

lung des 1.2.3-Tris-oxymethyl-benzols beschrieben, mit 5 g Lithiumaluminiumhydrid behandelt; nach dem Zusammengeben wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der Äther-Lösung und dem Äther-Extrakt der wäßrigen Phase konnte aber neben nicht umgesetztem Ester nur der Monoalkohol, also ein 5-Methylol-isophthalsäure-dimethylester, isoliert werden. Lange, dünne Nadeln aus Wasser vom Schmp. 106–107°.

$C_{11}H_{12}O_5$ (224.2) Ber. C 58.92 H 5.40 Gef. C 58.99 H 5.46

Durch Umsetzung mit Acetylchlorid wird das Acetat in feinen, filzigen Nadeln vom Schmp. 119° gewonnen.

$C_{13}H_{14}O_6$ (266.2) Ber. C 58.64 H 5.30 Gef. C 58.58 H 5.22

Mol.-Gew. (n. Rast) 264

Bei erneuten Reduktionsversuchen wurde einmal die Lithiumaluminiumhydrid-Menge und zum anderen die Reaktionsdauer auf über 30 Stdn. erhöht. Jetzt fiel als Hauptprodukt aus den Ätherextrakten der 3.5-Bis-oxymethyl-benzoessäure-methylester an, der aus Butanol platte Nadeln vom Sdp. 105° bildet.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. C 61.21 H 6.17 Gef. C 61.27 H 6.20

Mol.-Gew. (n. Rast) 190

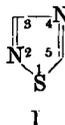
9. Joachim Goerdeler: Über 1.2.4-Thiodiazole, I. Mitteil.*): Darstellung und Eigenschaften der 5-Amino-1.2.4-thiodiazole (Mitbearbeitet von Kurt Wember und Gerhard Worsch)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 3. November 1953)

Es wird eine allgemeine Methode zur Darstellung der 5-Amino-1.2.4-thiodiazole beschrieben, die sich auf die Umsetzung von *N*-Halogen-amidinen mit Rhodaniden gründet. Auf die Eigenschaften dieser Stoffe, einige Derivate – darunter die Sulfanilamide – und Abbaureaktionen wird näher eingegangen.

Verbindungen, die den Ring des 1.2.4-Thiodiazols (I) enthalten, können als cyclische Sulfenimide aufgefaßt werden. Durch Zahl und Lage der Doppelbindungen aber rückt dieses System in die Reihe der quasi-aromatischen Fünfringe, von denen insbesondere das Thiazol sich in enger Nachbarschaft befindet. Auch zu den aromatischen Sechsringen sollten Querverbindungen bestehen. Im Sinne der „chemischen Mimikry“, wie A. Hantzsch¹⁾ die Ähnlichkeiten zwischen Benzol und Thiophen, Pyridin und Thiazol nannte, müßte das 1.2.4-Thiodiazol mit dem Pyrimidin manche Gemeinsamkeit haben^{1a)}. Schon allein wegen dieser Beziehungen scheint es lohnend, der Chemie des genannten Ringsystems, die bisher nur sehr lückenhaft und ungleich weniger als die des Thiazols, aber auch des isomeren 1.3.4-Thiodiazols, bekannt ist²⁾, näher nachzugehen.



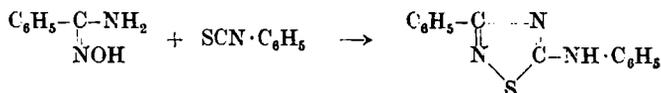
*) Zugleich III. Mitteil. über *N*-Halogen-amidine. II. Mitteil.: J. Goerdeler u. D. Loevenich, Chem. Ber. 86, 890 [1953].

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2538 [1927].

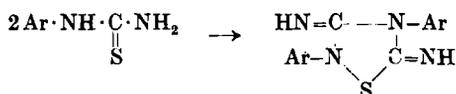
^{1a)} Auf solchen Zusammenhang wies R. Grewe in einer Diskussionsbemerkung hin (Angew. Chem. 62, 341 [1950]).

²⁾ Eine moderne, kritische Zusammenstellung gibt L. L. Bambas in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. 4, S. 35–80 (New York 1952).

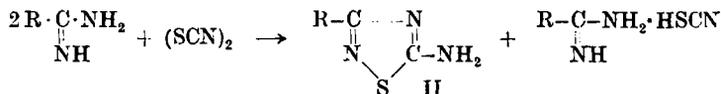
Von Amino-Verbindungen des 1.2.4-Thiodiazols wurde früher von H. Koch³⁾ aus der Schule von F. Tiemann durch Umsetzung von Benzamid-oxim mit Phenylsenföel ein doppelt phenyliertes Derivat hergestellt:



Die Anwendungsbreite dieser Reaktion scheint jedoch nur gering zu sein. – Eine Anzahl von 3.5-Diiminen erhielt D. S. Hector⁴⁾ durch Oxydation von aromatischen Thioharnstoffen:



1.2.4-Thiodiazole mit unsubstituierten Aminogruppen in 3- oder 5-Stellung wurden bisher nicht beschrieben. Ein Weg zu diesen Verbindungen (II) eröffnete sich durch die Beobachtung⁵⁾, daß Dirhodan mit Amidinbasen in folgender Weise reagiert:

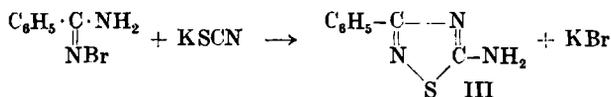


Die vermutlich erste Phase dieses Vorgangs – Bildung von *N*-Rhodan-amidin – entspricht den Umsetzungen, die H. Lecher⁶⁾ bei primären und sekundären aliphatischen Aminen erzielte:



Trotz ihrer breiten Anwendungsfähigkeit ist diese Darstellungsmethode nicht praktisch, weil sie mit dem unbequemen Dirhodan arbeitet und nur die Hälfte des eingesetzten Amidins (unmittelbar) ausnutzt. Sie muß in den Fällen versagen, wo das freie Amidin nicht zugänglich ist, also insbesondere bei den niederen Aliphaten.

