

264. Synthese von Heterocyclen. V¹⁾. 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-one²⁾von **Haukur Kristinsson^{a)}** und **Tammo Winkler^{b)}**Division Agro^{a)} und Zentrale Funktion Forschung, Physik^{b)}, Ciba-Geigy AG, CH – 4002 Basel

(6. IV. 82)

Summary

A new and highly versatile method for the synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ones **1** is described. Methoxy-1,3,4-thiadiazoles **5**, which are readily available by condensation of *O*-methyl thiocarbazate (**2**) with acid derivatives **3**, undergo an efficient cleavage to **1** and methyl chloride with hydrochloric acid in an anhydrous medium. Many new 5-substituted thiadiazolones, unavailable by earlier routes, were synthesized. Preparative as well as mechanistic aspects are discussed. With the aid of ¹³C-NMR. spectroscopy, the tautomerism of **1** was studied, and the tautomeric equilibria was shown to be dependent on the nature of the substituent in the 5-position. The thiadiazolones **1** exist predominantly in the oxo form. The percentage of the hydroxy form, however, increases with strongly electron withdrawing substituents in the 5-position. A good correlation with p*K*_a- and σ -values was observed.

1. Einleitung. – Die Hydroxy-Derivate der 1,3,4-Thiadiazole, die 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-one³⁾ **1**, stellen den heterocyclischen Baustein zahlreicher Wirksubstanzen im Pflanzenschutz und in der medizinischen Chemie dar.

Das 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on ist der heterocyclische Bestandteil des insektiziden Phosphorsäureesters *Supracid*[®] [2] [3]. Fungizide 3-Trichlormethylthio- und 3-Alkyl- bzw. 3-Benzyl-Derivate sind patentrechtlich geschützt [4] [5], genauso wie insektizide 3-Carbamoyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one [6]. Das 5-Pyridyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on soll pharmakologische Eigenschaften gegen Tuberkulose besitzen [7] und 5-Nitroimidazolyl-Derivate werden in einem Patent als Bakteriostatika und Fungizide erfasst [8].

Trotz der praktischen Bedeutung dieser Substanzklasse ist kein einfacher, ergiebiger und allgemein anwendbarer Weg zu deren Herstellung bekannt. So ist auch der Grundkörper oder das in 5-Stellung unsubstituierte 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-on (**1a**) in der Literatur nicht beschrieben, und mit Ausnahme von **1d**, **1n**

¹⁾ Synthese von Heterocyclen IV. Mitt., s. [1].

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am Eighth International Congress of Heterocyclic Chemistry in Graz, Österreich, August 1981.

³⁾ Das tautomere Gleichgewicht der Hydroxy-1,3,4-thiadiazole ist weitgehend auf der Seite der Oxo- bzw. Lactam-Form (s. Kap. 3).

In dieser Mitteilung beschreiben wir einen neuen, vielseitigen synthetischen Zugang zu den 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-onen **1** ausgehend von gut verfügbaren Ausgangsmaterialien, nämlich von Thiocarbazinsäure-*O*-methylester (**2**) und den Säurederivaten **3** (s. *Schema 1*). Die Anwendungsbreite bezüglich der Substituenten in 5-Stellung und die Ausbeuten sind ausgezeichnet.

2. Diskussion des Syntheseweges. – Im *Schema 1* ist der neue Syntheseweg im Überblick dargestellt. Das industrielle Zwischenprodukt *OMTC*⁶⁾ (**2**) [3] wird mit den Säurederivativen **3** in einer oder zwei Stufen über **4** zu den Methoxy-1,3,4-thiadiazolen **5** umgesetzt (*Tab. 1*), welche dann, nach der Isolierung, mit Chlorwasserstoff in wasserfreiem Dioxan zu den 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-onen **1** und Methylchlorid reagieren (*Tab. 2*). Die Gesamtausbeuten betragen 60–90%.

2.1. *Herstellung der Methoxy-1,3,4-thiadiazole 5.* Der Aufbau des Zwischenproduktes, des 2- bzw. 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazols **5**, ist im Prinzip bekannt ([12] und dort zit. Lit.), doch sind verhältnismässig wenig Alkoxy-1,3,4-thiadiazole in der Literatur beschrieben. Die Umsetzung von *OMTC* (**2**) mit Säurederivaten unter Bildung von **5** wurde bis jetzt nur mit Acylchloriden [17] und Chlorcyan [18]

Tabelle 1. *Hergestellte Methoxy-1,3,4-thiadiazole 5*

5	R	Säurederivate 3	Ausbeute ^{a)} [%]	Sdp. (Smp.) [°C/Torr]
a	H	Orthoameisensäure-triäthylester	85	48/0,2
b	CH ₃	Acetimidsäure-äthylester · HCl	85	28/0,01
c	CH(CH ₃) ₂	Isobutyrimidsäure-äthylester · HCl	79	50/0,04
d	CH ₂ C ₆ H ₅	Phenylacetimidsäure-äthylester · HCl	88	(33°)
e	CH ₂ Cl	Chloracetimidsäure-äthylester · HCl	65	88/0,4 ^{b)} (40°)
f	CCl ₃	Trichloracetimidsäure-methylester	60	(37°) ^{c)}
g	CH ₂ CH ₂ Cl	3-Chlorpropionimidsäure-äthylester · HCl	92 ^{d)}	90/0,2
h	CH ₂ CN	Cyanacetimidsäure-äthylester · HCl	64	(73°)
i	CH ₂ OCH ₃	Methoxyacetimidsäure-äthylester · HCl	68	55/0,02
j	CH ₂ COOC ₂ H ₅	Äthoxycarbonyl-acetimidsäure-äthyl- ester · HCl	65	107/0,4
k	2-Furyl	Furan-2-carboximidsäure-äthylester · HCl	68	(76°)
l	CF ₃	Trifluoressigsäureanhydrid	74 ^{e)}	55/14
m	C(CH ₃) ₃	Pivaloylchlorid	58	50/0,1
n	C ₆ H ₅	Benzoylchlorid	65	(58–60°)
o	CHCl ₂	Dichloracetylchlorid	52	(36°)
p	COOC ₂ H ₅	Äthoxalylchlorid	85 ^{d)}	80/0,001
q	Cyclopropyl	Cyclopropancarbonylchlorid	69	50/0,05
r	CH=CH ₂ ^{f)}	3-Chlorpropionimidsäure-äthylester · HCl	89	48/0,1
s	CONH ₂ ^{g)}	Äthoxalylchlorid	60 ^{e)}	(179°)
t	C≡N ^{h)}	Äthoxalylchlorid	80 ⁱ⁾	(84°)
u	NH ₂	Chlorcyan	74	(163°) ^{j)}

a) Die Ausbeuten verstehen sich für destillierte oder reine Produkte, wenn nicht anders vermerkt.

b) [17]; Sdp. 75°/0,02 Torr, Smp. ca. 36°. c) [19]; Smp. 37°. d) Ausbeute des Rohprodukts. e) Ausbeute bzgl. **2**. f) Hergestellt aus **5g**. g) Hergestellt aus **5p**. h) Hergestellt aus **5s**. i) Ausbeute des Rohprodukts, bestehend aus **5t** und **1t** im Verhältnis 3:7. j) [18]; Smp. 162–163°.

6) Für «*O*-Methyl-ThioCarbazinsäureester». Der systematische Name von **2** lautet: Thiocarbazinsäure-*O*-methylester.

durchgeführt. Mit Ausnahme von **5e** [17], **5f** [19] und **5u** [18]⁷⁾ sind die in *Tabelle 1* aufgeführten Methoxythiadiazole **5** unseres Wissens neu.

Mit einem Acylchlorid reagiert **2** in Dioxan ohne Basenzusatz zum offenkettigen Acylierungsprodukt 3-Acyl-thiocarbazinsäure-*O*-methylester (**4'**). Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt direkt in konzentrierter Schwefelsäure oder in Polyphosphorsäure unter Bildung von **5** cyclisiert.

Trifluoressigsäureanhydrid und **2** ergeben in Chloroform den 3-Trifluoracetyl-thiocarbazinsäure-*O*-methylester (**4'1**) (80%), der anschliessend in konz. Schwefelsäure zu **51** cyclisiert wird (90%).

