

2-Imino-1,3-thiazetidine aus Thioharnstoffen mit intramolekularer Wasserstoffbrücke

Walter Ried* und Oskar Möisinger¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M., Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt a. M. 70

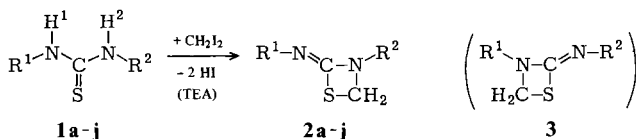
Eingegangen am 9. März 1977

Die 1,3-disubstituierten Thioharnstoffe **1**, die eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden, reagieren mit Diiodmethan in Gegenwart von Triethylamin zu den 2-Imino-1,3-thiazetidinen vom Typ **2**. Als Protonenakzeptorsubstituenten R^1 fungieren die 4-Chinazolyl-, die *N*-Phenylbenzimidoyl-, die *p*-Toluoyl- und die Tosylgruppe. Die Struktur der Thioharnstoffe, ihrer *S*-Methylverbindungen und der Bildungsmechanismus der Thiazetidine wird untersucht.

2-Imino-1,3-thiazetidines from Thioureas with an Intramolecular Hydrogen Bond

The 1,3-disubstituted thioureas **1**, which have an intramolecular hydrogen bond, react with diiodomethane in the presence of triethylamine to give the 2-imino-1,3-thiazetidines of the type **2**. As proton acceptor substituents were used the 4-quinazolyl, the *N*-phenylbenzimidoyl, the *p*-toluoyl and the tosyl group. The structure of the thioureas, their *S*-methyl compounds and the mechanism of formation of the thiazetidines is studied.

Unsymmetrisch 1,3-disubstituierte Thioharnstoffe können mit Diiodmethan zu den beiden strukturisomeren 2-Imino-1,3-thiazetidinen **2** und/oder **3** cyclisieren. Die Thioharnstoffe **1 a–j** reagieren ausschließlich zu Thiazetidinen des Typs **2** (s. Tab. 1).



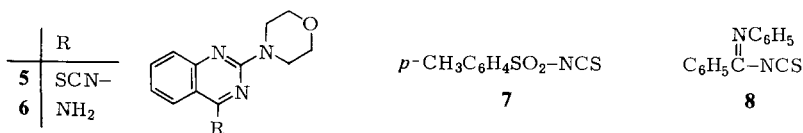
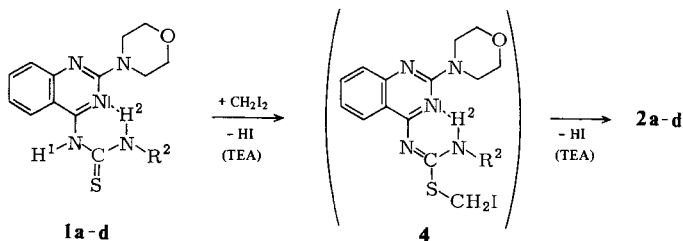
Verantwortlich dafür ist die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, die sich zwischen dem Protonenakzeptorsubstituenten R^1 und dem NH^2 -Proton in den Thioharnstoffen und wahrscheinlich auch in den SCH_2I -Zwischenstufen (z. B. **4**, **10**) ausbildet. Die Struktur der Thioharnstoffe und ihrer *S*-Methylverbindungen, die als Modellsubstanzen für die nicht isolierbaren SCH_2I -Zwischenstufen dienen, wird daher IR- und NMR-spektroskopisch untersucht. Die Abhängigkeit der Ausbeute und/oder der Bildungsgeschwindigkeit der Thiazetidine **2 e–j** vom Substituenten R^2 wird jeweils am Beispiel der Phenyl- und der Benzylgruppe überprüft.

1. 2-Imino-1,3-thiazetidine **2 a–d** aus den (4-Chinazolyl)thioharnstoffen **1 a–d**

Über die Umsetzung der (4-Chinazolyl)thioharnstoffe **1 b–d** zu den Thiazetidinen **2 b–d** wurde bereits früher berichtet²⁾.

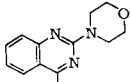
¹⁾ O. Möisinger, Teil der Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1977.

²⁾ W. Ried, W. Merkel und O. Möisinger, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1362.



Dabei entsprachen Bildungsgeschwindigkeit und Ausbeute der Thiazetidine **2** dem Elektronenzug des Substituenten R^2 . Am leichtesten gelang der Ringschluß bisher mit der *p*-Nitrophenylgruppe. In Ergänzung dazu soll hier der Einfluß der Tosylgruppe untersucht werden.

Tab. 1. Reaktionszeiten und Ausbeuten der Thiazetidine **2**

R^1	R^2	Thioharnstoffe	Thiazetidine	Ausb. (%)
	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	1a	2a	0.15 / 90
	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	b ²⁾	b ²⁾	0.3 / 85
	C ₆ H ₅	c ³⁾	c ²⁾	0.5 / 80
	C ₆ H ₅ CH ₂	d ³⁾	d ²⁾	6 / 40
C ₆ H ₅ -N=C-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	e	e	6 / 35
	C ₆ H ₅ CH ₂	f	f	4 / 6
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO	C ₆ H ₅	g	g	9 / 84
	C ₆ H ₅ CH ₂	h	h	9 / 39
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	C ₆ H ₅	i	i	0.5 / 98
	C ₆ H ₅ CH ₂	j	j	0.5 / 98

Thioharnstoff **1a** ist nicht auf dem bei **1b-d**^{2,3)} angewandten Syntheseweg zugänglich, da 4-Isothiocyanato-2-morpholinochinazolin (**5**)⁴⁾ nicht mit Tosylamid reagiert und mit Natriumtosylamid⁵⁾ andere Produkte entstehen. Bei der alternativen Synthesemöglichkeit aus 4-Amino-2-morpholinochinazolin (**6**)⁴⁾ und Tosylisothiocyanat (**7**)⁶⁾ kann **1a** in 3proz. Ausbeute erhalten werden. Das chelatisierte NH²-Proton in **1a** er-

³⁾ W. Merkel und W. Ried, Chem. Ber. **106**, 471 (1973).

