

## HANS WEIDINGER und JOACHIM KRANZ

Synthesen mit Imidsäureestern, II<sup>1)</sup>

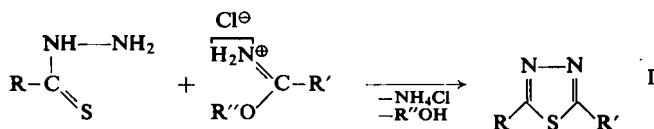
## Synthese von 1.3.4-Thiodiazolen

Aus dem Farbforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,  
Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 22. September 1962)

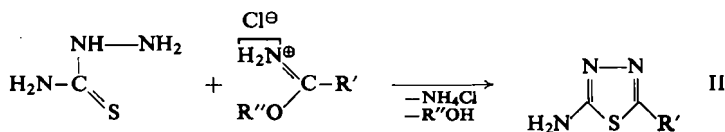
Die Umsetzung von Imidsäureester-Salzen mit Thiocarbonsäurehydraziden führt in einem Reaktionsschritt zu 1.3.4-Thiodiazolen. Der Anwendungsbereich der neuen Synthese wird in 18 Beispielen umrissen. — Bei der Einwirkung von Imidsäureester-Salzen auf 4-substituierte Thiosemicarbazide entstehen in Abhängigkeit vom pH-Wert 1.3.4-Thiodiazole oder 3-Mercapto-1.2.4-triazole.

2.5-Disubstituierte 1.3.4-Thiodiazole sind von R. STOLLÉ<sup>2)</sup> und C. AINSWORTH<sup>3)</sup> durch Acylierung von Carbonsäurehydraziden und Behandeln der erhaltenen Diacylhydrazine mit Phosphorpentasulfid hergestellt worden. AINSWORTH konnte 2-Phenyl-1.3.4-thiodiazol auch unmittelbar aus Thiobenzoesäurehydrazid und Orthoameisensäure-äthylester gewinnen<sup>4)</sup>. Das bei der Herstellung von 1.3.4-Oxdiazolen<sup>1)</sup> aus Imidsäureester-Salzen und Carbonsäurehydraziden von uns angewandte Syntheseprinzip eröffnet nunmehr auch einen direkten Zugang zu 2.5-disubstituierten 1.3.4-Thiodiazolen (I): Imidsäureester-Salze reagieren mit Thiocarbonsäurehydraziden unter Abspaltung von Ammoniumchlorid und Alkohol.



Ein spezieller Fall ist die Herstellung von 2-Amino-1.3.4-thiodiazolen (II) aus Thiosemicarbazid.

Nach M. FREUND und C. MEINECKE<sup>5)</sup> acyliert man Thiosemicarbazid und cyclisiert das *N*-Acyl-thiosemicarbazid mit Acetylchlorid. G. YOUNG und W. EYRE<sup>6)</sup> konden-



1) I. Mittell.: H. WEIDINGER und J. KRANZ, Chem. Ber. 96, 1049 [1963], vorstehend.

2) Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 797 [1899]; J. prakt. Chem. [2] 68, 130 [1903]; 69, 145, 366, 382, 486, 497, 503, 506 [1904].

3) J. Amer. chem. Soc. 80, 5202 [1958].

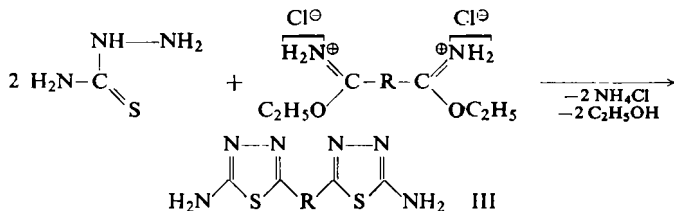
4) J. Amer. chem. Soc. 77, 1150 [1955].

5) Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2511 [1896].