Carboximidsäureester und Orthoester reagieren dagegen mit **2** in Äthanol, Dioxan oder Chloroform zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur in einer Stufe unter Bildung von Methoxy-thiadiazol **5**. Hier darf angenommen werden, dass der offenkettige 3-Äthoxymethyliden-thiocarbazinsäure-*O*-methylester (**4''**) als Zwischenprodukt auftritt. Unter milden Bedingungen kann **4''** in gewissen Fällen isoliert werden⁸⁾. Bei der Umsetzung von Thiosemicarbazid mit Orthoameisensäure-triäthylester wurde das Zwischenprodukt **4''** (R = NH₂) isoliert [20].

Die Synthese des 2-Methoxy-5-trichlormethyl-1,3,4-thiadiazols (**5f**) weicht vom *Schema 1* dadurch ab, dass der Trichloracetimidsäure-methylester **3** als freie Base mit dem Hydrochlorid von **2** in Alkohol bei Raumtemperatur umgesetzt worden ist. Das Hydrochlorid des Trichloracetimidsäure-methylesters ist bekanntlich wegen der *Pinner*-Thermolyse zu Trichloracetamid und Methylchlorid nicht stabil. Kürzlich wurde **5f** auch aus 2-Chlor-5-trichlormethyl-1,3,4-thiadiazol und Methanol erhalten [19].

Die Synthese von 2-Amino-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (**5u**) aus **2** und Chlorcyan **3** ist bekannt [18].

In vielen Fällen empfiehlt es sich, das Methoxy-thiadiazol **5** als Rohprodukt bei der Reaktion zum Thiadiazolon **1** einzusetzen, da bei der destillativen Reinigung von **5** leicht Zersetzung eintreten kann. So kann sich **5p** beim Destillieren in das entsprechende 3-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on umlagern (ähnlich der *Chapman*-Umlagerung). Die gleiche Umlagerung wurde beim mehrmonatigen Aufbewahren von **5b** bei Raumtemperatur beobachtet.

2.2. Herstellung der 1,3,4-Thiadiazol-2(3H)-one 1. Der Schlüsselschritt in unserem Zugang zu den 1,3,4-Thiadiazol-2(3*H*)-onen **1** ist die Einwirkung von Chlorwasserstoff auf **5** unter Entwicklung von Methylchlorid⁹⁾ und der Bildung von **1**. Die Reaktion wird in wasserfreiem Dioxan bei Raumtemperatur (Ausnahme **1u**, 80°) mit mehr oder weniger grossem Überschuss von Chlorwasserstoff durchgeführt und ist nach wenigen Stunden, in einigen Fällen nach wenigen Minuten, beendet. Ausgehend von reinen Methoxy-1,3,4-thiadiazolen **5** sind die Ausbeuten mit Ausnahme von **1u** (77%) praktisch quantitativ (s. *Tab. 2*).

Es ist gut dokumentiert ([21] und dort zit. Lit.), dass Alkoxy-Derivate von π -elektronenarmen Heteroaromaten mit dem Strukturelement eines Carboximidsäureesters durch die Quaternisierung mit Chlorwasserstoff sowie mit Alkyl- und Acyl-Haliden eine sehr stark polarisierte C, O-Bindung aufweisen, und dass das

⁷⁾ CAS Registry No.: **5e** 3914-44-1; **5f** 75619-61-3; **5u** 16841-84-2.

⁸⁾ Nicht veröffentlichte Resultate aus unserem Laboratorium.

⁹⁾ Das Methylchlorid wurde abgefangen und durch Massen- und IR.-Spektroskopie nachgewiesen.

Tabelle 2. Hergestellte 1,3,4-Thiadiazol-2(3H)-one 1

i	R	Ausbeute ^{a)} [%]	Smp. (Sdp.) [°C]
a	H	98	98
b	CH ₃	97	102
c	CH(CH ₃) ₂	92	(75°/0,001 Torr)
d	CH ₂ C ₆ H ₅	95	95 ^{b)}
e	CH ₂ Cl	94	87
f	CCl ₃	96	130
g	CH ₂ CH ₂ Cl	61 ^{c)}	65
h	CH ₂ CN	91	65–67
i	CH ₂ OCH ₃	94	50
j	CH ₂ COOC ₂ H ₅	93	83
k	2-Furyl	96	156
l	CF ₃	91	55
m	C(CH ₃) ₃	94	55–57 (80°/0,02 Torr)
n	C ₆ H ₅	92	147 ^{d)}
o	CHCl ₂	97	87–89
p	COOC ₂ H ₅	67 ^{e)}	103
q	Cyclopropyl	87	48–49
r	CH=CH ₂ ^{e)}	79	40
s	CONH ₂	88	286
t	C≡N	99	158–160
u	NH ₂	77	172 ^{f)}

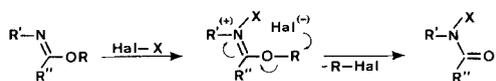
^{a)} Die Ausbeuten sind auf reines 5 bezogen, wenn nicht anders vermerkt. ^{b)} [9]: Smp. 95–96°. ^{c)} Ausbeute bzgl. 2. ^{d)} [9]: Smp. 147–148°. ^{e)} Hergestellt aus 1g. ^{f)} [11]: Smp. 170–174°.

verhältnismässig schwach nucleophile Bromid- oder Chlorid-Ion die «Ätherbindung» spalten kann unter Bildung von Alkylchlorid und der Oxo-Funktion (s. *Schema 2*). Mechanistisch ist diese Reaktion verwandt mit der *Arbusow-Michaelis*-Reaktion und mit der *Pinner*-Thermolyse von Carboximidsäureesterhydrochlorid in Amid und Alkylchlorid.

In der Literatur wurde zweimal über die saure «Hydrolyse» von Alkoxy-1,3,4-thiadiazolen berichtet. Beim Versuch, das 2-Amino-5-äthoxy-1,3,4-thiadiazol im salzsauren Medium zu diazotieren und nach *Sandmeier* in das 2-Chlor-Derivat zu überführen, wurde das 5-Chlor-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1; R = Cl) isoliert [11]. Bei der Cyclisierung von Äthoxythiocarbonyl-amidrazon mit 1N HCl wurde nicht das erwartete Äthoxy-1,3,4-thiadiazol isoliert, sondern das 1,3,4-Thiadiazol-2(3H)-on [9]. In beiden Fällen wurde die Bildung des Thiadiazolons als Hydrolyse interpretiert und anscheinend nicht weiter untersucht.

Wir setzten 5b mit 3N HCl in Äthanol bei erhöhter Temperatur um und erhielten unter Entwicklung von Methylchlorid 1b in einer Ausbeute von 65%. Ob eine Substitution der Methoxy-Gruppe durch den Hydroxy-Rest nebenbei abläuft, wurde von uns nicht überprüft.

Schema 2



X: H, Alkyl, Acyl

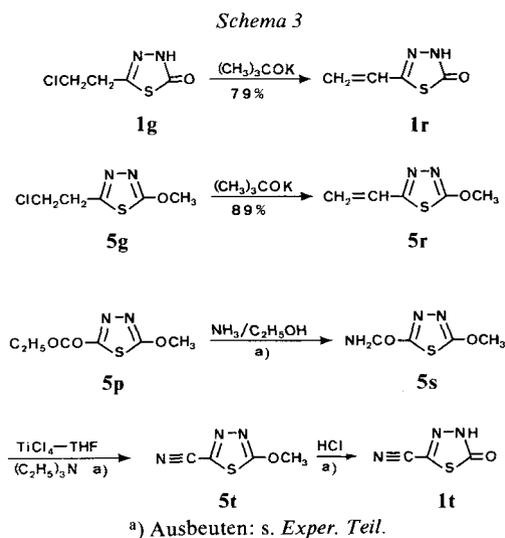
Die Anwendungsbreite unserer Thiadiazolon-Synthese kann dadurch erweitert werden, dass Umwandlungen am Substituenten R vor oder nach der Säurespaltung zu **1** vorgenommen werden. So wurde bei der Synthese von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (**1t**) zuerst der Carbonsäureäthylester **5p** aus **2** und Äthoxalylchlorid hergestellt und mit Ammoniak in Äthanol zum Carboxamid **5s** umgesetzt (s. *Schema 3*). Wasserabspaltung mit Titan-tetrachlorid und Triäthylamin in THF [22] lieferte dann das für die Säurespaltung erwünschte 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (**5t**).

