

JOACHIM GOERDELER und KARL-HEINZ HELLER¹⁾Über 1.2.4-Thiodiazole, XVI²⁾**Präparative und kinetische Untersuchungen der nucleophilen Substitution von Halogenthiodiazolen**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 4. Juli 1963)

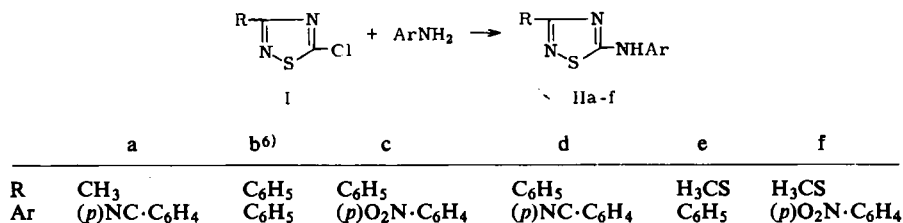
5-Chlor-thiodiazole reagieren unter Austausch des Halogens mit aromatischen Aminen, Carbonamiden, Phenylhydrazin, Azid, Phenolat, Sulfinat und Sulfit. Einige Grenzen werden aufgezeigt. — Die Umsetzungen von 3- und 5-Halogenthiodiazolen mit Piperidin werden kinetisch verfolgt und zur Einordnung des Heterocyclus in die Reihe der aktivierten Aromaten benutzt.

5-Chlor-thiodiazole (I) sind durch Ringsynthese unmittelbar zugänglich^{3,4)}; die Beweglichkeit ihres Halogens ermöglicht die Herstellung vieler Derivate⁵⁾.

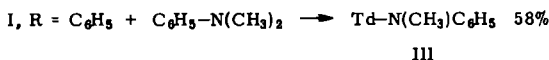
Im folgenden geben wir zunächst neue Beispiele für derartige Austauschreaktionen, die die Möglichkeiten und Grenzen vom präparativen Gesichtspunkt aus weiter klären sollen. Im zweiten Teil werden einige kinetische Untersuchungen mitgeteilt.

1. UMSETZUNGEN MIT N-, O- UND S-NUCLEOPHILEN VERBINDUNGEN

Aromatische Amine, auch wenn sie durch eine Nitro- oder Cyangruppe deaktiviert sind, setzen sich meist mit sehr guten Ausbeuten um:



Mit 2.4-Dinitro-anilin, Diphenylamin und 5-Amino-1.2.4-thiodiazolen versagte die Reaktion. Dimethylanilin ergab nach längerem Erhitzen unter Abspaltung einer Methylgruppe das tertiäre Amin (das in besserer Ausbeute aus I und *N*-Methyl-anilin zu erhalten ist):



III

Td = 3-Phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)-

1) Auszug aus der Dissertat. KARL-HEINZ HELLER, Univ. Bonn 1957.

2) XV. Mitteil.: J. GOERDELER und H. RUPPERT, Chem. Ber. **96**, 1630 [1963].

3) J. GOERDELER, H. GROSCHOFF und U. SOMMERLAD, Chem. Ber. **90**, 182 [1957].

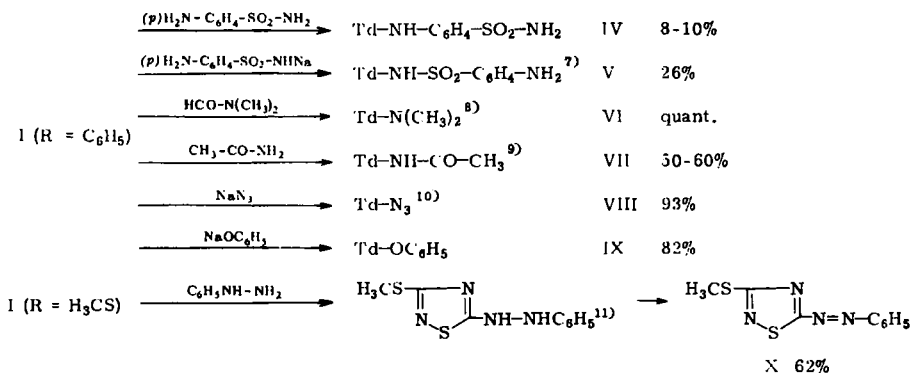
4) J. GOERDELER und G. SPERLING, Chem. Ber. **90**, 892 [1957].

5) Beispiele sind unter Zitat 3 und 4 zu finden; ferner auch bei H. SCHRÖDER, R. RÄTZ, W. SCHNABEL, H. ULRICH, E. KOBER und C. GRUNDMANN, J. org. Chemistry **27**, 2589 [1962].

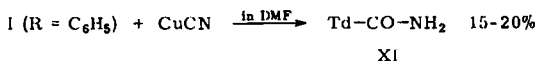
6) Bereits von H. KOCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 394 [1891], aus Benzamidoxim und Phenylsenföhl hergestellt.

Eine ähnliche Transalkylierung, vermutlich über das quartäre Salz, wurde schon früher beobachtet⁴⁾.

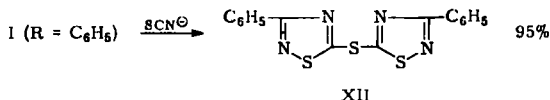
Weitere Austauschreaktionen zeigt das folgende Schema:



Die Synthese von Cyanthiodiazolen gelang nicht; in Gegenwart von Kupfer(I)-cyanid isolierte man in siedendem Dimethylformamid nur XI:



Ob hier zuerst die erwartete Substitution, dann Wasseraddition erfolgte, wurde nicht geprüft. — Kaliumrhodanid reagiert mit I in siedendem Äthanol nicht merklich, wohl aber in einem Gemisch Äthylenglykolmonoäthyläther/Wasser zum Thioäther XII:



Spaltung eines intermediären Rhodanthiodiazols und Umsetzung mit noch vorhandenem Chlorid mögen Zwischenreaktionen sein. — Glatt erfolgt Austausch des Chlors gegen Verbindungen des 4-wertigen Schwefels:

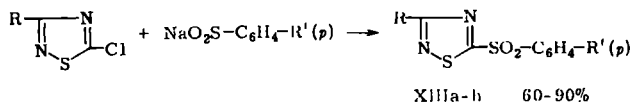
7) Schon früher aus dem Aminothiodiazol hergestellt (J. GOERDELER, Chem. Ber. **87**, 57 [1954]); neuerdings auch aus dem Chlorthiodiazol und *p*-Acetamino-benzolsulfonamid (U. WÖRFFEL und R. BEHNISCH, Arch. Pharmaz. **295**, 811 [1962]); dort finden sich zahlreiche ähnliche Umsetzungen.

