

Lösung abgeleitet wurden: Fructoseoxim besitzt Ketoximstruktur<sup>3)</sup>, Glucoseoxim Ringstruktur<sup>4)</sup>.

Die Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer (Modell 21) der Firma Robert Bosch, GmbH., Stuttgart, aufgenommen, der wir für das Entgegenkommen herzlichst danken.

### Beschreibung der Versuche

**Methyläthyl-ketonoxim-acetat:** Zu der auf 0° abgekühlten Mischung von 135 g Methyläthyl-ketonoxim und 150 g absol. Pyridin werden unter Schütteln 240 ccm Acetanhydrid zugegeben. Man läßt im verschlossenen Kolben noch 1 Stde. bei 0° und 3 Tage bei Raumtemp. stehen. Danach wird in 300 ccm Eiswasser eingerührt und mit verd. eisgekühlter Schwefelsäure bis  $p_H$  3 angesäuert. Nach der Zersetzung des Acetanhydrids wird dreimal mit 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Sirup kann nur unter Ölpumpenvakuum unzersetzt destilliert werden. Ausb. 52 g (26% d.Th.), Sdp.<sub>0,1</sub> 31–32°,  $n_D^{20}$  1.4387.

$C_6H_{11}O_2N$  (129.2) Ber. C 55.79 H 8.59 N 10.85  $CH_3CO$  33.33  
Gef. C 56.10 H 8.47 N 11.02  $CH_3CO$  32.89

**Butyroinoxim-diacetat** wurde analog der obigen Vorschrift aus 43 g Butyroinoxim, 60 ccm absol. Pyridin und 200 ccm Acetanhydrid dargestellt. Ausb. 43 g (66% d.Th.), Sdp.<sub>12</sub> 152–154°.

$C_{12}H_{21}O_4N$  (243.3) Ber. C 59.24 H 8.70 N 5.76  $CH_3CO$  35.38  
Gef. C 59.14 H 8.52 N 5.85  $CH_3CO$  35.16

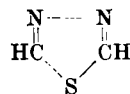
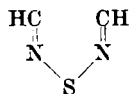
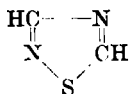
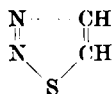
## 219. Joachim Goerdeler, Josef Ohm und Otto Tegtmeyer: Darstellung und Eigenschaften des 1.2.4- und des 1.3.4-Thiodiazols<sup>1)</sup>

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 19. März 1956)

Aus 5-Amino-1.2.4-thiodiazol und 2-Amino-1.3.4-thiodiazol sowie ihren *C*-Methyl-Derivaten wurden über die entsprechenden Brom-(Chlor)-thiodiazole die bisher unbekannten Grundkörper der beiden Thiodiazolreihen und ihre Methyl-Homologen dargestellt<sup>2)</sup>.

Von den 4 möglichen Thiodiazolen:



ist bisher nur das 1.2.3-Thiodiazol in der Literatur zu finden; L. Wolff<sup>3)</sup> gewann es über mehrere Zwischenstufen aus dem 4-Carbäthoxy-5-methyl-1.2.3-thiodiazol (Diazo-thioacetessigester) als eine nicht unangenehm riechende

<sup>3)</sup> H. Bredereck, I. Hennig u. H. Zinner, Chem. Ber. 86, 476 [1953].

<sup>4)</sup> M. L. Wolf from u. A. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 53, 622 [1931].

<sup>1)</sup> VI. Mitteil. über 1.2.4-Thiodiazole. V. Mitteil.: J. Goerdeler u. A. Fincke, Chem. Ber. 89, 1033 [1956].

<sup>2)</sup> Vorläufige Mitteil.: Angew. Chem. 65, 561 [1953]; 67, 302 [1955].

<sup>3)</sup> Liebigs Ann. Chem. 333, 1 [1904].