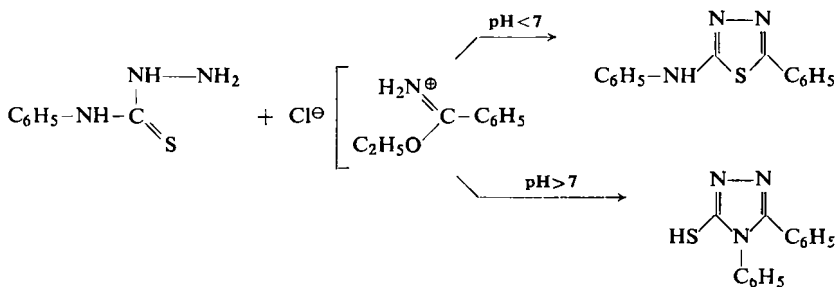
6) J. chem. Soc. [London] 79, 54 [1901].

sierten Thiosemicarbazid mit Benzaldehyd und oxydierten das Benzaldehyd-thiosemicarbazon zum 2-Amino-1.3.4-thiodiazol. Die Synthese mit Imidsäureestern führt auch hier in einem Reaktionsschritt zum Ziel<sup>7)</sup>.

Die Reaktion von Thiosemicarbazid verläuft auch mit bifunktionellen Imidsäureester-Salzen glatt unter Bildung von Bis-[2-amino-thiodiazolyl-(5)]-Verbindungen (III).

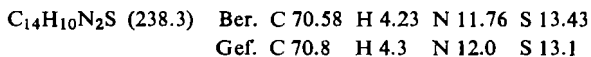


Bei der Umsetzung von 4-substituierten Thiosemicarbaziden mit Imidsäureester-Salzen zeigt der Reaktionsverlauf eine ausgeprägte Abhängigkeit vom pH-Wert. Wird im Reaktionsmedium ein pH-Wert von  $<7$  eingestellt, so entsteht z. B. bei der Einwirkung von Benzimidazole-äthylester-hydrochlorid auf 4-Phenyl-thiosemicarbazid 2-Anilino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazol; bei  $\text{pH} > 7$  wird hingegen vorwiegend 4.5-Diphenyl-3-mercapto-1.2.4-triazol erhalten.



### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.5-Diphenyl-1.3.4-thiodiazol (I,  $R = R' = \text{C}_6\text{H}_5$ ): 1.52 g (0.01 Mol) Thiobenzoessäurehydrazid werden mit 2.4 g (0.012 Mol) Benzimidazole-äthylester-hydrochlorid in 20 ccm Äthanol 30 Min. auf Siedetemperatur erhitzt. Man fällt das Thiodiazol durch Zusatz von Wasser aus. Ausb. 1.8 g (75% d. Th.). Farbl. Kristalle, Schmp.  $138-139^\circ$  (Lit.<sup>8)</sup>:  $141-142^\circ$ .



Analog wurden die in Tab. 1 verzeichneten 5-substituierten 2-Phenyl-1.3.4-thiodiazole hergestellt.

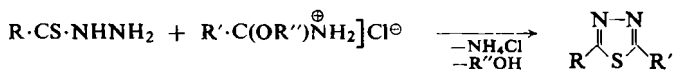
5-Substituierte 2-Amino-1.3.4-thiodiazole (II): 0.1 Mol Thiosemicarbazid wird mit 0.12 Mol Imidsäureester-hydrochlorid in einem Lösungsmittel 1 Stde. auf Siedetemperatur erhitzt. Das Thiodiazol wird abgeschieden, indem man Wasser zusetzt oder das Ammoniumchlorid absaugt und das Filtrat einengt bzw. kühlt.

<sup>7)</sup> BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (H. WEIDINGER und J. KRANZ), Dtsch. Bundespat. 1067440; C. 1961, 4888.

<sup>8)</sup> R. STOLLÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 798 [1899]; J. prakt. Chem. [2] 69, 159 [1904]; R. STOLLÉ und W. KIND, J. prakt. Chem. [2] 70, 425 [1904].

Auf diese Weise wurden die in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen in den dort genannten Lösungsmitteln synthetisiert.

