

HEINZ EILINGSFELD

Konkurrierende Ringschlüsse von Acylhydrazinen

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

(Eingegangen am 19. November 1964)

Die Cyclisierung von Acyl-thiohydraziden zu 1.3.4-Thiadiazolen bzw. 1.3.4-Oxadiazolen und von Acylamidrazonen zu 1.3.4-Oxadiazolen bzw. 1.3.4-Triazolinen wird untersucht. Es wird eine variationsfähige Methode zur Darstellung 2.5-diaryl- und -dialkylsubstituierter 1.3.4-Thiadiazole angegeben.

Die klassische Synthese 2.5-dialkyl- bzw. -diarylsubstituierter 1.3.4-Thiadiazole von R. STOLLÉ¹⁾ aus Diacylhydrazinen und Phosphorpentasulfid, kürzlich von A. E. SIEGRIST und Mitarbb.²⁾ verbessert, versagt, wenn bestimmte Substituenten am Alkyl- bzw. Arylrest vorhanden sind. Ziel der folgenden Arbeit war eine Synthese von 1.3.4-Thiadiazolen, die eine möglichst große Freiheit in der Substitution erlaubt. Es erschien sinnvoll, den Weg über die Cyclisierung solcher Hydrazinderivate einzuschlagen, die von vornherein den im Heteroring einzubauenden Schwefel enthalten, um die Schwefelung mit Phosphorpentasulfid zu vermeiden.

1.3.4-Thiadiazole können nach K. A. JENSEN und C. PEDERSEN³⁾ leicht aus Dithiodiacylhydrazinen gewonnen werden. Für die Synthese von Anthrachinonthiadiazolen, die ein Ziel dieser Untersuchungen war, konnte dieser Weg nicht beschritten werden, denn die benötigten Thiohydrazide sind nur umständlich oder gar nicht zugänglich. Aus diesem Grunde mußten Monothiodiacylhydrazine als Ausgangsmaterial herangezogen werden. B. HOLMBERG⁴⁾ hatte schon beobachtet, daß das aus Benzoylthioglykolsäure und Thiobenzhydrazid synthetisierte Benzoyl-thiobenzhydrazid (Ia) beim Erhitzen in Äthanol in das 2.5-Diphenyl-thiadiazol (IIa) übergeht. Wir stellten uns nun die Frage, ob sich auf der Cyclisierung von Acyl-thiohydraziden (I) eine allgemeine Thiadiazolsynthese aufbauen läßt.

Über das rein präparative Ziel hinaus versprach die Cyclisierung von Monothiodiacylhydrazinen (I) durch die Konkurrenz der Carbonyl- und Thiongruppe beim Ringschluß interessant zu werden, denn prinzipiell konnten dabei sowohl 1.3.4-Thiadiazole als auch 1.3.4-Oxadiazole entstehen. In der Tat erhält man beim Erhitzen von Benzoyl-thiobenzhydrazid (Ia), z. B. in Butylglykol + 10% Dimethylanilin, ein

¹⁾ R. STOLLÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 797 [1899]; J. prakt. Chem. [2] **69**, 145 [1964].

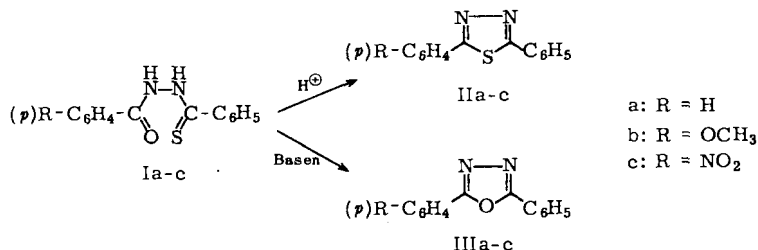
²⁾ CIBA (Erf. A. E. SIEGRIST, E. MAEDER, M. DÜNNENBERGER und P. LIECHTI), Dtsch. Bundespat. 1 134080 [1963].

³⁾ Acta chem. scand. **15**, 1124 [1961].

⁴⁾ Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. A, **25**, Nr. 18 [1947], C. A. **42**, 5918 [1948].

Genisch beider Heterocyclen. Auch unter den Bedingungen von HOLMBERG⁴⁾ – Erhitzen in Äthanol – bilden sich neben 2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol (IIa) etwa 8–10% 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol (IIIa).

Durch Säure wird der Ringschluß wesentlich beschleunigt, und es entsteht in annähernd quantitativer Ausbeute das Thiadiazol (II). Die Halbwertszeit der Cyclisierungsreaktion von Benzoyl-thiobenzhydrazid (Ia) beträgt bei 70° in Eisessig etwa 3 Minuten.



Beim basisch katalysierten Ringschluß wird bevorzugt Schwefelwasserstoff abgespalten, und der Anteil an 1.3.4-Oxadiazol (III) nimmt zu. In Gegenwart tertiärer Amine kann man bei 135° z. B. Ia in Butylglykol fast vollständig in IIIa überführen, wobei die Umsetzung nach etwa 3 Stunden beendet ist. Die Konkurrenz von Thion- und Carbonylgruppe setzt in nennenswertem Umfang erst im alkalischen Bereich ein. Abbild. 1. vermittelt, wie stark das Verhältnis der gebildeten Heterocyclen vom Reaktionsmedium abhängt. Die angegebenen Ausbeuten sind Mittelwerte aus einer großen Zahl von Versuchen. Die Bestimmung der Komponenten erfolgte gaschromatographisch oder durch Dünnschichtchromatographie.

Man erkennt, daß der Ringschluß zum Thiadiazol (II) fast unabhängig von der Substitution möglich ist, daß der Ringschluß zum Oxadiazol sich jedoch nicht immer erzwingen läßt. Darin kommt das starke Überwiegen der Nucleophilie des Schwefels gegenüber der des Sauerstoffs zum Ausdruck. Ferner scheinen Elektronendonatoren am Ring A die Oxadiazolbildung zu begünstigen, Elektronenacceptoren sie zu erschweren.