Die 5-Vinyl-Derivate **1r** und **5r** erhielten wir aus den entsprechenden 2-Chlor-äthyl-Derivaten **1g** bzw. **5g** durch Umsetzung mit Kalium-*t*-butylat (s. Arbeitsvorschrift im *Exper. Teil*) in sehr guten Ausbeuten (s. *Schema 3*)¹⁰.

2.3. *Herstellung von 3-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-onen 6*. Für die Untersuchung der Tautomerie der Thiadiazolone mit Hilfe der NMR-Spektroskopie (s. *Kap. 3*) wurden einige *N*-Methyl-Derivate von **1** synthetisiert. Die *N*-Methylierung mit Dimethylsulfat oder mit Methyljodid bot keine Schwierigkeiten, doch musste im Falle des Carbonitrils **1t** wegen der Reaktivität der Cyano-Gruppe gegenüber Nucleophilen in wasser- oder alkoholfreiem Medium gearbeitet werden.

3. Eigenschaften der Thiadiazolone 1. – Die Thiadiazolone **1** sind mit Ausnahme von **1c** farblose, kristalline Verbindungen. Sie können in der Oxo- oder der Hydroxyform vorliegen. Aufgrund der wenigen bisherigen Arbeiten [23] liegen diese Verbindungen in der Oxoform vor.

Wir haben die chemischen Verschiebungen der Ring-C-Atome zur Abklärung der Tautomerie verwendet. In der 1,3,4-Thiadiazol-Reihe wurde die ¹³C-NMR-Spektroskopie bereits bei der Untersuchung der Tautomerie von 2-Amino-thia-



¹⁰) Die Umsetzung von **5r** mit Chlorwasserstoff in Dioxan ergab **1r** neben dem HCl-Additionsprodukt **1g** im Verhältnis 2:3.

Tabelle 3. ^{13}C -NMR.-Daten (D_6 -DMSO) von Thiadiazolonen **1** und deren O- bzw. N-Methylderivaten^{a)}

Verbindung	R	C(2)	C(5)	C(R)	NCH ₃ /OCH ₃
1l	CF ₃	170,4	140,3 (41)	118,5 (271)	
6l	CF ₃	167,8	137,5 (41)	118,5 (271)	35,0
5l	CF ₃	178,7	150,4 (39)	119,3 (272)	62,0
1f	CCl ₃ ^{b)}	172,5	155,1	88,9	
1t	CN	170,1	124,1	110,8	
6t	CN	167,7	121,5	110,6	35,1
5t	CN	179,1	133,6	111,0	61,9
1a	H	171,6	141,1		
1a	H ^{b)}	172,8	140,5		
1b	CH ₃	172,3	150,1	17,7	
6b	CH ₃	169,3	148,0	17,6	33,6
5b	CH ₃	175,4	159,2	16,1	59,8
1m	C(CH ₃) ₃	171,9	163,1	36,6; 29,0	
1u	NH ₂	169,3	152,9		
6u	NH ₂	166,1	151,0		32,9
5u	NH ₂	165,7	162,4		58,4

^{a)} $J(\text{C}, \text{F})$ in Klammern. ^{b)} In CDCl₃.

diazolonen [24–26] und Thiadiazol-2-thionen [27] erfolgreich eingesetzt. Unsere Ergebnisse sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Vergleicht man die Daten der Thiadiazolone **1** mit denjenigen der N-methylierten Verbindungen **6**, so erkennt man, dass das Gleichgewicht erwartungsgemäss [23] sehr stark auf der Seite der Oxo- oder Amidform liegt. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit Befunden bei Thiazolonen [28].

Die ^{13}C -NMR.-Daten der Substituenten-C-Atome (s. *Tab. 3*) deuten ebenfalls auf das weit überwiegende Vorliegen der Oxoform hin.

Eine quantitativere Aussage wird mit der Berechnungsmethode von *Stefaniak* [29] (vgl. auch [30]) erhalten.

Allerdings kann C(2) für diese Bestimmung nicht benutzt werden, weil die Voraussetzung, dass der Substituent R auf C(2) in der Oxo- und der aromatischen Hydroxyform den gleichen Einfluss ausübt, nicht gegeben ist. Für C(5) sind die folgenden Korrekturwerte verwendet worden: $\Delta\text{NH} = 0,9$ aus C(4) von *N*-Methyl-2-pyrrolidinon und dessen *N*-Methyl-Derivat [31] und $\Delta\text{OH} = 0,8$ aus C(4) von Phenol und Anisol. Die Zuverlässigkeit der so gewählten Korrekturwerte ist schwer abzuschätzen und begrenzt dadurch die Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse. Bei **1u**, **5u** und **6u** (R = NH₂) ist zusätzlich noch die Amino-Imino-Tautomerie zu berücksichtigen. Aufgrund eines Vergleichs mit **1b**, **5b** und **6b** (R = CH₃), wobei der Substituenteneinfluss auf die chemische Verschiebung von C(2) und C(5) in Betracht gezogen wird (etwa mit aus 2-Methyl- und 2-Amino-thiazol [28] gewonnenen Inkrementen), liegen sie jedoch überwiegend als Aminoverbindungen vor. Dies ist auch im Einklang mit den IR.-Daten von **1u**. [IR. (KBr): 1682 (C=O), 1610 (C=N) cm⁻¹] im Vergleich mit denjenigen von 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on [IR. (KBr): 1680 (C=O), 1592 (C=N) cm⁻¹] (vgl. jedoch [11] und Kommentar dazu in [23], S. 482).

Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4* mit den σ -Werten der Substituenten und den $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werten aufgeführt. Je stärker elektronenziehend der Substituent R ist, desto grösser ist der Anteil Hydroxyform am Tautomerengleichgewicht, da in der aromatischen Hydroxyform die Elektronendichte an den C-Atomen des Ringes erhöht wird. Die Hydroxyform wird ferner durch die niedrige Basizität des Amidstick-

Tabelle 4. Lage des Tautomerengleichgewichts und pK_a -Werte^{a)} einiger Thiadiazolone **1**

R	$\sigma_p^{b)}$	$\sigma_m^{b)}$	% Oxoform in D ₆ -DMSO	pK_a
CN	+0,66	+0,56	86	4,78
SO ₂ CH ₃ ^{c)}	+0,72	+0,60		4,93
CF ₃	+0,54	+0,43	85	5,71
COOC ₂ H ₅	+0,45	+0,37		6,17
H	0	0		7,72
CH ₃	-0,17	-0,07	89	8,13
Cyclopropyl	-0,21	-0,07		8,13
NH ₂	-0,66	-0,16	91	8,47

^{a)} Die pK_a -Werte wurden in Wasser bestimmt. ^{b)} Siehe [32]. ^{c)} Hergestellt durch Phosgenierung von Dithiocarbaminsäure-methylester [14] und anschließende Oxydation mit Peressigsäure [33].

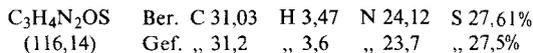
stoffatoms bei Substituenten mit positivem σ -Wert begünstigt (vgl. [23], S. 252). Bei 3-substituierten Pyrazolin-5-onen sind ähnliche Substituenten-Effekte beobachtet worden [34].

Wir danken Herrn *M. Mollenkopf* für ausgezeichnete Mitarbeit und Herrn Dr. *R. Kübler* für die Messung der pK_a -Werte.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Für die Säulenchromatographie wurde Silicagel *Merck 60* und für die Dünnschichtchromatographie (DC.) *Silicagel-Platten F₂₅₄ (Merck)* verwendet. Die Smp. sind nicht korrigiert. ¹H-NMR.-Spektren auf *Varian EM 360* und ¹³C-NMR.-Spektren auf *Varian XL 100*. Chemische Verschiebung in ppm bezogen auf TMS. Abkürzungen: DMF (*N,N*-Dimethylformamid), RT. (Raumtemperatur), i.HV. (im Hochvakuum).

