

Umsetzung von Diiodmethan mit Thioharnstoffen ohne intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung

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

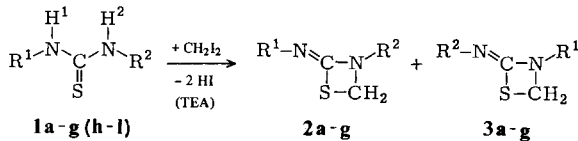
Die unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Thioharnstoffe **1a–g** ohne intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung reagieren mit Diiodmethan in Gegenwart von Triethylamin zu den beiden möglichen Thiazetidin-Isomeren **2** und **3**. Das Ausbeuteverhältnis in Abhängigkeit der Substituenten R^1 und R^2 wird untersucht. Die Umsetzung der Thiosemicarbazide **6b** und **c** mit Diiodmethan führt zu den 1,3,4-Thiadiazolium-iodiden **8b** und **c**.

The Reaction of Diiodomethane with Thioureas without an Intramolecular Hydrogen Bond

The unsymmetrically 1,3-disubstituted thioureas **1a–g** without an intramolecular hydrogen bond react with diiodomethane in the presence of triethylamine to give the both possible thiazetidine isomers **2** and **3**. The dependence of the yields on the substituents R^1 and R^2 is studied. The thiosemicarbazides **6b** and **c** react with diiodomethane to form the 1,3,4-thiadiazolium iodides **8b** and **c**.

1. 2-Imino-1,3-thiazetidine aus Thioharnstoffen ohne intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung

Bei der Ringschlußreaktion unsymmetrisch 1,3-disubstituierter Thioharnstoffe mit Diiodmethan können die beiden strukturisomeren 2-Imino-1,3-thiazetidine **2** und/oder **3** entstehen. Die Thioharnstoffe **1a–g** (s. Tab. 1), die keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden können, reagieren gleichzeitig zu beiden Thiazetidinen (s. Tab. 2).



	R^1	R^2		R^1	R^2
a	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	C_6H_5	g	C_6H_5	1-Naphthyl
b	CH_3	C_6H_5	h	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
c	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	i	C_6H_5	C_6H_5
d	$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	C_6H_5	j	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
e	C_6H_5	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	k	C_2H_5	C_2H_5
f	$p\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_4$	C_6H_5	l	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$

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

Die Reaktion wird in siedendem absol. Aceton in Gegenwart von Triethylamin (TEA) als Hilfsbase durchgeführt. Die Bezeichnung der Substituenten wurde so gewählt, daß R^1 elektronenspendend und R^2 elektronenanziehend wirkt (**a–d** und **f**) bzw. R^2 jeweils stärker Elektronen anzieht als R^1 (**e** und **g**).

Die NMR-Spektren des 1-Methyl-3-phenylthioharnstoffs (**1b**) in Deuteriochloroform bei verschiedenen Konzentrationen zeigen, daß lediglich schwache intermolekulare Wechselwirkungen bestehen. Bei Konzentrationserhöhung nimmt dabei die Assoziation des weniger abgeschirmten NH^2 -Protons stärker zu als die des NH^1 -Protons:

Molarität der $CDCl_3$ -Lösung	% 1b	NH^1	NMR (δ) ^{a)}	NH^2
$6 \cdot 10^{-1}$	10	6.23		8.65
$3 \cdot 10^{-1}$	5	6.18		8.50
$1.5 \cdot 10^{-1}$	2.5	6.13		8.28
$7.5 \cdot 10^{-2}$	1.25	6.10		8.05
$3.75 \cdot 10^{-2}$	0.63	6.10		8.00

^{a)} TMS als innerer Standard.