⁴⁾ W. Ried und W. Merkel, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 122.

⁵⁾ S. Petersen, Chem. Ber. **83**, 551 (1950).

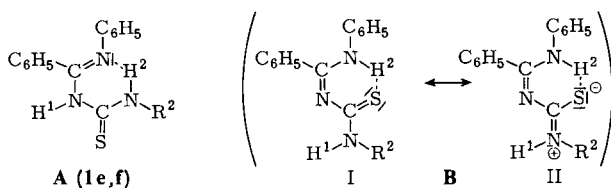
⁶⁾ ^{6a)} K. Dickoré und E. Kühle, Angew. Chem. **77**, 429 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 430 (1965). — ^{6b)} Farbenfabriken Bayer A.-G. (Erf. K. Dickoré und E. Kühle), D.A.S. 1183492 (17. Dez. 1964) [Chem. Abstr. **62**, 7691c (1965)].

scheint im IR-Spektrum bei ca. 2880 cm^{-1} und im NMR-Spektrum bei $\delta = 14.77$. Die Wasserstoffbrücke ist im Vergleich zu Thioharnstoff **1b** (νNH^2 ca. 2920 cm^{-1} , $\delta\text{NH}^2 = 13.74$) nochmals deutlich verstärkt. Die deshalb zu erwartende weitere Erleichterung der Thiazetidinbildung bei Thioharnstoff **1a** wird experimentell bestätigt: Thiazetidin **2a** entsteht in noch höherer Ausbeute als **2b** bei gleichzeitig verkürzter Reaktionszeit (s. Tab. 1).

2. 2-Imino-1,3-thiazetidine **2e, f** aus den (*N*-Phenylbenzimidoyl)thioharnstoffen **1e, f**

(*N*-Phenylbenzimidoyl)thioharnstoff **1e** wurde nach Goerdeler und Weber⁷⁾ aus (*N*-Phenylbenzimidoyl)isothiocyanat (**8**) und Anilin dargestellt. Analog wurde **1f** aus **8** und Benzylamin erhalten.

Die IR- und NMR-Spektren von **1e, f** (s. Tab. 2) beweisen eindeutig die Existenz einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke (NH^2). Ihre Lage im IR-Spektrum wurde durch Deuterierung gesichert. Ob es sich hierbei um eine $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ - (**A**) oder eine $\text{N}-\text{H}\cdots\text{S}$ -Wasserstoffbrücke (**B**) handelt, kann aufgrund der Abhängigkeit ihrer Stärke vom Substituenten R^2 entschieden werden.



Die IR- und NMR-Absorptionen des NH^2 -Protons zeigen, daß bei der Benzylgruppe (**1f**) eine schwächere Wasserstoffbrückenbindung vorliegt als bei der Phenylgruppe (**1e**). Diese Tendenz ist nur mit Struktur **A** vereinbar, bei der eine Erhöhung der Elektronendichte am Donatorstickstoff durch R^2 (**1e** \rightarrow **1f**) mit einer festeren NH^2 -Bindung einhergeht. Dagegen müßte sich bei Struktur **B** beim Übergang von **1e** zu **1f**, bedingt durch eine Basizitätszunahme des Akzeptorschwefels, die Wasserstoffbrückenbindung verstärken; dies wird durch die dipolare Grenzstruktur **II** verdeutlicht.

Von den beiden *S*-Methylverbindungen **9a** und **b** verdient letztere infolge der Temperaturabhängigkeit ihres NMR-Spektrums besondere Beachtung. Während bei Raumtemperatur eine NH -Absorption fehlt und für Methylen- und Methylprotonen jeweils ein Signal erscheint, treten beim Abkühlen der Deuteriochloroformlösung zwei NH -, zwei Methylen- und zwei Methylabsorptionen auf (s. Tab. 2). Dieser Befund läßt auf ein Tautomeriegleichgewicht schließen (**C** \rightleftharpoons **D**). Als Koaleszenztemperaturen wurden für die Methylengruppe -7°C und für die Methylgruppe -2°C ermittelt (Meßfehler jeweils $\Delta T_c = \pm 1^\circ\text{C}$). Oberhalb der Koaleszenzpunkte erfolgt die Umwandlung der beiden Tautomeren **C** und **D** bezüglich der NMR-Zeitskala so schnell, daß die Methylen- und Methylsignale jeweils zusammenfallen und die NH -Absorptionen nicht in Erscheinung treten.

⁷⁾ J. Goerdeler und D. Weber, Chem. Ber. **101**, 3475 (1968).

