

Joachim Goerdeler und Peter Mertens<sup>1)</sup>

Über 1,2,4-Thiadiazole, XX<sup>2)</sup>

## Zur Kenntnis der 3-Amino-thiadiazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. Januar 1970)

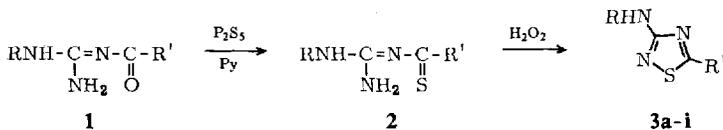
Schwefelung und anschließende dehydrierende Cyclisierung von Acylguanidinen (**1**) gaben 3-Amino-1,2,4-thiadiazole (**3**), die mono- und bis-acyliert, mono- und bis-sulfonyliert, diazotiert und alkyliert wurden. Hierbei zeigte sich 1. eine Instabilität der Diazoniumsalze, 2. schnelle Umlagerung von 3-Imino-2-methyl-dihydro-thiadiazolen (**12a**, **b**) in 3-Methylamino-thiadiazole (**3g**, **i**).

### On 1,2,4-Thiadiazoles, XX<sup>2)</sup>

#### A Study of 3-Aminothiadiazoles

Sulfuration of acyl guanidines (**1**) and subsequent cyclisation by oxidation afforded 3-Amino-1,2,4-thiadiazoles (**3**). These have been mono and bis acylated, mono and bis sulfonylated, diazotized and alkylated. It was found that the thiadiazole-3-diazonium salts are unstable and that 3-imino-2-methyl-dihydro-thiadiazoles (**12a**, **b**) undergo a rapid rearrangement to 3-methylaminothiadiazoles (**3g**, **i**).

3-Amino-thiadiazole ohne weitere funktionelle Gruppen sind bisher wenig untersucht worden. Es existieren nur drei Verbindungen, die sämtlich Arylreste in der 5-Position enthalten<sup>3)</sup>. Wir haben nach dem Prinzip der dehydrierenden Cyclisierung Amino-thiadiazole mit Alkyl- und Aralkylresten (in zwei Fällen auch mit Arylresten) hergestellt und einige ihrer Eigenschaften untersucht. Die Synthese ging folgenden Weg:



<b>3</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h<sup>4)</sup></b>	<b>i</b>
R	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
R'	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	PhCH <sub>2</sub>	Ph-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -	Ph-[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -	Ph-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -	Ph	Ph

<sup>1)</sup> Auszug aus der Dissertat. P. Mertens, Univ. Bonn 1964.

<sup>2)</sup> XIX. Mitteil.: J. Goerdeler und I. El Tom, Chem. Ber. 98, 1544 (1965).

<sup>3)</sup> Übersichtsreferat: F. Kurzer, Advances heterocycl. Chem. 5, 119 (1965).

<sup>4)</sup> Schon beschrieben von: <sup>4a)</sup> J. Goerdeler und A. Fincke, Chem. Ber. 89, 1033 (1956);

<sup>4b)</sup> F. Kurzer, J. chem. Soc. [London] 1956, 4524.

Andere Oxydationsmittel als Wasserstoffperoxid (z. B. Schwefel,  $S_2Cl_2$ ,  $SOCl_2$ ,  $J_2$ , *p*-Benzochinon, Nitrobenzol) gaben schlechtere oder völlig negative Ergebnisse. In zahlreichen Ansätzen wurden am Beispiel von **3h** die besten Bedingungen ausgearbeitet.

Die Synthese gibt im allgemeinen nur bescheidene Ausbeuten, die bei den einfachsten Aminen unter 1% liegen<sup>5)</sup>. Die große Empfindlichkeit der (nicht isolierten) Zwischenverbindungen **2** zusammen mit den notwendig rauen Synthesebedingungen (Erhitzen in Pyridin, Behandeln mit Natronlauge) dürften Ursache sein.

Alle aufgeführten Amine sind kristallin, farb- und geruchlos, bei Raumtemperatur unbegrenzt haltbar. Sie lösen sich in fast allen organischen Medien, solche mit kleinen Resten sublimieren leicht. Das UV-Spektrum von **3a** zeigt ein Maximum bei 275 nm ( $\log \epsilon$  3.56) in Methanol, das um etwa 30 nm längerwellig liegt als das Absorptionsmaximum des isomeren 5-Amino-3-methyl-thiadiazols<sup>6)</sup>. Diese interessante Verschiebung, auch bei anders substituierten 3-Amino-thiadiazolen festgestellt<sup>7)</sup>, kann als Unterscheidungsmerkmal dienen.

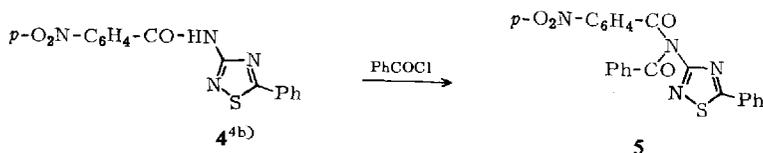
Die Infrarotspektren von **3a–f** beweisen das Vorliegen einer primären Aminogruppe (z. B. **3a**: Banden bei 3510 und 3410/cm in  $CHCl_3$ ). Auffallend sind ferner zwei starke Absorptionen bei 1600/cm (in KBr 1635/cm) (NH-Deformation) und 1515–1525/cm (Ring) in Chloroform. Banden dieser Lage zeigen auch die isomeren 5-Amino-thiadiazole.

