

## Derivate des 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazides\*

Von

Ernst Müller und Peter Gröbner\*\*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck, Österreich

(Eingegangen am 29. August 1974)

### *Derivatives of 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazide*

The synthesis of 4-alkyl- and 4-aryl-substituted 4-hydroxy-3-thiosemicarbazides (**2 a—e**) and their condensation products with several carbonyl compounds are described. **2 a—e** can also be employed for the synthesis of the 2-hydroxyamino-1.3.4-thiadiazoles **4 a—g**.

Nachdem uns die Synthese des 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazides gelungen war<sup>1</sup>, versuchten wir, analog dazu 4-alkyl- bzw. 4-arylsubstituierte Derivate darzustellen (Schema I). Im zweiphasigen System Äther/Kaliumcarbonat-Wasser wurden N-Methyl-, N-Allyl-<sup>2</sup>, N-Phenyl-<sup>3</sup>, N-(p-Tolyl)-<sup>4</sup> und N-(p-Chlorphenyl)-hydroxylamin<sup>5</sup> mit Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup> acyliert.

Die erhaltenen N-substituierten N-Hydroxy-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester **1 a—e** wiesen eine in Abhängigkeit von dem am Stickstoff befindlichen Substituenten unterschiedliche Stabilität auf.

Während sich **1 a** ebenso wie der unsubstituierte N-Hydroxy-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester<sup>1</sup> unter Schwefelabspaltung zersetzt, waren **1 b—e** so stabil, daß sie in analysenreiner Form erhalten werden konnten.

**1 a** konnte jedoch, gleich wie **1 b—e**, in äthanol. Lösung mit Hydrazinhydrat unter Abspaltung von p-Chlorphenol umgesetzt werden.

4-Hydroxy-4-methyl-3-thiosemicarbazid (**2 a**), 4-Hydroxy-4-phenyl-3-thiosemicarbazid (**2 c**), 4-Hydroxy-4-(p-tolyl)-3-thiosemicarbazid (**2 d**) und 4-Hydroxy-4-(p-chlorphenyl)-3-thiosemicarbazid (**2 e**) konnten als freie Basen in kristalliner Form isoliert werden, das 4-Allyl-4-hydroxy-3-thiosemicarbazid (**2 b**) hingegen nur als Hydrochlorid.

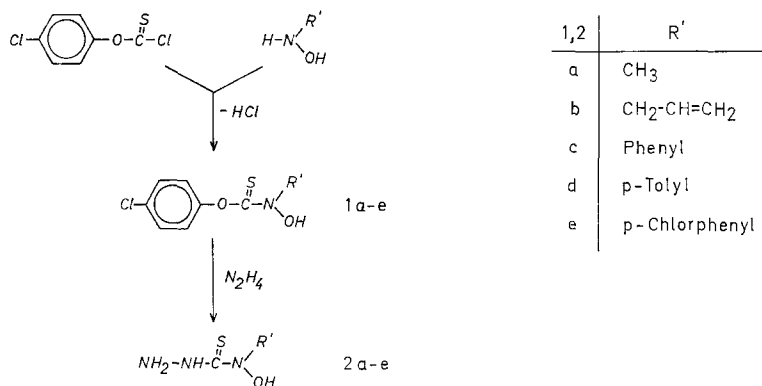
\* 4-Hydroxysemicarbazide, 3. Mitt.; 2. Mitt.<sup>1</sup>.

\*\* Dzt. Institut für Biochemie und Experimentelle Krebsforschung der Universität Innsbruck.

**2 a—e** zeigen als Thiohydroxamsäuren ebenso wie **1 a—e** eine intensive Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ , die jedoch bei **2 a—e** durch die Reduktionswirkung der Hydrazinkomponente unter  $\text{N}_2$ -Entwicklung schnell verblaßt. **2 a—e** reduzieren *Tollens*-Reagens in der Kälte; mit salpetersaurer  $\text{AgNO}_3$ -Lösung fällt ein weißer Silberkomplex aus.

Mit zunehmender Größe des Substituenten an Stelle 4 nimmt die Wasserlöslichkeit ab, die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu.

