

Thiocarbamoyl- und Carbamoylderivate von 2-Amino-1-pyrrolinen als potentielle Antidiabetica¹

Über die Synthese von substituierten 2-Amino-1-pyrrolinen, 6. Mitt.²:

Von

W. Klötzer und R. Franzmair*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 16. Oktober 1970)

Synthesis of Substituted 2-Amino-1-pyrrolines, VI: Thiocarbamoyl and Carbamoyl Derivatives of 2-Amino-1-Pyrrolines as Potential Antidiabetics

Alkyl isothiocyanates and isocyanates react with 2-amino-pyrrolines in general to form 1-carbamoyl-2-iminopyrrolidines, which rearrange to the corresponding 2-carbamoyliminopyrrolidines (2-ureido-1-pyrrolines) when heated to 80° in an inert solvent (Table 2).

Direct substitution at the 2-imino nitrogen at 20° predominates with aryl isothiocyanates, aryl isocyanates and methoxymethyl isocyanate. Sterically hindered reactants also yield 2-imino substitution products directly.

1-Thiocarbamoyl and carbamoyl derivatives are also obtainable from 3-cyanopropyl isothiocyanates and isocyanates by cycloaddition with amines (Scheme 1).

While a controlled cleavage of H₂S from the 2-thiocarbamoylimino derivatives (Tables 2, 3) is not possible, the 1-thiocarbamoyl derivatives (Table 1) afford 3-cyanopropyl carbodiimides with loss of H₂S and ring opening (Scheme 1).

Alkylisothiocyanate und -cyanate reagieren mit 2-Aminopyrrolinen bei 20° im allgemeinen zu 1-Carbamoyl-2-iminopyrrolidinen, die durch Erwärmen im inerten Solvens auf 80° in die entsprechenden 2-Carbamoylimino-pyrrolidine (2-Ureido-1-pyrroline) umgelagert werden³ (Tab. 2).

* Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ Teile dieser Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen.

² 5. Mitt.: W. Klötzer, B. Schmidt und R. Franzmair, Mh. Chem. **102**, 635 (1971).

³ Ähnlich reagieren auch 2-Aminothiazolin und 2-Aminooxazoline⁴.

⁴ E. Fromm und Regine Kapeller-Adler, Ann. Chem. **467**, 240 (1928); D. L. Klayman, J. J. Maul und G. W. A. Milne, J. heterocycl. Chem. **5**, 517 (1968).

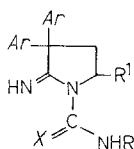
Überwiegend direkte Substitution am 2-Imino-N bei 20° erfolgt mit Arylsenfölen, Arylisocyanaten und Methoxymethylisocyanat. Auch sterisch gehinderte Reaktionspartner liefern direkt 2-Imino-Substitutionsprodukte (Tab. 3).

1-Thiocarbamoyl- und -carbamoylderivate sind auch aus 3-Cyanpropyliso-thiocyanaten und -cyanaten durch cyclisierende Addition mit Aminen zugänglich (Schema 1).

Während aus den 2-Thiocarbamoyliminoderivaten (Tab. 2, 3) keine gezielte H₂S-Abspaltung möglich ist, liefern die 1-Thiocarbamoylderivate (Tab. 1) unter H₂S-Abspaltung und Ringöffnung 3-Cyanpropylcarbodiimide (Schema 1).

In Tab. 1 sind die durch Addition von Alkylisothiocyanaten und Alkylisocyanaten an 2-Aminopyrroline bei max. 20° zugänglichen 1-(Alkylthiocarbamoyl)- und 1-(Alkylcarbamoyl)-2-iminopyrrolidine angeführt.

