

## Umwandlung von 1,3,4-Thiadiazolinen in 1,2,4-Triazole durch *Dimroth*-Umlagerung<sup>1</sup>

Von

Adolf Sitte\*, Rolf Wessel und Heinz Paul

Aus der Sektion Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 29. Mai 1975)

### *Dimroth Rearrangement of 1,3,4-Thiadiazolines to 1,2,4-Triazoles*

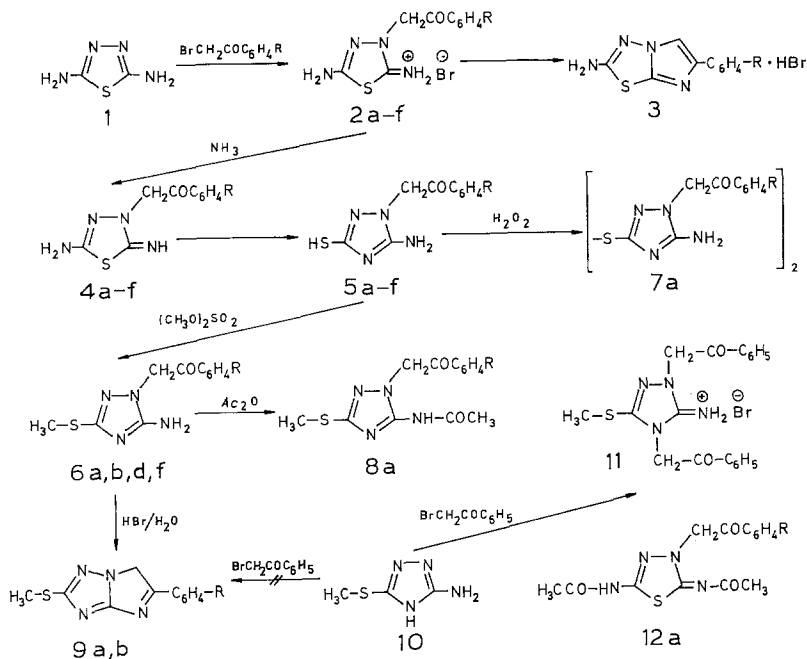
On heating compounds **4 a—f** in alcohols, Dimroth rearrangement occurs to yield **5 a—f**, which can be methylated with dimethyl sulphate to the S-methyl derivatives **6 a, b, d, f**. **6 a, b** can be cyclized with one equivalent of aqueous hydrogen bromide to **9 a, b**. **9 a** could not be prepared by reacting 3-methylthio-5-amino-1,2,4-triazole (**10**) with phenacyl bromide.

2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazol (**1**) reagiert beim Kochen mit Phenacylhalogeniden in Äthanol zu 2-Imino-3-phenacyl-5-amino-1,3,4-thiadiazolin-hydrohalogeniden (**2**), die sich beim Erhitzen in wäßriger Lösung zu den Hydrohalogeniden substituierter Imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole (**3**) cyclisieren<sup>2</sup>. Die freien 2-Imino-3-phenacyl-5-amino-1,3,4-thiadiazoline (**4 a—f**), die sich aus den Salzen durch Behandeln mit wäßriger Ammoniaklösung darstellen lassen, verhalten sich dagegen beim Erhitzen in geeigneten Lösungsmitteln andersartig. Erhitzt man **4 a—f** in Äthanol unter Rückfluß, erhält man farblose Blättchen von **5 a—f**, deren Schmelzpunkte um ca. 90—100° höher liegen als die der Ausgangssubstanzen. Zum Unterschied von den 2-Imino-3-phenacyl-5-amino-1,3,4-thiadiazolinen lösen sich **5 a—f** leicht in verdünnten Laugen und Ammoniaklösung, schwer dagegen in verdünnten Säuren. In den üblichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid sind sie fast unlöslich.