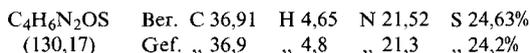
2. Herstellung von 2- bzw. 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazolen 5. – 2.1. *Mit Orthocarbonsäureester als Säurederivat 3.* – 2.1.1. *Herstellung von 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol (5a, R = H).* Unter Rückfluss wurden 10,6 g (0,1 mol) *OMTC (2)* mit 14,8 g (0,1 mol) Orthoameisensäure-triäthylester in 50 ml Dioxan 4 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde eingedampft und der ölige Rückstand i.HV. destilliert: 9,9 g (85%) **5a**, Sdp. 48°/0,2 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,25 (s, 3 H, CH₃O); 8,8 (s, 1 H, H-C(5)).



In guter Ausbeute (79%) wurde **5a** auch aus **2** und Formimidsäure-äthylester-hydrochlorid nach der allgemeinen Vorschrift 2.2.1 erhalten.

2.2 *Mit Carboximidsäureester als Säurederivat 3.* – 2.2.1. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 5b-k.* Zu einer Lösung von 10,6 g (0,1 mol) **2** in 80 ml Dioxan, Chloroform oder Äthanol wurden 0,11 mol Carboximidsäureester-hydrochlorid in Portionen gegeben und 3–4 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht, eingedampft, mit Eiswasser versetzt und mit Äther oder CHCl₃ extrahiert. Die org. Phase wurde getrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Reinigung erfolgte im allgemeinen durch Destillation i.HV. oder durch Chromatographie an Silicagel (s. unten).

2.2.2. *Herstellung von 2-Methoxy-5-methyl-1,3,4-thiadiazol (5b, R = CH₃).* Nach 2.2.1 wurde aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 13,6 g (0,11 mol) Acetimidsäure-äthylesterhydrochlorid in 80 ml Dioxan ein öliges Rohprodukt erhalten, welches durch Destillation i.HV. gereinigt wurde: 11 g (85%) **5b**, Sdp. 28°/0,01 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,6 (s, 3 H, CH₃); 4,18 (s, 3 H, CH₃O).



2.2.3. *Herstellung von 2-Isopropyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5c, R = CH(CH₃)₂)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 16,7 g (0,11 mol) Isobutyrimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan erhielten wir nach 2.2.1 ein öliges Rohprodukt, welches durch Destillation i.HV. gereinigt wurde: 12,4 g (79%) **5c**, Sdp. 50°/0,04 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,36 (*d*, 6 H, (CH₃)₂CH); 3,3 (*m*, 1 H, (CH₃)₂CH); 4,15 (*s*, 3 H, CH₃O).

C ₆ H ₁₀ N ₂ OS	Ber. C 45,55	H 6,37	N 17,71	S 20,26%
(158,22)	Gef. „ 45,7	„ 6,4	„ 17,5	„ 20,1%

2.2.4. *Herstellung von 2-Benzyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5d, R = CH₂C₆H₅)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 22,6 g (0,11 mol) Phenylacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan wurden nach 2.2.1 19 g Rohöl erhalten. Chromatographie an Silicagel (CHCl₃/Äther/Petroläther 3:3:2) gab 18,1 g (88%) **5d**, Smp. 33°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,1 (*s*, 3 H, CH₃O); 4,2 (*s*, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,3 (*s*, 5 arom. H).

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	Ber. C 58,23	H 4,89	N 13,58	S 15,54%
(206,26)	Gef. „ 58,6	„ 5,0	„ 13,5	„ 15,4%

2.2.5. *Herstellung von 2-Chlormethyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5e, R = CH₂Cl)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 17,4 g (0,11 mol) Chloracetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan wurden nach 2.2.1 13,2 g Rohprodukt erhalten¹¹⁾. Destillation i.HV. ergab 10,7 g (65%) **5e**, Sdp. 88°/0,4 Torr, Smp. 40°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,2 (*s*, 3 H, CH₃O); 4,8 (*s*, 2 H, ClCH₂).

C ₄ H ₅ ClN ₂ OS	Ber. C 29,18	H 3,06	N 17,02	Cl 21,54%
(164,61)	Gef. „ 29,3	„ 3,1	„ 17,2	„ 20,9%

2.2.6. *Herstellung von 2-Methoxy-5-trichlormethyl-1,3,4-thiadiazol (5f, R = CCl₃)*. Zu 14,3 g (0,1 mol) **2** · HCl in 150 ml Äthanol wurden 17,7 g (0,11 mol) Trichloracetimidsäure-methylester getropft. Nach 14 Std. Rühren wurde eingedampft und der Rückstand in 30 ml Äther aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren wurde die Ätherlösung auf –80° abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 14 g (60%) **5f**, Smp. 37°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,3 (*s*, 3 H, CH₃O).

C ₄ H ₃ Cl ₃ N ₂ OS	Ber. C 20,58	H 1,30	Cl 45,55	N 12,00%
(233,5)	Gef. „ 20,7	„ 1,3	„ 45,2	„ 12,1%

2.2.7. *Herstellung von 2-(2-Chloräthyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5g, R = CH₂CH₂Cl)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 18,9 g (0,11 mol) 3-Chlorpropionimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml CHCl₃ wurden nach 2.2.1 16,4 g (29%) Rohöl **5g** erhalten¹¹⁾. Destillation ist möglich, führte aber oft – wegen Zersetzung – zu erheblichem Substanzverlust, Sdp. 90°/0,2 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,38 (*m*, 2 H, ClCH₂CH₂); 3,82 (*m*, 2 H, ClCH₂CH₂); 4,13 (*s*, 3 H, CH₃O).

C ₅ H ₇ ClN ₂ OS	Ber. C 33,62	H 3,95	Cl 19,85	N 15,68%
(178,64)	Gef. „ 34,0	„ 4,1	„ 19,1	„ 15,9%

2.2.8. *Herstellung von 2-Cyanmethyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (= 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-acetonitril; 5h, R = CH₂CN)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 16,4 g (0,11 mol) Cyanacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan wurde nach 2.2.1 ein flüssiges Rohprodukt erhalten. Mit 200 ml warmen Äther wurde das Öl aufgenommen, von wenig Schmiere abgetrennt und dann die Ätherlösung abgekühlt. Das Produkt fiel aus, wurde abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert: 10 g (64%) **5h**, Smp. 69–71°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,12 (*s*, 2 H, NCCH₂); 4,23 (*s*, 3 H, CH₃O).

C ₅ H ₅ N ₃ OS	Ber. C 38,70	H 3,25	N 27,08	S 20,66%
(155,18)	Gef. „ 39,0	„ 3,4	„ 26,8	„ 20,3%

2.2.9. *Herstellung von 2-Methoxy-5-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol (5i, R = CH₂OCH₃)*. Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 16,9 g (0,11 mol) Methoxyacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan wurden nach 2.2.1 28 g öliges Produkt erhalten. Destillation i.HV. ergab 21,8 g (68%) **5i**, Sdp. 55°/0,02 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,48 (*s*, 3 H, CH₃OCH₂); 4,22 (*s*, 3 H, CH₃O–C(2)); 4,7 (*s*, 2 H, CH₃OCH₂).

C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ S	Ber. C 37,49	H 5,03	N 17,49	S 20,01%
(160,19)	Gef. „ 37,5	„ 5,2	„ 17,3	„ 19,7%

¹¹⁾ Für die Umsetzung zum Thiadiazolon **1** wurde direkt das Rohprodukt eingesetzt.

2.2.10. *Herstellung von 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-essigsäure-äthylester (5j, R = CH₂COOC₂H₅).* Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 21,5 g (0,11 mol) Äthoxycarbonyl-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid in 100 ml Äthanol wurden nach 2.2.1 17,6 g Rohprodukt erhalten¹¹). Destillation i.HV. ergab 13,2 g (65%) **5j**, Sdp. 107°/0,4 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,3 (t, 3 H, CH₃CH₂O); 4,05 (s, 2 H, CH₂COO); 4,18 (s, 3 H, CH₃O); 4,23 (qa, 2 H, CH₃CH₂O).

C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	Ber. C 41,58	H 4,99	N 13,86	S 15,86%
(202,23)	Gef. „ 41,6	„ 5,1	„ 13,9	„ 16,1%

2.2.11. *Herstellung von 2-(2-Furyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5k, R = C₄H₃O).* Aus 10,6 g (0,1 mol) **2** und 19,3 g (0,11 mol) Furan-2-carboximidssäure-äthylester-hydrochlorid in 80 ml Dioxan wurde nach 2.2.1 ein Öl erhalten, welches beim Anreiben erstarrte. Es wurde mit kaltem CH₃OH/H₂O 1:1 aufgeschlämmt und abfiltriert: 12,4 g (68%) **5k**, Smp. 76°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,23 (s, 3 H, CH₃O); 6,6, 7,05 und 7,55 (3 H, 3 Furan-H).