Tab. 1. IR- und NMR-spektroskopische Daten der Thioharnstoffe **1a–l**

1	NH^1	IR [cm^{-1}] ^{a)}		NH^1	NH^2	NMR (δ) ^{b)}	
		NH^2	Thioamid B			$NH^2 - NH^1$	
a ²⁾	3310	3270	1550	5.74	8.12	2.38	4.54 (m, 1H, CH) 1.14 (d, $J = 7$ Hz; 6H, CH_3)
b	3272	3168	1550 1520	6.00	8.08	2.08	3.03 (d, $J = 5$ Hz; 3H, CH_3)
c	3374	3152	1548	6.21	8.13	1.92	4.79 (d, $J = 5$ Hz; 2H, CH_2)
d ³⁾	3377	3155	1530	5.91	7.71	1.80	4.72 (d, $J = 5$ Hz; 2H, CH_2) 2.22 (s, 3H, CH_3)
e ^{4)c)}	3200	3200	1540	7.82	8.28	0.46	
f ⁵⁾	3338	3152	1526	7.52	7.69	0.17	3.25 (q, $J = 7$ Hz; 4H, CH_2) 1.08 (t, $J = 7$ Hz; 6H, CH_3)
g ⁶⁾	3340	3110	1527	8.11	8.11	0	
h ^{4)d)}	{ 3330, 3204, }	{ 3255, 3145 }	1535	—	—	0	(unlöslich in $CDCl_3$)
i	3203	3203	1543	7.95	7.95	0	
j ⁷⁾	3295	3295	1555	6.03	6.03	0	4.50 (d, $J = 5$ Hz; 4H, CH_2)
k	3240	3240	1560	5.96	5.96	0	
l ⁸⁾	3230	3230	1570	5.87	5.87	0	

^{a)} KBr-Preßlinge.

^{b)} 20 mg Thioharnstoff/ca. 1.5 ml $CDCl_3$, HMDSO als innerer Standard. NH ist mit D_2O austauschbar.

^{c)} $\nu_{as}NO_2$ 1510, ν_sNO_2 1342 cm^{-1} .

^{d)} $\nu_{as}NO_2$ 1558, 1485, ν_sNO_2 1318, 1292 cm^{-1} .

Tab. 2. IR- und NMR-spektroskopische Daten sowie Ausbeuten der Thiazetidine **2a-g**, **3a-g** und **2h, i** (**≡ 3h, i**)

	Thiazetidine 2		Thiazetidine 3		Ausbeute- verhältnis			
	IR [cm^{-1}] ^{a)} Thioamid B	CH ₂ (Ring), s	NMR (δ) ^{b)}	IR [cm^{-1}] ^{a)} Thioamid B	CH ₂ (Ring), s	Ausb. (%)	Ausbeute- verhältnis 2/3 ^{c)}	3/2 ^{a)}
a	1695	4.58	3.00 (h, J = 6.2 Hz; 1H, CH) 1.12 (d, J = 6.2 Hz; 6H, CH ₃)	1675	4.30	3.5	13.7	7.3
b	1705	4.58	2.90 (s, 3H, CH ₃)	1670	4.35	1.3	46.2	2.2
c	1702	4.61	4.26 (s, 2H, CH ₂)	1675	4.52	2.8	14.3	7
d	1705	4.58	4.20 (s, 2H, CH ₂) 2.26 (s, 3H, CH ₃)	1675	4.46	1.2	27.5	3.6
e ^{e)}	1679	4.75		1668	4.77	2.5	8	12.5
f	1660	4.60	3.20 (q, J = 7 Hz; 4H, CH ₂) 1.05 (t, J = 7 Hz; 6H, CH ₃)	1660	4.58	21	1.9	53.8
g	1680	4.77		1655	4.57	9	3	33.3
h ^{f)}	1640	5.20						
i ^{g)}	1660	4.69						

a) KBr-Preßlinge.

b) In CDCl_3 , **2h** in CD_3COCD_3 , HMDSO als innerer Standard.

c) Quotient.

d) **3** in relativen % von **2**.e) **2**: ν_2 , NO_2 , 1500, ν_1 , NO_2 , 1310 cm^{-1} ; **3**: ν_{as} , NO_2 , 1490, ν_s , NO_2 , 1330 cm^{-1} .f) ν_{as} , NO_2 , 1560, 1490, ν_s , NO_2 , 1322 cm^{-1} .

Tab. 3. Massenspektroskopischer Zerfall einiger Thiazetidine **2** und **3** (Ionisierungsenergie 70 eV, Direktleinlaß)