Tabelle 1

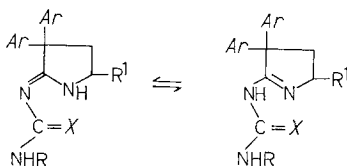


Nr	Ar	R¹	X	R	IR (KBr)	UV (C ₂ H ₅ OH)		Versuch
					λ C=N, μ	$\lambda_{\max}$ m μ	$\epsilon \cdot 10^3$	
1	C ₆ H ₅	CH ₃	S	CH ₂ OCH ₃	6.12	276	14.7	1
2	C ₆ H ₅	CH ₃	S	n-C ₄ H ₉	6.14	269	15.4	1
3	C ₆ H ₅	H	S	CH ₂ OCH ₃	6.11	273	17.4	1
4	C ₆ H ₅	CH ₃	S	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	6.13	271	14.7	1
5	C ₆ H ₅	H	S	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	6.12	267	15.1	1
6	C ₆ H ₅	CH ₃	S	CH ₂ COOC ₂ H ₅	6.11 5.76 (C=O)	272	14.2	1
7	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	S	CH ₂ OCH ₃	6.11	274	18.3	1
8	C ₆ H ₅	CH ₃	O	n-C ₄ H ₉	5.93	nichts über 210	—	2
9	C ₆ H ₅	H	O	n-C ₄ H ₉	5.95	nichts über 210	—	2

Durch 16stdg. Kochen der in Tab. 1 genannten Verbindungen in Benzol (Vers. 3), teilweise auch durch direktes Erhitzen der Komponenten in benzol. Lösung (bei 11 und 13) erhält man die in Tab. 2 angeführten 2-Alkyl-thiocarbamoylamino- und 2-Alkylcarbamoylamino-pyrroline. Die Umlagerung läßt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen (Vers. 3).

Im IR-Spektrum ist λ C=N wegen der bei den N²-Derivaten möglichen Konjugation gegenüber den 1-Derivaten deutlich bathochrom

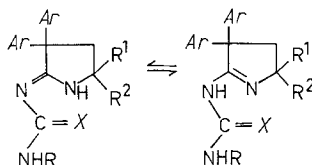
Tabelle 2



Nr	Ar	R ¹	X	R	IR (KBr) λ C=N	UV (Et OH)		Ver- such
						λ _{max} mμ	ε · 10 ³	
10	C ₆ H ₅	CH ₃	S	CH ₂ OCH ₃	6.22	271	16.1	3
11	C ₆ H ₅	CH ₃	S	n-C ₄ H ₉	6.03 *	298	8.3	3
12	C ₆ H ₅	H	S	CH ₂ OCH ₃	6.23	272 *	14.2	3
13	C ₆ H ₅	CH ₃	S	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	6.07 *	293	(sh)	3
14	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	S	CH ₂ OCH ₃	6.24	270 *	12.7	3
15	C ₆ H ₅	CH ₃	S	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	6.23	272	16.0	3
16	C ₆ H ₅	CH ₃	O	n-C ₄ H ₉	5.77 (C=O) 6.24	298	(sh)	3
						272	18.0	3
						300	(sh)	3
						247	10.1	3

* als Bis-HCl-Salz

Tabelle 3



Nr	Ar	R ¹	R ²	X	R	IR (KBr) λ C=N	UV (Et OH)		Ver- such
							λ _{max} mμ	ε · 10 ³	
17	C ₆ H ₅	CH ₃	H	O	C ₆ H ₅	6.23	277	20.7	4
18	C ₆ H ₅	CH ₃	H	S	p-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	6.32	299	17.9	5
19	C ₆ H ₅	CH ₃	H	O	CH ₂ OCH ₃	6.24	333	9.8	5
20	C ₆ H ₅	CH ₃	H	S	C(C ₆ H ₅) ₃	6.34	247	12.9	6
21	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	S	CH ₂ OCH ₃	6.22	276	11.3	9
22	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	S	C(C ₆ H ₅) ₃	6.34	310	(sh)	9
23	C ₆ H ₅	CH ₃	H	S	α-Pyridyl	6.24	270	15.6	7
							293	(sh)	7
							276	11.4	10
							310	(sh)	10
							305	21.8	8
							327	7.5	8