8) S. a. J. GOERDELER, A. HUPPERTZ und K. WEMBER, Chem. Ber. **87**, 68 [1954].

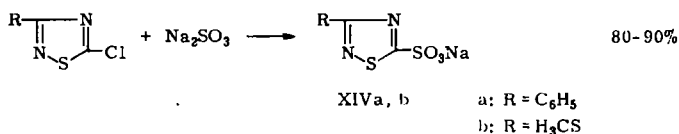
9) S. a. J. GOERDELER, Chem. Ber. **87**, 57 [1954].

10) Das Azidthiodiazol ist lichtempfindlich; es tauscht die Azidgruppe leicht gegen den Piperidinrest aus.

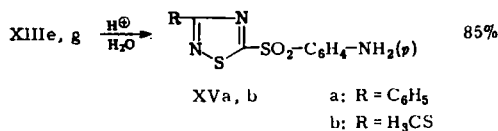
11) 5-Hydrazino-thiodiazole wurden von uns schon früher beschrieben (Zitat 4; ferner J. GOERDELER und K. DESELAERS, Chem. Ber. **91**, 1025 [1958]). Neuerdings sind weitere Vertreter von E. BULKA, F. SOMMER und H. BEYER, Chem. Ber. **95**, 1983 [1962], publiziert worden.



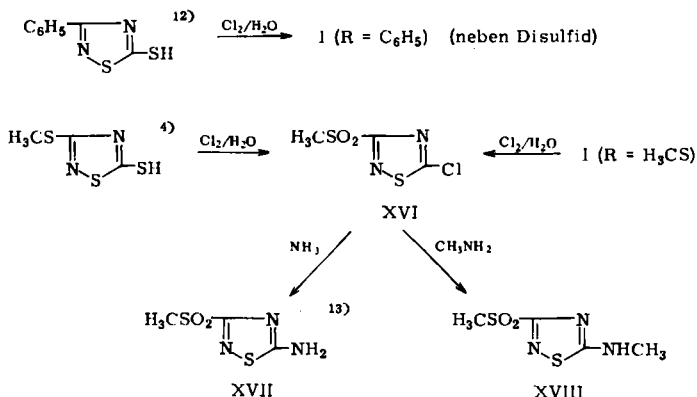
	a	b	c	d	e	f	g	h
R	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H ₃ CS	H ₃ CS	H ₃ CS
R'	NHAc	NO ₂	NHAc	H	NHAc	H	NHAc	NO ₂



Die Sulfone XIII, insbesondere mit R = Alkyl, sind gegen Basen und Säuren nur mäßig stabil. Dennoch konnten XIIIe und g unter besonderen Bedingungen zu den freien Aminen (XV) verseift werden:



Die Natriumsulfonate XIV gaben mit Phosphorpentachlorid praktisch quantitativ die entsprechenden Chlorthiodiazole (I) zurück, vermutlich über instabile Sulfochloride. In diesem Zusammenhang wurden einige oxydative Chlorierungen an 5-Mercto-thiodiazolen vorgenommen:



Auch bei diesen Umsetzungen (bei 0° durchgeführt) gelang nie die Isolierung eines Sulfochlorides.

Die von uns präparativ untersuchten nucleophilen Austauschreaktionen der 5-Chlorthiodiazole sind denen des 2.4-Dinitro-chlorbenzols analog. Uns interessierte in diesem

¹²⁾ G. CRAYEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 385 [1891].

¹³⁾ Anders hergestellt: J. GOERDELER und H. RACHWALSKY, Chem. Ber. 93, 2190 [1960].

Zusammenhang auch ein Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten; wir haben daher einige Reaktionen kinetisch studiert.

2. KINETISCHE UNTERSUCHUNGEN

Folgende Substitutionen wurden durch Bestimmung des abgespaltenen Halogens¹⁴⁾ im zeitlichen Ablauf verfolgt:

Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten und Arrhenius-Parameter einiger Substituenten

Reakt.-Nr.	Halogenverb.	Nucleophiles Agens	$10^5 \cdot k_2$ (30°) l/Mol · Sek.	<i>E</i> (kcal)	log <i>A</i>
1		HNC ₅ H ₁₀	3760	10.9	6.42
2		HNC ₅ H ₁₀	2830	10.6	6.11
3		HNC ₅ H ₁₀			
	X = F		~17000 (-50°)		
4	Cl		1980	11.0	6.23
5	Br		1430	11.6	6.50
6	J		81.4	14.6	7.43
7		C ₆ H ₅ NH ₂	0.34	11.7	2.95
8		NaOC ₂ H ₅	12500	15.6	10.32
9		HNC ₅ H ₁₀	0.28	13.8	4.50
10 ¹⁵⁾		HNC ₅ H ₁₀	2740	11.1	6.45

Die Reaktionen der Tab. 1 verlaufen nach 2. Ordnung (1. Ordnung in bezug auf jeden Partner).

Wir nehmen an, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das nucleophile Agens am C-5 (bzw. C-3) des Thiodiazols addiert wird; es folgt dann die schnelle Ablösung des Halogens. Substituenten in der 3-Stellung der 5-Chlor-thiodiazole bewirken einen leichten Abfall von *k* in der Folge H/CH₃/C₆H₅ (relative Geschwindigkeiten 1.9/1.4/1.0). Die gleiche Sequenz wurde bei der Addition von Äthanol an 5-Benzalamino-thiodiazole beobachtet²⁾.

¹⁴⁾ Soweit der eindeutige Verlauf nicht aus früheren Arbeiten bekannt war, wurden zur Kontrolle die Reaktionsprodukte in präparativen Ansätzen isoliert.