Durch die Erkenntnis, daß das zunächst zu bildende *N*-Rhodan-amidin glatt auf dem Wege eines Austausches gegen Halogen⁷⁾ zu erhalten ist, konnten beide Nachteile vermieden werden. *N*-Brom- (oder Jod)-benzamidin setzt sich z. B. in Alkohol mit Kaliumrhodanid bei 0° in wenigen Minuten um, wobei auch hier nur die Endstufe, das Amino-thiodiazol (III), isolierbar ist:



³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 394 [1891].

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 1176 [1889]; 23, 357 [1890]; 25 Ref., 799 [1892].

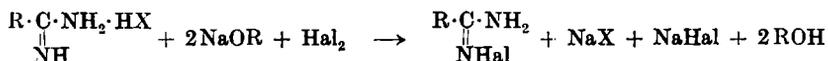
⁵⁾ J. Goerdeler, Angew. Chem. 62, 341 [1950], Vortragsreferat.

⁶⁾ H. Lecher, M. Wittwer u. W. Speer, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1104 [1923].

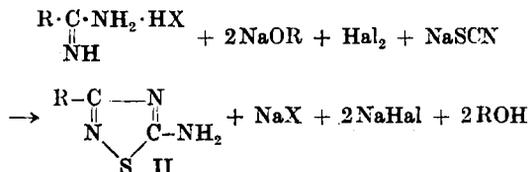
⁷⁾ Der Austausch von *N*-ständigem Halogen gegen Rhodan ist, wie wir fanden, allgemeiner Natur (z. B. Dissertat. H. H. Kampf, Bonn 1953).

Mit *N*-Chlor-formamidin erhält man entsprechend den Grundkörper der Reihe.

Vereinfacht und ausgedehnt wurde das Verfahren durch die Beobachtung, daß die benötigten *N*-Halogen-amidine sich annähernd quantitativ bilden, wenn Halogen zu der methanolischen Lösung des Amidinsalzes i. Ggw. von Alkoholat zugegeben wird⁸⁾.



Solche methanolischen Lösungen sind hervorragend zur Umsetzung mit Rhodanid geeignet; eine Isolierung der Halogenverbindungen erübrigt sich also, was bei sehr labilen *N*-Halogen-amidinen von Vorteil ist. Es ist hierbei auch möglich, das Rhodanid von vornherein mit dem Amidinsalz zusammen vorzulegen, und dann Brom und Alkali tropfenweise zuzugeben⁹⁾. Der gesamte Vorgang wird durch die Reaktionsgleichung wiedergegeben:



Die Ausbeuten nach diesem Verfahren betragen 50–80%. Nach den vorliegenden Erfahrungen handelt es sich auf dem Gebiet der Amidine um eine allgemeingültige Methode¹⁰⁾.

Für den Austausch Halogen gegen Rhodan nehmen wir einen entsprechenden Mechanismus an wie bei der früher beschriebenen Bildung von Cyanamidinen¹¹⁾.

Ist nach der zuletzt erwähnten Variante der Versuchsanordnung Rhodanid von Anfang an zugegen, kommt als Primärschritt auch der Angriff des Halogens auf das Rhodanion in Betracht. Solch ein Intermediär-Produkt kann aber, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Lebensdauer haben, denn es wurde festgestellt, daß eine Amidin-Zugabe zu dem eben hergestellten Gemisch aus Rhodanid, Alkali und Brom praktisch kein Thiodiazol liefert. – Letztere Variante ähnelt äußerlich dem Rhodanierungs-Verfahren von H. P. Kaufmann und W. Oehring¹²⁾, nach dem „nascierendes“ Rhodan – durch Zutropfenlassen von Brom zu dem gelösten Alkalirhodanid erzeugt – unmittelbar auf den mitanwesenden Acceptor (z. B. Phenole) einwirkt. Während bei letzterer Methode aber eine Bromierung als vorgelagerte Reaktion ausgeschlossen ist, ist es hier wahrscheinlich gerade umgekehrt: das freie Amidin reagiert schneller mit Brom, als dieses mit Rhodan-

⁸⁾ Brom, zu Natriummethylat-Lösung gegeben, verliert sehr schnell sein Oxydationsvermögen, nicht aber i. Ggw. von Amidinen.

⁹⁾ Die Natur des Lösungsmittels ist wichtig. In Aceton gelingt die Umsetzung nicht.

¹⁰⁾ Auch den Amidinen analoge Verbindungen reagieren grundsätzlich in gleicher Weise.

¹¹⁾ J. Goerdeler u. D. Loevenich, Chem. Ber. 86, 890 [1953].

