

Aus dem Filtrat von der Gewinnung von XIII wurden zusätzliche 48 mg Substanz gewonnen, welche nach der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin quantitativ analysenreines Diacetat X vom Smp. 183–184° lieferten.

Überführung von  $\Delta^{13,18}$ - $3\beta$ , $24$ -Diacetoxy- $21\xi$  (bzw.  $22\xi$ )-chlor-oleanen (XI)<sup>5</sup> in  $\Delta^{13,18}$ - $3\beta$ , $21\xi$  (bzw.  $22\xi$ ), $24$ -Triacetoxy-oleanen (XII)<sup>5</sup>. Eine Lösung von 200 mg Substanz und wenig geschmolzenes Natriumacetat in 30 ml Eisessig kochte man 4 Std. unter Rückfluss. Nach der Aufarbeitung erhielt man 204 mg Substanz, welche in Petroläther-Benzol (9:1)-Gemisch gelöst und an einer Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit insgesamt 100 ml Petroläther-Benzol-(3:1)- und 175 ml Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch liessen sich aus der Säule insgesamt 194 mg Substanz vom Smp. 198–203° eluieren, welche nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol scharf bei 207–208° schmolz.  $[\alpha]_D = -24^\circ$  ( $c = 1,00$ ). Nach Smp. und Misch-Smp. liegt reines Triacetat XII vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

#### SUMMARY

Soyasapogenols A, B and C are derivatives of  $\Delta^{12}$ - $3\beta$ - $24$ -dihydroxy-oleanene differing in the state of oxidation of ring E. The empirical formula of soyasapogenol D has been revised to  $C_{31}H_{52}O_3$  and its reactions interpreted in the light of the carbopentacyclic structure XIII.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## 217. Pyridyl-1,3,4-thiadiazole; eine neue Variante der Thiadiazol-Synthese

von P. Hemmerich, B. Prijs und H. Erlenmeyer

(5. IX. 58)

Die früher entwickelte Vorstellung<sup>1</sup>), dass viele biologische Aktivitäten sich deuten lassen als komplexchemische Wechselwirkung aktiver Verbindungen mit Metallaktivatoren von Enzymen, ist aufs beste bestätigt worden durch die Beobachtungen von VALLEE, COOMBS & WILLIAMS<sup>2</sup>), denen zufolge die hemmende Wirkung des o-Phenanthrolins auf verschiedene Zink-Fermente sich spektrophotometrisch mit der Ausbildung von o-Phenanthrolin-Zn-Komplexen in Beziehung bringen lässt. Die Vermutung, dass eine Ungleichwertigkeit der basischen Haftstellen wesentlich sein könnte für bestimmte biologische Wirkungen der Chelatgruppe  $-N=C-C=N-$ , hatte uns zur Darstellung einer Reihe von Verbindungen<sup>3</sup>) veranlasst, die formal vom 2,2'-Dipyridyl (I) abzuleiten sind unter Ersatz von Pyridyl- durch Thiazolylgruppen.

<sup>1</sup>) H. ERLIENMEYER, J. BÄUMLER & W. ROTH, Helv. **36**, 941 (1953).

<sup>2</sup>) B. L. VALLEE, TH. L. COOMBS & R. J. P. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 397 (1958).

<sup>3</sup>) R. MENASSÉ, G. KLEIN & H. ERLIENMEYER, Helv. **38**, 1289 (1955); R. MENASSÉ, B. PRIJS & H. ERLIENMEYER, Helv. **40**, 554 (1957).

Wir haben nun versucht, Derivate des ebenfalls dieser Verbindungsgruppe zugehörigen Pyridyl-1,3,4-thiadiazols II zu gewinnen. Dabei fanden wir, dass die bekannten Methoden zur Synthese von Aryl-1,3,4-thiadiazolen überraschenderweise in der  $\alpha$ -Pyridinreihe versagten.



