

129. Hans-Bodo König, Werner Siefken und Hans A. Offe: Schwefelhaltige Derivate von Pyridincarbonsäuren und davon abgeleitete Verbindungen

[Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
Wuppertal-Elberfeld und Leverkusen]

(Eingegangen am 20. März 1954)

Zum Vergleich mit Isonicotinsäure-hydrazid (INH) und daraus dargestellten Hydrazonen sowie mit Thiosemicarbazonen werden Thioisonicotinsäure-hydrazid (Thio-INH) und daraus weiter Hydrazone dargestellt. Thio-INH entsteht durch Umsetzung von dithioisonicotinsäurem Kalium mit Hydrazinhydrat, mit Ammoniak entsteht Thioisonicotinsäure-amid, mit Hydroxylamin die Thiohydroxamsäure; mit Aminen entstehen substituierte Amide. Die Entschwefelung der Amide liefert Anile, die mit Thiosemicarbazid Pyridinaldehyd-thiosemicarbazon geben, das auch aus Trichlormethylpyridin und Thiosemicarbazid gewonnen werden kann. Die Einwirkung von Phosgen bzw. Thiophosgen auf INH liefert Oxy- bzw. Mercapto-pyridyl-oxdiazole. Aus INH und Thio-INH entstehen mit Schwefelkohlenstoff die letzteren bzw. Mercapto-pyridyl-thiodiazole. Weitere Umsetzungen von INH, Thio-INH und ihren Schwefelderivaten werden beschrieben.

Durch R. Behnisch, F. Mietzsch, H. Schmidt und G. Domagk¹⁾ war erstmalig gezeigt worden, daß den Thiosemicarbazonen vornehmlich cyclischer Oxoverbindungen eine hohe tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro und in vivo zukommt. Bei der sorgsam vergleichenden Durcharbeitung des Gebiets wurde von denselben Autoren gefunden, daß Semicarbazone diese Eigenschaft nicht besitzen, obwohl Semicarbazone wie V und Thiosemicarbazone wie VI Derivate zweier nahe verwandter Hydrazide sind, des Hydrazids der Aminoameisensäure (I) bzw. der Amino-thioameisensäure (II).

Um so mehr überraschte es, als bei anderen Carbonsäurehydraziden und -hydrazonen, die keinen Schwefel enthielten, ebenfalls gute tuberkulostatische Wirksamkeiten auftraten^{2, 3, 4)}. Unter diesen übertrifft beispielsweise das Isonicotinsäure-hydrazid (INH = III)^{2, 4-6)} und seine Hydrazone⁴⁻⁷⁾ nicht nur PAS, Streptomycin und Dihydrostreptomycin, sondern auch die besten Thiosemicarbazone. Es war deshalb naheliegend, im INH und seinen Hydrazonen den Sauerstoff der Carbohydrazidgruppe durch Schwefel zu ersetzen, um so möglicherweise zu noch besserer oder umfassenderer Wirkung zu gelangen.

¹⁾ Naturwissenschaften **33**, 315 [1946].

²⁾ H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Naturwissenschaften **39**, 118 [1952].

³⁾ H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Z. Naturforsch. **7b**, 446 [1952].

⁴⁾ H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Z. Naturforsch. **7b**, 463 [1952].

⁵⁾ H. H. Fox, Amer. Pat. 2596069 C. A. **46**, 7294a [1952]; Science [Washington] **118**, 497 [1953].

⁶⁾ J. Bernstein, W. A. Lott, B. A. Steinberg u. H. L. Yale, Amer. Rev. Tubercul. **65**, 357 [1952].

⁷⁾ G. Cavallini, E. Massarani, F. Marzucchi u. F. Ravenna, Farmaco [Pavia] **7**, 3 [1952]; Atti Soc. Lomb. Sci. Med. Biol. **1952**, 161.

	Wirksamkeit*)		Wirksamkeit
I $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$ $\text{O}=\text{C}$	keine	V $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}$ -  -R $\text{O}=\text{C}$	keine
II $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$ $\text{S}=\text{C}$	geringe	VI $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}$ -  -R $\text{S}=\text{C}$	gute
III  - $\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$ $\text{O}=\text{C}$	sehr gute	VII  - $\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}$ -  -R $\text{O}=\text{C}$	sehr gute
IV  - $\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$ $\text{S}=\text{C}$	mittlere	VIII  - $\text{C}\cdot\text{NH}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}$ -  -R $\text{S}=\text{C}$	gute

Die Herstellung solcher Verbindungen wie IV und VIII war auch deswegen interessant, weil INH thiosemicarbazon-resistente Tuberkelbazillen hemmt und umgekehrt INH-resistente von Thiosemicarbazonen gehemmt werden.

Zur Gewinnung des Thio-INH (IV) gingen wir von γ -Picolin aus, das zunächst zum γ -Trichlormethyl-pyridin⁹⁾ (IX) chloriert wurde. Die Umsetzung des Trichlorderivates IX mit Sulfiden wie Kaliumhydrogensulfid führt zur Dithioisonicotinsäure bzw. ihrem Kaliumsalz (X)⁹⁾.

