

2-Sulfanilamido-5-methylthio-pyrimidin und 2-Sulfanilamido-5-methylsulfonyl-pyrimidin

Neue Sulfonamide, 17. Mitt.¹

Von

H. Egg, W. Richter und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 2. November 1968)

2-Amino-4-hydroxy-5-methylthio-pyrimidin, gewonnen aus Formylmethylthioessigsäuremethylester und Guanidin, wird über die 4-Chlorverbindung in das 2-Amino-5-methylthio-pyrimidin umgewandelt. Für diese Reaktion bewährt sich, als neue Methode in dieser Reihe, besonders die Alkalibehandlung des aus der Chlorverbindung erhaltenen Triphenylphosphoniumsalzes. Aus dem 2-Amino-5-methylthio-pyrimidin wird das 2-Sulfanilamido-5-methylthio-pyrimidin und dessen Oxydationsprodukt, das 2-Sulfanilamido-5-methylsulfonyl-pyrimidin, gewonnen.

2-Sulfanilamido-5-methylthiopyrimidine and 2-Sulfanilamido-5-methylsulfonylpyrimidine (New sulfonamides, XVII.)

2-Amino-4-hydroxy-5-methylthiopyrimidine, obtained from guanidine and methyl formylmethylthioacetate, was first converted to the 4-chloro derivative and then to 2-amino-5-methylthiopyrimidine. The latter reaction step in this series of compounds was advantageously carried out by alkali treatment of the triphenylphosphonium salt prepared from the 4-chloro derivative. In subsequent steps, 2-sulfanilamido-5-methylthiopyrimidine and its oxidation product, 2-sulfanilamido-5-methylsulfonyl-pyrimidine, were prepared.

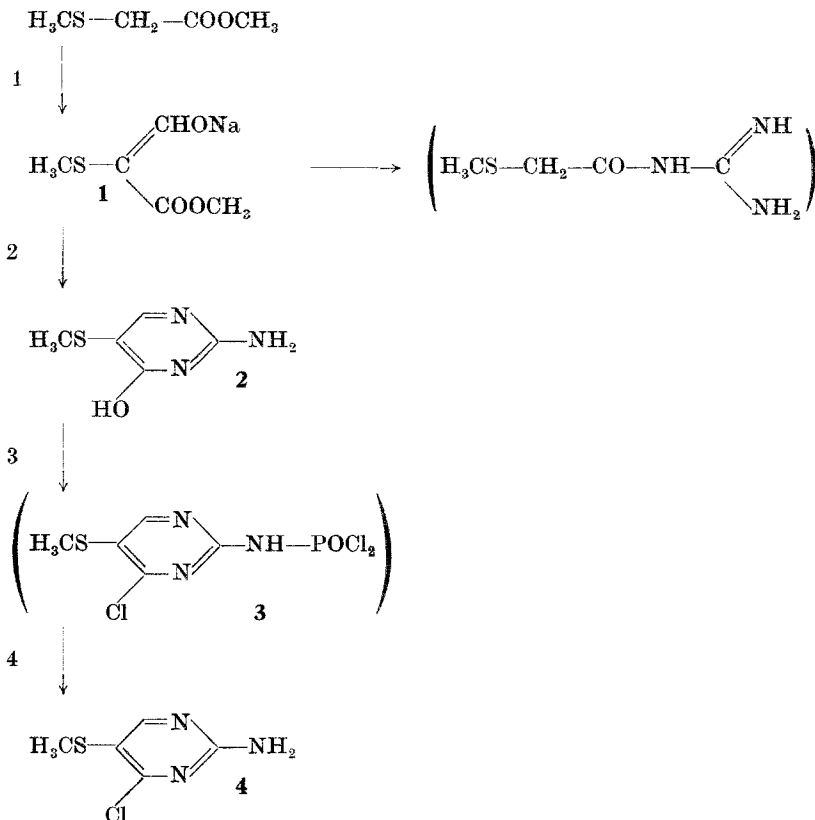
Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Darstellung von 2-Amino-5-methylthio-pyrimidin (5)² und dessen Umsetzungsprodukten 2-Sulfanil-

¹ 16. Mitt.: *H. Egg, Mh. Chem.* **100**, 34 (1969).