Der direkte Umsatz von Picolinoylchlorid mit Thiosemicarbazid<sup>4)</sup> führte nicht zum gewünschten Thiadiazol VIII und auch nicht zum Picolinoyl-thiosemicarbazid X. Versuche, ausgehend von letzterem, welches wir über den Picolinsäure-cyanmethylester erhielten, durch Wasserabspaltung<sup>5)</sup> zum Thiadiazol VIII zu gelangen, führten ebenfalls nicht zum Ziel. Auch durch dehydrierende Cyclisierung von Thiosemicarbazon III mit Hilfe von  $K_3Fe(CN)_6$ ,  $MnO_2$ , Bleitetraacetat,  $H_2O_2$  oder Persäuren konnte die gesuchte Verbindung VIII nicht erhalten werden. Lediglich bei Verwendung von  $FeCl_3$ <sup>6)</sup> – das Arbeiten wird dabei durch die Ausbildung der Fe-Komplexe von III (vgl. XIX) äusserst erschwert – liess sich eine geringe Menge eines Pikrates isolieren, welches im weiteren Verlauf unserer Untersuchung als das Pikrat von VIII identifiziert wurde.

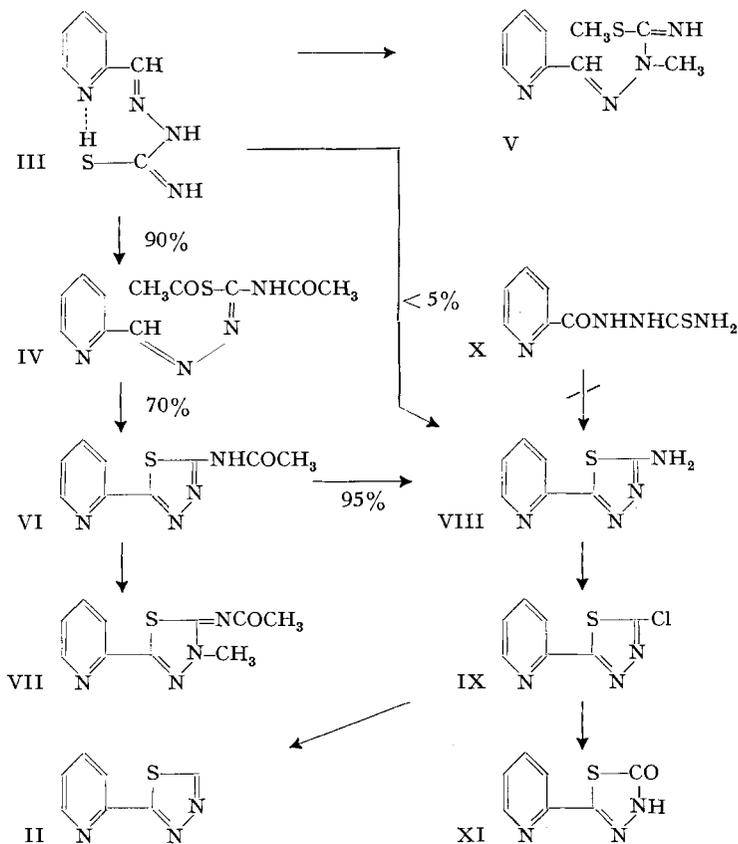
Das Picolinaldehyd-thiosemicarbazon (III) ist ein starker dreizähliger Komplexbildner: So entstehen z. B. mit  $Cu^{II}$ -Salzen gut kristallisierte, schwerlösliche, tiefgrüne 1:1-Komplexe, die gegen Säure sehr stabil sind. Das jeweilige Anion besetzt darin die vierte Koordinationsstelle. Die bei unsern Synthese-Versuchen auftretenden Schwierigkeiten dürften somit darauf zurückzuführen sein, dass das Picolinaldehyd-thiosemicarbazon in einer durch H-Brücken fixierten Form (vgl. III) vorliegt, wodurch die Reaktion zwischen S und Carbonyl-C sterisch benachteiligt wird. Wir versuchten daher, diesen Effekt durch Einführung von Schutzgruppen auszuschalten: III reagiert – wie wir fanden – ebenso wie alle von uns im weiteren untersuchten Thiosemicarbazone – mit siedendem Acetanhydrid nahezu quantitativ unter Bildung eines gut kristallisierten Diacetylderivates. Dieses ist unter Salzbildung in verdünnter Lauge löslich, wird durch Silberoxyd erst in der Wärme merklich entschweifelt und bildet keine stark gefärbten Metallkomplexe. Auf Grund dieser Befunde muss es sich um ein  $N^4$ ,S-Diacetylderivat (IV) handeln. IV lässt sich nun leicht durch Behandlung mit warmer überschüssiger Peressigsäure cyclisieren, wobei unter Abspaltung der S-Acetylgruppe 5-Acetamido-2-(2'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (VI) entsteht. Dieses ist ebenfalls unter Salzbildung in Alkali löslich und gibt mit Methyljodid bei pH 9 das für Acetamido-1,3,4-thiadiazole charakteristische<sup>6)</sup>, im Kern methylierte Derivat VII.

