

K. Hartke und A. Birke

## Darstellung von 1,3,4-Thiadiazolen mit acylierten Carbodiimiden

6. Mitt. über Carbodiimide<sup>1)</sup>

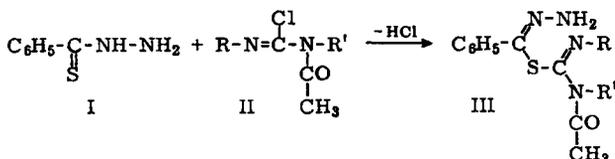
Aus dem Instituto Central de Química der Universität Concepción/Chile

(Eingegangen am 22. März 1966)

Acetylierte Carbodiimide (II) bilden mit Thiocarbonsäurehydraziden Additionsprodukte, die mit verd. Salzsäure in 2-Alkylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole übergeführt werden. Die Struktur der auf diesem Wege erhaltenen Verbindungen wird durch ihre UV-Spektren wie auch durch die unabhängige Synthese von Va bewiesen.

Die acetylierten Carbodiimide (Acetylchlorformamide) (II) sind infolge ihrer hohen Reaktivität gegenüber nucleophilen Reaktionspartnern für Synthesen von Heterocyclen besonders geeignet. So bilden sie mit Anthranilsäurederivaten durch nucleophilen Angriff der Aminogruppe im ersten Reaktionsschritt Acetylguanidine, die zu substituierten 2-Amino-4-chinazolonen cyclisieren<sup>1)</sup>. Als weiteres Beispiel für heterocyclische Synthesen mit acylierten Carbodiimiden soll im folgenden ein neuer Weg zu 1,3,4-Thiadiazolen<sup>2)</sup> beschrieben werden. 1,3,4-Thiadiazole haben neuerdings auch pharmazeutisches Interesse gefunden; kürzlich wurden wegen vermuteter amöbicider Eigenschaften eine Reihe von 2-Amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazolen dargestellt und untersucht<sup>3)</sup>.

Wie in einer früheren Arbeit<sup>4)</sup> gezeigt wurde, vermag der Schwefel in Thioamiden und Thioharnstoffen das ursprüngliche Allenkohlenstoffatom eines acylierten Carbodiimids bereits bei Raumtemperatur nucleophil anzugreifen. In analoger Reaktion setzt sich z. B. Thiobenzhydrazid (I) mit acylierten Carbodiimiden (II) in Gegenwart von Triäthylamin zu primären Additionsprodukten der voraussichtlichen Struktur III um.



III ist bei Raumtemperatur stabil. Der gewünschte Ringschluß zum 1,3,4-Thiadiazolderivat erfolgt aber unter pyrolytischen Bedingungen zu einem Gemisch von IV und V. Im Gegensatz dazu entstehen in verdünnten Säuren schon bei Raum-

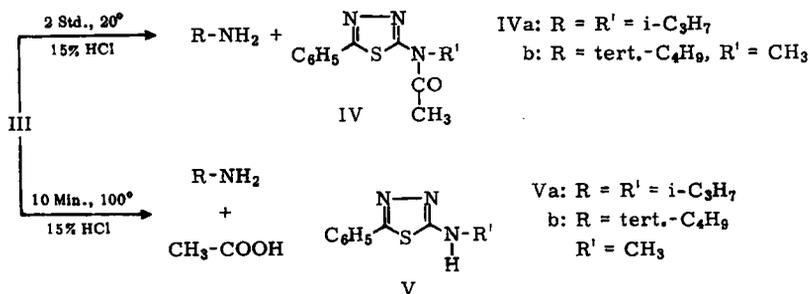
<sup>1)</sup> 5. Mitt.: K. Hartke, R. Alarcón, D. Ramírez und J. Bartulín, Arch. Pharmaz. 299, 914 (1966).

<sup>2)</sup> Sammelreferat: W. A. Sherman in „Heterocyclic Compounds“, Herausg. R. C. Elderfield, Band VII, Seite 587, J. Wiley and Sons Inc. New York (1961).

