

Über die Chlormethylierung von Alkyläthern des *o*-Thiokresols und die Umsetzung der Chlormethylverbindungen mit cyclischen Dicarbonsäureimiden

Von ELMAR PROFFT und LOTHAR LEMKE

Inhaltsübersicht

o-Thiokresyläther wurden durch Chlormethylierung in 3-Methyl-4-alkylthio-benzylchloride übergeführt. Letztere wurden mit verschiedenen cyclischen Imiden, wie Phthalimid, *N*-Hydroxyphthalimid, Saccharin und Succinimid, zu Stoffen mit vermuteter fungicider bzw. baktericider Wirkung umgesetzt. Als Konstitutionsbeweis wurden 3-Methyl-4-alkylthio-benzylamine auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt.

Cyclischen Imidgruppen kommen nach jüngeren Untersuchungen fungicide Bedeutung zu. Mit dem *N*-Trichlormethylthio-tetrahydrophthalimid konnte die Standard Oil Development Comp.¹⁾ zu einem Fungicid für den Obstbau, gegen Schorf- und Peronospora kommen, das sich unter dem Namen Captan oder Orthocid 50 sehr gut eingeführt hat und das daneben auch baktericide Wirkung besitzt. KÜHLE und WEGLER²⁾ haben jüngst diese Arbeiten bestätigen können. Sie fanden darüber hinaus, daß Verbindungen mit Sauerstoff statt Schwefel am Stickstoff, also cyclische Oximide, die am Sauerstoff acyliert sind, gute Fungitoxizität bei überraschend breiter allgemeiner Wirksamkeit aufweisen.

Es interessierte uns, wie in dieser Hinsicht *N*-[3-Methyl-4-alkylthio-benzyl]-phthalimide und -oxyphthalimide wirksam sind. Wir erweiterten diese Untersuchungen auch auf entsprechende Saccharine und Succinimide. Solche Substanzen erwiesen sich, ausgehend vom Thio-*o*-kresol, als leicht zugänglich. Die notwendige Chlormethylierung der *o*-Thiokresyläther³⁾ vollzog sich, nach bereits länger zurückliegenden eigenen Untersuchungen des einen von uns (E. PROFFT, unveröffentlicht) sehr glatt. Höhere Temperaturen von 65–70° und längere Reaktionsdauer (12 Std.) als bei der Chlormethylierung alkylierter Benzole sind notwendig. Man

¹⁾ Amer. Pat. 2533711 (1948).

²⁾ E. KÜHLE u. R. WEGLER, Liebigs Ann. Chem. **616**, 183 (1958).

³⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. **5**, 239 (1953).

arbeitet zweckmäßig ohne Lösungsmittel in konzentrierter Salzsäure mit Paraformaldehyd, so daß gründliche Durchmischung durch intensives Rühren notwendig ist. Ohne Kondensationsmittel wurde keine Umsetzung erzielt. Ein zu starker Überschuß an Paraformaldehyd muß vermieden werden, da es sonst zu Harzbildungen infolge Polykondensation kommt. Unter diesen Bedingungen tritt eine Chlormethylgruppe in p-Stellung zur Thioäthergruppe in das Molekül ein.

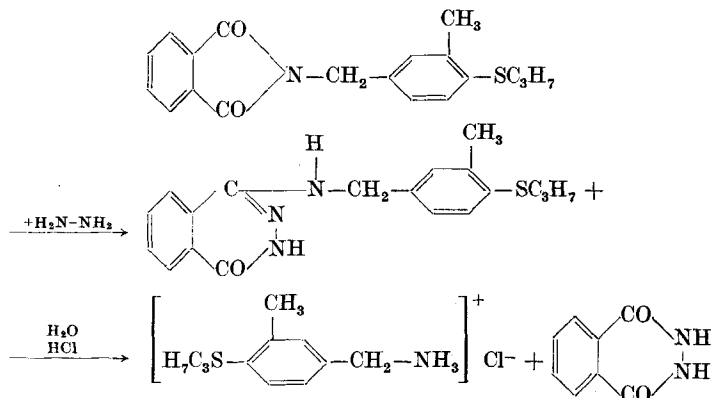
Die erzielten Ausbeuten liegen im Falle des 3-Methyl-4-n-propylthiobenzylchlorids bei 90% d. Th., bei dem 3-Methyl-4-i-amylothiobenzylchlorid bei 75% d. Th.

