R. Neidlein und W. Haussmann

Synthese von 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazolen*)

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

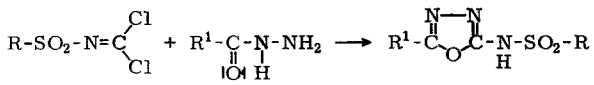
(Eingegangen am 27. Juli 1966)

Die Darstellung von 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazolen aus N-Dichlormethylensulfonamiden und N-Acylhydraziden wird beschrieben und ihre Struktur durch Synthese auf unabhängigem Wege gesichert.

In der Literatur sind einige 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazole beschrieben und ihr Verhalten gegenüber Mycobacterium tuberculosis untersucht worden[1]). 2-N-Sulfonylamino-5-alkyl- (bzw. -aryl)-1,3,4-oxdiazole synthetisierten *O'Neal* und Mitarb.[2]) aus Carbonsäurehydraziden, Bromcyan und Arylsulfonylchloriden und prüften die erhaltenen Reaktionsprodukte auf ihre blutzuckersenkende Wirkung.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Sulfonylheterokumulene und ihre Derivate waren für uns N-Dichlormethylensulfonamide (N-Sulfonylisocyanid-dichloride)[3]) als strukturanaloge Verbindungen von Interesse. Im folgenden wird ihr Reaktionsverhalten gegenüber N-Acylhydraziden beschrieben.

Freund und *König*[4]) haben erstmalig aus 1-Acyl-2-phenyl-hydrazin und Phenylisocyaniddichlorid 3,5-disubstituierte 1,3,4-Oxdiazolinon-(2)-imide erhalten.



1 2 3

3a)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = C_6H_5-$	3l)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$
3b)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = o\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$	3m)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4$	$R^1 = o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$
3c)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$	$R^1 = C_6H_5-$	3n)	$R = CH_3-$	$R^1 = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3d)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4$	$R^1 = 3,5\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_3$	3o)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3e)	$R = CH_3-$	$R^1 = C_6H_5-$	3p)	$R = p\text{-}CH_3C_6H_4-$	$R^1 = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3f)	$R = CH_3-$	$R^1 = 3,5\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_3-$	3q)	$R = CH_3-$	$R^1 = m\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3g)	$R = CH_3-$	$R^1 = m\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$	3r)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = m\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3h)	$R = C_6H_5-$	$R^1 = m\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$	3s)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4$	$R^1 = m\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3i)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4$	$R^1 = m\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$	3t)	$R = CH_3-$	$R^1 = o\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$
3k)	$R = CH_3-$	$R^1 = o\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4-$	3u)	$R = p\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$	$R^1 = o\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-$

*) Herrn Prof. Dr. *K. Winterfeld* zum 75. Geburtstag gewidmet.

[1]) *J. D. Brooks, P. T. Charlton, P. E. Macey, D. A. Peak* und *W. F. Short*, J. chem. Soc. (London) *1950*, 452.

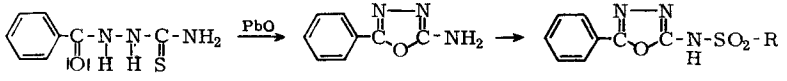
[2]) *J. B. O'Neal, H. Rosen, P. B. Russell, A. C. Adams* und *A. Blumenthal*, J. med. and pharm. Chem. *5*, 617 (1962).

[3]) *R. Neidlein* und *W. Haussmann*, Chem. Ber. *99*, 1252 (1966).

[4]) *M. Freund* und *E. König*, Ber. dtsch. chem. Ges. *26*, 2869 (1893).