<sup>3)</sup> A. B. Sen und S. K. Gupta, J. Indian chem. Soc. 39, 628 (1962); C. 1964, 5-0837.

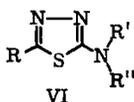
<sup>4)</sup> K. Hartke, Chem. Ber., im Druck.

temperatur einheitliche Thiadiazole. Dabei wird wahrscheinlich die Isothioharnstoffgruppe in III protoniert und auf diese Weise der zum Ringschluß führende nucleophile Angriff der freien Aminogruppe erleichtert. So erhält man aus I und acetyliertem Diisopropylcarbodiimid 2-(N-Acetyl)isopropylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (IV a); aus I und acetylierten Methyl-tert.-butylcarbodiimid 2-(N-Acetyl)methylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (IV b). Die relativ lange Reaktionszeit von 2 Std. erklärt sich durch die Schwerlöslichkeit von III in kalter, wäßriger Salzsäure, und man erreicht nur auf der Schüttelmaschine befriedigende Ausbeuten an Thiadiazol. In siedender, wäßriger Salzsäure ist der Ringschluß hingegen nach 10 Min. beendet und führt unter anschließender Abspaltung der Acetylgruppe zu den Thiadiazolen Va und Vb.



Beim Ringschluß in der Siedehitze entsteht bei der Darstellung von Va und Vb das bereits bekannte 2,5-Diphenyl-1,3,4-thiadiazol<sup>5)</sup> als Nebenprodukt. Der zu diesem Nebenprodukt führende Reaktionsweg ist nicht klar. Keinesfalls entsteht es aus Thiobenzhydrazid I, dessen Vorliegen durch partielle Hydrolyse von III denkbar wäre. I läßt sich nämlich unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht in 2,5-Diphenyl-1,3,4-thiadiazol überführen.

Außer Thiobenzhydrazid wurden auch p-Methoxy-thiobenzhydrazid, Thio- $\alpha$ -naphthoyl-hydrazid und Furan-2-thiocarbonsäure-hydrazid mit acetylierten Carbodiimiden umgesetzt und in die substituierten 2-Amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole VI a-e überführt. Entsprechend der zum Ringschluß angewandten Temperatur wird dabei die Acetylgruppe verseift oder sie verbleibt im Reaktionsprodukt. Infolge der besseren Löslichkeit des Zwischenproduktes in wäßriger Salzsäure war der zu VI d und VI e führende Ringschluß schon nach 15 Min. beendet.



	R	R'	R''
a:	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
b:	$\alpha$ -Naphthyl	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
c:	$\alpha$ -Naphthyl	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO-CH <sub>3</sub>
d:	2-Furyl	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CO-CH <sub>3</sub>
e:	2-Furyl	CH <sub>3</sub>	CO-CH <sub>3</sub>

<sup>5)</sup> R. Stollé, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 798 (1899) u. J. prakt. Chem. (2), 69, 366 (1904).