Die Basizität der Amine ist sehr gering. Für das protonierte **3b** wurde spektroskopisch der  $pK_a$ -Wert  $0.8 \pm 0.3$  ermittelt. Entsprechend reagieren wäßrige Lösungen der Hydrochloride stark sauer.

### Acylierung, Sulfonylierung, Diazotierung

Die Verbindungen lassen sich mit Acetanhydrid oder Aroylchlorid/Pyridin monoacylieren<sup>8)</sup> (zwei Beispiele finden sich im Versuchsteil). Die reversible Löslichkeit dieser Derivate in konz. Natriumcarbonatlösung sowie ihre UV- und IR-Spektren zeigen Reaktion an der Aminogruppe an.

Interessanter ist die glatte Bisacylierung mit überschüssigem Aroylchlorid/Pyridin, die Kurzer<sup>4b)</sup> schon bei **3h** feststellte. Bei stufenweiser Durchführung entstehen (nicht in allen Fällen) gemischte Bis-acylamino-thiadiazole, z. B.:



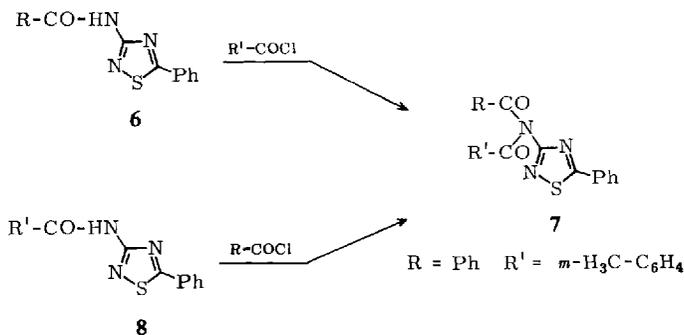
Beide Acylreste in **5** und in analogen Verbindungen befinden sich, anders als Kurzer<sup>4b)</sup> annahm, an der Aminogruppe. Dieses bewiesen Kreuzversuche:

<sup>5)</sup> Nach gleichem Verfahren wurde auch die Verbindung **3**,  $R=R'=H$  angestrebt. Die in sehr geringer Menge erhaltene Substanz vom Schmp.  $83^\circ$  zeigte zwar die richtigen Hauptbanden im IR-Spektrum, aber so schlechte Analysenzahlen, daß auf sie hier nicht weiter eingegangen wird.

<sup>6)</sup> J. Goerdeler, Chem. Ber. **87**, 57 (1954).

<sup>7)</sup> J. Goerdeler und M. Willig, Chem. Ber. **88**, 1071 (1955).

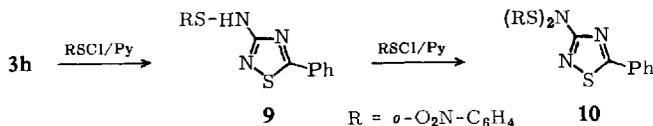
<sup>8)</sup> Bei **3h** schon früher beobachtet: l. c.<sup>4a, b)</sup>.



Schwierigkeiten traten bei Versuchen zur Umsetzung von 3-Acetylamino-5-phenylthiadiazol mit Benzoylchlorid und der inversen Kombination auf; in beiden Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

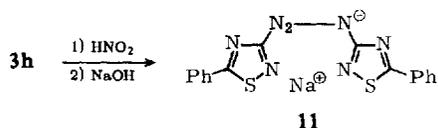
Bemerkenswert ist die langwellige Verschiebung der Ringbande bei den Verbindungen des Typs **6** und **7** (Monoacyl: 1490/cm, Bisacyl 1470/cm in  $\text{CHCl}_3$ ). Die Carbonylbande von **8** liegt bei 1700/cm (in  $\text{CHCl}_3$ ), an gleicher Stelle absorbiert **7**. Es ist dies die einzige Carbonylbande der Verbindung **7**, die aber, anders als bei **8**, an Intensität die Ringbande erheblich übertrifft.

Auch *Sulfonylierung* führt, je nach Stöchiometrie, zu Mono- oder Bis-sulfonylaminothiadiazolen:



Die Formulierung von **9** und **10** geschieht in Analogie zu den Acylaminothiadiazolen und auf Grund von Vergleichen der IR-Spektren beider Klassen.

Gegenüber salpetriger Säure verhält sich **3e** ähnlich wie **3h**, dessen Diazochemie schon untersucht wurde<sup>9)</sup>. Es läßt sich bei  $-10^\circ$  in Phosphorsäure diazotieren und dann mit mäßigen Ausbeuten mit Naphthol kuppeln. Sein Diazonium-tetrafluoroborat ist allerdings noch unbeständiger als das von **3h**<sup>9)</sup>. Noch ausgeprägter ist diese Instabilität beim Diazotierungsprodukt von **3d**, das keinen Azofarbstoff mehr lieferte. Es sind mithin deutliche Parallelen zwischen den relativ stabilen 1.2.4-Thiadiazol-5-diazoniumsalzen und Isothiazol-5-diazoniumsalzen<sup>10)</sup> einerseits, den instabilen 1.2.4-Thiadiazol-3-diazoniumsalzen und Isothiazol-3-diazoniumsalzen andererseits zu erkennen. Einfache  $\pi$ -Elektronendichte-Betrachtungen würden eher zu einer gegenteiligen Annahme führen. Überraschend ist die Beobachtung, daß diazotiertes **3h** mit überschüssiger Natronlauge ein Triazensalz, kein Diazotat, bildet:



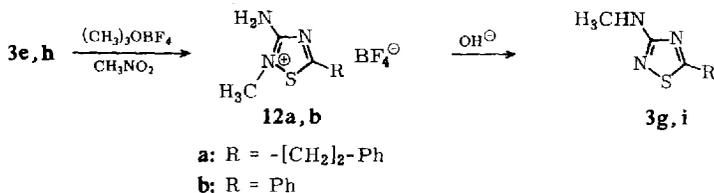
<sup>9)</sup> A. Ginsberg und J. Goerdeler, Chem. Ber. **94**, 2043 (1961).