² Vgl. Inauguraldissertation *W. Richter*, Innsbruck 1961.

amido-5-methylthio-pyrimidin (9) und 2-Sulfanilamido-5-methylsulfonyl-pyrimidin (11). 5 wurde später auf anderem Wege von *Gompper* und anderen³ erhalten, 9, wahrscheinlich zur gleichen Zeit, von *Horstmann* und Mitarbeitern⁴, ebenfalls auf anderem Wege. 11 war vor allem von Interesse, da man wegen des relativ zu einem Methylthioderivat stärker elektronenanziehenden Substituenten am C-5-Atom eine erhöhte Acidität des Moleküls erwarten konnte, was nach den bisherigen Erfahrungen⁵ von Vorteil für die Bioaktivität sein könnte.

Der zum Aufbau des Pyrimidingerüstes als Kupplungskomponente dienende Formyl-methylthio-essigsäuremethylester (1) wurde durch Kondensation äquimolarer Mengen Ameisensäureäthylester und Methylthioessigsäuremethylester in Gegenwart von alkoholfreiem Natrium-



³ R. *Gompper*, H. *Euchner* und H. *Kast*, *Ann. Chem.* **675**, 151 (1964).

⁴ H. *Horstmann*, Th. *Knott*, W. *Scholtan*, E. *Schraufstätter*, A. *Walter* und U. *Wörffel*, *Arzneimittelforschung* **11**, 682 (1961).

⁵ Vgl. E. H. *Northey*, *The Sulfonamides and Allied Compounds*, Reinhold Publ. Corp., 1948.

äthylat in Xylol bei 10—20° in praktisch quantitativer Ausbeute als Natriumsalz dargestellt (Vers. 1).

Die durch Natriummethylat katalysierte Reaktion von **1** mit Guanidin (Base) in Methanol lieferte kein Pyrimidinderivat. Es resultierte ein wasserlösliches, N- und S-haltiges Produkt hoher Basizität, dem auf Grund seiner Eigenschaften, des Äquivalentgewichtes und des IR-Spektrums die Struktur eines N-(Methylthioacetyl)guanidins zugeschrieben wurde. Die Abspaltung der C-Formylgruppe durch eine unter den basischen Reaktionsbedingungen rückläufig gewordene Esterkondensation würde dessen Auftreten erklären. Ähnliche Spaltungsreaktionen wurden von *Cope* und *McElvain*⁶ an substituierten Malonestern beobachtet.

Um obige Spaltung des Ausgangsmaterials im stark basischen Reaktionsmedium Methanol/Natriummethylat zu vermeiden, wurden die weiteren Ringschlußversuche mit dem Natriumsalz **1** in der Schmelzphase mit Guanidin · HCl in Gegenwart überschüssiger Guanidinbase durchgeführt; so erhielten wir schließlich 2-Amino-4-hydroxy-5-methylthiopyrimidin (**2**) in befriedigender Ausbeute (Vers. 2).

Erhitzen von **2** mit Phosphoroxychlorid unter Zusatz von Dimethylanilin führte zur Bildung eines in kalter Mineralsäure unlöslichen, kristallinen Produktes, das neben N, S und Cl auch P enthielt (Vers. 3).

Das rohe Material, das sich bei Reinigungsversuchen zersetzte, lieferte keine deutbaren Analysenwerte, doch kann ihm in Analogie zu bekannten Verbindungen zweifellos die Struktur eines 2-(Dichlorphosphorylamino)-4-chlor-5-methylthiopyrimidins (**3**) zugeschrieben werden. Die Bildung von Dichlorphosphorylaminopyrimidinen bei der Einwirkung von POCl₃ auf verschieden substituierte Aminopyrimidine wird in der Literatur mehrfach erwähnt⁷⁻⁹.

Die Spaltung von **3** in 2-Amino-4-chlor-5-methylthiopyrimidin (**4**) und Phosphorsäure gelang durch milde Hydrolyse mit verd. Salzsäure unter Zusatz von Eisessig als Lösungsvermittler (Vers. 4).

