

JOACHIM GOERDELER und HEINRICH RUPPERT¹⁾Über 1.2.4-Thiodiazole, XV²⁾**Azomethine und Benzyliden-bis-amine**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

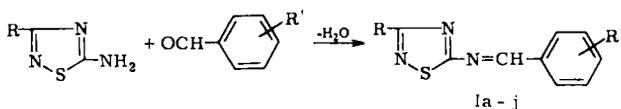
(Eingegangen am 9. Januar 1963)

Amino-1.2.4-thiodiazole können mit aromatischen Aldehyden zu Azomethinen reagieren, deren hohe Additionsfähigkeit an Beispielen kinetisch und präparativ untersucht und mit einigen anderen heterocyclischen Azomethinen verglichen wurde. — Unter anderen Bedingungen entstehen im genannten System Benzyliden-bis-amine, die durch thermische Dissoziation (deren Geschwindigkeit bestimmt wurde) oder durch Einwirkung von Phenylisocyanat in die Azomethine übergehen. Die letztgenannte Methode wurde auch zur Darstellung des 2-Benzylidenamino-pyrimidins verwendet.

Die „Aufrichtungstendenz“ in den beiden C=N-Gruppen im 1.2.4-Thiodiazolring führt zu stark verminderter Elektronendichte am C-Atom 5. Heftet man dort eine weitere C=N-Gruppe an, geht man also zu den Azomethinen über, so sollten erhebliche Effekte im Sinne einer leichten Addition nucleophiler Verbindungen zu beobachten sein. Über derartige Studien wird im folgenden berichtet.

1. DARSTELLUNG DER AZOMETHINE

Einfaches Erhitzen von primärem Amin mit dem Aldehyd führte in dieser Reihe, von Ausnahmen abgesehen, nicht zum Ziel; man erhielt Ausgangsmaterial oder Benzyliden-bis-amine. Gute Ausbeuten wurden erzielt bei 20–30stündiger Umsetzung der beiden Komponenten in siedendem Toluol, wobei das Reaktionswasser aus dem Rückfluß mit Bariumoxyd entfernt wurde:

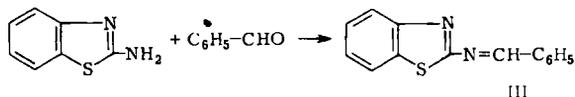
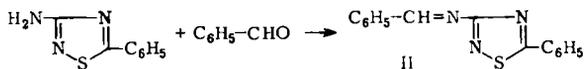


| | a | b | c | d | e | f | g | h | i | j |
|----|---|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| R | H | CH ₃ | SCH ₃ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| R' | H | H | H | H | 2-OH | 2-NO ₂ | 3-NO ₂ | 4-NO ₂ | 3-N(CH ₃) ₂ | 4-N(CH ₃) ₂ |

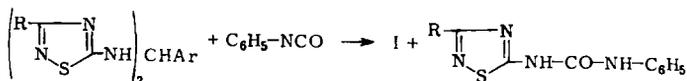
¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. RUPPERT, Univ. Bonn 1957.

²⁾ XIV. Mittel.: A. GINSBERG und J. GOERDELER, Chem. Ber. **94**, 2043 [1961].

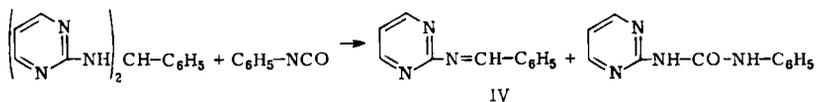
In gleicher Weise ließen sich 3-Amino-5-phenyl-thiodiazol³⁾ und 2-Amino-benzthiazol günstig umsetzen:



Eine andere Darstellungsmethode wurde in der Einwirkung von Phenylisocyanat auf die Benzyliden-bis-amine gefunden:



Der als Nebenprodukt entstehende substituierte Harnstoff kann im allgemeinen leicht abgetrennt werden. Die Methode dürfte interessant sein, wenn das System Aldehyd/Amin praktisch nur Benzyliden-bis-amin liefert oder anders ausweicht. Das ist z. B. beim 2-Amino-pyrimidin der Fall: Weder ausgedehntes Erhitzen mit Benzaldehyd in der obengenannten Art noch trockne Destillation des Bis-amins führten zur Schiffschen Base (vgl.⁴⁾). Die Phenylisocyanat-Methode gab die gewünschte Verbindung — eine farblose, kristalline Substanz — mit 63% Ausbeute:



2. EIGENSCHAFTEN DER AZOMETHINE

Die Verbindungen bilden farblose bis gelbe Kristalle, die nicht sehr hoch schmelzen (gewöhnlich niedriger als das entsprechende Amin). Ihr langwelliges Maximum liegt bei 310–330 m μ (log ϵ ca. 4.0), es reicht in den sichtbaren Bereich hinein. Die Substanzen reagieren schon mit Luftfeuchtigkeit⁵⁾:



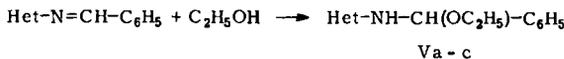
Eine Ausnahme bilden die resistenten Derivate des Salicyl- und *p*-Dimethylamino-benzaldehyds (Ie und Ij), die erst bei längerem Erhitzen mit Wasser in Amin und Aldehyd zerfallen. Hydrochloride (die auch kovalent aufgefaßt werden können) lassen sich infolgedessen nur aus wasserfreiem Medium gewinnen. Die geschilderte Empfindlichkeit ist nur ein Spezialfall der großen Additionsfähigkeit dieser Verbindungen.

³⁾ J. GOERDELER und A. FINCKE, Chem. Ber. **89**, 1033 [1956].

⁴⁾ I. A. KAYE und I. C. KOGON, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **71**, 309 [1952].

⁵⁾ Gleiches beobachteten A. KIRPAL und E. REITER, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 664 [1927], beim 2-Benzylidenamino-pyridin. Diese Verbindung ist als Öl beschrieben; sie kann aus Ligroin in farblosen Kristallen vom Schmp. 28° erhalten werden.