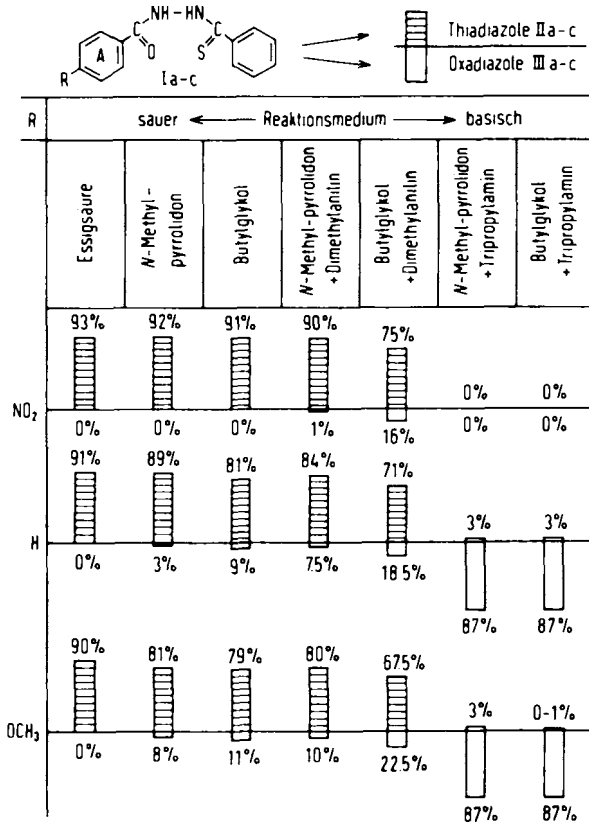
Auf den Lösungsmiteleinfluß bei der basenkatalysierten Cyclisierung sei lediglich hingewiesen. So kann man in Alkoholen bei erheblich tieferen Temperaturen cyclisieren als in aprotischen Lösungsmitteln.

Die etwas überraschende Leichtigkeit, mit der die Richtung der Cyclisierung bei Acyl-thiohydraziden (I) bestimmt werden kann, bot Veranlassung, mit einer gewissen Systematik auch andere Hydrazinderivate zu untersuchen.

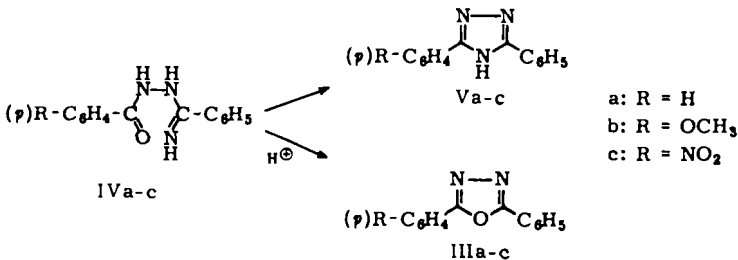
Ersetzt man formal den Schwefel in den Monothiodiacylhydrazinen (I) durch eine NH-Gruppe, so erhält man Acylamidrazone (IV). Bei ihnen mußte man ebenfalls zwei konkurrierende Ringschlüsse erwarten. Die Cyclisierung zu 1.3.4-Triazolen (V) ist bereits bekannt^{5,6)}.

⁵⁾ J. POSSTOVSKI und N. N. WERESCHTCHAGINA, J. allg. Chem. (russ.) **29** [91], 2139 [1959], C. **1963**, 9700.

⁶⁾ E. KLINGSBERG, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5786 [1958].

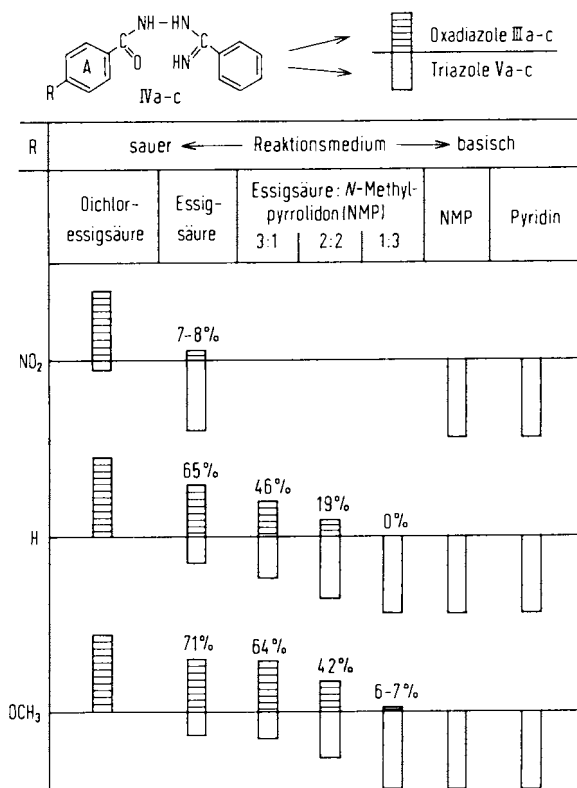


Abbild. 1. Cyclisierung der Acyl-thiohydrazide Ia-c zu den 1.3.4-Thiadiazolen IIa-c und 1.3.4-Oxadiazolen IIIa-c



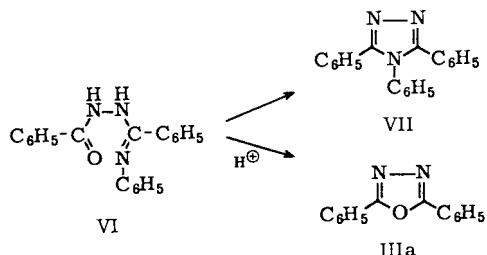
Aber auch der Ringschluß zu 1.3.4-Oxadiazolen gelingt im allgemeinen gut. Der Einfluß der Substituenten ist stark ausgeprägt. In Abbild. 2 sind die Ergebnisse von Cyclisierungsversuchen in verschiedenen Lösungsmitteln graphisch dargestellt.

Zum Unterschied zur Cyclisierung der Acyl-thiohydrazide liegt der Inversionsbereich nicht im alkalischen, sondern im schwach sauren Gebiet, offenbar weil sowohl die NH₂- als auch die OH-Gruppe unter Säurekatalyse austreten.

