

## ZUM REAKTIONSVERHALTEN VON N-ACYL-S-CHLORISOTHIOCARBAMOYLCHLORIDEN

R. NEIDLEIN und H. REUTER

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität, Karlsruhe

(Received in Germany 2 March 1971; Received in the UK for publication 29 March 1971)

**Zusammenfassung**—Es werden die Reaktionen von N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchloriden und N-Aryl-S-chlorisothiocabamoylchloriden mit monosubstituierten Amidinen beschrieben; es entstehen Gemische von Isomeren, die chromatographisch aufgetrennt und deren Strukturen mit Hilfe der Massenspektrometrie aufgeklärt werden.

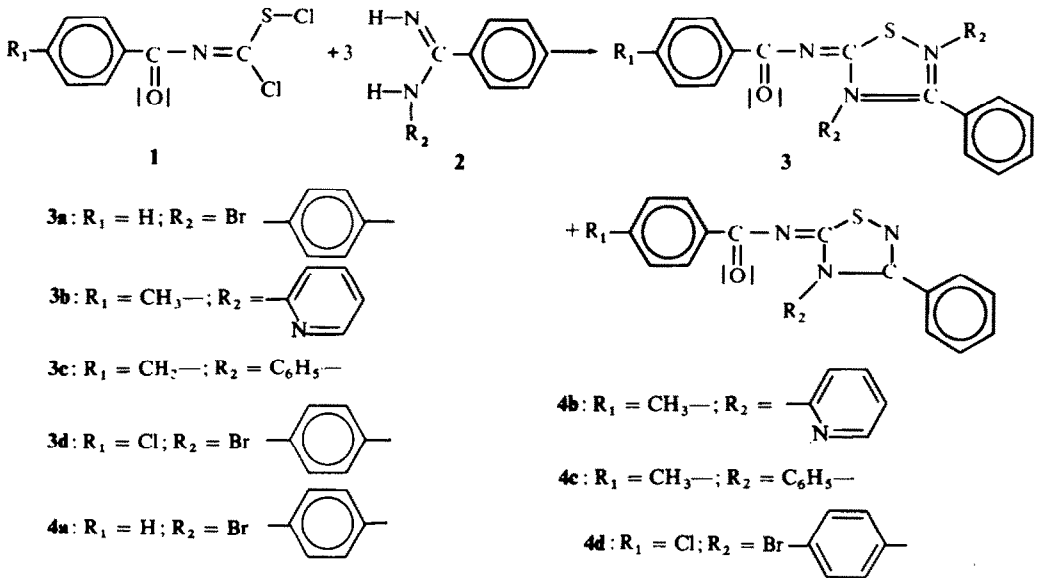
**Abstract**—The reactions of N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchlorides with monosubstituted amidines are described; mixtures of isomers are formed and the isomers are isolated by chromatography and the structures determined by mass-spectrometry.

VOR einiger Zeit wurde über Darstellung und Reaktionsverhalten von N-Acyl-isocyanidchloriden berichtet.<sup>1</sup> Diese Verbindungen sind auch von anderen Autoren<sup>2</sup> aus N-Acylisothiocyanaten durch Chlorierung erhalten worden; als Zwischenprodukte werden N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchloride durchlaufen, die durch Addition von 1 Mol Chlor an die Isothiocyanatgruppierung entstanden zu denken sind.

Ottmann und Hooks<sup>3</sup> haben im Rahmen ihrer Untersuchungen die Struktur einfacher N-Alkyl- und N-Aryl-S-chlorisothiocabamoylchloride gesichert und festgestellt, dass diese sehr feuchtigkeitsempfindliche Substanzen sind und sich bereits bei +40° teilweise in die Ausgangsverbindungen—nämlich Chlor und Isothiocyanat—zersetzen. Diese Autoren untersuchten das Reaktionsverhalten der N-Alkyl- und N-Aryl-S-Chlorisothiocabamoylchloride. So wurden Olefine,<sup>4</sup> Isocyanate,<sup>5</sup> Alkyl-arylketone,<sup>6</sup> primäre und sekundäre aliphatische sowie aromatische Amine<sup>7</sup> und Aldehyde<sup>8</sup> mit diesen zur Reaktion gebracht und die Strukturen der Endprodukte aufgeklärt.