Temp. (°C)	(R ¹ N=C=S) ⁺	(R ² N=CH ₂) ⁺	(R ¹ N=C=NR ²) ⁺	(R ² N=C=S) ⁺	(R ¹ N=CH ₂) ⁺	Basispeak (100%)	Mol.-Peak
2b	73 (17%)	105 (100%)	132 (78%)	135 (1.4%)	—	105	178 (21%)
2c⁹⁾	149,0283 (5%) (Tab. ¹⁰⁾ : 149,0299, C ₈ H ₇ NS)	105,0581 (100%) (Tab. ¹⁰⁾ : 105,0578, C ₇ H ₇ N)	208 (23%)	135 (2%)	—	105	254,0897 (5%) (Tab. ¹⁰⁾ : 254,0878, C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S)
3c	—	—	208 (21%)	135,0128 (23%) (Tab. ¹⁰⁾ : 135,0143, C ₇ H ₅ NS)	—	91	254 (8%)
2e	135 (100%)	150 (20%)	239 (7%)	—	—	135	285 (5%)
3e	134 (3.2%) (R ¹ NCS - H)	150 (2.4%)	239 (10%)	180 (4%)	105 (100%)	105	285 (10%)
2f	206 (59%)	105 (17%)	265 (13%)	135 (4%)	176 (3%)	191 (R ¹ NCS - CH ₃)	311 (16%)
3g	—	—	244 (17%)	185 (100%)	105 (65%)	185	290 (11%)
21⁹⁾	135,0145 (11%) (Tab. ¹⁰⁾ : 135,0143, C ₇ H ₅ NS)	105,0590 (100%) (Tab. ¹⁰⁾ : 105,0578, C ₇ H ₇ N)	194 (40%)	185 (100%)	105 (65%)	105	240,0721 (12%) (Tab. ¹⁰⁾ : 240,0721, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S)

Von den symmetrischen Thioharnstoffen **1h**–**l** lassen sich nur die diarylsubstituierten **1h** und **i** zu Thiazetidinen umsetzen, während die dialkylsubstituierten nach 8stündiger Reaktionszeit entweder quantitativ zurückgewonnen werden (**1j**) oder sich teilweise zersetzt haben (**1k, l**).

Die niedrigen Gesamtausbeuten der Thiazetidinpaare **2, 3e, g** wurden durch Zersetzungsreaktionen hervorgerufen.

Von 1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylthioharnstoff (**1e**) zerfallen 37% in 1,3-Bis(4-nitrophenyl)thioharnstoff (**1h**), der dann zu Thiazetidin **2h** (\equiv **3h**) weiterreagiert. Aus 1-(1-Naphthyl)-3-phenylthioharnstoff (**1g**) entsteht zu 23% 1-Naphthylisothiocyanat. Da die Thioharnstoffe **1e, g** und die Thiazetidinpaare **2, 3e, g** beim Kochen mit Triethylamin in absol. Aceton stabil sind, nehmen wir an, daß bei der Thiazetidinsynthese in diesen Fällen die SCH_2I -Zwischenstufen teilweise gespalten werden.

Die Konstitution der Thiazetidine **2, 3a**–**i** ist massenspektroskopisch an Hand der auftretenden Isothiocyanat- und Azomethin-Bruchstücke eindeutig beweisbar. Während das Isomere **2** die Fragmente R^1NCS und R^2NCH_2 ergibt, zerfällt **3** in R^2NCS und R^1NCH_2 (s. Tab. 3).

Als weiteres Hilfsmittel zur Strukturzuordnung kann die Frequenzlage der Thioamid-B-Bande herangezogen werden (s. Tab. 2).

Gegenüber den Thioharnstoffen **1** sind die Thioamid-B-Banden in den Thiazetidinen **2, 3** um durchschnittlich 140 cm^{-1} kurzwellig verschoben und treten noch bei 1705 cm^{-1} auf. Dieser Effekt wird dadurch erklärt, daß bei cyclischen Verbindungen die Frequenz exoständiger Doppelbindungen mit abnehmender Ringgröße stark ansteigt. Die Verschiebung bleibt nur dann klein, wenn am Iminostickstoff stark elektronenziehende Substituenten gebunden sind¹¹⁾.

Die Thioamid-B-Banden der Thiazetidinisomeren **2** erscheinen im allgemeinen bei höheren Frequenzen als die der Gruppe **3** (nur bei **2, 3f** identisch). Dieser charakteristische Frequenzunterschied läßt sich auf die stärkere Beteiligung der dipolaren Grenzstruktur am mesomeren Gleichgewicht der Iminogruppe beim Isomeren **3** zurückführen. Er wurde zur Strukturzuordnung der Thiazetidinpaare **2, 3a, d** herangezogen.

Als weiteren Unterschied zwischen **2** und **3** kann die stärkere Abschirmung der Ringmethylene protonen beim Isomeren **3** angesehen werden (Ausnahme: **3e**).

Von den beiden Thiazetidinisomeren **2** und **3** (**a**–**g**) wird stets **2** als Hauptprodukt gebildet. Dabei hängt das Ausbeuteverhältnis der Isomeren maßgeblich davon ab, wie stark sich die Substituenten R^1 und R^2 in ihrer elektronischen Wirkung voneinander unterscheiden. Ein Maß dafür stellt die δ -Differenz der NH-Absorptionen im NMR-Spektrum der Thioharnstoffe **1a**–**g** dar ($\delta\text{NH}^2 - \delta\text{NH}^1 = \Delta\delta\text{NH}$, s. Tab. 1). Während

²⁾ O. C. Dermer und J. W. Hutcheson, Proc. Okla. Acad. Sci. **23**, 60 (1943).

