

EHRENFRIED BULKA, HANS BEYER und HELMUT ZÖLLNER¹⁾

Darstellung von 2-Amino- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolinen

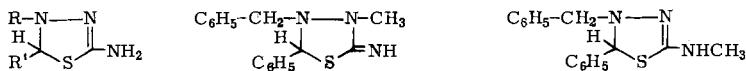
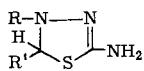
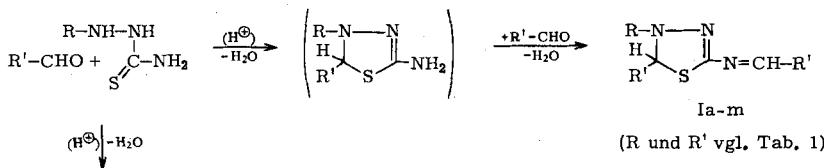
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald
und der Universitätskinderklinik Greifswald

(Eingegangen am 23. März 1963)

Die Kondensation von in 1-Stellung monosubstituierten Thiosemicarbaziden mit aromatischen Aldehyden führt in Abhängigkeit vom Substituenten und vom angewandten Aldehyd entweder zu 2-Amino- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolinen oder zu deren Azomethin-Derivaten.

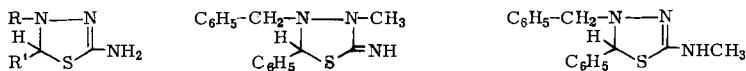
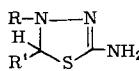
Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Cyclisierung von in 1-Stellung monosubstituierten Thiosemicarbaziden mit geeigneten Reaktionspartnern²⁾ wandten wir uns deren Verhalten gegenüber aromatischen Aldehyden zu. Aus der Literatur ist bekannt, daß bei Ringschlußreaktionen an Verbindungen mit der Struktur R—NH—NH—C(=S)—R' eine ausgeprägte Tendenz besteht, den Schwefel in den Ring einzubauen. So konnten z. B. aus Thiosäurehydraziden und 1,4-disubstituierten Thiosemicarbaziden mit Aldehyden oder Ketonen bei Gegenwart von H⁺-Ionen Derivate des Δ^2 -1,3,4-Thiodiazolins dargestellt werden³⁾. Auch im vorliegenden Fall war mit der Bildung derartiger Verbindungen zu rechnen, die uns als Ausgangsmaterial für physiologisch wirksame Verbindungen interessierten.

Zunächst wurde das 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit *p*-Nitro-benzaldehyd in 96-proz. Äthanol erhitzt. Dabei resultierte das 2-[*p*-Nitro-benzalamino]-4-phenyl-5-[*p*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Ia). Unter geringer Variation der Versuchsbedingungen wurden außer 1-Phenyl-thiosemicarbazid das 1-[*p*-Nitro-phenyl]-, 1-Benzyl- und 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid mit Benzaldehyd, *o*- und *p*-Nitro-, 2,4-Dinitro- und *p*-Chlor-benzaldehyd umgesetzt und so die entsprechenden Δ^2 -1,3,4-Thiodiazolin-Derivate I b—m (vgl. Tab. 1) erhalten.

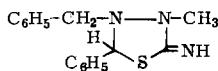


Ia-m

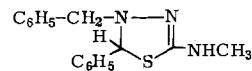
(R und R' vgl. Tab. 1)



IIa-s



III



IV

(R und R' vgl. Tab. 2)

1) Vgl. H. ZÖLLNER, Dissertat., Univ. Greifswald 1962.

2) E. BULKA, H. BEYER und H. ZÖLLNER, Chem. Ber. **96**, 1986 [1963].

3) M. BUSCH, J. prakt. Chem. [2] **124**, 301 [1930]; L. L. BAMBAS, „Five-membered heterocyclic compounds with nitrogen and sulfur or nitrogen, sulfur, and oxygen (except thiophene)“, S. 89, Interscience Publishers, Inc., New York 1952.