Das Reaktionsverhalten von N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchloriden (1) gegenüber Aminen wurde auch von uns<sup>1</sup> früher bereits teilweise untersucht. N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchloride unterscheiden sich nämlich von N-Alkyl- und N-Aryl-S-chlorisothiocabamoylchloriden durch ihre weit bessere Beständigkeit sowohl gegenüber Feuchtigkeit als auch gegenüber höheren Temperaturen. Im Rahmen dieser Untersuchungen waren sowohl das Reaktionsverhalten von 1 gegenüber Amidinen von Interesse als auch die Strukturen der aus den Reaktionen hervorgegangenen Produkte.

N-Acyl-S-chlorisothiocabamoylchloride reagieren mit primären Aminen zu relativ beständigen Isothioharnstoffderivaten. Analog erhält man bei Ausschluss von Luftfeuchtigkeit aus **1a** und **2a** in Benzol als Lösungsmittel Gemische zweier Substanzen, nämlich 5-Benzoylimino-3-phenyl-2-(p-bromophenyl)- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin (**3a**) und 5-Benzoylimino-3-phenyl-4-(p-bromophenyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**4a**); **4a**



entsteht nur in geringen Mengen als Nebenprodukt. Mit Hilfe einer Kieselgelsäule und einem Lösungsgemisch n-Hexan-Aether (70/30) konnten die Substanzgemische **3a** und **4a** getrennt werden. In allen anderen Fällen waren die isomeren Verbindungen der Struktur **4b-4d** in so geringen Mengen entstanden, dass sie nicht isoliert werden konnten. Die Strukturen der erhaltenen Substanzen wurden mit Hilfe der Massenspektrometrie ermittelt.