Werden nämlich N-Dichlormethylensulfonamide (1) mit N-Acylhydraziden (2) längere Zeit erhitzt, so bilden sich unter Abspaltung von Chlorwasserstoff 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazole (3). Es hat sich gezeigt, daß dann optimale Ausbeuten an (3) erhalten werden, wenn die Reaktanten ohne Anwendung eines Lösungsmittels wie Chloroform, Benzol oder Dioxan zur Reaktion gebracht worden sind. DC hat ergeben, daß die erhaltenen Verbindungen frei von Nebenprodukten sind; bei diesen Untersuchungen haben Kieselgel GF 254 „Merck" als Adsorptionsmittel und als Fließmittel eine Mischung (v/v) aus n-Butanol/Aceton/Methanol/Diäthylamin (9 : 1 : 1 : 1) gedient. Das saure Verhalten der Verbindungen stimmte mit der von uns zunächst postulierten Struktur (3) überein und das acide Wasserstoffatom des Sulfonamidrestes konnte in Äthanol als Lösungsmittel mit 0,1 n NaOH exakt titriert werden.

Anschließend haben wir auf einem anderen unabhängigen Wege die Struktur (3) bewiesen, nämlich durch Synthese von beispielsweise (3a) und (3c).



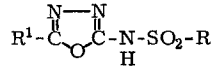
4 5 6

6a) R = C_6H_5- 6b) R = CH_3-C_6H_4-

Benzoylthiosemicarbazid (4) ließ sich mit Blei(II)-oxid nach *Stolle*[5]) in 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol (5) überführen. Durch Behandeln von (5) mit Arylsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin entstand 6a bzw. 6b. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von 6a und 6b stimmten mit denen von 3a und 3c völlig überein; die IR-Spektren von 3a und 6a bzw. 3c und 6b hatten jeweils denselben Verlauf. Die wichtigsten Absorptionsbanden der IR-Spektren sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

IR-Banden (KBr, cm^{-1}) verschiedener 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazole



Verbindungen	ν_{NH}	ν_{SO_2}	$\nu_{N=C}$
3a	3257, 1616	1304, 1160, 1143	1634, 909
3b	3300, 1618	1282, 1156, 1144	1639, 904
3c	3155, 1618	1302, 1156, 1159	1653, 897
3d	3165, 1618	1282, 1160, 1140	1645, 901
3e	3289, 1613	1297, 1163, 1138	1642, 905
3f	3145, 1613	1304, 1161, 1142	1653, 906
3g	3257, 1613	1274, 1164, 1134	1647, 910

[5]) *R. Stollé* und *K. Fehrenbach*, J. prakt. Chem. (*2*) *122*, 289 (1929).

Fortsetzung von Tabelle 1

Verbindunge	ν_{NH}	ν_{SO_2}	$\nu_{N=C}$
3h	3311, 1618	1285, 1152, —	1647, 912
3i	3322, 1618	1285, 1153, —	1647, 916
3k	3247, 1613	1274, 1171, 1136	1658, 910
3l	3322, 1621	1277, 1171, —	1653, 915
3m	3257, 1613	1287, 1155, —	1653, 918
3n	3257, 1618	1269, 1139, —	1653, 908
3o	3257, 1621	1272, 1156, —	1647, 907
3p	3322, 1623	1276, 1155, —	1650, 911
3q	3165, 1621	1279, 1142, —	1658, 903
3r	3195, 1623	1272, 1164. —	1650, 897
3s	3311, 1623	1287, 1159, —	1650, 918
3t	3215, 1618	1269, 1142, —	1656, 915
3u	3155, 1618	1269, 1164, —	1658, 905

Über die Möglichkeiten zur Herstellung polymerer Verbindungen aus N-Dichlormethylensulfonamiden sowie deren Eigenschaften berichteten wir kürzlich[6]).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. bestimmte man im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korr.); IR-Spektren wurden mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer) aufgenommen und C, H sowie N-Analysen mit den Mikroautomaten von *Heraeus* und *Coleman*.