Flüssigkeit vom Sdp. 157°. Im Zusammenhang mit Untersuchungen in den 1.2.4- und 1.3.4-Thiodiazolreihen hatten wir Interesse an der Gewinnung der beiden Stammsubstanzen, als deren nächste bekannte Annäherungen einerseits die 3.5-Diaryl-1.2.4-thiodiazole (erhalten durch Oxydation von Thioamiden<sup>4)</sup>), andererseits die 2.5-Dialkyl-1.3.4-thiodiazole (erhalten aus Diacylhydrazinen mit Phosphorpentasulfid; Diformylhydrazin ergab nicht den Grundkörper<sup>5)</sup>) gelten können.

Als Ausgangsmaterial wurden die gut zugänglichen Amine<sup>6)</sup> gewählt. Eine reduktive Diazotierung in Gegenwart von Äthanol oder Unterphosphoriger Säure nach bekannten Verfahren<sup>7)</sup> brachte jedoch nicht den erhofften Erfolg, obwohl die nahestehenden Heterocyclen Thiazol<sup>8)</sup> und Tetrazol<sup>9)</sup> so dargestellt worden sind. Wir schlugen daher den Umweg über die Halogenthiodiazole ein.

Hinsichtlich der Halogenverbindungen der 1.2.4-Thiodiazolreihe liegen in der Literatur Angaben von E. Söderbäck<sup>10)</sup> vor, der das 5-Chlor-3-mercapto-1.2.4-thiodiazol in Form von Mercaptiden und abgeleitet als Disulfid und Rhodanid beschrieb. Ferner ist eine generelle Darstellungsmethode für 5-Chlor-thiodiazole mittels Perchlormethylmercaptans ausgearbeitet worden<sup>11)</sup>. — 2.5-Dihalogen- und 2-Amino-5-halogen-1.3.4-thiodiazole stellten R. Stollé und K. Fehrenbach<sup>12)</sup> aus dem Diamin her. In einem deutschen Patent<sup>13)</sup> wurden 2-Methyl-5-brom- und 2-Isopropyl-5-brom-1.3.4-thiodiazol beschrieben.

In beiden Reihen ließen sich die Monochlor- und -bromthiodiazole nach der Sandmeyer-Gattermann-Reaktion in guter Ausbeute erhalten. Von den Eigenschaften dieser Verbindungen heben wir die große Zerfallsneigung des 2-Brom-1.3.4-thiodiazols hervor, die besonders im Vergleich mit der viel stabileren homologen Methylverbindung und dem isomeren 3-Brom-1.2.4-thiodiazol auffällt. Anscheinend spielen bei der Zersetzung — es entstehen Bromwasserstoff und gelbbraune Schmieren — Schwermetallionen eine Rolle; darauf deutet der ungünstige Einfluß von Nickelspateln bei der Aufarbeitung.

Die Halogenthiodiazole, insbesondere der 1.2.4-Reihe, tauschen erwartungsgemäß ihr Halogen verhältnismäßig leicht gegen nucleophile Reste aus. Einen Überblick über die hier durchgeführten Umsetzungen vermittelt das folgende Schema<sup>14)</sup>:

<sup>4)</sup> A. W. v. Hofmann u. S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 1578 [1892].

<sup>5)</sup> R. Stollé, J. prakt. Chem. [N. F.] **68**, 130 [1903]; **69**, 145 [1904].

<sup>6)</sup> 5-Amino-1.2.4-thiodiazole: J. Goerdeler, Chem. Ber. **87**, 57 [1954]; 2-Amino-1.3.4-thiodiazole: s. Zusammenstellung in L. Bamba, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. VII, S. 103ff., Verlag J. Wiley & Sons, New York 1952.

<sup>7)</sup> N. Kornblum in Org. Reactions II, 262ff., J. Wiley & Sons, New York 1944.

<sup>8)</sup> R. Manzoni Ansidei u. G. Travagli, Gazz. chim. ital. **71**, 677 [1941].

