

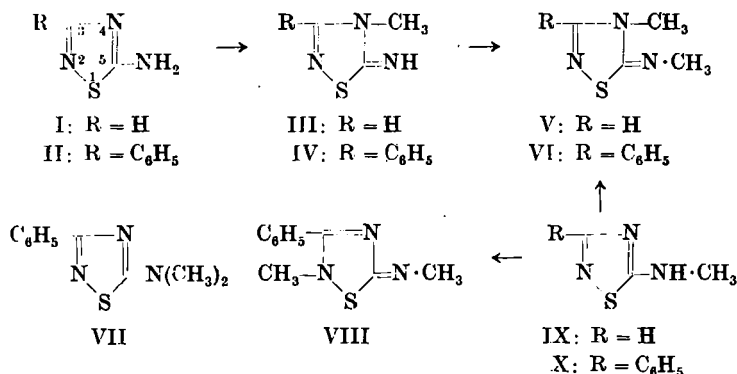
# 10. Joachim Goerdeler, Andreas Huppertz und Kurt Wember: Über 1.2.4-Thiodiazole, II. Mittell.\*): *N*-Methyl-Derivate der Amino-thio- diazole und Imino-thiodiazoline

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 3. November 1953)

Durch Umsetzung der 5-Amino-1.2.4-thiodiazole mit Methyljodid oder durch Ringschluß-Synthesen werden die im Kern methylierten Imino-thiodiazoline erhalten. Die exocyclisch methylierten Amine sind über die 5-Chlor-Verbindung zugänglich, gelegentlich auch durch Umlagerung aus dem entsprechenden Thiodiazolin. Beide Klassen, von deren Hauptvertretern eine Anzahl Substitutions- und Abbauprodukte hergestellt wurden, unterscheiden sich charakteristisch in ihren Basizitäten, UV-Spektren und Polarogrammen. Aus den Befunden wird geschlossen, daß die tautomeren 5-Amino-thiodiazole als Amine vorliegen.

Die 5-Amino-1.2.4-thiodiazole\*) lassen sich trotz ihrer etwas empfindlichen Natur mit Methyljodid in der üblichen Weise methylieren. Das Ergebnis bei den beiden untersuchten Beispielen geht aus folgendem Schema hervor:



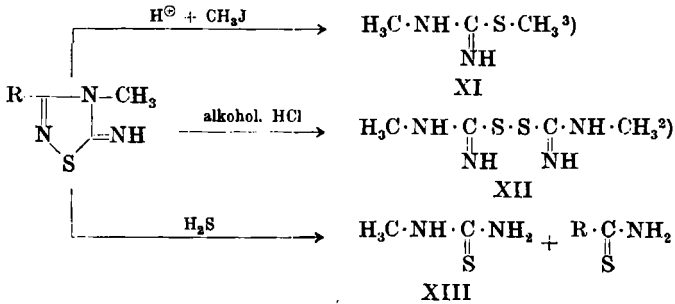
Daß die Substitution nicht an der seitenständigen Aminogruppe stattfindet, war nach Analogien<sup>1)</sup> zu erwarten. Interessant aber ist die, wie nachstehend gezeigt wird, klar ersichtliche Bevorzugung der 4-Stellung gegenüber der 2-Stellung innerhalb der cyclischen Amidin-Gruppe. Nur bei der Methylierung des Methylamino-thiodiazols trat (bei  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ) ein Gemisch beider Isomeren auf. Es bleibt zu prüfen, ob durch Abänderung der Versuchsbedingungen Verschiebungen möglich sind.

Der Konstitutionsbeweis für die aufgeführten Verbindungen ergibt sich aus Abbaureaktionen und unabhängiger Synthese. Die gleichen Ringöffnungsreaktionen, die bei den unsubstituierten Amino-Verbindungen Erfolg haben,

\*) I. Mittell.: J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954], voranstehend.

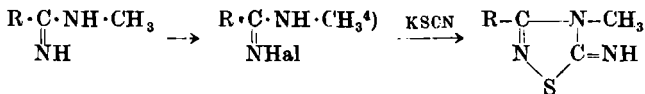
<sup>1)</sup> 2-Amino-thiazol: E. Näf, Liebigs Ann. Chem. 265, 112, 114 [1891]; 2-Amino-pyridin: A. Tschitschibabin, R. Konowalowa u. A. Konowalowa, Ber. dtsh. Chem. Ges. 54, 814 [1921].

sind auch bei den Imino-thiodiazolinen wirksam. In einer Übersicht sind die Versuche, bei denen charakteristische Reaktionsprodukte isoliert wurden, zusammengestellt:



Das Zusammenhalten der methylierten Thioharnstoff-Gruppe ist bei allen diesen Spaltungen offensichtlich. Das Auftreten der Verbindungen XI–XIII schließt aus, daß die Methylgruppe sich in der 2-Stellung des Ringes befindet.

Die Darstellung der Imino-thiodiazoline III und IV kann auch auf dem Weg einer Ringschluß-Synthese erfolgen, und zwar nach dem gleichen Prinzip, wie die der unsubstituierten Amine:



Das benötigte *N*-Methyl-formamidin stellten wir in Analogie zu der Formamidin-Synthese von D. J. Brown<sup>5)</sup> aus *N*-Methyl-thioharnstoff mit Raney-Nickel her, die Ausbeuten sind gering. Das daraus mit Hypochlorit gewonnene *N*-Chlor-*N'*-methyl-formamidin ist ein instabiles Öl, das bei seiner Selbstzersetzung – anders als *N*-Chlor-formamidin<sup>6)</sup> – zum Teil das Amidinhydrochlorid zurückbildet. Mit Rhodanid gibt es das Thiodiazolin III, das als Pikrat identifiziert wurde. Für die entsprechende Phenyl-Verbindung gingen wir vom *N*-Brom-*N'*-methyl-benzamidin<sup>7)</sup> aus bzw. stellten es in Lösung her und arbeiteten ohne Zwischenisolierung weiter. Die Ausbeuten der letzten Stufe sind nur mäßig, der Grund hierfür wurde in einer charakteristischen Nebenreaktion gefunden, auf die später eingegangen werden soll.