³⁾ H. Rupe und F. Bernstein, Helv. Chim. Acta **13**, 457 (1930).

⁴⁾ E. Dyer und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **54**, 777 (1932).

⁵⁾ Siehe Exp. Teil.

⁶⁾ A. W. Hofmann, Jahresber. Fortschr. Chem. **1858**, 350.

⁷⁾ G. M. Dyson und H. J. George, J. Chem. Soc. **125**, 1702 (1924).

⁸⁾ E. Schmidt, F. Hitzler und E. Lahde, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 1933 (1938).

⁹⁾ W. Ried, W. Merkel und O. Möisinger, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 1362.

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.

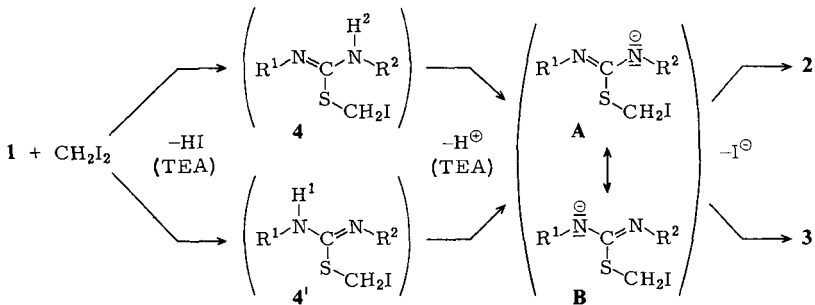
¹¹⁾ W. Ried und O. Möisinger, Chem. Ber. **111**, 143 (1978), vorstehend.

bei großen Wirkungsunterschieden die Bildung von **2** bei weitem überwiegt (**a–d**), entsteht mit zunehmender Annäherung von R^1 und R^2 ($\Delta\delta_{NH} \rightarrow 0$) das Isomere **3** in relativ höherer Ausbeute (**e–g**) (s. Tab. 2: Quotient **2/3** und **3** in relativen Prozenten von **2**).

Die quantitative Trennung der beiden Isomeren **2** und **3** gelang wegen des ungünstigen Ausbeuteverhältnisses und/oder ihrer großen physikalischen Ähnlichkeit nur durch mehrfache Säulenchromatographie.

Diskussion des Bildungsmechanismus von **2** und **3**

Da in Thioharnstoffen ohne intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung die NH-Protonen nicht fixiert sind, sollten sich bei der Umsetzung mit Diiodmethan im ersten Reaktionsschritt beide NH-Protonen abspalten lassen. Wir nehmen daher an, daß aus den Thioharnstoffen **1a–g** die zwei tautomeren SCH_2I -Zwischenstufen **4** und **4'** gebildet werden (nicht isolierbar). Bei Abspaltung des NH-Protons gehen sie in das gleiche mesomere Anion über, das sich durch die Grenzstrukturen **A** und **B** beschreiben läßt. Die nucleophile Substitution des Iods durch den Stickstoff führt dann zu den Thiazetidin **2** und **3**.



Grenzstruktur **A** erklärt die Entstehung von **2** und **B** die von **3**. Die Substituentenabhängigkeit des Ausbeuteverhältnisses von **2** zu **3** kann durch die Ladungsverteilung im Anion gedeutet werden. Gemäß der vereinbarten Bezeichnung der Substituenten mit R^1 und R^2 wird die negative Ladung am Stickstoff durch R^2 besser delokalisiert als durch R^1 . Somit kommt Grenzstruktur **A** ein größerer Anteil am Energieinhalt des Anions zu als Grenzstruktur **B**. Grenzstruktur **B** spielt aber eine um so größere Rolle, je weniger sich die Substituenten in ihrer elektronischen Wirkung voneinander unterscheiden.

2. Umsetzung des 1,3-Dibenzylthioharnstoffs (**1j**) mit Diiodmethan in Dioxan

1j, das sich in siedendem Aceton mit Diiodmethan und Triethylamin nicht umsetzen läßt⁹⁾, reagiert in siedendem Dioxan überraschenderweise zu 1,3,5-Tribenzyltetrahydro-1,3,5-triazin-2(1*H*)-thion (**5**).