<sup>10)</sup> J. Goerdeler und M. Roegler, Chem. Ber. **103**, 112 (1970).

Die beständige, intensiv gelbe Verbindung **11** enthält nach der Herstellung 3 Mol Kristallwasser, die bei 80° i. Vak. abgegeben werden. Sie kuppelt in saurer Lösung mit Naphthol sehr langsam.

### Alkylierung

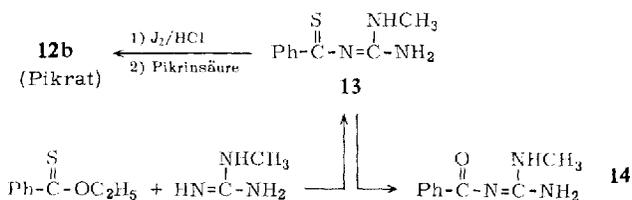
Die Alkylierung von **3h** mit Methyljodid erfordert bei Raumtemperatur, wie schon bekannt<sup>11)</sup>, Monate. Mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat verläuft sie in einigen Minuten:



Die Salze **12** lösen sich mit neutraler Reaktion in Wasser. Das aus **12b** hergestellte Pikrat ist mit dem früher<sup>11)</sup> aus dem Jodid gewonnenen identisch.

Mit Alkali geben diese Salze nicht die korrespondierenden, sondern isomere Basen<sup>12)</sup>, wie u.a. aus der Nichtidentität der Pikrate hervorgeht. Der Deprotonierung folgt also eine schnelle Umlagerung, vermutlich unter Lösen und Knüpfen von S-N-Bindungen. Vergleichbare Beobachtungen wurden kürzlich von Geiger, Böshagen und Medenwald<sup>13)</sup> am Benzisothiazol-System gemacht. Daß die Umlagerungsprodukte die Struktur **3** besitzen, folgern wir aus dem UV- und IR-Spektren-Vergleich mit den anderen, gesicherten Verbindungen dieser Klasse. Ferner aus dem NMR-Spektrum von **3i** in Benzol, das für die CH<sub>3</sub>-Gruppe ein Dublett ( $\tau = 7.20$  ppm,  $J = 5$  Hz) aufweist<sup>14)</sup>, und aus der unabhängigen, für sich allerdings nicht eindeutigen Synthese (s. oben). Diese Isomerisierung bildet ein interessantes Gegenstück zu der Umlagerung von einigen 5-Imino-4-alkyl-thiadiazolinen zu 5-Alkylamino-thiadiazolen<sup>15)</sup>, bei der C-N-Bindungen gelöst und geknüpft werden.

Folgende Zusammenhänge stützen die Struktur der Verbindungen **12**, die früher<sup>11)</sup> anders angegeben wurde:



Einwirkung von Silber-Ionen auf **13** gibt das bereits von Traube und Gorniak<sup>16)</sup> hergestellte *N*-Methyl-*N'*-benzoyl-guanidin (**14**). Die Richtigkeit von Formel **14** zeigt

<sup>11)</sup> J. Goerdeler und W. Roth, Chem. Ber. **96**, 534 (1963).

<sup>12)</sup> Die Gewinnung einer Base vom Schmp. 188–190° aus dem **12b** entsprechenden Jodid (l. c.<sup>11)</sup>) ließ sich nicht reproduzieren.

<sup>13)</sup> W. Geiger, H. Böshagen und H. Medenwald, Chem. Ber. **102**, 1961 (1969).

<sup>14)</sup> In CDCl<sub>3</sub> ein Singulett bei  $\tau = 7.00$  ppm.

<sup>15)</sup> J. Goerdeler, A. Huppertz und K. Wember, Chem. Ber. **87**, 68 (1954), sowie l. c.<sup>11)</sup>.

<sup>16)</sup> W. Traube und K. Gorniak, Z. angew. Chem. **42**, 381 (1929).

das NMR-Spektrum<sup>17)</sup> (in Trifluoressigsäure, TMS als Standard): Singulett bei  $\tau = -0.30$  ppm: NH-CO (od. OH), Quartett bei 0.86 ( $J = 5$  Hz): NH-CH<sub>3</sub>, Multiplett bei 1.75–2.40: 5 arom. H + 2 NH, Dublett bei 6.83 ( $J = 5$  Hz): NH-CH<sub>3</sub>. Dieses Spektrum der protonierten Verbindung schließt Sitz von Methyl- und Benzoylgruppe am gleichen N-Atom aus; Entsprechendes muß für **13** gefolgert werden.

Ergänzend sei hinzugefügt, daß Benzhydrylierung und Tritylierung von **3h** mit den entsprechenden Chloriden in Pyridin unter ziemlich drastischen Bedingungen möglich ist (s. Versuchsteil). Die isolierten Verbindungen entsprechen dem Typ **3**.

Für Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie*, Düsseldorf.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt, Zers.-Punkte auf der Kofler-Heizbank 3 Sek. nach dem Aufstreuen. Soweit Ligroin verwendet wurde, handelt es sich um die zwischen 60 und 95° siedende Fraktion. Beim Einengen i. Vak. wurde ein Rotationsverdampfer benutzt. Schwefel wurde nach *Schöniger*<sup>19)</sup> bestimmt.