Diese Synthesen schließen eindeutig eine Methylamino-Struktur der fraglichen Substanzen aus; in Verbindung mit den Abbaureaktionen sind sie für die 4-Stellung der Methyl-Gruppe beweisend.

Bei den Dimethyl-Verbindungen ist die Konstitution von V und VI durch den Schritt III, IV → V, VI festgelegt, die von VIII durch eine Ausschlußfolgerung: es ist weder VI noch VII.

<sup>2)</sup> Diese Substanz ist identisch mit dem sog. „Methylthiocyanamid“ von M. Freund u. H. Schwarz, Ber. dtsh. chem Ges. 29, 2499 [1896]. Die Verhältnisse liegen ganz entsprechend wie beim Formamidin-disulfid\*).

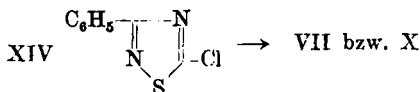
<sup>3)</sup> Als Hydrojodid in der Literatur beschrieben (M. Schenck, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 249, 478 [1911].

<sup>4)</sup> Evtl. ohne Isolierung. <sup>5)</sup> D. J. Brown, J. appl. Chem. 2, 203 [1952].

<sup>6)</sup> J. Goerdeler u. K. Wember, Chem. Ber. 86, 400 [1953].

<sup>7)</sup> H. Rosenboom, Dipl. Arbeit Bonn, 1951.

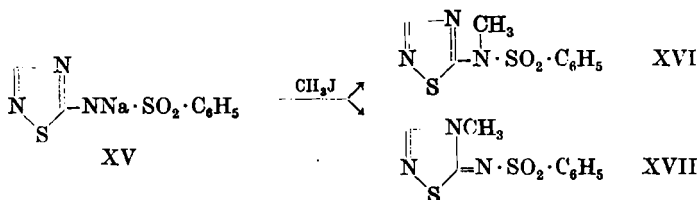
Die Darstellung der letzten Verbindung (VII) und ebenso die von X ging vom 5-Chlor-3-phenyl-thiodiazol (XIV)<sup>9)</sup> aus, das sehr glatt im gewünschten Sinne reagierte:



Eine Zufallsbeobachtung gab uns die Methylamino-Verbindung IX in die Hand. Läßt man das Imino-thiodiazolin III lange Zeit in alkoholischer Lösung stehen oder erwärmt man es in Substanz  $\frac{1}{2}$  Stde. auf  $100^\circ$ , so lagert es sich in Verb. IX um. Vermutlich findet hierbei ein Umklappen der N-C-N-Triade statt.

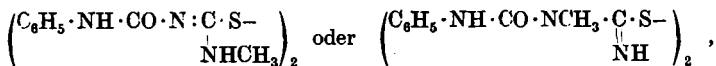
Im Gegensatz zu einem ähnlichen Befund von O. Dimroth<sup>9)</sup> beim Triazol-System wird hier keine Reversibilität bzw. ein Gleichgewicht beobachtet (obwohl die Ausbeuten nur ca. 50% betragen, ist am Ende kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden). Wir deuten diesen Unterschied damit, daß in unserem Fall durch die Umlagerung aus einem chinoiden System<sup>10)</sup> ein aromatisches geschaffen wird, anders als beim Triazol, wo Ausgangs- und Endlage energetisch ähnlich sein werden. – Versuche, die Phenylverbindung entsprechend umzulagern, hatten keinen Erfolg, vermutlich, weil hier das chinoiden System stabilisiert ist.

Die Reaktionsweise der beiden neuhergestellten Methylamino-thiodiazole IX und X entspricht naturgemäß der der unsubstituierten Verbindungen. Ihr am Stickstoff befindliches Wasserstoffatom läßt sich gegen Acyl-, Sulfonyl- und Nitroso-Gruppen austauschen; es ist sehr wahrscheinlich, daß hierbei das exocyclische N-Atom, jedenfalls im Endeffekt, aufgesucht wird. Einen Beweis hierfür lieferte im Fall des Sulfonylamino-thiodiazols die Reaktion:

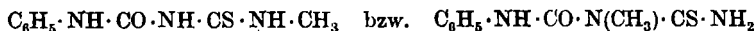


Da die Verbindung XVII in ihrer Konstitution durch die Folge III  $\rightarrow$  XVII eindeutig festliegt, muß XV ebenfalls den Sulfonylrest am seitenständigen Stickstoffatom tragen.

Auch für das Nitrosierungsprodukt Xa von X wurde die 5'-Stellung der NO-Gruppe gesichert<sup>11)</sup>. Dagegen muß die genaue Konstitution der Verbindung, die durch Addition von Phenylisocyanat entsteht, noch offen bleiben. Ihr Abbau mit alkoholischer Salzsäure liefert ein Disulfid:



das mit Schwefelwasserstoff zu dem betreffenden Phenylmethyl-thiobiuret



reduziert wird. Bei beiden, bisher nicht beschriebenen Abbauprodukten ist die relative Stellung von Methylgruppe und Anilinoformyl-Gruppe ungewiß.

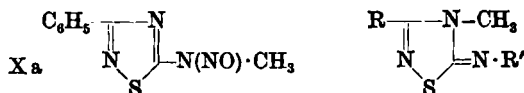
<sup>8)</sup> H. Groschopp, Dipl.-Arbeit Bonn, 1953.

<sup>9)</sup> O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. **364**, 183 [1908]; **459**, 39 [1927].

<sup>10)</sup> Dieses entsteht erst, wenn dem noch aromatischen Iminothiodiazolin-Salz ein Proton entzogen wird.

<sup>11)</sup> K. Deselaers, Dipl.-Arbeit Bonn, 1953.