### Schema I



Im Gegensatz zum unsubstituierten 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazid<sup>1</sup>, welches sich bei Raumtemperatur allmählich zersetzt, sind **2 a—e** über Monate unzersetzt lagerfähig.

Kondensationsprodukte von **2 a** und **2 b** mit Carbonylverbindungen (Tab. 1)

**2 a** und **2 b** wurden mit verschiedenen Carbonylverbindungen zu Kondensationsprodukten umgesetzt, die eine chemotherapeutische Wirkung erhoffen ließen<sup>7</sup>.

Die Kondensation wurde in der zur Darstellung der Thiosemicarbazone üblichen Arbeitsweise in saurer Lösung durchgeführt.

Die eingesetzten Carbonylverbindungen sind größtenteils käuflich erhältlich; 5-Hydroxy-pyridin-2-carbaldehyd<sup>8</sup>, 5-Chlorsalicylaldehyd<sup>9</sup>, 1-Methylisatin<sup>10</sup>, 1,3-Dimethylpyrazol-4,5-dion<sup>11</sup>, 3-Methyl-1-phenylpyrazol-4,5-dion<sup>12</sup> und 3-Äthoxy-2-oxo-butylaldehyd<sup>13</sup> wurden nach der zitierten Literatur dargestellt.

Alle Kondensationsprodukte sind gut kristallisierende, unter Zersetzung schmelzende Verbindungen (Tab. 1). Sie zeigen mit  $\text{FeCl}_3$  eine positive, im Gegensatz zu den nicht kondensierten 4-Hydroxy-3-thio-

Tabelle 1\*

	Schmp. (Zers.), °C	Ausb., %
p-Chlorbenzaldehyd-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS	157 <sup>a</sup>	74
Pyridin-4-carbaldehyd-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	155 <sup>b</sup>	73
Pyridin-2-carbaldehyd-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	112 <sup>b</sup>	95
5-Hydroxypyridin-2-carbaldehyd-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	152 <sup>b</sup>	85
p-Nitrobenzaldehyd-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	170 <sup>a</sup>	69
5-Chlorsalicylaldehyd-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	168 <sup>a</sup>	77
1-Methylisatin-3-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	170 <sup>a</sup>	96
1-Methylisatin-3-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	183 <sup>a</sup>	100
5-Nitro-2-furfural-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	145 <sup>c</sup>	68
5-Nitro-2-furfural-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	148 <sup>a</sup>	71
1,3-Dimethylpyrazol-4,5-dion-4-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	155 <sup>d</sup>	65
3-Methyl-1-phenylpyrazol-4,5-dion-4-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	178 <sup>c</sup>	75
Diacetyl-bis-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	166 <sup>c</sup>	65
Diacetyl-bis-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	156 <sup>c</sup>	70
Methylglyoxal-bis-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	132 <sup>c</sup>	61
Methylglyoxal-bis-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	147 <sup>b</sup>	73
3-Äthoxy-2-oxo-butylaldehyd-bis-(4-hydroxy-4-methyl-3-thio)-semicarbazon, C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	135 <sup>e</sup>	60
3-Äthoxy-2-oxobutylaldehyd-bis-(4-allyl-4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon, C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	134 <sup>b</sup>	67

\* Die angegebenen Bruttoformeln wurden durch Analyse (CH, N, S, ggf. Cl) gesichert.

<sup>a</sup> Äthanol; <sup>b</sup> Methanol/Wasser; <sup>c</sup> Methanol; <sup>d</sup> Wasser; <sup>e</sup> Äthanol/Wasser.

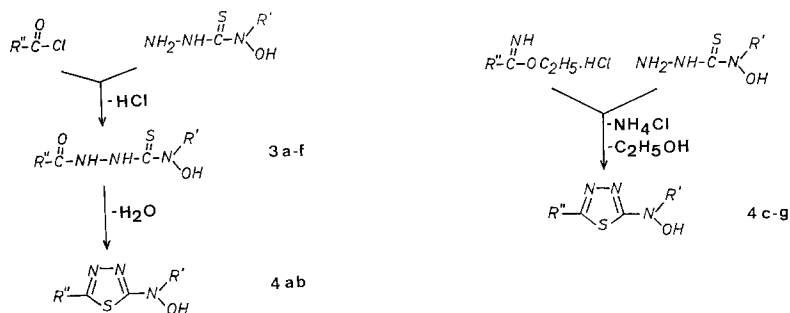
semicarbaziden beständige Farbreaktion. In Wasser sind die Verbindungen schwerlöslich, jedoch gut löslich in verd. NaOH wegen der im Molekül enthaltenen Hydroxylaminkomponente.