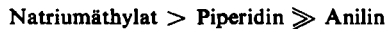
¹⁵⁾ S. a. J. J. BLANKSMA und H. H. SCHREINEMACHERS, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **52**, 428 [1933]; O. L. BRADY und F. R. CROPPER, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 507; B. CAPON und N. B. CHAPMAN, *Chem. and Ind.* **1955**, 683; J. F. BUNNETT, E. W. GARBISCH und K. M. PRUITT, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 385 [1957].

Die verschiedenen Halogene in 5-Stellung des Thiodiazols werden gegen Piperidin mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ausgetauscht, und zwar



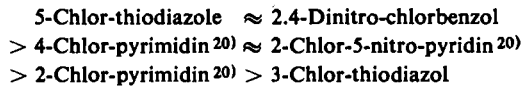
Man beobachtet also das typische Bild der aktivierten aromatischen nucleophilen Substitution¹⁶⁾. Auffallend ist allerdings der weite Abstand der Jodverbindung, bedingt durch Verschiebung von Aktivierungsenergie *und* Aktionskonstante.

Auch die Nucleophilitätsfolge



entspricht etwa der bei nitrierten Chlorbenzolen gefundenen¹⁷⁾. Interessanterweise trat bei der Umsetzung mit Anilin keine Autokatalyse auf — im Gegensatz zu den Chlorpyrimidinen¹⁸⁾. Die geringere Basizität der Thiodiazole¹⁹⁾ mag hierfür entscheidend sein.

Stellt man die Chlorthiodiazole hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber Piperidin in eine Reihe mit anderen einkernigen Aromaten, so ergibt sich folgendes Bild:



Der Unterschied der Position 5 gegenüber 3 beim Thiodiazol ist viel größer als derjenige zwischen 4 und 2 beim Pyrimidin (etwa 10⁴:1 gegenüber 10:1; die Erniedrigung von *k* beruht im 1. Fall sowohl auf der Änderung von *E* als auch von *A*). Einfache Mesomerie-Betrachtungen führen diese Tatsache z. T. auf das Fehlen einer zweiten gleichwertigen „orthoquinoiden“ Grenzstruktur beim Piperidin/3-Chlor-thiodiazol-Addukt zurück. Im Einklang hiermit stehen Berechnungen, die von R. ZAHRADNIK und J. KOUTECKY²¹⁾ nach dem HÜCKEL-MO-Verfahren angestellt wurden:



π -Elektronendichte des 1.2.4-Thiodiazols und des Pyrimidins nach l. c.²¹⁾

16) Zusammenfassung: J. F. BUNNETT und R. E. ZAHLER, Chem. Reviews 49, 273 [1951].

17) Zusammenstellung s. l. c.¹⁶⁾, S. 340.

18) C. K. BANKS, J. Amer. chem. Soc. 66, 1127 [1944].

19) J. GOERDELER, J. OHM und O. TEGTMEYER, Chem. Ber. 89, 1534 [1956].

20) N. B. CHAPMAN und C. W. REES, J. chem. Soc. [London] 1954, 1190.

21) Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 156 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²²⁾

1. Umsetzungen mit Aminen und Amidn

a) 5-[*p*-Cyan-phenylamino]-3-methyl-1.2.4-thiodiazol (IIa): Durch Erhitzen von 1.40 g I, $R=CH_3$ (10 mMol) mit 2.40 g *p*-Amino-benzonitril (20 mMol) auf 140–150° ($\frac{3}{4}$ Stdn.) und Extrahieren der Verunreinigungen mit heißem Wasser. Ausb. 1.55 g (72% d. Th.). Farblose Stäbchen vom Schmp. 209.5° (aus Methanol).

$C_{10}H_8N_4S$ (217.3) Ber. N 25.91 Gef. N 25.78

b) 5-Phenylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (IIb): 2.0 g I, $R=C_6H_5$ (10 mMol) und 1.9 g (20 mMol) Anilin werden in 12 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Reaktionsprodukt größtenteils in reiner kristalliner Form ab, der Rest wird durch Wasser ausgefällt. Ausb. 2.4 g (95% d. Th.), Schmp. 177° (Lit.⁶⁾: 174°).

c) 5-[*p*-Nitro-phenylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (IIc): 1.0 g I, $R=C_6H_5$ (5.0 mMol) und 1.4 g (10 mMol) *p*-Nitranilin werden in einem langhalsigen Kölbchen $\frac{3}{4}$ Stdn. auf 140 bis 150° erwärmt. Das Fortschreiten der Reaktion ist an dem stetig zunehmenden Erstarren der zunächst geschmolzenen Mischung erkennbar. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt zerrieben und zweimal mit 12-proz. Salzsäure gut durchgeschüttelt, wobei überschüssiges *p*-Nitranilin in Lösung geht. Das in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt enthält noch hartnäckig hellgrüne Verunreinigungen, die erst durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol (Aktivkohle) entfernt werden können. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 219°.

$C_{14}H_{10}N_4O_2S$ (298.3) Ber. N 18.53 Gef. N 18.83

d) 5-[*p*-Cyan-phenylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (IId): 1.00 g (5 mMol) I, $R=C_6H_5$ und 1.20 g (10 mMol) *p*-Amino-benzonitril werden $\frac{3}{4}$ Stdn. auf 140–150° erhitzt. Die zunächst flüssige Mischung ist gegen Ende der Reaktion vollkommen erstarrt. Das Produkt wird zerrieben und zweimal mit kochendem Wasser ausgezogen (aus dem wäßrigen Auszug kann das unverbrauchte *p*-Amino-benzonitril größtenteils wiedergewonnen werden). Der blaßgelbe Rückstand (Ausb. 1.22 g, 88% d. Th.) bildet aus Methanol farblose Blättchen vom Schmp. 192–193°.