¹²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 187 [1926].

ionen. – Auf die Wichtigkeit der *N*-Halogenamidin-Bildung als Zwischenstufe deutet auch der Befund, daß ein Wasserstoffentzug aus den rhodanwasserstoffsäuren Amidinen nach

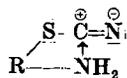


mit anderen Oxydationsmitteln bisher nicht gelang.

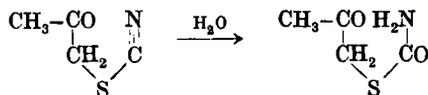
Erwähnt sei schließlich, daß eine Mercapto-triazol-Bildung, die bei „falscher“ Anheftung des Rhodanrestes zu erwarten wäre – entsprechend der Senfölbildung als Nebenreaktion beim Austausch von Halogen gegen Rhodan am Kohlenstoff – hier niemals beobachtet wurde.

Die Cyclisierung eines *N*-Rhodan-amidins entspricht der alten Erfahrung, daß Moleküle mit Rhodangruppe und Aminogruppe in günstiger sterischer Anordnung leicht innere Addition erleiden. Zahlreiche Thiazol-Derivate verdanken dieser Reaktionsweise ihre Entstehung¹³⁾. Immer handelte es sich bisher jedoch um Rhodangruppen, die an Kohlenstoff gebunden waren. Die mitgeteilte Reaktion zeigt, daß der Rhodanrest nichts von seiner Additionsfreudigkeit einbüßt, wenn er sich am Stickstoff befindet, vielleicht noch gewinnt. Denn von einem besonderen Fall abgesehen, wurde bisher nie ein offenes *N*-Rhodan-amidin beobachtet, was bei den Thiazol-Vorstufen doch meist der Fall ist.

Es erscheint plausibel, daß die Elektronenlücke am Kohlenstoff, die für die Addition ausschlaggebend ist, durch die Elektronen des Schwefels weniger gut aufgefüllt werden kann, wenn an den Schwefel der elektroaffinere Stickstoff des Amidins und nicht Kohlenstoff gebunden ist.



Eine der Cyclisierung vorhergehende Hydratisierung der Rhodangruppe, wie sie A. Hantzsch¹⁴⁾ bei der Synthese des 2-Oxy-thiazols und H. P. Kaufmann¹³⁾ bei einem



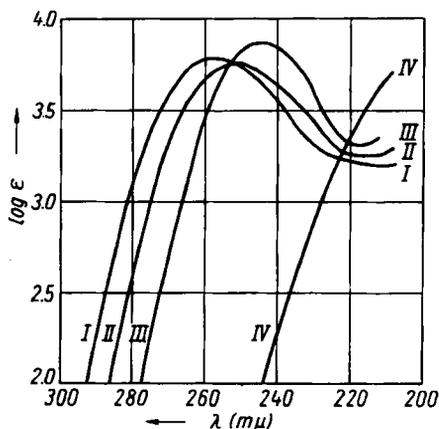
Teil der Amino-benzthiazol-Bildungen annehmen, ist hier offenbar, wie die Versuchsbedingungen zeigen, nicht erforderlich.

Die 5-Amino-thiodiazole sind farb- und geruchlose, kristalline Substanzen, die auch bei langem Lagern sich nicht verändern. Die thermische Beständigkeit ist deutlich abhängig von dem in 3-Stellung befindlichen Rest, die Phenyl-Verbindung hebt sich heraus. – Der hohe Schmelzpunkt der 3-Methyl-Verbindung (200°) fällt auf im Vergleich zu den Daten des Grundkörpers und der Äthyl-Verbindung (119° bzw. 117°). Es ist vielleicht kein Zufall, daß bei den entsprechenden 4-Amino-pyrimidinen ein ähnlicher Gang festzustellen ist (152°–208°–141°). Diese Sonderstellung wiederholt sich bei der Löslichkeit in Wasser, die Methyl-Verbindung wird hierin merklich weniger aufgenommen, als die beiden Nachbarn.

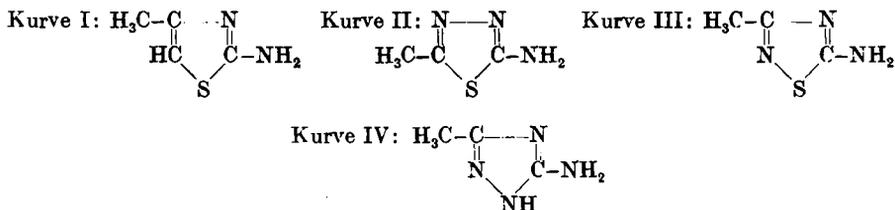
¹³⁾ z.B.: H. P. Kaufmann, W. Oehring u. A. Clauberg, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 266, 197 [1928]; A. Schöberl, M. Kawohl u. R. Hamm, Chem. Ber. 84, 571 [1951]; dort auch Hinweise auf frühere Literatur.

¹⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 3128 [1887].

Die Lichtabsorption der niedersten Glieder zeigt ein ausgeprägtes Maximum bei etwa 245 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.9). Im Vergleich mit anderen schwefelhaltigen heterocyclischen Aminen ist eine leichte Violettschiebung und Erhöhung der Extinktion zu bemerken (vergl. die Abbild.).