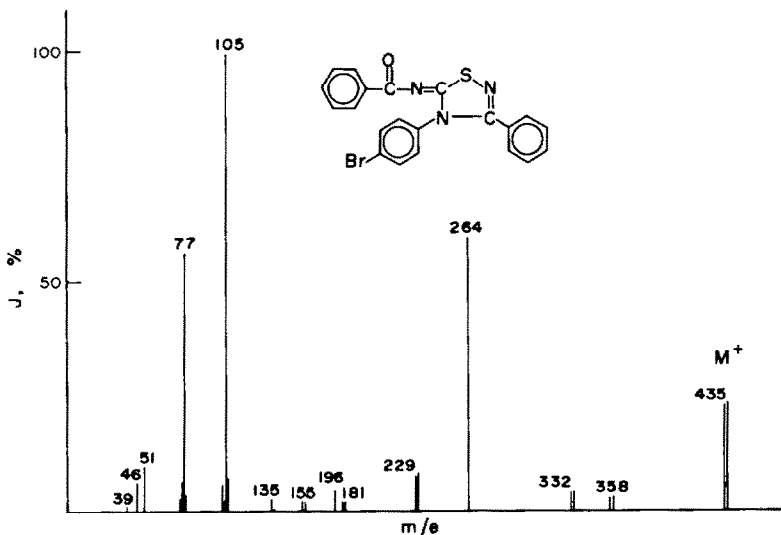
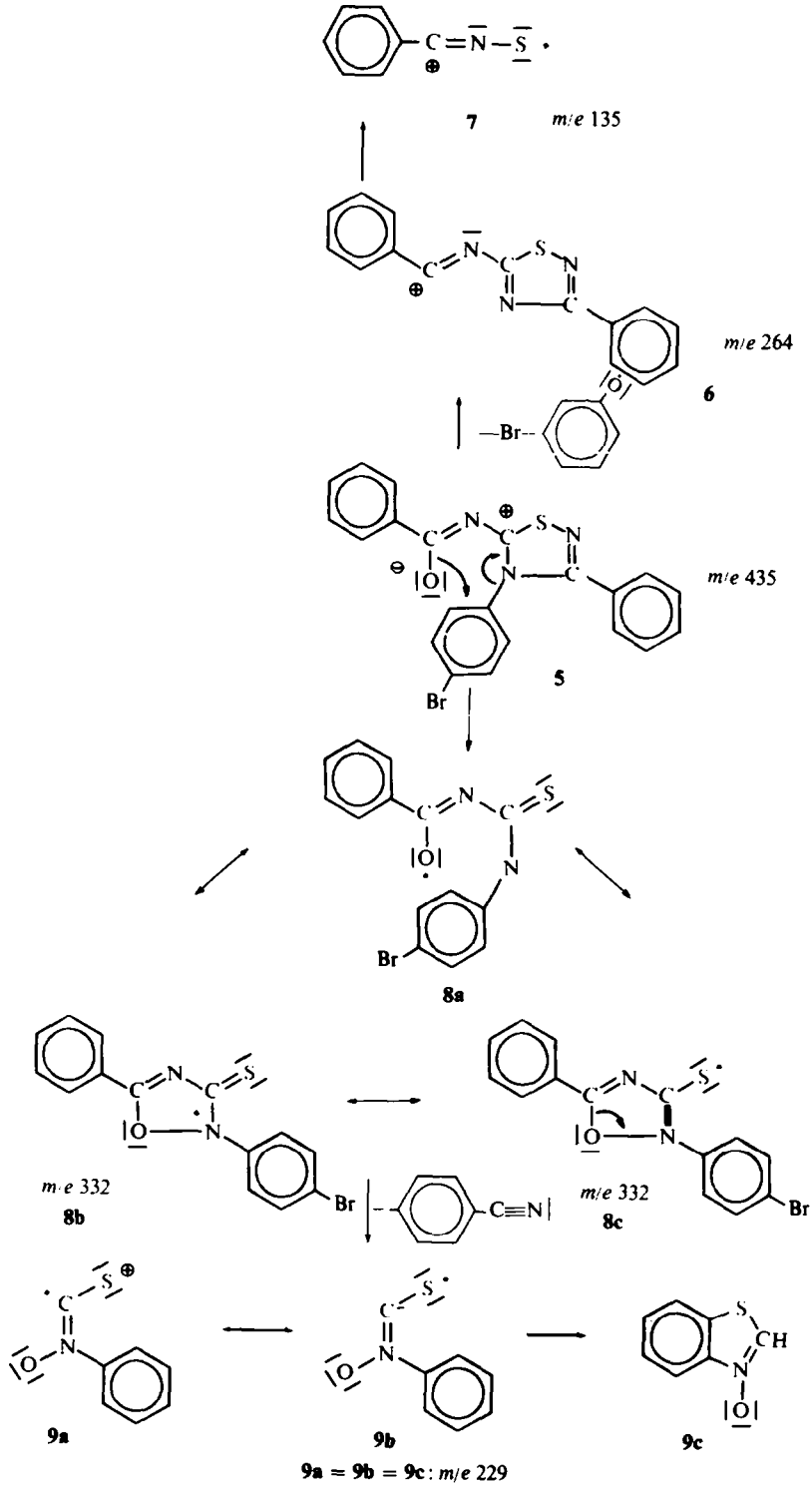


ABB 1. Massenspektrum der Substanz **4a**. (5-Benzoyl-imino-3-phenyl-4-(p-bromphenyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin)

**4a** weist bei den Massenzahlen MZ 264 (6) und MZ 135 (7) charakteristische Bruchstücke auf, die eine sichere Zuordnung ermöglichen:



Im Massenspektrum von **4a** trat der Peak des Molekülions **5** bei  $m/e$  435 auf; durch Abspaltung des Bromphenoxyradikals aus dem Molekülion entsteht das Ion **6**  $m/e$  264. Durch weitere Fragmentierung des Ions **6** wird ein Ion  $m/e$  135 (**7**) gebildet. Das Auftreten des Ions  $m/e$  332 (**8c**) lässt sich durch Abspaltung eines Moleküls Benzonitril aus dem Molekülion **5** ( $m/e$  435) erklären, wobei die Struktur des entstandenen Teilchens  $m/e$  332 nicht eindeutig zu fixieren ist, sondern durch **8a**, **8b** und **8c** umschrieben werden muss. Die Bildung des Ions **9**  $m/e$  229 lässt sich durch Abspaltung eines weiteren Mols Benzonitril erklären; von **9** müssen 2 mesomere Strukturen—**9a** und **9b**—diskutiert werden, woraus unter Wanderung eines Wasserstoffatoms möglicherweise **9c** entsteht.