1. [*3-Phenyl-propionyl*]-guanidin: Entsprechend der Vorschrift von *Traube*<sup>18)</sup> bzw. *Simons* und *Weaver*<sup>20)</sup> wurden zuerst 11.5 g (0.5 g-Atom) Natrium und dann 47.8 g (0.5 Mol) Guanidinhydrochlorid in 250 ccm absol. Äthanol gelöst. Man filtrierte, engte die Lösung i. Vak. bei 25–30° auf etwa 60 ccm ein und fügte 89.1 g (0.5 Mol) 3-Phenyl-propionsäure-äthylester hinzu. Nach ca. 12 Stdn. wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Durch Konzentration der Mutterlauge ließ sich noch eine 2. Fraktion gewinnen. Ausb. nach Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin 57 g (60%) farblose Schuppen vom Schmp. 120° (Zers.), die gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, schwer in unpolaren Lösungsmitteln und Wasser sind.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (191.2) Ber. N 21.97

Gef. N 21.71 Mol.-Gew. 178 (kryoskop. in Dioxan)

2. [*4-Phenyl-butyryl*]-guanidin: Analog 1. wurde eine konz. äthanolische Guanidin-Lösung mit 96.2 g (0.5 Mol) 4-Phenyl-buttersäure-äthylester versetzt. Ausb. (aus Aceton/Ligroin) 64 g (62%), farblose Stäbchen vom Schmp. 124° (Zers.). Löslichkeiten wie unter 1.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (205.3) Ber. N 20.47 Gef. N 20.35

3. *Decanoylguanidin*: Analog 1. wurde eine konz. äthanolische Guanidin-Lösung mit 100 g (0.5 Mol) *Decansäure*-(*Caprinsäure*)-äthylester versetzt. Nach 24 Stdn. gab man zu der Mischung 2n HCl bis zur deutlich sauren Reaktion, ließ 1 Stde. stehen und saugte das *Decanoylguanidinhydrochlorid* ab. Ausb. 83.5 g (67%) feine Nadelchen vom Schmp. 137° (Zers.) aus Methanol.

Zur Darstellung der freien Base löste man etwas *Hydrochlorid* in verdünnter *Natronlauge* mit wenig Methanol und fällte die Base mit Wasser aus; aus Äthanol dünne farblose Blättchen vom Schmp. 116° (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (213.3) Ber. C 61.93 H 10.87 Gef. C 62.51 H 10.87

4. *N-Methyl-N'-[3-phenyl-propionyl]-guanidin*: Entsprechend der Vorschrift von *Traube* und *Gorniak*<sup>16)</sup> wurden 11.5 g Natrium und 68 g (0.5 Mol) *Methylguanidinnitrat* nacheinander in 250 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach Abfiltrieren engte man i. Vak. bei 30° auf etwa 60 ccm

<sup>17)</sup> Für Anfertigung und Diskussion danken wir Herrn Dr. K. Walz, Leverkusen.

<sup>18)</sup> W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 3586 (1910).

<sup>19)</sup> W. Schöniger, Mikrochim. Acta [Wien] **1956**, 869.

<sup>20)</sup> J. K. Simons und W. I. Weaver, Amer. Pat. 2408694 (1. 10. 1946), C. A. **41**, 1239 (1947).

ein und fügte 89.1 g (0.5 Mol) *3-Phenyl-propionsäure-äthylester* hinzu. Nach 24 Stdn. wurde das restliche Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 61 g (60%) farblose Nadeln vom Schmp. 113° (Zers.). Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, schwer in unpolaren Lösungsmitteln und Wasser.

$C_{11}H_{15}N_3O$  (205.3) Ber. N 20.47 Gef. N 20.25

5. *N-Methyl-N'-thiobenzoyl-guanidin* (**13**): Entsprechend der Vorschrift von Goerdeler und Fincke<sup>4a)</sup> wurden 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium und 13.6 g (0.1 Mol) Methylguanidinnitrat nacheinander in 50 ccm absol. Äthanol gelöst, die Lösung i. Vak. auf etwa 15 ccm eingengt und mit 16.6 g (0.1 Mol) Thiobenzoesäure-äthylester versetzt. Nach 24 Stdn. Stehenlassen engte man bei 30° soweit wie möglich ein und ließ 4 Tage stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und gründlich mit eisgekühltem Äthanol/Äther (1:1) gewaschen. Ausb. 6.0 g (31%) gelbe Prismen vom Schmp. 119° (Zers.), die leicht in Methanol, Äthanol, Aceton, schwer in unpolaren Lösungsmitteln und Wasser löslich sind.

$C_9H_{11}N_3S$  (193.3) Ber. N 21.79 S 16.57 Gef. N 21.67 S 16.27

Eine Probe von **13** gab mit der ber. Menge Silberacetat in Äthanol/Wasser 1:1 (12 Stdn.) *N-Methyl-N'-benzoyl-guanidin* (**14**)<sup>16)</sup>. Eine andere Probe bildete im gleichen Lösungsmittel mit der ber. Menge Jod und einigen Tropfen HCl **12b** (als Halogenid). Beide Reaktionsprodukte wurden als Pikrat isoliert und identifiziert (Schmp., Misch-Schmp.).