<sup>9)</sup> R. A. Henry u. W. G. Finnegan, J. Amer. chem. Soc. **76**, 290 [1954].

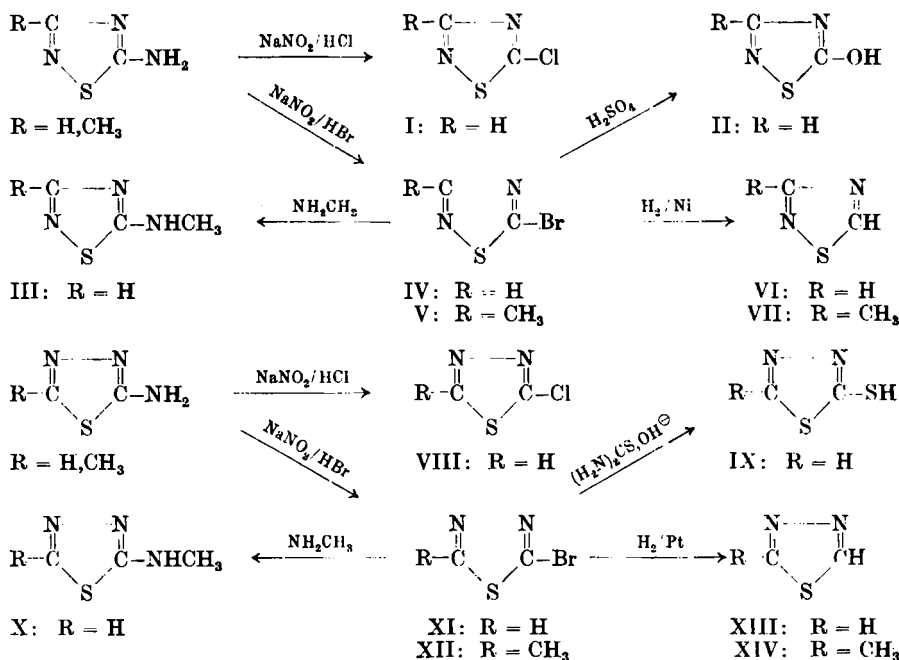
<sup>10)</sup> Liebigs Ann. Chem. **465**, 184 [1928]; Svensk kem. Tidskr. **56**, 207 [1944].

<sup>11)</sup> Vortragsreferat XIV. Internationaler Kongreß f. reine u. angew. Chemie, Zürich 1955, Referatenbd. S. 232.

<sup>12)</sup> J. prakt. Chem. [N. F.] **122**, 289 [1929].

<sup>13)</sup> Dtsch. Bundes-Pat. 827 948 (1952); U. Hörlein f. Farbenfabriken Bayer, Leverkusen; C. 1952, 4976.

<sup>14)</sup> Eingehendere Untersuchungen über die Reaktivität der Halogenthiodiazole sind im Gange.



Die Reduktion der Bromthiodiazole mit Wasserstoff und bestimmten Katalysatoren gab uns die Stammsubstanzen in die Hand; in den folgenden Tafeln sind die Charakteristika der beiden Thiodiazole zusammengefaßt.

