

EHRENFRIED BULKA, KLAUS-DIETER AHLERS<sup>1)</sup>  
und HANS BEYER

## Über die Umsetzung von 5-Phenyl-1.3.4-thiodiazinen mit *p*-Nitrobenzaldehyd zu 4-Nitro-chalkon-semicarbazonen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 14. November 1960)

Bei der Umsetzung von 2-Amino- und 2-Alkyl(Aryl)amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazinen mit *p*-Nitrobenzaldehyd tritt Kondensation ein, und durch irreversible Spaltung des Thiodiazinringes bilden sich unter Entschwefelung die entsprechenden  $\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon-semicarbazone. Ihre Konstitution konnte durch Synthese auf anderem Wege gesichert werden. Die Reaktion ist charakteristisch für alle bisher untersuchten 5-Phenyl-1.3.4-thiodiazine.

Die Kondensation von Thiosemicarbazid mit aliphatischen  $\alpha$ -Halogenketonen führt unter bestimmten Bedingungen zu 2-Amino-5-alkyl-1.3.4-thiodiazinen. Sie sind als labile cyclische Thiosemicarbazide aufzufassen, die sich unter dem Einfluß von  $H^+$ -Ionen in die isomeren 3-Amino-4-alkyl-thiazolon-(2)-imide umlagern. Sofern bei dieser Reaktion Benzaldehyd zugegen ist, erfolgt unter Ringöffnung eine Umhydrazonisierung und anschließend erneut Ringschluß zu den Benzal-[4-alkyl-thiazolyl-(2)]-hydrazonen<sup>2)</sup>.

Demgegenüber macht das in der Literatur beschriebene 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>3)</sup> in seinem chemischen Verhalten eine Ausnahme, z. B. entsteht es auch in stark saurem Medium, reagiert nicht mit Benzaldehyd und ist keiner intramolekularen Umlagerung zugänglich<sup>4)</sup>. In Weiterführung unserer früheren Arbeiten versuchten wir nun, einen Strukturbeweis für das 2-Amino- und die 2-Alkyl(Aryl)amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazine<sup>3,5)</sup> zu erbringen. Als eine geeignete Methode hierfür erwies sich die Reaktion mit *p*-Nitrobenzaldehyd.

Beim Erhitzen äquimolekularer Mengen von 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>3)</sup> und *p*-Nitrobenzaldehyd in absol. Äthanol scheidet sich nach wenigen Minuten unter Schwefelwasserstoffentwicklung das  $\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon-semicarbazon (Ia) als gelbbrauner, kristalliner Niederschlag ab. In gleicher Weise erfolgen die Umsetzungen des 2-Methylamino-, 2-Äthylamino- und 2-Phenylamino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazins<sup>5)</sup> mit *p*-Nitrobenzaldehyd zu  $\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon-4-methyl- (Ib), -4-äthyl- (Ic) und -4-phenyl-semicarbazon (Id).

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diplomarb. K.-D. AHLERS, Univ. Greifswald 1960.

<sup>2)</sup> H. BEYER, W. LÄSSIG und E. BULKA, Chem. Ber. **87**, 1385 [1954]; H. BEYER, CH. BISCHOFF und G. WOLTER, ebenda **89**, 1095 [1956].

<sup>3)</sup> P. K. BOSE, J. Indian chem. Soc. **1**, 56 [1924]; H. BEYER und G. RUHLIG, Chem. Ber. **89**, 107 [1956].

<sup>4)</sup> H. BEYER und H. J. HAASE, Chem. Ber. **89**, 2777 [1956].

<sup>5)</sup> P. K. BOSE, J. Indian chem. Soc. **2**, 95 [1925].