$C_{15}H_{10}N_4S$ (278.3) Ber. N 20.17 Gef. N 20.22

e) 5-Phenylamino-3-methylmercapto-1.2.4-thiodiazol (IIe): 1.67 g (10 mMol) I, $R=H_3CS$ und 1.90 g (20 mMol) Anilin werden 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das glasartig erstarrende Rohprodukt wird zur Entfernung von überschüssigem Anilin bzw. dessen Hydrochlorid mit 8-proz. Salzsäure durchgeschüttelt und nach Waschen mit Wasser aus Methanol oder Eisessig umkristallisiert. Die Darstellung kann auch wie unter b) durchgeführt werden. Ausb. 1.74 g (78% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 154–155°.

$C_9H_9N_3S_2$ (223.3) Ber. N 18.82 Gef. N 19.06

f) 5-[*p*-Nitro-phenylamino]-3-methylmercapto-1.2.4-thiodiazol (IIIf): Analog IIc aus 1.67 g (10 mMol) I, $R=H_3CS$ und 2.80 g (20 mMol) *p*-Nitranilin. Ausb. 2.2 g Rohprodukt (81% d. Th.), aus Eisessig fast farblose Nadeln vom Schmp. 245°.

$C_9H_8N_4O_2S_2$ (268.3) Ber. N 20.88 S 23.90 Gef. N 21.18 S 23.62

g) 5-[*N*-Methyl-anilino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (III)

α. Aus Methylanilin: 2.0 g (10 mMol) I, $R=C_6H_5$ und 2.7 g (25 mMol) Methylanilin werden 2 Stdn. auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die hellgelbe Flüssigkeit mit 5-proz. Salzsäure durchgeschüttelt, wobei überschüssiges Methylanilin in Lösung geht und das Reaktionsprodukt erstarrt. Ausb. 2.6 g (94% d. Th.). Farblose Kristalle vom Schmp. 59° (aus Methanol).

$C_{15}H_{13}N_3S$ (267.4) Ber. N 15.72 S 11.99 Gef. N 15.63 S 12.08

²²⁾ Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heizmikroskop bestimmt; sie sind korrigiert.

β. Aus *Dimethylanilin*: 2.00 g (10 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ und 3.63 g (30 mMol) *Dimethylanilin* werden zusammen 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die bläuliche flüssige Mischung, wie voranstehend beschrieben, aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Methanol beträgt die Ausb. 1.61 g (60%).

h) *p*-[3-Phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)-amino]-benzolsulfonsäureamid (*IV*): 2.00 g (10 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ und 2.00 g (12.5 mMol) *Sulfanilsäureamid* werden $2\frac{1}{5}$ Stdn. in 40 ccm Nitrobenzol auf etwa 210° erhitzt. Aus der in der Hitze klaren Lösung kristallisiert beim Erkalten die gewünschte Verbindung aus, die aus Methanol (Aktivkohle) gereinigt wird. Ausb. 0.31 g (9% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 282°. Leicht löslich in 2*n* NaOH und Aceton, mäßig in Methanol, nicht in Wasser und verd. Säuren.

$C_{14}H_{12}N_4O_2S_2$ (332.4) Ber. N 17.15 S 19.30 Gef. N 17.11 S 19.19

i) 5-[*p*-Amino-benzolsulfonylamino]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (*V*): 2.00 g (10 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ und 2.25 g (12.5 mMol) *Natrium-sulfanilsäureamid* in 25 ccm Nitrobenzol werden 2 Stdn. unter Rühren auf etwa 210° erhitzt, wobei der größte Teil der Komponenten in Lösung geht. Nach dem Erkalten kristallisiert das schwach gefärbte Reaktionsprodukt aus. Es wird mit Wasser aus dem Nitrobenzol herausgeschüttelt und durch genaues Neutralisieren mit verd. Salzsäure gefällt. Umkristallisieren aus Äthanol befreit es vom leichter löslichen Sulfanilsäureamid. Das nach zweimaligem Umkristallisieren (Aktivkohle) in einer Ausb. von 20–25% erhaltene Produkt war nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit der auf anderem Wege⁷⁾ hergestellten Verbindung identisch.

j) 5-Dimethylamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (*VI*): 1.00 g (5 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ wird in 10 ccm *Dimethylformamid* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser gefällt und das erhaltene farblose Produkt aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.45 g (quant.), Schmp. 89° (Lit.⁸⁾: 89°).

k) 5-Acetamino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (*VII*): 1.00 g (5.0 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ wird mit überschüssigem *Acetamid* $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 200–210° erhitzt, nach dem Erkalten in etwa 150 ccm Wasser gegeben, wobei unverbrauchtes *Acetamid* in Lösung geht. Das Ungelöste wird abgesaugt und mit Aktivkohle aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.65 g (60% d. Th.), Schmp. 220° (Lit.⁹⁾: 220°).

2. 5-Azido-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (*VIII*): 2.0 g (10 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ werden in 15 ccm Aceton gelöst. 1.0 g (15 mMol) *Natriumazid* wird in 10 ccm Aceton suspendiert und tropfenweise mit soviel Wasser versetzt, bis es vollständig in Lösung gegangen ist. Die beiden Lösungen werden vereinigt (geringe Gasentwicklung). Darauf wird die Mischung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei allmählich Abscheidung eines farblosen Öls einsetzt. Nach Beendigung wird durch Zugabe von Eis vollständige Fällung und Erstarren bewirkt. Ausb. 1.9 g (93% d. Th.). Weitere Reinigung kann durch Aufnehmen in Aceton, Kühlen mit Eis/Kochsalz und Fällen mit Wasser erfolgen. Farblose Nadeln vom Schmp. 60°, die sich am Licht unter Braunfärbung zersetzen.

$C_8H_5N_5S$ (203.2) Ber. N 34.42 Gef. N 34.37

Beim Erhitzen von *VIII* mit *Piperidin* in Äthanol entsteht fast quantitativ 5-*Piperidino*-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol.

3. 5-Phenoxy-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (*IX*): 2.00 g (10 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ in 15 ccm Aceton und 0.95 g (10 mMol) *Phenol* sowie 0.4 g *Natriumhydroxyd* in möglichst wenig Wasser werden vereinigt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung eines farblosen Öls). Das Aceton wird auf dem Wasserbad weitgehend abgedampft und anschließend Wasser zugegeben. Das zunächst ölige Rohprodukt wird aus Methanol unter starker Kühlung umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (82% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 62°.