Die Kondensation der geprüften 3-Methyl-4-alkylthiobenzylchloride mit den Imiden selbst gelang nicht. Der Imidwasserstoff ist zu fest gebunden. Selbst bei der Einwirkung der Alkylthiobenzylchloride auf Phthalimidkalium mit oder ohne Lösungsmittel (Alkohol, Benzol, Xylol) wurden nur die Ausgangsstoffe zurückgewonnen. Diese Verhältnisse änderten sich auch nicht bei Erhöhung der Temperatur auf 200° und Verlängerung der Reaktionsdauer auf 20 Stunden, trotz intensiven Rührens. Auch nach der Methode von KÜHLE und WEGLER — Verwendung von Toluol als Lösungsmittel und Zutropfen von Pyridin — wurde kein Umsatz erzielt. Beim Arbeiten in wäßriger Lösung ist wohl das Phthalimidkalium löslich, nicht aber die Chlormethylverbindung.

Es mußte also ein Lösungsmittel gefunden werden, in dem beide Komponenten löslich sind. Diese Voraussetzung erfüllt das Dimethylformamid, in dem sich die Kaliumsalze der Dicarbonsäureimide mehr oder weniger lösen. Bei Zimmertemperatur und bei 50–60° findet keine bzw. nur geringe Umsetzung statt. Erst bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 85–90° tritt merkliche Reaktion ein. Die Reaktionsdauer ist bei den einzelnen Imiden recht unterschiedlich, wobei die Umsetzung der 3-Methyl-4-alkylthiobenzylchloride mit Succinimidkalium sogar eine Zeit von etwa zwanzig Stunden erfordert. Durch Destillation im Vakuum lassen sich die Reaktionsprodukte nicht isolieren, da Zersetzung eintritt. Am besten führt Extraktion der Reaktionsmischung, nach Versetzen mit Wasser, mit Chloroform zum Ziele, wobei Dimethylformamid in die wäßrige Phase geht. Nach Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum verbleiben gelb bis braun gefärbte Öle, die hartnäckig Lösungsmittel zurückhalten, so daß Kristallisation mitunter erst nach Wochen eintritt. Analysenreine Stoffe sind erst nach mehrmaligem Umkristallisieren zu erhalten, so daß die Reinstausbeuten (40–56% d. Th.) gegenüber den Rohausbeuten viel niedriger liegen.

Bei der Spaltung der Reaktionsprodukte der 3-Methyl-4-alkylthiobenzylchloride mit den Dicarbonsäureimiden mittels Hydrazinhydrat in

alkoholischer Lösung entstanden 3-Methyl-4-alkylthio-benzyl-amino-phthalazone. Letztere gingen bei kurzem Erhitzen mit Salzsäure in 3-Methyl-4-alkylthiobenzylaminhydrochloride und Phthalsäurehydrazid über nach:



Die gleichen substituierten Benzylamine ließen sich durch mehrstündiges Erhitzen von 3-Methyl-4-alkylthio-benzylchloriden mit Hexamethylenetetramin und Spaltung der kristallinen Additionsverbindungen mit Salzsäure erhalten.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-4-n-propylthio-benzylchlorid

66,4 g (4/10 Mol) n-Propylthio-o-kresyläther wurden mit 45 g Paraformaldehyd, 12 g Zinkchlorid und 300 ml konz. Salzsäure vermischt. Unter starkem Rühren und Einleiten eines kräftigen Chlorwasserstoff-Gasstromes wurde die Mischung 12,5 Stunden auf 65–70° erhitzt. Die Chlormethylverbindung schied sich nach beendeter Reaktion als gelbes Öl ab. Letzteres wurde abgetrennt und dreimal mit Wasser (Zusatz von Natriumchlorid zur Verhinderung der Emulsionsbildung) sowie einmal mit 5proz. Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Das Waschwasser wurde nachgeäthert. Öl und Äther wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde sodann abdestilliert und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Das 3-Methyl-4-n-propylthiobenzylchlorid ging als wasserhelle, stark lichtbrechende Flüssigkeit bei Kp_{11} 161–163° über.