Die genannten Reaktionen werden auch von den isomeren Imino-thiodiazolen eingegangen (an Beispielen untersucht: Acylierung (III a-c), Nitrosierung (III d u. IVa), Sulfonierung (XVII) und Phenylisocyanat-Addition (III e), ohne daß hierbei, von der erheblich besseren Ausbeute bei der Sulfonierung abgesehen, starke Unterschiede zu beobachten sind. Aber es fällt z. B. bei den isolierten Grundsubstanzen eine Neigung zu Verfärbungen und größere thermische Empfindlichkeit auf.



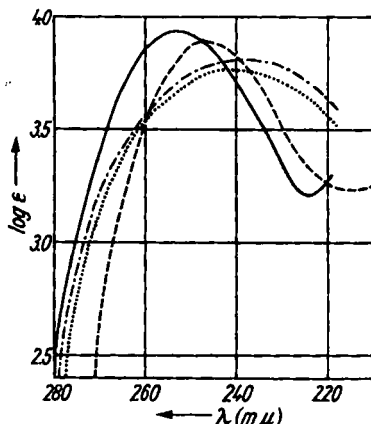
III a, b u. c: Acylierungsprodukte,  $\text{R}' = \text{CH}_3 \cdot \text{CO}, \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO}$  u.  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CO}$  ( $\text{R} = \text{H}$ )

III d u. IVa: Nitrosierungsprodukte,  $\text{R}' = \text{NO}$  ( $\text{R} = \text{H}$  u.  $\text{C}_6\text{H}_5$ )

III e: Phenylisocyanat-Additionsprodukt,  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}$  ( $\text{R} = \text{H}$ )

Groß ist der Unterschied der Basizitäten: Die Imino-thiodiazoline sind starke Basen, deren halogenwasserstoffsaurer Salze sich in Lösung neutral verhalten und thermisch recht stabil sind. Die Amino-thiodiazole dagegen reagieren in Wasser lackmusneutral, ihre Salze stark sauer. Die isolierten Hydrochloride zerfallen z. Tl. bereits bei geringen Temperaturerhöhungen unter Chlorwasserstoff-Abgabe.

Auch bei den Spektren grenzen sich deutlich die beiden Typen ab: der eine mit ziemlich steilem Maximum bei etwa  $240 \text{ m}\mu$ , der andere mit flacherem und tiefer liegendem Maximum bei etwa  $230 \text{ m}\mu$  (vergl. Abbild. 1 und 2).



Abbild. 1. Absorptionsspektren von ——— 5-Amino-1.2.4-thiodiazol, ——— 5-Methylamino-1.2.4-thiodiazol, ..... 5-Imino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin, - - - - - 5-Methylimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (Wasser)

Schließlich wiederholt sich die gleiche Einteilung bei der polarographischen Reduktion<sup>12)</sup>. Nur die Imino-thiodiazoline besitzen im Meßbereich (bis  $-2.0 \text{ V}$ ) eine Stufe:

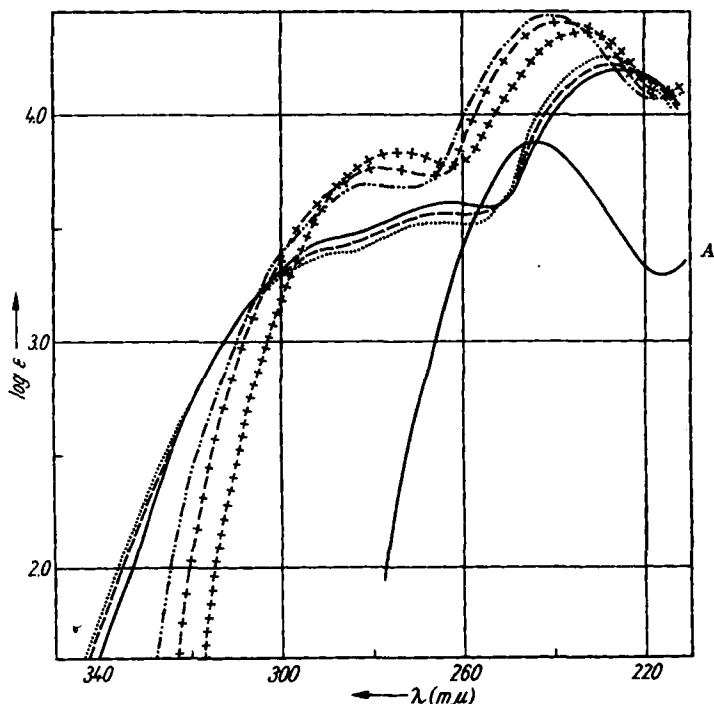
Halbwellen-Potentiale der Imino-thiodiazoline in Methanol

5-Imino-4-methyl-3-phenyl-thiodiazolin (IV) .....  $-1.60 \text{ V}$

5-Methylimino-4-methyl-3-phenyl-thiodiazolin (VI) ....  $-1.59 \text{ V}$

5-Methylimino-2-methyl-3-phenyl-thiodiazolin (VIII)...  $-1.86 \text{ V}$

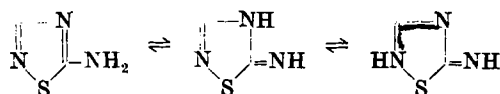
<sup>12)</sup> Die Messungen wurden von W. Hans u. F. v. Sturm im Institut für physikalische Chemie, Bonn, im Rahmen einer umfassenderen Arbeit vorgenommen.



Abbild. 2. Absorptionsspektren von +++++ 5-Amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol, +--+ 5-methylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol, -.-.-.- 5-Dimethylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol, ——— 5-Imino-4-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin, - - - - 5-Methylimino-4-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin ..... 5-Methylimino-2-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin. Zum Vergleich Kurve des 5-Amino-3-methyl-1.2.4-thiodiazols (A) (Methanol)

Die Amino-thiodiazole sind bei dieser Versuchsanordnung sämtlich nicht reduzierbar.