Eine Beteiligung des Lösungsmittels an der Reaktion ist auszuschließen, da bei Verwendung von Äthanol, n-Propanol oder Dioxan identische Reaktionsprodukte entstehen, wie ein Vergleich ihrer IR-Spektren zeigte. Auch konnte bewiesen werden, daß weder eine Dimerisierung noch eine Spaltungsreaktion stattfindet, da z. B. die Molmasse des Reaktionsproduktes von **4 a** gleich der des Ausgangsstoffes ist.

\* Dr. A. Sitte, Abt. Klin. Biochemie d. Bereichs Medizin d. Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-104 Berlin, Schumannstraße 20/21.

Das IR-Spektrum von **5 a** weist eine Carbonylbande auf, ist aber vom Spektrum der Ausgangssubstanz völlig verschieden. Die charakteristischen Eigenschaftsänderungen, vor allem die Löslichkeit von **5 a—f** in Alkalilaugen und Ammoniaklösung sowie die relativ niedrigen Ausbeuten, legen den Schluß nahe, daß eine Umlagerung des Thiadiazolins zu einem Amino-mercapto-1-phenacyl-1,2,4-triazol stattgefunden hat.

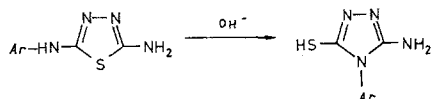


In den Formeln **3—9** gilt: **a**: R = H  
**b**: R = CH<sub>3</sub> (p-)  
**c**: R = OCH<sub>3</sub> (p-)  
**d**: R = Cl (p-)  
**e**: R = Br (p-)  
**f**: R = NO<sub>2</sub> (p-)

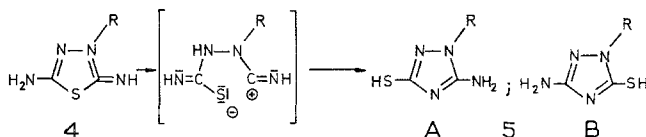
Derartige Umlagerungen sind als *Dimroth-Umlagerung* in der Literatur zur Genüge bekannt<sup>3-7</sup>. In jüngerer Zeit berichteten *Regütz* und *Scherer*<sup>5</sup> über die Umlagerung eines 5-Amino-1,2,3-thiadiazols zum 1,2,3-Triazol-5-thiol.

Auch die Umlagerung des 2-Amino- bzw. 2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazol-systems in das 1,2,4-Triazol-system wurde bereits beschrieben<sup>6, 7</sup>. So lagern sich z. B. die 2-Amino-5-arylamino-1,3,4-thiadiazole in Gegenwart stark alkalischer Reagentien fast quantitativ in 3-Mercapto-4-aryl-5-amino-1,2,4-triazole um.

Die *Dimroth*-Umlagerung wird durch den Platzwechsel eines Ringheteroatoms einschließlich des daran befindlichen Substituenten mit dem Heteroatom einer an das benachbarte Kohlenstoffatom gebundenen Amino- bzw. Imino- oder Mercapto- bzw. Thiongruppe charakterisiert<sup>8</sup>. Sie kann durch Säuren, Basen oder erhöhte Temperatur ausgelöst werden.



Von einer *Dimroth*-Umlagerung unter derart milden Bedingungen wie in unserem Fall ist u. W. aber bisher noch nicht berichtet worden. Treibende Kraft dürfte der Energiegewinn sein, der beim Übergang unseres energiereicheren, relativ instabilen Thiadiazolinsystems in das heteroaromatische 1,2,4-Triazolsystem auftritt. Als Zwischenprodukt kann man ein mesomeriestabilisiertes offenkettiges Zwitterion formulieren, das durch Heterolyse entsteht. Wie die Bildung des Triazolsystems zeigt, und wie man den Beispielen der Literatur entnehmen kann, entsteht als bevorzugtes Produkt die Verbindung mit dem basischeren Heteroatom im Ring.



Die Entstehung der Isomeren **A** oder **B** bzw. eines Gemisches beider ist theoretisch möglich. Wir haben vornehmlich **A** in Betracht gezogen und konnten das Entstehen dieser Struktur auch eindeutig auf chemischem Wege beweisen.