Bemerkenswert ist bei diesen Umsetzungen, daß trotz des ursprünglich angewandten Molverhältnisses (Thiosemicarbazid : Aldehyd = 1 : 1) die Ausgangskomponenten im Molverhältnis 1 : 2 reagierten, ohne daß sich die Stufe der 2-Amino- Δ^2 -1.3.4-

Tab. 1. 2-Benzalamino- Δ^2 -1.3.4-thiodiazoline Ia–m



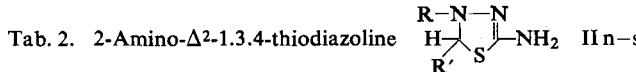
Nr.	Δ^2 -1.3.4-thiodiazolin	R	R'
Ia	2-[<i>p</i> -Nitro-benzalaminol]-4-phenyl-5-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)
Ib	2-[<i>o</i> -Nitro-benzalaminol]-4-phenyl-5-[<i>o</i> -nitro-phenyl]-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>o</i>)
Ic	2-[2.4-Dinitro-benzalaminol]-4-phenyl-5-[2.4-dinitro-phenyl]-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ (2.4)
Id	2-Benzalamino-4.5-diphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
Ie	2-[<i>p</i> -Chlor-benzalaminol]-4-phenyl-5-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —Cl(<i>p</i>)
If	2-[<i>p</i> -Nitro-benzalaminol]-4.5-bis-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)
Ig	2-Benzalamino-4-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-5-phenyl-	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)	C ₆ H ₅
Ih	2-[<i>p</i> -Nitro-benzalaminol]-4-benzyl-5-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-	CH ₂ —C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)
Ii	2-[<i>o</i> -Nitro-benzalaminol]-4-benzyl-5-[<i>o</i> -nitro-phenyl]-	CH ₂ —C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>o</i>)
Ik	2-[<i>p</i> -Chlor-benzalaminol]-4-benzyl-5-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-	CH ₂ —C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —Cl(<i>p</i>)
Il	2-[<i>p</i> -Nitro-benzalaminol]-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-	CH(CH ₃)—C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)
Im	2-[<i>o</i> -Nitro-benzalaminol]-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[<i>o</i> -nitro-phenyl]-	CH(CH ₃)—C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>o</i>)

thiodiazoline absangen ließ. Der Überschuß an dem entsprechenden Thiosemicarbazid konnte dabei wieder zurückgewonnen werden. Im folgenden wurde daher von vornherein ein Molverhältnis von 1 : 2 gewählt. Darüber hinaus erwies es sich als günstig, den Ansätzen einerseits einige Tropfen konz. Salzsäure hinzuzufügen, da diese die Reaktion katalysiert, und andererseits die Reaktionspartner anstatt unter Rückfluß zu erhitzen, längere Zeit (bis zu einigen Wochen) bei Raumtemperatur stehenzulassen oder allenfalls mit wenig Äthanol unter Zugabe einiger Tropfen konz. Salzsäure auf 50° zu erwärmen. Die Ausbeuten liegen dann bei 70–90% d. Th.

Die Verbindungen Ia–m sind teilweise tiefrot und so schwach basisch, daß sie keine stabilen Hydrochloride mehr zu bilden vermögen. In kalten Alkalien sind sie unlöslich, werden aber in der Hitze zersetzt. Beim Erhitzen des 2-[*p*-Nitro-benzalaminol]-4-benzyl-5-[*p*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1.3.4-thiodiazolins (Ih) mit Phenylhydrazin in Äthanol ließ sich nur das *p*-Nitro-benzaldehyd-phenylhydrazon isolieren. Hierbei dürfte zunächst ein Zerfall von Ih in die Ausgangskomponenten erfolgen und sich anschließend der *p*-Nitro-benzaldehyd mit Phenylhydrazin zum Hydrazon umsetzen.