<sup>4)</sup> Vgl. M. FREUND & C. MEINECKE, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 2511 (1896).

<sup>5)</sup> Vgl. S. YOSHIDA & M. ASAI, J. pharmac. Soc. Japan **74**, 946 (1954); Chem. Abstr. **49**, 10937 (1955).

<sup>6)</sup> Vgl. G. YOUNG & W. EYRE, J. chem. Soc. **79**, 54 (1901).

Die N-Acetylgruppe von VI lässt sich durch saure Hydrolyse leicht abspalten unter Bildung von 5-Amino-2-(2'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (VIII). Dieses ist sehr stabil und gut kristallisiert; es bildet einen orangeroten  $\text{Fe}^{2+}$ - und einen grünen  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplex und zeigt alle für 2-Amino-1,3,4-thiadiazole charakteristischen Reaktionen<sup>7)</sup>: So entsteht mit salpetriger Säure in 2-n. mineralaurer Lösung ein amorphes Nitrosoderivat, welches sich in konz. Salzsäure als Diazoniumsalz löst. Letzteres zerfällt bei Zimmertemperatur schon ohne Katalysator unter Bildung von 5-Chlor-2-(2'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (IX), das seinerseits durch Umsatz mit KOH in Methanol in 2-(2'-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazolon-(5) (XI) übergeführt werden kann.



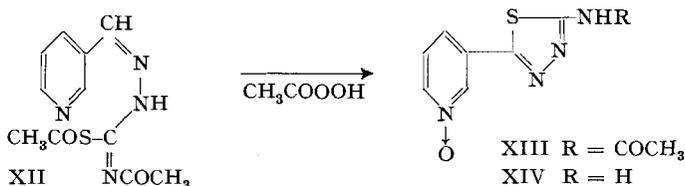
Der entsprechende Grundkörper, 2-(2'-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (II), lässt sich durch direkte Deaminierung der Diazoniumsalze von VIII mit  $\text{H}_3\text{PO}_2$  oder  $\text{SnCl}_2$  nicht erhalten<sup>8)</sup>, hingegen kann man diese Verbindung aus IX durch katalytische Dehalogenierung mit  $\text{H}_2/\text{Pd}$ <sup>8)</sup> gewinnen.

<sup>7)</sup> L. L. BAMBAS, 5-Membered Heterocyclic Compounds, Interscience Publ., New York 1952, p. 103.

<sup>8)</sup> Vgl. J. GOERDELER, J. OHM & O. TEGMEYER, Chem. Ber. 89, 1534 (1956).

Die Reaktionsfolge III  $\rightarrow$  IV  $\rightarrow$  VI  $\rightarrow$  VIII lässt sich analog auch in der  $\gamma$ -Pyridylreihe durchführen; die bei der Acetylierung des Isonicotinaldehyd-thiosemicarbazons zu erwartende N<sup>4</sup>,S-Diacetylverbindung geht jedoch schon unter der Einwirkung des Luftsauerstoffs – ohne Zusatz von Persäure – langsam unter Ringschluss in das der Verbindung IV entsprechende 5-Acetylamino-2-(4'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol über.

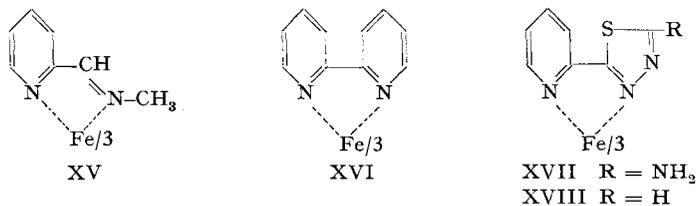
In der  $\beta$ -Pyridylreihe erhält man ausgehend vom Nicotinaldehyd-N<sup>4</sup>,S-Diacetyl-thiosemicarbazon (XII), vermutlich infolge höherer Basizität des  $\beta$ -substituierten Pyridinkerns, bei der Behandlung mit Peressigsäure vorwiegend die Pyridin-N-oxide XIII bzw. XIV, und auch diese nur in unbefriedigender Ausbeute.