Ausbeute: 76,3 g (89,1% d. Th.).

$C_{11}H_{15}S$ Cl (214,8) ber.: C 61,5; gef.: C 61,19
 H 7,04; H 7,04
 Cl 16,51; Cl 16,38.

3-Methyl-4-i-amylthio-benzylchlorid

Ausbeute: 74,7% d. Th.; Kp_{12} 185–187°.

$C_{13}H_{19}S$ Cl (242,8) ber.: C 64,58; gef.: C 64,64
 H 7,89; H 7,99
 Cl 14,6; Cl 14,42.

N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-phthalimid

10,7 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-n-propylthio-benzylchlorid, 9,3 g (1/20 Mol) Phthalimidkalium und 60 cm³ Dimethylformamid wurden 4 Stunden unter Rühren auf 85–90° erhitzt. Nachdem die Mischung erkaltet war, wurde mit 50 cm³ Chloroform gut vermischt. Dann wurde die Lösung in 100 cm³ Wasser gegossen, die Chloroformschicht abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb eine gelbe, ölige Flüssigkeit, die nach 2 Tagen erstarrte. Der feste Rückstand wurde mit wenig Äther verrieben und abgesaugt, wobei ein klebriger, gelber Stoff erhalten wurde. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz (weißes, amorphes Pulver) analysenrein, F. 87–88°. (Bei längerer Reaktionsdauer und höherer Temperatur verschlechterte sich die Ausbeute.)

Ausbeute: 7,3 g (45,6% d. Th.).

C₁₉H₁₉O₂NS (325,4) ber.: C 70,13; gef.: C 69,84
 H 5,88; H 5,83
 N 4,30; N 4,21.

N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-phthalimid

9,3 g (1/20 Mol) Phthalimidkalium wurden zu einer Lösung von 12,2 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-i-amylthio-benzylchlorid in 60 cm³ Dimethylformamid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden unter Rühren auf 85–90° gehalten. Es wurde wie oben aufgearbeitet. Nach zweimaligem Umkristallisieren des wachsartigen Rohproduktes aus Alkohol wurden 9,9 g schwach gelblich gefärbtes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 74–75° erhalten. (Auch in diesem Falle wurde festgestellt, daß bei längerer Reaktionsdauer und höherer Temperatur eine schlechtere Ausbeute resultiert.)

Ausbeute: 9,9 g (55,9% d. Th.).

C₂₁H₂₃O₂NS (353,5) ber.: C 71,34; gef.: C 71,29
 H 6,56; H 6,60
 N 3,96; N 3,95.

N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-saccharin

10,7 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-n-propylthio-benzylchlorid, 11,1 g (1/20 Mol) Saccharinkalium und 70 cm³ Dimethylformamid wurden 12 Stunden unter Rühren auf 85–90° erhitzt. Die weitere Verarbeitung geschah wie beschrieben. Aus der nach Abdestillieren des Chloroforms verbliebenen gelben, zähen Flüssigkeit hatten sich nach mehreren Wochen reichliche Mengen farbloser Stäbchen abgeschieden, die abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden.

Ausbeute: 7,1 g (39,4% d. Th.); Fp. 92°.

C₁₈H₁₉O₃NS₂ (361,5) ber.: C 59,81; gef.: C 59,50
 H 5,30; H 5,40
 N 3,88; N 3,85.