Dieses leicht zugängliche dithioisonicotinsäure Kalium (X) ist vielfacher interessanter Umsetzungen fähig. Mit Hydrazinhydrat in alkalischem Milieu liefert es das gesuchte Thio-INH (IV), daneben das von F. H. McMillan¹⁰⁾ bei dem Versuch, IV aus XIVa herzustellen, gewonnene Di- γ -pyridyl-thio-diazol XII, dessen Bildung über das Bis-[thio-isonicotinoyl]-hydrazin (XI) leicht verständlich ist. Mit Hydroxylamin läßt sich X zu der γ -Pyridyl-thiohydroxamsäure XIII umsetzen. Ebenso liefert X mit Ammoniak das Thioisonicotinsäure-amid (XIV a)¹¹⁾, mit primären und sekundären, aliphatischen, alicyclischen, arylaliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aminen die entsprechenden Amide (XIV, b-f).

Eine bemerkenswerte Sonderstellung nehmen die substituierten Hydrazine bei der Umsetzung mit X ein. Sowohl Phenylhydrazin als auch Thiosemicarbazid können zunächst oder gleichzeitig mit der Umsetzung reduzierend wirken, so daß als Endprodukte der Reaktion das Phenylhydrazon XV a bzw. Thiosemicarbazon XV b des γ -Pyridinaldehyds gefaßt werden. Dies ist besonders der Fall, wenn man in alkoholischer Lösung arbeitet. Nimmt man die

*) Die Prüfung auf Wirksamkeit verdanken wir Herrn Prof. G. Domagk, Wuppertal-Elberfeld. Über Einzelheiten der Prüfungsergebnisse wird zu gegebener Zeit an anderem Ort zu berichten sein.

⁹⁾ Analog der Chlorierung des α -Picolins durch P. Dyson u. D. L. Hammick, J. chem. Soc. [London] 1939, 781.

⁹⁾ Analog der Umsetzung von Benzotrichlorid durch Engelhardt u. Latschinoff, Z. Chemie 1868, 456 (Beilsteins Hdbch., IV. Aufl., Bd. IX, S. 427).

¹⁰⁾ F. H. McMillan, F. Leonard, R. J. Meltzer u. J. King, J. Amer. pharmac. Assoc. 42, 457 [1953]. ¹¹⁾ Vergl. l. c.¹⁰⁾ u. F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G., Basel, Österr. Pat. 175 258.

Umsetzung von Thiosemicarbazid mit X dagegen in wäßrig-carbonatalkalischem Milieu vor, so erfolgt unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff in normaler Weise Bildung eines mit dem Thioisonicotinsäure-Rest acylierten Thiosemicarbazids (XVI).

XVI erleidet beim kurzen Erhitzen auf 260–270° Ringschluß unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff zum 2-Amino-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-thiodiazol (XVII).

Verwendet man bei der Umsetzung mit X an Stelle des Thiosemicarbazids das Thiocarbydrazid, $H_2N \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot NH_2$, in wäßrig-carbonatalkalischer Lösung, so tritt normale Thiohydrazidbildung ein, der offenbar sogleich ein Ringschluß zu einem Produkt der mutmaßlichen Konstitution XVIIIa oder XVIIIb folgt.

Das Thiosemicarbazon XVb ist auf noch kürzerem Wege durch Umsetzung des γ -Trichlormethyl-pyridins (IX)¹²⁾ mit überschüssigem Thiosemicarbazid in Pyridin gut zugänglich, wobei ein Teil des angewandten Thiosemicarbazids offenbar als Reduktionsmittel wirkt.

Von den Umsetzungsprodukten der Verbindung X wirkt IV an INH-sensiblen Stämmen tuberkulostatisch*, nicht aber an INH-resistenten. Diese Wirksamkeit wird von der seiner Hydrzone (VIIIa–d), z. B. desjenigen der Brenztraubensäure, übertroffen*. Dagegen ist das Thioamid XIVa, wie inzwischen auch von anderer Seite¹³⁾ festgestellt wurde, gegen INH-resistente Stämme etwas wirksam.

Das Thiosemicarbazon des γ -Pyridylaldehyds (XVb)¹⁴⁾, dessen Wirksamkeit seit langem bekannt war, ist weiterhin auf eine neuartige Weise zugänglich geworden. Ausgehend von den Amidien der Thioisonicotinsäure, beispielsweise XIVf, läßt sich dieses Thiosemicarbazid auch noch so gewinnen, daß man mit Aluminium oder aluminiumhaltigen Legierungen den Schwefel reduktiv entfernt und die entstehenden Schiffchen Basen (wie XVc) in Gegenwart von Thiosemicarbazid mit Säure spaltet.

Die gleiche Reaktionsfolge gelingt mit den entsprechenden Derivaten der Thiopicolinsäure¹⁵⁾. Bei diesen Reduktionen kommt es auf sorgfältige Auswahl der Reduktionsmittel und Bedingungen an, da sonst die entschwefelnde Hydrierung zu substituierten Amino-methyl-pyridin-Derivaten (wie XIX a–c) führt. Diese Amine besitzen ebenfalls pharmakologisches Interesse.

