrahl-Infrarot-Spektrophotometer, Modell UR-20, an 0,02 molaren Chloroformlösungen und die UV-Spektren mit dem registrierenden Spektrophotometer ORD/UV-5, Jasco, an $1 \cdot 8 \cdot 10^{-5}$ — $4 \cdot 10^{-5}$ molaren Lösungen in Äthanol aufgenommen.


 TABELLE I
 Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen

Ver- bindung	Y X	Summenformel (Mol.-Gew.)	Aus- beute %	Smp., °C Lösungsmittel	Berechnet/Gefunden			λ_{max} (log ϵ)	
					% N	% S	% Cl		
I	S	C ₉ H ₉ NOS ₂ (241,3)	67	46–48 Cyclohexan	6,62	30,34	—	220 ^e (4,39)	291 (4,39)
	OH				6,63	30,60	—		
II	S	C ₉ H ₈ ClNS ₂ (229,7)	60	53–55 Cyclohexan	6,09	27,91	15,21	220 ^e (1,58)	289 (4,38)
	Cl				6,17	27,87	15,30		(4,4)
III	S	C ₉ H ₈ JNS ₂ (321,2)	66	47–49 Benzin	4,35	—	—	220 ^e (4,60)	290 (4,49)
	J				4,50	—	—		(4,45)
IV	S	C ₁₀ H ₈ N ₂ S ₃ (252,3)	63	32–34 ^a Cyclohexan	—	—	—	220 ^e (4,42)	290 (4,37)
	NCS				—	—	—		(4,33)
V	S	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ S ₂ (266,4)	54	49–51 ^b Petroläther	—	—	—	220 ^e (4,36)	291 (4,32)
	N(C ₂ H ₅) ₂				—	—	—		269 ^e (4,35)
VI	SO ₂	C ₉ H ₉ NO ₃ S ₂ (243,3)	70	140–142 Dichlormethan	5,75	26,31	—	227 (4,46)	283 ^e (4,30)
	OH				5,69	26,36	—		(4,31)
VII	SO ₂	C ₉ H ₈ ClNO ₂ S ₂ (261,7)	84	105–107 ^c Cyclohexan	5,35	24,45	13,57	230 (4,41)	293 (4,35)
	Cl				5,42	24,12	13,80		
VIII	SO ₂	C ₉ H ₈ BrNO ₂ S ₂ (306,2)	88	143–145 Aceton	4,57	20,90	—	229 (4,44)	285 (4,33)
	Br				4,63	20,96	—		292 (4,36)
IX	SO ₂	C ₉ H ₈ JNO ₂ S ₂ (353,2)	64	142–144 Aceton-Benzin	3,96	—	—	229 (4,45)	293 (4,38)
	J				3,91	—	—		
X	SO ₂	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ (298,4)	56	42–43 Petroläther	9,38	21,45	—	229 (4,36)	283 ^e (4,25)
	N(C ₂ H ₅) ₂				9,27	21,38	—		(4,30)
XI	SO ₂	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ S ₃ (284,3)	83	88–90 ^b Benzol-Cyclohexan	—	—	—	229 (4,42)	285 ^e (4,32)
	NCS				—	—	—		293 (4,36)
XII	SO ₂	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ S ₃ (284,3)	79	63–65 Aceton-Benzin	9,85	33,82	—	229 (4,33)	285 ^e (4,26)
	SCN				9,60	33,92	—		(4,33)

^a Lit.² Smp. 37–38°C; ^b Lit.¹ Smp. 50–53°C; ^c Lit.³ Smp. 126–128°C; ^d Lit.² Smp. 92–93°C; ^e Schuller.

4-Acetamidothiophenol

Zu einer Lösung von 125 g (0,534 mol) 4-Acetamidobenzolsulfchlorid in 400 ml Äthanol wird unterhalb 15°C unter Rühren Zinkamalgame zugefügt (dieses wird durch Lösen von 45 g Quecksilber(II)-chlorid in 900 ml Wasser unter Sieden, Zusatz von 140 g Zn und 5 ml konz. HCl bereitet; nach 5 Minuten wird das Amalgam abgesaugt, mit Äther gewaschen und dann sofort benutzt) und das Gemisch tropfenweise mit 250 ml konz. HCl derart versetzt, daß die Temperatur 15°C nicht übersteigt. Dann wird das Gemisch bei Raumtemperatur bis zum Auflösen des Amalgams gerührt, zum Sieden erhitzt und heiß in 5 l Eiswasser, das 90 ml konz. HCl enthält, gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 59 g (65,5%), Smp. 149–150°C.