Eine Abweichung von dem angegebenen Schema tritt lediglich bei den Umsetzungen von 1-Benzyl- und 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid mit Benzaldehyd, *p*-Methoxy- und *p*-Isopropyl-benzaldehyd auf. Hierbei bleibt die Reaktion auf der

Stufe der 2-Amino- Δ^2 -1,3,4-thiodiazoline II n-s stehen (vgl. Tab. 2), d. h., das Thiosemicarbazid und der Aldehyd reagieren im Molverhältnis 1:1. Selbst ein größerer Überschuß an Aldehyd führt nicht zur Azomethinbildung; desgleichen hatten Versuche, durch nachträgliche Einwirkung der Aldehyde auf II n-s zu Azomethinen



Nr.	Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin	R	R'
II n	2-Amino-4-benzyl-5-phenyl-	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
II o	2-Amino-4-benzyl-5-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)
II p	2-Amino-4-benzyl-5-[<i>p</i> -isopropyl-phenyl]-	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂ (<i>p</i>)
II q	2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-phenyl-	CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
II r	2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-	CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)
II s	2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[<i>p</i> -isopropyl-phenyl]-	CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂ (<i>p</i>)

vom Typ I zu gelangen, keinen Erfolg. Obwohl hierbei entsprechende farbige Verbindungen aufraten, waren diese nicht analysenrein zu erhalten, da offenbar beim Umkristallisieren teilweise wieder Spaltung erfolgt.

Die 2-Amino- Δ^2 -1,3,4-thiodiazoline II n-s sind farblose Verbindungen und gegen Säuren beständig, bilden aber keine Salze. Sie dürften z. T. in der tautomeren 2-Imino-1,3,4-thiodiazolidin-Form vorliegen. Beim Erhitzen mit Acetanhydrid erhält man Diacetylverbindungen, wie am Beispiel von II n und II p gezeigt wurde.

Bei der Methylierung von II n mit Methyljodid in 96-proz. siedendem Äthanol entsteht das Hydrojodid des 2-Imino-3-methyl-4-benzyl-5-phenyl-1,3,4-thiodiazolins (III). Der Eintritt der Methylgruppe in 3-Stellung ist wahrscheinlich, da es uns gelang, das noch mögliche isomere 2-Methylamino-Derivat IV auf anderem Wege aus 1-Benzyl-4-methyl-thiosemicarbazid darzustellen. Zu diesem Zweck wurde das Benzaldehyd-[4-methyl-thiosemicarbazone] analog dem Benzaldehyd-thiosemicarbazone⁴⁾ mit Natriumamalgam zu 1-Benzyl-4-methyl-thiosemicarbazid reduziert. Bei dessen Umsetzung mit Benzaldehyd unter den oben angegebenen Bedingungen bildete sich das 2-Methylamino-4-benzyl-5-phenyl- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (IV), in dem die Stellung der Methylgruppe durch die Synthese eindeutig festgelegt ist. Der Vergleich der Schmelzpunkte und der IR-Spektren ergab, daß III und IV nicht identisch sind.

Dem Direktor der Universitätskinderklinik, Herrn Prof. Dr. H. BRIEGER, möchten wir auch an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung des einen von uns (H. Z.) bei der Durchführung der Arbeit bestens danken.

⁴⁾ E. HOGGARTH und E. H. P. YOUNG, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1582; vgl. auch Engl. Pat. 664 468, C. A. **47**, 608h [1953]; Dtsch. Bundes-Pat. 824 057, C. A. **49**, 6997i [1955].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-[p-Nitro-benzalamino]-4-phenyl-5-[p-nitro-phenyl]-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (Ia): 1.67 g (0.01 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* werden mit 3.0 g (0.02 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* in 40 ccm Äthanol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein roter Kristallbrei ab. Ausb. 3.7 g (85 % d. Th.). Er wird mit Chloroform extrahiert und die Lösung zur Trockne eingedampft. Rote Stäbchen (aus Pyridin/Wasser) vom Schmp. 209–210°.

C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₄ S (433.4)	Ber. C 58.19 H 3.49 N 16.16 S 7.40
	Gef. C 58.13 H 3.57 N 16.38 S 7.68

2-[o-Nitro-benzalamino]-4-phenyl-5-[o-nitro-phenyl]-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (Ib): 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* werden mit 9.7 g (0.064 Mol) *o-Nitro-benzaldehyd* in 40 ccm Äthanol unter Zusatz von 4 Tropfen konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich rote Kristalle ab. Ausb. 1.7 g (13 % d. Th.). Rote Nadeln mit grünem Oberflächenglanz (aus n-Butanol) vom Schmp. 189°.