UV-Absorptionsspektren einiger heterocyclischer Amine in Wasser



Die Verbindungen sind schwache Basen, vergleichbar den isomeren Amino-1.3.4-thiodiazolen, deutlich „saurer“ als entsprechende Thiazolderivate. Die aus wässriger Lösung noch mit Mineralsäureüberschuß zu erhaltenden Salze hydrolysieren in reinem Wasser praktisch vollständig. – Mit Silbernitrat bilden die Amine schwerlösliche Additionsverbindungen im Mol.-Verhältnis 1:1 von wenig charakteristischen Schmelzpunkten. – Senfö- und Isonitril-Geruchsprobe versagen hier wie auch bei ähnlichen Heterocyclen¹⁴. – Die Acylierung führt unter den üblichen Bedingungen zu den 5-Acyl-Derivaten, die in wässrigem Alkali löslich sind.

Die Umsetzung mit Sulfonsäuren, insbesondere mit der *p*-Amino-benzolsulfonsäure zu Sulfamiden, untersuchten wir u. a. im Hinblick auf ein schwedisches Patent¹⁵).

In dieser Schrift wird die Darstellung von Sulfanilamiden, die sich vom 3- und 5-Amino-1.2.4-thiodiazol und vom 4-Amino-1.2.3.5-thiotriazol ableiten, geschützt. Über die Gewinnung und Eigenschaften der Ausgangsstoffe wird jedoch ebensowenig etwas gesagt wie z. B. über die Schmelzpunkte der Endprodukte und ihrer Zwischenverbindungen. Auch konnten wir die angegebenen Ausbeuten (90%) im Fall der 5-Amino-thiodiazole auch nicht annähernd erreichen. Es bilden sich nämlich bei der ersten Stufe, der Umsetzung des Amins mit *p*-Acetamino-benzolsulfochlorid in Pyridin, schon bei kurzem, gelinden Erwärmen tiefbraune Schmierer, aus denen die gewünschten Verbindungen in nur

¹⁵) Schwed. Pat. 115999 (Actie bolaget Astra), veröf. 12. 3. 1946; C. A. 40, 7236 f 1946f.

vorsichtig²¹⁾ auf dem Wasserbad eingeengt (z. B. 600 ccm mit 15 g Chlor-formamidin auf 100 ccm), sogleich mit dem gleichen Vol. Methanol vermischt, und in Eis-Kochsalz gekühlt. Man ließ dann eine kalte, konz. methanolische Lösung der äquivalenten Menge Kaliumrhodanid unter Umschütteln zuffießen. Das Gemisch, das nach etwa $\frac{1}{2}$ Min. Kaliumchlorid ausschied, blieb einige Stunden zuerst in Eis, dann bei Zimmertemperatur stehen. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl, das mit viel Äther mehrfach ausgeschüttelt wurde. Aus dem Extrakt gewann man nach Verdampfen das krist. Rohprodukt (64–68%, bez. auf Formamidinsalz). Die vollständige Reinigung geschah am besten über das Hydrochlorid (s. unten), das zur Herstellung der Base z. B. in methanolischer Lösung mit Silberoxyd oder in Wasser mit Hydrogencarbonat (extrahieren mit Essigester) zerlegt wurde. Die Base wurde aus Chloroform umkristallisiert.

b) Aus Formamidinsalz ohne Zwischenisolierung: Äquivalente Mengen Formamidin-Hydrochlorid und Kaliumrhodanid wurden in Methanol gelöst und gleichzeitig mit Natriummethylat und Brom bei -5° bis -10° umgesetzt. Einzelheiten und Aufarbeitung s. Methylverbindung. Die vom Methanol befreite Lösung extrahierte man mit Äther, aus dem nach Einengen das Hydrochlorid durch Chlorwasserstoff als farblose, kristalline Substanz gefällt wurde. Ausb. 45%.

Die Base bildet farblose, rhombische Kristalle, Schmp. 119° . Sehr leicht löslich in Essigester und Aceton, leicht in Methanol und Äthanol, ziemlich leicht in Wasser, Äther und Benzol, schwer in Tetrachlormethan und Petroläther.

$C_2H_3N_3S$ (101.1) Ber. C 23.75 H 2.99 N 41.56 S 31.70

Gef. C 24.07 H 2.91 N 41.52 S 31.41 Mol.-Gew. (Campher) 103

Pikrat: Aus Wasser. Gelbe Stäbchen vom Schmp. $186-187^{\circ}$ (schwache Zers.).

$C_2H_3N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (330.2) Ber. C 29.06 H 1.83 Gef. C 29.04 H 1.99

Hydrochlorid: Aus Aceton-Äther (2:1) mit Chlorwasserstoff. Farblose Nadeln vom Schmp. $166-169^{\circ}$ (Zers.).

$C_2H_3N_3S \cdot HCl$ (137.6) Ber. N 30.54 HCl 26.50 Gef. N 30.88 HCl 26.32

Silbernitrat-Verbindung: Aus der wäßrigen Lösung. Farblose, sehr feine Nadelchen vom Schmp. $199-200^{\circ}$ (Zers.).

$C_2H_3N_3S \cdot AgNO_3$ (271.0) Ber. N 20.67 Gef. N 21.03

5-Acetamino-1.2.4-thiodiazol: II (R=H) wurde mit überschüss. Essigsäureanhydrid 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit der doppelten Menge Wasser kurz erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisierten farblose Stäbchen aus vom Schmp. $265-266^{\circ}$ (Zers.) (im zugeschmolzenen Röhrchen). Leicht löslich in 2n NaOH, fast unlöslich in Äther und Benzol.