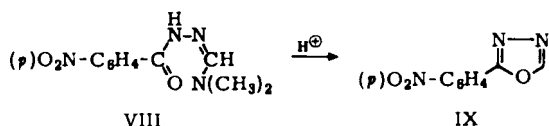


Abbild. 2. Cyclisierung der Acylamidrazone IVa-c zu den 1,3,4-Triazolen Va-c und 1,3,4-Oxadiazolen IIIa-c

In der Amid(Imid)-Gruppe monosubstituierte Acylamidrazone konnten ebenfalls nach zwei verschiedenen Richtungen cyclisiert werden, z. B. *N*²-Benzoyl-benzhydrazid-phenylimid (VI) zum 1,2,5-Triphenyl-1,3,4-triazol (VII) bzw. 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxadiazol (IIIa).



Blockiert man die Triazolbildung durch Dialkylierung der Amidgruppe des Amidrazone (VIII), so kann natürlich nur das Oxadiazol entstehen:

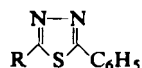


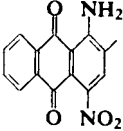
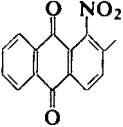

Präparativ interessant ist, von einigen Ausnahmen abgesehen, von allen erwähnten Cyclisierungsmöglichkeiten nur die Synthese von 1.3.4-Thiadiazolen. Wie schon festgestellt, läßt sich der Ringschluß der Acyl-thiohydrazide (I) zu 1.3.4-Thiadiazolen (II) praktisch unabhängig von der Substitution durchführen, so daß das Problem einer variationsfähigen Thiadiazolsynthese auf die Synthese von Acyl-thiohydraziden (I) zurückgeführt ist. Im folgenden sollen vier Synthesen von Acyl-thiohydraziden besprochen werden, die sich teils prinzipiell, teils durch die experimentelle Methodik unterscheiden, und von denen die erste schon bekannt ist.

Die Benzoylierung von Benzthiohydrazid benützte B. HOLMBERG, wie eingangs erwähnt, um 2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol darzustellen, und vor einiger Zeit erhielten N. N. WERESCHTSCHAGINA und J. POSSTOVSKI⁷⁾ aus Thiocarbonsäurehydraziden und Säurechloriden in wasserfreiem Pyridin 1.3.4-Thiadiazole. Die freiwerdende Salzsäure führt dabei offenbar sofort zum Ringschluß, während dem Pyridin keine aktive Rolle zukommt. Die Acylierung unter gleichzeitiger Cyclisierung verläuft vielmehr ebenso glatt in indifferenten Lösungsmitteln.

In Tab. 1 sind einige 1.3.4-Thiadiazole aufgeführt, die durch Umsetzung von Säurechloriden mit Thiobenzhydrazid erhalten wurden.

Tab. 1. 1.3.4-Thiadiazole (II) durch Acylierung von Thiobenzhydrazid

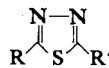


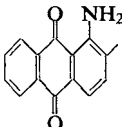
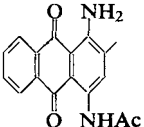
Nr.	R	% Ausb.	Schmp.
1		76	320–322°
2		70	264–267°
3		78	125°
4	(p)O ₂ N–C ₆ H ₄	92	256–257°

⁷⁾ J. allg. Chem. (russ.) **30** [92], 4024 [1960], C. **1962**, 7903.

Der umgekehrte Weg, nämlich die Thioacylierung von Carbonsäurehydraziden, ist in der Regel bequemer. Man führt sie mit Dithioestern oder Thioestern in wäßrig-alkalischem Medium bei Raumtemperatur oder mäßig erhöhter Temperatur durch. Die Acyl-thiohydrazide (I) werden isoliert und dann mit Säuren cyclisiert (Tab. 2).

Tab. 2. 1.3.4-Thiadiazole (II) durch Thioacylierung von Carbonsäurehydraziden in wäßriger Lösung und Ringschluß der Acyl-thiohydrazide (Zweistufenverfahren)



Nr.	R	R'	% Ausb.		Schmp. des Thiadiazols
			Acylierung	Ringschluß	
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	74	92	140–141° (Lit. 1): 141°
6	(<i>p</i>)O ₂ N–C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	78	90	256–257°
7		C ₂ H ₅	85	98	222–223°
8		C ₂ H ₅	81	91	244–246°

In organischen Lösungsmitteln, z. B. in *N*-Methyl-pyrrolidon, verläuft die Umsetzung der Carbonsäurehydrazide mit den Thioestern weniger eindeutig. Dithiobenzoessäureester gibt zwar mit Benzhydrazid überwiegend 2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol, mit Benzoessäurethionester aber entsteht fast nur 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol. Vermutlich wird zuerst Schwefelwasserstoff und dann Alkohol abgespalten.

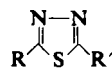
Es ist nicht notwendig, die Acyl-thiohydrazide zu isolieren. Besonders wenn die Thioacylierung der Carbonsäurehydrazide in organischen Lösungsmitteln durchführbar ist, kann man die Cyclisierung mit Säuren sofort anschließen. Als Thioacylierungsmittel haben sich vor allem die von J. GOERDELER und H. HORSTMANN⁸⁾ zur Thioacylierung von Aminen vorgeschlagenen *N*-Thiobenzoyl-phthalimide bewährt.

Während sich Hydrazin selbst nicht mit *N*-Thiobenzoyl-phthalimiden zu Thiohydraziden umsetzen läßt, erfolgt die Thioacylierung der Säurehydrazide glatt. Man führt die Umsetzung am besten in Dimethylformamid oder *N*-Methyl-pyrrolidon bei 30–70° durch, gibt dann etwas Säure zu, z. B. *p*-Toluolsulfonsäure, und erhitzt noch etwa 10–20 Minuten auf 70–120°. Danach werden die Thiadiazole isoliert. Tab. 3 gibt einen Überblick über 1.3.4-Thiadiazole, die nach diesem einstufigen Verfahren dargestellt wurden.