Das Bruchstück der Massenzahl 105 (**10**) ist typisch für Verbindungen, die eine Benzoylgruppe im Molekül enthalten; diese Annahme wird durch das Vorhandensein eines Teilchens der MZ 77 (**11**) bestätigt, das durch Abspaltung eines Moleküls Kohlenmonoxid aus dem Fragment der MZ 105 gebildet worden ist:

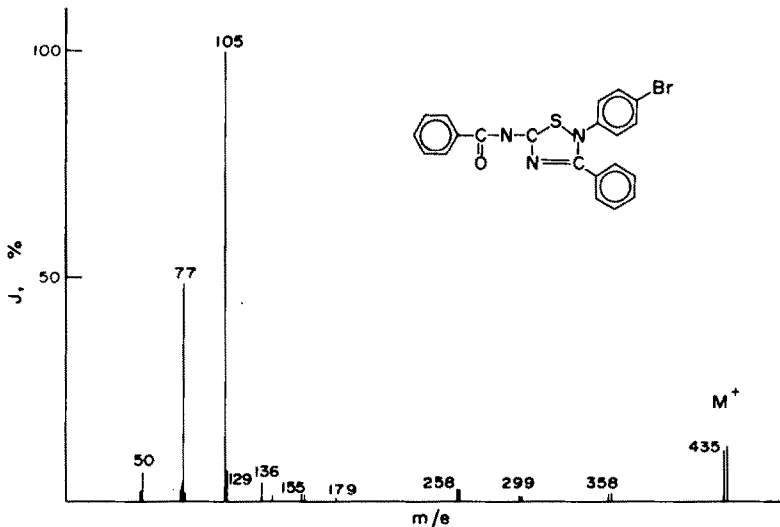
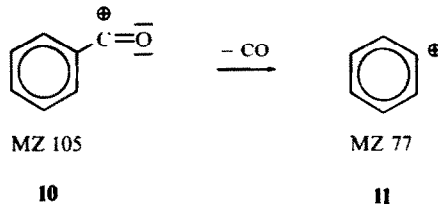
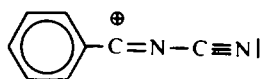
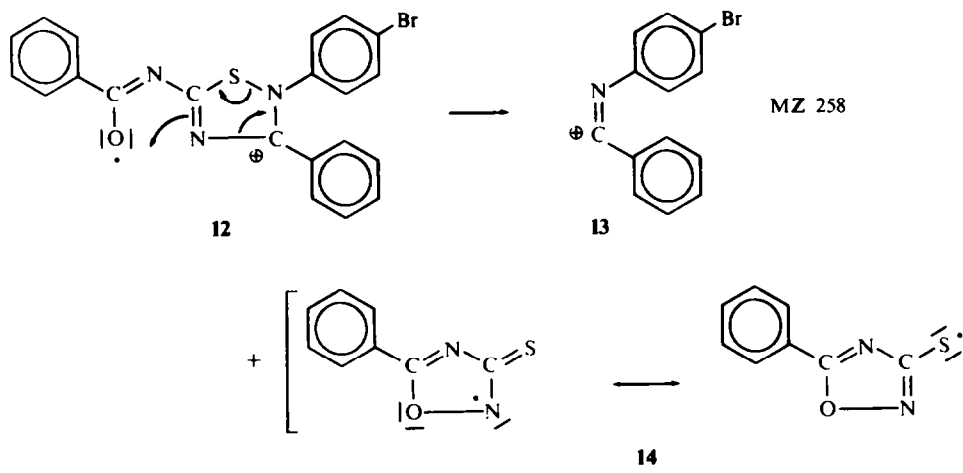


ABB 2. Massenspektrum der Substanz **3a**. (5-Benzoylimino-3-phenyl-2-(*p*-bromphenyl)- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin

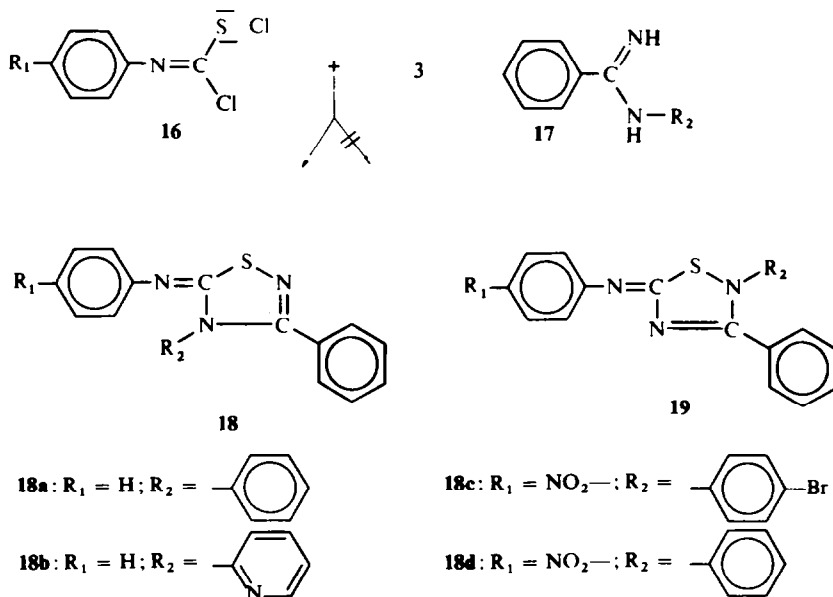
Das Massenspektrum der Verbindung **3a** zeigt ebenfalls bei den MZ 105 und 77 zwei Peaks grosser Intensität, dazu auch das metastabile Teilchen bei der MZ 56.5. Die Spaltungsrichtung, die bei der Substanz **4a** ein Molekül Benzonitril aus dem Molekülion eliminiert, liefert aus **3a** ein Ion, das bei der MZ 258 (**13**) registriert wird.

Wie das Maximum der Bande zeigt, entsteht ein Fragment der MZ 258 direkt aus dem Molekölion (12). Man könnte den Zerfall daher in folgender Weise formulieren:



MZ129: 15

Das Bruchstück 15 der Massenzahl 129 lässt sich auch gut aus der Struktur 3a erklären.



Neben den Verbindungen 1 wurden auch einfache N-Aryl-S-chlorisothiocarbamoylchloride (16) mit monosubstituierten Benzamidinen (17) zur Reaktion gebracht, wobei  $\Delta^2$ -1,2,4-Thiadiazolinderivate entstanden sein mussten, und es war anzunehmen, dass Gemische von 18 und 19 vorlagen. Eingehende Untersuchungen ergaben jedoch, dass einheitliche Produkte gebildet worden sind, und die Zuordnung zur Struktur 18 erfolgte mit Hilfe der Massenspektrometrie.

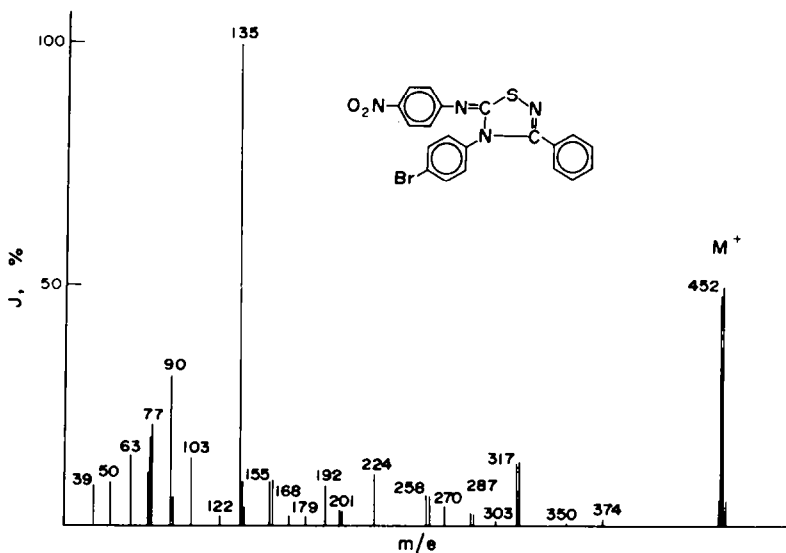
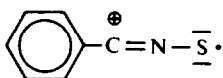


ABB 3. Massenspektrum der Substanz 18c. (5-(*p*-Nitrophenylimino)-3-phenyl-4(*p*-bromophenyl)  $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin)