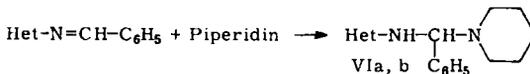
Mehrere Addukte — vergleichsweise auch einiger anderer heterocyclischer Azomethine — wurden isoliert und charakterisiert:



a: Het = 3-Phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)

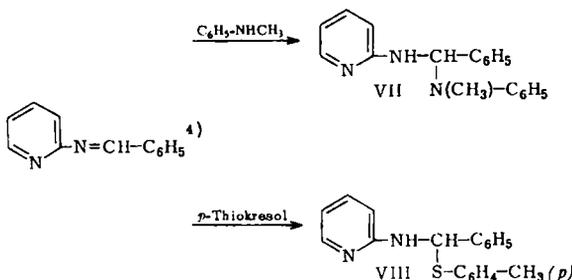
b: Het = Pyrimidyl-(2)

c: Het = Benzthiazolyl-(2)



a: Het = 3-Phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)

b: Het = Benzthiazolyl-(2)



Sämtliche Additionsverbindungen zerfallen thermisch in die Komponenten; Disproportionierungsreaktionen können sich anschließen. Die Addition des Äthanol an die Azomethine I, III und IV kann durch Säuren und Basen katalysiert werden. In Äthanol als Lösungsmittel verläuft sie pseudomonomolekular und nach 1. Ordnung. Geschwindigkeitskonstanten und (z. T.) Arrhenius-Parameter sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten k , Aktivierungsenergien A und Aktionskonstanten a für die Anlagerung von Äthanol an Azomethine

| Verbindung | Extinktion gemessen bei λ (in $m\mu$) | $k \cdot 10^3$ (min^{-1}) | | | A (kcal/ Mol) | a (sec^{-1}) |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|-------|------|-----------------------|------------------------------|
| | | 20° | 30° | 40° | | |
| Ia | 405 | 2.30 | 4.36 | 7.88 | 11.1 | $7.3 \cdot 10^3$ |
| Ib | 405 | 0.934 | 2.14 | 4.61 | 14.6 | $1.3 \cdot 10^6$ |
| Ic | 436 | 4.40 | 8.06 | 13.9 | 10.3 | $3.6 \cdot 10^3$ |
| Id | 405 | 0.806 | 1.62 | 3.11 | 12.3 | $2.1 \cdot 10^4$ |
| III | 436 | 0.261 | 0.737 | 1.90 | 18.1 | $1.4 \cdot 10^8$ |
| IV | 355 | 80.0 | | | | |
| 2-Benzyliden- amino-pyridin | 366 | 0.243 | | | | |

Die Geschwindigkeitsreihe Pyrimidyl-(2) > 1.2.4-Thiodiazolyl-5 > Benzthiazolyl-(2), Pyridyl-(2) ist auf Grund allgemeiner Resonanzbetrachtungen verständlich (C=N als Acceptor-, —S— als Donatorgruppe).

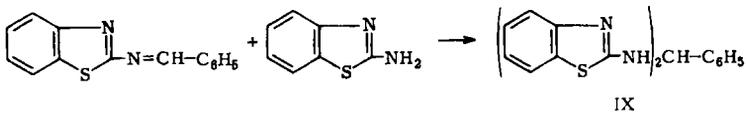
Die Substituenteneffekte $\text{CH}_3\text{S} > \text{H} > \text{CH}_3$ stimmen in dieser Reihenfolge (nicht zahlenmäßig) mit der der Hammettschen σ -Werte für die m -Stellung überein. Aus dem

Rahmen fällt die Phenylgruppe, die eigentlich an der Spitze stehen sollte. Vielleicht ist dieser Unterschied zum Diphenylsystem darin begründet, daß hier keine Abstoßung zwischen *o,o'*-ständigen Wasserstoffatomen stattfinden kann, wodurch die Resonanzverhältnisse geändert sind.

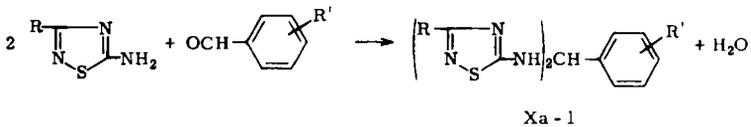
Aufmerksamkeit verdient das Verhalten des 3-Benzylidenamino-thiodiazols II, das unter den Versuchsbedingungen Äthanol nicht meßbar addierte und damit sehr deutlich von dem isomeren Id, aber auch dem Benzthiazol-Derivat III absticht. Nicht die Richtung, wohl aber die Stärke dieses Effekts ist überraschend; doch findet sich eine Parallele in den Unterschieden der Kupplungsaktivität⁶⁾.

3. BENZYLIDEN-BIS-AMINE

Die Additionsfähigkeit der hier behandelten Azomethine macht in den meisten Fällen nicht vor der eigenen Aminkomponente halt. Auf diese Weise sind daher symmetrische Benzyliden-bis-amine zu erhalten, z. B.:



Letztere treten andererseits oft schon bei der Darstellung der Azomethine intermediär in erheblicher Menge auf (vermutlich durch Reaktion des Azomethins mit noch vorhandenem Amin), sodaß sich hierdurch abgekürzte Verfahren anbieten:



| | a | b | c | d | e | f | g | h | i | j | k | l |
|----|---|-----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| R | H | CH ₃ | CH ₃ S | C ₆ H ₅ |
| R' | H | H | H | H | 2-NO ₂ | 3-NO ₂ | 4-NO ₂ | 2-OCH ₃ | 3-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | 2-Cl | 4-Cl |

Verschiedene Ausführungsformen sind im Versuchsteil beschrieben. Auch Katalyse ist möglich, z. B. bewährte sich in einigen Fällen die Zugabe von Zinkchlorid (in Form seiner Additionsverbindung mit Amin).

