

Über die Synthese von 1,3,4-Thiadiazolidinen und 1,3,4-Thiadiazolen

VON KLAUS RÜHLMANN

Herrn Prof. Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Es wird die Darstellung symmetrischer 1,3,4-Thiadiazolidine aus aliphatischen Aldehyden und cycloaliphatischen Ketonen durch gleichzeitige Einwirkung von H_2S und wäßrigem Hydrazinhydrat mitgeteilt. Die in 2- und 5-Stellung monosubstituierten 1,3,4-Thiadiazolidine lassen sich mit elementarem Schwefel bei höheren Temperaturen in Gegenwart von Piperidin zu Thiadiazolen dehydrieren. Beim Erhitzen mit Piperidin allein werden unter H_2S -Abspaltung Aldazine oder Ketazine gebildet. Durch saure Hydrolyse werden die 1,3,4-Thiadiazolidine gespalten in H_2S , Hydrazin und Carbonylverbindungen, gegenüber wäßrigem Alkali hingegen erweisen sie sich als bemerkenswert beständig.

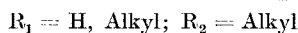
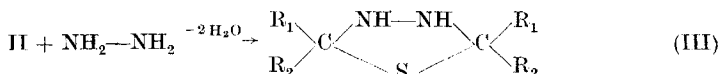
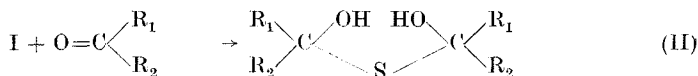
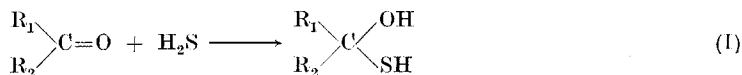
1,3,4-Thiadiazolidine waren bisher nur als Derivate der isomeren Form der 2- und 5-Mercapto-, Oxy- oder Amino-Thiadiazole bekannt, die mit den entsprechenden Thio-, Oxo- oder Imino-Thiadiazolidinen im Gleichgewicht stehen¹⁾. Versuche, den Grundkörper dieser Verbindungsklasse und seine Alkylderivate durch Hydrierung der leicht zugänglichen Thiadiazole zu gewinnen, schlugen fehl. Der Ring wurde dabei entweder nicht verändert oder gespalten²⁾. Die hier beschriebene Synthese gestattete es jedoch in sehr bequemer Weise mit guten Ausbeuten, symmetrische Di- und Tetraalkylderivate der 1,3,4-Thiadiazolidine herzustellen.

Die 1,3,4-Thiadiazolidine wurden durch gleichzeitige Einwirkung von H_2S und Hydrazinhydrat-Lösung auf aliphatische Aldehyde und

¹⁾ M. BUSCH, W. SCHMIDT, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 2240 (1913); R. STOLLÉ, K. FEHRENBACH, J. prakt. Chem. II **122**, 289 (1929); M. BUSCH, J. prakt. Chem. II **124**, 301 (1930); S. L. JANNIAH, P. C. GUHA, J. Indian Inst. Sci. A **16**, 11 und 27 (1933), C **1933** II 1031 und 1032; M. OHTA, H. KOYAMA, J. pharm. Soc. Japan **72**, 1533 (1952); C.A. **47**, 9323e (1953).

²⁾ H. ASPELUND, Acta Acad. Aboensis, Math. Physica **5**, Nr. 1, 40 und 88 C **1929** I 2416; E. HOGGARTH, J. chem. Soc. (London) **1949**, 1163; F. F. MEDOWSCHTSCHIKOWA, I. J. POSSTOWSKI, J. allg. Chem. UdSSR **24** (86), 2024 (1954); Chem. Zbl. **1956**, 10233.

cycloaliphatische Ketone erhalten. Die Reaktion verläuft offenbar so, daß zunächst H_2S an eine Carbonylgruppe addiert wird. Die entstandene geminale Oxymercaptopverbindung (I) reagiert in gleicher Weise mit einem zweiten Molekül Keton oder Aldehyd unter Bildung eines α, α' -Dioxythioäthers (II) weiter. Der Dioxythioäther setzt sich dann mit Hydrazin unter Wasserabspaltung zu dem 1,3,4-Thiadiazolidin (III) um.