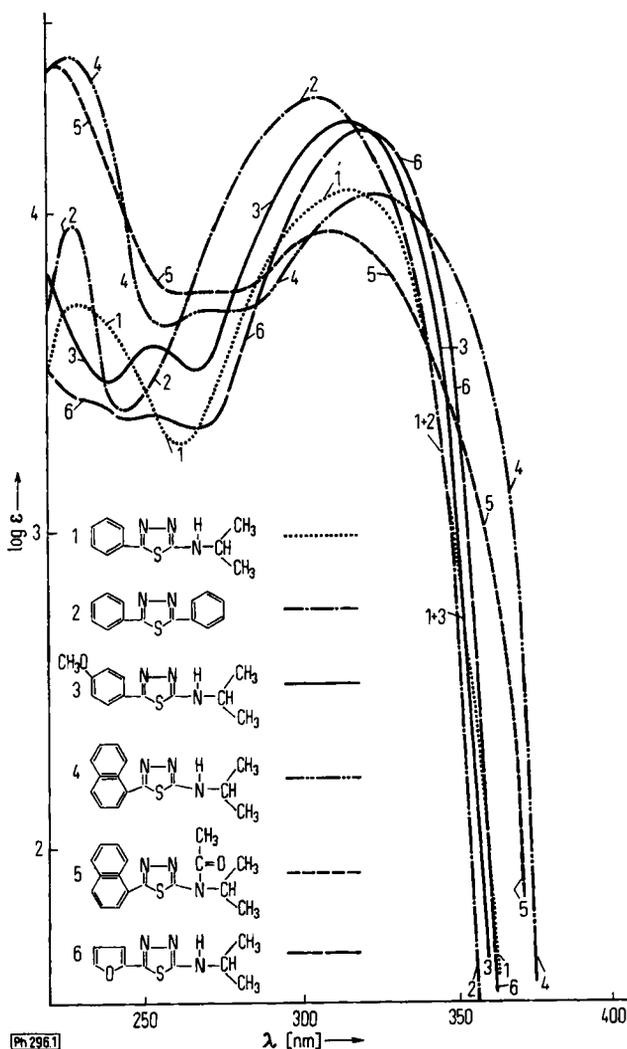


Abb. 1. UV-Spektren der Thiadiazole in Äthanol

2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (Vb) wurde bereits vor Jahren von *Young und Eyre*<sup>6)</sup> durch oxydativen Ringschluß von 4-Methyl-benzalthiosemicarbazon mit Eisen(III)-chlorid erhalten. Eine große Anzahl in 5-Stellung substituierter 2-Amino-1,3,4-thiadiazole ist ferner von *De und Roy-Choudhury* auf diesem

<sup>6)</sup> *G. Young und W. Eyre, J. chem. Soc. (London) 79, 54 (1901).*

Wege dargestellt worden<sup>7)</sup>. Wir synthetisierten zu Vergleichszwecken nach der Methode von *Young* und *Eyre* das bisher unbekannte Va. Das durch Oxydation von 4-Isopropyl-benzalthiosemicarbazon mit Eisen(III)-chlorid erhaltene Reaktionsprodukt ist identisch mit dem auf unserem Wege erhaltenen Va.

Die Thiadiazolstruktur der übrigen Verbindungen bestätigt ein Vergleich ihrer UV-Spektren. Über Daten der UV-Spektren von Thiadiazolen wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet. *Ohta* und *Mifune*<sup>8)</sup> beschreiben die UV-Spektren einfacher 1,3,4-Thiadiazole mit Amino- und Acetylamino-Substituenten in 2- und 5-Stellung. *Grammaticakis*<sup>9)</sup> vergleicht das UV-Spektrum von 2,5-Diphenyl-1,3,4-thiadiazol mit den Spektren von 2,5-Diphenyl-1,3,4-triazol und 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxadiazol. *Sandström*<sup>10)</sup> untersuchte kürzlich die Tautomerieverhältnisse von 2-Hydrazino-1,3,4-thiadiazolen sowie verwandter Verbindungen und weist auch auf die unterschiedliche UV-Absorption der tautomeren Formen hin.

Alle von uns dargestellten Thiadiazole zeigen das langwelligste Absorptionsmaximum zwischen 285—325 nm (Abb. 1), das dem Übergang  $\pi \rightarrow \pi^*$  entsprechen dürfte. Während die Art des Arylsubstituenten in 5-Stellung nur geringfügigen Einfluß auf die Lage und Höhe dieses Maximums hat, beobachtet man durch Acetylierung der 2-Aminogruppe stets eine hypsochrome Verschiebung von etwa 20 nm im Vergleich zur nicht acetylierten Verbindung. Alle 2-Amino-5-phenyl- (oder naphthyl)-1,3,4-thiadiazole zeigen ferner ein weiteres Maximum bei etwa 225 nm.

#### Beschreibung der Versuche

Die hier gebrauchten Carbodiimide wurden stets aus den entsprechenden Thioharnstoffen durch Oxydation mit Natriumhypochlorit<sup>11)</sup> oder mit Natriumchlorit<sup>12)</sup> dargestellt. Die Thiocarbonsäurehydrazide wurden nach Vorschriften von *Jensen* und *Pedersen*<sup>13)</sup> dargestellt. Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II in Äthanol aufgenommen.