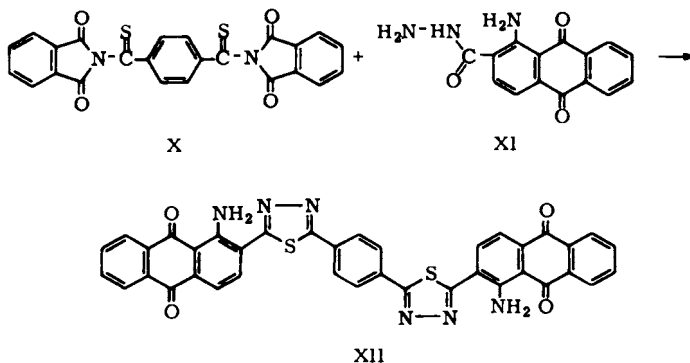
Auch bifunktionelle *N*-Thiobenzoyl-phthalimide lassen sich umsetzen, z. B. erhält man aus dem Terephthalsäurederivat X und 1-Amino-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid (XI) den Küpenfarbstoff XII.

⁸⁾ Chem. Ber. **93**, 671 [1960].

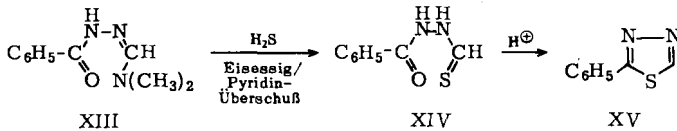
Tab. 3. 1.3.4-Thiadiazole (II) durch Thioacylierung von Carbon-säurehydraziden und Ringschluß der Acyl-thiohydrazide in organischen Lösungsmitteln (Einstufenverfahren)



Nr.	R	R'	% Ausb.	Schmp.
9	CH ₃	C ₆ H ₅	62	102–103° (Lit. 8): 109–110°)
10	NC–CH ₂	C ₆ H ₅	60	115°
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	94	140–141° (Lit. 1): 141°)
12	(<i>p</i>)CH ₃ O–C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	83	143–145°
13	(<i>o</i>)HO–C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	95	206–208°
14	Pyridyl-(4)-	C ₆ H ₅	89	181–183° (Lit. 2): 182–183°)
15	(<i>m</i>)NC–C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	68	178°
16		C ₆ H ₅	70	308–310°
17		C ₆ H ₅	68	277–278°
18	(<i>p</i>)O ₂ N–C ₆ H ₄	(<i>p</i>)Cl–C ₆ H ₄	88	242–244°
19	(<i>o</i>)HO–C ₆ H ₄	(<i>p</i>)CH ₃ O–C ₆ H ₄	70	187–190°
20		C ₆ H ₅	68	195–197°



Eine weitere Möglichkeit, zu Acyl-thiohydraziden und damit zu 1.3.4-Thiadiazolen zu kommen, bietet die Thiolyse von Acylamidrazonen (XIII). Dieses Verfahren eignet sich besonders zur Darstellung der Thioformyl-carbonsäurehydrazide (XIV).



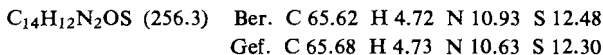
Vermutlich tritt auch bei der Synthese nach STOLLÉ die Cyclisierung zum Thiadiazol auf der Monothiodiacylhydrazinstufe ein, also nicht, wie in der Regel angenommen wird (vgl. W. R. SHERMAN⁹⁾), nach der Bildung der Dithiodiacylhydrazine. Dafür spricht vor allem das Auftreten von Oxadiazol, das als Nebenprodukt bei der Behandlung der Diacylhydrazine mit Phosphorpentasulfid entsteht und dessen Menge zunimmt, wenn bei höherer Temperatur unter Zusatz von Basen cyclisiert wird. Diese Befunde deuten auf konkurrierende Ringschlüsse.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

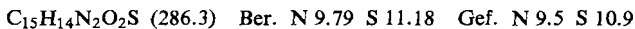
Darstellung der Acyl-thiohydrazide

Benzoyl-thiobenzhydrazid (Ia): 13.6 g (0.10 Mol) Benzhydrazid werden mit 20 g Thiobenzoesäure-O-äthylester (0.12 Mol), in 125 ccm Äther und 75 ccm 1 n NaOH gelöst, 12 Stdn. bei 20–30° heftig gerührt oder geschüttelt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die wäßr. Lösung filtriert und mit verd. Essigsäure angesäuert. Man erhält 23 g (90%) Rohprodukt.

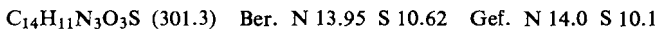
Reinigung: Etwa 10 g werden in 100 ccm Wasser mit 5 ccm 2 n NaOH gelöst, Aktivkohle wird zugegeben und filtriert. Zum Filtrat gibt man bei 0° langsam unter Rühren 30-proz. Natronlauge, bis das Na-Salz ausfällt. Man saugt ab, löst in 100 ccm Wasser, fügt 5 ccm Pyridin zu und fällt langsam bei 0° das Benzoyl-thiobenzhydrazid aus. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum-Exsikkator bei 20°. Ausb. 6.0 g, Schmp. 142° (Lit.⁴⁾: 142–144°).



[4-Methoxy-benzoyl]-thiobenzhydrazid (Ib): Darstellung und Reinigung wie vorstehend.



[4-Nitro-benzoyl]-thiobenzhydrazid (Ic): Darstellung analog Ia. Die Reinigung über das Na-Salz ist schlecht anwendbar. Das Produkt wurde mehrmals aus Wasser umgefällt (NH₃, CH₃CO₂H) und die ammoniakalische Lösung jeweils mit Aktivkohle geklärt.



Ringschluß der Acyl-thiobenzhydrazide Ia–c zu den 1.3.4-Thiadiazolen IIa–c und 1.3.4-Oxadiazolen IIIa–c (Abbild. 1)

In Eisessig: 1.0 g I wird in 10 ccm Eisessig 1–2 Stdn. bei 110° umgesetzt. Dann wird mit Wasser gefällt, abgesaugt und mit 1 n NaOH sowie Wasser gewaschen.

In N-Methyl-pyrrolidon-(2) (NMP): 1.0 g I in 8 ccm NMP wird 5 Stdn. bei 140° oder 2 Stdn. bei 160° umgesetzt.

NMP + Tripropylamin (bzw. Dimethylanilin): Man läßt 1.0 g I in 8 ccm NMP + 3 g Tripropylamin (bzw. Dimethylanilin) 3–4 Stdn. bei 140° oder 2 Stdn. bei 160° reagieren.

In Butylglykol: 1.0 g I wird in 8 ccm Butylglykol 3 Stdn. bei 135° umgesetzt.