Bei der Dehalogenierung von **4** gaben die üblichen, an Halogenpyrimidinen mit Erfolg angewandten Methoden nur wenig befriedigende Resultate: Die Dehalogenierung mit H₂/PdC gelang wegen der raschen Vergiftung des Katalysators nicht, Zinkstaub als Reduktionsmittel in den Systemen Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Aceton/Wasser lieferte 2-Amino-5-methylthiopyrimidin (**5**) in höchstens 30proz. Ausbeute (Vers. 5).

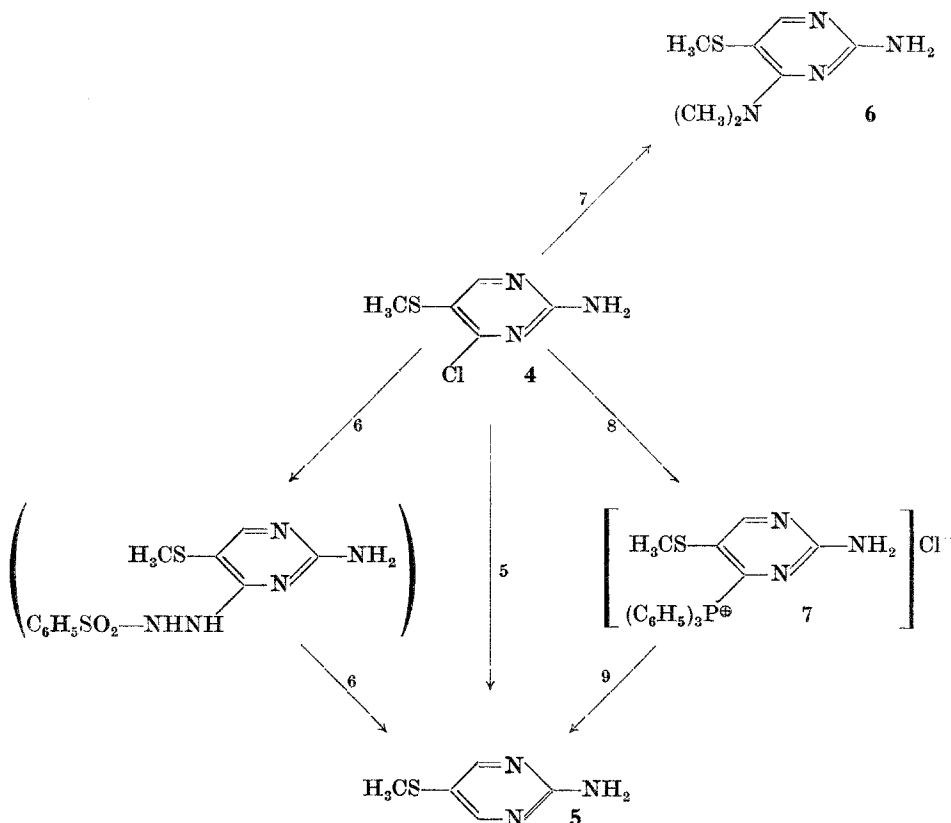
⁶ *A. C. Cope* und *S. M. McElvain*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 4319 (1932).

⁷ *T. B. Johnson*, Amer. Chem. J. **34**, 191 (1905).

⁸ *A. A. Kropacheva* und *N. V. Sazonov*, J. obsch. Khim. **31**, 3601 (1961).

⁹ *A. A. Kropacheva*, *N. V. Sazonov* und *S. I. Sergievskaya*, J. obsch. Khim. **32**, 3796 (1962).

Mit dem Benzolsulfonylhydrazidverfahren nach *Albert*¹⁰ konnte **4** in 40—50proz. Ausbeute enthalogeniert werden (Vers. 6).