$C_{14}H_{10}N_2OS$ (254.3) Ber. S 12.60 Gef. S 12.52

4. *3-Methylmercapto-5-phenylhydrazino-1.2.4-thiodiazol und 3-Methylmercapto-5-benzolazo-1.2.4-thiodiazol (X)*: Eine Lösung von 1.67 g (10 mMol) *I*, $R=H_3CS$ und 2.10 g (20 mMol) *Phenylhydrazin* in 10 ccm Äthanol wird 5 Tage bei Raumtemperatur belassen. Schon bald nach dem Zusammengeben der Komponenten tritt eine tiefrote Färbung auf, der bald Entwicklung von Gasbläschen folgt. Nach Abklingen beginnt eine Abscheidung farbloser Kristalle (Hydrochlorid des Phenylhydrazins). Nach 5 Tagen ist der Kolbeninhalt mit einer dichten Kristallmasse angefüllt. Darauf wird das Reaktionsgemisch mit etwa 30 ccm 6-proz. Salzsäure durchgerührt. Durch anschließende Zugabe von etwa 250 ccm Wasser wird die entstandene *Phenylhydrazinverbindung* ausgefällt. Das violett gefärbte Rohprodukt bildet nach dem Umkristallisieren aus möglichst wenig Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 198°. Die Verbindung färbt sich schon nach kurzer Berührung mit Luft rot.

Zur präparativen Oxydation wird zu einer heißen äthanolischen Lösung portionsweise ein geringer Überschuß gelben Quecksilberoxyds gegeben. Nach dem Abfiltrieren und Einengen kristallisiert die *Azoverbindung* in reiner Form aus. Ausb. 1.45 g (62% d. Th.), Schmp. 108 bis 109°, Farbe wie Azobenzol. Sie ist leicht löslich in Benzol, Aceton, CCl_4 ; mäßig in Eisessig, Petroläther; nicht löslich in Wasser.

$C_9H_8N_4S_2$ (236.3) Ber. N 23.70 S 27.12 Gef. N 23.84 S 26.99

5. *3-Phenyl-1.2.4-thiodiazol-carbonsäure-(5)-amid (XI)*: 4.91 g (25 mMol) *I*, $R=C_6H_5$ und 5.00 g *CuCN* werden in 30 ccm Dimethylformamid 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es entsteht eine tiefbraune Lösung, die nach dem Erkalten mit 200 ccm Wasser und Eisstücken versetzt wird. Das abgeschiedene Produkt wird auf Ton getrocknet, dann im Perforator 12 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Der nach Abdampfen des Chloroforms verbleibende, teilweise kristalline Rückstand wird dreimal mit je 50 ccm Ligroin (Sdp. um 100°) heiß ausgezogen. Beim Erkalten fällt ein Niederschlag aus, den man aus verd. Methanol umkristallisiert (aus der Ligroin-Mutterlauge kristallisieren nach dem Einengen auf etwa 15 ccm 1.3 g 3-Phenyl-5-dimethylamino-1.2.4-thiodiazol, Schmp. 89°). Ausb. 0.77 g (15% d. Th.), farblose Stäbchen, Schmp. 170°.

$C_9H_7N_3OS$ (205.3) Ber. C 52.66 H 3.44 N 20.48 S 15.61
Gef. C 53.11 H 3.55 N 20.47 S 15.56

6. *Bis-[3-phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)]-sulfid (XII)*: 2.00 g (10 mMol) *5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol* und 2.00 g (20 mMol) *Kaliumrhodanid* werden in einer Mischung von 30 ccm Äthylenglykolmonoäthyläther und 10 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht (nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung eines gelben Niederschlags). Nach dem Erkalten wird die zehnfache Menge Wasser zugegeben, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das gelbe Rohprodukt wäscht man mit wenig kaltem Methanol und kristallisiert anschließend aus Benzol um. Ausb. 1.63–1.70 g (92–96% d. Th.), Schmp. 180°, farblose, feine, verfilzte Nadeln.

$C_{16}H_{10}N_4S_3$ (354.5) Ber. N 15.81 S 27.13 Gef. N 15.80 S 27.21

7. Umsetzungen mit Sulfinaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10.0 mMol *5-Chlor-3-R-1.2.4-thiodiazol* und 12.5 mMol *Natriumsulfinat* oder entsprechende Mengen an freier Sulfinssäure und Natriumacetat werden in heißem Äthanol, dem soviel Wasser zugegeben wird, daß eine klare Lösung erfolgt, 3–5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das gebildete *Sulfon* ab. Zur Vervollständigung wird Wasser zugegeben, bis keine Fällung mehr erfolgt. Zum Umkristallisieren ist Methanol geeignet.

a) *5-[p-Acetamino-benzolsulfonyl]-3-methyl-1.2.4-thiodiazol (XIIIa)*: Aus 2.7 g *I*, $R=CH_3$, 5.0 g *p-Acetamino-benzolsulfinssäure* und 2.5 g Natriumacetat in 25 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser (3 Stdn. Erhitzen). Ausb. 5.2 g (87% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 193°.

$C_{11}H_{11}N_3O_3S_2$ (297.4) Ber. N 14.13 S 21.56 Gef. N 14.01 S 21.37

b) 5-[*p*-Nitro-benzolsulfonyl]-3-methyl-1.2.4-thiodiazol (XIIIb): Aus 2.7 g I, $R=CH_3$, 4.6 g *p*-Nitro-benzolsulfinsäure und 2.5 g Natriumacetat in 50 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser (5 Stdn. Erhitzen). Ausb. 3.5 g (60% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 156–157°.

$C_9H_7N_3O_4S_2$ (285.3) Ber. N 14.73 S 22.45 Gef. N 14.36 S 22.01

c) 5-[*p*-Acetamino-benzolsulfonyl]-3-äthyl-1.2.4-thiodiazol (XIIIc): Aus 3.00 g I, $R=C_2H_5$, 3.00 g Natrium-*p*-acetamino-benzolsulfinat in 25 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser (5 Stdn. Erhitzen). Ausb. 5.05 g (80% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 159.5–160.5°.