Aus allen diesen zuletzt genannten Befunden (Basizität, Spektren, Polarogramm) geht klar hervor, daß auch jene Amino-thiodiazole, die auf Grund ihrer Konstitution als tautomere Imine auftreten könnten:



unter den Beobachtungsbedingungen sehr weitgehend oder völlig in der Amino-Form vorliegen. Sie besitzen die gleichen Merkmale wie die nicht tautomerisierbare Dimethylamino-Verbindung und heben sich deutlich von den wirklichen Iminen ab. Die schon oft erörterte und verschieden beantwortete Frage, ob die hemicyclischen, aromatischen Amidine vom Typ des  $\alpha$ -Amino-pyridins usw. Amine oder Imine sind, erhält durch die mitgeteilten Versuche somit einen Beitrag. Die Befunde sprechen sehr zugunsten der neuerdings von S. J.

und C. L. Angyal<sup>13)</sup> geäußerten und z. Tl. experimentell gestützten Ansicht, daß alle diese Systeme tatsächlich als Amine vorliegen, auch wenn bestimmte Reaktionen früher mit einer Imino-Form gedeutet wurden.

#### Beschreibung der Versuche<sup>14)</sup>

5-Imino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (III): 7.5 g 5-Amino-1.2.4-thiodiazol (I\*) wurden in 30 ccm absol. Äthanol mit 25 g Methyljodid 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die bei 0° auskristallisierte Substanz wurde durch Dekantieren vom Lösungsmittel getrennt und mit Aceton gewaschen. Ausb. 12 g (67% d.Th.) farblose rhombische Kristalle vom Schmp. 164.5° (Zers.). Die Verbindung ist leicht in Wasser, wenig in Äthanol löslich; aus Methanol ist sie umkristallisierbar.

$C_5H_5N_3S \cdot HJ$  (243.1) Ber. N 17.29 Gef. N 17.27

Zur Herstellung der freien Base wurde das Hydrojodid 15 Min. mit Silberoxyd in Methanol geschüttelt und einige Stunden stehen gelassen. Man filtrierte und dampfte i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wurde aus Ligroin unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ. Farblose Nadeln vom Schmp. 95.5 bis 97° (Zers.). Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol, Tetrachlormethan, mäßig in Äther, wenig in Ligroin.

$C_5H_5N_3S$  (115.2) Ber. C 31.29 H 4.38 N 36.50 Gef. C 31.55 H 4.21 N 36.41

Pikrat: Aus dem Hydrojodid in Wasser. Kurze Stäbchen vom Schmp. 192°.

$C_5H_5N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$  (344.3) Ber. N 24.41 Gef. N 24.12

Hydrochlorid: Aus der freien Base in Benzol mit Chlorwasserstoff. Aus Äthanol mit Petroläther gereinigt. Schmp. 201° (Zers.).

$C_5H_5N_3S \cdot HCl$  (151.6) Ber. N 27.72 Gef. N 28.24

5-Acetimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (IIIa): III wurde mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Aus wenig Aceton mit Petroläther wurden farblose Nadelchen vom Schmp. 110° (schwache Zers.) erhalten.

$C_5H_7ON_3S$  (157.2) Ber. N 26.73 Gef. N 26.42

5-Benzimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (III b): Aus dem Hydrojodid von III in 2*n* NaOH mit Benzoylchlorid. Zur Reinigung wurde in 5*n* HCl gelöst, filtriert, mit Natronlauge gefällt und aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 166°. Leicht löslich in Aceton, Benzol, Methanol, sehr wenig in Wasser und Petroläther.

$C_{10}H_9ON_3S$  (219.3) Ber. C 54.77 H 4.14 Gef. C 54.95 H 3.93

5-Benzolsulfimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (XVII): Aus III mit Benzolsulfochlorid in Pyridin. Nach dem Stehenlassen über Nacht trug man das Gemisch in verd. Salzsäure ein, bis die ausgeschiedene Masse sich verfestigt hatte. Ausb. 61%. Farblose Prismen aus Wasser vom Schmp. 156–157°, löslich in Äthanol und Aceton.

$C_9H_9O_2N_3S_2$  (255.3) Ber. C 42.34 H 3.59 Gef. C 42.66 H 3.24

5-Carbäthoximino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (III c): Man erhitzte III mit Kaliumcarbonat und Chlorameisensäure-äthylester in Benzol 5 Min. auf 60°. Die nach dem Abdampfen zurückgebliebenen Kristalle kamen aus Ligroin in farblosen Nadeln vom Schmp. 112.5°. Leicht löslich in Aceton, Äthanol, Essigester, mäßig in Äther, wenig in Wasser.

$C_9H_9O_2N_3S$  (187.2) Ber. S 17.12 Gef. S 17.07

5-Anilinoformylimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (III e): Verb. III wurde mit Phenylisocyanat in Ligroin schwach erwärmt, der Rückstand mit Essigester ausgezogen, das Filtrat eingedampft und aus *n*-Propanol umkristallisiert. Ausb. 47%, farblose Säulen vom Schmp. 209°. Löslichkeiten ähnlich voranstehender Verbindung.

$C_{10}H_{10}ON_3S$  (234.3) Ber. N 23.92 Gef. N 24.22 Mol.-Gew. (Campher) 222

<sup>13)</sup> J. chem. Soc. [London] 1952, 1461; dort auch weitere Literatur zu dem Problem.

<sup>14)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Heizmikroskop bestimmt. Die Werte sind korrigiert. Gelegentlich wurde eine Heizbank nach Kofler („Bank“) benutzt.

5-Nitrosimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (III d): 0.47 g des Hydrojodides von III wurden in 5 ccm 1  $\pi$  HCl gelöst, auf 0° gekühlt und mit 0.27 g Natriumnitrit schnell versetzt. Das ausgeschiedene Jod wurde abgesaugt und zum Filtrat weitere 0.14 g Nitrit gegeben. Nach einigen Stunden hatte sich die gewünschte Substanz in hellgelben Stäbchen vom Schmp. 140° (Zers.) abgeschieden. Ausb. 70%. Leicht löslich in Aceton, Äthanol; ziemlich wenig in Wasser; sehr wenig in Äther.