Die Bildung von Oxadiazolidinen bei dieser Reaktion wurde nicht bemerkt. Der hier aufgestellte Reaktionsmechanismus wird gestützt durch die Untersuchungen von D. COLLINS und J. GRAYMORE³⁾ und von T. W. CAMPBELL⁴⁾ über die gleichzeitige Einwirkung von Formaldehyd und H_2S auf Benzylidenanilin. Dabei entsteht nach einem verwandten Mechanismus ein 1,5-Dithia-3,7-diaza-cyclooctan.

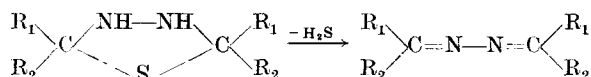
Versuche, die 1,3,4-Thiadiazolidine aus Aldazinen oder Ketazinen mit H_2S zu gewinnen, schlugen unter den angewendeten Reaktionsbedingungen – Normaldruck und Eiskühlung – fehl. Die gebildeten Doppelbindungen stabilisieren sich gegenseitig derart, daß eine Addition des H_2S nicht mehr möglich ist. Ähnliche Verhältnisse liegen anscheinend bei aromatischen Ketonen und Aldehyden vor. Weder Benzaldehyd noch Acetophenon ließ sich mit H_2S und Hydrazin zu einem Thiadiazolidin umsetzen. Acetophenon blieb unverändert, aus Benzaldehyd entstand das Aldazin. Geeignet für die neue Synthese sind aliphatische Aldehyde und cycloaliphatische Ketone. Offenstrukturierte Ketone liefern Ketazine und nicht die erwarteten Thiadiazolidine. Es gelang ebenfalls nicht, den Grundkörper dieser Reihe zu synthetisieren. Formaldehyd reagierte mit Hydrazinhydrat und H_2S zu einer Verbindung $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$ vom Schmelzpunkt 66° .

Alle hier gewonnenen Thiadiazolidine kristallisieren in farblosen Nadeln von eigenartig fettiger Konsistenz und charakteristischem Geruch. Sie sind unlöslich in Wasser, löslich in organischen Lösungs-

³⁾ D. COLLINS u. J. GRAYMORE, *J. chem. Soc. (London)* **1957**, 9.

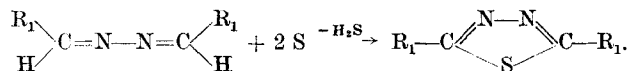
⁴⁾ T. W. CAMPBELL, *J. org. Chemistry* **22**, 569 (1957).

mitteln. Mit konzentrierter eisgekühlter HCl konnte das aus Cyclohexanon gewonnene Thiadiazolidin in sein Monochlorhydrat übergeführt werden, das erst nach längerem Erhitzen in verdünnter HCl in Hydrazinchlorhydrat, H_2S und Cyclohexanon zerfiel. Die aus den Aldehyden hergestellten Thiadiazolidine wurden mit 2 n HCl leicht hydrolysiert. Bemerkenswert ist die Beständigkeit der Thiadiazolidine gegen Alkali. Die hier gewonnenen Thiadiazolidine ließen sich in 2 n KOH kochen, ohne daß der Ring zerstört wurde. Beim Abkühlen kristallisierten die eingesetzten Verbindungen unverändert wieder aus. Beim Erhitzen mit katalytischen Mengen Piperidin gaben die 1,3,4-Thiadiazolidine H_2S ab und gingen in die entsprechenden Aldazine oder Ketazine über.



Zur Strukturaufklärung wurden die 1,3,4-Thiadiazolidine dehydriert. Mit Schwefel und Piperidin wurden dabei die Thiadiazolidine, die in 2- und 5-Stellung monosubstituiert sind, in Thiadiazole übergeführt. Die so gewonnenen Verbindungen konnten auch aus Säurehydraziden und P_2S_5 synthetisiert werden⁵⁾. Die Identität der nach verschiedenen Methoden hergestellten Produkte wurde durch Vergleich der physikalischen Daten erwiesen. Die Dehydrierung mit Schwefel erbringt so den gewünschten Strukturbeweis für die 1,3,4-Thiadiazolidine.

Bei kurzem Erhitzen der Thiadiazolidine mit Schwefel und Piperidin entstanden Gemische von Aldazinen und Thiadiazolen. Dabei lag die Vermutung nahe, daß bei der Erwärmung der Thiadiazolidine mit Piperidin zum Teil zunächst Aldazine entstehen, die dann sekundär durch den vorhandenen Schwefel in Thiadiazole übergeführt werden.



Tatsächlich lassen sich Aldazine ganz allgemein durch Erhitzen mit elementarem Schwefel und katalytischen Mengen Piperidin in 1,3,4-Thiadiazole überführen⁶⁾.