Die Struktur des Reaktionsprodukts ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: $\delta = 7.7–6.6$ (m, 15H, Aromaten), 4.10 (s, 4H, CH_2 a), 3.45 (s, 2H, CH_2 b), 5.16 (s, 4H, CH_2 c). Die jeweilige magnetische Äquivalenz der Methylenprotonen a und c beweist die C_{2v} -Sym-

Tab. 4. IR- und NMR-spektroskopische Daten der Thiosemicarbazide **6a** – **c**, der S-Methylverbindungen **7b**, **c** und der 1,3,4-Thiadiazolium-iodide **8b**, **c**

Verb.	IR [cm ⁻¹] ^{a)}			NMR (δ) ^{b)}				CH ₂ (Ring), s
	NH ¹	NH ²	Thioamid B	NH ¹	NH ²	Morpholin	N ⁴ CH ₃	
6a	3325	3135	1520	8.11	8.71			
6b	3298	3260	1528	7.71	9.02	4.00 – 3.40 (m, 4H) 3.10 – 2.60 (m, 4H)		
6c	3258	3170	1538	7.22	7.22	3.90 – 3.30 (m, 4H) 3.00 – 2.50 (m, 4H)	3.07 d, J = 5 Hz	2.25
7b		3345	1565		8.14	3.85 – 3.55 (m, 4H) 2.80 – 2.55 (m, 4H)		
7c		3345	1580		6.00	3.85 – 3.55 (m, 4H) 2.65 – 2.40 (m, 4H)	2.745 d, J = 6 Hz	2.26
7c'	3485		1580	4.78	10.68	4.30 – 3.70 (m, 8H)	2.79, s	2.10
8b		3205 3178 3120	1555					5.60
8c		3210	1582		8.24 q, J = 5 Hz	4.20 – 3.50 (m, 8H)	2.82 d, J = 5 Hz	5.53

a) KBr-Preßlinge, **7c**, **c'** in CHCl₃; **7c** bzw. **c'** in KBr: νNH 3398, νThioamid-B 1560 cm⁻¹.

b) **6a** – **c** und **7b**, **c**: 20 mg Substanz/ca. 1.5 ml CDCl₃, **8b**, **c**: 150 mg Substanz/ca. 1.5 ml [D₆]DMSO, HMDSO als innerer Standard; NH ist mit D₂O austauschbar.

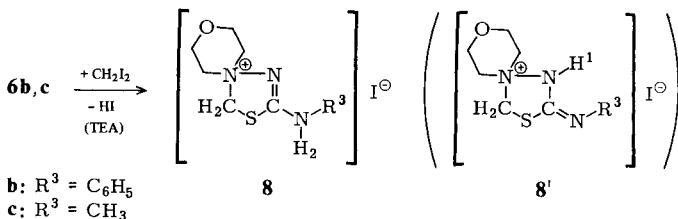
Das Tautomeriegleichgewicht von **7c** zeigt eine ausgeprägte Lösungsmittelabhängigkeit. Mit zunehmender Solvenspolarität verschiebt sich die Gleichgewichtslage zur Seite des Tautomeren **7c'**.

	CDCl ₃	[D ₆]Aceton	[D ₆]DMSO/etwas CDCl ₃	[D ₆]DMSO
7c/7c'	70/30	50/50	46/54	23/77

7c/7c' wurde aus dem Integrationsverhältnis der SCH₃-Signale in den NMR-Spektren ermittelt.

Die *S*-Methylverbindung **7b** liegt nur in einer tautomeren Form vor. Die Verschiebung des NH-Protons im NMR-Spektrum im Vergleich zu **7c** um 2.14 ppm nach kleinerer Feldstärke legt eine Struktur des Typs **7b** und nicht die **7c'** entsprechende Form nahe.

Die Thiosemicarbazide **6a–c** wurden mit Diiodmethan und Triethylamin in Aceton gekocht. Dabei zerfällt **6a** zu 59% in Diphenylamin und etwas Phenylsenfö. **6b** und **c** reagieren unter Abspaltung eines Moleküls Iodwasserstoff zu den quartären Ammoniumiodiden **8b** und **c**. Da sich kein zweites Molekül Iodwasserstoff abspalten läßt, können sie keine Thiazetidinstruktur besitzen. Der nucleophile Angriff des Methyliodids bei **6b** und **c** am Schwefel berechtigt zu der Annahme, daß auch Diiodmethan im ersten Reaktionsschritt am Schwefel angreift. Unter dieser Voraussetzung sind die Strukturvorschläge **8** und **8'** zu diskutieren.