6. *3-Amino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**3h**): In einem Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 2.0 g (0.0122 Mol) Benzoylguanidin, 1g (0.031 Mol) Schwefel, 2.5 g (0.011 Mol) Phosphorpentasulfid und 1 g Kaliumsulfid (Merck, Nr. 5134, Kalium sulfuratum granulatum p. a., wahrscheinlich  $K_2S_5$ ) mit 35 ccm trockenem Pyridin übergossen und 30 Min. auf 100° erhitzt. Dabei ging das Gemisch, abgesehen vom Kaliumsulfid, in Lösung, die sich gelbbraun färbte. Es wurde in 100 ccm einer wäßrigen 7proz. Wasserstoffperoxid-Lösung gegossen, 10 Min. stengelassen und vom entstandenen Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat säuerte man mit 2n HCl an (pH 1–2), saugte ab und machte mit 2n NaOH alkalisch (pH 12–14). Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank waren 1.15 g (53%) recht reines, kristallines **3h** in buschigen, farblosen Nadeln ausgefallen, aus Äthanol oder Äthanol/Wasser Schmp. 139° (Lit.<sup>4a,b)</sup>: 131° bzw. 132–134°), nach Infrarotspektrum und Misch-Schmp. identisch mit authent. Verbindung<sup>4a)</sup>.

7. *3-Amino-5-methyl-1.2.4-thiadiazol* (**3a**): Analog 6. wurden mehrere Umsetzungen mit je 2 g Acetylguanidin (Reaktionszeit 6 Min.) durchgeführt, die sauren Lösungen engte man jedoch i. Vak. bei 30–40° weitgehend ein. Der dabei entstehende Sirup wurde unter Eiskühlung alkalisch gemacht (pH 12–14), i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand im Mörser zerrieben und mehrmals mit warmem Chloroform extrahiert. Nach Entfernen des Chloroforms blieb ein noch unreines Produkt, das aus Ligroin die reine Verbindung lieferte. Ausb. < 1%, grobe Nadeln vom Schmp. 137°, die sich in allen polaren Lösungsmitteln und Wasser gut, wenig in Benzol und Tetrachlormethan und schlecht in Ligroin lösen.

$C_3H_5N_3S$  (115.2) Ber. N 36.49 S 27.84

Gef. N 36.29 S 27.39 Mol.-Gew. 117 (kryoskop. in Campher)

8. *3-Amino-5-äthyl-1.2.4-thiadiazol* (**3b**): Analog 7. aus mehreren Ansätzen mit Propionylguanidin. Ausb. < 1%, grobe farblose Nadeln vom Schmp. 118° (aus Ligroin).

Der  $pK_a$ -Wert der korrespondierenden Säure beträgt  $0.8 \pm 0.3$ . Er wurde nach der Methode von Flexser, Hammett und Dingwall<sup>21)</sup> in wechselnden Gemischen von 5 m  $H_2SO_4$  und Phosphatpuffer pH 5.7 spektrophotometrisch bei 210–320 nm bestimmt.

$C_4H_7N_3S$  (129.2) Ber. N 32.53 S 24.82

Gef. N 32.25 S 24.89 Mol.-Gew. 135 (kryoskop. in Campher)

<sup>21)</sup> L. A. Flexser, L. P. Hammett und A. Dingwall, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2103 (1935).

9. *3-Amino-5-nonyl-1.2.4-thiadiazol (3c)*: Analog 6. mit 2.0 g (0.008 Mol) *Decanoylguanidinhydrochlorid* (Reaktionszeit 10 Min.), Ausb. 0.08–0.11 g (4–6%). Aus Methanol/Wasser mit Aktivkohle dünne, glänzende Blättchen vom Schmp. 88°. Gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, wenig in unpolaren Lösungsmitteln und Wasser.

$C_{11}H_{23}N_3S$  (229.4) Ber. C 57.61 S 13.95

Gef. C 57.87 S 14.41 Mol.-Gew. 206 (kryoskop. in Campher)

10. *3-Amino-5-benzyl-1.2.4-thiadiazol (3d)*: Analog 6. mit 2.0 g (0.0112 Mol) *Phenacetylguanidin* (Reaktionszeit 12 Min.). Roh-Ausb. 0.3 g (13%), aus Methanol/Wasser kleine farblose Nadelbüsche vom Schmp. 107°, gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, wenig in Wasser und unpolaren Lösungsmitteln.

$C_9H_9N_3S$  (191.2) Ber. N 21.98 S 16.77

Gef. N 22.01 S 16.79 Mol.-Gew. 192 (kryoskop. in Campher)

*Pikrat*: Man löste etwas *Base* in Äther/Äthanol (5 : 1) und versetzte mit einer kalt gesättigten *Pikrinsäure*-Lösung in dem gleichen Lösungsmittelgemisch. Nach kurzem Erwärmen ließ man zur Kristallisation stehen. Gelbe Nadeln vom Schmp. 110° (Zers.).

$C_9H_{10}N_3S[C_6H_2N_3O_7]$  (420.4) Ber. S 7.63 Gef. S 7.84

11. *3-Amino-5-[2-phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazol (3e)*: Analog 10. aus 2.0 g (0.0105 Mol) [*3-Phenyl-propionyl*]-*guanidin*. Ausb. 0.70 g (32%). Aus Methanol/Wasser mit Aktivkohle kleine farblose Prismen vom Schmp. 124°. Die Löslichkeiten entsprechen denen der Benzyl-Verbindung.

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

Gef. N 20.62 S 15.43 Mol.-Gew. 205 (kryoskop. in Campher)

12. *3-Amino-5-[3-phenyl-propyl]-1.2.4-thiadiazol (3f)*: Analog 10. aus 2.0 g (0.01 Mol) [*4-Phenyl-butryl*]-*guanidin*. Ausb. 0.40 g (19%). Aus Äthanol/Wasser mit Aktivkohle farblose Blättchen vom Schmp. 60°, Löslichkeiten wie bei 3e.