⁹⁾ W. R. SHERMAN in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Bd. 7, S. 605, John Wiley & Sons, New York-London 1961.

In Butylglykol + Tripropylamin (bzw. Dimethylanilin): 1.0 g I in 8 ccm Butylglykol + 3 g Tripropylamin (bzw. Dimethylanilin) wird 3 Stdn. bei 135° umgesetzt.

Zur Aufarbeitung wurde in Wasser gegossen, abgesaugt oder nötigenfalls mit Essigsäure oder verd. Salzsäure die in Wasser unlöslichen tert. Amine gelöst. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Gesamtausb. wurde gravimetrisch bestimmt, die relativen Mengen gas- oder dünn-schichtchromatographisch.

Gaschromatographie: Chromosorb R (200–300 μ), beschichtet mit Apiezonfett, Länge 1 m, \varnothing 5 mm, Trägergas Helium, 4 atü, 4.5 l/Stde. Retentionszeiten: 2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol (IIa) (270°): 8.4 Min.; 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol (IIIa) (270°): 4.2 Min.; 2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-1.3.4-thiadiazol (IIb) (280°): 11.6 Min.; 2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-1.3.4-oxadiazol (IIIb) (280°): 6.14 Min.

Dünn-schichtchromatographie: Kieselgel G (Merck). R_F -Werte mit Benzol/Tetrahydrofuran (93:7): IIa 0.63; IIIa 0.46; IIb 0.56; IIIb 0.33. Durch Besprühen mit 25-proz. Schwefelsäure und Trocknen bei 100–110° werden die Flecken im UV-Licht sichtbar.

R_F -Werte mit Nitrobenzol: IIc 0.58; IIIc 0.36. Durch Besprühen mit Na-Stannit-Lösung werden die Flecken im UV-Licht sichtbar.

Darstellung der Acylamidrazone IVa–c

0.1 Mol Imidsäure-äthylester und 0.1 Mol Säurehydrazid werden in 120 ccm Äthanol 2 Stdn. auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann kühlt man auf 20° und saugt ab.

N²-Benzoyl-benzhydrazid-imid (IVa): Man erhält 13 g (54%) farblose Kristalle, Schmp. 182°.

$C_{14}H_{13}N_3O$ (239.3) Ber. C 70.27 H 5.48 N 17.56 Gef. C 69.7 H 5.5 N 17.4

N²-[4-Methoxy-benzoyl]-benzhydrazid-imid (IVb): Ausb. 13 g (49%) farblose Kristalle, Schmp. 169–171°.

$C_{15}H_{15}N_3O_2$ (269.3) Ber. C 66.9 H 5.61 N 15.61 Gef. C 67.2 H 5.8 N 15.7

N²-[4-Nitro-benzoyl]-benzhydrazid-imid (IVc): Ausb. 15 g (53%) farblose Kristalle, Schmp. 239–241°.

$C_{14}H_{12}N_4O_3$ (284.3) Ber. C 59.15 H 4.26 N 19.71 Gef. C 59.6 H 4.4 N 20.3

Ringschluß von IVa–c zu den 1.3.4-Oxadiazolen IIIa–c und 1.3.4-Triazolen Va–c (Abbild. 2)

1.0 g IV wird in je 20 ccm der angegebenen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische 3 Stdn. auf 115–120° erhitzt. Anschließend wird mit Wasser gefällt und chromatographiert. Die Diphenyl- und *p*-Methoxy-diphenyl-derivate wurden dünn-schichtchromatographisch an Kieselgel G (Merck) mit Benzol/Tetrahydrofuran (93:7) chromatographiert. Die Substanzen wurden strichförmig aufgetragen, dann chromatographiert, die Substanz-Streifen wurden abgeschabt, eluiert und die Konzentrationen durch Messung der Extinktion bestimmt. R_F -Werte: 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol (IIIa) 0.44; 2.5-Diphenyl-1.3.4-triazol (Va) 0.17; 2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-1.3.4-oxadiazol (IIIb) 0.30; 2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-triazol (Vb) 0.12.

Die Nitroderivate wurden auf acyliertem Papier (21%) chromatographiert. Fließmittel CH_2Cl_2 /Dioxan/Aceton/ H_2O (1:5:5:5). R_F -Werte: 2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]-1.3.4-oxadiazol (IIIc) 0.33; 2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]-1.3.4-triazol (Vc) 0.51.

2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol (IIIa) aus VI: 3.15 g (10.0 mMol) N²-Benzoyl-benzhydrazid-phenylimid (VI) werden in 15 ccm konz. Schwefelsäure 1 Stde. auf 30° erwärmt, dann wird in 200–300 ccm Wasser eingegossen. Man erhält 0.70 g (30%) IIIa, Schmp. 142°, identisch mit authent. Vergleichssubstanz.

2-[4-Nitro-phenyl]-1.3.4-oxadiazol (IX): 2.26 g (10.0 mMol) Ameisensäure-dimethylamid-[N²-(p-nitro-benzoyl)-hydrazon] (VIII) werden in 20 ccm Eisessig 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, darauf wird mit Wasser gefällt. Man erhält 1.5 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 153–155° (Lit.¹⁰): 156–157°).

C₈H₅N₃O₃ (191.1) Ber. C 50.26 H 2.64 N 21.99 Gef. C 50.2 H 2.9 N 21.7

Acylierung von Thiohydraziden bzw. Thioacylierung von Carbonsäurehydraziden

(Tabb. 1–3)

1. 2-Phenyl-5-[1-amino-4-nitro-anthrachinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol: 15.2 g (0.10 Mol) Thiobenzhydrazid werden langsam in eine Lösung von 33.0 g (0.10 Mol) 1-Amino-4-nitro-anthrachinon-carbonsäure-(2)-chlorid in 200 ccm N-Methyl-pyrrolidon bei 50–60° eingetragen. Dann wird 30 Min. auf dieser Temperatur gehalten; es fällt ein roter Niederschlag aus. Man gibt 100 ccm Methanol zu und saugt ab. Ausb. 32.5 g (76%) rote Kristalle, Schmp. 320–322°.