N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-saccharin

12,2 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-i-amylthio-benzylchlorid wurden zusammen mit 11,1 g (1/20 Mol) Saccharinkalium in 60 cm³ Dimethylformamid 10 Stunden unter Rühren auf

85–90° erhitzt. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie üblich. Die nach Abdestillieren des Chloroforms erhaltene gelbe Flüssigkeit erstarrte nach etwa 6 Wochen wachsartig. Der Rückstand wurde mit etwas Äther verrieben und abgesaugt. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Alkohol wurden weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 73–74° erhalten. (Es ist noch zu vermerken, daß sich beim Umkristallisieren stets ein gewisser Teil des Stoffes als Öl abscheidet.)

Ausbeute: 7,7 g (39,7% d. Th.).

$C_{20}H_{23}O_3NS_2$ (389,5) ber.: C 61,67; gef.: C 61,79
 H 5,95; H 5,95
 N 3,60; N 3,67.

N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-hydroxyphthalimid

Eine Lösung von 10,7 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-n-propyl-thiobenzylchlorid in 60 cm³ Dimethylformamid wurde zu 10,1 g (1/20 Mol) des intensiv rot gefärbten N-Hydroxyphthalimidkaliums⁴⁾ gegeben und die Mischung 10 Stunden unter Rühren auf 85–90° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben, nur ohne Waschen mit Sodalösung. Nach Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum verblieb eine braune, zähe Flüssigkeit, in der nach mehreren Tagen Kristallisation eintrat. Nach Absaugen und mehrmaligem Waschen mit Äther wurden weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 93° erhalten.

Ausbeute: 7,2 g (42,4% d. Th.).

$C_{19}H_{19}O_3NS$ (341,4) ber.: C 66,84; gef.: C 66,62
 H 5,61; H 5,67
 N 4,10; N 4,01.

N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-hydroxyphthalimid

Eine Mischung von 12,2 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-i-amylthiobenzylchlorid, 10,1 g (1/20 Mol) N-Hydroxyphthalimidkalium und 60 ml Dimethylformamid wurde 10 Stunden unter Rühren auf 85–90° erhitzt. Dann wurde wie oben verfahren. Aus der nach Abdestillieren des Chloroforms verbliebenen gelben, sehr zähen Flüssigkeit schieden sich nach mehreren Wochen Kristalle ab, die abgesaugt und dreimal aus Alkohol umkristallisiert wurden, wobei ein weißes, amorphes Pulver vom Schmelzpunkt 84° erhalten wurde.

Ausbeute: 7,6 g (41% d. Th.).

$C_{21}H_{23}O_3NS$ (369,5) ber.: C 68,26; gef.: C 68,26
 H 6,27; H 6,28
 N 3,79; N 3,69.

N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-succinimid

Eine Mischung von 10,7 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-n-propyl-thiobenzylchlorid, 6,9 g (1/20 Mol) Succinimidkalium und 60 cm³ Dimethylformamid wurde 20 Stunden unter Rühren auf 85–90° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in der üblichen Weise isoliert. Nachdem das Chloroform im Vakuum abdestilliert worden war, verblieb eine braune, zähe Flüssigkeit, die nach einigen Wochen wachsartig erstarrte. Der Rückstand wurde

⁴⁾ Gewonnen durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge in theoretischer Menge auf in Alkohol gelöstes N-Hydroxyphthalimid. Letzteres wurde aus Phthalsäureanhydrid und salzsaurem Hydroxylamin in soda-alkalischer Lösung dargestellt.

mit wenig Äther aufgenommen, abgesaugt und mit Alkohol sowie mit Äther gewaschen. Es wurden weiße, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 53° erhalten.

Ausbeute: 7 g (50,7% d. Th.).

$C_{15}H_{19}O_2NS$ (277,4) ber.: C 64,96; gef.: C 64,72
 H 6,90; H 6,86
 N 5,05; N 5,11.