$C_4H_5ON_3S$ (143.2) Ber. C 33.56 H 3.52 S 22.34 Gef. C 33.78 H 3.69 S 22.40

5-Benzamino-1.2.4-thiodiazol: Aus II (R=H) in verd. Kalilauge mit Benzoylchlorid. Das nach Abstumpfen des alkal. Ansatzes gewonnene Produkt wurde aus Benzol oder viel Wasser umkristallisiert. Farblose Stäbchen vom Schmp. $198-199^{\circ}$, leicht löslich in 2n Natronlauge, Methanol und Benzol, schwer löslich in Äther und Tetrachlormethan.

$C_9H_7ON_3S$ (205.2) Ber. N 20.48 Gef. N 20.34

5-Benzolsulfamino-1.2.4-thiodiazol: Durch Schütteln von II (R=H) mit wäßr. Kalilauge und Benzolsulfochlorid. Nach Ansäuern erfolgte Kristallisation (Ausb. 16%). Farblose Stäbchen (aus Wasser) vom Schmp. $210-211^{\circ}$, leicht löslich in Natronlauge, Methanol und Aceton, schwer in Benzol.

$C_8H_7O_2N_3S_2$ (241.3) Ber. N 17.42 Gef. N 17.41

5-p-Acetamino-benzolsulfamino-1.2.4-thiodiazol: 1 g II (R=H) (10 mMol) wurden mit 2.34 g p-Acetamino-benzolsulfochlorid (10 mMol) durchgemischt, mit 1.2 g wasserfreiem Pyridin versetzt und 30 Min. auf ca. 90° erwärmt. Nach dem Ab-

²¹⁾ Bei einem Ansatz, der aus Unachtsamkeit zu weit verdampft und zu hoch erhitzt worden war, trat explosionsartiger Zerfall ein.

kühlen wurde die feste, tiefbraune Masse mit 5 ccm Wasser und 20 ccm Methanol sowie Aktivkohle erwärmt, das Filtrat mit wenig verd. Salzsäure und 20 ccm Wasser versetzt. Von abgeschiedenen, braunen Schmierem goß man nach einigem Stehenlassen ab und engte bei 30° ein, wobei sich die Substanz in gelblichen Kristallen ausschied. Farblose Nadeln aus Wasser-Methanol vom Schmp. 244–245° (Zers.), gut löslich in warmem Methanol, wenig in Wasser; Ausb. 14%.

$C_{10}H_{10}O_3N_4S_2$ (298.4) Ber. N 18.78 Gef. N 18.53

5-*p*-Amino-benzolsulfamino-1.2.4-thiodiazol: 0.35 g der voranstehenden Verbindung wurden mit 2 ccm 2*n*-NaOH 30 Min. auf 100° erhitzt, wobei sich allmählich eine feste Substanz abschied. Sie wurde mit etwas Wasser in Lösung gebracht, weitere 20 Min. erwärmt und mit verd. Salzsäure vorsichtig gefällt. 0.25 g (78%). Aus Wasser umkristallisierbar. Schwach gelbstichige, sechseckige Blättchen, Schmp. 219.5–220.5°. Löslich in wäßrigem Hydrogencarbonat, Methanol und Eisessig, wenig löslich in Wasser.

$C_8H_8O_2N_4S_2$ (256.3) Ber. N 21.86 Gef. N 21.85

5-Amino-3-methyl-1.2.4-thiodiazol (II, R=CH₃): 37.6 g getrocknetes Acetamidin-Hydrochlorid (0.4 Mol)²² wurden in einem Dreihalskolben in 200 ccm Methanol gelöst. Unter dauerndem mechanischen Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz setzte man aus 2 Tropftrichtern 64 g Brom (bei kleineren Ansätzen mit Methanol verdünnt) und gleichzeitig ca. 200 ccm einer aus 36 g Natrium und 400 ccm Methanol hergestellten tiefgekühlten Natriummethylat-Lösung im Verlauf von etwa 25 Min. zu, und zwar so, daß im Reaktionsgemisch zunächst stets etwas Brom im Überschuß war (Farbe). Am Ende ließ man schließlich so viel Methylat eintropfen, daß das Gemisch gerade farblos bzw. farbkonstant wurde. Dann ließ man eine gekühlte Lösung von 38 g getrocknetem Kaliumrhodanid (0.4 Mol) in ca. 220 ccm Methanol unter dauerndem Rühren und Kühlen langsam zufießen (ca. 10 Min.). Der hierbei wahrnehmbare Temperaturanstieg soll nicht über +15° hinausgehen. Das Reaktionsgemisch blieb 2 Stdn. in Eiswasser stehen und wurde darauf mit 12 ccm Eisessig und so viel einer gesättigten wäßr. Natriumsulfid-Lösung versetzt, daß eine Probe mit angesäuertem Kaliumjodid-Lösung praktisch kein Jod mehr ausschied²³). Die durch Absaugen und Nachwaschen mit Methanol vom Niederschlag getrennte, fast farblose Lösung soll schwach sauer reagieren. Sie wurde im Wasserbad möglichst weit eingedampft. Den gelblichen, sauren Rückstand kristallisierte man aus ca. 300 ccm Wasser mit Aktivkohle um. Ausb. 24–25 g (50–55% d.Th.) farblose, schiefwinklige Prismen vom Schmp. 198.5–200° (unt. geringer Zers.). Leicht löslich in Eisessig, mäßig in Methanol, Pyridin, Wasser, Aceton, schwer bis sehr schwer in Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin.