Bei unseren Versuchen, in das Molekül des INH Schwefel einzuführen, schien auch die Umsetzung des fertig gebildeten INH-Moleküls mit Schwefelverbindungen zur Gewinnung pharmazeutisch interessanter Verbindungen geeignet. Ebenso wie sich aus INH mit Phosgen das Oxy-pyridyl-oxdiazol XX bildet, liefert die Umsetzung von Thiophosgen mit INH ein Mercapto-pyridyl-oxdiazol (XXI). Dieses Produkt läßt sich auch so gewinnen, daß man INH mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Kaliumcarbonat zum isonicotinoyl-

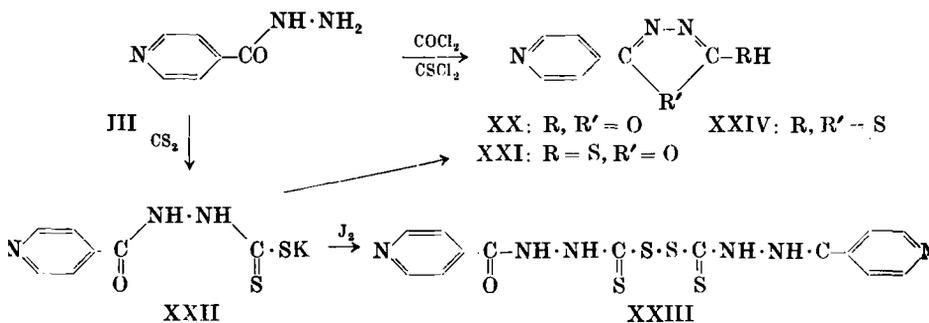
¹²⁾ B. R. Brown, D. L. Hammick u. B. H. Thewlis, J. chem. Soc. [London] 1951, 1145.

¹³⁾ Chem. Engng. News 31, 3862 [1953]; Drug Trade News 28, Nr. 19, S. 59; vergl. Österr. Pat. 175258¹¹⁾.

¹⁴⁾ R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Dtsch. Bds.-Pat.Anm. p 14595 D12 vom 1. 10. 48; H. H. Fox, J. org. Chemistry 17, 555 [1952]; und Science [Washington] 118, 501 [1953]; Chem. Engng. News 29, 3963 [1951].

¹⁵⁾ B. Emmert u. M. Groll. Chem. Ber. 86, 208 [1953].

dithiocarbazinsäuren Kalium (XXII) umsetzt, das auf verschiedene Weise in XXI übergeführt werden kann. Einmal gelingt die Umsetzung durch Einwirkung von Bleiacetat, zum anderen durch mehrstündiges Kochen in wäßriger, carbonatalkalischer Lösung. Behandelt man aber XXII mit Jod in Alkohol, so wird es zum entsprechenden Disulfid (XXIII) oxydiert.



Analog der Darstellung des Mercapto-oxidiazols (XXI) durch Umsetzung von INH mit Schwefelkohlenstoff und anschließenden Ringschluß erhält man aus Thio-INH das entsprechende Mercapto-thiodiazol (XXIV). Bei dieser Reaktion wurde die der Verbindung XXII entsprechende Zwischenstufe nicht gefaßt, da spontan Ringschluß erfolgte.

Beschreibung der Versuche

Dithioisonicotinsaures Kalium (X): Die Lösung von 80 g metallischem Kalium in 1.5 l Methanol wird zur Hälfte mit Schwefelwasserstoff gesättigt, dann werden beide Lösungen wieder vereinigt und die Lösung von 100 g γ -Trichlormethylpyridin in 150 ccm Methanol so langsam zulaufen gelassen, daß die Temperatur nicht über 60° steigt. Dann läßt man die Lösung 20 Stdn. bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehen, saugt das ausgeschiedene Kaliumchlorid ab, dampft die Mutterlauge im schwachen Vak. auf ein kleines Volumen ein, saugt evtl. nochmals von etwas Kaliumchlorid ab und fällt dann das dithioisonicotinsaure Kalium mit viel Äther aus. Rohausb. 74 g. Zur Reinigung werden je 84 g Rohprodukt in 240 ccm Methanol kalt gelöst, und nach Filtration von etwas Kaliumchlorid mit 1.5 l Äther wieder ausgefällt. Dunkelrotbraune Nadeln, Ausb. 52 g (53% d.Th.); Schmp. 270° (Zers.).



Thioisonicotinsäure-hydrazid (IV): Eine Mischung von 20 g dithioisonicotinsaurem Kalium, 80 ccm 10-proz. wäßr. Hydrazinhydrat-Lösung, 21.5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 220 ccm Wasser wird 8.5 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird i.Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand i.Vak.-Exsiccator über Schwefelsäure weitestgehend vom überschüss. Hydrazinhydrat befreit, dann wieder in der gerade nötigen Menge Wasser gelöst, die Lösung mit Salzsäure auf p_{H} 4.5 gebracht, klar filtriert und i.Vak. wieder zur Trockne gedampft. Der gepulverte Rückstand wird dann 3mal mit je 80 ccm absol. Alkohol ausgekocht, heiß vom Ungelösten abgesaugt und die vereinigten Filtrate im schwachen Vak. stark eingengt. Meist erscheinen dabei zuerst farblose Nadeln (Hydrazinhydrochlorid), von denen abgesaugt wird, bevor die Kristallisation des Thiohydrazids in braunen Drusen einsetzt. Ausb. 11.2 g (70% d.Th.); Schmp. 134° (Zers.). Zur Reinigung löst man in 60° warmem absol. Alkohol, gibt nach dem Abkühlen etwa die gleiche Menge Äther zu, bringt durch Anreiben die Ausscheidung

von etwas Hydrazin-hydrochlorid in Gang, saugt davon ab, und dampft die Mutterlauge dann auf dem Wasserbad, zum Schluß im schwachen Vak., stark ein, wobei man die Ausscheidung des Thiohydrazids durch Zugeben von etwas Ligroin vervollständigen kann.