C₂₂H₁₂N₄O₄S (428.4) Ber. C 61.68 H 2.28 N 13.08 S 7.47

Gef. C 61.7 H 2.9 N 13.5 S 7.4

2. 2-Phenyl-5-[1-nitro-anthrachinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol: 15.2 g (0.10 Mol) Thiobenzhydrazid werden langsam zu einer Lösung von 31.5 g (0.10 Mol) 1-Nitro-anthrachinon-carbonsäure-(2)-chlorid in 230 ccm Nitrobenzol bei 40–50° gegeben. Man rührt 10 Min. bei 40° und saugt ab. Nach Waschen mit Methanol Ausb. 29 g (70%), Schmp. 264–267° (Zers.).

C₂₂H₁₁N₃O₄S (413.4) Ber. C 63.95 H 2.68 N 10.15 S 7.75

Gef. C 63.9 H 2.6 N 9.6 S 7.3

3. 2-Phenyl-5-[thienyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol: Aus 15.2 g (0.10 Mol) Thiobenzhydrazid und 14.7 g (0.10 Mol) Thiophen-carbonsäure-(2)-chlorid erhält man in 30–50 ccm Dimethylformamid 19 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 125°.

C₁₂H₈N₂S₂ (244.2) Ber. N 11.47 S 26.21 Gef. N 11.3 S 26.0

4. 2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]-1.3.4-thiadiazol: 15.2 g (0.10 Mol) Thiobenzhydrazid und 17.1 g (0.10 Mol) p-Nitro-benzoylchlorid werden in 50 ccm N-Methyl-pyrrolidon 30 Min. auf 50–60° erhitzt. Man fällt mit Wasser. Ausb. 25 g (92%), Schmp. 256–257°.

C₁₄H₉N₃O₂S (283.2) Ber. C 59.36 H 3.2 N 14.84 S 11.3

Gef. C 59.8 H 3.4 N 14.6 S 11.4

5. und 6.: 0.10 Mol I in 50–100 ccm Eisessig werden 10 Min. erwärmt. Durch Fällen mit Wasser werden die Verbindungen Nr. 5 und 6 (Tab. 2) erhalten, identisch mit Nr. 11 (Tab. 3) bzw. Nr. 4 (Tab. 1).

7. 1-Amino-N²-thiopropionyl-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid: 28 g (0.10 Mol) 1-Amino-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid, 120 ccm Methylglykol, 500 ccm 1 n NaOH und 18.7 g (0.14 Mol) Dithiopropionsäure-äthylester werden 1 Tag bei 20–25° heftig gerührt. Es ist günstig, einige Tropfen Rapidnetzer (BASF fl. Typ 1220c) zuzugeben. Man säuert mit Essigsäure an, saugt ab und trocknet auf Ton. Ausb. 30 g (85%) Rohprodukt.

2-Äthyl-5-[1-amino-anthrachinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol: 35.3 g (0.10 Mol) des vorstehenden Rohproduktes werden in 125 ccm Dichloressigsäure 1 Stde. auf 120° erhitzt. Man verdünnt mit Wasser, saugt ab und wäscht mit 0.5 n NaOH sowie Wasser. Ausb. 33.0 g (98%). Aus Methylglykol rote Kristalle, Schmp. 222–223°.

C₁₈H₁₃N₃O₂S (335.3) Ber. C 64.47 H 3.91 N 12.53 S 9.54

Gef. C 63.85 H 4.0 N 12.22 S 9.0

¹⁰) C. AINSWORTH, J. Amer. chem. Soc. 77, 1150 [1955].

8. *1.4-Diamino-N²-thiopropionyl-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid*: 29.6 g (0.10 Mol) *1.4-Diamino-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid*, 120 ccm Methylglykol, 600 ccm 1 *n* NaOH und 18.7 g (0.14 Mol) *Dithiopropionsäure-äthylester* werden 2 Tage bei 20–30° gerührt. Nach Ansäuern mit Essigsäure Ausb. 30 g (81%).

Man kann die Reaktion auf acyliertem Papier (21%) verfolgen. Fließmittel: CH₂Cl₂/Dioxan/Aceton/H₂O (1:5:5:5). *R_F*-Wert des Ausgangshydrazids 0.58, des Thiopropionylhydrazids 0.4.

2-Äthyl-5-[1-amino-4-acetamino-anthrachinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol: 36.8 g (0.10 Mol) des vorstehenden *Hydrazids* werden in 150 ccm *Eisessig* und 20 g Acetanhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man fällt mit Wasser: Ausb. 35.6 g (91%). Aus Butanol blauviolette Kristalle.

C₂₀H₁₆N₄O₃S (392.4) Ber. C 61.22 H 4.11 N 14.28 S 8.18
Gef. C 61.6 H 4.3 N 14.5 S 7.7

Bildung von 1.3.4-Thiadiazolen bei der Thioacylierung von Säurehydraziden mit Thiocarbonsäure-phthalimiden (Einstufenverfahren)

Allgemeine Vorschrift: 0.10 Mol *Thiocarbonsäure-phthalimid* werden mit 0.1–0.15 Mol *Säurehydrazid* in Lösungsmitteln wie *N*-Methyl-pyrrolidon-(2), Dimethylformamid, Nitrobenzol, Acetonitril, Dioxan oder Tetrahydrofuran auf 40–60° erwärmt, bis die violette Farbe des Thioacylierungsmittels verschwunden ist (in der Regel nach etwa 30–45 Min.). Darauf fügt man 10–15 g *p*-Toluolsulfonsäure zu und erhitzt 10–15 Min. auf 70–90°. Fällt beim Abkühlen das gebildete *Thiadiazol* aus, so saugt man ab, andernfalls fällt man mit Wasser oder destilliert das Lösungsmittel ab. Die isolierten Reaktionsprodukte werden mit verd. Natronlauge oder Sodablösung gewaschen, um noch vorhandenes Säurehydrazid oder Phthalimid zu entfernen.

9. 2-Methyl-5-phenyl-1.3.4-thiadiazol: 26.7 g (0.10 Mol) *N*-Thiobenzoyl-phthalimid werden mit 21 g (0.30 Mol) *Acethydrazid* in 90 ccm DMF umgesetzt. Ausb. 11 g (62%) farblose Kristalle (aus verd. Äthanol), Schmp. 102–103° (Lit.⁸⁾: 109°.