Erfolgos blieben Versuche, **4** mittels Trimethylamin in das 2-Amino-4-trimethylammonium-5-methylthiopyrimidin überzuführen, das nach *Emde*¹¹ in hydrogenolytischer Reaktion **5** liefern sollte. Bei der Umsetzung von **4** mit einem ca. 10fachen Überschuß Trimethylamin in Benzylalkohol bei Raumtemperatur wurde als einziges Reaktionsprodukt 2-Amino-4-dimethylamino-5-methylthiopyrimidin (**6**) isoliert (Vers. 7), das durch Methylechloridabspaltung aus primär gebildetem Quartärsalz entstanden sein muß. Überraschend ist die geringe thermische Stabilität des nicht gefaßten Quartärsalzes im Vergleich zu anderen Trimethylammoniumpyrimidinen. Zum Beispiel wurde von *Klötzer*¹² eine Spaltung von 2-Trimethylammonio-4,6-dimethylpyrimidinchlorid und 4-Trime-

¹⁰ A. Albert und R. Royer, J. Chem. Soc. **1949**, 1148.

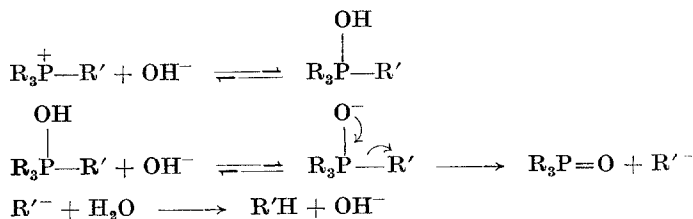
¹¹ H. Emde, Helv. Chim. Acta **15**, 1330 (1932).

¹² W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 536 (1956).

thylammonio-2,6-dimethylpyrimidinchlorid in Halogenalkyl und tertiäres Amin erst bei 160 bzw. 180° festgestellt.

Ausgezeichnete Ergebnisse konnten schließlich mit einem, unseres Wissens noch nicht an heterocyclischen Systemen verwendeten Verfahren erzielt werden. **4**, mit 1,1 Äquivalenten Triphenylphosphin bei ca. 100° verschmolzen, setzte sich quantitativ zu einem wasserlöslichen Salz **7** um (Vers. 8), das bei der Behandlung mit wäßrigem Alkali in **5** und Triphenylphosphinoxid zerfiel (Vers. 9).

Die Reaktion von tertiären Phosphinen mit Alkylhalogeniden und die anschließende alkalische Zerlegung des resultierenden Quartärsalzes zu Kohlenwasserstoff und Phosphinoxid wurde zum erstenmal von *Meisenheimer*¹³ beobachtet¹⁴. Nach *Roberts*¹⁵ kann sie wie folgt formuliert werden, wobei schließlich — worauf schon *Ingold* hinwies¹⁶ — der elektronenaffinste Substituent, mit anderen Worten der anionische Rest mit größter Stabilisierung, abgespalten wird.



Wesentlich komplizierter ist der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von tertiären Phosphinen mit Arylhalogeniden, Halogenphenolen und Halogenanilinen. Während Arylhalogenide nur in Gegenwart von *Friedel—Crafts-Katalysatoren*¹⁷ oder unter Bedingungen, die radikalische Reaktionsabläufe begünstigen¹⁸, Phosphoniumsalze mit P—C-Bindung bilden, reagieren o- und p-Halogenphenole bzw. -aniline leicht mit Triphenylphosphin, unter Bildung von Aryloxy-triphenylphosphoniumsalzen mit P—O-Bindungen bzw. Triphenylphosphin-phenylimid-hydrohalogeniden mit P—N-Bindungen^{19, 20}, die hydrolytisch in Phenole bzw. Aniline²¹ spaltbar sind.

¹³ *J. Meisenheimer*, Ann. Chem. **449**, 213 (1926).

¹⁴ Vgl. Meth. der org. Chemie (*Houben—Weyl*), Band XII/1, 144ff., Georg Thieme, 1963.

¹⁵ *J. D. Roberts* und *M. C. Caserio*, Basic Principles of Organic Chemistry, 1212, W. A. Benjamin, 1965.

¹⁶ *C. K. Ingold* und *G. W. Fenton*, J. Chem. Soc. **1929**, 2342.