Tab. 2. IR- und NMR-spektroskopische Daten der (*N*-Phenylbenzimidoyl)thioharnstoffe **1e, f**, ihrer *S*-Methylverbindungen **9a, b** und der Thiazetidine **2e, f**

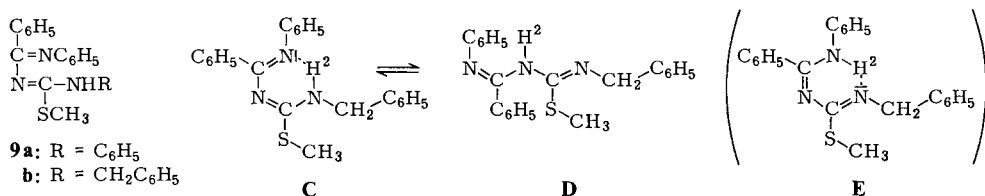
	IR [cm ⁻¹] ^{a)}			NMR (δ) ^{b)}							
	NH ¹	NH ²	ND ¹	ND ²	Thioamid B	C=N	NH ¹	NH ²	CH ₂ (Benzyl)	SCH ₃ , s	CH ₂ , s (Ring)
1e	3190s 3140w	2860	2450	2155	1522	1638	8.06	13.92			
1f	3210s 3145w	2960	2385w 2340s	2235	1530	1640	8.03	12.26	4.84 d, J = 5 Hz		
9a	3260s 3200w 3120w			2350	1530	1615		13.57		2.63	
9b	D 3175 C 2985			D 2350 } C 2260 }	1550	1612	35°C -80°C		4.53, s 4.70 d, J = 3 Hz 4.43, s	2.42 2.62	
2e					1555	1625		D 5.50			4.84
2f					1560	1625			4.32, s		4.50

a) KBr-Preßlinge, s = stark, w = schwach (relative Intensitäten innerhalb einer Bandengruppe). In Chloroformlösung liegt die NH²-Absorption von **9a** bei 3100–2900 cm⁻¹, von **9b** bei 3430 (**D**) und 3100–2900 (**C**) cm⁻¹. Beim Verdünnen (1 bis 10⁻³ M) ändert sie ihre Lage nicht.

b) In CDCl₃, HMDSO als innerer Standard (bei **9a, b** TMS). **1e, f** mit D₂O ausgetauscht. Die NH²-Protonen-Signale von **1e, f** ändern beim Verdünnen der Deuteriochloroformlösung (1 bis 10⁻³ M) ihre Lage nicht.

c) Durch Superposition Maximum bei 2310 cm⁻¹.

Die Strukturzuordnung wird dadurch ermöglicht, daß die Methylenprotonen in Nachbarschaft einer NH-Gruppe zu einem Dublett aufspalten und die beiden Tautomeren in ungleichen Anteilen am Gleichgewichtsgemisch beteiligt sind ($C:D \approx 3:2$).

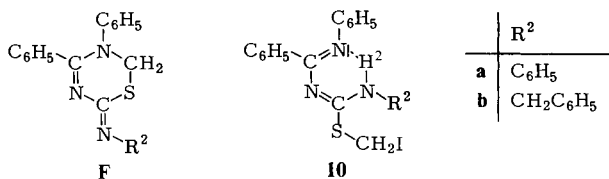


Struktur **C**, bei der die NH-Gruppe Bestandteil einer intramolekularen Wasserstoffbrücke und der CH₂-Gruppe benachbart ist, erklärt sowohl die NH-Absorption bei $\delta = 13.47$ als auch das Dublett der CH₂-Protonen bei $\delta = 4.70$. Beim anderen Tautomeren tritt die CH₂-Gruppe dagegen als Singulett auf. Die breite NH-Absorption bei $\delta = 5.50$ schließt mit Sicherheit eine Chelatisierung, wie sie in **E** gegeben wäre, aus. Da sich die nicht chelatisierte Form von **E** vermutlich unter Ausbildung der Wasserstoffbrücke stabilisieren würde, erscheint Struktur **D** am wahrscheinlichsten.

Auch das IR-Spektrum von **9b** in Chloroform steht mit dem Vorliegen der beiden Tautomeren **C** und **D** in Einklang, wobei **C** überwiegt.

Die Phenylverbindung **9a** tritt dagegen nur in einer tautomeren Form auf. Die chemische Verschiebung des NH-Protons kann nur durch das Vorhandensein einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke gedeutet werden. Es läßt sich jedoch nicht entscheiden, ob eine Struktur analog **C** oder **E** vorliegt.

Für das Ringschlußprodukt der Thioharnstoffe **1e, f** mit Diiodmethan müssen neben den Strukturmöglichkeiten **2e, f** und **3e, f** noch die Sechsringe **F** in Erwägung gezogen werden, da die NH-Protonen eines Amidinsystems (**1e, f**, **10a, b**) potentiell tautomeriefähig sind. Die Strukturermittlung stützt sich auf die Auswertung der IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren.



Von den für das Thioharnstoffsystem im IR-Spektrum charakteristischen Thioamid-B-, -C- und -D-Banden⁸⁾ wird in dieser Veröffentlichung nur die B-Bande angegeben, da sie der bei S-Alkylierung neu gebildeten CN-Doppelbindung direkt zugeordnet werden kann. Sie ist in den 2-Imino-1,3-thiazetidinen also mit der Valenzschwingungsfrequenz der exoständigen CN-Doppelbindung identisch.

Die von R² (C₆H₅, C₆H₅CH₂) praktisch unabhängige Frequenz der Thioamid-B-Bande in **2e, f**, die relativ niedrig liegt, steht mit Struktur **2** in Einklang. In **3** und **F**, bei denen R² am Iminostickstoff der Isothioharnstoffgruppierung gebunden ist, ist dagegen eine charakteristische Substituentenabhängigkeit zu erwarten (zu **3** vgl. Lit.⁹⁾: R² = R¹ = Phenyl 1660 und R² = Benzyl,

⁸⁾ K. A. Jensen und P. H. Nielsen, Acta Chem. Scand. **20**, 597 (1966).

⁹⁾ W. Ried und O. Möisinger, Chem. Ber. **111**, 155 (1978), nachfolgend.

$R^1 = \text{Phenyl } 1702 \text{ cm}^{-1}$). Darüber hinaus erklärt die Konjugation der exoständigen CN-Doppelbindung mit der elektronenziehenden Benzimidoylgruppe in **2e, f** die niedrige Frequenzlage der Thioamid-B-Bande um 1555 cm^{-1} .