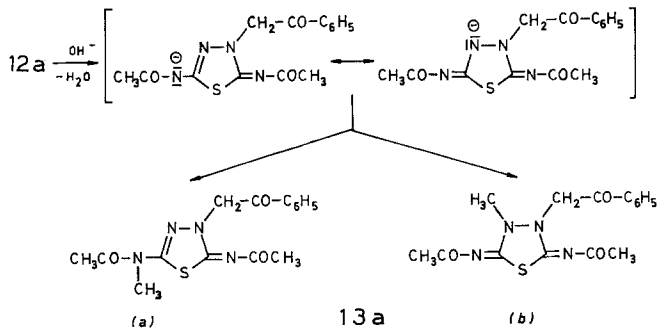
Das Vorliegen einer SH-Gruppe in **5 a—f** wird bereits durch die Löslichkeit der Verbindungen in Alkalien wahrscheinlich gemacht. Mit Hilfe von Dimethylsulfat konnten z. B. aus **5 a, b, d** und **f** in guter Ausbeute S-Methylderivate **6 a, b, d, f** erhalten werden. Aus **5 a** und Wasserstoffperoxid entsteht ein Disulfid **7 a**. Alle diese Verbindungen sind zum Unterschied von **5 a—f** in Alkalien unlöslich. Das IR-Spektrum von **6 a** zeigt in dem der SCH<sub>3</sub>-Gruppe zukommenden Bereich von 1300—1355 cm<sup>-1</sup> drei Banden, während im Spektrum der Ausgangssubstanz **5 a** in diesem Bereich nur eine Bande auftritt. Ferner fehlt im Spektrum des Disulfids **7 a** und der S-Methylverbindung **6 a** die Absorption im Bereich < 2800 cm<sup>-1</sup>, in dem die SH-Bande liegen müßte. **6 a** liefert beim Kochen mit Essigsäureanhydrid das Monoacetylderivat **8 a**.

Eine Entscheidung zwischen **A** und **B** wäre nun eindeutig zu fällen, wenn es gelingt, **A** in der S-methylierten Form durch Ringschluß in das

entsprechende Imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazol überzuführen. Das erreicht man tatsächlich durch Kochen von **6 a** sowie **6 b** mit der äquivalenten Menge Bromwasserstoffsäure. Bereits nach wenigen Minuten fallen aus der Lösung farblose Kristalle der erwarteten 2-Methylmercapto-6-aryl-5-*H*-imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazole **9 a** bzw. **9 b** aus; die Ausbeuten liegen über 80%. Die IR-Spektren von **9 a** und **9 b** weisen erwartungsgemäß keine Carbonylbande auf.

Der Versuch, ausgehend von 3-Methylthio-5-amino-1,2,4-triazol<sup>11</sup> (**10**) durch Umsetzung mit Phenacylbromid ebenfalls zu **9 a** zu gelangen, schlug fehl. In diesem Falle erfolgt eine zweifache Alkylierung von **10**, wahrscheinlich zum 1,4-Diphenacyl-3-methylthio-5-imino-1,2,4-triazolin-hydrobromid (**11**). Im IR-Spektrum von **11** findet man zwei charakteristische Carbonylbanden bei 1675 und 1700 cm<sup>-1</sup>. Das Verhalten von **10** ist durch Tautomerie leicht erklärlich.