C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₄ S (433.4)	Ber. C 58.19 H 3.49 N 16.16 S 7.40
	Gef. C 57.99 H 3.60 N 16.06 S 7.66

2-[2,4-Dinitro-benzalamino]-4-phenyl-5-[2,4-dinitro-phenyl]-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (Ic): 3.34 g (0.02 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* werden mit 8.2 g (0.042 Mol) *2,4-Dinitro-benzaldehyd* in 30 ccm Äthanol unter Zusatz von einem Tropfen konz. Salzsäure bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach einigen Tagen wird das rote Reaktionsgemisch abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Ausb. 7.8 g (76 % d. Th.). Dunkelrote Nadeln mit grünem Oberflächenglanz (aus Toluol) vom Schmp. 222–223°.

C ₂₁ H ₁₃ N ₇ O ₈ S (511.4)	Ber. N 19.17 S 6.27	Gef. N 18.95 S 6.41
---	---------------------	---------------------

2-Benzalamino-4,5-diphenyl-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (Id): 3.34 g (0.02 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* werden mit 4.3 g (0.04 Mol) frisch destilliertem *Benzaldehyd* und 2 Tropfen konz. Salzsäure 3 Stdn. ohne Lösungsmittel auf 50° erwärmt. Es entsteht ein roter Kristallbrei, der mit Benzol und Äthanol ausgekocht wird. Ausb. 6.5 g (95 % d. Th.). Orangerote Blättchen (aus n-Butanol) vom Schmp. 183–184°.

C ₂₁ H ₁₇ N ₃ S (343.4)	Ber. C 73.44 H 4.99 N 12.24 S 9.33
	Gef. C 73.30 H 4.93 N 12.38 S 9.48

2-[p-Chlor-benzalamino]-4-phenyl-5-[p-chlor-phenyl]-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (Ie): 5.0 g (0.03 Mol) *1-Phenyl-thiosemicarbazid* und 8.7 g (0.062 Mol) *p-Chlor-benzaldehyd* werden in 10 ccm Äthanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Es bildet sich ein orangegelber Kristallbrei, der mit 50 ccm Äthanol versetzt und kurz aufgekocht wird. Nach dem Abkühlen saugt man den ausgeschiedenen Niederschlag ab und wäscht mit wenig Äthanol. Ausb. 10.5 g (85 % d. Th.). Gelbe Stäbchen (aus Toluol) vom Schmp. 186–187°.

C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ S (412.3)	Ber. C 61.17 H 3.67 N 10.19	Gef. C 60.88 H 3.45 N 10.08
--	-----------------------------	-----------------------------

2-[p-Nitro-benzalamino]-4,5-bis-[p-nitro-phenyl]-Δ₂-1,3,4-thiodiazolin (If): 6.37 g (0.03 Mol) *1-[p-Nitro-phenyl]-thiosemicarbazid*⁵⁾ und 10.6 g (0.07 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* werden in 25 ccm Äthanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure 10 Tage auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der rote Kristallbrei abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Ausb. 11.5 g (80 % d. Th.). Kleine, rote Nadeln (aus Dimethylformamid/Wasser) vom Schmp. 254° (Zers.).

C ₂₁ H ₁₄ N ₆ O ₆ S (478.4)	Ber. C 52.72 H 2.95 N 17.57	Gef. C 52.80 H 2.92 N 17.67
---	-----------------------------	-----------------------------

⁵⁾ Vgl. M. ZIMMERMANN, Diplomarb., Univ. Greifswald 1956.

2-Benzalamino-4-[*p*-nitro-phenyl]-5-phenyl- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Ig): 6.37 g (0.03 Mol) 1-[*p*-Nitro-phenyl]-thiosemicarbazid werden mit 7.43 g (0.07 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 25 ccm Äthanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure 3 Tage auf 50° erwärmt und filtriert. Nach dem Abkühlen saugt man den roten Kristallbrei ab und wäscht mit Äthanol nach. Ausb. 10.4 g (89% d. Th.). Rote, glitzernde Blättchen (aus n-Butanol) vom Schmp. 217–218° (Zers.).