Die Struktur der Semicarbazone ließ sich durch Hydrolyse mit Salzsäure beweisen. Hierbei bilden sich neben dem bekannten  $\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon (II) (4-Nitro-chalkon)<sup>6,7)</sup> die entsprechenden Semicarbazide. Bei der Spaltung von Ia und d konnten diese in Form ihrer *p*-Nitrobenzal-Derivate IIIa und d isoliert werden. IIIa<sup>8)</sup> und d sind identisch mit den durch direkte Kondensation aus *p*-Nitrobenzaldehyd mit Semicarbazid bzw. 4-Phenyl-semicarbazid erhaltenen Verbindungen.

Ia ist von R. SORGE<sup>6)</sup> mit Schmp. 178–179° beschrieben, während unsere Verbindung bei 226° schmilzt. Bei der Nacharbeitung konnten wir die Angaben von SORGE jedoch nicht bestätigen. Vielmehr schmilzt das durch Kondensation äquimolekularer Mengen 4-Nitro-chalkon und Semicarbazid-hydrochlorid in Äthanol erhaltene Semicarbazon von II bei 226°. Die Eigenschaften, der Misch-Schmelzpunkt und die IR-Spektren beweisen die Identität mit unserem aus der Reaktion isolierten Produkt.

Die gelben 4-Nitro-chalkon-semicarbazone Ia–d fallen mehr oder weniger mit roten Kristallen durchsetzt an, die sich in den Schmelzpunkten nur wenig von den gelben unterscheiden. Beim Umkristallisieren aus Dioxan gehen die roten in die gelben Kristalle über. Offenbar handelt es sich hierbei um polymorphe Verbindungen, deren Bildung bei der Stoffklasse der Chalkone begünstigt ist<sup>9)</sup>.

Während die bisher an 1.3.4-Thiodiazinen beobachteten Entschwefelungen zu Pyrazol-Derivaten führten<sup>10)</sup>, liegt hier eine völlig neuartige Reaktion vor. Für die Pyrazolbildung wird der Einfluß der Substituenten in 2- oder 6-Stellung des Thiodiazinringes verantwortlich gemacht. Auch in diesem Fall möchten wir die Substitution in 6-Stellung als reaktionsauslösenden Faktor ansehen und den Ablauf in der Weise deuten, daß der *p*-Nitrobenzaldehyd zunächst mit der Methylengruppe in 6-Stellung des Thiodiazinringes kondensiert. Durch den +E-Effekt des *p*-Nitrobenzalrestes wird die Stabilität des Ringes stark herabgesetzt, so daß das bei der Kondensation freiwerdende Wasser eine Hydrolyse in 1.2-Stellung bewirkt. Anschließend stabilisiert sich das entstehende ringoffene Produkt unter Protonenwanderung zum entsprechenden Semicarbazon, aus dem dann bei gleichzeitiger Aufnahme von zwei H-Atomen Schwefelwasserstoff abgespalten wird. Die reduzierende Wirkung dürfte auf das als Lösungsmittel vorhandene Äthanol zurückzuführen sein.

Die Annahme einer Ringöffnung in 1.2-Stellung und die dabei einsetzende Eliminierung der Mercaptogruppe wird durch die Tatsache gestützt, daß das 4-Nitro-chalkon (II) mit Thiosemicarbazid in Äthanol. Lösung glatt das beständige, orangefarbene  $\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon-thiosemicarbazon (IV) bildet. Demnach kann die Reaktion primär nicht über die Thiosemicarbazone von II verlaufen und der Schwefel erst anschließend ausgetauscht werden.

6) Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1068 [1902].

7) H. WIELAND, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 1149 [1904].