Bezeichnend für die Verbindungen ist ihre geringe Kristallisationsgeschwindigkeit; man muß bis zur Beendigung oft Tage, manchmal Wochen warten. Hierbei spielt das Lösungsmittel eine Rolle, am besten sind stark polare Medien geeignet. Charakteristisch ist ferner die Unschärfe des Schmelzens, die vermutlich auf Dissoziationsvorgängen beruht (s. unten). Die Lichtabsorption ist im Vergleich zu den entsprechenden Azomethinen hypsochrom verschoben: alle Verbindungen erscheinen farblos, Verbindung Xd besitzt in Dioxan Maxima bei $\sim 280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.1$) und $\sim 240 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.7$).

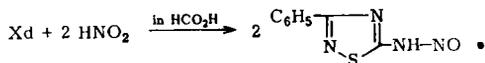
Die Basizität der Verbindungen ist gering; in wasserfreien Medien entstehen keine Pikrate; in wasserhaltigen scheidet sich nach einiger Zeit das Pikrat des entsprechen-

⁶⁾ J. GOERDELER und H. HAUBRICH, Chem. Ber. 93, 397 [1960].

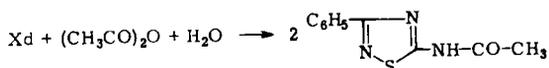
den primären Amins ab. Chlorwasserstoff in Dioxan/Äther fällt sehr zerfließliche Hydrochloride, die zwei Äquivalente HCl enthalten.

Die Verbindungen X sind an der Luft viel haltbarer als die Azomethine. Beim Erhitzen mit Wasser zersetzen sie sich im Verlauf einiger Stunden in Aldehyd und Amin. Erheblich schneller erfolgt die Zerlegung in heißen, verdünnten Säuren.

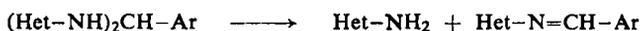
Salpetrige Säure liefert Nitrosamino-thiodiazole⁷⁾, z. B.



Gleichartig verläuft die Acetylierung, falls mit wasserhaltigem Lösungsmittel aufgearbeitet wird (andernfalls entstehen dunkle Harze):

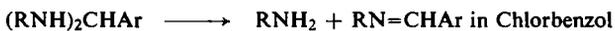


Erhitzt man die Bis-amine in Chlorbenzol oder Isoamyläther, so gehen sie allmählich unter Gelbfärbung in Lösung. In einigen Fällen konnte nach dem Abschrecken die entsprechende Schiffsche Base, in anderen das freie Amin isoliert werden. Es handelt sich also um einen Dissoziationsvorgang gemäß:



und somit um die Umkehrung der Bildungsgleichung. Für mehrere Verbindungen wurden die Dissoziationsgeschwindigkeiten und Arrhenius-Parameter bestimmt.

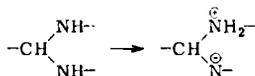
Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten k , Aktivierungsenergien A und Aktionskonstanten a für den Zerfall



| Ver- bindung | $k \cdot 10^4 \text{ (min}^{-1}\text{)}$ | | | A (kcal/Mol) | a (sec ⁻¹) |
|-----------------|--|------|------|-------------------|-----------------------------|
| | 50° | 58° | 64° | | |
| IX | 230 | 473 | 737 | 17.4 | $2.3 \cdot 10^8$ |
| Xc | 11.05 | 21.7 | 37.1 | 18.5 | $6.1 \cdot 10^7$ |
| Xd | 3.09 | 7.27 | 14.3 | 23.6 | $4.8 \cdot 10^{10}$ |
| Xf | 3.50 | 8.39 | 16.6 | 24.0 | $1.0 \cdot 10^{11}$ |
| Xg | 5.64 | 13.4 | 27.6 | 24.7 | $4.6 \cdot 10^{11}$ |
| Xi | 3.27 | 7.62 | 15.2 | 23.8 | $7.2 \cdot 10^{10}$ |
| Xj | 4.05 | 9.83 | 19.0 | 23.8 | $9.0 \cdot 10^{10}$ |

Der Ablauf folgt anfangs streng dem Gesetz der 1. Ordnung. Die Reaktionsgeschwindigkeiten und Aktivierungsenergien zeigen starke Abhängigkeit von der Art des Heterocyclus (Elektronenzug verzögert), dagegen kaum von der Art der Aldehydkomponente.

Damit ist unwahrscheinlich, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Ausbildung der C=N-Doppelbindung darstellt. Für die Annahme, daß die innermolekulare Protonenverschiebung



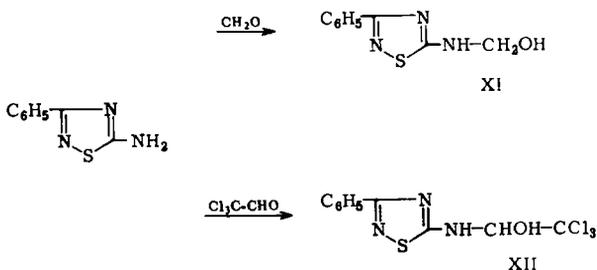
⁷⁾ J. GOERDELER und K. DESELAERS, Chem. Ber. 91, 1025 [1958].

bestimmend ist, spricht die Feststellung, daß in Dioxan die Dissoziation etwa 18mal langsamer verläuft.

Die photometrische Ermittlung der Dissoziationsgleichgewichte stieß auf Schwierigkeiten (Trübungen bei größeren Konzentrationen). Näherungsweise kann gesagt werden, daß die Verbindungen X bei 64°, $c = 10^{-3}$ Mol/l in Chlorbenzol zu etwa 90% dissoziiert sind.

4. α -AMINOLE

Die Reaktion eines primärenamins mit einem Aldehyd verläuft über die Stufe eines α -Aminoalkohols (der jedoch nur selten isolierbar ist). Derartige Verbindungen der Thiodiazolreihe beobachteten wir bei der Verwendung von Formaldehyd und Trichloracetaldehyd:



Beide sind farblose, kristalline Verbindungen; die erste spaltet beim Erhitzen Formaldehyd ab.

