DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **234 673 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 285/12**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 267 261 7	(22)	14.09.84	(44)	09.04.86

(71) Karl-Marx-Universität Leipzig, 7010 Leipzig, Goethestraße 3–5, DD
(72) Mühlstädt, Manfred, Prof. Dr. sc. nat.; Weber, Lutz, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2,3,5-trisubstituierten 1,3,4-Thiadiazolinen

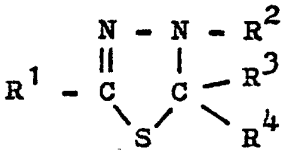
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,5-trisubstituierten 1,3,4-Thiadiazolinen. Es ist das Ziel der Erfindung, einen einfachen Syntheseweg anzugeben, leicht zugängliche Ausgangsstoffe zu verwenden und in einem Einstufenprozeß bei milden Bedingungen in hoher Ausbeute gewünschte Endprodukte zu erhalten. Es ist die Aufgabe gestellt, die Synthese technisch einfach zu gestalten, das Arbeiten unter extremen Bedingungen einzuschränken und die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Die Aufgabe wird gelöst durch die Umsetzung von N,N-disubstituierten Hydrazonen mit SCl_2 in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere in Pyridin. Die Endprodukte haben als bioaktive Verbindungen Bedeutung.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

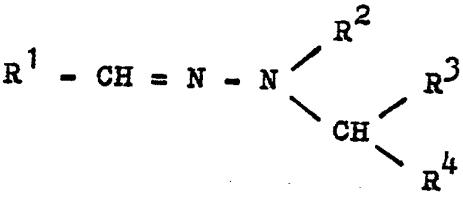
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 2,3,5–trisubstituierten 1,3,4–Thiadiazolinen der Formel II



II

in der R^1, R^2, R^3, R^4 Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Hetaryl sein können, wobei R^2 und R^3 bzw. R^3 und R^4 Glieder eines Cycloalkylreste der Ringgliederzahl 5 bis 7 sein können, **dadurch gekennzeichnet,** daß ein N,N–disubstituiertes Hydrazon der Formel I



I

in der R^1 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel gelöst wird, zu dieser Lösung die mindestens equimolare Menge SCl_2 zugefügt wird, wobei eine Temperatur zwischen −50°C und +90°C einzuhalten ist, nach einigem Stehen bei Raumtemperatur mit Bicarbonatlösung, anschließend mit H_2O gewaschen wird, das Lösungsmittel abgezogen und das Endprodukt in an sich bekannter Weise durch Umkristallisieren, Destillieren o. dgl. gereinigt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß bei der Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel das Waschen mit Bicarbonatlösung und Wasser entfällt.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß im Fall $R^3 = R^4 = H$ in Formel I der Substituent in 2-Stellung in Formel ein Schwefelatom ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,5–trisubstituierten 1,3,4–Thiadiazolinen, die als bioaktive Verbindungen Bedeutung haben.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