$C_3H_5N_3S$ (115.1) Ber. C 31.27 H 4.38 N 36.50 S 27.85

Gef. C 31.13 H 4.31 N 36.45 S 27.70 Mol.-Gew. (Campher) 121

Pikrat: Gelbe Stäbchen aus Wasser vom Schmp. 202° (Zers.).

$C_3H_5N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (344.2) Ber. N 24.42 Gef. N 24.41

Hydrochlorid: Aus 23-proz. Salzsäure. Farblose Prismen (lufttrocken), die sich oberhalb von 150° zersetzen.

$C_3H_5N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ (169.6) Ber. C 21.23 H 4.75 Gef. C 21.61 H 4.65

Silbernitrat-Verbindung: Aus der wäßr. Lösung. Farblose Stäbchen.

$C_3H_5N_3S \cdot AgNO_3$ (285.0) Ber. Ag 37.85 Gef. Ag 37.08

5-Benzamino-3-methyl-1.2.4-thiodiazol: Aus II (R=CH₃) und Benzoylchlorid in überschüss. Pyridin. Nach Abklingen der Reaktion wurde kurz aufgeköcht und in Wasser gegossen. Farblose, feine Nadeln (aus Alkohol) vom Schmp. 217°, leicht löslich in verd. Natronlauge, mäßig in Aceton, sehr schwer in Wasser und Alkohol.

$C_{10}H_9ON_3S$ (219.2) Ber. C 54.76 H 4.14 Gef. C 55.04 H 4.10

²²) Nach Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 5.

²³) Zur Entfernung noch vorhandener oxydierender Substanz, die bei der Aufarbeitung stört. Gebrauchte werden ca. 20 ccm. Überschuß vermeiden!

5-*p*-Acetamino-benzolsulfamino-3-methyl-1.2.4-thiodiazol wurde ebenso wie das entsprechende Derivat von II (R=H) durch 2stdg. Erhitzen auf 70° dargestellt. Die abgekühlte, tiefbraune Masse wurde in 20 ccm 0.5*n* NaOH gelöst und mit 15 ccm 2*n* HCl langsam in Portionen versetzt. Von den ausfallenden, sehr tiefenfarbigen Schmierungen wurde jeweils abgesehen. Die schließlich verbliebene orangegelbe Lösung schied nach dem Filtrieren alsbald einen feinkristallinen Niederschlag ab (nach Stehenlassen über Nacht 0.48 g). Die ersten Säurefällungen wurden erneut in Natronlauge gelöst und wie oben fraktioniert gefällt. Gesamtausbeute an dunkelgelbem Rohprodukt 0.83 g, das, aus verd. Alkohol mit Aktivkohle umkristallisiert, farblose Stäbchen bildete, die bei ca. 249° schmolzen, dann (unvollständig) neue Kristalle bildeten, die bei 258–262° (Zers.) schmolzen. Mäßig löslich in heißem Äthanol und heißem Eisessig, praktisch unlöslich in Wasser, Essigester und Benzol.

$C_{11}H_{12}O_3N_4S_2$ (312.3) Ber. C 42.27 H 3.87 N 17.95 Gef. C 42.07 H 3.83 N 17.74

5-*p*-Amino-benzolsulfamino-3-methyl-1.2.4-thiodiazol: 0.62 g des voranstehenden Stoffs wurden mit 3 ccm 2*n* NaOH 1 Stde. auf 100° erhitzt, mit 6 ccm Wasser verdünnt, filtriert und vorsichtig mit Eisessig gefällt. Aus Äthanol-Wasser 1:1 blaßgelbl. Stäbchen vom Schmp. 211–215° (Bank: 218°); leicht löslich in Eisessig, mäßig in heißem Wasser. Die bei Zimmertemperatur getrocknete Substanz enthält $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser, das bei 110° abgegeben wird.

$C_9H_{10}O_2N_4S_2$ (270.2) Ber. N 20.73 S 23.73 Gef. N 20.77 S 23.46

5-Amino-3-äthyl-1.2.4-thiodiazol (II, R=C₂H₅) wurde analog der Methylverbindung dargestellt. Bei der Aufarbeitung muß man jedoch auf die größere Wasserlöslichkeit Rücksicht nehmen. Man reduziert daher die noch vorhandene oxydierende Substanz mit methanolischer Natriumsulfid-Lösung. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels (zuletzt i. Vak.) bleibt ein fast farbloser, trockener Rückstand, der mit insgesamt 25 ccm Wasser (für 0.1 Mol Ansatz) gut verrieben, aufs Filter gebracht und gewaschen wird. Eine kleinere Menge Substanz kann man durch Einengen der Mutterlauge im Exsiccator erhalten. Von noch anhaftendem Salz befreit man das Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Benzol (1 g in 10 ccm). Ausb. 64%. Farblose, glänzende Stäbchen (aus Benzol). Schmp. 116–117° (die erstarrte Schmelze schmilzt erneut bei 106–107°). Die Löslichkeiten sind ähnlich wie bei der Methylverbindung, vom Wasser abgesehen.

$C_4H_7N_3S$ (129.2) Ber. N 32.53 S 24.82 Gef. N 32.31 S 24.97

Silbernitrat-Verbindung: Farblose Kristalle aus wäßr. Methanol.

$C_4H_7N_3S \cdot AgNO_3$ (299.1) Ber. Ag 36.07 Gef. Ag 35.90

Pikrat: Rhombische Kristalle aus Wasser vom Schmp. 224–227° (Zers.).