Den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, danken wir für Förderung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Azomethine

Methode A

Das Amin und der frisch dest. (bzw. umkristallisierte) Aldehyd werden im Molverhältnis 1:1.3 in der 50fachen Menge absol. Toluols gelöst. Die Hälfte des Lösungsmittels wird im Verlauf von 4 Stdn. abdestilliert. Ist das übergelassene Toluol zu diesem Zeitpunkt noch schwach getrübt, so wird dem Reaktionsgemisch nochmals absol. Toluol zugesetzt und so weit abdestilliert, bis etwa die Hälfte der zu Beginn eingesetzten Menge Toluol vorhanden ist. — Auf den Reaktionskolben wird nun ein Rohr von 3–4 cm Durchmesser und ca. 12 cm Länge aufgesetzt. Dieses ist oben mit einem Rückflußkühler und unten mit drei nach innen gerichteten Glaswarzen versehen, die eine mit porösem, stückigem Bariumoxyd gefüllte Papierhülle halten. Auf den Rückflußkühler wird ein Natronkalkrohr aufgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt, so daß das Toluol über das Bariumoxyd zurückfließt. Nach ca. 30 Stdn. ist die Reaktion beendet. Bei der Aufarbeitung ist auf den Ausschluß von Luftfeuchtigkeit zu achten. Das Reaktionsgemisch wird je nach Menge der eingesetzten Reaktionspartner wie folgt aufgearbeitet.

a) *Bei Ansätzen über 15 mMol:* Die Hälfte des Toluols wird abdestilliert. Die heiße Lösung wird zur Kristallisation rasch in eine oben mit Schliff versehene, mit einer 3 mm hohen Hg-Schicht bedeckte Glasfritte gegossen. Nach 1–2 Stdn. saugt man die Quecksilberschicht,

dann das Toluol ab, wobei trockner Stickstoff für einen schwachen Überdruck in der Fritte sorgt. Das zurückbleibende Azomethin wird 3–4 mal mit Petroläther gewaschen, die vereinigten Filtrate geben beim Eindampfen i. Vak. eine weitere Menge. Das vereinigte Azomethin wird auf der Fritte in absol. Äther gelöst, dann durch die Fritte gedrückt, wobei sehr geringe Mengen vorhandenen Bisamins zurückgehalten werden. Nach Einengen auf etwa $\frac{1}{5}$ und langsamem Abkühlen kristallisiert die Verbindung; sie wird erneut aus absol. Äther, wie beschrieben, gereinigt und noch ätherfeucht im Exsikkator getrocknet. Statt Äther kann bei dem zweiten Umkristallisieren auch wenig wasserfreies Acetonitril verwendet werden. Man erzielt hierbei meist größere Kristalle.

Zur Reinigung für spektroskopische Zwecke werden die Ätherlösungen (10 mMol) durch Aluminiumoxyd der Akt.-St. I (15-cm-Schicht) gesaugt und anschließend zur Kristallisation gebracht.

b) *Bei Ansätzen unter 15 mMol und bei Ib:* Toluol und überschüss. Aldehyd werden i. Ölpumpenvak., zuletzt bei 60–70°, entfernt. Den oft sirupösen Rückstand schüttelt man mehrmals mit der 5fachen Menge Petroläther kräftig durch, wobei er kristallisiert. Nach Dekantieren wird der Rest Petroläther i. Vak. entfernt, der zurückbleibende Kristallkuchen in absol. Äther gelöst, filtriert und, wie unter a) beschrieben, weiterbehandelt.

Methode B

Amin und Aldehyd werden im Molverhältnis 1:1.3 in der 30–40fachen Menge wasserfreiem Pyridin gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wird abdestilliert und sukzessive durch Toluol ersetzt. Die Hauptmenge des Toluols wird im Verlauf von 3–4 Stdn. abdestilliert, der Rest i. Vak. entfernt. Beim Durcharbeiten mit Äther kristallisiert der sirupöse Rückstand, der, wie oben beschrieben, weiter gereinigt werden kann.

Die Verbindungen I sind leicht löslich in Aceton und Dioxan, mäßig in Äthanol und Benzol, wenig in Petroläther.

3-Benzylidenamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol (II): Die Darstellung erfolgte nach Methode A. Ausb. 87% d. Th. Farblose Nadeln (aus Äther), Schmp. 81.5°.

$C_{15}H_{11}N_3S$ (265.3) Ber. N 15.85 S 12.08 Gef. N 15.93 S 11.98

2-Benzylidenamino-benzthiazol (III): Die Darstellung erfolgte nach Methode A. Ausb. 92% d. Th. Dottergelbe Nadeln (aus Äther), Schmp. 91°.

$C_{14}H_{10}N_2S$ (238.2) Ber. N 11.76 S 13.43 Gef. N 12.01 S 13.58

2-Benzylidenamino-pyrimidin (IV): 15 g (54 mMol) des nach I. c.⁴⁾ dargestellten und aus Dioxan umkristallisierten *Benzyliden-bis-[amino-pyrimidins]* werden in 500 ccm absol. Dioxan gelöst und mit 7.2 g (60 mMol) frisch dest. *Phenylisocyanat* 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dioxan und überschüss. Reagenz werden abdestilliert, zuletzt im guten Vak. bei 70–80°. Es bleibt ein kristalliner blaßgelber Niederschlag (Gemisch von Phenyl-pyrimidylharnstoff und IV).