$C_{11}H_{13}N_3S$  (219.3) Ber. N 19.18 S 14.62

Gef. N 18.98 S 14.80 Mol.-Gew. 224 (kryoskop. in Campher)

13. *3-Methylamino-5-[2-phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazol (3g)*: Analog 10. aus 2.0 g (0.00975 Mol) *N-Methyl-N'-[3-phenyl-propionyl]-guanidin*. Ausb. 1.17 g (55%). Aus Methanol/Wasser mit Aktivkohle kleine farblose Nadelbüsche vom Schmp. 72°, Löslichkeiten wie bei 3e.

$C_{11}H_{13}N_3S$  (219.3) Ber. N 19.18 S 14.62

Gef. N 19.08 S 14.81 Mol.-Gew. 207 (kryoskop. in Campher)

*Pikrat*: Man löste etwas *Base* in Methanol und gab eine heiße, gesättigte methanolische *Pikrinsäure*-Lösung zu. Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 142° (Zers.) (aus Methanol).

$C_{11}H_{14}N_3S[C_6H_2N_3O_7]$  (448.4) Ber. S 7.15 Gef. S 7.22

14. *3-Methylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol (3i)*: Analog 6. aus 2.0 g (0.011 Mol) *N-Methyl-N'-benzoyl-guanidin*. Zweckmäßigerweise säuert man die Lösung bei der Aufarbeitung aber nicht an. Ausb. 1.6 g (76%), aus Äthanol grobe Nadeln vom Schmp. 101°, Löslichkeiten wie bei 3h.

$C_9H_9N_3S$  (191.3) Ber. N 21.98 S 16.77

Gef. N 21.75 S 16.82 Mol.-Gew. 186 (kryoskop. in Campher)

*Pikrat*: Man löste etwas *Base* in heißem Methanol und gab eine heiß gesättigte methanolische *Pikrinsäure*-Lösung zu. Grobe gelbe Prismen vom Schmp. 155° (Zers.) (aus Methanol).

$C_9H_{10}N_3S[C_6H_2N_3O_7]$  (420.4) Ber. S 7.63 Gef. S 7.66

15. *3-Acetamino-5-benzyl-1.2.4-thiadiazol*: 1.0 g (0.0052 Mol) **3d** wurde in 10 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. auf dem Wasserbad (85°) erhitzt. Dann gab man 30 ccm Wasser hinzu, hielt noch 10 Min. warm und neutralisierte mit einer konz. wäßrigen *Ammoniak*-Lösung. Die ausgefallenen Kristalle wurden nach dem Erkalten abgesaugt und aus Methanol/Wasser (1 : 2) mit etwas Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.91 g (74%) farblose Stäbchen vom Schmp. 148°. Gut löslich in Methanol, Äthanol, Aceton und Trichlormethan, wenig in Wasser und unpolaren Lösungsmitteln, löslich in Alkalien.

$C_{11}H_{11}N_3OS$  (233.3) Ber. N 18.01 S 13.75

Gef. N 17.97 S 13.81 Mol.-Gew. 231 (kryoskop. in Campher)

16. *3-Acetamino-5-[2-phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazol*: Analog 15. aus 1.0 g (0.0049 Mol) **3e**. Ausb. 0.98 g (79%), farblose Stäbchen vom Schmp. 82°.

$C_{12}H_{13}N_3OS$  (247.3) Ber. N 16.99 S 12.96

Gef. N 17.27 S 13.19 Mol.-Gew. 239 (kryoskop. in Campher)

17. *3-m-Toluoylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**8**): 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 25 ccm trockenem *Pyridin* mit 1.55 g (0.01 Mol) *m-Toluoylchlorid* 30 Min. auf 80° erhitzt. Dann goß man in 250 ccm *2n HCl*, ließ 30 Min. stehen und saugte den feinkristallinen Niederschlag ab. Ausb. 2.7 g (92%). Aus wenig Äthanol feine farblose Nadeln vom Schmp. 178°. Leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Trichlormethan, schwer in Ligroin und Wasser.

$C_{16}H_{13}N_3OS$  (295.3) Ber. N 14.24 S 10.86 Gef. N 14.43 S 10.94

18. *3-[Bis-m-toluoyl-amino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol*: 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 35 ccm *Pyridin* mit 7.75 g (0.05 Mol) *m-Toluoylchlorid* 1 Stde. auf 80° erhitzt. Man goß in 300 ccm Wasser und trennte nach 30 Min. die wäßrige Phase ab. Das zurückbleibende Öl wurde mit 10 ccm Methanol erhitzt, worauf es durchkristallisierte. Ausb. 3.65 g (88%). Aus Benzol/Äthanol (1 : 1) farblose kleine Prismen vom Schmp. 170°. Leicht löslich in Trichlormethan, Benzol, Pyridin, schwer in Methanol, Äthanol, Ligroin und Wasser.

$C_{24}H_{19}N_3O_2S$  (413.4) Ber. N 10.18 S 7.76 Gef. N 9.86 S 7.94

19. *3-[Bis-(p-nitro-benzoyl)-amino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol*: Analog 18. aus 1.77 g (0.01 Mol) **3h** und 9.3 g (0.05 Mol) *p-Nitro-benzoylchlorid*. Man wusch das pulverige Reaktionsprodukt jedoch noch gut mit Natriumcarbonatlösung, Äthanol und Äther aus. Ausb. 3.2 g (67%). Aus Aceton/Äthanol (1 : 1) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 192°.