$C_4H_7N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (358.3) Ber. N 23.46 S 8.95 Gef. N 23.40 S 8.90

5-Acetamino-3-äthyl-1.2.4-thiodiazol: Durch 1stdg. Erhitzen der Base mit überschüss. Acetanhydrid auf 100°, Eingießen in Wasser und Abdampfen. Farblose Kristalle aus Wasser oder Benzol vom Schmp. 135.5°.

$C_8H_9ON_3S$ (171.2) Ber. C 42.09 H 5.30 Gef. C 42.08 H 5.13

5-Amino-3-*n*-hexyl-1.2.4-thiodiazol (II, R=C₆H₁₃): 1.65 g Önanthamidin-Hydrochlorid (10 mMol) wurden in 5 ccm absol. Methanol gelöst und mit einer etwa 4 *m* Natriummethylat-Lösung, die 1.35 g CH₃ONa (25 mMol) enthielt, versetzt. Man kühlte in Eiswasser und ließ zunächst eine Lösung von 2.0 g Brom in 7 ccm Methanol, dann eine Lösung von 0.97 g Kaliumrhodanid (10 mMol) in wenig Methanol zutropfen. Das Gemisch wurde langsam auf 60° erhitzt und ca. 3 Min. bei dieser Temperatur belassen. Das Oxydationsvermögen war dann verschwunden (Probe mit angesäuertem Kaliumjodid). Nach dem Absaugen und Waschen wurde das fast farblose Filtrat mit Eisessig neutralisiert, unter vermindertem Druck auf ca. 4 ccm eingeeengt und mit 10–15 ccm warmer 5*n* HCl versetzt. Das entstandene Hydrochlorid wurde nach Eiskühlung abgesaugt und durch vorsichtiges Erwärmen mit der ber. Menge verd. Natronlauge die Base frei gemacht. Das beim Abkühlen abgeschiedene zähe Öl erstarrte bald kristallin. Ausb. ca. 60%. Zur weiteren Reinigung ist Tetrachlormethan geeignet. Farblose Kristalle,

Schmp. 75°, gut löslich in Aceton, weniger in Methanol, Benzol, Äther, sehr wenig in Tetrachlormethan.

$C_8H_{15}N_3S$ (185.3) Ber. C 51.86 H 8.16 S 17.30 Gef. C 51.91 H 8.48 S 17.47

Pikrat: Hellgelbe Spieße aus Methanol-Wasser vom Schmp. 172°.

$C_8H_{15}N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$ (414.4) Ber. N 20.28 S 7.74 Gef. N 20.16 S 7.65

Hydrochlorid: Aus wäbr.-methanol. Salzsäure. Die lufttrockne Substanz enthält 1 Mol. Kristallwasser. Farblose Kristalle.

$C_8H_{15}N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ (239.8) Ber. N 17.53 S 13.37 Gef. N 17.60 S 13.74

5-Amino-3-heptadecyl-1.2.4-thiodiazol (II, R = $C_{17}H_{35}$) wurde analog II (R = C_6H_{13}) aus Stearamidin-Hydrochlorid dargestellt. Die Isolierung erfolgt am besten durch Zugabe von heißer, methanol. Pikrinsäure-Lösung zum Reaktionsgemisch. Nach dem Abkühlen wird das Pikrat durch Aufschlänmen in Aceton und Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt, das man aus Äthanol umkristallisiert. Daraus erhält man die freie Base durch Zugabe von viel heißem Wasser zu der alkoholischen Lösung, kurzes Kochen und mehrstündiges Absitzen bei 0° (55%). Reinigung aus Tetrachlormethan oder Benzol. Farblose Täfelchen vom Schmp. 87°. Ziemlich leicht löslich in Aceton und Äther, mäßig in Äthanol und Benzol, wenig bis sehr wenig in Ligroin und Wasser.

$C_{19}H_{37}N_3S$ (339.6) Ber. N 12.38 S 9.44 Gef. N 12.38 S 9.30

Pikrat: Hellgelbe Nadeln aus Methanol-Wasser vom Schmp. 164–166°.

$C_{19}H_{37}N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$ (568.7) Ber. C 52.80 H 7.09 Gef. C 53.03 H 7.06

Hydrochlorid: Aus Aceton mit Chlorwasserstoff. Farblose, glänzende Plättchen.

$C_{19}H_{37}N_3S \cdot HCl$ (376.0) Ber. N 11.17 S 8.53 Gef. N 11.23 S 8.34

5-Amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (III): 78 g (0.5 Mol) wasserfreies Benzamidin-Hydrochlorid und 50 g wasserfreies Kaliumrhodanid (0.5 Mol) wurden in 500 ccm Methanol gelöst und unter mechanischem Rühren und guter Kühlung mit der ber. Menge kalter Natriummethylat-Lösung und gleichzeitig 80 g Brom langsam versetzt (Dauer ca. 40 Min.). Die weitere Behandlung erfolgte wie bei der Methylverbindung, jedoch fällt man das Präparat nach dem Einengen der methanolischen Lösung mit Wasser aus und kristallisiert, evtl. mit Aktivkohle, aus 50-proz. Alkohol oder Benzol um. Ausb. 67 g (75% d.Th.). Die Substanz kann auch sehr leicht mit gleicher Ausbeute durch Vereinigen einer alkohol. Lösung von *N*-Brom-benzamidin (aus Benzamidin-Hydrochlorid mit Hypobromit in Wasser) mit der ber. Menge alkohol. Kaliumrhodanid-Lösung bei 0° hergestellt werden.