C₂₁H₁₆N₄O₂S (388.4) Ber. C 64.93 H 4.15 N 14.43 S 8.25
Gef. C 64.81 H 4.31 N 14.25 S 8.50

2-[*p*-Nitro-benzalamino]-4-benzyl-5-[*p*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Ih): 3.62 g (0.02 Mol) 1-Benzyl-thiosemicarbazid⁴⁾ und 6.04 g (0.04 Mol) *p*-Nitro-benzaldehyd werden in 30 ccm Äthanol unter Zusatz von einem Tropfen konz. Salzsäure 3 Stdn. auf 50° erhitzt. Hierbei erfolgt zunächst Lösung, und die Farbe schlägt über Gelb nach Rot um. Nach mehrtägigem Stehenlassen scheidet sich ein rotes Öl aus, das bald fest wird. Ausb. 4.7 g (53% d. Th.). Rote, glänzende Blättchen (aus Äthanol) vom Schmp. 173° (Zers.).

C₂₂H₁₇N₅O₄S (447.5) Ber. C 59.05 H 3.83 N 15.65 S 7.17
Gef. C 59.14 H 3.80 N 15.78 S 7.39

2-[*o*-Nitro-benzalamino]-4-benzyl-5-[*o*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Ii): 3.62 g (0.02 Mol) 1-Benzyl-thiosemicarbazid werden mit 6.04 g (0.04 Mol) *o*-Nitro-benzaldehyd in 30 ccm Äthanol unter Zusatz von einem Tropfen konz. Salzsäure zunächst 3 Tage auf 40° erwärmt. Die rote Lösung lässt man dann einige Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei langsam ein krist. Niederschlag ausfällt. Ausb. 3.0 g (34% d. Th.). Rote Prismen (aus Essigester oder n-Butanol) vom Schmp. 148° (Zers.).

C₂₂H₁₇N₅O₄S (447.5) Ber. C 59.05 H 3.83 N 15.65 S 7.17
Gef. C 58.94 H 4.21 N 15.47 S 7.13

2-[*p*-Chlor-benzalamino]-4-benzyl-5-[*p*-chlor-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Ik): 5.43 g (0.03 Mol) 1-Benzyl-thiosemicarbazid und 8.43 g (0.062 Mol) *p*-Chlor-benzaldehyd werden in 10 ccm Äthanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure kurze Zeit auf 60° erwärmt und eine Woche stehengelassen. Aus der Lösung kristallisiert eine gelbe Substanz aus, die abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen wird. Ausb. 8.5 g (67% d. Th.). Blaßgelbe Prismen (aus Methylglykol) vom Schmp. 198–200° (Zers.).

C₂₂H₁₇Cl₂N₃S (426.4) Ber. N 9.86 Gef. N 9.99

2-[*p*-Nitro-benzalamino]-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[*p*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Il): 5.86 g (0.03 Mol) 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid⁴⁾ und 10.58 g (0.07 Mol) *p*-Nitro-benzaldehyd werden in 45 ccm Äthanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Hierbei bildet sich ein hellroter Kristallbrei. Ausb. 13.0 g (94% d. Th.). Rote Prismen (aus Toluol) vom Schmp. 167–168°.

C₂₃H₁₉N₅O₄S (461.5) Ber. C 59.86 H 4.15 N 15.18 S 6.95
Gef. C 60.02 H 4.10 N 15.47 S 6.99

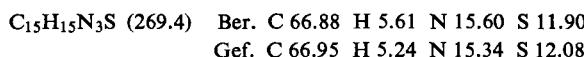
2-[*o*-Nitro-benzalamino]-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[*o*-nitro-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (Im): 5.86 g (0.03 Mol) 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid werden mit 10.6 g (0.07 Mol) *o*-Nitro-benzaldehyd unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure in 45 ccm Äthanol eine Woche bei Raumtemperatur stehengelassen. Von Zeit zu Zeit wird umgeschüttelt. Die Farbe des Reaktionsgemisches wechselt rasch von Gelb über Orange nach Rot. Der entstandene Kristallbrei wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 11.8 g (85% d. Th.). Rote Blättchen (aus Toluol) vom Schmp. 166–167°.