$C_{22}H_{13}N_5O_6S$  (475.5) Ber. N 14.73 S 6.74

Gef. N 14.97 S 6.96 Mol.-Gew. 469 (kryoskop. in Campher)

20. *3-[Benzoyl-(p-nitro-benzoyl)-amino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**5**): Analog 19. aus 1.63 g (0.005 Mol) *3-[p-Nitro-benzamino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**4**)<sup>4b</sup> mit 3.5 g (0.025 Mol) *Benzoylchlorid*. Ausb. 1.3 g (60%) farblose kleine Prismen vom Schmp. 145°.

$C_{22}H_{14}N_4O_4S$  (430.5) Ber. S 7.45 Gef. S 7.62

21. *3-[Benzoyl-m-toluoyl-amino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**7**)

a) Analog 19. aus 1.48 g (0.005 Mol) *3-m-Toluoylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**8**) mit 3.5 g (0.025 Mol) *Benzoylchlorid* oder

b) analog 19. aus 1.4 g (0.005 Mol) *3-Benzamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol* (**6**) mit 3.85 g (0.025 Mol) *m-Toluoylchlorid*.

Ausbeuten nach a) 1.6 g (82%), nach b) 1.7 g (88%).

Aus Benzol/Äthanol (1 : 1) farblose Nadelchen vom Schmp. 172°.

$C_{23}H_{17}N_3O_2S$  (399.4) Ber. N 10.52 S 8.03

a) Gef. N 10.85 S 8.07

b) Gef. N 10.70 S 8.10 Mol.-Gew. 391 (kryoskop. in Campher)

22. 3-[*o*-Nitro-benzolsulfenylamino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol (**9**): 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 25 ccm trockenem *Pyridin* mit 1.89 g (0.01 Mol) *o*-Nitro-benzolsulfenylchlorid 30 Min. auf 80° erhitzt. Man goß in 200 ccm Wasser und saugte nach 30 Min. den Niederschlag ab. Fein zerrieben wurde er mit warmem Methanol behandelt, abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Ausb. 3.15 g (95%). Aus Benzol oder Aceton kleine gelbe Prismen vom Schmp. 221° (Zers.). Löslich in Trichlormethan, Dioxan, unlöslich in Äthanol.

$C_{14}H_{10}N_4O_2S_2$  (330.4) Ber. S 19.40

Gef. S 19.43 Mol.-Gew. 320 (kryoskop. in Campher)

23. 3-[Bis-(*o*-nitro-benzolsulfenyl)-amino]-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol (**10**): 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 35 ccm trockenem *Pyridin* mit 5.7 g (0.03 Mol) *o*-Nitro-benzolsulfenylchlorid 1 Stde. auf 80° erhitzt. Man goß in 250 ccm Wasser und saugte nach 30 Min. den Niederschlag ab. Fein zerrieben wurde das recht unreine Rohprodukt mit heißem Methanol behandelt, abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Aus viel Acetonitril Ausb. 3.1 g (64%), sehr feine, verfilzte, gelbe Nadeln vom Schmp. 222° (Zers.). Löslich in Trichlormethan, Dimethylformamid, unlöslich in Äthanol, Ligroin.

$C_{20}H_{13}N_5O_4S_3$  (483.6) Ber. N 14.51 S 19.86 Gef. N 14.02 S 20.00

Die gleiche Verbindung läßt sich in 76proz. Ausb. auch durch Umsetzen von **9** mit der äquivalenten Menge *o*-Nitro-benzolsulfenylchlorid in *Pyridin* bei 80° gewinnen.

24. 5-[2-Phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazol-3-azo-1'-naphthol-(2'): 1.03 g (0.005 Mol) **3e** wurden in 10 ccm 85proz. warmer *Orthophosphorsäure* gelöst, auf -10° abgekühlt und portionsweise während 20 Min. mit 0.4 g (0.006 Mol) fein zerriebenem *Natriumnitrit* versetzt. Man hielt die Temperatur unter gutem Rühren noch 30 Min. auf -10° und gab dann 1 g (0.007 Mol)  $\beta$ -Naphthol in 3 ccm Aceton zu. Nach weiteren 30 Min. Kühlen und Rühren wurde mit 75 ccm Eiswasser versetzt und gründlich mit Essigester extrahiert. Man verdampfte diesen i. Vak., nahm den Rückstand in 15 ccm Methanol auf und fällte das blutrote *Natriumsalz* mit 40 ccm 1 *n* *NaOH*. Nach 1 Stde. Stehenlassen bei 0° filtrierte man den Niederschlag ab, wusch ihn mit 1 *n* *NaOH*, löste das Farbsalz in warmem Eisessig und fällte den neutralen Farbstoff mit Wasser aus. Ausb. 0.74 g (41%) kurze kaffeebraune Nadeln vom Schmp. 103°, in allen polaren Lösungsmitteln sehr gut, in den meisten unpolaren mäßig löslich.