Zum Vergleich wurde die Reaktion auch mit dem Diacetylderivat des Benzaldehyd-thiosemicarbazons durchgeführt; es liess sich analog – aber ebenfalls nur in sehr schlechter Ausbeute – zum bekannten 5-Acetanido-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol<sup>4)</sup> umsetzen.

Die beschriebene Reaktionsfolge bedingt offenbar eine möglichst elektrophile Aldehyd-Komponente im Semicarbazon. Durch Substitution am N<sup>4</sup> des Semicarbazids wird sie nicht wesentlich beeinflusst. So erhält man aus dem 4-Phenyl-thiosemicarbazon des Picolinaldehyds über das N<sup>4</sup>,S-Diacetylderivat das 5-Acetanilido-2-(2'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol.

Einige der besprochenen Verbindungen zeigen interessante komplexchemische Eigenschaften.

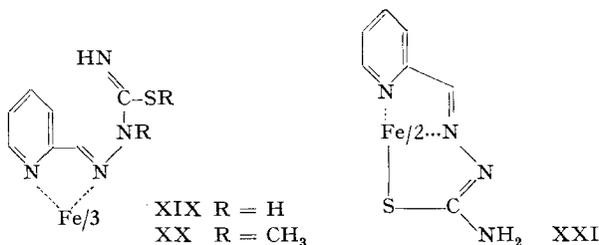


Während Picolinaldomethylimin-Fe<sup>II</sup> (XV)<sup>9)</sup>, wie wir feststellten, bei 20° gegen Cu<sup>2+</sup> völlig stabil ist und Dipyridyl-Fe<sup>II</sup> (XVI) erst im Laufe von mehreren Stunden austauscht<sup>10)</sup>, geht der Ersatz von Fe<sup>2+</sup> durch Cu<sup>2+</sup> beim Pyridyl-aminothiadiazol-Fe<sup>II</sup> XVII unmessbar rasch vor sich. Das unsubstituierte Pyridyl-thiadiazol II bildet überhaupt nur noch in hochkonzentrierter Lösung einen sehr instabilen roten Fe<sup>II</sup>X<sub>3</sub><sup>2+</sup>-Komplex (XVIII) aus.

<sup>9)</sup> G. BÄHR & H. G. DÖGE, Z. anorg. allg. Chem. **292**, 119 (1957); Chem. Zbl. **1958**, 5602.

<sup>10)</sup> P. G. LÄUGER, S. FALLAB & H. ERLNMEYER, Helv. **37**, 1050 (1954); **38**, 92 (1955).

Während die 2-zähligen Komplexbildner dieser Reihe  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{X}_3^{2+}$ -Chelate ausbilden, die gegen Oxydation durch Luftsauerstoff stabil sind, zeigt der 3-zählige Komplexbildner III sowohl in der roten, vermutlich 2-zähligen Form XIX, die bei  $\text{pH} < 6$  vorliegt, als auch in der neutralen, grünen  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{X}_2$ -Form XXI (bei  $\text{pH} > 6$ ) eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegen Luftsauerstoff. Diese Empfindlichkeit wird aufgehoben durch Blockierung der dritten koordinationsfähigen Gruppe des Komplexbildners. Der rote Fe-Komplex XX des aus III mit Methyljodid entstehenden, nur noch 2-zähligen Methylderivats V ist gegen Luftsauerstoff wiederum stabil.



Die hier angedeuteten Befunde werden gegenwärtig quantitativ untersucht, besonders im Hinblick auf die Möglichkeit der Heranziehung solcher Systeme als Modelle zum Studium der Wirkungsweise von Metall-Enzymen und der Wechselwirkung von Komplexbildnern mit diesen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Pyridinaldehyd-thiosemicarbazone.* Eine siedende Suspension von 4 g Natriumacetat und 10 g Thiosemicarbazid in 100 ml Äthanol wird langsam mit Wasser versetzt, bis alles gelöst ist. Nach Zugabe von 10 g des Pyridinaldehyds erwärmt man  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem Wasserbad. Dabei scheiden sich die Thiosemicarbazone in langen Kristallnadeln ab, die keiner weiteren Reinigung bedürfen. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Die Ausbeuten liegen bei 90%. Die Smp. stimmen mit den Angaben der Literatur überein.