#### Allgemeine Vorschrift zur Reaktion von acetylierten Carbodiimiden mit Thiocarbonsäurehydraziden

Zu einer Lösung von 10 mMol Carbodiimid und 0,79 g (10 mMol) Acetylchlorid in 40 ml abs. Äther gibt man nach dem Stehenlassen über Nacht 1,01 g (10 mMol) Triäthylamin und fügt unter Rühren im Verlauf von etwa 5 Min. 10 mMol fein zerriebenes Thiocarbonsäurehydrazid hinzu. Nach 3—4stdg. Rühren filtriert man von dem quant. ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid ab, wäscht mit etwas Äther nach und erhält nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. ein schwach gelb gefärbtes Öl.

<sup>7)</sup> *De* und *Roy-Choudhury*, J. Indian chem. Soc. 5, 269 (1928); C. A. 22, 4123 (1928).

<sup>8)</sup> *M. Ohta* und *A. Mifune*, J. pharmac. Soc. Japan 72, 373 (1952); C. A. 47, 3856 (1953).

<sup>9)</sup> *P. Grammaticakis*, Bull. Soc. chim. France 86 (1953); C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 241, 1049 (1955).

<sup>10)</sup> *J. Sandström*, Acta chim. scand. 18, 871 (1964).

<sup>11)</sup> *E. Schmidt*, *M. Seefelder*, *R. G. Jennen*, *W. Striewsky* und *H. von Martius*, Liebigs Ann. Chem. 571, 83 (1951).

<sup>12)</sup> *E. Schmidt*, *D. Ross*, *J. Kittl*, *H. H. von Düsel* und *K. Wamsler*, Liebigs Ann. Chem. 612, 11 (1958).

<sup>13)</sup> *K. A. Jensen* und *C. Pedersen*, Acta chem. scand. 15, 1097 (1961).

## 2-(N-Acetyl)alkylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole (Tab. 1)

Das in der allgemeinen Vorschrift erhaltene Öl übergießt man mit 20 ml 15proz. Salzsäure. Zur Bildung von IVa und IVb wird jeweils 2 Std. bei Raumtemp. auf der Maschine geschüttelt; zur Bildung von VI d und VI e 15 Min. gerührt. Dann saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab (hierauf bezieht sich die Angabe der Ausbeute) und kristallisiert um. Für die Darstellung von VI c wird das erhaltene Öl aus Löslichkeitsgründen in einer Mischung von 40 ml abs. Äther und 30 ml 15proz. Salzsäure 3 Std. geschüttelt. Das in der sauren, wäßrigen Phase befindliche Reaktionsprodukt extrahiert man mit 20 ml Methylenchlorid, verdampft und kristallisiert um.

Tabelle 1

Substanz Nr.	Ausb. %	Schmp. (kristall. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		$\lambda_{\text{C}_9\text{H}_5\text{OH}}$ Max[ $\mu\text{m}$ ]	log $\epsilon$
				Ber.:	Gef.:		
IVa	68	87—88° (Ligroin)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> OS (261,4)	C 59,74 H 5,79	59,88 5,98	224 290	3,69 4,11
IVb <sup>a)</sup>	36	193—194° (Ligroin)				291	4,37
VIc	14	128—129° (Äthanol/Wasser)	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS (311,4)	C 65,57 H 5,50	66,02 5,70	224 307	4,47 3,94
VI d	64	137° (Äthanol/Wasser)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (251,3)	C 52,57 H 5,21	52,62 5,64	307	4,28
VIe	54	193° (Äthanol)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (223,3)	C 48,42 H 4,06	48,28 4,20	306	4,31

## 2-Alkylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole (Tab. 2)

Das in der allgemeinen Vorschrift erhaltene Öl wird in 30—40 ml 15proz. Salzsäure 10—15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der salzsauren Lösung filtriert man bei Va, Vb und VIa von dem ausgefallenen kristall. Nebenprodukt ab. Bei der Darstellung von Va und Vb sind dies 0,4 g bzw. 0,25 g 2,5-Diphenyl-1,3,4-thiadiazol<sup>5)</sup>; bei der Darstellung von VIa werden 0,6 g eines nicht identifizierten Nebenproduktes erhalten [es handelt sich aber nicht um 2,5-Di(p-methoxy)phenyl-1,3,4-thiadiazol]. Die filtrierte salzsaure Lösung wird dann durch tropfenweisen Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt (hierauf bezieht sich die Angabe der Ausbeute) und umkristallisiert. VIb ist in der salzsauren Lösung unlöslich und fällt unmittelbar aus.