C₂₃H₁₉N₅O₄S (461.5) Ber. C 59.86 H 4.15 N 15.18 S 6.95
Gef. C 60.19 H 4.11 N 15.18 S 6.76

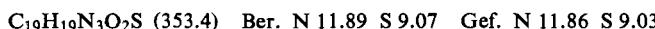
p-Nitro-benzaldehyd-phenylhydrazone: 4.47 g (0.01 Mol) *Ih* und 2.7 g (0.025 Mol) *Phenylhydrazin* werden in 50 ccm Äthanol 10 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. In der Kälte kristallisiert eine dunkelrote Substanz aus. Ausb. 4.23 g (88 % d. Th.). Aus Äthanol erhält man derbe Nadeln vom Schmp. 159°, die auf Grund der Farbe, Kristallform, Schmp. und Misch-Schmp. sowie IR-Spektrum mit dem in der Literatur⁶⁾ beschriebenen Produkt identisch sind.



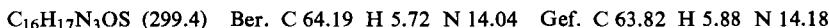
2-Amino-4-benzyl-5-phenyl-Δ²-1,3,4-thiodiazolin (II_n): 5.43 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 7.42 g (0.07 Mol) frisch destillierter *Benzaldehyd* und 3 Tropfen konz. Salzsäure werden in 15 ccm Äthanol 3 Tage auf 40° erwärmt und anschließend 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Ausb. 6.95 g (86 % d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 209°.



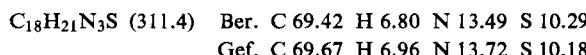
Diacetylverbindung: 2.7 g (0.01 Mol) *II_n* werden mit 12 ccm *Acetanhydrid* übergossen und 30 Min. im Ölbad auf 130° erhitzt. Es bildet sich eine gelbe Lösung. Nach Stehenlassen bei 0° erhält man durch Anreiben einen krist. Niederschlag, der abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen wird. Ausb. 2.9 g (82 % d. Th.). Farblose Rhomboeder (aus Methanol) vom Schmp. 141°.



2-Amino-4-benzyl-5-[p-methoxy-phenyl]-Δ²-1,3,4-thiodiazolin (II_o): 3.62 g (0.02 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid*, 5.45 g (0.04 Mol) *p-Methoxy-benzaldehyd* und 2 Tropfen konz. Salzsäure werden in 15 ccm Äthanol eine Woche auf 50° erhitzt. Der gelbliche Kristallbrei wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Ausb. 4.2 g (70 % d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 184°.



2-Amino-4-benzyl-5-[p-isopropyl-phenyl]-Δ²-1,3,4-thiodiazolin (II_p): 5.43 g (0.03 Mol) *1-Benzyl-thiosemicarbazid* und 8.9 g (0.06 Mol) *p-Isopropyl-benzaldehyd* lässt man einige Tage bei Raumtemperatur stehen. Es bildet sich eine viskose Flüssigkeit, zu der man 20 ccm Äthanol und einen Tropfen konz. Salzsäure gibt. Danach wird einen Tag auf 50° erwärmt. Die farblosen Kristalle saugt man in der Kälte ab und wäscht mit wenig Methanol. Ausb. 7.5 g (80 % d. Th.). Farblose Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 174°.



Diacetylverbindung: 3.1 g (0.01 Mol) *II_p* werden mit 5 ccm *Acetanhydrid* 15 Min. auf 120° erhitzt. Aus der klaren Lösung kristallisiert in der Kälte ein farbloses Produkt aus. Ausb. 3.2 g (81 % d. Th.). Farblose Stäbchen (aus Methanol) vom Schmp. 118°.



2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-phenyl-Δ²-1,3,4-thiodiazolin (II_q): 3.92 g (0.02 Mol) *1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid* und 5.3 g (0.05 Mol) frisch destillierten *Benzaldehyd* versetzt man mit 3 Tropfen konz. Salzsäure und erhitzt in 10 ccm Äthanol eine Woche auf 50°. Das abgeschiedene gelbe Öl wird nach mehrtägigem Stehenlassen kristallin. Es wird abgesaugt und

⁶⁾ R. LEPETIT, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1338 [1887].

mit Äthanol gewaschen. Ausb. 5.5 g (97% d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 224°.