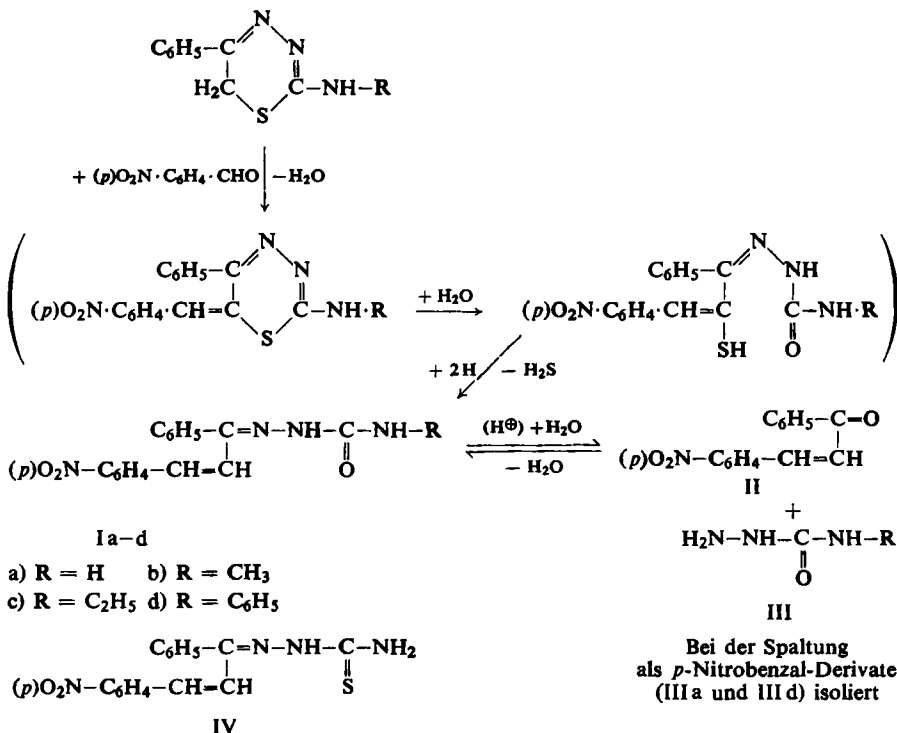
8) a) J. THIELE und O. STANGE, Liebigs Ann. Chem. 283, 26 [1894]; H. D. LAW und F. M. PERKIN, J. chem. Soc. [London] 93, 1635 [1908]. b) J. A. R. HENDERSON und J. M. HEILBRON, ebenda 107, 1750 [1915].

9) Vgl. C. WEYGAND, Liebigs Ann. Chem. 472, 143 [1929] und Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 2603 [1929]; J. M. HEILBRON und F. J. WILSON, J. chem. Soc. [London] 101, 1482 [1912].

10) J. SANDSTRÖM, Ark. Kemi 8, 523 [1955]; H. BEYER und G. WOLTER, Chem. Ber. 89, 1652 [1956]; H. BEYER, G. WOLTER und H. LEMKE, ebenda 89, 2550 [1956]; H. BEYER, E. BULKA und F. W. BECKHAUS, ebenda 92, 2593 [1959]; J. SANDSTRÖM, Ark. Kemi 15, 195 [1960].

Die von uns aufgefundene Umsetzung spricht gegen eine Formulierung der 1.3.4-Thiodiazine in der 4H-Form und ist ein weiterer Hinweis dafür, daß sie als cyclische Hydrazone mit einer C=N-Doppelbindung in 4.5-Stellung vorliegen.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.



#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE <sup>11)</sup>

*ω*-[4-Nitro-benzal]-acetophenon-semicarbazon (Ia): a) 9.6 g (0.05 Mol) 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>3)</sup> und 7.6 g (0.05 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden in je 50 ccm absol. Äthanol heiß gelöst und nach dem Zusammenfügen unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelbraun, und es setzt eine H<sub>2</sub>S-Entwicklung ein. Nach 3–5 Min. scheidet sich ein brauner Kristallbrei ab, der mit kleinen, roten Kristallen vermennt ist. Erhitzt man länger als 10 Min., so tritt Verharzung ein; dagegen steigt die Ausb. bei mehr-tägigem Stehenlassen der erkalteten Lösung noch wesentlich an. Das Rohprodukt wird nach 2 Tagen abgesaugt, bei Raumtemperatur mit Schwefelkohlenstoff digeriert, um Spuren von elementarem Schwefel zu entfernen, und mit Äther und Äthanol nachgewaschen. Ausb. 11 g (71 % d. Th.). Aus Dioxan umkristallisiert, erhält man gelbe, rechteckige Blättchen vom Schmp. 226°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (310.3) Ber. C 61.93 H 4.54 N 18.06 Gef. C 61.93 H 4.85 N 18.16