Kocht man **4 a** statt in Alkoholen in Essigsäureanhydrid, so entsteht ein Diacetylderivat **12 a**, in dem offenbar das ursprüngliche Ringsystem erhalten geblieben ist. Das IR-Spektrum zeigt zwei Carbonylbanden bei 1695 und 1705 cm<sup>-1</sup>, dagegen nur geringe Absorption unterhalb 2800 cm<sup>-1</sup>, was gegen das Vorliegen einer SH-Gruppe spricht. **12 a** löst sich in konz. wäbr. Ammoniaklösung sowie wäbr. Alkalilauge. Es bildet mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aber kein Disulfid. Dagegen erhält man mit Dimethylsulfat ein Gemisch zweier Methylderivate **13 a** (*a*, *b*), das ein charakteristisches Schmelzverhalten zeigt:



Ein Teil schmilzt bei 158–160°, der Rest wird erst um 200° flüssig. Das IR-Spektrum des Gemisches weist es durch eine Absorption bei 1420 cm<sup>-1</sup> eindeutig als N-methyliertes Produkt aus; in dem für SCH<sub>3</sub>-Gruppen typischen Bereich treten dagegen keine neuen Banden auf. Vor allem enthält das Spektrum von **13 a** (*a*, *b*) im Unterschied zu **12 a** keine NH-Bande mehr, was nur durch eine N-Methylierung zu erklären ist.

Das Gemisch ließ sich dünnschichtchromatographisch trennen; eine präparative Auftrennung wurde nicht vorgenommen. Seine Entstehung läßt sich über mesomere Formen des Anions von **12 a** zwanglos erklären.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind mit dem Mikroschmelzpunktapparat nach *Boëtius* bestimmt worden.

2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazol (1) wird nach *Fromm*<sup>9</sup> aus Hydrazo-bis-(carbothiamid)<sup>10</sup> dargestellt.

2-Imino-3-phenacyl-5-amino-1,3,4-thiadiazolin-hydrobromide (2 a—f)<sup>2</sup>

1,16 g 1 (10 mMol) werden in 40—45 cm<sup>3</sup> Methanol oder Äthanol 5 Min. bis 1 Stde. mit 10 mMol des entsprechenden Phenacylbromids (a—f) gekocht. Nach Absaugen des farblosen, kristallinen Niederschlags, Waschen mit Äthanol/Äther und Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von HBr fallen 2 a—f als farblose Nadeln an, die unter Zersetzung schmelzen.

2 a—f		Reakt.- Dauer	Ausb., %	Schmp.	C	H	Br	N	S
a: R = H	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> OS	24 <sup>h</sup> (20°)	86	283—288°	Ber. 38,11 Gef. 37,83	3,52 3,47	25,35 25,20	17,78 17,84	10,17 9,76
b: R = CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> OS	5'	91	287—289°	Ber. 40,13 Gef. 40,13	3,98 3,96	24,27 24,08	17,02 17,22	9,74 9,72
c: R = OCH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> OS	15 <sup>h</sup> (20°)	87	276—279°	Ber. 38,27 Gef. 38,58	3,80 3,83	23,15 22,91	16,23 16,08	9,29 9,46
d: R = Cl	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrClN <sub>4</sub> OS	5'	94	259—262°	Ber. 34,35 Gef. 34,89	2,88 2,97	—	16,03 16,06	9,17 9,07
e: R = Br	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	60'	95	267—270°	Ber. 30,47 Gef. 30,46	2,55 2,59	40,56 40,50	14,22 14,33	8,14 8,16
f: R = NO <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	5'	92	286—288°	Ber. 33,34 Gef. 33,53	2,80 2,80	22,19 21,95	19,45 19,55	8,91 8,84

2-Imino-3-phenacyl-5-amino-1,3,4-thiadiazoline (4 a—f)<sup>3</sup>

Die Hydrohalogenide 2 werden in wenig Wasser aufgeschlämmt bei Zimmertemp. 30 Min. mit überschüss. wäbr. NH<sub>3</sub>-Lösung gerührt. Die Basen 4 werden durch Umkristallisieren aus Äthanol analysenrein erhalten und schmelzen unter Zersetzung. Sie sind gut löslich in polaren, schlecht in unpolaren Lösungsmitteln.

		Schmp. (Zers.)
4 a	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	140—141°
4 b	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	157—158°
4 c	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	148—149°
4 d	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OS	144—145°
4 e	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OS	136—137°
4 f	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S*	—

\* 4 f läßt sich nicht umkristallisieren, da beim Erhitzen in Lösungsmitteln sofort Umlagerung eintritt.