¹⁷ *J. Chatt* und *F. G. Mann*, J. Chem. Soc. **1940**, 1192.

¹⁸ *L. Horner* und *H. Hoffmann*, Chem. Ber. **91**, 50 (1958).

¹⁹ *H. Hoffmann*, *L. Horner*, *H. G. Wippel* und *D. Michael*, Chem. Ber. **95**, 523 (1962).

²⁰ *H. Hoffmann* und *D. Michael*, Chem. Ber. **95**, 528 (1962).

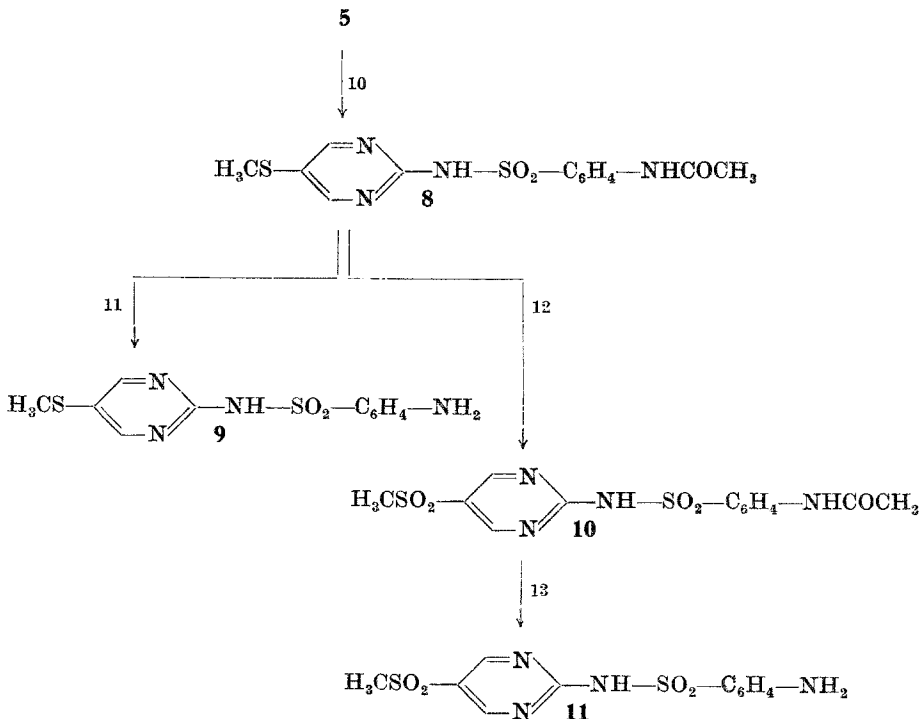
²¹ *H. Staudinger* und *E. Hauser*, Helv. Chim. Acta **4**, 861 (1921).

Nach den bisherigen Erfahrungen mit Halogenpyrimidinen scheint die Reaktion weniger von der Beweglichkeit des Halogenatoms, als vielmehr von Art und Stellung zusätzlicher Substituenten abzuhängen. Zum Beispiel konnte aus 2,4-Dichlor-6-aminopyrimidin kein entsprechendes Addukt mit Triphenylphosphin erhalten werden. Welche Konstitution das als Zwischenprodukt isolierte Quartärsalz **7** besitzt, ist noch nicht gesichert. Obgleich auch hier ein Triphenylphosphin-pyrimidinimidsalz mit P—N-Bindung formulierbar wäre, ist man bis zum Beweis des Gegenteils doch eher geneigt, das Vorliegen eines Triphenylphosphoniumsalzes mit P—C-Bindung anzunehmen.

Die Darstellung des Acetylsulfanilamidoderivates **8** erfolgte nach der üblichen Methode, Kupplung von **5** mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Pyridin (Vers. 10).

Das 2-Sulfanilamido-5-methylthio-pyrimidin (**9**) konnte durch 2stdg. Kochen von **8** in überschüssiger 2*n*-NaOH (kein Angriff auf die CH₃S-Gruppe) erhalten werden (Vers. 11).