$C_5H_4ON_4S$  (144.2) Ber. C 25.00 H 2.80 N 38.87 Gef. C 25.48 H 2.79 N 38.77

*N,N'*-Dimethyl-formamidin-disulfid-Dihydrochlorid (XII): Durch längeres Erhitzen von III mit alkohol. Salzsäure (Wasserbad). Daneben entstand Ammoniumchlorid. – Farblose Kristalle, Schmp. 156–159° (Zers.).

$C_4H_{10}N_4S_2 \cdot 2HCl$  (251.2) Ber. C 19.12 H 4.82 N 22.31 Cl 28.23  
Gef. C 19.47 H 4.90 N 22.33 Cl 28.58

0.5 g gaben in Wasser mit  $H_2S$  69 mg Schwefel, ber. 64 mg; im Filtrat befand sich *N*-Methyl-thioharnstoff.

Dipikrat: Hellgelbe Nadelchen aus Wasser vom Schmp. 111–113° (Zers.).

$C_4H_{10}N_4S_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$  (636.5) Ber. N 22.01 Gef. N 21.89

*N,S*-Dimethyl-isothioharnstoff (XI): a) Pikrat: 2 g des Hydrojodides von III wurden in 5 ccm absol. Äthanol mit 25 g Methyljodid im Einschlußrohr 16 Stdn. auf 95–100° erhitzt. Das Ammoniumjodid wurde mit Äther ausgefällt und das Filtrat mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Ausb. 90% d.Th.; keine Schmelzpunkts-Erniedrigung mit authentischem Material<sup>3</sup>).

b) Hydrochlorid: Aus dem Pikrat in Aceton mit Chlorwasserstoff. Die Ausfällung wurde durch Äther-Zusatz vervollständigt. Aus Isopropanol fielen mit Petroläther Plättchen vom Schmp. 145–146° (Zers.).

$C_3H_8N_2S \cdot HCl$  (140.6) Ber. N 19.92 Gef. N 19.88

5-Methylamino-1.2.4-thiodiazol (IX): 3 g des Hydrojodides von III wurden wie beschrieben mit Silberoxyd umgesetzt. Das Filtrat wurde vom Methanol befreit, der Rückstand 10 Min. auf 100° erhitzt. Das schwachgelbe Öl extrahierte man 3mal mit je 10 ccm Äther. Nach dem Verdampfen blieb ein schnell erstarrender Rückstand, der auf Ton von anhaftenden Schmierem befreit wurde. Ausb. 750 mg (30% d.Th.). Farblose Nadeln aus Ligroin vom Schmp. 58.5–60°. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Äthanol, Aceton, Benzol und Äther, wenig in Petroläther.

$C_3H_5N_3S$  (115.2) Ber. C 31.29 H 4.38 N 36.50 S 27.84

Gef. C 31.76 H 4.48 N 36.55 S 27.67 Mol.-Gew. (Campher) 115

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Schmp. 154–157°.

$C_8H_5N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$  (344.3) Ber. N 24.41 Gef. N 24.40

Hydrochlorid: Aus Benzol mit Chlorwasserstoff. Farblose Kristalle vom Schmp. 134–138° (Zers.).

$C_3H_5N_3S \cdot HCl$  (151.6) Ber. N 27.72 Gef. N 27.46

5-*N*-Methyl-benzolsulfamino-1.2.4-thiodiazol: Entstand bei der Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf IX in absol. Pyridin in sehr geringer Ausbeute. Farblose Nadeln vom Schmp. 116°. Wenig löslich in Wasser, gut in Alkohol.

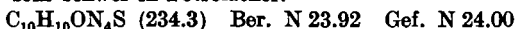
$C_9H_9O_2N_3S_2$  (255.3) Ber. C 42.34 H 3.59 Gef. C 41.95 H 3.46

7stdg. Methylierung von 5-Benzolsulfamino-1.2.4-thiodiazol (XV\*) in Äthanol mit Methyljodid und Natriummethylat unter Rückfluß bis zum Verschwinden des Niederschlages ergab ein Gemisch der obenstehenden Substanz mit Verb. XVII.

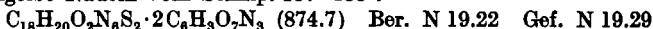
5-Methyl-carbäthoxy-amino-1.2.4-thiodiazol: Aus IX mit Chlorameisensäure-äthylester und Kaliumcarbonat in Benzol (10 Min., 50–60°). Nach Trennung vom Chlorid und Eindampfen preßte man das erstarrende Öl auf Ton ab. Reinigung aus Methanol-Wasser. Farblose Nadeln vom Schmp. 74–75°, gut löslich in Methanol, Benzol, Essigester, wenig in Wasser.

$C_6H_9O_2N_3S$  (187.2) Ber. N 22.44 Gef. N 22.47

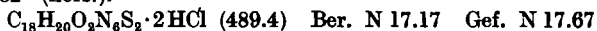
Verbindung mit Phenylisocyanat: Aus IX mit Phenylisocyanat in Äther, Ausfällen mit Petroläther, Reinigung aus Methanol-Wasser oder Essigester-Petroläther. Farblose Kristalle von Schmp. 140.5°. Leicht löslich in Methanol, Benzol, Essigester, schwer in Wasser; sehr schwer in Petroläther.



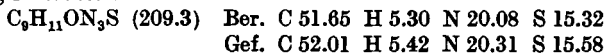
Anilinoformyl-methyl-formamidin-disulfid: a) Dipikrat: 250 mg voranstehender Verbindung wurden in 7.5 ccm konz. Salzsäure und 2.5 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Eindampfen zur Trockne verbliebene Rückstand wurde mit 10 ccm Wasser kalt digeriert und mit wäßr. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat (35% d.Th.) ließ sich aus Wasser-Äthanol umkristallisieren. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 187–188°.



b) Dihydrochlorid: Aus voranstehender Verbindung in Äther-Aceton mit Chlorwasserstoff. Reinigung aus Methanol-Äther bei tiefer Temperatur. Farblose Kristalle vom Schmp. 179–182° (Zers.).