$C_6H_7N_3S$ (153.2) Ber. C 47.04 H 4.61 Gef. C 47.07 H 5.10

2.5-Di- $[\gamma$ -pyridyl]-1.3.4-thiodiazol (XII): 194 Gew.-Tle. dithioisonicotinsaures Kalium werden in 1000 Vol.-Tln. Alkohol gelöst, die 100 Gew.-Tle. Hydrazinhydrat enthalten. Die Lösung wird einige Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sie sich braunschwarz verfärbt und Kristalle des 2.5-Di- $[\gamma$ -pyridyl]-1.3.4-thiodiazols abzuschleiden beginnt. Nach dem Einengen und Abkühlen werden die Kristalle durch Absaugen gewonnen und aus Alkohol und Wasser unter Zusatz von Aktivkohle mehrmals umkristallisiert. Ausb. 51% d.Th.; Schmp. 242°.

$C_{12}H_8N_4S$ (240.3) Ber. N 23.32 S 13.34 Gef. N 23.15 S 12.99

Thioisonicotinoyl-hydrazon des *p*-Acetaminobenzaldehyds (VIIIa): 5 g Thioisonicotinsäure-hydrazid in 500 ccm 60-proz. Alkohol werden mit einer Lösung von 5.3 g *p*-Acetylaldehyd in 100 ccm Alkohol vermischt über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle lassen sich aus Alkohol umkristallisieren. Schmp. 197–198° (Zers.), nach Erstarren Schmp. 290°.

$C_{15}H_{14}ON_4S$ (298.4) Ber. C 60.40 H 4.69 S 10.74 Gef. C 59.93 H 4.86 S 10.53

Thioisonicotinoyl-hydrazon der Brenztraubensäure (VIIIb): Zu einer Lösung von 5 g Thioisonicotinsäure-hydrazid in 500 ccm 60-proz. Alkohol werden 2.9 g Brenztraubensäure gegeben. Der nach einigem Stehenlassen ausgefallene Niederschlag wird mit heißem Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. ab 240° (Zers.).

$C_9H_5O_2N_2S$ (223.2) Ber. C 48.43 H 4.04 Gef. C 48.53 H 4.38

Thioisonicotinoyl-hydrazon des Salicylaldehyds (VIIIc): 153 Gew.-Tle. Thioisonicotinsäure-hydrazid in 3000 Vol.-Tln. heißem Methanol gelöst, werden mit 122 Gew.-Tln. Salicylaldehyd versetzt. Die Lösung scheidet alsbald in nahezu quantitativer Ausbeute das Thioisonicotinoyl-hydrazon des Salicylaldehyds in Form von orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 245° ab (unkorr., Kofler-Bank).

Thioisonicotinoyl-mono-hydrazon-hydrochlorid des *p*-Benzochinons (VIIId): Die Mischungen von 6 g Thioisonicotinsäure-hydrazid mit 100 ccm Methanol und von 4.4 g Chinon mit 40 ccm 1*n* HCl werden auf 0° abgekühlt, dann zusammengegeben und 20 Stdn. im Eisschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen schwarz-violetten Kristalle des Hydrochlorids werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus viel Methanol umkristallisiert. Ausb. 5 g; Schmp. 272° (Zers., Kofler-Bank, korr.).

$C_{12}H_9ON_3S \cdot HCl$ (279.7) Ber. C 51.52 H 3.60 N 15.02 S 11.46

Gef. C 51.56 H 3.80 N 15.76 S 11.43

γ -Pyridyl-thio-hydroxamsäure (XIII): Eine Mischung von 78 g dithioisonicotinsäurem Kalium, 42 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 124 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 500 ccm Wasser wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 10-proz. Salzsäure auf p_H 8.0 gebracht, vom ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert, das Filtrat auf p_H 4.0–5.5 angesäuert und der braungelbe Niederschlag abgesaugt. Rohausb. 45 g. Zur Reinigung wird zweimal in der gerade nötigen Menge 1*n* NaOH kalt gelöst, von Ungelöstem evtl. unter Zusatz von etwas Kohle abfiltriert, das Filtrat mit 10-proz. Salzsäure auf p_H 4–5.5 gebracht und wieder abgesaugt; Schmp. etwa 180° (Zers., Kofler-Bank).

$C_6H_6ON_2S$ (154.2) Ber. N 18.17 S 20.79 Gef. N 18.05 S 20.78

Thioisonicotinsäure-amid (XIVa): 20 g dithioisonicotinsaures Kalium und 30 ccm flüssiges Ammoniak werden in einem Autoklaven 3 Stdn. auf 100°, dann 15 Stdn. auf 20°, dann wieder 6 Stdn. auf 100° erhitzt, nach dem Erkalten das überschüss. Ammoniak abgedampft, der Rückstand mit 50 ccm Methanol angerührt, in Eis gekühlt, der ungelöst gebliebene Teil abgesaugt (Rohausb. 8 g) und zweimal aus siedendem Wasser umkristallisiert; Schmp. 210° (Zers., Kofler-Bank).