Er wird 5 mal mit je 100 ccm warmem, absol. Äther durchgeschüttelt, wobei man den Äther jeweils durch eine Tauchfritte durch seinen eigenen Dampfdruck filtriert. Die Ätherlösung wird eingedampft, und der teilweise kristalline Rückstand mit 100 ccm warmem Ligroin (Sdp. 80–110°) gut durchgeschüttelt. Das rasch dekantierte Ligroin scheidet beim Abkühlen auf –10° das Azomethin zuerst milchig, dann kristallin ab. Das Ligroin wird nach dem Abgießen erneut zur Extraktion des Ätherrückstands benutzt. Dies wird so oft wiederholt (ca. 4–5 mal), bis eine Probe sich beim Abkühlen auf –10° nicht mehr trübt. Das abgeschiedene IV wird i. Vak. von der Hauptmenge Ligroin befreit, in 70 ccm Äther gelöst und chromatographisch gereinigt, wie oben beschrieben. Nach Einengen auf 5–7 ccm und lang-

samem Abkühlen kristallisiert 2-Benzylidenamino-pyrimidin (IV) in farblosen Nadeln, die rasch abgesaugt, mit wenig eiskaltem Petroläther (Sdp. 40–60°) gewaschen und sofort in den Exsikkator gebracht werden. Aus dem Filtrat läßt sich durch Abdampfen des Lösungsmittels eine weitere Menge isolieren. Ausb. 63% d. Th., Schmp. 76°.

$C_{11}H_9N_3$ (183.2) Ber. C 72.11 H 4.95 N 22.94 Gef. C 71.87 H 5.07 N 22.89

Tab. 3. Azomethine aus 5-Amino-thiodiazolen

| -1.2.4-thiodiazol | Darst.- Methode Ausb. % | Charakteristik | Analyse |
|---|-------------------------------|--|---|
| 5-Benzylidenamino- (Ia) | A 91 | Farblose Nadeln (aus Äther) Schmp. 69–70° | $C_9H_7N_3S$ (189.2) Ber. N 22.21 S 16.92 Gef. N 22.49 S 17.14 |
| 5-Benzylidenamino- 3-methyl- (Ib) | A 73 | Gelbstichige Prismen (aus Äther) Schmp. 52° | $C_{10}H_9N_3S$ (203.2) Ber. N 20.68 Gef. N 20.85 |
| 5-Benzylidenamino- 3-methylmercapto- (Ic) | A 95 | Gelbe Prismen (aus Äther) Schmp. 81° | $C_{10}H_9N_3S_2$ (235.2) Ber. N 17.87 S 27.21 Gef. N 18.09 S 27.39 |
| 5-Benzylidenamino- 3-phenyl- (Id) | A 96 | Hellgelbe Nadeln (aus Äther) Schmp. 81° | $C_{15}H_{11}N_3S$ (265.3) Ber. N 15.85 S 12.08 Gef. N 15.78 S 12.24 |
| 5-[<i>o</i> -Hydroxybenzyliden- amino]-3-phenyl- (Ie) | B 94 | Gelbe Nadeln (aus Acetonitril) Schmp. 149° | $C_{15}H_{11}N_3OS$ (281.3) Ber. C 64.05 H 3.94 N 14.94 Gef. C 64.20 H 3.91 N 15.02 |
| 5-[<i>o</i> -Nitro-benzyliden- amino]-3-phenyl- (If) | Analog IV 63 | Gelbe Nadeln (aus Äther) Schmp. 123° | $C_{15}H_{10}N_4O_2S$ (310.3) Ber. C 58.06 H 3.25 N 18.06 Gef. C 58.01 H 3.27 N 17.89 |
| 5-[<i>m</i> -Nitro-benzyliden- amino]-3-phenyl- (Ig) | A 92 | Gelbe Nadeln (aus Acetonitril) Schmp. 156° | $C_{15}H_{10}N_4O_2S$ (310.3) Ber. C 58.06 H 3.25 N 18.06 Gef. C 58.51 H 3.27 N 18.03 |
| 5-[<i>p</i> -Nitro-benzyliden- amino]-3-phenyl- (Ih) | A 96 | Gelbe Nadeln (aus Acetonitril) Schmp. 151° | $C_{15}H_{10}N_4O_2S$ (310.3) Ber. C 58.06 H 3.25 N 18.06 Gef. C 58.35 H 3.32 N 18.20 |
| 5-[<i>m</i> -Dimethylamino- benzylidenamino]- 3-phenyl- (Ii) | B 64 | Tiefgelbe Prismen (aus Acetonitril) Schmp. 63° | $C_{17}H_{16}N_4S$ (308.4) Ber. C 66.22 H 5.23 N 18.17 Gef. C 66.17 H 5.39 N 18.07 |
| 5-[<i>p</i> -Dimethylamino- benzylidenamino]- 3-phenyl- (Ij) | A 67 | Tiefgelbe Prismen (aus Acetonitril) Schmp. 58° | $C_{17}H_{16}N_4S$ (308.4) Ber. N 18.17 Gef. N 17.81 |

2. Benzyliden-bis-amine

Methode A

Amin und Aldehyd (beide frisch umkristallisiert bzw. destilliert) werden im Molverhältnis 1.5:1 in der 50fachen Menge Toluol etwa 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird soweit abdestilliert, bis das übergelassene Toluol kaum noch getrübt ist, das abdestillierte Toluol ersetzt, das Reaktionsgemisch 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und erneut Toluol abdestilliert. Dieser Vorgang geschieht 5–6mal, wozu etwa 10 Stdn. benötigt werden. Nach 10–12stdg. Stehenlassen ist die Hauptmenge des Bis-amins auskristallisiert, es wird abgesaugt und mit viel Äther gewaschen. Aus dem Filtrat kristallisiert nach einigen Tagen eine weitere Menge (10–30%). Zum Umkristallisieren haben sich Acetonitril, Nitromethan, Essigester und Gemische von Chloroform und Äthanol bewährt. Jedoch ist in den meisten Fällen das aus Toluol auskristallisierte und mit Äther gewaschene Bis-amin schmelzpunkt- und analysenrein.