⁵⁾ R. STOLLÉ u. H. HILLE, J. prakt. Chem. II **69**, 481 (1904); R. STOLLÉ, G. ZINSSER, J. prakt. Chem. II **69**, 486 (1904).

⁶⁾ Diese Beobachtung stimmt mit der von R. WEGLER, E. KÜHLE und W. SCHÄFER, Ang. Chem. **70**, 359 (1958) veröffentlichten Feststellung überein, daß Benzaldazin mit S und einer äquivalenten Menge α - oder γ -Picolin 2,5-Diphenyl-1,3,4-Thiadiazol liefert. Die Literatur kam mir erst nach Abschluß des experimentellen Teils in die Hände.

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Ketone und Aldehyde, die alle in gleicher Weise mit H_2S und wäßrigem Hydrazinhydrat umgesetzt wurden, und die aus ihnen gewonnenen Endprodukte angeführt.

Die zweite Tabelle gibt einen Überblick über die durch Dehydrierung mit S aus den Thiadiazolidinen und Aldazinen erhaltenen 1,3,4-Thiadiazole.

Tab. 1. Art und Eigenschaften der Reaktionsprodukte aus Carbonylverbindungen, Hydrazinhydrat und H_2S

Carbonyl- verbindung	Reaktionsprodukt	Sdp./mm	n_D^{20}	d_4^{20}	Schmp.	Ausb.
Aceton	Dimethylketazin	31/15	1,4562	0,8438	—	93 %
Diäthylketon	Diäthylketazin	52/3	1,4589	0,8414	—	93%
Cyclohexanon	2,2,5,5-Dicyclopen- tamethyleno-1,3,4- thiadiazolidin	—	—	—	98°	97%
Formaldehyd	$C_4H_8N_2S_2$	—	—	—	66°	11%
Propional- dehyd	2,5-Diäthyl-1,3,4- thiadiazolidin	—	—	—	72°	57%
Butyraldehyd	2,5-Dipropyl-1,3,4- thiadiazolidin	—	—	—	92°	85%
Benzaldehyd	Benzaldazin	—	—	—	97°	96%

Tab. 2. Dehydrierung der 1,3,4-Thiadiazolidine und Cyclodehydrierung der Aldazine zu 1,3,4-Thiadiazolen

Ausgangsstoff	Thiadiazol	Ausb.	Sdp./mm	n_D^{20}	d_4^{20}	Schmp.
2,5-Diäthyl-1,3,4- thiadiazolidin	2,5-Diäthyl-1,3,4- thiadiazol	81%	75/3	1,5034	1,0666	—
Propionaldazin	2,5-Diäthyl-1,3,4- thiadiazol	56%	75/3	1,5034	1,0666	—
2,5-Dipropyl-1,3,4- thiadiazolidin	2,5-Dipropyl- 1,3,4-thiadiazol	85%	98/4	1,4978	1,0159	—
Butyraldazin	2,5-Dipropyl- 1,3,4-thiadiazol	57%	98/4	1,4978	1,0159	—
Benzaldazin	2,5-Diphenyl- 1,3,4-thiadiazol	86%	—	—	—	144°

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert. Die berechneten Analysenwerte sind dem Tabellenwerk von H. GYSEL, Verlag Birkhäuser, Basel 1951, entnommen.

2,2,5,5-Dicyclopentamethyleno-1,3,4-thiadiazolidin (I)

In 49 g (0,5 Mol) Cyclohexanon in einem Drei-Hals-Rundkolben mit Rührer, Gasleitungsrohr und Tropftrichter wurde 10 Minuten lang unter Eis-Kochsalz-Kühlung H_2S eingeleitet. Unter Rühren und weiterer H_2S -Zufuhr wurden langsam 50 cm³ 25proz. Hydrazinhydrat-Lösung (0,25 Mol) zugetropft. Nach kurzer Zeit begannen sich Kristalle abzuscheiden und gegen Ende der Reaktion erstarrte die gesamte Masse. Der Kristallbrei wurde abgesaugt und aus Benzin (60–70°) umkristallisiert. Es wurden 55 g (97%) farblose Nadeln von Schmp. 98° erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ (226,31) ber.: C 63,68 H 9,80 N 12,38 S 14,14,
gef.: 63,81 9,78 12,25 14,15.