### Synthese von 5-substituierten 2-Hydroxylamino-1,3,4-thiadiazolen (Schema II)

Die Synthese der 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazide **2 a—e** ermöglichte die Darstellung einer bisher unbekanntenen Verbindungsklasse, der 2-Hydroxylamino-1,3,4-thiadiazole.

Wir acylierten **2 a—e** nach Syntheseweg I mit einer äquimolaren Menge der entsprechenden Säurechloride. Die erhaltenen 1-Acyl-4-

Schema II



3, 4	R'	R''
<b>a</b>	Methyl	5-Nitro-2-furyl
<b>b</b>	Allyl	5-Nitro-2-furyl
<b>c</b>	Phenyl	5-Nitro-2-furyl
<b>d</b>	p-Tolyl	5-Nitro-2-furyl
<b>e</b>	p-Chlorphenyl	5-Nitro-2-furyl
<b>f</b>	Allyl	2,4-Dichlorphenyl
<b>g</b>	Allyl	4-Pyridyl

hydroxy-3-thiosemicarbazide **3 a—f** sind säureunlöslich, jedoch in verd. NaOH löslich; mit FeCl<sub>3</sub> geben sie eine beständige Farbreaktion. Diese Eigenschaften beweisen, daß bei Einsatz einer äquimolaren Menge Säurechlorid die Acylierung der 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazide ausschließlich am N-1 erfolgt.

Wir versuchten durch Wasserabspaltung mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nach *Hoggarth*<sup>14</sup> **3 a—f** zu den entsprechenden 5-substituierten 2-Hydroxylamino-1,3,4-thiadiazolen zu cyclisieren. Nach diesem Syntheseweg ließen sich jedoch nur **4 a** und **4 b** darstellen. Die Cyclisierungsversuche mit **3 c—f** führten zu nicht identifizierbaren Substanzgemischen.

Die Verbindungen **4 c—g** wurden nach Syntheseweg II, analog der von *Weidinger* und *Kranz*<sup>15</sup> beschriebenen Methode zur Darstellung von

2-Amino-1,3,4-thiadiazolen, aus den Imidoestern und 4-Hydroxy-3-thiosemicarbaziden unter HCl-Katalyse in einem einstufigen Prozeß hergestellt. **4 a—g** sind gut kristallisierende, in polaren organischen Lösungsmitteln lösliche Verbindungen. Sie sind in verd. NaOH löslich und geben mit  $\text{FeCl}_3$  in äthanol. Lösung eine positive Farbreaktion.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von der Firma F. Hoffman-La Roche & Co. AG, Basel, durchgeführt, erbrachten aber nicht die erhofften Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* sei für die Anregung zu dieser Arbeit herzlichst gedankt. Weiters danken wir der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit und die elementaranalytische Kontrolle der Verbindungen.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren wurden mit den Geräten Perkin-Elmer „Infracord 137“ und Hilger & Watts „Infrascan H 900“ aufgenommen. Die Angabe der IR-Daten erfolgt in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ).

#### *N-Hydroxy-N-methyl-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (1 a)*

In 600 ml Äther werden 27,6 g N-Methylhydroxylamin · HCl und 45 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  suspendiert. Unter heftigem Rühren und Eiskühlung gibt man gerade soviel Wasser zu (etwa 10 ml), daß eine breiige Masse entsteht (Entwicklung von  $\text{CO}_2$ ). Unter fortwährend heftigem Rühren wird eine Lösung von 62,1 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup> in 150 ml Äther zugetropft. Es wird 2 Stdn. weitergerührt und anschließend soviel Wasser zugegeben, daß 2 Schichten entstehen. Die Phasen werden getrennt, die wäßr. Phase nochmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der Äther wird vorsichtig im Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende, leicht gelbliche Öl kristallisiert beim Anreiben: 48,6 g (67%); Schmp. (Zers.) 85—90°.