$C_{16}H_{17}N_3S$ (283.4) Ber. C 67.81 H 6.05 N 14.83 S 11.31
Gef. C 67.86 H 5.75 N 14.89 S 11.55

2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[p-methoxy-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (IIr): 5.86 g (0.03 Mol) 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid und 5.45 g (0.04 Mol) p-Methoxy-benzaldehyd werden unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure in 25 ccm Äthanol eine Woche auf 50° erwärmt. Nach anfänglicher Lösung scheidet sich bald ein farbloser Kristallbrei ab. Bei 0° wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 7.6 g (81% d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 176°.

$C_{17}H_{19}N_3OS$ (313.4) Ber. C 65.14 H 6.11 N 13.41 S 10.23
Gef. C 65.21 H 6.12 N 13.52 S 9.90

2-Amino-4-[1-phenyl-äthyl]-5-[p-isopropyl-phenyl]- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (IIs): 5.86 g (0.03 Mol) 1-[1-Phenyl-äthyl]-thiosemicarbazid und 5.93 g (0.04 Mol) p-Isopropyl-benzaldehyd werden mit 2 Tropfen konz. Salzsäure in 25 ccm Äthanol eine Woche auf 50° erhitzt. Aus der klaren Lösung scheiden sich farblose Kristalle ab. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 3.62 g (37% d. Th.). Farblose Blättchen (aus Äthanol) vom Schmp. 211—212° (Zers.).

$C_{19}H_{23}N_3S$ (325.5) Ber. C 70.11 H 7.12 N 12.91 S 9.85
Gef. C 69.98 H 7.08 N 13.04 S 9.84

2-Imino-3-methyl-4-benzyl-5-phenyl-1,3,4-thiodiazolidin-hydrojodid (entspr. III): 2.7 g (0.01 Mol) II_n und 1.7 g (0.012 Mol) Methyljodid werden in 50 ccm Methanol 90 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Aus der klaren Lösung scheiden sich in der Kälte farblose Kristalle ab, die an der Luft langsam gelb werden. Ausb. 3.6 g (87% d. Th.). Farblose, prismatische Säulen (aus Äthanol) vom Schmp. 170°.

$C_{16}H_{17}N_3S \cdot HJ$ (411.3) Ber. N 10.22 Gef. N 9.99

Freie Base (III): Man löst das Hydrojodid in Äthanol und versetzt die warme Lösung mit 3-proz. Natronlauge im Überschuß. Es wird rasch gekühlt, abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausb. quantitativ. Farblose Säulen (aus Äthanol) vom Schmp. 152°.

$C_{16}H_{17}N_3S$ (283.4) Ber. C 67.81 H 6.05 N 14.83 S 11.31
Gef. C 67.76 H 6.17 N 14.69 S 11.54

1-Benzyl-4-methyl-thiosemicarbazid: 58 g (0.3 Mol) Benzaldehyd-[4-methyl-thiosemicarbazid] erhitzt man in 900 ccm Äthanol und 150 ccm Wasser zum gelinden Sieden und gibt im Verlauf von 5 Stdn. unter Röhren 800 g 4-proz. Natriumamalgam zu. Man erhitzt anschließend noch 1 Stde., filtriert und neutralisiert mit Essigsäure. Es wird mit Wasser auf 2 l verdünnt und gekühlt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausb. 43 g (73% d. Th.). Aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 99°.

$C_9H_{13}N_3S$ (195.3) Ber. N 21.52 Gef. N 21.23

2-Methylamino-4-benzyl-5-phenyl- Δ^2 -1,3,4-thiodiazolin (IV): 5.86 g (0.03 Mol) 1-Benzyl-4-methyl-thiosemicarbazid werden in 15 ccm Äthanol unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure mit 4.25 g (0.04 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd 8 Tage auf 50° erwärmt. Die resultierende viskose Flüssigkeit wird gekühlt, wobei sich farblose Kristalle abscheiden, die mit Äthanol gewaschen werden. Ausb. 4.97 g (58% d. Th.). Farblose, glänzende Blättchen (aus Methanol) vom Schmp. 124—125°.

$C_{16}H_{17}N_3S$ (283.4) Ber. N 14.83 Gef. N 14.65