Methode B

Amin und Aldehyd werden im Molverhältnis 1 : 1.3 auf 150—180° erhitzt. Nach 5—10 Min. destilliert man überschüss. Aldehyd und Reaktionswasser i. Vak. ab. Der sirupöse Rückstand wird in der 50fachen Menge Äther aufgenommen, wobei die Hauptmenge des Bisamins auskristallisiert. Dieses wird abgesaugt und mit viel Äther gewaschen. Das Filtrat bleibt mehrere Tage offen stehen, wobei der Äther langsam verdunstet und noch eine größere Menge Bis-amin auskristallisiert. Die Gesamtmenge wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Methode C

Amin und Aldehyd erhitzt man im Molverhältnis 1 : 1 ca. 10 Min. auf 160° in Anwesenheit eines Katalysators (ca. $\frac{1}{10}$ der Menge des Amins), der gesondert hergestellt worden war⁸⁾. Nach 5 Min. wird Vakuum angelegt, wobei überschüss. Aldehyd und Reaktionswasser abdestillieren. Der sirupöse Rückstand, in der ausreichenden Menge Chloroform warm gelöst, scheidet im Verlauf von Tagen Bis-amin ab. Es wird alle zwei Tage abgesaugt und mit Äther gewaschen (vor dem Absaugen wird die viskose Lösung mit derselben Menge Äther versetzt und kurze Zeit gerührt). Die gesammelten Fraktionen werden aus Acetonitril umkristallisiert; die Zinkchlorid-Anlagerungsverbindung bleibt dabei in der Mutterlauge. Da aus Acetonitril nur etwa 50—60% des eingesetzten Rohprodukts wieder auskristallisieren, ist auch die Mutterlauge aufzuarbeiten.

Methode D

Amin und Aldehyd werden im Molverhältnis 1.5 : 1 in der 20fachen Menge wasserfreiem Pyridin gelöst und 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wird auf dem Wasserbad i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und weiterbehandelt, wie unter C beschrieben.

Methode E

Amin und Azomethin werden im Molverhältnis 1 : 1 in Benzol gelöst und sehr langsam bei ca. 40° zur Trockne eingedampft. Es wird wieder die anfängliche Menge Benzol zugeben und dieses erneut abgedampft. Das wird mehrmals wiederholt. Da das Bis-amin in Benzol unlöslich ist, kann man an der Menge des Unlöslichen die Vollständigkeit des Umsatzes erkennen. Das auskristallisierte reine Bis-amin wird mit Äther gewaschen. Die Ausbeuten sind quantitativ. Ist das Amin sehr schwer in Benzol löslich, so kann auch Dioxan oder Pyridin verwandt werden. In diesem Fall kristallisiert das Bis-amin nicht aus. Man erhält nach Verdampfen des Lösungsmittels einen sirupartigen Rückstand, der nach Anreiben mit Äther durchkristallisiert.

Die Benzyliden-bis-amine aus Amino-1.2.4-thiodiazolen sind gleicherweise gut löslich in Dioxan, Pyridin, Tetrahydrofuran, Aceton und Dimethylformamid; mäßig bis gut in Acetonitril, Nitromethan, Chloroform und Essigester; mäßig in Methanol und Äthanol; fast unlöslich in Äther, Benzol und Ligroin.

N,N'-Benzyliden-bis-[2-amino-benzthiazol] (IX): Stöchiometrische Mengen von 2-Amino-benzthiazol und Azomethin III werden in Äther gelöst und bei Raumtemperatur belassen. Nach einigen Tagen hat sich die gewünschte Verbindung in genügender Reinheit kristallin abgeschieden. Ausb. 93% d. Th. Bereits bei leichtem Erwärmen der Lösungen tritt merklich Dissoziation ein. Schmp. 111—113°.

$C_{21}H_{16}N_4S_2$ (388.4) Ber. N 14.43 S 16.48 Gef. N 14.72 S 16.60

⁸⁾ Die Lösung des Amins in absol. Äther wird tropfenweise mit einer Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid in absol. Äther versetzt, wobei die Additionsverbindung ausfällt, die noch ätherfeucht eingesetzt wird.

Tab. 4. Benzyliden-bis-amine aus 5-Amino-thiodiazolen

| Verbindung | Darst.-Meth. Ausb. % | Schmelzintervall | Analyse |
|---|----------------------|------------------|--|
| <i>N,N'</i> -Benzyliden-bis-5-[amino-1.2.4-thiodiazol] (Xa) | A 83 | 174—176° | C ₁₁ H ₁₀ N ₆ S ₂ (290.2) Ber. C 45.52 H 3.47 N 28.96 Gef. C 45.21 H 3.47 N 28.25 |
| <i>N,N'</i> -Benzyliden-bis-[5-amino-3-methyl-1.2.4-thiodiazol] (Xb) | A 72 | 132—134° | C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S ₂ (318.3) Ber. N 26.41 Gef. N 26.70 |
| <i>N,N'</i> -Benzyliden-bis-[5-amino-3-methylmercapto-1.2.4-thiodiazol] (Xc) | A 84 | 154—155° | C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S ₄ (382.3) Ber. N 21.99 Gef. N 22.05 |
| <i>N,N'</i> -Benzyliden-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xd) | A 94 | 150—151° | C ₂₃ H ₁₈ N ₆ S ₂ (441.619) Ber. S 14.52 Gef. S 14.62 |
| <i>N,N'</i> -[<i>o</i> -Nitro-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xe) | E 90 | 149—150° | C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O ₂ S ₂ (487.6) Ber. N 20.12 Gef. N 20.31 |
| <i>N,N'</i> -[<i>m</i> -Nitro-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xf) | D 44 | 166—167° | C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O ₂ S ₂ (487.6) Ber. C 56.74 H 3.50 N 20.12 Gef. C 56.87 H 3.55 N 20.20 |
| <i>N,N'</i> -[<i>p</i> -Nitro-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xg) | C 61 | 164—165° | C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O ₂ S ₂ (487.6) Ber. C 56.74 H 3.50 N 20.12 Gef. C 56.62 H 3.60 N 20.01 |
| <i>N,N'</i> -[<i>o</i> -Methoxy-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xh) | D 58 | 155—156° | C ₂₄ H ₂₀ N ₆ OS ₂ (472.5) Ber. C 61.01 H 4.27 N 17.79 Gef. C 61.18 H 4.21 N 17.69 |
| <i>N,N'</i> -[<i>m</i> -Methoxy-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xi) | C 65 | 152—153° | C ₂₄ H ₂₀ N ₆ OS ₂ (472.5) Ber. C 61.01 H 4.27 N 17.79 Gef. C 61.28 H 4.46 N 17.43 |
| <i>N,N'</i> -[<i>p</i> -Methoxy-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xj) | B 61 | 153—154° | C ₂₄ H ₂₀ N ₆ OS ₂ (472.5) Ber. C 61.01 H 4.27 N 17.79 Gef. C 60.90 H 4.11 N 17.97 |
| <i>N,N'</i> -[<i>o</i> -Chlor-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xk) | D 51 | 155—156° | C ₂₃ H ₁₇ ClN ₆ S ₂ (477.0) Ber. N 17.58 Gef. N 17.67 |
| <i>N,N'</i> -[<i>p</i> -Chlor-benzyliden]-bis-[5-amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol] (Xl) | C 64 | 163—164° | C ₂₃ H ₁₇ ClN ₆ S ₂ (477.0) Ber. N 17.58 S 13.43 Gef. N 17.57 S 13.45 |