$C_6H_6N_2S$ (138.2) Ber. N 20.27 S 23.20 Gef. N 20.12 S 22.92

Thioisonicotinsäure-*N*-benzylamid (XIVb): 19.4 g dithioisonicotinsaures Kalium, 10.7 g Benzylamin und 70 ccm Wasser werden 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das aus der siedenden Lösung abgeschiedene dunkle, schwere Öl erstarrt in Eis zu einem festen Kuchen; dieser wird zerkleinert, mit Wasser gewaschen, in 180 ccm 0.75*n*-HCl kalt gelöst, von Ungelöstem abfiltriert, das Filtrat mit 1*n*-NaOH neutralisiert und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. In gleicher Weise wird noch zweimal umgefällt, dann gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 18.5 g (81% d.Th.); Schmp. 134° (Kofler-Bank).

$C_{13}H_{12}N_2S$ (228.3) Ber. N 12.27 S 14.04 Gef. N 12.24 S 13.84

Thioisonicotinsäure-cyclohexylamid (XIVc): 194 Gew.-Tle. dithioisonicotinsaures Kalium werden in einer Lösung von 138 Gew.-Tln. Kaliumcarbonat in 500 Vol.-Tln. Wasser bei 100° gelöst und mit 99 Gew.-Tln. Cyclohexylamin versetzt. Die Mischung wird auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 2½ Stdn. beginnen große braune Kristalle sich abzuschneiden. Nach 4stdg. Erwärmen wird der Ansatz langsam gekühlt und abgesaugt. Ausb. 175 Gew.-Tle. Thioisonicotinsäure-cyclohexylamid vom Schmp. 174° (80% d.Th.), die man durch Extraktion mit Wasser und Umkristallisieren aus Methanol von färbenden Verunreinigungen befreien kann. Hellgelbe Nadeln aus Methanol vom Schmp. 174° (Kofler-Bank).

$C_{12}H_{16}N_2S$ (220.3) Ber. N 12.72 S 14.54 Gef. N 12.87 S 14.68

Thioisonicotinsäure-*n*-butylamid (XIVd): 97 g Gew.-Tle. dithioisonicotinsaures Kalium werden in 250 Vol.-Tln. siedendem Wasser gelöst und mit 70 Gew.-Tln. Kaliumcarbonat und 70 Gew.-Tln. *n*-Butylamin 18 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 10 Gew.-Tln. Ätzkali versetzt und mit Äther extrahiert. Bei langsamem Verdunsten des Äthers scheidet sich das Thioisonicotinsäure-*n*-butylamid in großen gelben Kristallen ab (Ausb. 75% d.Th.), die aus siedendem Wasser oder Äther/Benzin zur weiteren Reinigung umkristallisiert werden können. Schmp. 80°.

$C_{10}H_{14}N_2S$ (194.3) Ber. C 61.86 H 7.26 N 14.43 S 16.49
Gef. C 61.78 H 7.22 N 14.61 S 16.27

Thioisonicotinsäure-piperidid (XIVe): 194 Gew.-Tle. dithioisonicotinsaures Kalium werden in 700 Vol.-Tln. siedendem Wasser mit 170 Gew.-Tln. Piperidin 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit hat sich die Flüssigkeit in zwei Schichten getrennt, deren untere ölige nach dem Abkühlen auf 0° kristallisiert. Durch Umlösen aus Salzsäure und Natronlauge erhält man gelbliche Nadeln des Thioisonicotinsäure-piperidids vom Schmp. 117° in guter Ausbeute.

$C_{11}H_{14}N_2S$ (206.3) Ber. N 13.58 S 15.54 Gef. N 13.70 S 15.40

Thioisonicotinsäure-anilid (XIVf): 24 Gew.-Tle. dithioisonicotinsaures Kalium, in 300 Vol.-Tln. siedendem Alkohol gelöst, werden mit einer Lösung von 15 Gew.-Tln. Anilinhydrochlorid in 300 Vol.-Tln. Alkohol vermischt. Dabei hellt sich die anfangs tiefrote Lösung des dithioisonicotinsauren Kaliums zum hellen Gelbrot auf. Die Lösung wird sofort heiß filtriert, mit 50 Vol.-Tln. 20-proz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und 12 Stdn. in der Weise erhitzt, daß in dieser Zeit der Alkohol gleichmäßig abdestilliert und die Lösung die letzten 3 Stdn. 100° warm ist. Sodann wird mit 200 Vol.-Tln. 3*n*-KOH versetzt, ausgeäthert und die wäbr. Lösung mit Salzsäure auf pH 6 gebracht. Der ausfallende Niederschlag wird sofort abfiltriert und aus Alkohol, Benzol und aus Methanol umkristallisiert. Das Thioisonicotinsäure-anilid kristallisiert in orangefarbenen Prismen, Schmp. und Misch-Schmp. 179°.

γ -Pyridinaldehyd-phenylhydrazon (XVa): 10 g dithioisonicotinsaures Kalium und 11 g Phenylhydrazin werden in 150 ccm absol. Alkohol unter Rückfluß 10 Stdn. gekocht, dann in Eiswasser abgekühlt, ausgeschiedenes anorganisches Material (3.2 g) abgesaugt, die Mutterlauge i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 100 ccm Wasser angerührt und der sich dabei bildende braune kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausb. 4.4 g (46% d.Th.); Schmp. 168–173°. Die Substanz wurde durch Mischprobe mit aus γ -Pyridinaldehyd hergestelltem Phenylhydrazon identifiziert.