Es wurden die folgenden Thiosemicarbazone hergestellt: Picolinaldehyd-thiosemicarbazon (III), Smp. 208–210° (Lit.<sup>11)</sup> 210°; Nicotinaldehyd-thiosemicarbazon, Smp. 222–225° (Lit.<sup>11)</sup> 223°; Isonicotinaldehyd-thiosemicarbazon, Zers. 235° (Lit.<sup>11)</sup> 233°; Picolinaldehyd-(4-phenyl-thiosemicarbazon), Smp. 196–199°:

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 60,91	H 4,72	N 21,86	S 12,51%
	Gef. „ 61,03	„ 4,71	„ 21,80	„ 12,57%

*Metallkomplexe von III.* Beim Versetzen einer wässrig-alkoholischen, mit Acetat gepufferten Lösung des Picolinaldehyd-thiosemicarbazons (III) mit  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz fällt ein tiefgrüner Komplex der Zusammensetzung  $(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})\text{Cu} \cdot \text{OCOCH}_3$  quantitativ aus.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4\text{SCu}$	Ber. C 35,9	H 3,31	N 18,59	Cu 20,9%
	Gef. „ 36,6	„ 3,50	„ 18,86	„ 20,4%

Dieser Komplex lässt sich aus 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  umkristallisieren unter Austausch des Acetat-Ions gegen Hydrogensulfat-Ion. Die hellgrünen Kristalle zeigen die Zusammensetzung  $(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})\text{Cu} \cdot \text{HSO}_4$ .

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2\text{Cu}$	Ber. C 24,9	H 2,35	N 16,45%
	Gef. „ 25,4	„ 2,37	„ 16,58; 16,76%

<sup>11)</sup> R. E. HAGENBACH & H. GYSIN, *Experientia* **8**, 154 (1952).

Beim Zusatz von Eisen(II)-sulfat zu einer wässrigen Lösung von III bildet sich der tiefrote, lösliche Komplex XIX, der erst bei  $\text{pH} < 2$  unter Entfärbung dissoziiert. Beim Puffern mit Natriumacetat geht XIX in die grüne Form XXI über, welche wasserunlöslich ist und sich mit Chloroform extrahieren lässt.

*Methylierung von III.* Die Behandlung des Thiosemicarbazons III mit  $\text{CH}_3\text{J}$  in methanolischer KOH bei Raumtemperatur liefert ein Gemisch zweier Methylderivate, die sich auf Grund ihrer verschiedneen Alkali-Löslichkeit trennen lassen. Das alkalilösliche Produkt kristallisiert aus Alkohol in Blättchen vom Smp. 103–104°.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 51,90	H 5,81	N 26,90%
	Gef. „ 52,04	„ 5,93	„ 26,66%

Die Verbindung bildet nur noch einen roten  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Komplex. Es handelt sich demnach um das  $\text{N}^2, \text{S}$ -Dimethylderivat V.

Aus der alkalischen Mutterlauge erhält man durch Neutralisation auf  $\text{pH} 7$  und Einengen im Vakuum ein Monomethylderivat, Blättchen aus Alkohol vom Smp. 122–125°.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 49,46	H 5,19	S 16,50%
	Gef. „ 49,73	„ 5,52	„ 16,75%

In ihren Komplexbildungsreaktionen unterscheidet sich diese Verbindung nicht vom Ausgangsprodukt III; es dürfte sich daher um ein  $\text{N}^2$ -Methylderivat handeln.

*$\text{N}^4, \text{S}$ -Diacetyl-thiosemicarbazone.* Die Thiosemicarbazone werden mit der 5–8-fachen Menge Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Std. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren die Diacetylderivate aus, Ausbeuten ca. 90%. Nach Umkristallisieren aus Eisessig oder Acetanhydrid sind die meist kubischen, groben Kristalle analysenrein.