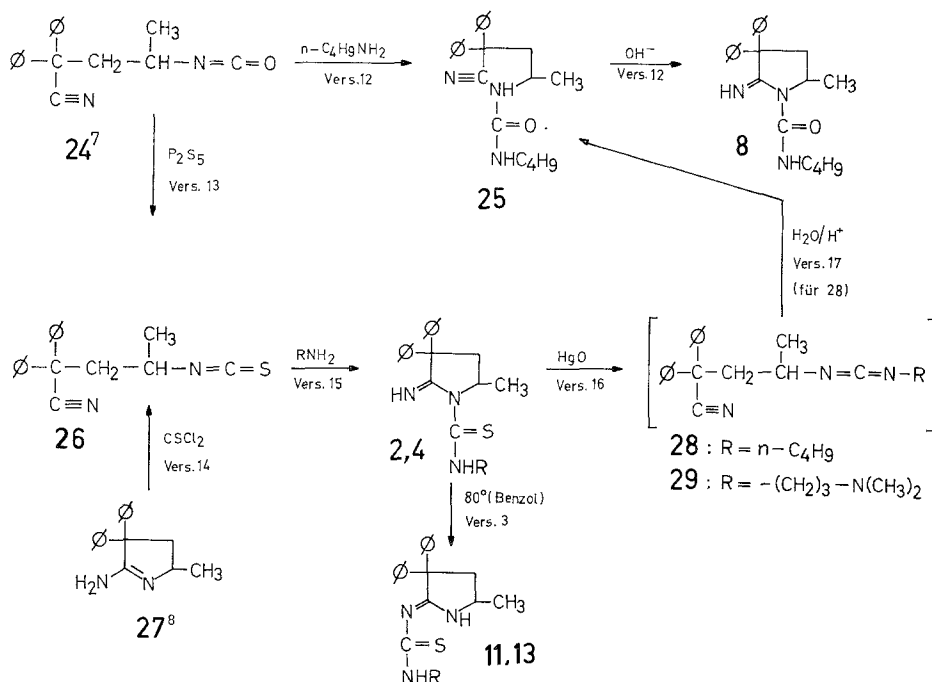
verschoben, desgleichen zeigen auch die 2-Verbindungen dieser Reihe (Tab. 2, 3) zusätzliche, gegenüber den entsprechenden 1-Verbindungen längerwellige UV-Absorption.

In Tab. 3 sind jene 2-Iminoverbindungen, die ausschließlich oder überwiegend neben wenig 1-Verbindung entstehen, zusammengestellt⁵.

Während **17**, **18**, **20**, **21** und **22** auch bei 20° ohne nachweisbare Bildung von 1-Verbindung entstehen, ist im Falle von **19** und **23** zu Beginn der Reaktion bei 20° auch 1-Verbindung nachweisbar (DC). Ohne den Versuch zu machen, die Gemische zu trennen, wurde in diesen Fällen der Ansatz vor der Aufarbeitung thermisch vereinheitlicht.

Auch zur Herstellung von **20** und **22** wurde in Benzol rückflußerhitzt, aber nur, weil die Senföladddition bei 20° zu langsam verläuft. Aus **20** kann der Tritylrest abgespalten werden, wobei das 2-(N-Thiocarbamoyl-amino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin⁶ entsteht (Vers. 11).

Schema 1



⁵ Eine zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse der Arbeiten ist in Vorbereitung.

⁶ W. Klötzer, B. Schmidt, R. Franzmair und G. Bader, Mh. Chem. **102**, 627 (1971)

Ein zweiter möglicher Syntheseweg für verschiedene 1-Carbamoyl-2-iminopyrrolidine (Tab. 1) ist, wie am Beispiel von **8** gezeigt wird, die Addition von n-Butylamin an das Nitrilisocyanat **24**⁷ zum offenkettigen Nitrilharnstoff (**25**) mit nachfolgender Cyclisierung (Vers. 12, Schema 1).

Auch das entsprechende Nitrilsenöl (**26**), das aus **24** durch Reaktion mit P₂S₅ (Vers. 13) oder aus **27**⁸ mit Thiophosgen (Angriff in 1!) zugänglich ist (Vers. 14), gibt mit NH₃ und Aminen, ohne daß offenkettige Thioharnstoffe isolierbar wären, die 1-Thiocarbamoyl-2-iminopyrrolidine (Schema 1, Vers. 15).