2-N-Benzolsulfonylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol (3a): 3,57 g (15 mMol) N-Dichlormethylenbenzolsulfonamid werden mit 1,36 g (10 mMol) Benzoylhydrazid ohne Lösungsmittel solange erhitzt bis eine klare Schmelze entstanden ist, die beim Erkalten erstarrt. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Äther gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 205—206°; Ausbeute 2,53 g (84%).

$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ (301,3)	Ber.: C 55,80	H 3,68	N 13,95	S 10,64
	Gef.: C 55,36	H 3,83	N 13,17	S 11,10

Die Darstellung der Verbindungen 3b — 3u erfolgt analog 3a.

	Schmp. °	Ausb. %		C	H	N	S
3b	223—224	81	$C_{16}H_{15}N_3O_5S$	53,17	4,19	11,63	8,87
			(361,4)	53,15	4,20	11,75	9,48
3c	235—236	88	$C_{15}H_{13}N_3O_3S$	57,12	4,16	13,33	10,17
			(315,4)	56,40	4,17	13,39	10,67
3d	211—213	89	$C_{17}H_{17}N_3O_5S$	54,39	4,56	11,20	8,54
			(375,4)	54,01	4,54	11,53	9,23
3e	189—190	76	$C_9H_9N_3O_3S$	45,38	3,78	17,50	13,35
			(240,2)	45,02	3,87	17,60	13,98
3f	234—235	75	$C_{11}H_{13}N_3O_5S$	44,14	4,38	14,04	10,71
			(299,3)	44,57	4,37	14,06	11,02

[6]) *W. Haussmann, R. Neidlein* und *H. Ringsdorf*, Kolloidztschr. und Ztschr. f. Polymere *212*, 32 (1966).

Fortsetzung der Tabelle von Seite 182

	Schmp. °C	Ausb. %		C	H	N	S
3g	189—190	81	$C_{10}H_{11}N_3O_4S$	44,60	4,12	15,60	11,91
			(269,3)	44,42	4,19	15,54	12,07
3h	191—193	90	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	54,36	3,96	12,68	9,68
			(331,4)	54,64	4,03	12,58	10,31
3i	207—209	90	$C_{16}H_{15}N_3O_4S$	55,64	4,38	12,17	9,28
			(345,4)	55,36	4,33	12,10	10,20
3k	158—160	73	$C_{10}H_{11}N_3O_4S$	44,60	4,12	15,60	11,91
			(269,3)	44,47	4,15	15,45	12,13
3l	154—156	91	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	54,36	3,96	12,68	9,68
			(331,4)	54,33	3,90	12,73	10,22
3m	181—182	89	$C_{16}H_{15}N_3O_4S$	55,64	4,38	12,17	9,28
			(345,4)	55,28	4,40	12,25	9,75
3n	236—237	81	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	47,42	4,38	16,59	12,66
			(253,3)	47,35	4,36	16,97	13,24
3o	221—222	83	$C_{15}H_{13}N_3O_3S$	57,12	4,16	13,33	10,17
			(315,4)	56,81	4,20	13,21	10,53
3p	222—224	82	$C_{16}H_{15}N_3O_3S$	58,34	4,59	12,75	9,74
			(329,4)	58,02	4,57	12,67	10,07
3q	185—186	78	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	47,42	4,38	16,59	12,66
			(253,3)	47,13	4,37	16,26	13,09
3r	213—215	83	$C_{15}H_{13}N_3O_3S$	57,12	4,16	13,33	10,17
			(315,4)	56,92	4,15	13,21	10,61
3s	203—205	81	$C_{16}H_{15}N_3O_3S$	58,34	4,59	12,75	9,74
			(329,4)	58,46	4,62	12,83	10,21
3t	144—145	79	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	47,42	4,38	16,59	12,66
			(253,3)	47,46	4,37	16,24	13,18
3u	179—180	83	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	58,34	4,59	12,75	9,74
			(329,4)	58,22	4,56	12,77	10,28

DC

Die Substanzen werden in Aceton gelöst und auf einer Kieselgelplatte GF 254 „Merck" in bekannter Weise aufgetragen. Als Fließmittel dient ein Gemisch (v/v) aus n-Butanol/Methanol/Aceton/Diäthylamin (9 : 1 : 1 : 1). Die Platten werden anschließend bei 50° getrocknet und nach dem Abkühlen unter der UV-Lampe bei 350 nm betrachtet.