C ₇ H ₆ N ₂ O ₂ S	Ber. C 46,15	H 3,32	N 15,38	S 17,60%
(182,20)	Gef. „ 46,1	„ 3,5	„ 15,4	„ 17,5%

2.3. *Mit Carbonsäureanhydrid als Säurederivat 3.* – 2.3.1. *Herstellung von 2-Methoxy-5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol (5l, R = CF₃).* In Proportionen wurden 21,1 g (0,2 mol) **2** zu einer Lösung von 42 g (0,2 mol) Trifluoressigsäureanhydrid in 200 ml CHCl₃ eingetragen. Die Temp. wurde durch Kühlung bei RT. gehalten. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurde eingedampft und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert: 16,6 g (82%) 3-Trifluoracetyl-thiocarbazinsäure-O-methylester (**4l**), Smp. 88°.

C ₄ H ₅ F ₃ N ₂ O ₂ S	Ber. C 23,77	H 2,50	F 28,19%	N 13,86
(202,15)	Gef. „ 23,5	„ 2,5	„ 27,9%	„ 13,9

Zu 100 ml konz. Schwefelsäure wurden bei 0–10° 20,2 g (0,1 mol) **4l** gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurde auf 1 kg Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert: 16,6 g (90%) **5l**, Sdp. 55°/14 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,32 (s, 3 H, CH₃O).

C ₄ H ₃ F ₃ N ₂ OS	Ber. C 26,10	H 1,64	F 30,95	N 15,22%
(184,14)	Gef. „ 26,1	„ 1,7	„ 31,3	„ 15,1%

2.4. *Mit Acylchlorid als Säurederivat 3.* – 2.4.1. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 5m-p.* Zu einer Lösung von 21,2 g (0,2 mol) **2** in 150 ml Dioxan wurden unter Eiskühlung 0,21 mol Acylchlorid getropft. Dann wurde 30 Min. bei 75° gerührt, anschliessend eingedampft und der ölige oder feste Rückstand in 140 ml konz. Schwefelsäure bei 0–10° eingetragen. Nach 2 Std. Rühren wurde auf 1 kg Eis gegossen und mit CHCl₃ oder Äther extrahiert. Die Extrakte wurden nach dem Trocknen eingedampft. Die Reinigung erfolgte im allgemeinen durch Destillation i.HV. oder auch durch Umkristallisation (s. unten).

2.4.2. *Herstellung von 2-t-Butyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5m, R = C(CH₃)₃).* Nach 2.4.1 wurden aus 21,2 g (0,2 mol) **2** und 25,3 g (0,21 mol) Pivaloylchlorid nach dem Eindampfen der Ätherlösung 28 g (81,4%) Rohprodukt erhalten¹¹). Destillation i.HV. ergab 20 g (58%) **5m**, Sdp. 50°/0,1 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,47 (s, 9 H, (CH₃)₃C); 4,18 (s, 3 H, CH₃O).

C ₇ H ₁₂ N ₂ OS	Ber. C 48,81	H 7,02	N 16,26	S 18,61%
(172,25)	Gef. „ 48,4	„ 7,2	„ 16,4	„ 18,4%

2.4.3. *Herstellung von 2-Methoxy-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (5n, R = C₆H₅).* Aus 21,2 g (0,2 mol) **2** und 29,5 g (0,21 mol) Benzoylchlorid erhielten wir nach 2.4.1 ein halbfestes Rohprodukt, welches an Silicagel chromatographiert wurde (Toluol/CHCl₃/Essigester 6:3:1), 25 g (65%) **5n**, Smp. 58–60°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,2 (s, 3 H, CH₃O); 7,3–8,0 (m, 5 arom. H).

C ₉ H ₈ N ₂ OS	Ber. C 56,23	H 4,20	N 14,58	S 16,68%
(192,24)	Gef. „ 56,2	„ 4,2	„ 14,7	„ 16,8%

In guter Ausbeute (75%) wurde **5n** auch aus **2** und Benzimidssäure-äthylester-hydrochlorid nach 2.2.1 erhalten.

2.4.4. *Herstellung von 2-Dichlormethyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5o, R=CHCl₂)*. Aus 21,2 g (0,2 mol) **2** und 31 g (0,21 mol) Dichloracetylchlorid erhielten wir nach 2.4.1 ein Öl, welches durch Anreiben mit Petroläther erstarrte. Umkristallisation aus Äther ergab 20,7 g (52%) **5o**, Smp. 36°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,24 (s, 3 H, CH₃O); 7,0 (s, 1 H, CCl₂H).

C ₄ H ₄ Cl ₂ N ₂ OS	Ber. C 24,14	H 2,03	Cl 35,62	N 14,07%
(199,06)	Gef. „ 24,1	„ 2,0	„ 35,7	„ 14,1%

2.4.5. *Herstellung von 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-carbonsäure-äthylester (5p, R=COOC₂H₅)*. Aus 21,2 g (0,2 mol) **2** und 28,7 g (0,21 mol) Äthoxalylchlorid wurden nach 2.4.1 32 g (85%) rohes **5p** erhalten¹¹). Reinigung durch Destillation ist möglich in gutem Vakuum, doch besteht die Gefahr einer Chapman-Umlagerung (s. *Allgem. Teil, Kap. 2.1*), Sdp. 80°/0,001 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,43 (t, 3 H, CH₃CH₂O); 4,28 (s, 3 H, CH₃O); 4,47 (qa, 2 H, CH₃CH₂O).

C ₆ H ₈ N ₂ O ₃ S	Ber. C 38,29	H 4,29	N 14,89	S 17,04%
(188,20)	Gef. „ 38,0	„ 4,3	„ 14,7	„ 16,7%

2.4.6. *Herstellung von 2-Cyclopropyl-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5q, R=C₃H₅)*. Eine Lösung von 21,2 g (0,2 mol) **2** in 200 ml Pyridin wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 22 g (0,21 mol) Cyclopropancarbonylchlorid versetzt und darauf 2 Std. gerührt. Dann wurde eingedampft und der feste Rückstand mit Wasser angeschlämmt und abfiltriert. Nach dem Trocknen wurde aus Toluol umkristallisiert: 23,7 g (68%) 3-Cyclopropancarbonyl-thiocarbaminsäure-O-methylester (**4'q**), Smp. 146–148°.

C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	Ber. C 41,37	H 5,79	N 16,08	S 18,40%
(174,22)	Gef. „ 41,5	„ 5,7	„ 16,1	„ 18,1%

In 100 ml Polyphosphorsäure wurden bei 60–70° 17,4 g (0,1 mol) **4'q** eingetragen und dann 10 Min. bei 90–100° gerührt. Die Mischung wurde mit 1 kg Eis versetzt und darauf sorgfältig mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung wurde eingedampft und das resultierende Öl (23,5 g) chromatographiert (CHCl₃/Äther/Petroläther 3:3:2), 10,3 g (66%) **5q**, Sdp. 50°/0,05 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9–1,3 (m, 4 H, CH₂CH₂); 2,0–2,5 (m, 1 H, CH); 4,1 (s, 3 H, CH₃O).

C ₆ H ₈ N ₂ OS	Ber. C 46,14	H 5,16	N 17,94	S 20,53%
(156,20)	Gef. „ 46,0	„ 5,1	„ 17,8	„ 20,2%

2.5. *Herstellung von 2-Methoxy-5-vinyl-1,3,4-thiadiazol (5r, R=CH=CH₂) aus 5g*. Zu 17,9 g (0,1 mol) **5g** in 200 ml THF wurden unter Eiskühlung 12,4 g (0,11 mol) *t*-BuOK in Portionen gegeben. Dann wurde über Nacht gerührt, eingedampft, mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Eindampfen der Essigesterphase wurde das erhaltene Öl i.HV. destilliert: 12,6 g (89%) **5r**, Sdp. 48°/0,1 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,18 (s, 3 H, CH₃O); 5,55 5,8 und 6,86 (m, 3 H, CH₂=CH).