γ -Pyridinaldehyd-thiosemicarbazon (XVb): 25 g dithioisonicotinsäures Kalium, 25 g Thiosemicarbazid und 200 ccm absol. Alkohol werden 17 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen; der dann ausgefallene Niederschlag abgesaugt (Nd. 1 = 26 g), die Mutterlauge im schwachen Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand in 150 ccm Wasser kalt gelöst, die Lösung in Eiswasser abgekühlt und der sich dann ausscheidende Niederschlag abgesaugt (Nd. 2 = 2 g). Nd. 1 und 2 werden in verd. Lauge gelöst, von Ungelöstem abfiltriert und die Filtrate mit verd. Säure auf p_H 6 gebracht. Die dann ausfallenden Niederschläge werden abgesaugt und getrocknet (zusammen 3.5 g). Die aus siedendem Methanol umkristallisierte Substanz schmilzt unter Zers. von etwa 240° ab (Kofler-Bank).

$C_7H_8N_4S$ (180.2) Ber. C 46.65 H 4.48 N 31.09 S 17.79

Gef. C 46.64 H 4.60 N 31.07 S 17.61

19.6 g γ -Trichlormethyl-pyridin, 18 g Thiosemicarbazid und 100 ccm Pyridin werden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, in Eiswasser gekühlt, der ausgefallene hellbraune Niederschlag abgesaugt und zweimal gut mit Wasser gewaschen (Rohausb. 12.2 g). Zur Reinigung wird die Substanz in 7-proz. Natronlauge kalt gelöst, die Lösung filtriert, das Filtrat mit 10-proz. Salzsäure unter Eiskühlung auf p_H 5.4–5.6 gebracht, der dabei ausfallende feine Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 10.7 g (60% d.Th.). Dann wird aus siedendem Methanol umkristallisiert. Schmp. unter Zers. ab etwa 240° (Kofler-Bank).

$C_7H_8N_4S$ (180.2) Ber. C 46.65 H 4.48 N 31.09 S 17.79

Gef. C 46.63 H 4.50 N 30.71 S 17.71

Die Konstitution der Substanz wurde außer durch die Mischprobe durch Vergleich des UV-Spektrums mit einer aus Isonicotinsäure-phenylsulfonylhydrazid¹⁶⁾ dargestellten Substanz sichergestellt.

Pyridin- γ -aldehyd-anil und -thiosemicarbazon (XVc u. XVb): 64 Gew.-Tle. Thioisonicotinsäure-anilid werden in 200 Vol.-Tln. 5*n*KOH warm gelöst. Die Lösung wird filtriert, mit 20 Vol.-Tln. Wasser verdünnt und mit 400 Vol.-Tln. Benzol überschieht. Unter ständigem Rühren wird die Mischung nach und nach mit 20 Gew.-Tln. einer feingemahlten Legierung von Aluminium, Nickel und Kupfer versetzt und die Temperatur dabei auf 40–60° gehalten. Sobald nach dem Eintragen der letzten Legierungsmenge die heftige Wasserstoffentwicklung aufgehört hat, trennt man das Benzol ab, wäscht die vereinigten Benzolextrakte mit wenig Wasser und destilliert das Benzol ab. Der Rückstand enthält das Pyridin- γ -aldehyd-anil.

Zur Herstellung des Pyridin- γ -aldehyd-thiosemicarbazons wird der Rückstand in 400 Vol.-Tln. *n*/1HCl aufgenommen, kurz auf 90° erwärmt, mit einer Lösung von 20 Gew.-Tln. Thiosemicarbazid in 200 Vol.-Tln. siedendem Wasser einige Zeit auf 90 bis 100° erhitzt, gekühlt und mit 400 Vol.-Tln. *n*/1NaOH gefällt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 32 Gew.-Tle. Pyridin- γ -aldehyd-thiosemicarbazon.

*N*₁-Thioisonicotinoyl-thiosemicarbazid (XVI): 30 g dithioisonicotinsäures Kalium, 30 g Thiosemicarbazid, 18 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 900 ccm Wasser werden 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure auf p_H 7–8 eingestellt und der ausfallende gelbe krist. Niederschlag nach dem Absaugen mit Wasser gut gewaschen und im Exsiccator bei Raumtemperatur über Natriumhydroxyd solange getrocknet, bis die Substanz Neigung zeigt, sich rötlich zu färben (Beginn der Abspaltung von Kristallwasser). Rohausb. 27 g. Zur Reinigung werden je 12 g Rohprodukt in 80 ccm 50° warmem Dimethylformamid gelöst und dann mit etwa dem gleichen Vol. Wasser wieder gefällt. Schmp. 215° (Zers.).