Während die 2-Thiocarbamoyliminoderivate (Tab. 2, 3) mit HgO in CS₂ nur äußerst langsam und unvollständig H₂S abspalten, führt die gleiche Reaktion bei den 1-Thiocarbamoylverbindungen relativ rasch zu den in Lösung eindeutig spektroskopisch nachweisbaren Nitrilcarbodiimiden **28** und **29** (Vers. 16). Durch H₂O-Addition an das Carbodiimid **28** (R = n-C₄H₉) erhält man den auch aus **24** darstellbaren offenkettigen Nitrilharnstoff **25** (Vers. 17, Schema 1, S. 727).

Die in den Tabellen angeführten Verbindungen geben lipophile, farbige Komplexe mit Metallsalzen (Cu⁺⁺, Ni⁺⁺, Co⁺⁺) (Vers. 18).

Den Firmen Hoffmann-La Roche, Wien und Basel, sei für die Förderung dieser Arbeit herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1 (für **1**—**7**)

0.01 Mol des 2-Aminopyrrolins werden in 20 ml Alkohol (oder Methanol) gelöst und bei 0° mit 0.01 Mol des Isothiocyanates innerhalb 1 Min. unter Rühren versetzt. Nach 3stdg. Stehen bei 20° wird auf 0° gekühlt, wobei das 1-Thiocarbamoyl-2-iminopyrrolidin kristallisiert. Anschließend wird aus Methanol umgelöst. Die Ausbeuten betragen etwa 80% d. Th.

Folgende Ausgangsstoffe wurden verwendet: 2-Amino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin⁸ (**27**), 2-Amino-3.3-diphenylpyrrolin⁸,⁹, 2-Amino-3.3-dip-tolylpyrrolin⁹, Methoxymethylisothiocyanat¹⁰, n-Butylisothiocyanat¹¹, ω-Dimethylaminopropylisothiocyanat¹¹, Carbäthoxymethylisothiocyanat¹².

⁷ H. Bretschneider, D. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander, Mh. Chem. **89**, 288 (1958).

⁸ H. Bretschneider, D. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander, Mh. Chem. **89**, 304 (1958).

⁹ 1. Mitt.: W. Klötzer, R. Franzmair und H. Bretschneider, Mh. Chem. **101**, 1263 (1970).

¹⁰ E. Schmidt und W. Striewsky, Chem. Ber. **73**, 286 (1940).

¹¹ E. Schmidt, F. Zoller, F. Moosmüller und E. Kammerl, Ann. Chem. **585**, 230 (1954).

¹² Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie **9**, 876.

1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin (**1**), Schmp. 101°.

$C_{20}H_{23}N_3OS$. Ber. C 67.95, H 6.56, N 11.89, S 9.07.

Gef. C 67.81, H 6.33, N 11.71, S 9.08.

1-(N-n-Butyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin, (**2**), Schmp. 105°, $C_{22}H_{27}N_3S^*$.

1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin (**3**), Schmp. 121°, $C_{19}H_{21}N_3OS^{**}$.

1-(N-3'-Dimethylamino-propyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin (**4**), Schmp. 130°, $C_{23}H_{30}N_4S^*$.

1-(N-3'-Dimethylamino-propyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin (**5**), Schmp. 83—84°, $C_{22}H_{28}N_4S^*$.

1-(N-Carbäthoxymethyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin, Schmp. 140°, $C_{22}H_{25}N_3O_2S^{**}$.

1-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoyl)-2-imino-3.3-di-p-tolylpyrrolidin (**7**) Schmp. 84—87°, $C_{21}H_{25}N_3OS^{**}$.

Versuch 2 (für **8** und **9**)

0.01 Mol 2-Aminopyrrolin^{8, 9} werden in 20 ml absol. Benzol suspendiert und bei 10° mit 0.01 Mol n-Butylisocyanat versetzt, wobei Lösung eintritt. Nach 1 Stde., bei 20° wird das Benzol bei max. 25° Badtemp. abgezogen und der ölige Rückstand mit einer Mischung aus 10 ml Alkohol, 10 ml Wasser und 2 ml 10proz. Essigsäure bei 0° zur Kristallisation gebracht.

1-N-(n-Butyl-carbamoyl)-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin (**8**), Schmp. 80—82° (aus 85% Methanol), 71.5% d. Th.