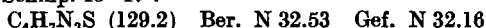
Anilinoformyl-methyl-thioharnstoff (Phenyl-methyl-thiobiuret): Die Verbindung der Base IX mit Phenylisocyanat wurde, wie bei voranstehendem Pikrat beschrieben, mit Salzsäure abgebaut, jedoch wurde in das wäßrige Filtrat Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der zusammen mit Schwefel ausgefallene Niederschlag wurde aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln von Schmp. 123–124°. Leicht löslich in Methanol und Aceton, wenig in Wasser.



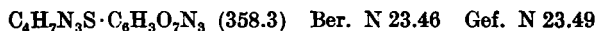
5-Methylimino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolin (V): Hydrojodid: 230 mg (2 mMol) IX wurden in 0.5 ccm Methanol und 1 g Methyljodid 8 Tage stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der krist. Rückstand (320 mg, 62% d.Th.) mit Äther gewaschen. Das Salz läßt sich aus Aceton oder absol. Äthanol umkristallisieren. Farblose Kristalle von Schmp. 190–191° (Zers.). Wird von Schwefelwasserstoff nicht angegriffen.



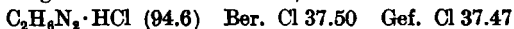
Freie Base: Aus dem Hydrojodid mit Silberoxyd in Methanol. Zur Reinigung löste man in wenig Petroläther und kühlte mit Trockeneis (Umgekehrte Filtration!). Farblose Blättchen vom Schmp. 45–47°.



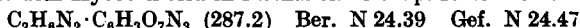
Pikrat: Aus dem Hydrojodid in Äthanol. Gelbe Nadeln vom Schmp. 177–178° (Zers.).



N-Methyl-formamidin-Hydrochlorid: 10 g N-Methyl-thioharnstoff wurden in 85 ccm Äthanol gelöst, mit 10 g Ammoniumchlorid, dann mit 60 g alkoholfeuchtem Raney-Nickel versetzt. Man erhitzte auf dem Wasserbad (Rückfluß) 45 Min. unter kräftigem mechanischen Rühren. Die vom Nickel abgetrennte Lösung wurde i.Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand (Öl) mit Pikrinsäure in Methanol behandelt. Das erhaltene Pikrat (ca. 10 g) war noch ziemlich unrein. 3 g davon wurden in Aceton-Äther (1:4) aufgeschlämmt und mit Chlorwasserstoff behandelt, wobei der Niederschlag verschwand und sich Öltröpfchen absetzten. Man dekantierte, wusch mit Äther, nahm das Öl mit 5 ccm Wasser auf und filtrierte. Aus der Lösung bildeten sich nach Abdunsten im Exsiccator nach längerer Zeit 0.25 g farbloser, sehr hygroskopischer Kristalle vom Schmp. 66–68° (im zugeschmolzenen Röhrchen).



Pikrat: Aus dem Hydrochlorid in Methanol. Schmp. 179.5–181°.





*N*-Methyl-*N'*-chlor-formamidin: Die Substanz wurde analog *N*-Chlor-formamidin<sup>6)</sup> dargestellt. Die Titration der ätherischen Lösung ergab 67% Ausbeute. Nach Verdampfen des Äthers blieb ein farbloses, stechend riechendes Öl zurück, dessen Oxydationswert schon nach 1½ Stdn. auf 62% gesunken war.

Zur Umsetzung zum Thiodiazol-Derivat wurde eine Ätherlösung i. V. eingeengt und in Methanol mit Kaliumrhodanid-Lösung versetzt. Nach 2 Stdn. filtrierte man, verjagte das Lösungsmittel i. V. und extrahierte den Rückstand mit Äther. Diese Lösung hinterließ nach Verdampfen des Äthers einen Rückstand, der mit Pikrinsäure das Pikrat des 5-Imino-4-methyl-1.2.4-thiodiazolins (III) ergab (Misch-Schmp.).

5-Imino-4-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin (IV). a) Aus 5-Amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol\*<sup>7)</sup> und Methyljodid: 5.3 g des Amins (30 mMol) wurden mit 12.8 g Methyljodid (90 mMol) und 30 ccm Methanol im Bombenrohr 10 Stdn. auf 108° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde mit Methanol herausgespült (Vorsicht beim Öffnen, tiefe Kühlung!) und auf 15 ccm eingeengt, wobei nach dem Abkühlen die Hauptmenge des gewünschten Hydrojodides auskristallisierte. Eine weitere Menge erhielt man aus dem Filtrat durch Fällen mit Äther. Insgesamt 6.5 g (66% d.Th.). Die Reinigung erfolgte unter Verwendung von Aktivkohle durch Umfällen aus Alkohol mit Äther. Farblose, feine Nadeln, Schmp. 201° (Zers.). Leicht löslich in Wasser, Aceton und Alkohol; schwer löslich in Chloroform.

$C_9H_9N_3S \cdot HJ$  (319.2) Ber. J 39.77 Gef. J 39.33

b) Aus *N*-Methyl-benzamidin: Zu einer Aufschlammung von 17.4 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat in 50 ccm Methanol wurden 4.9 g wasserfreies Kaliumrhodanid und 8.5 g *N*-Methyl-benzamidin-Hydrochlorid gegeben. Unter Rühren und Kühlung auf 0° ließ man innerhalb von 2½ Stdn. eine Lösung von 8 g Brom in 25 ccm (mit Natriumbromid gesättigtem) Methanol zutropfen, und zwar so, daß das Reaktionsgemisch immer alkalisch blieb. Die filtrierte Lösung wurde auf ⅓ ihres Volumens i. Vak. eingeengt und mit einer Lösung von 4.7 g Natriumhydrogensulfid in 400 ccm Wasser und 40 ccm Schwefelsäure (1:5) 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 200 ccm Wasser fällte man IV mit der notwendigen Menge einer wäßrigen Pikrinsäure-Lösung als Pikrat. Ausb. 8.6 g (41% d.Th.). Gelbgrüne, feine Nadeln<sup>7)</sup> vom Schmp. 192–193°.