$C_7H_8N_4S_2 \cdot 2H_2O$ (248.3) Ber. N 22.56 Gef. N 22.27

2-Amino-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-thiodiazol (XVII): 23.5 g Substanz XVI werden in einem Kolben in ein auf 200° vorgeheiztes Bad getaucht, die Temperatur innerhalb von 2–3 Min. auf 260–270° gesteigert und dort 10 Min. belassen, bis eine nur

¹⁶⁾ H. H. Fox, J. org. Chemistry 17, 555 [1952].

noch wenig schäumende Schmelze vorliegt. Die erstarrte Schmelze wird gepulvert, in der Kälte mit 10-proz. Kaliumcarbonatlösung behandelt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, zur Reinigung in Dimethylformamid von etwa 100° gelöst und nach dem Abkühlen mit dem zweifachen Vol. Wasser verdünnt. Ausb. 8.2 g (47% d.Th.); Schmp. 246° (Kofler-Bank).

$C_7H_6N_4S$ (178.2) Ber. N 31.44 S 17.99 Gef. N 31.58 S 17.62

3-Mercapto-4-amino-5-[γ -pyridyl]-1.2.4-triazol bzw. 3-Mercapto-6-[γ -pyridyl]-1.2-dihydro-1.2.4.5-tetrazin (XVIIa bzw. XVIIb): 10 g dithioisonicotinsäures Kalium, 6.8 g Thiocarbonylhydrazid, 6 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) und 300 ccm Wasser werden 6.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird von wenigen amorphen Flocken abfiltriert, das Filtrat mit 10-proz. Salzsäure neutralisiert, in Eis abgekühlt, der ausgefallene rötlich-weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, dann in ca. 1 l siedendem absol. Alkohol gelöst, heiß filtriert, das Filtrat im schwachen Vak. auf ca. $\frac{1}{4}$ seines Vol. eingengt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Rohausb. 5.2 g. Zur Reinigung wird in 1n NaOH gelöst und dann mit 1n HCl gefällt. Schmp. unter Zers. ab etwa 210° (wieder festwerdend, neuer Schmp. 248 bis 252°) (Kofler-Bank).

$C_7H_7N_3S$ (193.2) Ber. C 43.51 H 3.65 S 16.59 Gef. C 43.95 H 3.89 S 16.71

γ -Phenylaminomethyl-pyridin (XIXa): 64 Gew.-Tle. Thioisonicotinsäure-anilid werden in 200 Vol.-Tln. 5n Kalilauge warm gelöst und unter Rühren anteilweise mit 60 Gew.-Tln. einer feingemahlten Legierung aus Nickel und Aluminium (1:1) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion hat sich das Amin in Tropfen abgesetzt; es wird mit 200 Vol.-Tln. Benzol extrahiert und nach dem Abdestillieren des Benzols aus Wasser umkristallisiert. Die schwach gelbstichigen Kristalle des γ -Phenylaminomethyl-pyridins zeigen den Schmp. 102°. Ausb. 63.5% d.Theorie.

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.15 H 6.51 Gef. C 77.78 H 6.52

γ -[(4-Methoxy-phenyl)-aminomethyl]-pyridin (XIXb): 60 Gew.-Tle. Thioisonicotinsäure-*p*-anisidid vom Schmp. 169° werden in 400 Vol.-Tln. 5n KOH gelöst. Diese Lösung wird mit 400 Vol.-Tln. Benzol überschichtet und bei 50° mit 10 Gew.-Tln. Aluminium (in feinen Flittern) portionsweise versetzt. $\frac{1}{2}$ Stde. nach Beendigung der Aluminiumzugabe wird das Benzol abgetrennt und die Reaktionslösung mit wenig Benzol gewaschen. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit Wasser gewaschen und zur Trockne eingengt. Das γ -[(4-Methoxy-phenyl)-aminomethyl]-pyridin scheidet sich kristallin ab. Ausb. 80%. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt es bei 98°.

$C_{13}H_{14}ON_2$ (214.3) Ber. N 13.06 OCH_3 14.48 Gef. N 13.37 OCH_3 14.53

α -[(α -Pyridyl)-aminomethyl]-pyridin (XIXc): 48 Gew.-Tle. α -[Thiopicolinoyl-amino]-pyridin liefern bei der gleichen Behandlung mit Aluminium (7.5 Gew.-Tle.) in 5n KOH (300 Vol.-Tle.) und Benzol (300 Vol.-Tle.) 3 g α -[(α -Pyridyl)-aminomethyl]-pyridin als viskoses Öl, das durch sein Pikrat vom Schmp. 232° gekennzeichnet ist.

2-Oxy-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (XX): 68 Gew.-Tle. Isonicotinsäurehydrazid werden in 700 Vol.-Tln. Wasser bei Zimmertemperatur gelöst und auf die gut gerührte Lösung ein langsamer Phosgen-Strom aufgeleitet. Unter deutlicher Erwärmung setzt sich das Hydrazid zum 2-Oxy-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxdiazol um, das anfangs als weißlicher Niederschlag ausfällt, der im Laufe der weiteren Umsetzung als Hydrochlorid in Lösung geht. Wenn etwa 60 Gew.-Tle. Phosgen verbraucht sind, ist die Umsetzung beendet. Beim Abkühlen einer Probe auf 0° kristallisiert das Hydrochlorid in gut ausgebildeten Kristallen aus. Zur Gewinnung der freien Base wird die Lösung des Hydrochlorids mit 50-proz. Kaliumcarbonatlösung schwach gegen Nitrazingelb alkalisch gestellt; unter Kohlendioxyd-Entwicklung fällt das Oxdiazol als weißer Niederschlag aus; er wird abgenutscht, mit Wasser salzfrei gewaschen und getrocknet. Verbindung XX, die in einer Ausb. von 81 Gew.-Tln. entstanden ist, schmilzt bei 274–276° (Zers.). Beim Umkristallisieren aus Pyridin ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