Mol.-Gew. gef.: 225,8 (Benzol)

I-Hydrochlorid

35 g I wurden mit 100 cm³ auf 0° gekühlter konz. HCl versetzt, etwa 10 Minuten heftig gerührt und abgesaugt. Nach mehreren Ätherwaschungen wurden so 33 g (81%) farblose Nadeln vom Schmp. 143° erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ (262,84) ber.: C 54,83 H 8,82 N 10,66,
gef.: 54,79 8,79 10,88.

Hydrolyse des Hydrochlorids

I · HCl wurde in der 10fachen Menge 2n HCl suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dabei entwickelte sich Schwefelwasserstoff, der als CdS gefällt wurde. Die Lösung wurde abgekühlt und ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Semicarbazid · Hydrochlorid-Na-Acetat versetzt und ausgeschüttelt. Dabei fiel das Cyclohexanon-semicarbazon vom Schmp. 168° (Äthanol) aus. Zur wäßrigen Schicht wurde bis zur Sättigung KOH gegeben, abermals ausgeäthert und die ätherische Schicht mit Pikrinsäure versetzt. Es fiel das Hydrazinpicrat vom Schmp. 197° aus.

Versuch der Hydrolyse von I in alkalischem Medium

5 g I wurden in 50 cm³ 2n KOH auf dem Wasserbad erhitzt. Das I schmolz zu einer Schicht zusammen, die beim Erkalten wieder erstarrte. Schmp. 98°. Mischschmelzpunkt mit reinem I: 98°.

Entschwefelung von I durch Erhitzen in Gegenwart von Piperidin

22,6 g (0,1 Mol) I wurden mit 1 cm³ Piperidin zum Sieden erhitzt. Unter starker H_2S -Entwicklung siedeten bei 20 mm 160–170° 18,5 g einer gelben Flüssigkeit ab. Eine fraktionierte Destillation ergab 18 g (94%) Cyclohexanonazin. Die Substanz erstarrte. Schmp. 37°).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (192,30) ber.: C 74,95 H 10,48 N 14,57,
gef.: 74,62 10,25 14,58.

 $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$ (II)

In 100 cm³ einer 30proz. Formalinlösung (1 Mol) wurde unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung H_2S eingeleitet, 100 cm³ Äther zugegeben und langsam 100 cm³ einer

7) G. M. ROBINSON u. R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London) **125**, 839 (1924).

25proz. Hydrazinhydratlösung (0,5 Mol) zugetropft. Die entstandene Mischung wurde filtriert, die ätherische Schicht eingedunstet und das dabei erhaltene Kristallinat aus Benzin (60–70°) umkristallisiert. Auf diese Weise konnten 4 g (11%) farblose Nadeln vom Schmp. 66° erhalten werden.

$C_4H_8N_2S_2$ (148,12) ber.: C 32,43 H 5,44 N 18,91 S 43,21,
gef.: 32,52 5,47 19,11 43,11.

Mol.-Gew. gef.: 145,8 (Benzol).

2,5-Diäthyl-1,3,4-thiadiazolidin (III)

Wie bei I beschrieben wurden 29 g (0,5 Mol) Propionaldehyd mit H_2S und Hydrazinhydrat zur Reaktion gebracht. Nach kurzer Zeit fiel eine klebrig-feste Masse aus, die aus Benzin (60–70°) umkristallisiert wurde. Es wurden farblose, schön ausgebildete Nadeln vom Schmp. 72° (Benzin 60–70°) erhalten. Ausb. 21 g (57%).

$C_6H_{14}N_2S$ (146,19) ber.: C 49,30 H 9,65 N 19,17 S 21,89,
gef.: 49,32 9,45 19,16 22,01.

Mol.-Gew. gef.: 146,0 (Benzol).

Entschwefelung von III durch Erhitzen in Gegenwart von Piperidin

29,2 g (0,2 Mol) III wurden mit 1 cm³ Piperidin zum Sieden erhitzt. Von 140–160° ging das Propionaldazin über. Nach Redestillation wurden 20 g (89%) Propionaldazin vom Sdp. 145–146° erhalten.

$C_6H_{12}N_2$ (112,17) ber.: C 64,24 H 10,78 N 24,98,
gef.: 63,88 10,73 25,01.

Mol.-Gew. gef.: 112,4 (Benzol) n_D^{20} 1,4529 d_4^{20} 0,8395.