Im NMR-Spektrum absorbieren die Ringmethylprotonen im Falle des Benzylsubstituenten R^2 (**2f**) bei einer um 0,34 ppm höheren Feldstärke als beim Phenylsubstituenten (**2e**). Da in den 2-(4-Chinazolylimino)-1,3-thiazetidin **2c, d** das Signal der CH_2 -Gruppe im Vierring bei $\delta = 4,92$ bzw. 4,61 auftritt, stellt die bei **2e, f** gefundene ppm-Differenz eine starke Stütze für Struktur **2** dar. In **3e, f** und **F** beträgt der Abstand zwischen R^2 und den CH_2 -Protonen im Ring dagegen nicht zwei, sondern vier Bindungen.

Bei den 2-(*p*-Toluoylimino)-1,3-thiazetidin **2g, h** (Abschnitt 3) und den 2-Tosylimino-1,3-thiazetidin **2i, j** (Abschnitt 4) sprechen die Frequenz der Thioamid-B-Bande und das NMR-Signal der CH_2 -Gruppe im Vierring aus den gleichen Gründen für Struktur **2**.

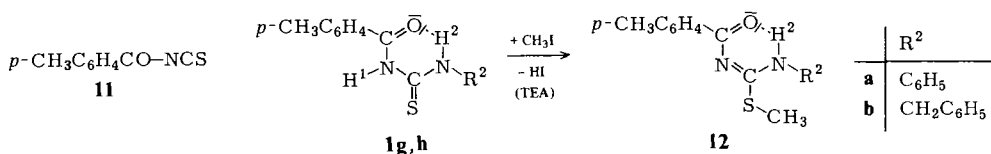
Einen eindeutigen Strukturbeweis liefert schließlich der massenspektroskopische Zerfall von **2f** (70 eV bei 100°C). Das Molekül fragmentiert in der Hauptzerfallsreihe in das Isothiocyanat **8** ($m/e = 238,0555$, 10%; Tabellenwert¹⁰⁾ 238,0565, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$) und in *N*-Methylenbenzylamin ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}_2$, $m/e = 119,0738$, 15%; Tabellenwert¹⁰⁾ 119,0735, $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$). Das Bruchstück $m/e = 119$ stellt ein Schlüsselbruchstück dar; es kann nur aus Struktur **2f** entstehen.

Da die Bildung der Thiazetidine **2e, f** von erheblichen Zersetzungserscheinungen begleitet ist (es darf nicht länger gekocht werden als in Tab. 1 angegeben), sind die Ausbeuten kleiner als den tatsächlich umgesetzten Mengen an Thioharnstoff **1e, f** entspricht. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufs (an Kieselgel in Benzol/Essigester 9:1) bestätigt aber, daß der Ringschluß mit dem Phenylsubstituenten R^2 zu **2e** leichter gelingt als mit dem Benzylsubstituenten zu **2f**.

3. 2-Imino-1,3-thiazetidine **2g, h** aus den *p*-Toluoylthioharnstoffen **1g, h**

Die *p*-Toluoylthioharnstoffe **1g**¹¹⁾ und **h** wurden dargestellt durch Addition von Anilin bzw. Benzylamin an *p*-Toluoylisothiocyanat (**11**), das seinerseits leicht aus *p*-Toluoylchlorid und Kaliumrhodanid erhältlich ist (in Analogie zu Lit.¹²⁾).

Die IR- und NMR-Spektren belegen eindeutig, daß das NH^2 -Proton in einer intramolekularen Wasserstoffbrücke gebunden ist (s. Tab. 3). Sie bleibt auch bei *S*-Methylierung zu **12** erhalten und wird sogar noch etwas verstärkt.



Die Position des verbleibenden NH-Protons in Nachbarschaft zu R^2 wird dadurch bestätigt, daß es in **12b** mit den Protonen der CH_2 -Gruppe koppelt (Dublett). Nach D_2O -Austausch tritt das CH_2 -Signal als Singulett auf.

¹⁰⁾ W. Benz in Methoden der Analyse in der Chemie, Bd. 8, Massenspektrometrie organischer Verbindungen, S. 356, Tab. 9.2, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt (Main) 1969.

¹¹⁾ P. A. S. Smith und R. O. Kan, J. Org. Chem. **29**, 2261 (1964).

¹²⁾ R. L. Frank und P. V. Smith, Org. Synth. **28**, 89 (1948).

Tab. 3. IR- und NMR-spektroskopische Daten der *p*-Toluoylthioharnstoffe **1g, h**, ihrer *S*-Methylverbindungen **12a, b** und der Thiazetidine **2g, h**

	IR [cm ⁻¹] ^{a)}		Thioamid B	C=O	NMR (δ) ^{b)}		
	NH ¹	NH ²			NH ¹	NH ²	CH ₂ (Benzyl)
1g	3419s 3300w	3040	1562 1530	1672	8.97	12.50	
1h	3290 ND ¹ : 2448	3195 ND ² : 2392	1520	1670	8.94	10.92	4.79 d, J = 6 Hz
12a		3152	1530	1660w		12.66	e)
12b		3205	1570	1650w		11.37	4.45 ^{d)} d, J = 6 Hz
2g			1550	1635			e)
2h			1560	1635			4.48, s ^{f)}

^{a)} KBr-Preßlinge, s = stark, w = schwach (relative Intensitäten innerhalb einer Bandengruppe).

^{b)} In CDCl₃, HMDSO als innerer Standard; NH ist mit D₂O austauschbar. Die NH²-Signale ändern beim Verdünnen der Deuteriochloroformlösung (1 bis 10⁻³ M) ihre Lage nicht.

^{c)} SCH₃ 2.47 s.

^{d)} SCH₃ 2.54 s.