$C_{22}H_{27}N_3O$. Ber. C 75.61, H 7.79, N 12.03.

Gef. C 75.21, H 7.88, N 11.77.

1-(N-n-Butyl-carbamoyl)-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin, Schmp. 74° (aus Petroläther), 65% d. Th., $C_{21}H_{25}N_3O^*$.

Versuch 3 (für **10**—**16**)

0.01 Mol des 1-Thiocarbamoyl-2-iminopyrrolidins (aus Vers. 1) bzw. des Carbamoylderivates (aus Vers. 2) werden in 20 ml Benzol 16 Stdn. unter Rückfluß (Feuchtigkeitsausschluß) erhitzt. Der Reaktionsverlauf kann dünnstschichtchromatographisch verfolgt werden, wobei die entstehenden 2-Iminoderivate kleinere R_f -Werte zeigen als die N-1-Verbindungen (Silicagel, Camag, DSF-5, UV-Indikator; Benzol/Essigester/Triäthylamin 7 : 2 : 1).

Nach Abdestillieren des Benzols im Vak. wird der Rückstand mit wenig Alkohol oder Petroläther zur Kristallisation gebracht. Im Falle von **11** und **13** konnten nur die HCl-Salze mit einem Gemisch aus 2n-HCl/Alkohol (3 : 7) zur Kristallisation gebracht werden. Die Ausb. betragen 80—95% d. Th.

2-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**10**), Schmp. 124°.

$C_{20}H_{23}N_3OS$. Ber. C 67.95, H 6.56, N 11.89, S 9.07, CH_3O 8.78.

Gef. C 67.93, H 6.69, N 11.76, S 9.07, CH_3O 8.58.

* Die Analysen (CH, N, S) ergaben innerhalb enger Fehlergrenzen stimmende Werte.

** Die Analysen (CH, N, S, Alkoxy) gaben Werte, die innerhalb enger Fehlergrenzen mit den ber. übereinstimmten.

2-(N-n-Butyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin · HCl (**11**), Schmp. 145—147°, $C_{22}H_{28}N_3S \cdot Cl^*$.

2-(N-Methoxymethyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-1-pyrrolin (**12**), Schmp. 111°.

$C_{19}H_{21}N_3OS$. Ber. C 67.22, H 6.24, N 12.38, S 9.45, CH_3O 9.14.
Gef. C 66.97, H 5.97, N 12.41, S 9.36, CH_3O 9.36.

2-N-(3-Dimethylaminopropyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin · 2 HCl (**13** · 2 HCl), Schmp. 178—181°, $C_{23}H_{30}N_4S \cdot 2 HCl^*$.

2-(N-Methoxymethylthiocarbamoyl-amino)-3.3-di-p-tolyl-1-pyrrolin (**14**), Schmp. 125—128° (aus Methanol). Die Kristalle enthalten 0.1 Mol CH_3OH , die Analysenwerte sind darauf berechnet.

$C_{21}H_{25}N_3OS \cdot 0.1 CH_3OH$. Ber. C 68.10, H 6.95, N 11.24, S 8.57.
Gef. C 67.98, H 6.75, N 10.98, S 8.72.

2-(N-Carbäthoxymethyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**15**), Schmp. 71°.

$C_{22}H_{25}N_3O_2S$. Ber. S 7.92, *EtO* 13.25 (bez. auf Gehalt an 0.2 Mol *EtOH*).
Gef. S 7.67, *EtO* 13.11.

2-(N-n-Butylcarbamoil-amino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**16**), Schmp. 104° (aus 80proz. Methanol).

$C_{22}H_{27}N_3O$. Ber. C 75.61, H 7.79, N 12.03.
Gef. C 75.36, H 7.85, N 11.87.

Versuch 4

2.5 g **27**, in 20 ml absol. Benzol suspendiert, werden mit 1.2 g Phenylisocyanat in 10 ml absol. Benzol bei 20° langsam versetzt. Die klare Lösung wird nach 24 Stdn. im Vak. bei 20° eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Alkohol gelöst und mit Äther/HCl versetzt. Das so erhaltene 2-(N-Phenyl-carbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-pyrrolin · HCl (Salz von **17**) wird aus Alkohol umgelöst, Schmp. 168°.