C ₅ H ₆ N ₂ OS	Ber. C 42,24	H 4,26	N 19,71	S 22,55%
(142,18)	Gef. „ 42,7	„ 4,4	„ 19,5	„ 22,3%

2.6. *Herstellung von 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamid (5s, R=CONH₂) aus 5p*. Zu einer Lösung von 32 g rohem **5p** in 140 ml Äthanol wurden bei RT. 140 ml wässrig. NH₃-Lösung (25%) gegeben. Nach 2 Std. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert: 19 g (60%)¹² **5s**, Smp. 179°. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 3,95 (s, 3 H, CH₃O); 7,9 (2 s, 2 H, H₂N).

C ₄ H ₅ N ₃ O ₂ S	Ber. C 30,19	H 3,17	N 26,4	S 20,14%
(159,16)	Gef. „ 30,1	„ 3,3	„ 26,2	„ 20,2%

2.7. *Herstellung von 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (5t; R=CN) aus 5s*. Zur Lösung von 40 ml TiCl₄ in 100 ml CCl₄ wurden unter Rühren bei 0–5° 700 ml THF getropft. Hierzu wurden dann unter Eiskühlung in Portionen 31,8 g (0,2 mol) **5s** gegeben und darauf langsam 50 ml Triäthylamin in 100 ml THF zugetropft. Nach Rühren bei RT. über Nacht wurde mit 100 ml Wasser versetzt und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und

¹²) Ausbeute bzgl. **2**.

eingedampft: 22,5 g Gemisch **5t/1t** im Verhältnis 3:7¹¹). Mit Hexan wurde **5t** aus dem Gemisch extrahiert und aus Hexan umkristallisiert: 6 g (21%) **5t**, Smp. 84°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,3 (s, 3 H, CH₃O).

C ₄ H ₃ N ₃ OS	Ber. C 34,04	H 2,14	N 29,77	S 22,72%
(141,15)	Gef. „ 33,5	„ 2,1	„ 29,8	„ 22,8%

2.8. *Herstellung von 2-Amino-5-methoxy-1,3,4-thiadiazol (5u, R = NH₂)*. Aus **2** und ClCN in NaOH-Lösung gemäss [18]: Ausbeute 74%.

3. *Herstellung von 1,3,4-Thiadiazol-2(3H)-onen I.* – 3.1. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 1.* Zu einer Lösung von 5–10 g HCl in 100 ml Dioxan wurden bei RT. unter Rühren 0,1 mol **5** getropft oder in Portionen eingetragen. In mehreren Fällen wurde **5** als Rohprodukt eingesetzt. Nach beendetem Umsatz (DC.) wurde das Gemisch eingedampft und das Produkt isoliert (für Reaktionsdauer und Reinigung, s. unten).

3.2. *Herstellung von 1,3,4-Thiadiazol-2(3H)-on (1a, R = H)*. Gemäss 3.1 wurden 11,6 g (0,1 mol) **5a** umgesetzt. Nach 3 Std. wurde eingedampft und die resultierende feste Masse mit wenig CHCl₃ angeschlämmt und abfiltriert: 10 g (98%) **1a**, Smp. 98°. – ¹H-NMR. (CDCl₃/D₆-DMSO): 8,12 (s, 1 H, H–C(5)); 12,45 (s, 1 H, HN).

C ₂ H ₂ N ₂ OS	Ber. C 23,53	H 1,98	N 27,44	S 31,40%
(102,11)	Gef. „ 23,4	„ 2,1	„ 27,4	„ 31,0%

3.3. *Herstellung von 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1b, R = CH₃)*. Gemäss 3.1 wurden 13 g (0,1 mol) **5b** umgesetzt. Nach 6 Std. wurde eingedampft und der feste Rückstand mit Petroläther angeschlämmt, abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert: 11,2 g (97%) **1b**, Smp. 102°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,42 (s, 3 H, CH₃); 10,8 (s, 1 H, HN).

C ₃ H ₄ N ₂ OS	Ber. C 31,03	H 3,47	N 24,12	S 27,61%
(116,14)	Gef. „ 30,7	„ 3,5	„ 23,7	„ 27,6%

3.4. *Herstellung von 5-Isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1c, R = CH(CH₃)₂)*. Gemäss 3.1 wurden 15,8 g (0,1 mol) **5c** umgesetzt. Nach 4 Std. wurde eingedampft, der ölige Rückstand mit Äther aufgenommen, die Ätherphase gewaschen, getrocknet und eingedampft. Destillation i.HV. ergab 13,2 g (92%) **1c**, Sdp. 75°/0,001 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,25 (d, 6 H, (CH₃)₂CH); 3,0 (m, 1 H, (CH₃)₂CH); 10,9 (s, 1 H, HN).

C ₅ H ₈ N ₂ OS	Ber. C 41,65	H 5,60	N 19,43	S 22,24%
(144,19)	Gef. „ 41,8	„ 5,7	„ 19,4	„ 22,2%

3.5. *Herstellung von 5-Benzyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1d, R = CH₂C₆H₅)*. Gemäss 3.1 wurden 20,6 g (0,1 mol) **5d** umgesetzt. Nach 10 Std. wurde eingedampft und der feste Rückstand aus CCl₄ umkristallisiert: 18,3 g (97%) **1d**, Smp. 95°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,95 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,25 (m, 5 arom. H); 11,2 (s, 1 H, HN).

C ₉ H ₈ N ₂ OS	Ber. C 56,23	H 4,20	N 14,58	S 16,68%
(192,24)	Gef. „ 56,0	„ 4,3	„ 14,7	„ 16,6%

3.6. *Herstellung von 5-Chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1e, R = CH₂Cl)*. Nach 3.1 wurden 13,2 g rohes **5e** mit 8 g HCl in 100 ml Dioxan umgesetzt und nach 8 Std. eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus CCl₄ umkristallisiert: 10,5 g (70%)¹² **1e**, Smp. 87°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,55 (s, 2 H, CH₂Cl); 10,75 (s, 1 H, HN).

C ₃ H ₃ ClN ₂ OS	Ber. C 23,93	H 2,01	Cl 23,54	N 18,60%
(150,58)	Gef. „ 23,9	„ 2,1	„ 23,6	„ 18,5%

3.7. *Herstellung von 5-Trichlormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1f, R = CCl₃)*. Gemäss 3.1 wurden 23,4 g (0,1 mol) **5f** umgesetzt. Nach 2 Std. wurde eingedampft und der feste Rückstand mit wenig CCl₄ angeschlämmt und abfiltriert: 21 g (96%) **1f**, Smp. 130°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 10,6 (s, 1 H, HN).

C ₃ HCl ₃ N ₂ OS	Ber. C 16,42	H 0,46	Cl 48,46	N 12,76%
(219,47)	Gef. „ 16,9	„ 0,6	„ 48,5	„ 12,9%

3.8. *Herstellung von 5-(2-Chloräthyl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1g, R = CH₂CH₂Cl).* Gemäss 3.1 wurden 16,4 g rohes **5g** mit 8 g HCl in 100 ml Dioxan umgesetzt und nach 3 Std. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert (CHCl₃/Äther/Petroläther 3:3:2); 10 g (61%)¹²⁾ **1g**, Smp. 63–65°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,2 (m, 2 H, ClCH₂CH₂); 3,8 (m, 2 H, ClCH₂CH₂); 11,2 (s, 1 H, HN).

C ₄ H ₅ ClN ₂ OS	Ber. C 29,18	H 3,06	Cl 21,54	N 17,02%
(164,61)	Gef. ,, 29,8	,, 3,1	,, 20,7	,, 17,0%

3.9. *Herstellung von 5-Cyanmethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (= 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-acetonitril; 1h, R = CH₂CN).* Gemäss 3.1 wurden 15,5 g (0,1 mol) **5h** umgesetzt. Nach 4 Std. wurde eingedampft, das resultierende Öl mit Äther aufgenommen, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl erstarrte beim Anreiben: 12,8 g (91%) **1h**, Smp. 65–67°; die Substanz ist gut wasserlöslich. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,0 (s, 2 H, CH₂CN); 10,75 (s, 1 H, HN).