4-Acetamidophenyl-2-chloräthylsulfid

4,22 g (0,02 mol) 4-Acetamidophenyl-2-hydroxyäthylsulfid in 2,5 ml Pyridin und 25 ml Chloroform werden bei 0°C mit 2,9 ml (0,041 mol) Thionylchlorid tropfenweise versetzt und das Gemisch 2 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Abdunsten des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 3,5 g (84%), Smp. 150–152°C. Für $C_{10}H_{12}ClNOS$ (229.7) berechnet: 6,09% N, 13,93% S, 15,41% Cl; gefunden: 6,25% N, 13,98% S, 15,49% Cl.

4-Acetamidophenyl-2-jodäthylsulfid

5,85 g (0,0161 mol) 4-Acetamidophenyl-2-(4-tosyloxy)äthylsulfid, 30 ml trockenes Aceton und 2,4 g (0,0161 mol) NaJ werden 3 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wird Aceton im Vakuum abgedunstet, der Rückstand mit 500 ml Eiswasser versetzt und 4 Stunden stehengelassen. Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 3,2 g (62%), Smp. 137–139°C (Zers.). Für $C_{10}H_{12}JNOS$ (321,2) berechnet: 4,37% J; gefunden: 4,51% J.

Darstellung der Derivate I—XII

Verfahren A: Die Lösung des betreffenden Aminhydrochlorids (0,015 mol) in Wasser (50 ml) wird unter Rühren zu einem Gemisch aus Thiophosgen (0,0165 mol; 127 ml), Natriumhydrogencarbonat (0,05 mol; 4,2 g) und Chloroform (75 ml) zugefügt und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Nach Absaugen des überschüssigen Natriumhydrogencarbonats wird die Chloroformschicht abgetrennt, mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet, über Aktivkohle filtriert, das Chloroform im Vakuum abgedunstet und der Rückstand umkristallisiert.

Verfahren B: Zu einer Suspension von 0,12 mol Thiophosgen, 10 ml Chloroform und 50 ml Wasser wird unter Rühren während 30 Minuten eine Lösung von 0,01 mol des betreffendenamins in 50 ml Chloroform zugefügt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Calciumcarbonat (0,016 mol; 1,6 g) neutralgehalten. Dann wird das überschüssige Calciumcarbonat abgesaugt, die Chloroformschicht abgetrennt, getrocknet, das Chloroform im Vakuum abgedunstet und der Rückstand umkristallisiert. Nach diesem Verfahren bereiten wir die folgenden Isothiocyanate (X, Y, Ausbeute, Verfahren): OH (I), S, 67%, (A); Cl (II), S, 60% (A); J (III), S, 66% (A); NCS (IV), S, 63%, (A); $N(C_2H_5)_2$, (V), S, 54% (B); OH (VI), SO_2 70% (A); Cl (VII), SO_2 , 84% (A); Br (VIII), SO_2 , 88% (B); J (IX), SO_2 , 64% (A); $N(C_2H_5)_2$ (X), SO_2 , 56% (B); NCS (XI), SO_2 , 83% (S) (A); SCN (XII), SO_2 , 79% (A).

Wir danken Dipl.-Ing. T. Sticzay, Chemisches Institut, Slowakische Akademie der Wissenschaften, Bratislava, für die Aufnahme der UV-Spektren und Dipl.-Ing. K. Špírková aus unserem Institut für die Ausführung der Elementaranalysen.

LITERATUR

1. Utsumi I., Ida T., Tsuruoka M.: *J. Pharm. Soc. Japan* 74, 241 (1954).
2. Niederländische Patentanmeldung 6 400 387 (22. Juli 1960); *Chem. Abstr.* 62, 5229 (1965).
3. US-Pat. 2 938 042 (24. Mai 1960); *Chem. Abstr.* 54, 25541 (1960).
4. Dänische Patent 66 323 (16. Februar 1948); *Chem. Abstr.* 42, 7793 (1948).
5. Büchi J., Enezian J., Enezian G., Valette G., Pattani G.: *Helv. Chim. Acta* 43, 1971 (1960).
6. Baker B. R., Query M. V.: *J. Org. Chem.* 15, 413 (1950).
7. Uher M., Antoš K.: *Chem. zvesti* 22, 439 (1968).
8. Uher M., Antoš K.: *Chem. zvesti* 25, 54 (1971).
9. Uher M., Antoš K., Kristián P., Drobnica L.: *Chem. zvesti* 21, 44 (1967).
10. Amstutz E. V., Hunsberg I. M., Chessick J. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1220 (1951).
11. Marziano N., Montaudo G., Passerini R.: *Ann. Chim. (Roma)* 52, 121 (1962).
12. Uher M., Kristián P., Antoš K., Sticzay T.: *Zborník prác Chemickotechnologickej fakulty, Slovenská vysoká škola technická, Bratislava* 10, 50 (1968).
13. *Org. Syn. Coll. Vol. I*, S. 7, 8 u. 119. Wiley, New York 1948.
14. Price H. C., Stacey G. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 68, 499 (1946).
15. Fel'dman N., Nikitskaja E. S.: *Ž. Obšč. Chim.* 19, 134 (1949).

Übersetzt von R. Wichs.