Tab. 1. 5-Substituierte 2-Phenyl-1.3.4-thiodiazole



R	R'	Aussehen Schmp.	Ausb. % d. Th.	Analyse
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	farbl. Kristalle 102–103° (Lit.: 107–108° <sup>9)</sup> 107° <sup>10)</sup> 105–107° <sup>11)</sup> 103–105° <sup>12)</sup>	65	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S (176.2) Ber. C 61.36 H 4.58 N 15.90 S 18.16 Gef. C 61.6 H 4.67 N 15.5 S 18.1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(p)NO <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	farbl. Kristalle 256–257°	72	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (283.2) Ber. C 59.36 H 3.20 N 14.84 S 11.30 Gef. C 59.14 H 3.5 N 14.65 S 11.0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(p)CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	farbl. Kristalle 143–145°	78	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS (268.2) Ber. C 67.15 H 4.51 N 10.44 S 11.92 Gef. C 67.5 H 4.5 N 10.7 S 12.1
(p)CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	farbl. Kristalle 143–145°	75	

1.2-Bis-[2-amino-thiodiazolyl-(5)]-äthan (III, R = CH<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>): 9.1 g (0.1 Mol) Thiosemicarbazid werden mit 14 g (0.057 Mol) Bernsteinimidsäure-diäthylester-dihydrochlorid in 100 ccm Äthanol 1 Stde. auf 80–90° erhitzt. Man fällt das Thiodiazol durch Zusatz von Wasser aus. Rohausb. 9.2 g (81 % d. Th.). Farbl. Nadeln (Äthylenglykol), Schmp. 291–293°.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (228.3) Ber. C 31.56 H 3.54 N 36.81 S 28.0  
Gef. C 32.50 H 3.86 N 36.07 S 27.4

2-Anilino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazol: 8.4 g (0.05 Mol) 4-Phenyl-thiosemicarbazid und 10 g (0.05 Mol) Benzimidäure-äthylester-hydrochlorid werden in 90 ccm Äthanol 1 Stde. auf Siedetemperatur erhitzt. Man fällt das Thiodiazol durch Zusatz von Wasser aus. Ausb. 10.9 g (85 % d. Th.). Farbl. Kristalle, Schmp. 187–191°, nach Umkristallisation aus Äthanol Schmp. 194–196° (Lit.: 199–200°<sup>6)</sup>, 200°<sup>13)</sup>).

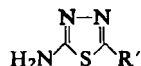
C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S (253.3) Ber. C 66.38 H 4.38 N 16.59 S 12.65  
Gef. C 66.35 H 4.50 N 16.58 S 12.70

<sup>9)</sup> B. HOLMBERG, Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. A, **25**, 18 [1947]; C. A. **42**, 5919 [1948].  
<sup>10)</sup> M. OHTA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **73**, 1127 [1953]; C. A. **48**, 12091 [1954].

<sup>11)</sup> B. HOLMBERG, Ark. Kemi **9**, 65 [1955]; C. A. **50**, 11 322 [1956].

<sup>12)</sup> ELI LILLY & Co. (C. AINSWORTH), Amer. Pat. 2733 245; C. A. **50**, 12 115 [1956].

<sup>13)</sup> W. MARCKWALD und A. BOTT, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2914 [1896].