<sup>11)</sup> Sämtliche Schmp. sind unkorrigiert.

b) 2.5 g (0.01 Mol) *II* und 1.1 g (0.01 Mol) *Semicarbazid-hydrochlorid* erwärmt man in 25 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Bereits in der Hitze fällt ein gelber Niederschlag aus. Ausb. 2.9 g (93 % d. Th.). Gelbe Blättchen (aus Dioxan), Schmp. 226°.

Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression.

*ω*-[4-Nitro-benzal]-acetophenon-4-methyl-semicarbazon (*Ib*): 10.3 g (0.05 Mol) 2-Methyl-amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>5)</sup> und 7.6 g (0.05 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden wie bei *Ia* umgesetzt. Nach 40 Min. fällt ein orangefarbener, mit geringen Mengen roter Kristalle durchsetzter Niederschlag aus. Man erhitzt noch weitere 5 Min. und arbeitet wie bei *Ia* auf. Ausb. 12.5 g (77 % d. Th.). Zitronengelbe Nadeln (aus Dioxan), Schmp. 221°.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (324.4) Ber. C 62.94 H 4.97 N 17.28 Gef. C 63.03 H 5.01 N 17.20

*ω*-[4-Nitro-benzal]-acetophenon-4-äthyl-semicarbazon (*Ic*): 11 g (0.05 Mol) 2-Äthylamino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>5)</sup> und 7.6 g (0.05 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden in 100 ccm absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung nimmt eine tiefrote Farbe an; während des Siedens beobachtet man eine starke H<sub>2</sub>S-Entwicklung. Nach 5 Min. scheidet sich ein orangefarbener Niederschlag ab. Man erhitzt noch 15 Min. weiter und arbeitet dann wie bei *Ia* auf. Ausb. 14.5 g (86 % d. Th.). Gelborangefarbene, unregelmäßige Plättchen (aus Dioxan), Schmp. 228°.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (338.4) Ber. C 63.89 H 5.36 N 16.56 Gef. C 63.52 H 5.37 N 16.56

*ω*-[4-Nitro-benzal]-acetophenon-4-phenyl-semicarbazon (*Id*): a) 2.7 g (0.01 Mol) 2-Phenyl-amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin<sup>5)</sup> und 1.5 g (0.01 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd erhitzt man in 50 ccm absol. Äthanol 3–4 Stdn. unter Rückfluß. Nach 20 Min. färbt sich die Lösung rot, und es beginnt eine starke H<sub>2</sub>S-Entwicklung. Allmählich fallen gelbe Kristalle aus, die nach dem Erkalten abgesaugt und wie bei *Ia* aufgearbeitet werden. Ausb. 2.3 g (60 % d. Th.). Gelbe Stäbchen (aus Dioxan), Schmp. 234°.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (386.4) Ber. C 68.38 H 4.69 N 14.50 Gef. C 68.19 H 4.78 N 14.63

b) 1.3 g (0.005 Mol) *II* und 0.9 g (0.005 Mol) 4-Phenyl-semicarbazid-hydrochlorid werden in 25 ccm Äthanol 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Hierbei bildet sich ein gelber Niederschlag. Ausb. 1.7 g (88 % d. Th.). Mit Benzol ausgekocht und aus Dioxan umkristallisiert, gelbe Stäbchen, Schmp. 234°.

Der Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung zeigt keine Depression.