Es wurden so erhalten:

Picolinaldehyd-( $\text{N}^4, \text{S}$ -diacetyl-thiosemicarbazon) (IV), Smp. 208–211°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 49,99	H 4,58	N 21,20	S 12,13%
	Gef. „ 50,03	„ 5,05	„ 20,90	„ 12,08%

Nicotinaldehyd-( $\text{N}^4, \text{S}$ -diacetyl-thiosemicarbazon) (XII), Smp. 188–190°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$	Ber. N 21,20%	Gef. N 20,95%
--	---------------	---------------

Benzaldehyd-( $\text{N}^4, \text{S}$ -diacetyl-thiosemicarbazon), Smp. 222–224°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	Ber. C 54,73	H 4,98	N 15,95	S 12,18%
	Gef. „ 54,85	„ 5,27	„ 15,75	„ 12,16%

Picolinaldehyd-( $\text{N}^4, \text{S}$ -diacetyl-4-phenyl-thiosemicarbazon), Smp. 178–180°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$	Ber. N 16,48%	Gef. N 16,63%
--	---------------	---------------

Diese Diacetylderivate sind alkalilöslich unter Salzbildung und geben keine Farbreaktionen mit Schwermetallionen. In der Wärme werden sie durch Säuren und Basen wieder zu den Ausgangsprodukten verseift.

In der  $\gamma$ -Pyridylreihe liess sich das erwartete Diacetylderivat nicht rein isolieren; man erhielt bei wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig direkt das 2-(4'-Pyridyl)-5-acetamido-1,3,4-thiadiazol (siehe unten).

Aus den entsprechenden Semicarbazonen  $\text{R}-\text{CH}=\text{N.NHCONH}_2$  liessen sich keine beständigen Acetylderivate gewinnen.

*Acetamido-1,3,4-thiadiazole.* Die rohen  $\text{N}^4, \text{S}$ -Diacetyl-thiosemicarbazone werden in einem Gemisch aus 10 Teilen Eisessig und 2 Teilen Perhydrol 1 Std. auf 60–80° erwärmt. Aus der zunächst klaren, farblosen Lösung scheiden sich die Thiadiazole meist unmittelbar, immer aber beim Einengen, in ca. 50-proz. Ausbeute schön kristallin ab. Sie sind meist sehr schwer löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, lösen sich aber in Natronlauge und starken Mineralsäuren. Nach Umkristallisieren aus reinem oder mit Äthanol verdünntem Dimethylformamid sind die meist stabförmigen Kristalle analysenrein.

2-(2'-Pyridyl)-5-acetamido-1,3,4-thiadiazol (VI), Smp. > 320°.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_4\text{S}$	Ber. C 49,08	H 3,66	N 25,44	S 14,56%
	Gef. „ 49,09	„ 3,73	„ 25,31	„ 14,39%

2-(3'-Pyridyl)-5-acetamido-1,3,4-thiadiazol, Smp. 305–307° (ist nur schwer von beigemengtem N-Oxyd XIII zu trennen).

$C_9H_8ON_4S$	Ber. C 49,09	H 3,66	S 14,56%
	Gef. „ 48,28	„ 3,93	„ 14,32%

2-(4'-Pyridyl)-5-acetamido-1,3,4-thiadiazol, Zers. ca. 270°.

$C_9H_8ON_4S$	Ber. C 49,09	H 3,66	S 14,56%
	Gef. „ 49,32	„ 3,80	„ 14,50%

2-(2'-Pyridyl)-5-acetanilido-1,3,4-thiadiazol, Smp. 191–193°.

$C_{15}H_{12}ON_4S$	Ber. N 18,92	S 10,81%	Gef. N 19,09	S 10,74%
---------------------	--------------	----------	--------------	----------

2-Phenyl-5-acetamido-1,3,4-thiadiazol, Smp. 297–299°, Lit.<sup>5)</sup> 276°.

$C_{10}H_9ON_3S$	Ber. C 54,79	H 4,12	S 14,60%
	Gef. „ 54,58	„ 4,18	„ 14,27%

Durch Methylierung von VI mit überschüssigem  $CH_3J$  in methanolisch-wässriger KOH erhielt man neben viel Ausgangsmaterial das alkali-unlösliche 2-(2'-Pyridyl)-4-methyl-5-acetylmino-1,3,4-thiadiazolin (VII), nach Kristallisation aus wässrigem Äthanol Smp. 177–179°.