$C_{12}H_{13}N_3O_3S_2$ (311.4) Ber. N 13.49 S 20.59 Gef. N 13.59 S 20.47

d) 5-Benzolsulfonyl-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (XIII d): Aus 2.00 g I, $R=C_6H_5$, 1.8 g frisch hergestellter Benzolsulfinsäure und 1.0 g Natriumacetat in 20 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser (4 Stdn. Erhitzen). Ausb. 2.34 g (78% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 133°.

$C_{14}H_{10}N_2O_2S_2$ (302.4) Ber. N 9.26 Gef. N 9.41

e) 5-[*p*-Acetamino-benzolsulfonyl]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (XIII e): Aus 2.0 g I, $R=C_6H_5$ und 2.6 g Natrium-*p*-acetamino-benzolsulfinat in 25 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser (5 Stdn. Erhitzen). Ausb. 3.1 g (86% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 197°.

$C_{16}H_{13}N_3O_3S_2$ (359.4) Ber. N 11.69 S 17.83 Gef. N 11.80 S 17.82

f) 3-Methylmercapto-5-benzolsulfonyl-1.2.4-thiodiazol (XIII f): Analog XIII d; Ausb. 2.05 g (76% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 97°.

$C_9H_8N_2O_2S_3$ (272.4) Ber. N 10.65 Gef. N 10.54

g) 3-Methylmercapto-5-[*p*-acetamino-benzolsulfonyl]-1.2.4-thiodiazol (XIII g): Aus 3.35 g I, $R=H_3CS$, 5.00 g *p*-Acetamino-benzolsulfinsäure und 2.5 g Natriumacetat in 30 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser (3 Stdn. Erhitzen). Ausb. 4.60 g (70% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 134–135°.

$C_{11}H_{11}N_3O_3S_3$ (329.4) Ber. N 12.75 Gef. N 13.03

h) 3-Methylmercapto-5-[*p*-nitro-benzolsulfonyl]-1.2.4-thiodiazol (XIII h): Aus 1.62 g I, $R=H_3CS$, 2.30 g *p*-Nitro-benzolsulfinsäure und 1.0 g Natriumacetat in 30 ccm Äthanol (4 Stdn. Erhitzen). Ausb. 1.8 g (63% d. Th.). Fast farblose Kristalle, Schmp. 121.5° (aus Eisessig).

$C_9H_7N_3O_4S_3$ (317.4) Ber. N 13.21 Gef. N 13.02

8. Umsetzungen mit Natriumsulfit

a) *Na*-3-Phenyl-1.2.4-thiodiazol-5-sulfonat (XIV a): 2.0 g I, $R=C_6H_5$ (10 mMol) und 3.2 g (25 mMol) Natriumsulfit werden in einer Mischung von 20 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann dampft man auf dem Wasserbad weitgehend ab und reinigt die abgeschiedenen Kristalle erneut aus Wasser. Zur Vervollständigung dampft man die Mutterlauge zur Trockne ein und extrahiert mit heißem absol. Äthanol (Natriumsulfit und Natriumchlorid bleiben zurück). Nach Abdunsten des Alkohols und Trocknen Ausb. 2.4 g (90% d. Th.). Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol. Wasser, das bei 110° abgegeben wird. Der Zers.-Punkt liegt weit oberhalb von 300°. In Wasser und Äthanol ist sie besonders in der Wärme sehr gut löslich.

$NaC_8H_5N_2O_3S_2$ (264.3) Ber. N 10.60 S 24.26 Gef. N 10.41 S 23.94

b) *Na*-3-Methylmercapto-1.2.4-thiodiazol-5-sulfonat (XIV b): Aus 3.50 g I, $R=H_3CS$ (20 mMol) und 4.70 g (37 mMol) Natriumsulfit in einer Mischung von 40 ccm Äthanol und 30 ccm Wasser analog XIV a. Ausb. 3.85 g (82% d. Th.). Die Verbindung kristallisiert wasserhaltig in langen Spießen, sie verhält sich in ihren Eigenschaften wie XIV a.

$NaC_3H_3N_2O_3S_3$ (234.3) Ber. N 11.98 S 41.06 Gef. N 12.26 S 41.43

9. Verseifung der Acetaminosulfone

a) 5-[*p*-Amino-benzolsulfonyl]-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol (XV_a): Eine Lösung von 3.60 g XIII_e in 30 ccm Äthanol wird zum Sieden erhitzt, mit 15 ccm 36-proz. Salzsäure versetzt und 6—8 Min. auf Siedetemperatur gehalten, nach welcher Zeit das Hydrochlorid des Verseifungsproduktes sich kristallin abscheidet (sollte das nicht der Fall sein, so wird auf keinen Fall länger erhitzt, sondern man kühlt sogleich mit fließendem Wasser, wobei gewöhnlich Kristallisation erfolgt). Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in etwa 30 ccm Wasser suspendiert, dem man Natriumcarbonatlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion zusetzt. Nach 1/4 stg. Digerieren wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.68 g (83% d. Th.). Fast farblose Nadeln, Schmp. 154°.

$C_{14}H_{11}N_3O_2S_2$ (317.4) Ber. N 13.16 S 20.01 Gef. N 13.40 S 20.24

b) 3-Methylmercapto-5-[*p*-amino-benzolsulfonyl]-1.2.4-thiodiazol (XV_b): Analog XV_a. Das gebildete Hydrochlorid des Verseifungsproduktes scheidet sich hier auch nach dem Erkalten nur sehr unvollständig ab. Man fällt deshalb nach sofortiger Kühlung der Reaktionsmischung durch fließendes Wasser mit überschüssiger Natriumcarbonatlösung die freie Base unmittelbar aus. Nach dem Absaugen wird sie gut mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.45 g (85% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 198—198.5°.