^{e)} CH₂ (Ring) 4.96 s.

^{f)} CH₂ (Ring) 4.58 s.

Eine sichere Strukturentscheidung zwischen den beiden Isomeren **2g, h** und **3g, h** ermöglichen die Massenspektren.

Thiazetidin **2g** (70 eV bei 150°C) zerfällt in das Schlüsselbruchstück *N*-Methylenanilin (C₆H₅N=CH₂, *m/e* = 105.0581, 93%; Tabellenwert¹⁰⁾ 105.0578, C₇H₇N), das nur aus **2g** gebildet werden kann. Das dazu komplementäre Isothiocyanat-Bruchstück **11** (*m/e* = 177) tritt selbst nicht auf, sondern nur die *p*-Toluoylgruppe (*m/e* = 119, 98%).

4. 2-Imino-1,3-thiazetidine **2i, j** aus den Tosylthioharnstoffen **1i, j**

Die Tosylthioharnstoffe **1i**^{13, 14, 15)} und **1j**^{16, 17)} sind bereits bekannt. Kann aus den chemischen Verschiebungen der NH²-Protonen in den NMR-Spektren nicht ohne weiteres das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke abgeleitet werden, so ist diese doch nachweisbar (s. Tab. 4). Die in den IR-Spektren um 3000 cm⁻¹ (KBr-Preßling) auftretende breite NH-Valenzschwingungsbande, die auch in Chloroformlösung unverändert erscheint und durch Verdünnung nicht beeinflußt wird, ist nur mit einer starken Chelatisierung in Einklang zu bringen. Die in den NMR-Spektren beobachtete geringe Konzentrationsabhängigkeit des NH²-Signals (I → II: Konzentrationserhöhung auf das zwei- bis dreifache) stützt diese Deutung.

¹³⁾ H. Ulrich, B. Tucker und A. A. R. Sayigh, *Tetrahedron* **22**, 1565 (1966).

¹⁴⁾ D. Karba, *Arch. Pharm., Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **300**, 844 (1967).

¹⁵⁾ R. Gompper und W. Hägele, *Chem. Ber.* **99**, 2885 (1966).

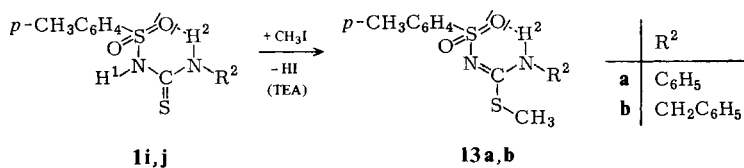
¹⁶⁾ M. H. Slah, M. Y. Mhasalkar, V. M. Patki und C. V. Deliwala, *J. Sci. Ind. Res., Sect. B* **18**, 202 (1959).

¹⁷⁾ S. Onishi, *Yakugaku Zasshi* **79**, 559 (1959).

Tab. 4. IR- und NMR-spektroskopische Daten der Tosylthioharnstoffe **1i, j**, ihrer *S*-Methylverbindungen **13a, b** und der Thiazetidine **2i, j**

Verb.	IR [cm ⁻¹] ^{a)}					NMR (δ) ^{c)}		
	NH ¹	NH ²	Thioamid B	as SO ₂ ^{b)}	s SO ₂	NH ¹	NH ²	CH ₂ (Benzyl)
1i	3315 ND ¹ : 2445	3050(breit) ND ² : 2255	1520 1485	1385	1148	I 8.4–7.2 II 8.90	9.63 9.70	
1j	3325	3025(breit)	1540 1482	1380	1120	I 7.8–7.2 II 8.30	8.29 8.80	4.67 d, J = 5 Hz
13a ¹⁸⁾		3257 ND ² : 2430	1555	1258	1112		I 9.69 III 9.63	d) ⁴⁾
13b ¹⁹⁾		3308	1568	1260	1116		I 8.40	4.37 ^{e)} d, J = 5.5 Hz
2i			1615	1315 1302 1292	1147			f)
2j			1610	1307 1292 1280	1122			I 4.28, s ^{g)}

a) KBr-Preßlinge.

b) Die Zuordnung der antisym. SO₂-Streckschwingung ist problematisch, da sie im Bereich der Thioamid-C-Bande auftritt und von „Fingerprint“-Banden überlagert wird.c) I 20 mg Subst./ca. 1.5 ml CDCl₃, HMDSO i. St. – II 50 mg Subst./ca. 1.5 ml CDCl₃, HMDSO i. St. – III 50 mg Subst./ca. 1.5 ml [D₆]DMSO, HMDSO i. St., NH ist mit D₂O austauschbar.d) SCH₃ 2.19 s.e) SCH₃ 2.28 s.f) CH₂ (Ring) I 4.79 s.g) CH₂ (Ring) 4.35 s.

In der Literatur wurden bei *N*-Sulfonylthioharnstoffen keine Hinweise auf Wasserstoffbrückenbindungen gefunden. Wohl aber sind die Akzeptoreigenschaften der Sulfonylgruppe in NH-²⁰⁾ und OH²¹⁾-Wasserstoffbrücken bekannt.

Bei *S*-Methylierung von **1i, j** wird das NH-Proton am Sulfonylnitrogen (NH¹) abgespalten. Dies beweist das NMR-Spektrum der Benzylverbindung **13b**, da die CH₂-Gruppe als Dublett erscheint und bei D₂O-Austausch in ein Singulett übergeht.

Die *S*-Methylierung verlagert das NH²-Signal im NMR-Spektrum noch geringfügig nach kleinerer Feldstärke. Außerdem verschiebt es sich in **13a** beim Übergang von

18) S. Hirooka und K. Hasegawa, Nippon Kagaku Zasshi **1968**, 89, 687.19) C. Metzger und R. Wegler, Chem. Ber. **101**, 1131 (1968).20) J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig und J. B. Willis, J. Chem. Soc. **1955**, 669.21) E. D. Amstutz, I. M. Hunsberger und J. J. Chessick, J. Am. Chem. Soc. **73**, 1220 (1951).