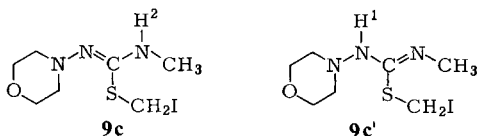
Die Kopplung des NH-Protons mit den CH₃-Protonen im NMR-Spektrum von **8c** beweist eindeutig, daß die 1,3,4-Thiadiazolin-Struktur **8** zutrifft. Nach D₂O-Austausch erscheint die CH₃-Gruppe als Singulett. Die niedrige Frequenz der Thioamid-B-Bande steht mit Struktur **8** in Einklang. Die Verschiebung der NH-Absorption im NMR-Spektrum von **8b** gegenüber **8c** um 2.44 ppm nach tieferem Feld wird ebenfalls durch **8** erklärt.

Diskussion des Bildungsmechanismus von **8**

In Anbetracht des bei *S*-Methylverbindung **7c** auftretenden Tautomeriegleichgewichts kann bei der SCH₂I-Zwischenstufe **9c** ein entsprechendes Gleichgewicht **9c** ⇌ **9c'** nicht ausgeschlossen werden. Während beim Ringschluß über **9c** Endprodukt **8c** direkt entsteht, würde die Cyclisierung von **9c'** zunächst zu **8c'** führen, das nach Tautomerisierung **8c** ergibt.

Im Gegensatz zu den Thioharnstoffen **1a–i** besteht bei der Umsetzung der Thiosemicarbazide **6b** und **c** mit Diiodmethan die Möglichkeit, im zweiten Reaktionsschritt anstelle des Thiazetidintrings einen stabileren Fünfringheterocyclus zu bilden. Diese

Chance wird genutzt, insbesondere weil der Ringschluß dabei durch nucleophile Substitution des stark basischen Morpholinstickstoffs erfolgt.



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit sowie der *Hoechst AG* und der *Degussa* für Chemikalienspenden. O. Möisinger dankt der *Bundesrepublik Deutschland* für die Gewährung eines Promotionsstipendiums nach dem Graduiertenförderungsgesetz.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrograph 337 (für KBr-Preßlinge) und 177 (für Chloroformlösungen). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, CD_3COCD_3 ; HMDSO als innerer Standard): Varian HA 100 und A 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.

Tab. 5. Ansatzgrößen, Acetonmengen und Reaktionszeiten für die Darstellung der Thiazetidine **2**, **3** sowie ihre säulenchromatographische Trennung (C = Chloroform, B = Benzol, EE = Essigester)

	1 (mol)	Aceton (ml)	Reaktions- zeit (h)	Säulenchromatographie (Laufmittelreihenfolge)
a	0.10	350	8	1. C 2. B/EE (9:1) 3. C/EE (4:1)
b	0.15	500	10	1. B/EE (4:1) 2. C 3. B/EE (4:1)
c	0.10	350	8	1. bis 3. C
d	0.10	600	8	1. C 2. C/EE (19:1) 3. B/EE (9:1)
e	0.05	175	5	1. C 2. Isomerengemisch umkrist. aus Ethanol: 2e fällt aus; 3. Filtrat von 2e in C chromatographieren
f	0.10	350	8	1. und 2. C 3. B/EE (19:1)
g	0.10	350	8	1. und 2. C 3. C/EE (19:1)
h	0.010	180	4	^{a)}
i	0.10	350	8	Chloroform

^{a)} Aufarbeitung von **2h**: Nach Beendigung der Reaktion läßt man abkühlen und stellt die klare Acetonlösung (es fällt kein Salz aus) in den Tiefkühlschrank (-30°C). Dabei kristallisieren bereits 46% **2h** aus. Man filtriert ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser digeriert und dann in Ethanol gekocht. Dabei gehen die Thioharnstoffanteile **1h** in Lösung, während weiteres Thiazetidin **2h** zurückbleibt.

1-(4-Diethylaminophenyl)-3-(phenyl)thioharnstoff (**1f**): 78.6 g (0.30 mol) *N,N*-Diethyl-*p*-phenylendiamin-sulfat werden in 800 ml Wasser gelöst. Man gibt 24 g (0.60 mol) Natriumhydroxid-Plättchen hinzu und rührt kräftig um. Die als braunes Öl sich abscheidende freie Base wird mit *n*-Hexan ausgeschüttelt und die *n*-Hexanlösung mit 40.5 g (0.30 mol) Phenylisothiocyanat versetzt. Kurz danach kristallisiert **1f** aus. Aus Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 144°C, Ausb. 76.3 g (85%).