$C_{24}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$. Ber. C 68.00, H 6.18, N 9.91, H_2O 4.25.
Gef. C 68.04, H 6.21, N 10.10, H_2O 4.36.

Die freie Base **17** schmilzt bei 110—114°.

Versuch 5

5.0 g **27**⁸ werden in 40 ml Alkohol mit 3.6 g p-Äthoxyphenylisothiocyanat¹³ 14 Stdn. bei 20° belassen. Die Filtration ergibt 8.3 g 2-N'-(p-Äthoxyphenyl-thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin (**18**), Schmp. 151° (aus *EtOH*).

$C_{26}H_{27}N_3OS$. Ber. C 72.69, H 6.34, N 9.78, S 7.47.
Gef. C 72.84, H 6.30, N 9.73, S 7.46.

* Die Analysen (CH, N, S, Cl) gaben Werte, die innerhalb enger Fehlergrenzen mit den ber. übereinstimmten.

¹³ K. H. Slotta und H. Dressler, Chem. Ber. **63**, 844 (1930).

Versuch 6

25 g **27** werden in 200 ml absol. Toluol bei + 5° mit 9 g Methoxymethylisocyanat¹⁴ (in 10 ml Toluol) tropfenweise unter Rühren versetzt (H₂O-Ausschluß). Nach 1stdg. Stehen bei 0°, dann 30 Min. bei 20° zeigt das DC (Silicagel, Benzol/Essigester/Diäthylamin 8 : 1 : 0.5) 2 Verbindungen an (*R_f* 0.25, stark) und (*R_f* 0.42, schwach). Beim 7stdg. Erhitzen am Wasserbad verschwindet *R_f* 0.42. Nach Abdestillieren des Toluols im Vak. wird der Rückstand in 80 ml Methanol 1 Stde. gekocht, das Methanol im Vak. abgezogen und der Rückstand mit Äther angerieben. Man erhält so 17.8 g 2-(N-Methoxymethylcarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-pyrrolin (**19**), Schmp. 108 bis 110° (aus Methanol).

C₂₀H₂₃N₃O₂. Ber. C 71.19, H 6.87, N 12.45, CH₃O 9.20.
Gef. C 70.88, H 6.78, N 12.31, CH₃O 9.31.

Versuch 7

0.528 g 2-Amino-3.3-diphenyl-5.5-dimethyl-1-pyrrolin¹⁵ werden in 8 ml absol. Alkohol mit 0.225 g Methoxymethylisothiocyanat¹⁰ bis zur Lösung gerührt (15 Min.). Nach 1stdg. Stehen bei 20° tritt Kristallisation ein, die bei 0° (20 Stdn.) vervollständigt wird. Die Filtration ergibt 0.65 g 2-(N-Methoxymethylthiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5.5-dimethyl-1-pyrrolin (**21**), Schmp. 106—108°.

C₂₁H₂₅N₃OS. Ber. C 68.63, H 6.86, N 11.44, S 8.73.
Gef. C 68.40, H 6.68, N 11.38, S 8.80.

Versuch 8

2.5 g **27** in 60 ml Benzol werden mit einer benzol. Lösung von 1.36 g α-Pyridylisothiocyanat¹⁶ in 50 ml Benzol versetzt und der Ansatz 3 Stdn. rückflußerhitzt. Beim Kühlen auf 5° scheiden sich 3.66 g 2-(N-α-Pyridylthiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin (**23**), Schmp. 158—160° (aus Aceton) ab.

C₂₃H₂₂N₄S. Ber. C 71.47, H 5.74, N 14.49, S 8.30.
Gef. C 71.13, H 5.79, N 14.37, S 8.18.

Versuch 9

2.5 g **27** werden in 30 ml Benzol mit 3.0 g Tritylisothiocyanat¹⁷ versetzt und 20 Stdn. bei 20° belassen (eine nach dieser Zeit wie unten vorgenommene Probeaufarbeitung ergibt neben viel Ausgangsverbindungen als einziges Umsetzungsprodukt reines **20**). Der Ansatz wird 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit 50 ml Benzol verdünnt, 3mal mit je 10 ml 5proz. Essigsäure und 2mal mit Wasser extrahiert. Die wäßr. Phase gibt beim Alkalisieren 0.7 g **27**. Die getrocknete Benzolphase wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther digeriert. Man erhält so 2.9 g 2-(N-Tritylthiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin (**20**), Schmp. 153—155° (aus Benzol/Äther).