Tab. 2. 5-Substituierte  
2-Amino-1.3.4-thiodiazole

R'	Lösungs- mittel (ccm)	Aussehen Schmp.	Ausb. % d. Th.	Analyse
H	Äthanol (60)	farbl. Kristalle 173° (Lit. <sup>5)</sup> : 191°)	84	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S (101.1) Ber. C 23.75 H 2.99 N 41.52 S 31.72 Gef. C 23.21 H 3.60 N 41.37 S 32.1
CH <sub>3</sub>	Äthanol (60)	farbl. Nadeln 234—236° (Lit.: 235° <sup>5)</sup> 234—235° <sup>14)</sup> )	78	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S (115.2) Ber. C 31.29 H 4.37 N 36.49 S 27.84 Gef. C 31.53 H 4.23 N 35.61 S 27.6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Pyridin (100)	farbl. Kristalle 192° (Lit. <sup>14)</sup> : 198°)	70	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2) Ber. C 37.19 H 5.46 N 32.55 S 24.81 Gef. C 37.17 H 5.25 N 32.21 S 25.4
H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub>	Pyridin (100)	farbl. Nadeln 140—143°	39	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS (159.2) Ber. C 37.74 H 5.66 N 26.43 S 20.13 Gef. C 37.49 H 5.59 N 26.27 S 19.9
Cyclohexyl	Pyridin (100)	farbl. Blättchen 243—245°	66	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (183.3) <sup>15)</sup> Ber. C 52.43 H 7.15 N 22.92 S 17.49 Gef. C 52.81 H 7.10 N 22.39 S 17.4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Pyridin (100)	farbl. Nadeln 223° (Lit.: 222—223° <sup>6,14)</sup> 224° <sup>16)</sup> )	74	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (177.2) Ber. C 54.21 H 3.98 N 23.71 S 18.10 Gef. C 54.34 H 4.05 N 23.43 S 18.2
( <i>m</i> )CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pyridin (100)	farbl. Kristalle 153—156°	81	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S (191.2) Ber. C 56.51 H 4.75 N 21.97 S 16.74 Gef. C 56.55 H 4.62 N 21.53 S 16.3
( <i>m</i> )NO <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Äthanol (120)	gelbl. Nadeln (Eisessig) 216—219°	64	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (222.2) Ber. C 43.23 H 2.72 N 25.21 S 14.43 Gef. C 43.68 H 2.96 N 24.63 S 14.1
( <i>p</i> )NO <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pyridin (150)	gelbe Kristalle (Eisessig) 258—260° (Lit.: 254° <sup>16)</sup> 256° <sup>14,17)</sup> )	92	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (222.2) Ber. C 43.23 H 2.72 N 25.21 S 14.43 Gef. C 43.37 H 2.99 N 24.78 S 14.3
( <i>p</i> )CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pyridin (100)	gelbe Kristalle 194—198° (Lit. <sup>16)</sup> : 190°)	58	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS (207.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 S 15.45 Gef. C 51.28 H 4.38 N 19.35 S 14.9
( <i>p</i> )N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pyridin (120)	farbl. Nadeln 242—244°	43	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S (220.2) Ber. C 54.60 H 5.46 N 25.45 S 14.57 Gef. C 54.75 H 5.62 N 24.69 S 14.6

<sup>14)</sup> M. OHTA und A. MIFUNE, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **72**, 373 [1952]; C. A. **47**, 3856 [1953].

<sup>15)</sup> MONSANTO CHEMICAL CO. (F. B. ZIENTY), Amer. Pat. 2623 877; C. A. **47**, 9356 [1953].

<sup>16)</sup> E. HOGGARTH, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1163.

<sup>17)</sup> J. ECKENSTEIN, E. BROGLE, E. SORKIN und H. ERLNMEYER, Helv. chim. Acta **33**, 1353 [1950].

*4.5-Diphenyl-3-mercapto-1.2.4-triazol*: 8.4 g (0.05 Mol) *4-Phenyl-thiosemicarbazid* und 10 g (0.05 Mol) *Benzimidäure-äthylester-hydrochlorid* werden in 90 ccm Pyridin 1 Stde. auf Siedetemperatur erhitzt. Man fällt das *Triazol* durch Zusatz von Wasser aus. Ausb. 11.6 g (92% d. Th.). Farbl. Nadeln, Schmp. 277–278° (Lit.<sup>18)</sup>: 281°).

$C_{14}H_{11}N_3S$  (253.3) Ber. C 66.38 H 4.38 N 16.59 S 12.65

Gef. C 66.19 H 4.50 N 16.54 S 12.80

---

<sup>18)</sup> G. PULVERMACHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 622 [1894].