$C_{17}H_{21}N_3S$ (299.4) Ber. C 68.19 H 7.07 N 14.03 Gef. C 68.34 H 7.06 N 14.28

Allgemeine Darstellungsmethode der 2-Imino-1,3-thiazetidine **2, 3**: Der in absol. Aceton gelöste Thioharnstoff (**1a–i**) wird mit der dreifachen Menge Diiodmethan und Triethylamin mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Danach filtriert man das ausgefallene $[(C_2H_5)_3NCH_2I]I$ ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mehrmals säulenchromatographisch an Kieselgel in der angegebenen Laufmittelreihenfolge (Tab. 5) aufgetrennt. Ansatzgrößen, Reaktionszeiten, Eigenschaften und Analysen s. Tab. 5, 6.

1,3,5-Tribenzyl-tetrahydro-1,3,5-triazin-2(1H)-thion (**5**): 3.84 g (15 mmol) 1,3-Dibenzylthioharnstoff (**1j**) werden in 100 ml absol. Dioxan mit 12.06 g (45 mmol) Diiodmethan und 4.55 g (45 mmol) Triethylamin 2 h unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Man dampft die Reaktionslösung zur Trockne ein, digeriert mit Wasser und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um: hellgelbe Kristalle vom Schmp. 162°C, Ausb. 1.045 g (36%).

$C_{24}H_{25}N_3S$ (387.6) Ber. C 74.38 H 6.50 N 10.84 Gef. C 74.14 H 6.40 N 11.11

1-Methyl-3-(morpholino)thioharnstoff (**6c**): Zu 7.3 g (0.10 mol) Methylisothiocyanat in 50 ml *n*-Hexan gibt man in einem Guß 10.2 g (0.10 mol) 4-Aminomorpholin, gelöst in 20 ml Ethanol, und erwärmt im Wasserbad. Alsbald kristallisiert **6c** in farblosen Nadeln analysenrein aus. Schmp. 226°C, Ausb. 12.25 g (70%).

$C_6H_{13}N_3OS$ (175.3) Ber. C 41.12 H 7.48 N 23.98 Gef. C 41.31 H 7.31 N 23.91

S-Methylisothioharnstoffe **7b** und **c**: Allgemeine Darstellungsmethode siehe Lit.¹¹⁾.

2-Methyl-3-morpholino-1-phenylisothioharnstoff (**7b**): Reinigung durch Umkristallisation aus Ether/*n*-Hexan. Farblose Kristalle vom Schmp. 76°C, Ausb. 31%.

$C_{12}H_{17}N_3OS$ (251.4) Ber. C 57.34 H 6.82 N 16.72 Gef. C 57.43 H 6.91 N 16.81

1,2-Dimethyl-3-morpholinoisothioharnstoff (**7c**) und 2,3-Dimethyl-1-morpholinoisothioharnstoff (**7c'**): Reinigung durch Umkristallisation aus Ether. Farblose Kristalle vom Schmp. 113°C, Ausb. 34%.

$C_7H_{15}N_3OS$ (189.3) Ber. C 44.42 H 7.99 N 22.20 Gef. C 44.65 H 8.05 N 22.20

2-Anilino-8-oxa-3-thia-1-aza-5-azoniaspiro[4,5]dec-1-en-iodid (**8b**) und 2-Methylamino-8-oxa-3-thia-1-aza-5-azoniaspiro[4,5]dec-1-en-iodid (**8c**)

Darstellungsmethode A: 10 mmol des entsprechenden Thiosemicarbazids **6b, c** in 20 ml absol. Aceton werden mit 30 mmol (8.04 g) Diiodmethan und 30 mmol (3.03 g) Triethylamin 6 h unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Die Verbindungen **8b, c** kristallisieren zusammen mit dem Salz $[(C_2H_5)_3NCH_2I]I$ aus. Anhand der Auswaage und des Integrationsverhältnisses der Protonen im NMR-Spektrum (Lösungsmittel $[D_6]DMSO$) wurde für **8b** und **c** jeweils eine Ausb. von ca. 90% berechnet.

8b wird durch dreimaliges Umkristallisieren aus Wasser rein erhalten. Dagegen ist **8c** ebenso leicht wasserlöslich wie das Salz aus Diiodmethan und Triethylamin, so daß zur Reindarstellung Methode B angewandt werden muß.