Farblose Tafeln aus wäbrigem Alkohol vom Schmp. 155° (die spontan erstarrte Schmelze schmilzt erneut bei 148°), leicht löslich in Eisessig, Pyridin, Aceton, Äthanol, mäßig in Äther, sehr wenig in Benzol und Wasser.

$C_8H_7N_3S$ (177.2) Ber. C 54.21 H 3.92 N 23.71 S 18.10

Gef. C 54.19 H 3.98 N 23.72 S 18.06 Mol.-Gew. (Campher) 178

Pikrat: Gelbe Nadeln aus wäbr. Alkohol vom Schmp. 178° (von 157°–169° Umwandlung in Prismen).

$C_8H_7N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$ (406.2) Ber. N 20.69 Gef. N 20.46

Silbernitrat-Verbindung: Farblose, feine Nadelchen aus Alkohol.

$C_8H_7N_3S \cdot AgNO_3$ (347.0) Ber. Ag 31.09 Gef. Ag 31.06

5-Acetamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol wurde wie die entspr. Äthylverbindung hergestellt. Farblose Stäbchen aus Alkohol vom Schmp. 220°, leicht löslich in verd. Natronlauge, mäßig in Aceton, schwer in Alkohol.

$C_{10}H_9ON_3S$ (219.2) Ber. C 54.76 H 4.14 Gef. C 54.98 H 4.14

5-*p*-Acetamino-benzolsulfamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol: 1.8 g III wurden mit 2.4 g *p*-Acetamino-benzolsulfochlorid und 2.5 ccm Pyridin vermischt und 10 Min. auf 80° erwärmt. Die tief-rotbraune Schmelze wurde in 10 ccm heißem Eisessig gelöst. Bei der Zugabe von 20 ccm Wasser bildete sich eine Trübung, die beim Anreiben kristallisierte. Das schwach bräunliche Produkt wurde nach 8stdg. Stehenlassen abgeseugt (0.7 g), es löste sich klar in verd. Natronlauge. Aus Isoamylalkohol mit Aktiv-

kohle umkristallisiert, wurde eine farblose, feinkristalline Substanz erhalten, die um 270° (Zers.) schmolz. Ziemlich leicht löslich in Eisessig, fast unlöslich in Äther, Benzol, Aceton.

$C_{16}H_{14}O_3N_4S_2$ (374.3) Ber. C 51.30 H 3.68 N 14.97 Gef. C 51.36 H 3.94 N 14.82

5-*p*-Amino-benzolsulfamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol: 0.74 g des voranstehenden Stoffes wurden mit 3 ccm 2*n* Natronlauge 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 0.6 *n* Salzsäure fiel ein schwach bräunlicher Niederschlag aus, der aus verd. Alkohol mit Aktivkohle umkristallisiert wurde. 0.36 g lange, schwach gelbe Stäbchen, Schmp. 178–181°. Leicht löslich in Aceton, mäßig in Alkohol, sehr schwer in Wasser.

$C_{14}H_{12}O_2N_4S_2 \cdot H_2O$ (350.3) Ber. C 47.96 H 4.03 N 16.00 H_2O 5.15
Gef. C 48.11 H 4.00 N 16.33 H_2O 4.92

Die entwässerte Substanz (110°) nimmt an der Luft das Kristallwasser wieder auf.

5-Amino-3-benzyl-1.2.4-thiodiazol (II, $R=C_6H_5 \cdot CH_2$) wurde analog der Methylverbindung dargestellt. Zur Aufarbeitung wurde die Methanol-Lösung i. V. eingengt (auf 200 ccm bei 0.4 Mol Ansatz), dann mit viel Wasser versetzt. Die ausgefallene, unter Umständen zunächst ölige Substanz, wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus Methanol-Wasser (2:1) umkristallisiert²⁴). Ausb. 60–65%. Farblose Stäbchen vom Schmp. 138°. Die Löslichkeiten ähneln denen der Phenyl-Verbindung.

$C_9H_9N_3S$ (191.2) Ber. C 56.50 H 4.75 N 21.98 S 16.77
Gef. C 56.28 H 4.77 N 21.84 S 16.53

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol-Wasser vom Schmp. 189° (geringe Zers.).

$C_9H_9N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (420.3) Ber. N 20.00 Gef. N 19.96

Silbernitrat-Verbindung: Farblose Tafeln aus Alkohol-Wasser.

$C_9H_9N_3S \cdot AgNO_3$ (361.0) Ber. Ag 29.88 Gef. Ag 29.47

UV-Absorptionsspektren: 2-Amino-4-methyl-thiazol, gereinigt durch fraktionierte Destillation i. V., Erstarrungstemperatur 46.2°.

5-Amino-2-methyl-1.3.4-thiodiazol, mehrfach aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 236–237.5° (unter Gasentwicklung).

5-Amino-3-methyl-1.2.4-triazol, mit Benzol ausgekocht, aus Essigester unter Zusatz von Alkohol umkristallisiert. Die Schmelzerscheinungen deuten auf Dimorphie, Schmp. 149° und 152°.

Die 0.0001 molaren wäßrigen Lösungen wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer gemessen.

²⁴) Gelegentlich hartnäckig haftende farbige Verunreinigungen werden am besten aus Wasser allein (1 g in ca. 50 ccm) beseitigt.