$C_7H_6O_2N_3$ (163.1) Ber. C 51.53 H 3.06 O 19.63 Gef. C 51.60 H 3.35 O 19.73

2-Mercapto-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (XXI): In eine Emulsion von 27.6 Gew.-Tln. Thiophosgen in einer Mischung von 100 Gew.-Tln. Wasser und 10 Gew.-Tln.

konz. Salzsäure läßt man unter gutem Rühren bei 0–5° binnen 1 Stde. eine Lösung von 2.74 Gew.-Tln. Isonicotinsäure-hydrazid in 300 Gew.-Tln. Wasser und 20 Gew.-Tln. konz. Salzsäure laufen. Nach einer weiteren Stunde ist das Thiophosgen bis auf eine geringe Menge verbraucht. Das sehr schwer lösliche salzsaure Salz des Umsetzungsproduktes kristallisiert teilweise aus. Zur Aufarbeitung fügt man 200 Gew.-Tle. heißes Wasser zu, wobei das auskristallisierte Hydrochlorid in Lösung geht; man filtriert warm mit Kohle auf einer großen Nutsche ab. Das Filtrat wird mit 18-proz. Natriumchlorid ausgesalzen. Nach beendeter Kristallisation wird das Hydrochlorid abgesaugt. Zur Herstellung der freien Base löst man das Hydrochlorid in der 20fachen Menge Wasser von 60°, dem etwas Salzsäure zugefügt ist und scheidet aus der warmen Lösung die Verbindung durch Zugabe von Natriumacetat ab. Die Ausbeute beträgt 17 g. Die Verbindung kristallisiert gut aus viel Pyridin, besser aus 4 Tln. Dimethylformamid in derben, gelben Platten vom Zersp. 265°.

$C_7H_5ON_3S$ (179.2) Ber. N 23.45 O 8.93 S 17.89 Gef. N 23.20 O 9.10 S 17.80

2-Mercapto-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (XXI): 22 g Verbindung XXII, 33 g Bleiacetat-trihydrat, 7.5 g Natriumhydrogencarbonat und 250 ccm Wasser werden in einem Bad von 100° 5 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und wiederholt mit heißem Wasser extrahiert. Aus den erkalteten wäßr. Auszügen kristallisiert das Reaktionsprodukt in gelben Nadeln. Ausb. 65% d. Th.; Schmp. 269° (Zers.).

$C_7H_5ON_3S$ (179.2) Ber. C 46.92 H 2.81 N 23.45 S 17.89
Gef. C 47.19 H 3.26 N 23.23 S 17.71

2-Mercapto-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (XXI): 10 g Verbindung XXII, 5.5 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 125 ccm Wasser werden 2 Stdn. im Paraffinbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure neutralisiert und der ausfallende gelbe Niederschlag abgesaugt. Ausb. 4 g (57% d. Th.); Schmp. 269° (Zers.).

$C_7H_5ON_3S$ (179.2) Ber. N 23.45 S 17.89 Gef. N 23.08 S 17.56

Isonicotinoyl-dithiocarbazinsäures Kalium (XXII): Die Mischung von 13.7 g Isonicotinsäure-hydrazid, 7 g Kaliumcarbonat (wasserfrei), 10 g Schwefelkohlenstoff und 100 ccm Methanol wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung in einem Bad von 60° erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag (Rohausb. 22 g) wird zur Reinigung in der gerade nötigen Menge Wasser kalt gelöst, dann die doppelte Menge Alkohol zugegeben und mit Äther wieder gefällt. Schmp. 312° (Zers.).

$KC_7H_6ON_3S_2$ (251.4) Ber. N 16.72 Gef. N 16.93

2-Mercapto-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-thiodiazol (XXIV): Die Mischung von 15.3 g Thioisonicotinsäure-hydrazid, 10 g Schwefelkohlenstoff, 14 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) und 100 ccm Methanol wird 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei unter gelinder Selbsterwärmung Gasentwicklung einsetzt, das Kaliumcarbonat langsam in Lösung geht und sich gleichzeitig ein olivbrauner, feiner Niederschlag ausscheidet. Zur Vervollständigung der Reaktion werden noch 2 ccm Schwefelkohlenstoff zugegeben und 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Dann kühlt man in Eiswasser, saugt das ausgefallene Kaliumsalz ab (13 g) und versetzt die Mutterlauge mit dem 3–4-fachen Vol. Äther, worauf sich weitere 10.7 g des Kaliumsalzes ausscheiden. Das Kaliumsalz wird in der gerade nötigen Menge kalten Wassers gelöst, die Lösung mit 1 n HCl auf p_H 4–4.5 gebracht, der ausgefallene gelbe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann aus 75-proz. wäßr. Dimethylformamid in der Siedehitze umkristallisiert. Schmp. 278–282° (Zers.).

$C_7H_5N_3S_2$ (195.3) Ber. C 43.06 H 2.58 N 21.52 S 32.84
Gef. C 42.99 H 2.88 N 21.70 S 32.98