Die Oxydation von **8** zum 2-Acetylsulfanilamido-5-methylsulfonylpyrimidin (**10**) mit Peressigsäure/Eisessig gelang unter Vermeidung eines größeren Überschusses an Oxydationsmittel bei 0° in befriedigender Weise (Vers. 12).



Nicht glatt verlief die Abnahme der N-Acetylschutzgruppe von **10** mit wäßriger Natronlauge verschiedener Konzentration; es wurde stets Ammoniak freigesetzt unter gleichzeitiger Bildung gelbgefärbter Zersetzungsprodukte unbekannter Konstitution. Bei der Aufarbeitung der Ansätze wurden Gemische von **10**, dem gesuchten **11** und Zersetzungsprodukten erhalten, aus denen **11** auf Grund seiner Löslichkeit in wäßriger Mineralsäure abgetrennt werden konnte (Vers. 13).

Experimenteller Teil

Versuch 1: (*Na*)-Formylmethylthioessigsäuremethylester (**1**)

Zu einer mit 100 ml absol. Äther verdünnten alkoholfreien Natriumäthylat/Xylolsuspension (aus 89 g 33proz. Na-Dispersion in Xylol und 59 g absol. Äthanol) wird unter Rühren und Kühlung mit einer Eis—Kochsalz-Kältemischung ein Gemisch von 154 g Methylthioessigsäuremethylester und 98,5 g trockenem Ameisensäureäthylester so zugetropft, daß eine Temp. von 20° nicht überschritten wird.

Das Natriumsalz **1** scheidet sich in zäher, amorpher Form ab. Um weiteres Rühren zu erleichtern, wird mit absol. Äther — insgesamt 400 ml — verdünnt. Beim Stehen über Nacht bei Raumtemp. wandelt sich das amorphe Salz in eine kristalline, gut filtrierbare Form um: 215 g **1** (98%).

Versuch 2: 2-Amino-4-hydroxy-5-methylthio-pyrimidin (**2**)

86 g Guanidin · HCl werden in einer Natriummethylatlösung aus 13,8 g Na und 140 ml absol. Methanol gelöst. Das in feinkristalliner, schwer filtrierbarer Form anfallende NaCl wird im Ansatz belassen. Nach Zugabe von 51 g **1** wird der im Vak. hergestellte Eindampfrest 4 Stdn. im Vak. auf 130—140° erhitzt.

Der Schmelzkuchen geht beim Digerieren mit 150 ml warmer 2*n*-NaOH teilweise in Lösung; das Ungelöste wird abfiltriert, das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Nach 12stdg. Stehen bei 0° erhält man 40 g rohes **2**, nach Umfällen aus 2*n*-NaOH 25 g reines **2** (53%) (Schmp. 240—250°). Zur Analyse wird aus Wasser umkristallisiert (Schmp. 248—252°).

C₅H₇N₃OS. Ber. S 20,40, N 26,73. Gef. S 20,45, N 26,61.

Versuch 3: 2-Dichlorphosphorylamino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin (**3**)

Eine Suspension von 40 g **2** in 200 ml frisch destill. POCl₃ wird nach Zugabe von 20 ml Dimethylanilin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei unter Dunkelfärbung des Ansatzes vollständige Lösung erzielt wird. Beim Erkalten der Lösung gelangt ein gelbgefärbtes Kristallinat zur Abscheidung, das nach 1stdg. Stehen bei 0° durch Filtration und Waschen mit absol. Äther vom Phosphorychlorid befreit wird: 53 g **3** (71%), Schmp. 180—190° (Zers.).

Versuch 4: 2-Amino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin (**4**)

20 g **3** werden in einem Gemisch aus 400 ml Wasser, 200 ml Eisessig und 100 ml konz. HCl suspendiert. Beim Erwärmen auf 70—80° und öfterem Umschwenken tritt nach etwa 10 Min. praktisch vollständige Lösung ein. Nach raschem Abkühlen wird filtriert und die Lösung durch reichlichen Zusatz von

festem Natriumacetat auf pH 3 abgestumpft. Das nur wenig gefärbte **4** wird nach 2stdg. Stehen bei 0° abgesaugt: 11 g **4** (92%), Schmp. 196—198° (Zers.).