*ω*-[4-Nitro-benzal]-acetophenon (*II*): a) 3.1 g (0.01 Mol) *Ia* werden in 15 ccm verd. Salzsäure 15 Min. erwärmt. Unter heftigem Aufschäumen hellt sich die Lösung auf. Den in der Kälte ausgefallenen Niederschlag saugt man ab und kristallisiert ihn nach dem Trocknen mehrmals unter Zusatz von Aktivkohle aus Benzol um. Ausb. 1.6 g (63 % d. Th.). Hellgelbe Tafeln, Schmp. 162°.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (253.3) Ber. C 71.15 H 4.38 N 5.53 Gef. C 70.90 H 4.14 N 5.61

b) 1.6 g (0.005 Mol) *Ib* erwärmt man 10 Min. in 10 ccm verd. Salzsäure und arbeitet, wie unter a) beschrieben, auf. Ausb. 0.7 g (55 % d. Th.). Hellgelbe Tafeln, Schmp. 162–163°.

c) 1.7 g (0.005 Mol) *Ic* werden wie unter b) behandelt. Ausb. 0.8 g (63 % d. Th.). Hellgelbe Tafeln, Schmp. 162°.

d) 1.9 g (0.005 Mol) *Id* werden entsprechend der Vorschrift unter a) umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.7 g (55 % d. Th.). Hellgelbe Tafeln, Schmp. 162–163°.

Die Misch-Schmp. der nach a), b), c) und d) erhaltenen Substanzen mit dem nach R. SORGE<sup>6)</sup> dargestellten 4-Nitro-chalkon zeigen keine Depression.

*p*-Nitrobenzaldehyd-semicarbazon (*IIIa*): 6.2 g (0.01 Mol) *Ia* und 3 g (0.02 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden in 20 ccm verd. Salzsäure 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das dabei gebildete 4-Nitro-chalkon (*II*) saugt man heiß ab und neutralisiert das Filtrat nach dem Abkühlen mit Natriumcarbonat. Es scheidet sich ein voluminöser Niederschlag ab, der in heißem Äthanol gelöst wird. Man filtriert die Lösung und versetzt mit Wasser. Nach 1 stdg. Stehenlassen scheiden sich feine, gelbe Nadeln ab. Ausb. 3.2 g (73% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol schmelzen sie bei 210°.

$C_8H_8N_4O_3$  (208.2) Ber. N 26.92 Gef. N 27.13

Der Misch-Schmp. mit der nach THIELE und STANGE dargestellten Verbindung<sup>8b)</sup> zeigt keine Depression.

*p*-Nitrobenzaldehyd-4-phenyl-semicarbazon (*III d*): a) 1.3 g (0.0033 Mol) *Id* und 0.5 g (0.0033 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden in 20 ccm verd. Salzsäure etwa 15 Min. zum Sieden erhitzt. Man saugt heiß vom ausgeschiedenen 4-Nitro-chalkon (*II*) ab. Beim Erkalten fällt aus dem Filtrat ein gelber Niederschlag aus. Ausb. 0.6 g (64% d. Th.). Hellgelbe, glänzende Plättchen (aus Pyridin), Schmp. 298° (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_4O_3$  (284.3) Ber. N 19.71 Gef. N 19.51

b) 1.5 g (0.01 Mol) 4-Phenyl-semicarbazid und 1.5 g (0.01 Mol) *p*-Nitrobenzaldehyd werden in 25 ccm 80-proz. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Bereits in der Hitze scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der nach dem Abkühlen abgesaugt wird. Ausb. 2.5 g (88% d. Th.). Hellgelbe, glänzende Plättchen (aus Pyridin), Schmp. 298° (Zers.).

Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression.

$\omega$ -[4-Nitro-benzal]-acetophenon-thiosemicarbazon (*IV*): 2.5 g (0.01 Mol) *II* werden mit 0.9 g (0.01 Mol) Thiosemicarbazid in 30 ccm Äthanol unter Zusatz von 0.5 ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird heiß filtriert, in der Kälte scheidet sich ein gelborangefarbener Niederschlag ab. Ausb. 2.9 g (89% d. Th.). Orangefarbene, schräg abgeschnittene Säulen (aus Propanol) vom Schmp. 189°.

$C_{16}H_{14}N_4O_2S$  (326.4) Ber. N 17.17 S 9.82 Gef. N 16.91 S 9.59