C₃₇H₃₃N₃S · 0.4 C₆H₆. Ber. C 81.17, H 6.12, N 7.21, S 5.50.
Gef. C 81.33, H 6.21, N 7.07, S 5.35.

¹⁴ L. W. Jones und D. H. Powers, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 2518 (1924).

¹⁵ 2. Mitt.: W. Klötzer, Mh. Chem. **101**, 1841 (1970).

¹⁶ A. E. S. Fairfull und D. A. Peak, J. chem. Soc. [London] **1955**, 798.

¹⁷ A. Illiceto und A. Fava, J. org. Chem. **25**, 1445 (1960).

Das äther. Filtrat enthält 0.9 g Tritylisothiocyanat. Auch durch verlängerte Kochzeit gelangt man zum gleichen Ergebnis, so daß ein Additions—Dissoziations-Gleichgewicht angenommen werden muß.

Versuch 10

Analog wie in Vers. 9 wird aus 2.64 g 2-Amino-3.3-di-p-tolyl-pyrrolin⁹ und 3 g Tritylisothiocyanat 2-(N-Tritylthiocarbamoylamino)-3.3-di-p-tolyl-pyrrolin (**22**), Schmp. 118—121° (aus Benzol), erhalten.

$C_{38}H_{35}N_3S$. Ber. C 81.69, H 6.37, N 6.77, S 5.17.
Gef. C 81.44, H 6.22, N 6.73, S 5.15.

Versuch 11

1.2 g **20** werden in einem Gemisch von 15 ml $CHCl_3$ und 5 ml CH_3OH gelöst. Dann wird 90 Min. bei 0° HCl-Gas eingeleitet. Nach 48 Stdn. Stehen bei 20° (H_2O -Ausschluß) wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit 30 ml $CHCl_3$ und 15 ml 10proz. K_2CO_3 -Lösung geschüttelt. Die $CHCl_3$ -Lösung wird sodann mit 5proz. wäßr. CH_3SO_3H 5mal extrahiert. Die wäßr. Extrakte ergeben beim Alkalisieren 0.4 g rohes 2-(N-Thiocarbamoylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin⁶, welches, aus Alkohol umgelöst, bei 140—142° schmilzt.

Versuch 12

2.76 g **24**⁷ werden in 20 ml absol. Benzol bei 20° mit 0.73 g n-Butylamin versetzt und nach 1 Stde. das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Beim Digerieren des Rückstandes mit Äther erhält man 2.81 g N-n-Butyl-N'-(1-methyl-3.3-diphenyl-3-cyanpropyl)-harnstoff (**25**), Schmp. 89—91° (aus verd. Alkohol). IR λ $C\equiv N$ 4.49 μ (KBr).

$C_{22}H_{27}N_3O$. Ber. C 75.61, H 7.79, N 12.03.
Gef. C 75.61, H 8.10, N 12.06.

0.5 g **25** werden in 10 ml Methanol mit 3 Tropfen 1,3n-Na-Methylatlösung 60 Stdn. bei 20° belassen. Darauf wird mit 5 ml Wasser verdünnt und auf 0° gekühlt, wobei 0.41 g rohes **8** kristallisieren. Schmp. 80—82° (aus verd. Methanol, vgl. Vers. 2).

Versuch 13

15 g **24**⁷, 11.7 g P_2S_5 und 20 mg $CaCO_3$ werden in 70 ml absol. Pyridin 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abziehen des Pyridins im Vak. wird mit 200 ml Benzol und 200 ml Wasser versetzt und nach 15 Min. Schütteln filtriert. Die jetzt gut abtrennbare wäßr. Phase wird noch 2mal mit je 60 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzol. Lösungen werden mit eiskalter 10proz. H_2SO_4 und 2mal mit Wasser gewaschen. Der Benzoleindampfrest wird in 15 ml Methanol heiß gelöst. Beim Kühlen auf 0° erhält man 10 g (60% d. Th.) 2.2-Diphenyl-4-isothiocyanato-valeronitril (**26**), Schmp. 90—93° (aus Methanol: Schmp. 93°). IR λ $C\equiv N$ 4.47 μ , λ $N=C=S$ 4.66 μ .