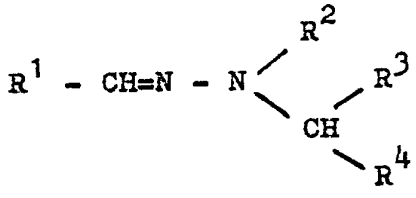
Es ist bereits bekannt, 1,3,4–Thiadiazoline herzustellen, die verschiedenartig substituiert sein können.
Ein Verfahren geht von 2–Aroyl–dithiocarbazinsäuresalzen aus — hier wird mit konzentrierter Schwefelsäure zu 5–Aroyl–1,3,4 thiadiazolin–2(3H)–thionen cyclisiert und anschließend alkyliert.
Der Nachteil dieses Verfahrens besteht in der Schwierigkeit, die Ausgangsstoffe zu erhalten, sowie darin, daß es sich um ein Zweistufenverfahren handelt (S. Kubota, T. Okitsu, Y. Koida, Yakugaku Zasshi **1970**, 90(70), 841; CA 73: 77.147t). — Ein ähnliches Verfahren geht von Aryldithiocarbazinsalzen aus und cyclisiert diese mit aromatischen Säurechloriden direkt zu 3,5–disubstituierten 1,3,4–Thiadiazolin–2(3H)–thionen (W. D. W. Baker, W. D. Ollis, A. Phillips und T. Stanford, J. Chem. Soc. **1951**, 289). Der Nachteil des Verfahrens besteht in der kostspieligen Herstellung der Ausgangsstoffe. — Ein anderes Verfahren benutzt N–Thioaroyl–N'–arylhydrazine und cyclisiert diese mit Orthoameisensäure–ethylester. Neben dem erwünschten Thiadiazolin-thion Derivat entstehen allerdings eine Reihe von Nebenprodukten. Ein weiterer Nachteil besteht wiederum in der schwieriger Herstellung der Ausgangsstoffe (G. Scherowsky, Tetrahedron Letters **1971**, 4985). — Cyclisiert man 1,1,4–trisubstituierte Thiosemicarbazide mit Thiophosgen, so erhält man in einem Schritt die 2,3,5–trisubstituierten 1,3,4–Thiadiazoline (K. Sasse, Justus Liebigs Ann. Chem. **1970**, [735], 158). Dieses Verfahren bringt nur niedrige Ausbeuten; ein weiterer Nachteil besteht darin daß auf diese Weise nur 5–aminosubstituierte Derivate zugänglich sind, weiterhin ist Thiophosgen ein giftiger Stoff, dessen Einsatz große Vorsichtsmaßnahmen erfordert. — Teure, da schwer zugängliche Ausgangsstoffe werden in der Synthese von J. Perrounet zur Anwendung gebracht: hier werden 1–Chlor–benzylidenphenylhydrazine mit N,N–Dimethylcarbaminsäuresalzen cyclisiert (J. Perrounet und P. Girault, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 2843). — Es ist weiterhin bekannt Hydrazone mit Schwefelchloriden umzusetzen: in diesen Reaktionen etstehen keine cyclischen Produkte, sondern das Hydrazon wird in ein Thioketon umgewandelt (R. Okazaki, K. Inoue und N. Inamoto, Tetrahedron Letters **1979**, 3673).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, einen einfachen Syntheseweg für verschiedenartig substituierte 1,3,4–Thiadiazoline anzugeben. Das Verfahren soll leicht zugängliche Ausgangsstoffe verwenden und in einem Einstufenprozeß bei milden Bedingungen Endprodukte ergeben, die möglichst frei von Nebenprodukten sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, den Verfahrensablauf zur Synthese von verschiedenartig substituierten 1,3,4-Thiadiazolinen technisch einfach zu gestalten und das Arbeiten unter extremen Bedingungen einzuschränken. Dabei soll die Reaktion direkt zum Endprodukt führen und unerwünschte, durch intermolekulare Kondensation entstehende Nebenprodukte ausschalten.
Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man ein N,N–disubstituiertes Hydrazon der Formel I,



I

in der R^1, R^2, R^3, R^4 in beliebiger Variation Alkyl, Aryl, Cycloalkyl und Hetaryl sein können, in einem aprotischen, organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Pyridin o. dgl. löst und Schwefeldichlorid in equimolaren Mengen oder im Überschuß dazugibt. Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von −50°C bis +90°C durchgeführt werden. Benutzt man Pyridin als Lösungsmittel, so zieht man es im Vakuum ab, nachdem man vom Pyridinhydrochlorid abfiltriert hat. Benutzt man Methylenchlorid oder ein ähnliches nicht basisches Lösungsmittel, wird erst mit Bicarbonatlösung, danach mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über einem Trocknungsmittel getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird entweder destillativ, oder durch Umkristallisieren gereinigt. Die leichte Variierbarkeit der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4, sowie die einfache Darstellung der Hydrazone I gestattet die Synthese einer breiten Palette der 2,3,5–trisubstituierten 1,3,4–Thiadiazoline.
Für den Fall, daß R^1 und R^2 eine der genannten Gruppen, $R^3 = R^4 = H$ ist, so erhält man in gleicher Weise 3,5–disubstituierte 1,3,4–Thiadiazolin–2(3H)–thione.
Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

Beispiel 1:

Zu 0,1 Mol N,N–Tetramethylen–p–nitrobenzalhydrazon in Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur in Methylenchlorid gelöstes SCl_2 (0,1 Mol) dazugegeben und 5 Stunden bei RT stehen gelassen, danach mit wäßriger Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Danach wird aus Ethanol umkristallisiert, man erhält das 2–p–Nitrophenyl–5,6,7,7a–tetrahydropyrrolo[1,2–d]1,3,4–thiadiazol als gelbe Kristalle

Beispiel 2:

Zu 0,1 Mol N,N–Dimethyl–benzalhydrazon in Methylenchlorid gibt man 0,2 Mol SCl_2 in Methylenchlorid bei RT und verfährt in analoger Weise wie in Beispiel 1. Das Rohprodukt wird destilliert, und man erhält das 3–Methyl–5–phenyl–1,3,4–thiadiazolin–2(3H)–thion als hellgelbes Öl. Umkristallisieren führt zu farblosen Kristallen.

Beispiel 3:

0,1 Mol N,N–Dimethyl–benzalhydrazon wird in Pyridin gelöst, bei RT 0,4 Mol SCl_2 dazugegeben und danach 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wird vom Pyridinhydrochlorid abgesaugt und das restliche Pyridin im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und man erhält das 3–Methyl–5–phenyl–1,3,4–thiadiazolin–2(3H)–thion als farblose Kristalle.