2,5-Diäthyl-1,3,4-thiadiazol

1. Durch Dehydrierung von III mit Schwefel:

29,2 g (0,2 Mol) III wurden mit 12,8 g (0,4 Mol) Schwefel und 1 cm³ Piperidin etwa 1 Stunde auf 150° erhitzt. Die dunkelbraune Reaktionsflüssigkeit wurde mehrere Male destilliert. Schließlich wurden 23 g (81%) 2,5-Diäthyl-1,3,4-thiadiazol vom Sdp.₃ 75° erhalten.

$C_6H_{10}N_2S$ (142,16) ber.: C 50,69 H 7,09 N 19,71 S 22,51,
gef.: 50,71 7,10 19,83 22,47.

Mol.-Gew. gef.: 143,3 (Benzol) n_D^{20} 1,5034 d_4^{20} 1,0666.

2. Durch Cyclodehydrierung des Propionaldazins:

22,4 g (0,2 Mol) Propionaldazin wurden mit 12,8 g (0,4 Mol) Schwefel und 1 cm³ Piperidin auf 150° erhitzt. Nach Beendigung der H_2S -Entwicklung wurde destilliert und schließlich wurden 16 g (56%) reines 2,5-Diäthyl-1,3,4-thiadiazol gewonnen.

2,5-Dipropyl-1,3,4-thiadiazolidin (IV)

Wie bei I beschrieben aus 36 g (0,5 Mol) n-Butyraldehyd, H_2S und Hydrazinhydrat hergestellt. Es wurden nach Umkristallisieren aus Benzin (60–70°) 37 g (85%) farblose Nadeln vom Schmp. 92° erhalten.

$C_8H_{18}N_2S$ (174,24) ber.: C 55,14 H 10,41 N 16,08 S 18,37,
gef.: 55,09 10,39 16,11 18,40.

Mol.-Gew. gef.: 175,6 (Benzol).

Entschwefelung von IV durch Erhitzen in Gegenwart von Piperidin

Wie bei III beschrieben wurden aus 17,4 g (0,1 Mol) IV 13,5 g (96%) n-Butyraldazin erhalten. Sdp.₁₂ 63°.

$C_8H_{16}N_2$ (140,22) ber.: C 68,52 H 11,50 N 19,98,
gef.: 68,59 11,53 20,01.

Mol.-Gew. gef.: 137,9 (Benzol) n_D^{20} 1,4540 d_4^{20} 0,8277.

2,5-Dipropyl-1,3,4-thiadiazol

1. Durch Dehydrierung von IV mit Schwefel:

Aus 17,4 g (0,1 Mol) IV, 6,4 g (0,2 Mol) Schwefel und 0,5 cm³ Piperidin wurden bei 150° 14,5 g (85%) 2,5-Dipropyl-1,3,4-thiadiazol vom Sdp.₄ 98° erhalten.

$C_8H_{14}N_2S$ (170,21) ber.: C 56,45 H 8,29 N 16,46 S 18,80,
gef.: 56,43 8,34 16,50 18,92.

Mol.-Gew. gef.: 169,6 (Benzol) n_D^{20} 1,4978 d_4^{20} 1,0159.

2. Durch Cyclodehydrierung des n-Butyraldazins:

28 g (0,2 Mol) Butyraldazin und 1 cm³ Piperidin ergaben mit 12,8 g (0,4 Mol) Schwefel 19,5 g (57%) 2,5-Dipropyl-1,3,4-thiadiazol.

2,5-Diphenyl-1,3,4-thiadiazol

20,8 g (0,1 Mol) Benzaldazin wurden mit 6,4 g (0,2 Mol) Schwefel und 0,5 cm³ Piperidin auf 180° erhitzt. Nach Beendigung der H₂S-Entwicklung wurde der Kolben abgekühlt, wobei der Inhalt durchkristallisierte. Die spießigen Nadeln wurden nach STOLLÉ⁸⁾ gereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden 20,5 g (86%) farblose Blättchen vom Schmp. 144° erhalten⁹⁾.

$C_{14}H_{10}N_2S$ (238,24) ber.: C 70,58 H 4,23 N 11,76 S 13,43,
gef.: 70,47 4,21 11,74 13,43.

Mol.-Gew. gef.: 239,8 (Benzol).

Mein besonderer Dank gilt Frau WINCKLER für ihre Hilfe bei der Bestimmung der physikalischen Konstanten der hier beschriebenen Stoffe.

⁸⁾ R. STOLLÉ u. W. KIND, J. prakt. Chem. II **70**, 423 (1904).

⁹⁾ vgl. Fußnote ⁶⁾.

*Halle, Justus-von-Liebig-Institute der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, Institut für Organische Chemie.*