*1-Phenacyl-3-mercapto-5-amino-1,2,4-triazole (5 a—f)*

**4 a—f** werden durch 2stdg. Kochen in der zur Lösung nötigen Menge Äthanol, n-Propanol oder Dioxan umgelagert; blättchenförmige Kristalle (**5**) aus Dimethylformamid, die in den meisten org. Lösungsmitteln schwer löslich sind.

		Ausb., %	Schmp. (Zers.)	C	H	N	S
<b>5 a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	38	231—234°	Ber. 51,26	4,31	23,90	13,67
				Gef. 50,94	4,34	24,26	14,06
<b>5 b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	55	226—229°	Ber. 53,27	4,88	22,59	12,93
				Gef. 53,35	4,66	22,48	12,99
<b>5 c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	45	241—244°	Ber. 50,04	4,58	21,22	12,15
				Gef. 50,48	4,37	21,36	12,08
<b>5 d</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OS	40	240—243°	Ber. 44,70	3,38	20,85	11,93
				Gef. 44,63	4,07	20,64	11,12
<b>5 e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OS	40	237—238°	Ber. 38,35	2,90	17,89	10,23
				Gef. 38,52	3,61	17,59	9,71
<b>5 f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	67	231—233°	Ber. 43,00	3,25	—	11,48
				Gef. 42,89	3,76	—	11,46

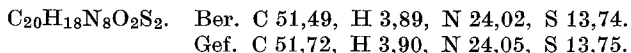
*1-Phenacyl-3-methylmercapto-5-amino-1,2,4-triazole (6 a, b, d, f)*

0,01 Mol von **5 a, b, d, f** werden in der äquivalenten Menge 2*N*-NaOH oder KOH gelöst und mit einem geringen Überschuß an Dimethylsulfat 5 Min. kräftig geschüttelt. Die ausgefallenen Niederschläge werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umkristallisiert; **6 a, b, d** farblose, **6 f** hellgelbe Nadeln. Diese Triazole sind in verd. Säuren löslich.

		Ausb., %	Schmp.	C	H	N	S
<b>6 a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	84	175—177°	Ber. 53,21	4,87	22,56	12,92
				Gef. 53,18	5,10	22,53	13,11
<b>6 b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	77	177—179°	Ber. 55,01	5,39	21,39	12,24
				Gef. 55,45	5,37	21,35	12,46
<b>6 d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS	85	192—194°	Ber. 46,73	3,92	19,82	
				Gef. 46,51	4,51	20,22	
<b>6 f</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	85	213—215°	Ber. 45,04	3,78	23,88	10,93
				Gef. 45,37	3,71	23,58	10,00

*Disulfid 7 a aus 5 a*

470 mg **5 a** werden in wenig verd. NH<sub>3</sub> kurze Zeit mit 2 cm<sup>3</sup> 3proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung kräftig geschüttelt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 79%. Aus DMF/Wasser farblose Stäbchen, Schmp. 247—249°; unlöslich in Alkalilaugen und Äthanol, löslich in Eisessig und Methylglykol.



*1-Phenacyl-3-methylthio-5-acetylamino-1,2,4-triazol (8 a)*

500 mg **5 a** werden mit 3,5 cm<sup>3</sup> Ac<sub>2</sub>O 30 Min. gekocht, die Lösung nach dem Erkalten in Wasser gegossen und das ausgeschiedene **8 a** nach einiger Zeit abgesaugt; Ausb. 81%. Aus Äthanol farblose Stäbchen, Schmp. 199 bis 201°.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Ber. C 53,77, H 4,86, N 19,30, S 11,05.  
Gef. C 53,34, H 5,09, N 19,23, S 11,29.