Zur Reinigung wird **4** zweimal bei 140—160°/0,4 mm sublimiert (Schmp. 199—200°).

C₅H₆ClN₃S. Ber. S 18,26, Cl 20,19. Gef. S 18,21, Cl 19,79.

Versuch 5: 2-Amino-5-methylthio-pyrimidin (5)

In einer Apparatur, versehen mit Rührer und Durchlaufextraktor, dessen Hülse mit 5 g **4** beschickt ist, wird eine Suspension von 20 g Zinkstaub in 250 ml Methanol/Wasser (3 : 2) unter Rühren zum Rückfluß erhitzt.

Nach 4½ Stdn. wird noch heiß vom Zinkstaub abfiltriert und die Lösung im Vak. auf etwa 50 ml eingengt. Dabei kristallisieren 1,1 g **5** (27% weiße Blättchen) aus.

Umkristallisation aus Wasser und Sublimation bei 130—150°/0,3 mm liefert analysenreines Material, Schmp. 160—161°.

C₅H₇N₃S. Ber. S 22,71, N 29,76. Gef. S 22,81, N 29,62.

Versuch 6: 2-Amino-5-methylthio-pyrimidin (5)

Eine Suspension von 10 g **4** und 15 g Benzolsulfonsäurehydrazid in 100 ml absol. Methanol wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels resultierende Rückstand wird in 400 ml 0,5*n*-NaOH gelöst und 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die braunrote Lösung hellt sich unter lebhafter N₂-Entwicklung auf. Beim Abkühlen scheiden sich braune Kristalle ab, die durch Extraktion mit Essigester abgetrennt werden. Nach Verdampfen des Essigesters resultieren 4,5 g rohes **5** (56%).

Nach Sublimation bei 130—150°/0,3 mm verbleiben 3,1 g **5**, Schmp. 156—159°.

Versuch 7: 2-Amino-4-dimethylamino-5-methylthio-pyrimidin (6)

In eine Suspension von 1 g **4** in 15 ml Benzylalkohol wird Trimethylamin bis zu einer Gewichtszunahme von 3,5 g, entsprechend einem etwa 10fachen Überschuß, eingeletet. Beim 2täg. Schütteln des Ansatzes wird vollständige Lösung erzielt. Nach Entfernen des überschüss. Trimethylamins im Vak. wird die Lösung mit Äthanol und wäßr. Pikrinsäurelösung versetzt, worauf ein *Pikrat* vom Schmp. 197—199° ausfällt: 1,82 g.

Zur Freisetzung der Base **6** wird das *Pikrat* in 50 ml HCl (1 : 1) gelöst, die Pikrinsäure durch Ätherextraktion abgetrennt und die salzsaure Lösung in reichlich konz. NH₃ eingetragen. Nach Ausschütteln mit Äther und Eindampfen der getrockneten Ätherphase werden 0,34 g **6** erhalten (32%); Schmp. 90—100°.

Zur Herstellung analysenreinen Materials wird aus *n*-HCl unter Zusatz von Kohle umgefällt und anschließend aus Wasser umkristallisiert (Schmp. 102—105°).

C₇H₁₂N₄S. Ber. C 45,62, H 6,56, N 30,41.

Gef. C 46,20, H 6,44, N 30,17.

Versuch 8: 2-Amino-4-triphenylphosphonio-5-methylthio-pyrimidinchlorid (7)

Ein Gemisch von 4,8 g **4** und 7,9 g Triphenylphosphin wird 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Der braune Schmelzkuchen wird in 50 ml

warmem absol. Methanol gelöst, anschließend der Großteil des Lösungsmittels im Vak. abgezogen und der ölige Rückstand durch Zugabe von absol. Äther zur Kristallisation gebracht: 11,8 g **7** (98%).

Zur Analyse wird **7** zweimal aus Methanol/Äther umgefällt. Schmp. 208 bis 209°.