$C_{10}H_{10}ON_4S$	Ber. C 51,26	H 4,31	S 13,68%
	Gef. „ 51,50	„ 4,58	„ 13,61%

Alle Verbindungen dieser Gruppe sind auch in der Wärme gegenüber  $Ag_2O$  beständig.

*Amino-1,3,4-thiadiazole.* Die zuvor beschriebenen Acetamido-thiadiazole werden bei ca. 80° so lange in überschüssiger 6-n. HCl digeriert, bis eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung entstanden ist. Dies ist nach ca. 1 Std. der Fall. Nach weiteren 15 Min. bei 80° entfernt man die überschüssige Säure im Vakuum unter Ersatz des verdampften Volumens durch Wasser. Bei nachfolgender Neutralisation mit konz.  $NH_4OH$  fallen die Amine fast quantitativ in kristalliner Form aus. Aus wässrigem oder ätherischem Alkohol kristallisieren sie analysenrein.

2-(2'-Pyridyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazol (VIII), Smp. 263–265°.

$C_7H_6N_4S$	Ber. C 47,17	H 3,39	S 17,99%
	Gef. „ 47,20	„ 3,47	„ 17,62%

Aus wässrig-acetonischer HCl kristallisiert die Verbindung in gelblichen Nadeln als Hydrochlorid-Hydrat, Zers. 212°.

$C_7H_6N_4S \cdot HCl \cdot H_2O$	Ber. S 13,73%	Gef. S 13,62%
-----------------------------------	---------------	---------------

Das Pikrat kristallisiert aus Dimethylformamid-Äthanol in langen Kristallfasern, die sich ab 210° zersetzen.

$C_{13}H_9O_7N_7S$	Ber. C 38,33	H 2,23	N 24,07%
	Gef. „ 38,58	„ 2,53	„ 24,30%

Dasselbe Pikrat erhielt man auch – in weniger als 5-proz. Ausbeute – bei der Aufarbeitung des aus dem Thiosemicarbazon III bei Oxydation mit  $FeCl_3$  (vgl. <sup>6)</sup>) entstehenden Harzes.

2-(4'-Pyridyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazol, Smp. 244–245°, feine Nadeln aus Äthanol, bei 230° Umwandlung in grobe Prismen unter Sublimation. Diese Verbindung wurde auf anderem Wege von KÖNIG *et al.*<sup>12)</sup> dargestellt, welche einen Smp. von 246° angeben.

$C_7H_6N_4S$	Ber. C 47,17	H 3,39	S 17,99%
	Gef. „ 47,19	„ 3,53	„ 17,88%

In der  $\beta$ -Pyridylreihe liess sich nur das Pyridin-N-oxyd XIV rein erhalten; nach Kristallisation aus Eisessig schmolz es bei 289° unter Zers.

$C_7H_6ON_4S$	Ber. C 43,32	H 3,11	S 16,50%
	Gef. „ 43,70	„ 3,35	„ 16,64%

2-(2'-Pyridyl)-5-chlor-1,3,4-thiadiazol (IX)<sup>8)</sup>. 7,2 g des Hydrochlorid-Hydrats von 2-(2'-Pyridyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazol (VIII) wurden in 30 ml konz. HCl gelöst. Sodann

<sup>12)</sup> H. B. KÖNIG, W. SIEFKEN & H. A. OFFE, Chem. Ber. **87**, 825 (1956).

liess man langsam unter Rühren 2,8 g in wenig Wasser gelöstes  $\text{NaNO}_2$  unter die Oberfläche dieser Lösung fliessen. Nach  $\frac{1}{2}$  Std. wurde die entstandene ockergelbe Suspension mit 120 ml konz. HCl versetzt und langsam auf ca.  $80^\circ$  erwärmt. Nach Beendigung der  $\text{N}_2$ -Entwicklung engte man die klare, orangefarbene Lösung im Vakuum auf 20 ml ein. Der bei nachfolgender Neutralisation mit 2-n.  $\text{NH}_4\text{OH}$  ausfallende Niederschlag wurde filtriert, im Exsikkator getrocknet und im Hochvakuum sublimiert. Der von  $80$ – $110^\circ$  sublimierende Anteil besteht aus nahezu reinem Chlorderivat IX, Ausbeute 3,0 g (49%). Nach Umkristallisieren aus wässrigem Aceton, feine Kristallfasern vom Smp.  $115$ – $117^\circ$ .