C₉H₉N₂S (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

10. 2-Cyanmethyl-5-phenyl-1.3.4-thiadiazol: Aus 26.7 g (0.10 Mol) *N*-Thiobenzoyl-phthalimid und 15 g (0.15 Mol) *Cyanessigsäurehydrazid* erhält man 12.3 g (60%) farblose Kristalle, Schmp. 115° (aus verd. Äthanol).

C₁₀H₇N₃S (201.2) Ber. C 59.7 H 3.51 N 20.89 S 15.91
Gef. C 59.6 H 3.6 N 20.0 S 15.7

11. 2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol: 26.7 g (0.10 Mol) *N*-Thiobenzoyl-phthalimid und 16 g (0.12 Mol) *Benzhydrazid* werden in 120 ccm *N*-Methyl-pyrrolidon (NMP) 30–45 Min. auf 30–40° erwärmt. Man gibt 10 g *p*-Toluolsulfonsäure zu, erhitzt noch 10 Min. auf 70°, fällt anschließend mit etwa 200 ccm Wasser und stellt durch Zugabe von verd. Natronlauge alkalisch. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 70° Ausb. 22.5 g (94%) farblose Kristalle, Schmp. 140–141° (Lit.¹⁾: 141°).

C₁₄H₁₀N₂S (238.2) Ber. C 70.58 H 4.23 N 11.76 S 13.43
Gef. C 70.8 H 4.3 N 12.0 S 13.1

12. 2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-1.3.4-thiadiazol: Aus 26.7 g (0.10 Mol) *N*-Thiobenzoyl-phthalimid und 20 g (0.12 Mol) *p*-Methoxy-benzhydrazid in 120 ccm NMP erhält man 22 g (83%) *Thiadiazol*. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 143–145°.

C₁₅H₁₂N₂OS (268.3) 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

13. *2-Phenyl-5-[2-hydroxy-phenyl]-1.3.4-thiadiazol*: 26.7 g (0.10 Mol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* und 20 g (0.13 Mol) *Salicylsäurehydrazid* werden in 150 ccm NMP nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Man fällt mit 150 ccm Wasser, stellt mit 2*n* Na₂CO₃ alkalisch und saugt ab. Ausb. 24 g (95%) farblose Kristalle, aus Methylglykol Schmp. 206–208°.

C₁₄H₁₀N₂OS (254.2) Ber. C 66.13 H 3.96 N 11.02 S 12.58
Gef. C 66.5 H 4.1 N 11.1 S 12.3

14. *2-Phenyl-5-[pyridyl-(4)]-1.3.4-thiadiazol*: Aus 26.7 g (0.10 Mol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* und 20.0 g (0.145 Mol) *Isonicotinsäurehydrazid* Ausb. 20 g (89%). Aus Methylglykol farblose Kristalle vom Schmp. 181–183° (Lit.²): 182–183°.

C₁₃H₉N₃S (239.3) Ber. C 65.26 H 3.79 N 17.57 S 13.38
Gef. C 64.4 H 4.0 N 17.3 S 13.4

15. *2-Phenyl-5-[3-cyan-phenyl]-1.3.4-thiadiazol*: 26.7 g (0.10 Mol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* und 16 g (0.11 Mol) *3-Cyan-benzhydrazid* werden in 100 ccm Dimethylformamid (DMF) 1–2 Stdn. auf 40° erwärmt, bis die Lösung gelb gefärbt ist (etwa 1–2 Stdn.). Dann gibt man 8 g *p*-Toluolsulfonsäure zu und erhitzt 15 Min. auf 100°. Man erhält 18 g (68%) farblose Kristalle, Schmp. 178°.

C₁₅H₉N₃S (263.3) Ber. C 68.43 H 3.45 N 15.90 S 12.16
Gef. C 68.8 H 3.5 N 15.6 S 11.9

16. *2-Phenyl-5-[1-amino-anthracinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol*: 26.7 g (100 mMol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* und 25 g (90 mMol) *1-Amino-anthracinon-carbonsäure-(2)-hydrazid* in 150 ccm NMP werden 2–3 Stdn. auf 40–50° erwärmt. Dann gibt man 15 g *p*-Toluolsulfonsäure zu und erhitzt 1 Stde. auf 80–100°. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag ab. Er wird mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 27 g (70%) rote Kristalle. Schmp. 308–310° (aus Nitrobenzol).

C₂₂H₁₃N₃O₂S (383.4) Ber. C 68.92 H 3.42 N 10.96 S 8.34
Gef. C 68.52 H 3.40 N 11.0 S 8.13

17. *2-Phenyl-5-[1.4-diamino-anthracinonyl-(2)]-1.3.4-thiadiazol*: 30 g (0.11 Mol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* werden mit 29.6 g (0.10 Mol) *1.4-Diamino-anthracinon-carbonsäure-(2)-hydrazid* in 150 ccm NMP bei 40–50° umgesetzt. Man rührt 2 Stdn., fügt dann 10 g *p*-Toluolsulfonsäure zu und erwärmt 1 Stde. auf 80°. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag ab. Ausb. 27 g (68%) blaue Kristalle, Schmp. 277–278°.

C₂₂H₁₄N₄O₂S (398.4) Ber. C 66.33 H 3.2 N 14.07 S 8.03
Gef. C 66.4 H 3.6 N 14.0 S 7.8

18. *2-[4-Chlor-phenyl]-5-[4-nitro-phenyl]-1.3.4-thiadiazol*: 30 g (0.10 Mol) *N-[4-Chlorthiobenzoyl]-phthalimid* und 25 g (0.14 Mol) *4-Nitro-benzhydrazid* in 180 ccm DMF werden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Ausb. 28 g (88%), aus DMF blaßgelbe Kristalle, Schmp. 242–244°.

C₁₄H₈ClN₃O₂S (317.7) Ber. C 53.0 H 2.52 N 13.25 S 10.1
Gef. C 53.0 H 2.7 N 13.1 S 10.4

19. *2-[2-Hydroxy-phenyl]-5-[4-methoxy-phenyl]-1.3.4-thiadiazol*: 30 g *N-[4-Methoxythiobenzoyl]-phthalimid* und 30 g (0.20 Mol) *Salicylsäurehydrazid* werden in 200 ccm NMP 1 Stde. auf 60° erhitzt. Nach Weiterbehandlung, wie bei 13. beschrieben, Ausb. 20 g (70%), Schmp. 188–190°.