Da sich **1 a** beim Umkristallisieren unter Schwefelabspaltung zersetzt, wurde auf eine quantit. Elementaranalyse verzichtet. Das angefallene Rohprodukt wurde in Äthanol gelöst und sofort zu **2 a** weiter umgesetzt.

#### *N-Allyl-N-hydroxy-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (1 b)*

Analog zum voranstehenden Versuch werden 32,6 g N-Allylhydroxylamin ·  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4^2$ , 42 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 37 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup> umgesetzt; aus wäßr. Methanol: 41,3 g (95%), Schmp. 41—43°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ . Ber. C 49,29, H 4,13, Cl 14,55, N 5,74, S 13,16.  
Gef. C 49,24, H 4,15, Cl 14,59, N 5,76, S 13,09.

IR (KBr): 3160, 2800, 1640, 1495, 1230, 1200, 1130.

*N-Hydroxy-N-phenyl-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (1 c)*

Analog werden 10,9 g N-Phenylhydroxylamin<sup>3</sup>, 6,9 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 20 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup> umgesetzt. Nach Umkristallisation aus wäbr. Methanol: 22,7 g (84%), Schmp. (Zers.) 132°.

Die Analyse (CH, Cl, N, S) bestätigte die Formel C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S.

IR (KBr): 3160, 1500, 1485, 1465, 1220.

*N-Hydroxy-N-(p-tolyl)-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (1 d)*

12,3 g N-(p-Tolyl)-hydroxylamin<sup>4</sup> liefern mit 6,9 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 20 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup> 22,7 g (80%) **1 d**; aus wäbr. Methanol: Schmp. (Zers.) 137—139°.

Die Analyse (CH, Cl, N, S) bestätigte die Zusammensetzung C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S.

IR (KBr): 3160, 1510, 1480, 1460, 1230.

*N-Hydroxy-N-(p-chlorphenyl)-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (1 e)*

aus 17,4 g N-(p-Chlorphenyl)-hydroxylamin<sup>5</sup>, 8,3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 22,4 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester<sup>6</sup>; aus wäbr. Methanol: 28,2 g (83%), Schmp. 126—128°.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (CH, Cl, N, S).

IR (KBr): 3160, 1485, 1450, 1230.

*4-Hydroxy-4-methyl-3-thiosemicarbazid (2 a)*

43,5 g **1 a** werden in 400 ml Äthanol gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 10,5 g (98—100proz.) Hydrazin · H<sub>2</sub>O in 100 ml Äthanol versetzt. Nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. wird im Vak. eingedampft; der Rückstand wird zur Entfernung des entstandenen p-Chlorphenols 2mal mit 100 ml Äther digeriert. Die äther. Lösung wird abdekantiert, das zurückbleibende Öl durch Anreiben zur Kristallisation gebracht; aus Äthanol/PÄ (40—60°): 15,8 g (65%), Schmp. (Zers.) 114°.

C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS. Ber. C 19,82, H 5,82, N 34,68, S 26,46.

Gef. C 20,19, H 5,78, N 35,03, S 26,47.

IR (KBr): 3250, 1600.

*4-Allyl-4-hydroxy-3-thiosemicarbazid · HCl (2 b)*

Analog zum voranstehenden Versuch werden 43,5 g **1 b** und 9,0 g (98—100proz.) Hydrazin · H<sub>2</sub>O umgesetzt. Das zurückbleibende Öl wird in wenig absol. Äthanol gelöst und mit einem Überschuß äther. HCl versetzt.

Das ausgefällte *Hydrochlorid* wird aus absol. Äthanol/Äther umkristallisiert: 28,0 g (82%); Schmp. (Zers.) 141—146°.

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS. Ber. C 26,15, H 5,49, Cl 19,30, N 22,88, S 17,46.

Gef. C 26,03, H 5,45, Cl 19,53, N 23,04, S 17,42.

IR (KBr): 3000 (breit), 1595, 1530, 1240.