Die Schlüsselbruchstücke im Massenspektrum von 18c finden sich bei MZ 135 und 317. Das Fragment der MZ 135 wurde bereits bei der Substanz 4a gefunden; das Molekülion neigt jedoch in viel stärkerem Maße zur Bildung dieses Teilchens, das die relative Intensität 100% besitzt. Auch das Restmolekül kann die positive



MZ 135

Ladung übernehmen, wie das bei MZ 317 (M<sup>+</sup> —C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—CNS) registrierte Teilchen zeigt. Aus der Struktur 19 lassen sich diese Bruchstücke kaum erklären. Die Verbindungen 1 reagieren mit monosubstituierten Benzamidinen; N-Aryl-S-chlorisothiocarbamoylchloride (16) liefern hingegen unter denselben Reaktionsbedingungen  $\Delta^2$ -1,2,4-Thiadiazoline. Der Grund für dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten dürfte in den unterschiedlichen Reaktivitäten der Chloratome in den N-Acyl- bzw. N-Aryl-S-chlorisothiocarbamoylchloriden liegen.

Es ist anzunehmen, dass der erste nukleophile Angriff der Base bei den N-Acyl-

Verbindungen sicherlich am Imidkohlenstoffatom und bei den N-Arylderivaten am Sulfenylchloridschwefelatom erfolgt.

### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmp. wurden im Linströmgerät bestimmt und sind nicht korr.; die Massenspektren wurden mit den Geräten Varian MAT-CH-5 und Varian MAT SM-1 aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Fa. I. Beetz, Kronach/Oberfr., ausgeführt.

5-Benzoylimino-3-phenyl-2-(p-bromphenyl)- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin (**3a**). Verbindung **2** (8.25 g; 0.03 Mol) wird in 200 ml Benzol gelöst und 1 (2.34 g; 0.01 Mol) in 100 ml Benzol bei Raumtemperatur unter Rühren während 30 Min zugetropft. Man rührt noch 1 Stde. weiter, trennt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Es bleiben 4.0 g feste Substanz zurück.

2.0 g des Rückstandes werden zur Trennung der Isomeren auf eine Kieselgel-Säule (Kieselgel 0.05–0.2 mm, Merck) gegeben und mit einem Gemisch aus 70% Hexan und 30% Äther eluiert. Nach Erhalt der Substanz **4a** konnte **3a** von der Säule eluiert werden. Verbindung **3a**, Ausbeute 1.5 g (71% d.Th.); Schmp. 227–229° (aus Nitromethan). ( $C_{21}H_{14}BrN_3OS$  (436.4) Ber.: C, 57.80; H, 3.23; N, 9.63; Br, 18.31. Gef.: C, 58.14; H, 3.26; N, 9.51; Br, 18.01%).

5-Benzoylimino-3-phenyl-4-(p-bromphenyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**4a**). Die Verbindung **4a** bildete sich als isomere Substanz und wurde aus dem vorher beschriebenen Ansatz chromatographisch isoliert, Ausbeute: 340 mg (15% d.Th.); Schmp. 207–208.5° (aus Nitromethan). ( $C_{21}H_{14}BrN_3OS$  (436.4) Ber.: C, 57.80; H, 3.23; N, 9.63. Gef.: C, 57.76; H, 3.30; N, 9.34%).

5-p-Toluoylimino-3-phenyl-2-(2'-pyridyl)-3-phenyl- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin (**4b**). N-2-Pyridyl-benzamidin (5.92 g; 0.03 Mol) wird analog **3a** mit (2.48 g, 0.01 Mol) umgesetzt. Aus viel Äther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 204–205°, Ausbeute 2.3 g (62% d.Th.); ( $C_{21}H_{16}N_4OS$  (372.5); Ber.: C, 67.72; H, 4.33; N, 15.05; S, 8.61. Gef.: C, 68.10; H, 4.23; N, 15.21; S, 8.86%).

5-p-Toluoylimino-2,3-diphenyl- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin (**3c**). N-Phenyl-benzamidin (5.89 g; 0.03 Mol) und N-(p-Toluoyl)-S-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.49 g, 0.01 Mol) wird analog **3a** umgesetzt, Schmp. 189–190° (aus Ligroin); Ausbeute 2.6 g (70% d.Th.); ( $C_{22}H_{17}N_3OS$  (371.5) Ber.: C, 71.13; H, 4.62; N, 11.32; S, 8.63. Gef.: C, 71.35; H, 4.74; N, 11.1; S, 8.65%).