C₁₅H₁₂N₂O₂S (284.3) Ber. C 63.38 H 4.26 N 9.86 S 11.25
Gef. C 63.6 H 4.5 N 9.5 S 11.30

20. 1.2-Bis-[5-phenyl-1.3.4-thiadiazolyl-(2)]-äthan: Aus 7.3 g (50 mMol) *Bernsteinsäurehydrazid* und 30 g (0.11 Mol) *N-Thiobenzoyl-phthalimid* erhält man nach der allgemeinen Vorschrift 12 g (68%) farblose Kristalle (aus Methylglykol), Schmp. 195–197°.

$C_{18}H_{14}N_4S_2$ (350.3) Ber. C 61.71 H 4.03 N 16.00 S 18.27
Gef. C 60.9 H 4.1 N 15.5 S 18.3

Dithioterephthalsäurediamid: 64 g (0.50 Mol) *Terephthalsäure-dinitril* werden in 225 ccm *N-Methyl-pyrrolidon* suspendiert, 60 g *Tripropylamin* zugegeben, und *Schwefelwasserstoff* wird eingeleitet. Es tritt Lösung ein, und nach einiger Zeit fallen gelbe Kristalle aus. Nach etwa 8 Stdn. saugt man ab und wäscht mit Äther. Ausb. 143 g (73%) *Additionsverbindung mit N-Methyl-pyrrolidon-(2)*:

$C_8H_8N_2S_2 \cdot 2 C_5H_9NO$ (394.4) Ber. C 54.81 H 6.64 N 14.21 S 16.22
Gef. C 55.2 H 6.9 N 13.6 S 16.4

Beim Waschen mit Methanol erhält man das *Dithiodiamid*:

$C_8H_8N_2S_2$ (196.2) Ber. C 48.98 H 4.11 N 14.28 S 32.63
Gef. C 48.5 H 4.1 N 14.3 S 32.7

N,N'-Diphtaloyl-dithioterephthalsäurediamid (X): Zu 19.6 g (0.10 Mol) *Dithioterephthalsäurediamid* in 80 ccm *N-Methyl-pyrrolidon* und 30 ccm Pyridin werden innerhalb von einer Stde. 40.6 g (0.20 Mol) *Phthalylchlorid* bei 0° getropft. Man rührt noch 2 Stdn. bei 0° und 1 Stde. bei 20°, saugt dann ab und wäscht mit *N-Methyl-pyrrolidon* und Aceton. Ausb. 39.5 g (86%) violette Kristalle, Schmp. 300° (Zers.).

$C_{24}H_{12}N_2O_4S_2$ (456.4) Ber. C 63.16 H 2.65 N 6.14 S 14.03
Gef. C 63.1 H 3.0 N 6.4 S 14.1

Küpenfarbstoff XII: 22.8 g (50 mMol) *X* und 28.1 g (100 mMol) *1-Amino-anthrachinon-carbonsäure-(2)-hydrazid (XI)* werden in 200 ccm *N-Methyl-pyrrolidon* 2 Stdn. auf 40–50° erwärmt. Dann gibt man 20 g *p-Toluolsulfonsäure* zu, erhitzt 1 Stde. auf 90°, saugt dann ab und wäscht mit Methanol. Ausb. 26 g (73%) rote Substanz, die aus blauer Küpe in blautichig roten Tönen färbt.

Thioformyl-benzhydrazid (XIV): In die Mischung von 19 g (0.10 Mol) *Ameisensäure-dimethylamid-[N²-benzoyl-hydrazon] (XIII)* (dargestellt aus 13.5 g Benzhydrazid und 16 g Dimethylformamid-diäthylacetal durch Erhitzen auf 120°) in 90 ccm Dimethylformamid und 5 ccm Eisessig wird trockener *Schwefelwasserstoff* eingeleitet. Die Lösung erwärmt sich etwas, die Temperatur wird unter 40° gehalten. Es wird mit der 2–5fachen Menge Wasser gefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 15 g (82%) farblose Kristalle, Rohschmp. 135–137°.

$C_8H_8N_2OS$ (180.2) Ber. C 53.33 H 4.48 N 15.55 S 17.76
Gef. C 53.2 H 4.6 N 15.3 S 17.9

2-Phenyl-1.3.4-thiadiazol (XV): 18 g (0.10 Mol) *XIV* werden in 30 g Dichloressigsäure 10 Min. auf 80–90° erhitzt, dann wird abgekühlt, mit Wasser gefällt, das ausgefallene Öl abgetrennt und mit verd. Natronlauge sowie Wasser gewaschen; nach kurzer Zeit erstarrt das Öl. Ausb. 10.8 g (67%) farblose Kristalle, Schmp. 45–47°.

$C_8H_6N_2S$ (162.2) Ber. C 59.26 H 3.73 N 17.28 S 19.74
Gef. C 58.82 H 3.70 N 16.9 S 20.1

Versuche zur Stollé-Synthese

A. 6.0 g (25 mMol) *Dibenzoylhydrazin* werden in 30 ccm *o-Dichlor-benzol* auf 160° erhitzt und innerhalb von 30 Min. mit 6.0 g (27 mMol) *Phosphorpentasulfid* versetzt. Man hält noch

1 Stde. auf dieser Temperatur, gießt dann in 150 ccm Wasser, wäscht mehrmals mit verd. Natronlauge, nimmt die organische Phase mit Äther auf, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert die Lösungsmittel ab; Ausb. 4.8—5.4 g *2.5-Diphenyl-1.3.4-thiadiazol*.

B. Bedingungen wie unter A., jedoch unter Zusatz von 10 ccm Chinolin.

C. Bedingungen wie unter A., jedoch in Gegenwart von 10 ccm Tripropylamin.

D. Ringschluß-Bedingungen wie bei A., jedoch unter Zusatz von 12 g (54 mMol) Phosphor-pentasulfid und 10 ccm Tripropylamin.

Im Gaschromatogramm wurden folgende Mengen *2.5-Diphenyl-1.3.4-oxadiazol* gefunden:

A. 10.9%; B. 32.8%; C. 36.8%; D. 22.2%.