$C_9H_9N_3O_2S_3$ (287.4) Ber. N 14.62 Gef. N 14.60

10. Chlorolyse von 5-Mercapto-thiodiazolen

a) 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol und Bis-[3-phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)]-disulfid: In eine Suspension von 2.0 g (10 mMol) 5-Mercapto-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol¹²⁾ in 30 ccm 33-proz. Essigsäure wird unter Eiskühlung und Rühren so lange Chlor eingeleitet, bis die Mischung deutlich die gelbgrüne Farbe des Chlors angenommen hat. Darauf saugt man ab und wäscht mit Wasser. Die erhaltene farblose Substanz hat einen unscharfen Schmp. um 68°. Sie besteht aus einer Mischung von I, R = C_6H_5 und Bis-[3-phenyl-1.2.4-thiodiazolyl-(5)]-disulfid. Durch Umkristallisieren des Rohprodukts aus Benzol, Äthanol oder Eisessig wird das Disulfid vom Schmp. 122° erhalten, identisch mit der von G. CRAYEN¹²⁾ auf anderem Wege hergestellten Verbindung.

b) 5-Chlor-3-methansulfonyl-1.2.4-thiodiazol (XVI): In eine Suspension von 3.3 g 5-Mercapto-3-methylmercapto-1.2.4-thiodiazol in 30 ccm 33-proz. Essigsäure wird unter Eiskühlung und Rühren ein mäßiger Chlor-Strom eingeleitet, bis die Mischung eine deutlich gelbgrüne Farbe angenommen hat (20—30 Min.). Das Einleiten wird darauf noch etwa 5 Min. fortgesetzt. Anschließend wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Ein weiterer Teil des Reaktionsprodukts wird durch Neutralisieren des Filtrats mit konz. Natriumcarbonatlösung ausgefällt. Zur Reinigung ist 60-proz. wäßriges Methanol geeignet. Ausb. 2.4—3.0 g (60 bis 75% d. Th.). Feine farblose Nadeln, Schmp. 92.5°. Gut löslich in Äthanol, Eisessig, Benzol, Äther; kaum in Petroläther und Wasser.

$C_3H_3ClN_2O_2S_2$ (198.2) Ber. N 14.10 S 32.28 Gef. N 14.42 S 32.43

c) 5-Amino-3-methansulfonyl-1.2.4-thiodiazol (XVII): 2.00 g (10 mMol) XVI werden mit einer gesättigten äthanol. Lösung von Ammoniak im geschlossenen Rohr 1/2 Stde. auf 100° erhitzt. Nach weitgehendem Abdampfen von Ammoniak und Äthanol wird bei Zugabe von Wasser und anschließender Kühlung das Produkt in praktisch reiner Form abgeschieden. Ausb. 1.73 g (97% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 200—201° (aus Wasser), identisch mit einem auf anderem Weg hergestellten Präparat¹³⁾.

d) 5-Methylamino-3-methansulfonyl-1.2.4-thiodiazol (XVIII): 2.0 g (10 mMol) XVI werden in einer äthanol. Lösung von überschüssigem Methylamin 2 Stdn. bei Raumtemperatur be-

lassen. Danach wird das Äthanol bis auf einen geringen Teil abgedampft, die 5-fache Menge Wasser zugegeben und auf 0° gekühlt. Die Verbindung fällt in praktisch reiner Form quantitativ aus. Farblose Blättchen, Schmp. 168.5° (aus Wasser).

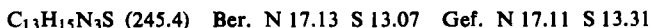


11. Zu den kinetischen Untersuchungen

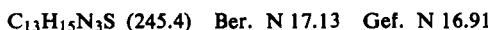
a) *5-Piperidino-1.2.4-thiodiazol*: 1.2 g (10 mMol) *I*, $R = H$ und 1.9 g (22 mMol) *Piperidin* werden in 20 ccm Äthanol vereinigt (Erwärmung). Nach 1 Stde. wird das Äthanol weitgehend abgedampft, der Rückstand mit etwa 30 ccm 5-proz. Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand aus Äthanol (Kühlung mit CO_2 /Methanol) umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (71% d. Th.). Farblose Kristalle vom Schmp. 33°.



b) *5-Piperidino-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol*: 1.00 g (5.0 mMol) *I*, $R = \text{C}_6\text{H}_5$ und 0.95 g (11 mMol) *Piperidin* werden in 20 ccm Äthanol vereinigt. Unter Erwärmen setzt die Reaktion ein, die durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt wird. Durch Ausfällen mit Wasser wird das Produkt in praktisch reiner Form erhalten. Ausb. 1.2 g (98% d. Th.). Farblose Stäbchen (aus Methanol), Schmp. 98°.



c) *3-Piperidino-5-phenyl-1.2.4-thiodiazol*: 0.50 g (25 mMol) *3-Chlor-5-phenyl-1.2.4-thiodiazol*²³⁾ und 1.28 g (15 mMol) *Piperidin* werden in 10 ccm Äthanol 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von Wasser wird das Produkt ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.52 g (85% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 49°.



12. Kinetische Messungen

a) *Ausgangsverbindungen*: Käufliches, reines, absol. Äthanol wurde über Magnesium absolutiert und fraktioniert. Die mittlere Fraktion wurde benutzt. *Piperidin* reinst der Firma E. Merck wurde über KOH getrocknet und fraktioniert. Sdp.₇₆₀ 106.5°; n_D^{20} 1.4537. Anilin p. a. der Firma E. Merck wurde fraktioniert, Sdp.₇₆₀ 184.4°. Natriumäthylatlösungen wurden durch Auflösen von reinem Natrium in reinem, absol. Äthanol hergestellt. Der Gehalt der Halogenverbindungen und des Anilins wurde durch die Einwaage bestimmt, der Gehalt der *Piperidin*- und Äthylatlösungen durch Titration mit $n/_{10}$ HCl, im 1. Fall gegen Bromthymolblau, im letzten gegen Methylrot.

b) *Ausführung der Messungen*: Von den Lösungen der Halogenverbindungen (meist 0.04 Mol) wurden je 10 ccm bei definierter Temperatur in langhalsige 50-ccm-Kölbchen mit Schliffverschluß eingefüllt. Die Kölbchen wurden durch Eintauchen in den Thermostaten auf Reaktionstemperatur gebracht. Dazu wurden aus der auf gleicher Temperatur befindlichen Lösung der Base (meist 0.16 Mol) 10 ccm mittels einer Schnellaufpipette unter gleichzeitigem Umschwenken des Reaktionsgefäßes gegeben. Als Beginn der Reaktion wurde die Zeit genommen, bei der die Hälfte ausgeflossen war. Die Anfangskonzentrationen der Reaktionspartner wurden unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung der Lösungen berechnet, falls eine Differenz zwischen Reaktionstemperatur und Herstellungstemperatur bestand. Abgestoppt wurden die Reaktionen durch rasche Zugabe von 10 ccm 10-proz. Salpetersäure. Gleich danach wurde das Ganze in einen 250-ccm-Meßkolben gegeben, der einen Überschuß (meist 50 ccm) $n/_{50}$ AgNO_3 enthielt. Die Reaktionsgefäße wurden zweimal mit Wasser nachgespült. Die Kolben blieben etwa $1/2$ Stde. unter gelegentlichem Umschwenken stehen.