5-(p-Chlorbenzoylimino)-3-phenyl-2-(p-bromphenyl)- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolin (**3d**). N-(p-Bromphenyl)-benzamidin (8.26 g, 0.03 Mol) und N-(p-Chlorbenzoyl)-2-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.69 g, 0.01 Mol) werden analog **3a** umgesetzt, Schmp. 251–253° (aus Nitromethan); Ausbeute 3.8 g (81% d.Th.). ( $C_{21}H_{13}BrClN_3OS$  (470.8); Ber.: C, 53.58; H, 2.76; N, 8.93. Gef.: C, 53.60; H, 2.88; N, 8.90%).

5-Phenylimino-3,4-diphenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**18a**). Verbindung **17** (5.89 g, 0.03 Mol) und N-Phenyl-S-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.06 g, 0.01 Mol) werden analog **3a** umgesetzt. Schmp. 194–196° (n-Butanol Butand); Ausbeute 2.9 g (88% d.Th.). ( $C_{20}H_{13}N_3S$  (329.4); Ber.: C, 72.94; H, 4.59; N, 12.76. Gef.: C, 72.77; H, 4.39; N, 12.87%).

5-Phenylimino-4-(2'-Pyridyl)-3-phenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**18b**). Verbindung **17b** (5.92 g, 0.03 Mol) und N-Phenyl-S-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.06 g, 0.01 Mol) werden analog **3a** umgesetzt. Schmp. 158–159° (aus Methanol); Ausbeute 2.7 g (82% d.Th.); ( $C_{19}H_{14}N_4S$  (330.4) Ber.: C, 69.07; H, 4.27; N, 16.96; Gef.: C, 69.56; H, 4.24; N, 16.99%).

5-(p-Nitrophenylimino)-3-phenyl-4-(p-bromphenyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**18c**). Verbindung **17c** (8.26 g, 0.03 Mol) und N-(p-Nitrophenyl)-S-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.51 g, 0.01 Mol) werden analog **18a** umgesetzt. Schmp.: 228–230° (aus Eisessig). Ausbeute 4.2 g (92% d.Th.); ( $C_{20}H_{13}BrN_4O_4S$  (453.3); Ber.: C, 52.99; H, 2.88; N, 12.36; Gef.: 52.96; H, 3.24; N, 12.58%).

5-(p-Nitrophenylimino)-3,4-diphenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-thiadiazolin (**18d**). Verbindung **17a** (5.89 g, 0.03 Mol) und N-(p-Nitrophenyl)-S-chlorisothiocarbamoylchlorid (2.51 g, 0.01 Mol) werden analog **3a** umgesetzt, Schmp.: 181–183° (aus Methanol); Ausbeute 3.0 g (80% d.Th.); ( $C_{20}H_{14}N_4O_2S$  (374.4); Ber.: C, 64.16; H, 3.77; N, 14.96; Gef.: C, 63.81; H, 3.93; N, 14.83%).

*Danksagung*—Herrn Dr. U. I. Zahorszky, Institut für Organische Chemie, und Herrn Dr. H. Scheer, Institut für Anorganische Chemie, danken wir für Aufnahme und Mithilfe bei der Diskussion der Massenspektren, dem Verband der Chemischen Industrie—Fonds der Chemie—für die Förderung der Untersuchungen.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> R. Neidlein und W. Haussmann, *Chem. Ber.* **99**, 239 (1966)
- <sup>2</sup> G. Zumach und E. Kühle, *Angew. Chem.* **82**, 63 (1970); *Ibid.* Internat. Edit. **9**, 54 (1970)
- <sup>3</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *J. Org. Chem.* **31**, 838 (1966)
- <sup>4</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *Angew. Chem.* **78**, 210 (1966)
- <sup>5</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *Ibid.* **78**, 681 (1966)
- <sup>6</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *Ibid.* **79**, 470 (1967)
- <sup>7</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *Ibid.* **79**, 1062 (1967)
- <sup>9</sup> G. Ottmann und H. Hooks, *Ibid.* **79**, 1063 (1967)