$C_{18}H_{16}N_2S$. Ber. C 73.93, H 5.52, N 9.58, S 10.97.
Gef. C 73.67, H 5.40, N 9.73, S 11.18.

Versuch 14

5 g **27** in 200 ml Benzol werden bei + 5° mit einer Lösung von 1.15 g Thiophosgen in 25 ml Benzol tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 4 Stdn. bei 20° wird von **27** Hydrochlorid filtriert, das Filtrat mit 100 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung, dann 3mal mit Wasser gewaschen und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (2.13 g) wird bei 0.01 Torr und 190° Badtemp. im Kugelrohr destilliert. Man erhält 0.21 g eines gelben Öles, welches beim Digerieren mit wenig Methanol kristallisiert (Schmp. 93°). Das so erhaltene **26** ist ident mit dem in Vers. 13 erhaltenen.

Versuch 15

0.5 g **26** werden in 15 ml Alkohol bei 35° gelöst und mit 0.13 g Butylamin versetzt. Nach 3 Stdn. wird auf ein geringes Volumen im Vak. eingengt, wobei 0.52 g (85% d. Th.) **2** kristallisieren; ist identisch mit **2** aus Vers. 1.

In gleicher Weise werden 0.5 g **26** mit 0.18 g 3-Dimethylaminopropylamin umgesetzt, wobei man 0.55 g **4** (81% d. Th.) erhält.

Versuch 16

0.01 Mol 1-Thiocarbamoyl-2-iminopyrrolidin (**2** bzw. **4**) werden mit 0.025 Mol HgO in 30 ml CS₂ 4 Stdn. intensiv geschüttelt. Nach Filtration (unter Zusatz von Kohle) wird CS₂ im Vak. abgezogen und der ölige, schwefelfreie Rückstand in CHCl₃ zur Aufnahme des IR-Spektrums verwendet.

N-n-Butyl-N'-(1-methyl-3.3-diphenyl-3-cyanpropyl)-carbodiimid (**28**). IR λ C $\equiv$ N 4.47 μ , λ N=C=N 4.72 μ .

N-(3-Dimethylamino)-propyl-N'-(1-methyl-3.3-diphenyl-3-cyanpropyl)-carbodiimid (**29**, nur in Lösung dargestellt). IR λ C $\equiv$ N 4.48 μ , λ N=C=N 4.73 μ .

Versuch 17

0.85 g rohes **28** werden in 20 ml Äther gelöst und mit 15 ml 1proz. Essigsäure versetzt. Nach 16stdg. Schütteln bei 20° wird die Ätherschicht abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand (0.58 g) wird aus verd. Alkohol umgelöst. Man erhält so **25**, Schmp. 89–91°.

Versuch 18

20 mg der zu untersuchenden Verbindung werden in 1 ml Aceton gelöst und dann 1 ml 0.1*n*-ammoniakal. Cu⁺⁺-Acetatlösung und 2 ml Äther (CHCl₃) zugegeben. Beim Umschütteln verschwindet die blaue Farbe der wäßr. Lösung, während sich die organische Phase färbt.

Farbe der Komplexe (vgl. Tab. 1): Verbindung **1–7** grün oder braun, Verbindung **8, 9** blauviolett; (vgl. Tab. 2): Verbindung **10–15** intensiv grün, Verbindung **16** dunkelgrün.

Im Falle von **10** wurde durch Titration mit ammoniakal. Cu⁺⁺-Acetatlösung in obiger Anordnung festgestellt, daß die Relation 2-Thiocarbamoyl-iminoverbindung : Cu⁺⁺ = 2 : 1 beträgt. Die aus der CHCl₃-Lösung durch Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol erhältliche tiefgrüne Cu⁺⁺-Komplexverbindung von **10** schmilzt bei 82–85°.