C ₄ H ₃ N ₃ O	Ber. C 34,04	H 2,14	N 29,77	S 22,72%
(141,15)	Gef. ,, 34,0	,, 2,2	,, 29,7	,, 22,6%

3.10. *Herstellung von 5-Methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1i, R = CH₂OCH₃).* Gemäss 3.1 wurden 16 g (0,1 mol) **5i** umgesetzt. Nach 3 Std. wurde eingedampft und der feste Rückstand i.HV. getrocknet: 13,7 g (94%) **1i**, Smp. 50°; die Substanz ist wasserlöslich. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,42 (s, 3 H, CH₃OCH₂); 4,47 (s, 2 H, CH₂OCH₂); 11,1 (s, 1 H, HN).

C ₄ H ₅ N ₂ O ₂ S	Ber. C 32,87	H 4,14	N 19,16	S 21,93%
(146,16)	Gef. ,, 33,0	,, 4,2	,, 19,4	,, 21,7%

3.11. *Herstellung von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-essigsäure-äthylester (1j, R = CH₂COOC₂H₅).* Gemäss 3.1 wurden 17,6 g rohes **5j** mit 8 g HCl in 100 ml Dioxan umgesetzt und nach 6 Std. eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus CCl₄ umkristallisiert: 12,6 g (67%)¹²⁾ **1j**, Smp. 83°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,3 (t, 3 H, CH₃CH₂O); 3,83 (s, 2 H, CH₂COO); 4,3 (qu, 2 H, CH₃CH₂O); 11,1 (s, 1 H, HN).

C ₆ H ₈ N ₂ O ₃ S	Ber. C 38,29	H 4,29	N 14,89	S 17,04%
(188,20)	Gef. ,, 38,2	,, 4,3	,, 14,9	,, 16,9%

3.12. *Herstellung von 5-(2-Furyl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1k, R = C₄H₃O).* Gemäss 3.1 wurden 18,2 g (0,1 mol) **5k** umgesetzt. Nach 10 Std. wurde eingedampft, die resultierende feste Masse mit Äther angeschlämmt und abfiltriert: 16,1 g (96%) **1k**, Smp. 156°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,55, 6,80 und 7,55 (3 H, 3 Furan-H); 11,5 (s, 1 H, HN).

C ₆ H ₄ N ₂ O ₂ S	Ber. C 42,85	H 2,40	N 16,66	S 19,06%
(168,17)	Gef. ,, 42,8	,, 2,4	,, 16,6	,, 18,9%

3.12. *Herstellung von 5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1l, R = CF₃).* Gemäss 3.1 wurden 18,4 g (0,1 mol) **5l** umgesetzt. Nach 8 Std. wurde eingedampft und das feste Produkt aus Hexan umkristallisiert: 15,5 g (91%) **1l**, Smp. 55°, Sdp. 100°/14 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 10,1 (s, 1 H, HN).

C ₃ HF ₃ N ₂ O	Ber. C 21,18	H 0,59	F 33,51	N 16,47%
(170,11)	Gef. ,, 21,1	,, 0,7	,, 33,3	,, 16,3%

3.14. *Herstellung von 5-t-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1m, R = C(CH₃)₃).* Nach 3.1 wurden 28 g rohes **5m** mit 15 g HCl in 200 ml Dioxan umgesetzt und nach 10 Std. eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Äther aufgenommen, die Ätherphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Destillation i.HV. ergab 21,2 g (67%)¹²⁾ **1m**, Sdp. 80°/0,02 Torr, Smp. 57°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,32 (s, 9 H, (CH₃)₃C); 10,8 (s, 1 H, HN).

C ₆ H ₁₀ N ₂ O	Ber. C 45,55	H 6,37	N 17,71	S 20,26%
(158,22)	Gef. ,, 45,2	,, 6,2	,, 17,6	,, 20,3%

3.15. *Herstellung von 5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1n, R = C₆H₅).* Gemäss 3.1 wurden 19,2 g (0,1 mol) **5n** umgesetzt. Nach 3 Std. wurde eingedampft, die feste Masse mit Wasser angeschlämmt,

abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert: 16,4 g (92%) **1n**, Smp. 145–147°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,3–7,8 (*m*, 5 arom. H); 11,8 (*s*, 1 H, HN).

C ₈ H ₆ N ₂ OS	Ber. C 53,92	H 3,39	N 15,72	S 17,99%
(178,21)	Gef. „ 54,0	„ 3,5	„ 15,8	„ 17,7%

3.16. *Herstellung von 5-Dichlormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1o, R = CHCl₂)*. Gemäss 3.1 wurden 19,9 g (0,1 mol) **5o** umgesetzt. Nach 3 Std. wurde eingedampft und das resultierende Öl mit Eiswasser zur Kristallisation gebracht: 18,0 g (97%) **1o**, Smp. 87–89°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,7 (*s*, 1 H, CHCl₂); 10,9 (*s*, 1 H, HN).

C ₃ H ₂ Cl ₂ N ₂ OS	Ber. C 19,47	H 1,09	Cl 38,32	N 15,14%
(185,03)	Gef. „ 19,7	„ 1,1	„ 37,9	„ 15,4%

3.17. *Herstellung von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-carbonsäure-äthylester (1p, R = COOC₂H₅)*. Gemäss 3.1 wurden 32 g rohes **5p** mit 15 g HCl in 200 ml Dioxan umgesetzt und nach 2 Std. eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Äther aufgenommen, die Ätherphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das feste Produkt wurde aus Ligroin umkristallisiert: 23,3 g (67%)¹²⁾ **1p**, Smp. 103°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,4 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 4,45 (*qa*, 2 H, CH₃CH₂O); 11,4 (*s*, 1 H, HN).

C ₅ H ₆ N ₂ O ₃ S	Ber. C 34,48	H 3,47	N 16,09	S 18,41%
(174,17)	Gef. „ 34,7	„ 3,5	„ 16,0	„ 18,0%

3.18. *Herstellung von 5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1q, R = C₃H₅)*. Gemäss 3.1 wurden 15,6 g (0,1 mol) **5q** umgesetzt und nach 3 Std. eingedampft. Das resultierende Öl erstarrte beim Stehen, und nach dem Anschlämmen mit Petroläther wurde abfiltriert: 12,3 g (87%) **1q**, Smp. 48–49°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,8–1,3 (*m*, 4 H, CH₂CH₂); 1,8–2,3 (*m*, 1 H, CH); 11,9 (*s*, 1 H, HN).

C ₅ H ₆ N ₂ O	Ber. C 42,24	H 4,26	N 19,71	S 22,55%
(142,18)	Gef. „ 42,6	„ 4,3	„ 19,9	„ 22,1%

3.19. *Herstellung von 5-Vinyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1r; R = CH₂=CH) aus 1g*. Zu 33 g (0,2 mol) **1r** in 200 ml DMF wurden unter Eiskühlung in Portionen 50 g (0,44 mol) *t*-BuOK gegeben. Dann wurde 3 Std. bei RT. gerührt, auf 1000 ml 0,3N HCl gegossen und mit Essigester extrahiert. Die mit Wasser gewaschene Essigesterphase wurde getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl wurde an Silicagel chromatographiert (CHCl₃/Äther/Petroläther 3:3:1): 20,2 g (78,9%) **1r**, Smp. 40°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 5,55, 5,78 und 6,7 (*m*, 3 H, CH₂=CH).

C ₄ H ₄ N ₂ O	Ber. C 37,49	H 3,15	N 21,86	S 25,02%
(128,15)	Gef. „ 38,0	„ 3,3	„ 21,7	„ 25,1%

3.20. *Herstellung von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamid (1s, R = CONH₂)*. Gemäss 3.1 wurden 15,9 g (0,1 mol) **5s** umgesetzt. Nach 5 Std. wurde vom entstandenen Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen: 12,8 g (88%) **1s**, Smp. 286°. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 8,0 (2 *s*, 2 H, H₂N); 13,3 (*s*, 1 H, HN).

C ₃ H ₃ N ₃ O ₂ S	Ber. C 24,83	H 2,08	N 28,95	S 22,09%
(145,14)	Gef. „ 25,3	„ 2,2	„ 28,8	„ 22,5%

3.21. *Herstellung von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (1t, R = CN)*. Gemäss 3.1 wurden 22,5 g rohes **5t** mit 15 g HCl in 200 ml Dioxan umgesetzt und nach 2 Std. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert und das Eindampfen des mit Wasser gewaschenen, und getrockneten Extraktes ergab einen festen Rückstand, der aus Wasser umkristallisiert wurde: 14,5 g (57%)¹³⁾ **1t**, Smp. 158–160°. – ¹H-NMR. (CDCl₃/D₆-DMSO): 13,1 (*s*, 1 H, HN).