$C_9H_9N_3S \cdot C_6H_5O_2N_3$  (420.2) Ber. N 20.00 Gef. N 19.92

Aus der Lösung des Pikrates in Aceton ließ sich mit Chlorwasserstoff und anschließender Ätherzugabe das Hydrochlorid fällen, das aus Alkohol mit Äther gereinigt wurde. Farblose, lange Nadeln vom Schmp. 220° (Zers.). Löslichkeiten wie beim Hydrojodid.

$C_9H_9N_3S \cdot HCl$  (227.7) Ber. C 47.47 H 4.43 Gef. C 47.55 H 4.41

Das freie Imino-thiodiazolin wird am schonendsten aus dem Hydrochlorid mit Silberoxyd in Methanol gewonnen. Umkristallisation aus wenig Methanol bei -70°. Die Verbindung ist ein schwachgelbliches, zähes Öl,  $n_D^{20}$ : 1.6502. Sie erstarrt bei tiefer Kühlung und bildet aus Methanol oder Äther farblose Blättchen vom Schmp. -20° bis -18°. Im Licht an der Luft tritt allmählich Verfärbung ein, schneller beim Erwärmen. Im Dunkeln und in Lösung ist die Substanz beständig. Natriumplumbit oder Quecksilberoxyd entschwefeln nicht. Nicht mischbar mit Wasser, gut löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

$C_9H_9N_3S$  (191.3) Ber. C 56.52 H 4.74 N 21.97 S 16.76  
Gef. C 56.33 H 4.96 N 21.83 S 16.81

5-Nitrosimino-4-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin (IVa): 1.5 g des Hydrochlorides von IV wurden in 30 ccm Wasser gelöst, mit 15 ccm Eisessig versetzt und in der Kälte mit einer wäßr. Lösung von 4.6 g Natriumnitrit vereinigt. Der bald auskristallisierende Niederschlag wog 1.2 g; er wurde in Chloroform gelöst und mit Petroläther ausgefällt: Gelbe Blättchen, die sich bei 178° nach 3 Sek. auf der „Bank“ zersetzen. Leicht löslich in Aceton, mäßig in Benzol, Alkohol und Chloroform. Liebermann-Probe positiv. Verd. Salzsäure hydrolysiert die Verbindung (in Aceton gelöst) nach kurzem Erhitzen.

$C_9H_9ON_4S$  (220.3) Ber. C 49.09 H 3.66 N 25.44 Gef. C 49.15 H 3.38 N 25.45

5-Methylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (X): 4.3 g 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (22 mMol)<sup>8)</sup> wurden zu einer Lösung von 6.8 g Methylamin (110 mMol) in 60 ccm Alkohol gegeben, wobei zum Auflösen gelinde erwärmt wurde. Die Lösung, aus der nach 1–2 Stdn. ein Niederschlag auszufallen begann, blieb 24 Stdn. stehen, wurde dann auf 5 ccm eingeeengt, mit 50 ccm Wasser versetzt und heiß digeriert. Nach dem Abkühlen konnte die gewünschte, fast reine Verbindung abfiltriert werden; Ausb. 93% d.Th. Farblose große Tafeln aus Methanol-Wasser vom Schmp. 157°, leicht löslich in Äther und Eisessig, weniger in Alkohol, fast unlöslich in Wasser.

$C_9H_9N_3S$  (191.3) Ber. N 21.97 S 16.76 Gef. N 22.04 S 17.22

Hydrochlorid: Aus der Ätherlösung mit Chlorwasserstoff. Die aus absol. Alkohol mit chlorwasserstoff-gesättigtem Äther umgefällten farblosen Kristalle spalteten beim Erhitzen etwa ab 70° Chlorwasserstoff ab.

$C_9H_9N_3S \cdot HCl$  (227.7) Ber. Cl 15.57 Gef. Cl 15.38

Pikrat: Gelbe Kristalle aus Alkohol vom Schmp. 143°.

$C_9H_9N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$  (420.4) Ber. N 19.99 Gef. N 19.99

5-[Methyl-nitrosamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (Xa): Aus X mit wäbr. Natriumnitrit-Lösung in Eisessig bei 0°. Schwachgelbliche Kristalle aus Ligroin vom Schmp. 154° (Zers. nach 3 Sek. auf der „Bank“). Identisch mit auf anderem Weg<sup>11)</sup> hergestelltem Material.

5-Dimethylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (VII): 1.57 g 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (8 mMol) wurden zu einer Lösung von 3.6 g Dimethylamin (40 mMol) in 30 ccm absol. Alkohol gegeben. Reaktionsverlauf, Aufarbeitung und Reinigung wie bei X. Ausb. 1.57 g (96% d.Th.), farblose Nadeln vom Schmp. 89°. Löslichkeiten ähnlich denen von X.

$C_{10}H_{11}N_3S$  (205.3) Ber. N 20.47 S 15.62 Gef. N 20.68 S 15.73

Hydrochlorid: Aus Äther mit Chlorwasserstoff. Farblose Kristalle, die bei Raumtemperatur an der Luft allmählich HCl abgeben.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot HCl$  (241.7) Ber. Cl 14.67 Gef. Cl 14.59

Pikrat: Lange, gelb-orange Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 116°. Zersetzt sich in siedendem Wasser.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$  (434.4) Ber. N 19.35 S 7.38 Gef. N 19.28 S 7.61

5-Methylimino-4-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin (VI): 1 g IV (5 mMol) wurden mit 2.2 g Methyljodid in 10 ccm Methanol 10 Stdn. im Bombenrohr auf 105° erhitzt. Aufarbeitung wie bei dem Hydrojodid von IV. Aus der methanolischen Lösung fiel zunächst ein Nebenprodukt (0.38 g) ohne Salzcharakter an. Durch wiederholtes Einengen der Methanol-Lösung und Fällen mit Äther wurde Verb. VI in mehreren Fraktionen gewonnen. Ausb. 0.8 g (47% d.Th.), farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 166° (Zers.). Leicht löslich in Wasser, Aceton und Alkohol.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot HJ$  (333.2) Ber. J 38.09 Gef. J 37.92

Die freie Base wurde aus dem Hydrojodid wie bei IV gewonnen. Gelbliches Öl,  $n_D^{20}$ : 1.6156, das bei tiefer Temperatur erstarrt und aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. –18° bis –15° liefert.