²³⁾ J. GOERDELER und A. FINCKE, Chem. Ber. 89, 1033 [1956].

Im Fall der Brom- und Jodverbindung wurde direkt mit $n/50$ NH_4SCN gegen Eisenionen titriert. Im Falle der Chlorverbindung wurden die Meßkolben bis zur Marke mit Wasser aufgefüllt, der Inhalt dann durch ein trockenes Filter gegeben, wobei die ersten 50 ccm verworfen wurden. Vom Filtrat wurden 100 ccm titriert und der Titrationswert dann auf 250 ccm umgerechnet. Am Ende der Reaktion wurde in fast allen Fällen eine Umsetzung von 99.8–100.2% gefunden. Bei Abweichungen wurde für die Anfangskonzentration der Halogenverbindungen immer der titrimetrische an Stelle des durch Wägung erhaltenen Wertes genommen. Die Reaktionen verfolgte man in fast allen Fällen bis zu mindestens 70% Umsetzung. Blindversuche stellten sicher, daß bei dieser Arbeitsmethode die VOLHARD-Bestimmung durch die Reaktionsprodukte nicht gestört wird.

c) *Auswertung*: Die Auswertung erfolgte im Falle der Reaktionen mit Piperidin und Anilin nach der Gleichung:

$$k = \frac{2.303}{t(a-2b)} \cdot \log \frac{a - \frac{2bP}{100}}{a \left(1 - \frac{P}{100}\right)}$$

im Falle der Reaktionen mit Äthylat nach der Gleichung:

$$k = \frac{2.303}{t(a-b)} \cdot \log \frac{a - \frac{bP}{100}}{a \left(1 - \frac{P}{100}\right)}$$

t = Reaktionszeit in Sek., P = Prozent umgesetzte Halogenverbindung

a = Anfangskonzentration der Base [Mol/l]

b = Anfangskonzentration der Halogenverbindung [Mol/l]

Die logarithmischen Ausdrücke wurden zur Vereinfachung mit $\log x$ bezeichnet.

Zur graphischen Ermittlung der k -Werte wurde $\log x$ gegen t aufgetragen und aus dem Anstieg der Geraden k berechnet. Die Aktivierungsenergien E wurden durch Auftragen der einzelnen k -Werte gegen $1/T$, die Aktionskonstanten ($\log A$ -Werte) rechnerisch mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung

$$\log k = - \frac{E}{2.303 \cdot RT} + \log A$$

ermittelt.

Tab. 2. Reaktionsgeschwindigkeiten bei verschiedenen Temperaturen

Reakt.-Nr. (s. Tab. 1)	$10^5 \cdot k_2$ (l/Mol · Sek.) bei							
	0°	10°	20°	30°	40°	50°	60°	70°
1	520	1050	2050	3760 ²⁴⁾				
2	410	838	1660	2830				
3	~17000 (–50°)							
4	269	549	1110	1980 ²⁴⁾				
5	160	346	700	1430				
6			34.9	81.4	167	355		
7				0.34 ²⁴⁾			1.86	3.46
8	723	1980	5240	12500 ²⁴⁾				
9				0.282 ²⁴⁾			2.88	5.28
10	357	726	1440	2740				

²⁴⁾ Mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung errechnet.

d) *Umsetzung von 5-Fluor-3-phenyl-1.2.4-thiodiazol mit Piperidin*: Die Lösungen der Komponenten wurden in üblicher Weise hergestellt. Von der Lösung der Fluorverbindung (etwa 0.00266 Mol) gab man 30 ccm in das Reaktionsgefäß und kühlte auf Reaktionstemperatur (-50°). Die Lösung des Piperidins (etwa 0.032 Mol) wurde auf -50° gebracht. Dann vereinigte man 100 ccm hiervon mit der 1. Lösung. Abgestoppt wurde durch Zugabe von 10 ccm 5-proz. äthanolischer Salzsäure, die mittels Trockeneis/Methanol tiefgekühlt war. Danach wurde der Inhalt des Reaktionsgefäßes quantitativ in einen 250-ccm-Scheidetrichter gespült, in dem 50 ccm Benzol und 50 ccm Wasser vorgelegt waren. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Phase wurde das Benzol noch zweimal mit je 30 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Auszüge wurden mit Wasser auf etwa 200 ccm verdünnt. Nach Zugabe von 1 ccm einer 0.1-proz. Lösung von alizarinsulfonsaurem Natrium wurde durch tropfenweise Zugabe von 0.2 *n* NaOH bis zur gerade beginnenden Rotfärbung neutralisiert. Danach wurden noch 12 Tropfen Pufferlösung (aus 9.5 g Monochloressigsäure und 2 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser) und 1 ccm einer 0.002-proz. Methylenblau-Lösung zugegeben.

Die Titration erfolgte mit 0.01 *n* Thoriumnitrat bis zur beginnenden Rosa-Färbung (Vergleich mit jeweils frischer Lösung aus genau neutralisierter 0.01 *n* Natriumfluorid-Lösung). Der Blindwert war nicht einheitlich; er schwankte zwischen 0.33–0.39 ccm, je nach Konzentration der Lösung. Als Mittel wurde 0.36 ccm genommen. Der ungenaue Blindwert und das schwierige Erkennen des Endproduktes behafteten die Methode mit einem Fehler von 2%, wie aus Eichversuchen hervorging.