Tabelle 2

Substanz Nr.	Ausb. %	Schmp. (kristall. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		$\lambda_{\text{C}_9\text{H}_5\text{OH}}$ Max[ $\mu\text{m}$ ]	log $\epsilon$
				Ber.:	Gef.:		
Va	71	149—150° (Ligroin)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (219,3)	C 60,24 H 5,97 N 19,16	60,31 6,36 18,97	228 313	3,73 4,07
Vb <sup>a)</sup>	62	183—184° (Äthanol)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S (191,3)	C 56,52 H 4,74	56,45 5,04	225 310	3,75 4,17
VIa	56	171—172° (Äthanol/Wasser)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS (249,3)	C 57,81 H 6,06	57,62 6,40	253 314	3,59 4,29
VIb	97	172—173° <sup>a)</sup> (Äthanol/Wasser)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S (269,4)	C 66,88 H 5,61	66,92 5,64	225 323	4,50 4,06

a) schmilzt zunächst bei 159—160°, erstarrt wieder und schmilzt erneut bei 172—173°.

## Unabhängige Synthese von 2-Isopropylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol(Va)

## 1. 4-Isopropyl-thiosemicarbazid

Zu einer Lösung von 18 g (0,3 Mol) Hydrazinhydrat in 50 ml Äthanol tropft man unter Rühren bei 0° 20,2 g (0,2 Mol) Isopropylisothiocyanat innerhalb 30 Min. Nach 1 Std. bei Raumtemp. und 30 Min. Kochen unter Rückfluß wird i. Vak. eingedampft. 26 g (98% d. Th.) weiße Kristalle, Schmp. 95—96° (aus Benzol/Petroläther).

$C_4H_{11}N_3S$ (133,2)	Ber.: C 36,06	H 8,32	N 31,54
	Gef.: C 35,96	H 8,52	N 31,62

## 2. 4-Isopropyl-benzalthiosemicarbazon

Eine Mischung von 13,3 g (0,1 Mol) 4-Isopropyl-thiosemicarbazid und 10,6 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 40 ml Äthanol wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 16 g (72% d. Th.) weiße Kristalle, Schmp. 158—159° (aus Ligroin).

$C_{11}H_{15}N_3S$ (221,3)	Ber.: C 59,69	H 6,83
	Gef.: C 60,13	H 7,17

3. Oxydativer Ringschluß<sup>6)</sup>

2,21 g (10 mMol) 4-Isopropyl-benzalthiosemicarbazon gibt man fein zerrieben zu einer wäßrigen Lösung von 5,4 g (20 mMol)  $FeCl_2 \cdot 6 H_2O$  und erhitzt unter Rühren 30 Min. auf 80—90°. Nach dem Abkühlen wird filtriert und in einen großen Überschuß von verd. Ammoniak eingetragen. Man schüttelt mit Methylenchlorid aus und erhält 1,10 g (40% d. Th.) 2-Isopropylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol, Schmp. 149—150°. Laut Mischschmp. identisch mit der Substanz Va der Tab. 2.

2-Isopropylamino-5-( $\alpha$ -furyl)-1,3,4-thiadiazol

Analog zu vorstehendem Versuch wurden 2,1 g (10 mMol) 4-Isopropylfurfuryliden-thiosemicarbazon mit Eisen(III)-chlorid oxydiert. Beim Abkühlen fallen 2,05 g (93% d. Th.) Kristalle aus, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 155°.

$C_9H_{11}N_3OS$ (209,3)	Ber.: C 51,65	H 5,30
	Gef.: C 51,75	H 5,50