Deuteriochloroform (I) zu $[D_6]$ DMSO (III) als Lösungsmittel bei gleichzeitiger Konzentrationserhöhung praktisch nicht. Beide Befunde müssen als klare Hinweise für die Erhaltung der intramolekularen $SO_2 \cdots H-N$ -Wasserstoffbrücke gewertet werden.

Das Auftreten der NH^2 -Schwingung im IR-Spektrum als scharfe Bande bei relativ hoher Frequenz (KBr-Preßling) steht dazu nicht im Widerspruch^{20, 21)}, zumal sie in Chloroformlösung unverändert auftritt und sich beim Verdünnen nicht verschiebt.

Die Ringschlußreaktion der Tosylthioharnstoffe **1i, j** mit Diiodmethan verläuft außerordentlich glatt. Bereits nach 30 Minuten Kochen entsteht in beiden Fällen das Thiazetidin in 98proz. Ausbeute. Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsablaufs (an Kieselgel in Acetonitril/Benzol 4:1 und Acetonitril/Ether 1:1) kann ein geringer zeitlicher Vorsprung beim Phenylsubstituenten R^2 nachgewiesen werden.

Einen klaren Strukturbeweis liefert der massenspektroskopische Zerfall. Thiazetidin **2i** (70eV bei 100°C) fragmentiert dabei in das Schlüsselbruchstück *N*-Methylenanilin ($m/e = 105.0576$, 100%; Tabellenwert¹⁰⁾ 105.0578, C_7H_7N), dessen Entstehung nur bei Struktur **2i** möglich ist. Das dazu komplementäre Isothiocyanat **7** ($m/e = 213$) erscheint lediglich mit einer relativen Intensität von 1%.

Diskussion des Bildungsmechanismus

Obwohl sich bei der Bildung der Thiazetidine **2** aus den Thioharnstoffen **1** mit Diiodmethan keine Zwischenstufe nachweisen läßt, ist die Annahme eines zweistufigen Reaktionsablaufs vernünftig: Während im ersten Reaktionsschritt in Analogie zur Alkylierung mit Methyljodid der Schwefel unter Ausbildung der CN-Doppelbindung angegriffen wird, erfolgt im zweiten Ringschluß über den Stickstoff.

Die Lage der CN-Doppelbindung in Thiazetidinstruktur **2** läßt darauf schließen, daß im ersten Reaktionsschritt das nicht chelatisierte NH^1 -Proton des Thioharnstoffs abgespalten wird, so daß auf diese Weise in der SCH_2I -Zwischenstufe die intramolekulare Wasserstoffbrücke und der mit ihr einhergehende Energiegewinn erhalten bleiben sollte. Diese Annahme wird durch die Strukturen der *S*-Methylverbindungen **4** (SCH_3 statt SCH_2I)³⁾, **9**, **12** und **13** erhärtet, die alle chelatisiert vorliegen. Bei der Umsetzung von Thioharnstoff **1f** mit Diiodmethan zu **10** kann jedoch in Anbetracht des bei Isothioharnstoff **9b** beobachteten Tautomeriegleichgewichts $C \rightleftharpoons D$ nicht ausgeschlossen werden, daß ein analoges Gleichgewicht $C \rightleftharpoons D$ (SCH_2I statt SCH_3) zweier tautomerer SCH_2I -Zwischenstufen auftritt. Allerdings kann Thiazetidin **2f** nur durch Ringschluß aus **C** (SCH_2I statt SCH_3) heraus entstehen. Ebenso läßt sich die Bildung von **2e** nur über die **C** entsprechende Zwischenstufe erklären.

Ausbeute bzw. Bildungsgeschwindigkeit der Thiazetidine werden bei allen untersuchten Akzeptorsubstituenten R^1 in der gleichen Weise von R^2 beeinflusst: Elektronenziehende Substituenten R^2 erleichtern den Ringschluß, da sie die NH^2 -Bindung lockern und dadurch die Nucleophilie des Donator-*N*-Atoms verstärken. Der zweite Reaktionsschritt, die Bildung des Vierlings, ist daher geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtreaktion.

Ein erheblicher Beitrag zur Lockerung der NH^2 -Bindung resultiert aus der Wasserstoffbrückenbeziehung, die sich ihrerseits mit zunehmendem Elektronenzug von R^2 verfestigt. Ein Maß für die Stärke der Wasserstoffbrücke stellt die chemische Verschiebung des NH^2 -Protons im NMR-Spektrum dar.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit sowie der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden. O. Möisinger dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrograph 337 (für KBr-Preßlinge) und 177 (für Chloroformlösungen). — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , $[\text{D}_6]\text{DMSO}$; HMDSO und TMS als innerer Standard): Varian HA 100, A 60 und T 60. — Massenspektren: Varian MAT SM 1B. — Elementaranalysen: Elemental Analyzer 1104 von Carlo Erba. — Schmelzpunkte: Electrothermal Apparat 6304, unkorrigiert. — Kieselgel: Woelm 0.063–0.2 mm.