Acidimetrische Bestimmung von 2-N-Sulfonylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol (3a)[7])

742,8 mg (2,65 mMol) 3a werden in 60 ml siedendem Äthanol gelöst und nach Zusatz von 10 Tropfen 1proz. Phenolphthaleinlösung mit 0,1 n NaOH auf rosa titriert. Nach dem Abkühlen fügt man 26 ml 0,1 n $AgNO_3$ und 10 Tropfen Phenolrotlösung hinzu und titriert mit 0,1 n NaOH weiter auf rot. — 1 ml 0,1 n NaOH entsprechen 30,13 mg $C_{14}H_{11}N_3O_3S$.

Insgesamt wurden 24,90 ml 0,1 n NaOH verbraucht, das einer Einwaage von 750,2 mg $C_{14}H_{31}N_3O_3S$ entsprechen würde. Die Abweichung beträgt + 1%. Die anderen Verbindungen wurden analog erfaßt.

---

[7]) Austr. 1960, Bd. II, S. 1462.

Verbindung	Einwaage mg	ml 0,1 n NaOH	Substanzmenge mg	Abweichung %
3b	353,4	9,90	358,8	+ 1,4
3c	400,5	12,75	402,1	+ 0,4
3d	666,4	17,90	672,0	+ 0.8
3e	632,4	26,60	638,9	+ 1,03
3g	153,5	5,75	154,8	+ 0,9
3h	342,7	10,45	346,3	+ 1,02
3i	338,0	9,90	341,9	+ 1,2
3k	761,4	22,25	768,5	+ 0,9
3o	520,1	20,75	525,6	+ 1,06
3p	399,2	12,30	405,2	+ 1,5
3s	703,2	21,50	708,1	+ 0,7
3t	75,5	3,00	76,0	+ 0,7
3u	373,8	11,40	375,5	+ 0,5

2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol (5)

Eine Lösung von 10 g (51 mMol) Benzoylthiosemicarbazid in 400 ml 96proz. Äthanol wird mit 50 g PbO 24 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom PbS abgetrennt und das Äthanol entfernt. Der Rückstand ist eine weiße Substanz, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 244—245°C; Ausbeute: 5,77 g (70%).

$C_8H_7N_3O$ (161,2)	Ber.: C 59,62	H 4,38	N 26,07	
	Gef.: C 59,63	H 4,43	N 25,97	

2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazol (6a)

0,48 g (3 mMol) 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol werden in 15 ml Pyridin gelöst. Dazu gibt man tropfenweise unter Schütteln 1,06 g (6 mMol) Benzolsulfochlorid. Bis zum Verschwinden des Sulfochloridgeruchs wird auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten mit 6 n HCl angesäuert und mit 50 ml Wasser verdünnt. Die erhaltene Substanz wird abgesaugt und mehrmals aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 227—229°; Ausbeute: 0,81 g (91%).

$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ (301,3)	Ber.: C 55,80	H 3,68	N 13,95	S 10,64
	Gef.: C 55,65	H 3,84	N 14,02	S 10,94

Die Darstellung von 6b erfolgt analog 6a. Ausbeute: 0,68 g (73%); Schmp. 234—235°.

$C_{15}H_{13}N_3O_3S$ (315,4)	Ber.: C 57,12	H 4,16	N 13,33	S 10,17
	Gef.: C 57,13	H 4,23	N 13,38	S 10,63

Anschrift: Doz. Dr. R. Neidlein, 3550 Marburg/L., Marbacher Weg 6.

[Ph 347]