$C_{20}H_{16}N_4OS$  (360.4) Ber. C 66.65 H 4.47 S 8.89 Gef. C 66.37 H 4.61 S 8.63

25. 1.3-Bis-[5-phenyl-1.2.4-thiadiazolyl-(3)]-triazen-natrium (**11**): 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 6 ccm 85proz. *Orthophosphorsäure* gelöst und bei -10° innerhalb 1/4 Stde. mit 1 g (0.015 Mol) *Natriumnitrit* versetzt. Nach weiteren 15 Min. brachte man die Suspension unter Rühren in 75 ccm 30proz. *Natronlauge*, die Eisstücke enthielt. Nach 30 Min. wurde abgesaugt und der Niederschlag, der neben dem gewünschten Produkt sehr viel anorganisches Salz enthält, 5 mal mit warmem Methanol extrahiert. Man verdampfte das Methanol i. Vak., nahm in möglichst wenig warmem Methanol auf und fällte **11** durch vorsichtige Zugabe von Wasser. Ausb. 1.15 g (52%). Zur Analyse wurde 4 mal aus Methanol/Wasser (1:1) mit einigen Tropfen *Natronlauge* umkristallisiert. Intensiv gelbe Blättchen, Zers. ab 160°. Mäßig löslich in Methanol, Äthanol, schlecht in Chloroform, Aceton und Wasser, unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln.

$C_{16}H_{10}N_7NaS_2 \cdot 3H_2O$  (441.5)

Ber. C 43.53 H 3.65 N 22.21 Na 5.21 O 10.87 S 14.52  $3H_2O$  12.24

Gef. C 43.86 H 3.26 N 21.60 Na 4.72 O 10.67 S 14.52  $H_2O$  13.25

26. 3-Imino-2-methyl-5-[2-phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazolinium-tetrafluorborat (**12a**): 2.05 g (0.01 Mol) **3e** wurden in einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr

in 25 ccm trockenem Nitromethan suspendiert und bei Raumtemp. tropfenweise mit einer Lösung von 1.48 g (0.01 Mol) *Trimethyloxonium-tetrafluorborat* in 20 ccm trockenem Nitromethan versetzt. Dabei ging das Amin langsam in Lösung. Nach etwa 30 Min. wurde das Lösungsmittel i. Vak. bei etwa 35° abdestilliert und das hinterbleibende blaßgelbe Öl aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (75%) farblose lange Stäbchen vom Schmp. 150°, leicht löslich in Wasser, Äthanol, schwer in Chloroform, Äther, Benzol.

$C_{11}H_{14}N_3S]BF_4$  (307.1) Ber. N 13.73 S 10.46 Gef. N 13.50 S 10.70

Versetzte man die Verbindung in Wasser oder einem anderen Lösungsmittel mit der äquivalenten Menge einer Base (*NaOH*, *NR<sub>3</sub>*, *Hg<sub>2</sub>O*, *BaO*, *Ag<sub>2</sub>O* u. a.), so fiel ein farbloser Niederschlag aus, der aus Wasser reines *3-Methylamino-5-[2-phenyl-äthyl]-1.2.4-thiadiazol* (**3g**) lieferte, Ausb. 95%.

*Pikrat*: Aus der heißen Lösung in Äthanol gelbe prismatische Säulen vom Schmp. 183° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{11}H_{14}N_3S]C_6H_2N_3O_7$  (448.4) Ber. S 7.15 Gef. S 7.13

27. *3-Imino-2-methyl-5-phenyl-1.2.4-thiadiazolinium-tetrafluorborat* (**12b**): Analog 26. aus 1.77 g (0.01 Mol) **3h** und 1.48 g (0.01 Mol) *Trimethyloxonium-tetrafluorborat*. Ausb. 2.2 g (79%), aus Äthanol/Äther farblose Stäbchen vom Schmp. 194°.

$C_9H_{10}N_3S]BF_4$  (279.1) Ber. N 15.06 S 11.49 Gef. N 15.25 S 11.71

Die Verbindung lieferte in Methanol ein *Pikrat*, das mit dem der von Goerdeler und Roth<sup>11)</sup> dargestellten Verbindung (aus dem Methojodid) auf Grund von Schmp. und Misch-Schmp. identisch war. Löste man die Verbindung in Wasser und gab die äquiv. Menge einer Base (*NaOH*, *NR<sub>3</sub>* usw.) hinzu, so fiel **3i** aus. Ausb. 95%.

28. *3-Benzhydrylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol*: 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 40 ccm trockenem *Pyridin* mit 3.0 g (0.015 Mol) *Benzhydrylchlorid* 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann goß man in 250 ccm 1 *n HCl*, trennte die wäßr. Phase nach 30 Min. ab und schüttelte das zurückbleibende Öl mit 10 ccm heißem Methanol, worauf es durchkristallisierte. Ausb. 2.4 g (70%), aus Aceton oder Acetonitril blaßgelbe Prismen vom Schmp. 136°. Leicht löslich in Di- und Trichlormethan, Dioxan, *Pyridin*, Benzol, schwer in Aceton, Acetonitril, Äthanol, unlöslich in Ligroin und Wasser.

$C_{21}H_{17}N_3S$  (343.5) Ber. S 9.33

Gef. S 9.38 Mol.-Gew. 328 (kryoskop. in Campher)

29. *3-Tritylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol*: 1.77 g (0.01 Mol) **3h** wurden in 30 ccm trockenem *Pyridin* mit 2.8 g (0.01 Mol) *Tritylchlorid* 30 Min. auf 80° erhitzt. Man goß in 250 ccm 1 *n HCl*, trennte die wäßr. Phase nach 30 Min. ab und behandelte den klebrigen Rückstand mit ca. 10 ccm heißem Methanol, worauf er durchkristallisierte. Ausb. 2.5 g (60%), aus Aceton oder Acetonitril orangegelbe Säulen vom Schmp. 170°.

$C_{27}H_{21}N_3S$  (419.6) Ber. N 10.04 S 7.65

Gef. N 10.40 S 7.91 Mol.-Gew. 433 (kryoskop. in DMSO)