*4-Hydroxy-4-phenyl-3-thiosemicarbazid (2 c)*

22,4 g **1 c** und 4 g (98—100proz.) Hydrazin · H<sub>2</sub>O geben 11,0 g (75%) **2 c**. Umkristallisieren aus Äthanol/PÄ (40—60°): Schmp. (Zers.) 115°.

Die Analysen (CH, N, S) bestätigen die Formel  $C_7H_9N_3OS$ .

*IR* (KBr): 3200, 3000, 2790, 1590, 1500, 980.

*Hydrochlorid*: Schmp. (Zers.) 150°.

*4-Hydroxy-4-(p-tolyl)-3-thiosemicarbazid (2 d)*

29,5 g **1 d** und 5,0 g (98—100proz.) Hydrazin ·  $H_2O$  liefern 11,8 g (60%) **2 d**. Umkristallisieren aus Äthanol/*P.Ä.* (40—60°): Schmp. (Zers.) 100 bis 112°.

Die Analysen (CH, N, S) bestätigen die Formel  $C_8H_{11}N_3OS$ .

*IR* (KBr): 3220, 3040, 2800, 1590, 1510, 985.

*Hydrochlorid*: Schmp. (Zers.) 143°.

*4-Hydroxy-4-(p-chlorphenyl)-3-thiosemicarbazid (2 e)*

aus 25,2 g **1 e** und 4,0 g (98—100proz.) Hydrazin ·  $H_2O$  15,3 g (88%); aus Äthanol/*P.Ä.* (40—60°): Schmp. (Zers.) 129°.

Die Analysen (CH, Cl, N, S) bestätigen die Zusammensetzung  $C_7H_8ClN_3OS$ .

*IR* (KBr): 3240, 2600 (breit), 1600, 1480, 990.

*Hydrochlorid*: Schmp. (Zers.) 142°.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1-Acyl-4-hydroxy-3-thiosemicarbazide

0,01 Mol eines 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazides und 0,9 g  $NaHCO_3$  werden in 10 ml Dioxan + 0,5 ml Wasser suspendiert. Dann wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,01 Mol eines Säurechlorides in 10 ml absol. Dioxan zugetropft; man rührt noch 3 Stdn. bei Raumtemp. Das Produkt wird mit 80 ml Wasser ausgefällt und umkristallisiert.

*1-(5-Nitro-2-furoyl)-4-hydroxy-4-methyl-3-thiosemicarbazid (3 a)*

aus **2 a** und 5-Nitrofuran-2-carbonsäurechlorid<sup>16</sup>: 82%; Schmp. (Zers.) 166° (aus Wasser).

$C_7H_8N_4O_5S$ . Ber. C 32,31, H 3,10, N 21,53, S 12,32.

Gef. C 32,53, H 3,61, N 21,80, S 12,31.

*IR* (KBr): 3220, 1690, 1560, 1350, 820, 745.

*4-Allyl-1-(5-nitro-2-furoyl)-4-hydroxy-3-thiosemicarbazid (3 b)*

aus **2 b** und 5-Nitrofuran-2-carbonsäurechlorid<sup>16</sup>: 92%; Schmp. (Zers.) 155—156° (Wasser).

$C_9H_{10}N_4O_5S$ . Ber. C 37,77, H 3,53, N 19,57, S 11,20.

Gef. C 38,23, H 3,48, N 19,63, S 11,18.

*IR* (KBr): 3220 (breit), 1690, 1550, 1355, 820, 745.

*1-(5-Nitro-2-furoyl)-4-hydroxy-4-phenyl-3-thiosemicarbazid (3 c)*

aus **2 c** und 5-Nitrofuran-2-carbonsäurechlorid<sup>16</sup>: 81%; Schmp. (Zers.) 155° (Methanol/Wasser).

Die Analysen (CH, N, S) bestätigen die Formel  $C_{12}H_{10}N_4O_5S$ .

*IR* (KBr): 3120, 1690, 1525, 1350, 810.

*1-(5-Nitro-2-furoyl)-4-hydroxy-4-(p-tolyl)-3-thiosemicarbazid (3 d)*

aus **2 d** und 5-Nitrofuran-2-carbonsäurechlorid<sup>16</sup>: 80%; Schmp. (Zers.) 105° (Methanol/Wasser).