Thiohohlensäure-(2-morpholino-4-chinazolylamid)-tosylamid (1a): Man erhitzt 200 ml absol. Dioxan unter Rückfluß, tropft 2.3 g (0.010 mol) 4-Amino-2-morpholinochinazolin (**6**) und 2.13 g (0.010 mol) Tosylisothiocyanat (**7**), jeweils gelöst in 50 ml absol. Dioxan, gleichzeitig innerhalb von 30 min unter Rühren hinzu (Feuchtigkeitsausschluß), kocht noch 1 h weiter und läßt dann auf Raumtemp. abkühlen. Das Lösungsmittel zieht man ohne zu erwärmen vorsichtig im Rotationsverdampfer ab und chromatographiert den Rückstand über eine Kieselsäule mit Benzol/Essigester (1:4). **1a** wird aus Chloroform/Ether umgefällt: hellgelbe Nadelchen vom Schmp. 136°C , Ausb. 133 mg (3%). — IR (KBr): $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ 1358, $\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$ 1162 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ (443.6) Ber. C 54.16 H 4.77 N 15.79 Gef. C 53.14 H 4.65 N 15.31

1-Benzyl-3-(N-phenylbenzimidoyl)thioharnstoff (1f): Zur Lösung von 10.775 g (50 mmol) *N*-Phenylbenzimidoylchlorid in 30 ml absol. Aceton tropft man unter Rühren und Eiskühlung die Lösung von 4.85 g (50 mmol) Kaliumrhodanid in 110 ml absol. Aceton (Feuchtigkeitsausschluß). Zu Beginn der Reaktion entsteht eine rötlich-violette Färbung, die alsbald wieder verschwindet. Nach Beendigung der Umsetzung wird das ausgefallene Kaliumchlorid mit einer G4-Fritte abfiltriert und das Filtrat unter Rühren mit 5.35 g (50 mmol) Benzylamin versetzt. Dabei erwärmt sich die Lösung stark und **1f** kristallisiert in farblosen Nadeln, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Schmp. 157°C , Ausb. 16.4 g (95%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ (345.5) Ber. C 73.01 H 5.54 N 12.16 Gef. C 72.85 H 5.46 N 11.99

1-Benzyl-3-(p-toluoyl)thioharnstoff (1h): Zur Lösung von 9.7 g (0.10 mol) Kaliumrhodanid in 200 ml absol. Aceton tropft man unter Rühren 15.45 g (13.2 ml, 0.10 mol) *p*-Toluoylchlorid (Feuchtigkeitsausschluß), kocht noch 5 min unter Rückfluß und tropft dann 10.7 g (10.9 ml, 0.10 mol) Benzylamin so zu, daß die Lösung am Sieden gehalten wird. Nach beendeter Reaktion engt man im Rotationsverdampfer zur Trockne ein und versetzt den Rückstand mit 500 ml Wasser, um das Kaliumchlorid herauszulösen. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisiert beim Anreiben mit wenig Ethanol. Man filtriert ab und kristallisiert aus Ethanol um: farblose Nadeln vom Schmp. 78°C , Ausb. 20.45 g (72%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (284.4) Ber. C 67.58 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.79 H 5.78 N 10.08

1-Phenyl-3-tosylthioharnstoff (1i) und *1-Benzyl-3-tosylthioharnstoff (1j)*: 0.10 mol (21.3 g) Tosylisothiocyanat (**7**), das aus flüssigem, gelbem Monomeren und aus festem, weißem Dimeren bestand, wurde so lange unter Rühren erwärmt, bis eine homogene Schmelze entstanden war (Feuchtigkeitsausschluß). Man gibt 180 ml absol. Tetrachlormethan hinzu und spaltet die ungelösten, restlichen dimeren Anteile durch Kochen. Danach werden 0.10 mol des primärenamins (9.3 g Anilin bzw. 10.7 g Benzylamin) unter Rühren zugegeben. Der kristallisierende Thioharnstoff wird nach dem Abkühlen abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

1i: farblose Kristalle vom Schmp. $144\text{--}146^\circ\text{C}$ (Lit.^{1,3}) $144\text{--}146^\circ\text{C}$, Ausb. 28.85 g (94%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (306.4) Ber. C 54.88 H 4.61 N 9.14 Gef. C 54.82 H 4.59 N 9.35

1j: farblose Nadeln vom Schmp. 170°C (Lit.¹⁷) 164–165°C), Ausb. 31.60 g (99%).

$C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ (320.4) Ber. C 56.23 H 5.03 N 8.74 Gef. C 56.38 H 5.12 N 8.55

Allgemeine Darstellungsmethode der S-Methylisothioharnstoffe 9a, b, 12a, b und 13b: Die Lösung von 10 mmol des entsprechenden Thioharnstoffs (**1e–h** und **j**) in 30 ml absol. Aceton (bei **12b** in absol. Acetonitril) wird mit 30 mmol (4.26 g) Methyljodid und 30 mmol (3.03 g) Triethylamin 1 h unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Danach filtriert man das ausgefallene Salz ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und digeriert den Rückstand mit Wasser. Das zurückbleibende Rohprodukt wird gereinigt. Reinigung, Ausbeuten, Eigenschaften und Analysen s. Tab. 5.

Tab. 5. Reinigung, Ausbeuten, Eigenschaften und Analysen der S-Methylisothioharnstoffe **9a, b, 12a, b** und **13b**