3. α -Hydroxy-amine

5-[Hydroxy-methylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (XI): Eine Lösung von 1.77 g 5-Amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol in 5 ccm Dioxan wird mit 3 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung 4 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Dioxan i. Vak. abdestilliert und der zurückbleibende blaßgelbe Sirup mit 10 ccm Äther verrieben. Nach 10 Min. trennt man die ausgefallene, farblose amorphe Masse (280 mg) ab. Aus der mit Äther auf 10 ccm aufgefüllten Mutterlauge können nach 8stdg. Rühren weitere 340 mg erhalten werden. Das Rohprodukt wird in ca. 5 ccm Chloroform gelöst, aus dem nach 6 Tagen 1.03 g (51% d. Th.) kleine farblose Kristalle vom Schmp. 117° auskristallisieren. Die Verbindung

9) Bereits von A. FINCKE, Diplomarb., Univ. Bonn 1953, kurz beschrieben.

ist gut löslich in Chloroform, Dioxan und Acetonitril, schwer in Äther und Benzol. Beim Erwärmen über 90° spaltet sie Formaldehyd ab.

$C_9H_9N_3OS$ (207.2) Ber. N 20.28 S 15.42 Gef. N 20.04 S 15.43

5-[β . β . β -Trichlor- α -hydroxy-äthylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (XII): 1.77 g (10 mMol) 5-Amino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol in 20 ccm Benzol wird mit einer Lösung von 1.5 g wasserfreiem Chloral in 10 ccm Benzol vereinigt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf 40°, gleichzeitig scheidet sich der Aminoalkohol als farblose feste Masse ab, die nach 5 Min. abgesaugt, mit 15 ccm warmem Benzol und anschließend mit 10 ccm Äther gewaschen wird. Man kristallisiert aus 70 ccm Äther um. Ausb. 2.36 g (71% d. Th.), farblose kleine Kristalle, Schmp. 122–123°; gut löslich in Dioxan, Acetonitril und Nitromethan, mäßig in Äther und Äthanol, schwer in Benzol.

$C_{10}H_8Cl_3N_3OS$ (324.6) Ber. N 12.92 S 9.85 Gef. N 13.02 S 9.65

4. α -Äthoxy-amine

Allgemeine Darstellungsmethode: Frisch umkristallisiertes Azomethin wird in der 100 bis 200fachen Menge absol. Äthanol bei Raumtemperatur gelöst und gut verschlossen ca. 2 Tage stehengelassen. Die Lösung ist dann farblos. Das Äthanol wird bei 20° i. Vak. entfernt, wobei das α -Äthoxy-amin im allgemeinen auskristallisiert. Andernfalls verreibt man den Sirup mit wenig Ligroin (Sdp. 90–110°), worauf die Kristallisation erfolgt. Nach Waschen mit Petroläther ist die Verbindung rein. Die Ausbeuten sind in allen Fällen quantitativ.

Die α -Äthoxy-amine sind farblose Verbindungen, die in fast allen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther und Ligroin leicht löslich sind.

Tab. 5. α -Äthoxy-amine

| Verbindung | Schmp. | Analyse |
|--|--------|---|
| 5-[α -Äthoxy-benzylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (Va) | 95–96° | $C_{17}H_{17}N_3OS$ (311.3) Ber. N 13.50 S 10.28 Gef. N 13.62 S 10.41 |
| 2-[α -Äthoxy-benzylamino]-pyrimidin (Vb) | 81–82° | $C_{13}H_{15}N_3O$ (229.3) Ber. N 18.33 Gef. N 18.54 |
| 2-[α -Äthoxy-benzylamino]-benzthiazol (Vc) | 62–65° | $C_{16}H_{16}N_2OS$ (284.3) Ber. C 67.59 H 5.67 S 11.26 Gef. C 67.22 H 5.81 S 11.12 |

5. α -Piperidino-amine

Allgemeine Darstellungsmethode: Frisch umkristallisiertes Azomethin wird in der ausreichenden Menge absol. Äther gelöst und mit der stöchiometrischen Menge von frisch dest. Piperidin versetzt. War das Azomethin gelb, so entfärbt sich die Lösung bei Zugabe des Piperidins sofort. Der Äther wird i. Vak. abgedampft, der amorphe Rückstand durch Reiben unter Ligroin zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute ist quantitativ. Die α -Piperidino-amine sind farblose Verbindungen mit unscharfem Schmp.; sie spalten in der Wärme Piperidin ab. Ihre Löslichkeit ist in fast allen organischen Lösungsmitteln außer Ligroin gut.

5-[α -Piperidino-benzylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (VIa): Schmp. 111–116°.