$C_{13}H_{12}N_4O_5S$  (CH, N, S).

IR (KBr): 3000, 1690, 1530, 1350, 810.

*1-(5-Nitro-2-furoyl)-4-hydroxy-4-(p-chlorphenyl)-3-thiosemicarbazid (3 e)*

aus **2 e** und 5-Nitrofuran-2-carbonsäurechlorid<sup>16</sup>: 93%; Schmp. (Zers.) 110° (Methanol/Wasser).

$C_{12}H_9ClN_4O_5S$  (CH, Cl, N, S).

IR (KBr): 3080, 1690, 1530, 1350, 815.

*4-Allyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-4-hydroxy-3-thiosemicarbazid (3 f)*

aus **2 b** und 2,4-Dichlorbenzoesäurechlorid<sup>17</sup>: 78%; Schmp. (Zers.) 165° (Methanol/Wasser).

$C_{11}H_{11}Cl_2N_3O_2S$  (CH, Cl, N, S).

IR (KBr): 3380, 3200, 1660, 1550, 1280.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Wasserabspaltung aus 1-Acyl-4-hydroxy-3-thiosemicarbaziden

In 30 ml konz.  $H_2SO_4$ , die auf 0° abgekühlt wurde, trägt man 0,01 Mol eines 1-Acyl-4-hydroxy-3-thiosemicarbazides portionsweise unter Rühren ein. Anschließend wird noch 30 Min. bei 0°, dann 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird zur Entfernung ungelöster Anteile filtriert, auf 250 g Eis gegossen und mit verdünntem  $NH_3$  neutralisiert; das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und umkristallisiert.

*2-(N-Hydroxy-N-methyl)-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4 a)*

82%; Schmp. (Zers.) 175° (Methanol/Wasser).

$C_7H_6N_4O_4S$ . Ber. C 34,71, H 2,50, N 23,13, S 13,24.

Gef. C 34,71, H 2,39, N 22,99, S 13,42.

IR (KBr): 3180, 2820, 1530, 1360, 820, 740.

*2-(N-Allyl-N-hydroxy)-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4 b)*

80%; Schmp. (Zers.) 175° (Methanol/Wasser).

$C_9H_8N_4O_4S$ . Ber. C 40,30, H 3,01, N 20,89, S 11,95.

Gef. C 40,39, H 3,02, N 20,48, S 12,16.

IR (KBr): 3140, 2740, 1530, 1355, 810, 740.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Imidoestern mit 4-Hydroxy-3-thiosemicarbaziden

Äquimolare Mengen eines Imidoesterhydrochlorides und eines 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazides werden in wenig absol. Äthanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und umkristallisiert.



*2-(N-Hydroxy-N-phenyl)-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4 c)*

aus **2 c** und 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureäthylesterhydrochlorid<sup>18</sup>: 49%; Schmp. (Zers.) 155° (Methanol/Wasser).

$C_{12}H_8N_4O_4S$ . Ber. C 47,37, H 2,63, N 18,41, S 10,54.

Gef. C 46,89, H 2,45, N 18,26, S 10,48.

IR (KBr): 3140, 1600, 1530, 1500, 1350, 810, 760.

*2-[N-Hydroxy-N-(p-tolyl)]-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4 d, C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S\*)*

aus **2 d** und 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureäthylesterhydrochlorid<sup>18</sup>: 40%; Schmp. (Zers.) 155° (Methanol/Wasser).

IR (KBr): 3140, 2820, 1520, 1500, 1350, 810, 740.

*2-[N-Hydroxy-N-(p-chlorphenyl)]-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4 e, C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S\*)*

aus **2 e** und 5-Nitrofuran-2-iminocarbonsäureäthylesterhydrochlorid<sup>18</sup>: 55%; Schmp. (Zers.) 160° (Methanol/Wasser).

IR (KBr): 3160, 2800, 1540, 1500, 1350, 830, 740.

*2-(N-Allyl-N-hydroxy)-amino-5-(2,4-dichlorphenyl)-1,3,4-thiadiazol (4 f, C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS\*)*

aus **2 b** und 2,4-Dichlorbenzoesäureimidoäthylesterhydrochlorid<sup>\*\*</sup>: 48%; Schmp. (Zers.) 147—152° (aus Acetonitril).