-isothioharnstoff	umkrist. aus Ausb. (%)	Schmp. (°C) Kristall- form	Summenformel (Molmasse) Analyse		
			C	H	N
9a 2-Methyl-1-phenyl-3-(N-phenylbenzimidoyl)-	Ethanol ^{a)} 79	143 farblose Nädelchen	$C_{21}H_{19}N_3S$ (345.5) Ber. 73.01 5.54 12.16 Gef. 73.19 5.52 12.41		
9b 1-Benzyl-2-methyl-3-(N-phenylbenzimidoyl)- und 3-Benzyl-2-methyl-1-(N-phenylbenzimidoyl)-	Methanol ^{b)} 62	120 farblose Plättchen	$C_{22}H_{21}N_3S$ (359.5) Ber. 73.50 5.89 11.69 Gef. 73.83 5.92 11.77		
12a 2-Methyl-1-phenyl-3-(p-toluoyl)-	Ethanol 71	106 farblose Kristalle	$C_{16}H_{16}N_2OS$ (284.4) Ber. 67.58 5.67 9.85 Gef. 67.36 5.64 10.06		
12b 1-Benzyl-2-methyl-3-(p-toluoyl)-	Ethanol 37	73.5 farblose Kristalle	$C_{17}H_{18}N_2OS$ (298.4) Ber. 68.43 6.08 9.39 Gef. 68.41 6.16 9.50		
13b 1-Benzyl-2-methyl-3-tosyl-	Ethanol 96	143 farblose Plättchen	$C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334.5) Ber. 57.46 5.42 8.38 Gef. 57.49 5.44 8.31		

^{a)} Das Rohprodukt wurde in wenig Methanol digeriert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

^{b)} Das Rohprodukt wurde zunächst über Kieselgel mit Benzol/Essigester (1 : 4) chromatographiert.

2-(2-Morpholino-4-chinazolylimino)-3-tosyl-1,3-thiazetidin (**2a**): 89 mg (0.20 mmol) **1a** in 15 ml absol. Aceton werden mit 322 mg (1.2 mmol) Diiodmethan und 61 mg (0.60 mmol) Triethylamin 10 min unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Die abgekühlte Lösung wird zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand löst man die Salzanteile durch Digerieren mit Wasser heraus. Das gelbe Rohprodukt wird aus n-Butanol/Ethanol umkristallisiert: gelbe Nädelchen vom Schmp. 238°C (Zers.), Ausb. 82 mg (90%). – IR (KBr): $\nu_{C=N}$ (Chinazolin) 1635, 1625, $\nu_{C=N}$ (Thioamid-B) 1555, $\nu_{as}SO_2$ 1375, 1363, ν_sSO_2 1177 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$, HMDSO innerer Standard): δ = 8.16 (d, J = 9 Hz, 1H, S'-H), 4.88 (s, 2H, 4-H), 3.69 (s, 8H, Morpholin).

$C_{21}H_{21}N_5O_3S_2$ (455.6) Ber. C 55.37 H 4.65 N 15.37 Gef. C 55.19 H 4.66 N 15.38

Allgemeine Darstellungsmethode der 2-Imino-1,3-thiazetidine 2e–j: 30 mmol des entsprechenden Thioharnstoffs (**1e–j**) werden in 100 ml absol. Aceton gelöst, mit 90 mmol (24.12 g) Diiodmethan und 90 mmol (9.09 g) Triethylamin versetzt und unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Reaktionszeiten und Ausbeuten siehe Tab. 1, Eigenschaften und Analysen Tab. 6.

Tab. 6. Eigenschaften und Analysen der 2-Imino-1,3-thiazetidine **2e–j**

	-1,3-thiazetidin	Schmp. (°C)	Kristallform (umkrist. aus)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
2e	3-Phenyl- 2-(<i>N</i> -phenylbenz- imidoylimino)-	126	orangefarbene Kristalle (<i>n</i> -Butanol)	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ S (343.5)	Ber. 73.44 Gef. 73.48	4.99 4.87	12.23 12.35
f	3-Benzyl- 2-(<i>N</i> -phenylbenz- imidoylimino)-	103	zitronengelbe Nadelchen (Ethanol)	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ S (357.5)	Ber. 73.92 Gef. 73.86	5.36 5.40	11.75 11.94
g	3-Phenyl- 2-(<i>p</i> -toluoylimino)-	213	farblose Nadelchen (Ethanol)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS (282.4)	Ber. 68.06 Gef. 67.86	5.00 4.92	9.92 10.10
h	3-Benzyl- 2-(<i>p</i> -toluoylimino)-	120	farblose Plättchen (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS (296.4)	Ber. 68.89 Gef. 69.02	5.44 5.47	9.45 9.46
i	3-Phenyl- 2-tosylimino-	155	farblose Nadelchen (Ethanol)	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (318.4)	Ber. 56.58 Gef. 56.83	4.43 4.42	8.80 9.06
j	3-Benzyl- 2-tosylimino-	158	farblose Plättchen (Ethanol)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (332.4)	Ber. 57.81 Gef. 57.89	4.85 4.98	8.43 8.65

2e, f: Man filtriert das ausgefallene Salz ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. **2e:** Aus dem Rückstand entfernt man die Salzreste durch Digerieren mit Wasser. Das zurückbleibende rotbraune Öl läßt man in Ethanol stehen, wobei **2e** auskristallisiert. **2f** wird aus dem Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Benzol/Essigester (9:1) abgetrennt.

2g: Der ausgefallene Niederschlag enthält neben dem Salz, bestehend aus je einem Molekül Triethylamin und Diiodmethan, bereits 74% der ber. Ausbeute an Thiazetidin. Nach Absaugen und mehrmaligem Digerieren mit Wasser bleibt **2g** analysenrein zurück. Das Acetonfiltrat engt man zur Trockne ein, löst die Salzreste mit Wasser heraus und kristallisiert die restliche Menge an **2g** um.

2h: Das ausgefallene Salz wird abfiltriert. Das Filtrat engt man zur Trockne ein und isoliert aus dem Rückstand **2h** durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Laufmittel wurde zunächst zur Abtrennung des restlichen Diiodmethans reines Chloroform und dann Chloroform/Essigester (19:1) verwendet. Vom Thioharnstoff **1h** ließen sich 46% zurückgewinnen.

2i, j: Man filtriert das ausgefallene Salz ab, engt das Filtrat zur Trockne ein, entfernt aus dem Rückstand die Salzreste durch Digerieren mit Wasser und kristallisiert um.

[84/77]