$C_{20}H_{22}N_4S$ (350.4) Ber. N 15.99 S 9.13 Gef. N 15.50 S 9.11

2-[α -Piperidino-benzylamino]-benzthiazol (VIb): Schmp. 109–111°.

$C_{19}H_{21}N_3S$ (323.2) Ber. N 13.01 S 9.93 Gef. N 13.04 S 10.03

6. 2-[α -(*N*-Methyl-anilino)-benzylamino]-pyridin(VII): 2-Benzylidenamino-pyridin wird mit der stöchiometrischen Menge *N*-Methyl-anilin 10 Min. auf 40° erwärmt, wobei das Gemisch homogen wird. Es bleibt 4–5 Tage gut verschlossen stehen. Die erhaltene Kristallmasse reinigt man aus Ligroin. Ausb. 93% d. Th. Farblose Kristalle, Schmp. 84–86°, in den meisten Lösungsmitteln gut löslich.

$C_{19}H_{19}N_3$ (289.3) Ber. C 78.92 H 6.57 Gef. C 78.76 H 6.00

7. 2-[α -(*p*-Tolylmercapto)-benzylamino]-pyridin (VIII): Analog aus 2-Benzylidenamino-pyridin und *p*-Thiokresol. Ausb. 91% d. Th., farblose Kristalle, Schmp. 75–77°.

$C_{19}H_{18}N_2S$ (306.4) Ber. S 10.45 Gef. S 10.36

8. Messung der Anlagerungsgeschwindigkeit von Äthanol an Azomethine (zu Tab. 1): In einem mit Schliffstopfen versehenen 50-ccm-Meßkolben löste man ca. 50 mg Azomethin (unmittelbar vor der Messung aus absol. Äther umkristallisiert) in 50 ccm Äthanol „reinst nach Merck“ unter Schütteln. Der Meßkolben wurde in einen Thermostaten gestellt, der die Reaktionstemperatur auf $\pm 0.2^\circ$ konstant hielt. Nachdem das Azomethin in Lösung gegangen und die Reaktionstemperatur erreicht war, wurden in bestimmten Zeitabständen entnommene Proben rasch auf 20° abgekühlt und in eine 1-ccm-Quarzküvette gefüllt. Die Extinktion der Lösung wurde in einem Eppendorf-Photometer bei der in Tab. 1 angegebenen Wellenlänge bestimmt. Die Zeit zwischen Probeentnahme und Messung betrug stets 40–50 Sek. Die Reaktionsgefäße wurden in folgender Reihenfolge gespült: Methanol, dest. Wasser, 2*m* HCl, dest. Wasser, dest. Methanol, Äther; unmittelbar vor der Messung nochmals mit wenig reinstem Äthanol. Die graphisch ermittelte Fehlerbreite beträgt für die Geschwindigkeitskonstanten ± 4 –5%.

9. Messung der Dissoziationsgeschwindigkeit einiger Benzyliden-bis-amine (zu Tab. 2): Ein sehr guter Reinheitsgrad des zur Messung verwendeten Chlorbenzols ist für die Reproduzierbarkeit der Messungen unerlässlich. Geringste Verunreinigungen können die Ergebnisse stark verfälschen (meist verlaufen die Reaktionen dann wesentlich rascher). „Chlorbenzol reinst nach Merck“, einmal über eine 50 cm lange, mit Sattelkörpern gefüllte Kolonne unter Verwerfung von 30% Vor- und Nachlauf destilliert, führte zu gut reproduzierbaren Messungen. Da Verunreinigungen der verwendeten Bis-amine im verwendeten Meßbereich oft stark absorbieren und dadurch die Extinktionswerte fälschen, wurden die Bis-Amine zwecks Reinigung in reinstem Acetonitril bei ca. 60–70° rasch gelöst, dann auf 0–10° abgekühlt. Durch Reiben mit dem Glasstab wurde eine sehr feine kristalline Abscheidung des Bis-amins erreicht, die ein schnelles Lösen ermöglicht. Das mit Äther gewaschene und im Exsikkator getrocknete Bis-amin wog man in ein mit Schliffstopfen versehenes Reagenzglas ein und versetzte mit genau 10 ccm Chlorbenzol von 20°. Dann wurde das Reaktionsgefäß in einen Thermostaten gestellt, der mit 0.2° Genauigkeit die Reaktionstemperatur konstant hielt (Badflüssigkeit Glykol). Zur Beschleunigung des Lösungsvorganges wurde das Reaktionsgefäß zu Beginn öfter geschüttelt. Nach Auflösung des Bis-amins entnahm man in bestimmten Zeitabständen je 2 ccm der Lösung und kühlte diese rasch auf 20° ab. Bei dieser Temperatur ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering. Nach Abkühlung der Lösung bestimmte man deren Extinktion in einer 1-ccm-Quarzküvette bei 436 $m\mu$ (im Fall von X d und i bei 405 $m\mu$) in einem Eppendorf-Photometer. Durch Vergleich mit reinem Azomethin errechnete sich hieraus der Gehalt an entstandenem Azomethin. Alle Messungen wurden jeweils mit 2–3 Einwaagen durchgeführt.

War die Isolierung des entsprechenden Azomethins nicht möglich, so wurde die chlorbenzolische Lösung des Bis-amins 15–20 Min. auf ca. 120° erhitzt, eine Temperatur, bei der

praktisch 100-proz. Dissoziation eintritt. Nach raschem Abschrecken auf 20° wurde die Extinktion der Lösung gemessen. Die graphisch ermittelte Fehlerbreite der Geschwindigkeitskonstanten beträgt $\pm 7\%$ des Absolutwertes. Nur die Konstante für die Dissoziationsgeschwindigkeit von *N,N'*-Benzyliden-bis-[2-amino-benzthiazol] ist mit einem Fehler von $\pm 30\%$ behaftet. Der Grund hierfür liegt in der hohen Geschwindigkeit der Reaktion, die mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht mehr genau erfaßt werden konnte.