IR (KBr): 3080, 2800, 1600, 1480, 1250.

*2-(N-Allyl-N-hydroxy)-amino-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (4 g, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS\*)*

aus **2 b** und Pyridin-4-iminocarbonsäureäthylester<sup>21</sup>: 47%; Schmp. (Zers.) 125° (aus Acetonitril).

IR (KBr): 2600 (breit), 1605, 1470, 1240, 830, 750.

### Literatur

- <sup>1</sup> P. Gröbner und E. Müller, Mh. Chem. **105**, 969 (1974).
- <sup>2</sup> P. Gröbner und W. Rudolph, Chim. Ther. **9**, 32 (1974).
- <sup>3</sup> O. Kamm und C. S. Marvel, Org. Synth., Coll. Vol. **1**, 435.
- <sup>4</sup> E. Bamberger und A. Rising, Ann. Chem. **316**, 257 (1901).
- <sup>5</sup> E. Bamberger und O. Baudisch, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3568 (1909).
- <sup>6</sup> D. L. Garmaise, J. org. Chem. **27**, 4509 (1962).
- <sup>7</sup> G. Erhart und H. Ruschig, Arzneimittel **4**, 194, 2. Aufl. Weinheim: Verlag Chemie.

\* Die angegebene Bruttoformel wurde durch Analyse (CH, N, S, ggf. Cl) gestützt.

\*\* 2,4-Dichlorbenzonitril<sup>20</sup> wurde nach der allgemeinen Methode von Pinner<sup>19</sup> in äthanol. HCl bei Raumtemp. umgesetzt: 88%; Schmp. 190—193°.

- <sup>8</sup> *E. J. Blanz, F. A. French, J. R. Doamaral und D. A. French*, J. Med. Chem. **13**, 1124 (1970).
- <sup>9</sup> *H. Biltz und K. Stepf*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 4022 (1904).
- <sup>10</sup> *J. Harley-Mason und R. F. J. Ingleby*, J. Chem. Soc. **1958**, 3639.
- <sup>11</sup> *P. Gröbner*, Mh. Chem. **104**, 1678 (1973).
- <sup>12</sup> *Eastman Kodak Co.*, Ger. Pat. 1 181 057 vom 5. 11. 1965; Chem. Abstr. **62**, 2865e (1965).
- <sup>13</sup> *B. D. Tiffany, J. B. Wright, R. B. Moffet, R. V. Heinzelman, R. E. Strube, B. D. Aspergren, E. H. Lincoln und J. L. White*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1682 (1957).
- <sup>14</sup> *E. Hoggarth*, J. Chem. Soc. **1949**, 1163.
- <sup>15</sup> *H. Weidinger und J. Kranz*, Festschrift Karl Wurster (1960), 119.
- <sup>16</sup> *W. R. Sherman*, J. org. Chem. **26**, 88 (1961).
- <sup>17</sup> *H. M. Woddburn und C. E. Sroog*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1709 (1949).
- <sup>18</sup> *P. M. Theus, W. Weuffen und H. Tiedt*, Arch. Pharm. **301**, 139 (1968).
- <sup>19</sup> *A. Pinner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 1654 (1883); **17**, 178 (1884).
- <sup>20</sup> *R. E. Lutz, R. K. Allison, G. Ashburn, P. S. Bailey, M. T. Clark, J. F. Codington, A. J. Deinet, J. A. Freek, R. H. Jordan, N. H. Leake, T. A. Martin, K. C. Nicodemus, R. J. Rowlett, N. H. Shearer, J. D. Smith und J. W. Wilson*, J. org. Chem. **12**, 617 (1947).
- <sup>21</sup> *J. Bertrand, C. Dobritz und H. Beerens*, Bull. soc. pharm. Lille **1956**, 39.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Dr. E. Müller*  
*Institut für Organische und*  
*Pharmazeutische Chemie*  
*Universität Innsbruck*  
*Innrain 52a*  
*A-6020 Innsbruck*  
*Österreich*