N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-succinimid

6,9 g (1/20 Mol) Succinimidkalium, 12,2 g (1/20 Mol) 3-Methyl-4-i-amylthio-benzylchlorid und 60 cm³ Dimethylformamid wurden unter Rühren 20 Stunden bei 85–90° gehalten. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie üblich. Die nach Abdestillieren des Chloroforms verbliebene braune, ölige Flüssigkeit erstarrte nach einigen Tagen zu einer wachsartigen Masse, die mit wenig Äther verrieben und abgesaugt wurde. Nach Umkristallisation aus Alkohol wurden farblose, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 69° erhalten.

Ausbeute: 7,4 g (48,4% d. Th.).

$C_{17}H_{23}O_2NS$ (305,4) ber.: C 66,86; gef.: C 66,59
 H 7,59; H 7,50
 N 4,59; N 4,59.

3-Methyl-4-n-propylthio-benzylaminhydrochlorid

a) Über die Hexamethylenetetramin-Additionsverbindung

10,7 g (0,05 Mol) 3-Methyl-4-n-propylthio-benzylchlorid wurden mit 21 g (0,15 Mol) Hexamethylenetetramin in 150 cm³ Chloroform drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wurde die Additionsverbindung abgesaugt und getrocknet. Das Filtrat wurde noch einige Male jeweils zwei Stunden erhitzt, wobei zusätzliche kleine Anteile des Additionsproduktes erhalten wurden. Ausbeute: 9,5 g (53,3% d. Th.). Schmilzt unter Zersetzung.

8,9 g (0,025 Mol) der Additionsverbindung wurden mit einer kalten Mischung von 7 cm³ konz. Salzsäure und 50 cm³ Alkohol übergossen und 4 Tage unter mehrmaligem Umschütteln bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das ausgefallene Ammoniumchlorid wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der verbliebene gelbe, klebrige Rückstand wurde mit Äther aufgenommen und abgesaugt. Ausbeute: 2 g (34,4% d. Th.); Fp. 215°.

b) Durch Hydrolyse von N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-phthalimid mit Hydrazinhydrat

8,13 g (0,025 Mol) N-[3-Methyl-4-n-propylthio-benzyl]-phthalimid wurden mit 50 cm³ Alkohol und 1,5 g 85proz. Hydrazinhydrat drei Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Aus der klaren Lösung schied sich nach kurzer Zeit das intermediär entstehende 3-Methyl-4-n-propylthio-benzylaminophthalazon ab. Nach Erkalten wurde mit 3 cm³ konz. Salzsäure kongosauer gemacht und 30 Minuten auf 50° erwärmt. Das ausgefallene Phthalsäurehydrazid wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der gelbe Rückstand wurde mit Äther aufgenommen, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 3,8 g (65,5% d. Th.); Fp. 216°.

$C_{11}H_{18}NSCl$ (231,8) ber.: Cl 15,31; gef.: Cl 15,57.

3-Methyl-4-i-amylthio-benzylaminhydrochlorid

a) Über die Hexamethylenetetramin-Additionsverbindung

Aus 12,2 g (0,05 Mol) 3-Methyl-4-i-amylthio-benzylchlorid und 21 g (0,15 Mol) Hexamethylenetetramin in 150 cm³ Chloroform wurden 10 g (52% d. Th.) Additionsprodukt erhalten.

9,6 g (0,025 Mol) der Additionsverbindung wurden mit alkoholischer Salzsäure (7 cm³ konz. Salzsäure, 50 cm³ Alkohol) versetzt. Das Hydrochlorid wurde durch Einengen des Filtrats im Vakuum gewonnen. Ausbeute: 2,5 g (38,5% d. Th.); Fp. 204°.

b) Durch Spaltung von N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-phthalimid mit Hydrazinhydrat

8,8 g (0,025 Mol) N-[3-Methyl-4-i-amylthio-benzyl]-phthalimid in 50 cm³ Alkohol wurden mit 1,5 g 85proz. Hydrazinhydrat unter Rühren 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Die weitere Verarbeitung geschah wie beschrieben. Ausbeute: 3 g (46,2% d. Th.); Fp. 204°.

C₁₃H₂₂NSCl (259,8) ber.: Cl 13,66; gef.: Cl 13,91.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. Dezember 1960.