$\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_3\text{ClS}$	Ber. C 42,65	H 2,03	N 21,17	S 16,25%
	Gef. „ 42,46	„ 2,25	„ 21,14	„ 16,15%

2-(2'-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazolon-5 (XI). Eine Probe der Verbindung IX wurde mit einem geringen Überschuss an methanolischem KOH  $\frac{1}{2}$  Std. zum Sieden erhitzt. Beim Einengen erhielt man ein von ca.  $120$ – $170^\circ$  schmelzendes Kristallgemisch, welches nach wiederholter Kristallisation aus Toluol farblose Kristalle vom Smp.  $176$ – $180^\circ$  lieferte.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{ON}_3\text{S}$	Ber. C 46,92	H 2,81	N 23,45	S 17,99%
	Gef. „ 47,7	„ 2,8	„ 23,9	„ 17,8%

2-(2'-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazol (II). 1,7 g Chlorderivat IX wurden in einem Gemisch von 50 ml Äthanol und 5 ml Triäthylamin in Gegenwart von Pd auf Kohle bei  $60^\circ$  und Atmosphärendruck hydriert<sup>9)</sup>. Nach 6 Std. war die  $\text{H}_2$ -Aufnahme mit 218 ml quantitativ. Nach Filtration wurde im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende rötliche Öl destillierte man im Kugelrohr bei  $80^\circ/0,01$  Torr. Das Destillat erstarrte beim Anreiben. Ausbeute 0,7 g (42%) farblose Kristalle, nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Smp.  $83$ – $84^\circ$ .

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$	Ber. C 51,56	H 3,07	S 19,62%
	Gef. „ 51,55	„ 3,73	„ 19,61%

Das Pyridyl-thiadiazol II bildet nur noch in konzentrierter Lösung einen roten  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{X}_3^{2+}$ -Komplex aus.

*N*<sup>1</sup>-Picolinoyl-thiosemicarbazid (X). Eine Mischung von 5 g Picolinsäure-cyanmethylester<sup>13)</sup>, 6 ml abs. Pyridin und 2,7 g Thiosemicarbazid wurde bis zur vollständigen Lösung zum Sieden erwärmt (ca. 20 Min.). Nach einer weiteren halben Std. bei  $100^\circ$  engte man die braunrote Flüssigkeit im Vakuum ein. Das zurückbleibende Öl wurde mit 30 ml heissem Äthanol aufgenommen und mit Kohle entfärbt. Aus dieser Lösung liessen sich insgesamt 3,7 g (61%) Picolinoyl-thiosemicarbazid fraktionsweise kristallisieren. Die einzelnen Fraktionen wurden bis zum konstanten Smp.  $201$ – $203^\circ$  aus Äthanol oder Toluol kristallisiert.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_4\text{S}$	Ber. C 42,84	H 4,11	S 16,34%
	Gef. „ 42,96	„ 4,40	„ 16,42%

Die Verbindung gibt mit  $\text{Fe}^{2+}$  eine gelbe Färbung. Versuche zur Cyclisierung unter Wasserabspaltung durch  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$  oder Acetylchlorid führten zur Zerstörung des Körpers.

Wir danken Fräulein B. BUXTORF für geschickte präparative Assistenz und dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel (Dr. H. GYSEL) für die Ausführung der Verbrennungsanalysen.

#### SUMMARY

Thiosemicarbazones of aromatic aldehydes react with acetic anhydride to give well-defined  $\text{N}^4$ , S-diacetyl derivatives, which readily undergo oxidative cyclisation to 2-aryl-4-acetamido-1,3,4-thiadiazoles. From these intermediates, aryl-thiadiazoles – especially 2-(2'-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole, inaccessible by the common methods – can be obtained by acidic deacetylation, SANDMEYER substitution and catalytic dehalogenation.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel

<sup>13)</sup> P. HEMMERICH & S. FALLAB, Helv. **41**, 508 (1958).