C ₃ HN ₃ O	Ber. C 28,35	H 0,79	N 33,06	S 25,22%
(127,12)	Gef. „ 28,8	„ 0,9	„ 33,1	„ 25,1%

3.22. *Herstellung von 5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (1u, R = NH₂)*. Mit 10 g HCl in 100 ml Dioxan wurden 13,1 g (0,1 mol) **5u** versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei 50°, gefolgt von 2 Std. Kochen

¹³⁾ Ausbeute bzgl. **5a**.

unter Rückfluss. wurde eingedampft die feste Masse mit Äther angeschlämmt und abfiltriert: 11,7 g (100%). Umkristallisation aus Wasser ergab 9 g (77%) **1u**, Smp. 170–172°. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 6,3 (s, 2 H, H₂N); 11,2 (s, 1 H, HN).

C ₂ H ₃ N ₃ OS	Ber. C 20,51	H 2,58	N 35,88	S 27,37%
(117,13)	Gef. „ 21,0	„ 2,7	„ 35,8	„ 27,5%

4. N-Methylierung von 1b, 1l, 1t und 1u. – 4.1. *Herstellung von 3,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (6b).* Zu einer Lösung von 23,2 g (0,2 mol) **1b** in 110 ml 2N NaOH wurden unter Eiskühlung 27,7 g (0,22 mol) Dimethylsulfat getropft. Es wurde über Nacht bei RT. gerührt, darauf das Gemisch mit Äther extrahiert und die Ätherphase getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl wurde i.HV. destilliert: 19,5 g (74%) **6b**, Sdp. 56°/0,1 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,4 (s, 3 H, H₃C–C(5)); 3,52 (s, 3 H, CH₃N).

C ₄ H ₆ N ₂ OS	Ber. C 36,91	H 4,65	N 21,52	S 24,63%
(130,17)	Gef. „ 37,1	„ 4,7	„ 21,5	„ 24,6%

4.2. *Herstellung von 3-Methyl-5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (6l).* Mit einer equiv. Menge CH₃ONa in CH₃OH wurde **1l** in Lösung gebracht, die Lösung eingedampft und das resultierende Pulver scharf getrocknet; wobei das Natriumsalz von **1l** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Davon wurden 19,2 g (0,1 mol) mit 30 g CH₃I in 300 ml CH₃CN 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden getrocknet, eingedampft und das resultierende Öl i.HV. destilliert: 14,3 g (78%) **6l**, Sdp. 55°/18 Torr. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,67 (s, 3 H, CH₃).

C ₄ H ₃ F ₃ N ₂ OS	Ber. C 26,10	H 1,64	F 30,95	N 15,22%
(184,14)	Gef. „ 26,5	„ 1,8	„ 30,5	„ 15,2%

4.3. *Herstellung von 4-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-carbonitril (6t).* Zu 6,4 g (0,05 mol) **1t** in 80 ml DMF wurden 3 g NaH (55–60% Öl-Dispersion) gegeben. Nachdem die H₂-Entwicklung beendet war, wurde auf ca. 5° abgekühlt, mit 10 ml CH₃I versetzt und 3 Std. bei RT. gerührt. Es wurde dann vom Salz abfiltriert, eingedampft und das resultierende Öl chromatographiert (CHCl₃/Äther/Petroläther 3:3:2). Das Eindampfen der Hauptfraktion ergab ein Öl, welches beim Anreiben mit Petroläther erstarrte: 4 g (57%) **6t**, Smp. 96–97°. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,7 (s, 3 H, CH₃).

C ₄ H ₃ N ₃ OS	Ber. C 34,04	H 2,14	N 29,77	S 22,72%
(141,15)	Gef. „ 33,5	„ 2,2	„ 29,5	„ 22,5%

4.4. *Herstellung von 5-Amino-3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (6u).* Gemäss 4.1 wurden 23,4 g (0,2 mol) **1u** 10 Std. umgesetzt. Dann wurde das Gemisch mit Eiswasser abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert: 13,4 g (51%) **6u**, Smp. 132°. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 3,22 (s, 3 H, CH₃); 6,55 (s, 2 H, H₂N).

C ₃ H ₅ N ₃ OS	Ber. C 27,48	H 3,85	N 32,04	S 24,45%
(131,15)	Gef. „ 28,0	„ 3,7	„ 31,7	„ 24,2%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Kristinsson, *Synthesis* 1979, 102.
- [2] K. Rüfenacht (J. R. Geigy AG), DOS 1278172 (1969).
- [3] K. Rüfenacht, *Helv. Chim. Acta* 51, 518 (1968).
- [4] J. Metivier & R. Boesch (Rhône-Poulenc S.A.), USP 3202673 (1965).
- [5] U. Yoshio, O. Takashi, T. Daigaku & N. Akiro (Nippon Soda Co., Ltd), Japan. Kokai 77 10421; C.A. 88, 165471j (1978).
- [6] Rhône-Poulenc S.A., Fr. P. 1415605 (1965).
- [7] K. Nakanishi (Fujiwara Pharmaceutical Co. Ltd), Japan. 1290 (1967); C.A. 66, 85794x (1967).
- [8] P. F. Fabio, A. St. Tomczuk & A. M. Hoffman (American Cyanamid Co.), DAS. 1800362 (1969).
- [9] K. M. Doyle & F. Kurzer, *Tetrahedron* 32, 1031 (1976).

- [10] *K. Fujii, H. Yoshikawa & M. Yuasa*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **74**, 1056 (1954).
- [11] *E. Akerblom & K. Skagius*, *Acta Chem. Scand.* **18**, 174 (1964).
- [12] *J. Sandström*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **9**, 186 (1968).
- [13] *K. A. Jensen & Ch. Pedersen*, *Acta Chem. Scand.* **15**, 1097 (1961).
- [14] *K. Rüfenacht*, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1178 (1972).
- [15] *A. Alemagna, T. Beccetti & P. Beltrame*, *Tetrahedron* **24**, 3209 (1968).
- [16] *M. T. Wu & N. J. Rahway*, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 31 (1972).
- [17] *K. Rüfenacht*, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1979 (1972).
- [18] *R. Clarkson & J. K. Landquist*, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 2700.
- [19] *H. Hagen, R.-D. Kohler & H. Fleig*, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1216.
- [20] *M. Kanaoka*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **75**, 1149 (1955).
- [21] *L. A. Paquette*, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5186 (1965).
- [22] *W. Lehnert*, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 559.
- [23] *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky & P. Linda*, 'The Tautomerism of Heterocycles', *Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.* **1**, Academic Press, New York 1976.
- [24] *G. L'abbé, G. Verhelst, L. Huybrechts & S. Toppet*, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 515 (1977).
- [25] *D. Leppard & H. Sauter*, *J. Heterocycl. Chem.* **17**, 1469 (1980).
- [26] *D. M. Rackham, S. E. Morgan & W. R. N. Williamson*, *Org. Magn. Reson.* **14**, 515 (1980).
- [27] *J. R. Bartels-Keith, M. T. Burgess & J. M. Stevenson*, *J. Org. Chem.* **42**, 3725 (1977).
- [28] *R. Faure, A. Assaf, E. J. Vincent & J. P. Aune*, *J. Chim. Phys.* **75**, 727 (1978).
- [29] *L. Stefaniak*, *Tetrahedron* **32**, 1065 (1976).
- [30] *R. Faure, E. J. Vincent, G. Assef, J. Kister & J. Metzger*, *Org. Magn. Reson.* **9**, 688 (1977).
- [31] *G. Fronza, R. Mondelli, E. W. Randall & G. P. Gardini*, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1977**, 1746.
- [32] *J. K. Seydel & K.-J. Schaper*, «Chemische Struktur und Biologische Aktivität von Wirkstoffen», Verlag Chemie, Weinheim, New York 1979, S. 266.
- [33] *Ch. Berger, D. Farge, G. Gros, M. N. Messer & C. Moutonnier (Rhône-Poulenc S.A.)*, DOS. 2529300 (1976).
- [34] *G. A. Newmann & P. J. S. Pauwels*, *Tetrahedron* **26**, 1571 (1970).