*2-Methylthio-6-aryl-5H-imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazole (9 a, b)*

0,01 Mol von **6 a** bzw. **6 b** werden mit der ber. Menge 40proz. HBr-Lösung in der gerade zur Lösung notwendigen Menge Wasser 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das ausgefallene **9 a** bzw. **9 b** aus DMF umkristallisiert; Ausb. 87% **9 a**, farblose prismatische Kristalle, Schmp. 276—279°.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S. Ber. C 57,44, H 4,38, N 24,36, S 13,94.  
Gef. C 57,83, H 4,54, N 24,20, S 13,91.

bzw. 84% an **9 b**, farblose prismatische Kristalle, Schmp. 295—298°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S. Ber. C 59,07, H 4,96, N 22,96, S 13,14.  
Gef. C 59,11, H 5,23, N 22,56, S 13,01.

*1,4-Diphenacyl-3-methylthio-5-imino-1,2,4-triazolinhydrobromid (11)*

*3-Methylthio-5-amino-1,2,4-triazol (10)* erhielten wir nach Arndt und Milde<sup>11</sup>.

0,01 Mol **10** wird mit 0,02 Mol Phenacylbromid in 10 cm<sup>3</sup> Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und die nach dem Eindunsten der Lösung erhaltenen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert; Ausb. 37%, Schmp. 217—220° (Zers.).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Ber. C 51,01, H 4,28, Br 17,86, N 12,52, S 7,17.  
Gef. C 50,94, H 4,24, Br 17,75, N 12,67, S 6,86.

*2-Acetylimino-3-phenacyl-5-acetylamino-1,3,4-thiadiazolin (12 a)*

1 g **4 a** wird mit 15 cm<sup>3</sup> Ac<sub>2</sub>O 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, das wachsartige Reaktionsprodukt mit Wasser gerührt und dann abgesaugt; Ausb. 92%; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 222—225°.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 52,82, H 4,43, N 17,60, S 10,07.  
Gef. C 52,94, H 4,39, N 18,01, S 9,78.

*Gemisch zweier N-Methylderivate (13 a [a, b]) von 12 a*

640 mg **12 a** werden in einer Lösung von 150 mg KOH in 10 cm<sup>3</sup> Wasser 5 Min. mit 350 mg Dimethylsulfat geschüttelt, das Produkt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 98%, aus Äthanol/Wasser Gemisch farbloser Kristalle, die bei 158—160°, dann um 200° schmelzen.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 54,20, H 4,85, N 16,86, S 9,65.  
Gef. C 54,26, H 5,04, N 16,64, S 9,69.

### Literatur

- <sup>1</sup> 7. Mitt. über Heterocyclen; 6. Mitt.: *A. Sitte* und *H. Paul*, *Z. Chem.* **13**, 373 (1973).
- <sup>2</sup> *A. Sitte*, *H. Paul* und *G. Hilgetag*, *Z. Chem.* **7**, 341 (1967).
- <sup>3</sup> *O. Dimroth*, *Ann. Chem.* **364**, 183 (1909).
- <sup>4</sup> *O. Dimroth*, *Ann. Chem.* **377**, 127 (1910).
- <sup>5</sup> *M. Regitz* und *H. Scherer*, *Chem. Ber.* **102**, 417 (1969).
- <sup>6</sup> *J. Goerdeler* und *J. Galinke*, *Chem. Ber.* **90**, 202 (1957).
- <sup>7</sup> *Y. R. Rao*, *Indian J. Chem.* **1968**, 287; *Chem. Abstr.* **70**, 3963 (1969).
- <sup>8</sup> *M. Wahren*, *Z. Chem.* **9**, 241 (1969).
- <sup>9</sup> *E. Fromm*, *Ann. Chem.* **433**, 1 (1923).
- <sup>10</sup> *M. Freund* und *H. Imgart*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **28**, 946 (1895).
- <sup>11</sup> *F. Arndt* und *E. Milde*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **54**, 2089 (1921).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Dr. H. Paul*  
*Sektion Chemie*  
*Humboldt-Universität*  
*Hessische Straße 1/2*  
*DDR-104 Berlin*  
*Deutsche Demokratische Republik*