$C_{10}H_{11}N_3S$  (205.3) Ber. N 20.47 S 15.62 Gef. N 20.50 S 15.38

Pikrat: Aus dem Hydrojodid in wäbr. Lösung. Gelbe Stäbchen vom Schmp. 161°.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot C_6H_3O_7N_3$  (434.4) Ber. S 7.38 Gef. S 7.72

5-Methylimino-2-methyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazolin (VIII): 2.4 g X wurden mit 5.4 g Methyljodid und 20 ccm Methanol 10 Stdn. im Bombenrohr auf 105° erhitzt. Die auf 10 ccm eingeeengte Methanol-Lösung schied bei Zusatz von 80 ccm Äther 1.7 g (40% d.Th.) der Verb. VIII als Hydrojodid ab. Das Filtrat gab nach Einengen auf 5 ccm und Zusatz von 150 ccm Äther 1.3 g (31%) des Hydrojodides von VI. Die weitere Fällung mit Äther lieferte nur dunkelrote, ölige Zersetzungsprodukte. Reinigung durch fraktionierte Fällung aus Alkohol mit Äther und Umkristallisieren aus sehr wenig Wasser. – Farblose, lange Nadeln vom Schmp. 178° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot HJ$  (333.2) Ber. J 38.09 Gef. J 38.19

Die freie Base wurde aus dem Hydrojodid analog IV in stufenförmigen, farblosen Pyramiden vom Schmp. 50° gewonnen. Leicht löslich in Aceton und Methanol, mäßig in Petroläther, fast unlöslich in Wasser. Die Verbindung ist bei Raumtemperatur beständig.

$C_{10}H_{11}N_3S$  (205.3) Ber. N 20.47 S 15.62 Gef. N 20.22 S 15.71

Pikrat: Aus dem Hydrojodid in wäßriger Lösung. Gelbe Stäbchen vom Schmp. 182°.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$  (434.4) Ber. N 19.35 Gef. N 19.59

Absorptionsspektren: 0,0001 m wäbr. (Abbild. 1) bzw. methanol. Lösungen (Abbild. 2) wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer gemessen.

## 11. Hans Beyer und Ulrich Schultz: Über Thiazole, XVIII. Mitteil.\*): Über die Synthese von 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-thiazolen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 4. November 1953)

Es wird die Darstellung des 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-4-phenyl-thiazols beschrieben.

Aus der Literatur sind zahlreiche Verbindungen bekannt, bei denen der Einbau einer Zuckerkette in heterocyclische Ringsysteme in der Weise erfolgte, daß ein, zwei oder auch drei Kohlenstoffatome des Zuckermoleküls dem Heterocyclus angehören. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf das kürzlich erschienene Referat „Heterocyclische Verbindungen aus Zuckern“ von H. Vogel<sup>1)</sup>. Danach und nach unserer Kenntnis ist es bisher nicht gelungen, einfache Zucker in den Thiazolkern einzubauen. Lediglich in einem Fall war es durch Kondensation von einfachen Zuckern mit Cystein möglich, zu Zuckerabkömmlingen der Thiazolidin-carbonsäure (4)<sup>2)</sup> zu kommen.

Für die von uns geplanten Untersuchungen war die Arbeit von C. Neuberg und H. Wolff<sup>3)</sup> von Interesse, wonach bei der Einwirkung von Phenyl- bzw. Allyl-senföl auf *d*-Glucosamin in glatter Reaktion 1-Phenyl (bzw. Allyl)-2-mercapto-4-[*d*-arabo-tetraoxybutyl]-imidazol entsteht. Als Zwischenprodukt bildet sich hierbei *N*-[Anilino-thioformyl]-[bzw. *N*-(Allylamino-thioformyl)]-*d*-glucosamin, das anschließend unter Wasseraustritt in das Imidazolderivat übergeht. Demnach reagiert bei gleichzeitiger Anwesenheit einer Sulfhydryl- und einer sekundären Aminogruppe bevorzugt die letztere. Würde sich die SH-Gruppe an der Wasserabspaltung beteiligen, so müßte ein Thiazolylzucker entstehen, in dem die C-Atome 1 und 2 des Glucosemoleküls dem Thiazolring angehören. Eine derartige Kondensation ließ sich bisher nicht realisieren. Ein weiteres Beispiel dafür, daß das lactolische Hydroxyl des Zuckers vornehmlich mit einer Aminogruppe reagiert, ist die Bildung des *d*-Glucose-thioharnstoffs<sup>4)</sup> aus der *d*-Glucose und Thioharnstoff in Gegenwart von Salzsäure.

Um zu durch Zucker-Reste substituierten Thiazol-Derivaten zu gelangen, haben wir zunächst die Einwirkung von Thioharnstoff auf Acetobromglucose genauer untersucht und dabei festgestellt, daß der Reaktionsablauf weitgehend von den Versuchsbedingungen abhängt. Diese Umsetzung wurde be-

\*) XVII. Mitteil.: H. Beyer u. W. Schindler, Chem. Ber. **86**, 1410 [1953]; vergl. U. Schultz, Diplomarbeit Greifswald 1952.

<sup>1)</sup> Österr. Chem.-Ztg. **53**, 201 [1952].

<sup>2)</sup> M. P. Schubert, J. biol. Chemistry **130**, 601 [1939]; (C. 1940 I, 1198); G. Ågren, Enzymologia [Den Haag] **9**, 321 [1941].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3840 [1901].

<sup>4)</sup> B. Helferich u. W. Kosche, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 71 [1926].