Tab. 6. Eigenschaften und Analysen der Thiazetidine 3a-h

		Schmp. (°C) (umkryst. aus)	Kristallform (Aggregatzustand)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
	-1,3-thiazetidin				
2a	2-Isopropylimino-3-phenyl-	—	gelbliches Öl	$C_{11}H_{14}N_2S$ (206.3)	Ber. 64.04 6.84 13.58 Gef. 63.22 6.75 13.50
3a	3-Isopropyl-2-phenylimino-	—	gelbliches Öl		Ber. 64.04 6.84 13.58 Gef. 62.98 6.80 13.40
2b	2-Methylimino-3-phenyl-	36 (n-Hexan)	farblose Plättchen	$C_9H_{10}N_2S$ (178.3)	Ber. 60.64 5.65 15.72 Gef. 60.50 5.60 15.40
3b	3-Methyl-2-phenylimino-	95 (n-Hexan)	farblose Plättchen		Ber. 60.64 5.65 15.72 Gef. 61.07 5.38 15.93
3c	3-Benzyl-2-phenylimino-	—	gelbliches Öl	$C_{15}H_{14}N_2S$ (254.4)	Ber. 70.83 5.55 11.01 Gef. 70.53 5.98 10.23
2d	2-(2-Methylbenzylimino)-3-phenyl-	76 (CHCl ₃ / n-Hexan)	farblose Kristalle	$C_{16}H_{16}N_2S$ (268.4)	Ber. 71.61 6.01 10.44 Gef. 71.81 5.99 10.49
3d	3-(2-Methylbenzyl)-2-phenylimino-	—	gelbliches Öl		Ber. 71.61 6.01 10.44 Gef. 71.42 6.06 10.30
2e	3-(4-Nitrophenyl)-2-phenylimino-	175 (Ethanol)	verfilzte, dunkelgelbe Nadeln	$C_{14}H_{11}N_3O_2S$ (285.3)	Ber. 58.93 3.89 14.73 Gef. 58.70 3.83 14.66
3e	2-(4-Nitrophenylimino)-3-phenyl-	145 (Ethanol)	verfilzte, hellgelbe Nadeln		Ber. 58.93 3.89 14.73 Gef. 58.89 3.88 14.72
2f	2-[4-(Diethylamino)phenylimino]-3-phenyl-	74 (Ethanol)	hellgelbe Nadeln	$C_{18}H_{21}N_3S$ (311.5)	Ber. 69.42 6.80 13.49 Gef. 69.41 6.85 13.47
3f	3-[4-(Diethylamino)phenyl]-2-phenylimino-	88 (Ethanol)	farblose Plättchen		Ber. 69.42 6.80 13.49 Gef. 69.63 6.83 13.74
2g	3-(1-Naphthyl)-2-phenylimino-	94 (Ethanol)	farblose Drusen	$C_{18}H_{14}N_2S$ (290.4)	Ber. 74.45 4.86 9.65 Gef. 74.52 4.91 9.82
3g	2-(1-Naphthylimino)-3-phenyl-	140 (Ethanol)	farblose Nadeln		Ber. 74.45 4.86 9.65 Gef. 74.57 4.92 9.84
2h	3-(4-Nitrophenyl)-2-(4-nitrophenylimino)-	203 (Aceton)	tiefgelbe Nadeln	$C_{14}H_{10}N_4O_4S$ (330.3)	Ber. 50.91 3.05 16.96 Gef. 50.67 2.95 16.85

2-Benzylimino-3-phenyl-1,3-thiazetidin (**2c**) und 3-Phenyl-2-phenylimino-1,3-thiazetidin (**2i**) s. Lit.⁹⁾.

Darstellungsmethode B: 10 mmol **6b** bzw. **c** in 20 ml absol. Aceton werden mit 60 mmol (16.08 g) Diiodmethan 3 h unter Rückfluß gekocht (Rühren, Feuchtigkeitsausschluß). Dabei kristallisieren 23% **8b** bzw. 38% **8c** rein aus. Die Salze werden abfiltriert und mit etwas Aceton nachgewaschen.

8b: Farblose Nadeln vom Schmp. 244°C (Zers.).

[C₁₂H₁₆N₃OS]I (377.2) Ber. C 38.21 H 4.28 N 11.14 Gef. C 38.25 H 4.32 N 11.11

8c: Farblose Kristalle vom Schmp. 221°C (Zers.).

[C₇H₁₄N₃OS]I (315.2) Ber. C 26.68 H 4.48 N 13.33 Gef. C 26.76 H 4.40 N 13.21

[85/77]