$C_{23}H_{21}ClN_3PS$. Ber. Cl 8,01, S 7,32. Gef. Cl 7,56, S 7,37.

Versuch 9: *2-Amino-5-methylthio-pyrimidin (5)*

11,8 g rohes **7** werden in 60 ml 5proz. NaOH 30 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Dabei scheidet sich ein Gemisch von Triphenylphosphinoxid und **5** als gelbes Öl ab, das nach dem Abkühlen in Essigester aufgenommen wird.

Der Essigesterextrakt wird in mehreren Portionen mit insgesamt 90 ml 2*n*-HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung gibt auf Zusatz von verd. NaOH 3,25 g **5**. Nach Reinigung durch Vakuumsublimation verbleiben 2,95 g **5** (78%), Schmp. 157—159°.

Versuch 10: *2-(N-4-Acetylsulfanilamido)-5-methylthio-pyrimidin (8)*

Eine Lösung von 10 g Acetylsulfanilsäurechlorid und 5,65 g **5** in 50 ml absol. Pyridin wird nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. 1 Stde. am siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend im Vak. vom Lösungsmittel befreit. Beim Digerieren des Eindampfrestes mit 30 ml Wasser kristallisieren 11 g (81%) **8** aus.

Umfällen aus Na_2CO_3 -Lösung und Umkristallisation aus Äthanol/Wasser liefert analysenreines Material (Schmp. 251—253°).

$C_{13}H_{14}N_4O_3S_2$. Ber. S 18,95. Gef. S 18,72.

Versuch 11: *2-Sulfanilamido-5-methylthio-pyrimidin (9)*

Eine Lösung von 22,5 g rohem **8** in 200 ml 2*n*-NaOH wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration mit Kohle wird mit Eisessig auf pH 6 angesäuert. Nach 10stdg. Stehen bei 0° wird das Rohprodukt abgesaugt und aus *n*-NaOH umgefällt: 15 g **9** (76%); nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser Schmp. 197—201°.

$C_{11}H_{12}N_4O_2S_2$. Ber. S 21,64. Gef. S 21,52.

Versuch 12: *2-(N-4-Acetylsulfanilamido)-5-methylsulfonylpyrimidin (10)*

Eine Suspension von 20,9 g durch Umfällen aus Na_2CO_3 -Lösung gereinigtem **8** in 100 ml Eisessig wird im Verlaufe von 20 Min. unter Eiskühlung und Rühren mit 66 ml 15,1proz. Peressigsäurelösung in Eisessig versetzt. Es wird noch etwa 30 Min. gerührt, bis vollständige Lösung eintritt.

Bereits nach kurzem Stehen im auftauenden Eisbad setzt die Kristallisation von **10** ein. Nach 45stdg. Stehen bei 20° erhält man 19,2 g **10** (83%), Schmp. 287—290°.

Zur Analyse wird zweimal aus Äthylcellosolve/Wasser umkristallisiert. Schmp. 303—304° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_4O_5S_2$. Ber. S 17,31. Gef. S 17,27.

Versuch 13: *2-Sulfanilamido-5-methylsulfonyl-pyrimidin (11)*

Eine Lösung von 15,5 g rohem **10** in 215 ml *n*-NaOH wird 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt, wobei NH_3 -Entwicklung feststellbar ist. Es

werden 2 g Kohle zugegeben, weitere 15 Min. erhitzt und heiß filtriert. Das durch Ansäuern auf pH 4 erhaltene intensiv gelbgefärbte Material wird mit etwa 50 ml konz. HCl verrieben. Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser wird von großen Mengen gelber Zersetzungsprodukte filtriert. Das Filtrat, durch Zugabe von Natriumacetat auf pH 3,5—4 abgestumpft, liefert 3,5 g **11** (26%).

Die Reinigung erfolgt durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser; Schmp. 241—243°.

$C_{11}H_{12}N_4O_4S_2$. Ber. O 19,49, S 19,53. Gef. O 19,24, S 19,53.

Für die sachliche Unterstützung möchten wir den Firmen Hoffmann La-Roche, Wien und Basel, unseren besonderen Dank aussprechen.