Tafel 1. Charakteristika des 1.2.4- und des 1.3.4-Thiodiazols

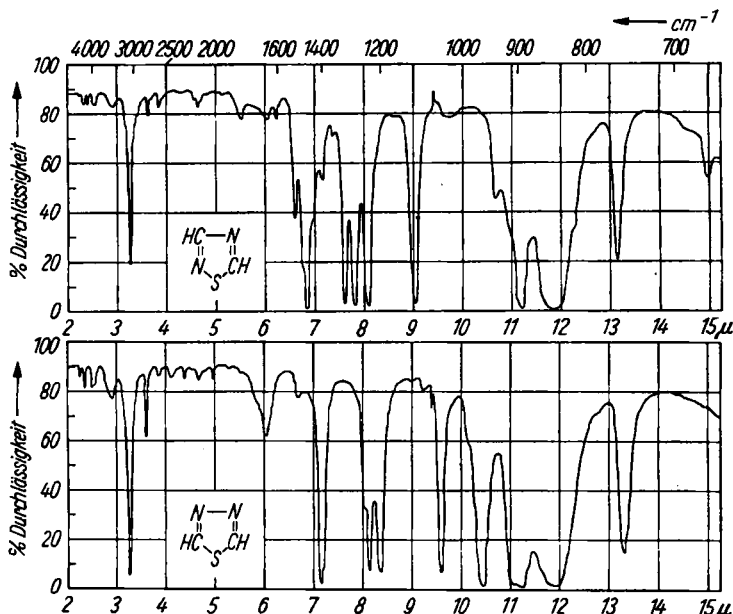
	Allgemeines	Schmp.	Sdp.	UV-Absorption (in Hexan)
1.2.4- Thiodiazol	Farblose, beständige, erheblich flüchtige, wenig hygroskopische Flüssigkeit von pyrimidinähnlichem, würzigem Geruch	-35 bis -33°	Sdp. <sub>753</sub> 120.7–121.2°	$\lambda_{\text{max}}$ 229 m $\mu$ ; log $\epsilon$ = 3.73
1.3.4- Thiodiazol	Farblose, schwach riechende, stark hygroskopische Kristalle von begrenzter Haltbarkeit.	42–43°	Sdp. <sub>760</sub> 204–205° (Zers.)	Kein Max. oberhalb 220 m $\mu$

Es ist nicht ohne Reiz, den von P. Jacobsohn in seinem bekannten Lehrbuch<sup>15)</sup> vorhergesagten Siedepunkt des 1.3.4-Thiodiazols („ca. 170°“) dem gefundenen gegenüberzustellen.

Im übrigen läßt ein Vergleich der Daten von Tafel 1 mit denen des Pyrimidins (Schmp. 20–22°, Sdp.<sub>762</sub> 123.5–124°<sup>16)</sup>) und des Pyridazins (Schmp. -8°,

<sup>15)</sup> Lehrbuch der organischen Chemie, 1. und 2. Aufl., Bd. 2 III S. 685, Walter de Gruyter, Berlin-Leipzig 1920.

<sup>16)</sup> S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1537 [1899].



IR-Spektren. a) 1.2.4-Thiodiazol; b) 1.3.4-Thiodiazol (Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, NaCl-Prisma)

Sdp.<sub>760</sub> 208°<sup>17)</sup>) erkennen, daß die „Chemische Mimikry“, mit den Worten von Hantzsch, sich bei den Siedepunkten sehr deutlich ausprägt, bei den meisten übrigen Eigenschaften dagegen nur unscharf (s. auch weiter unten).

Gemeinsam ist den Thiodiazolen naturgemäß die Baseneigenschaft bzw. die Betätigungsmöglichkeit als nucleophiler Partner. Beide bilden also z.B. im wasserfreien Medium Hydrohalogenide oder Methojodide, lassen sich aus wäßriger oder methanolischer Lösung mit Schwermetallsalzen, wie Silbernitrat, Quecksilber(II)-chlorid u. a. ausfällen (eine Möglichkeit zur Isolierung und Charakterisierung) und geben mit elementarem Brom in absol. Chloroform kristalline Addukte, die freilich an der Luft sehr schnell wieder unter Bromabgabe zerfallen. Die Basizität ist offenbar sehr schwach (vergl. auch die niedrigen  $pK_a$ -Werte der Amine<sup>18)</sup>); die UV-Spektren der Grundkörper sind für Messungen nicht geeignet) und scheint beim 1.2.4-Thiodiazol geringer als bei dem Isomeren zu sein, ein Pikrat wird beispielsweise nur von letzterem gegeben.

Charakteristische Züge des 1.2.4-Thiodiazols – wir führen sie auf die S–N-Gruppierung zurück – sind Säure- und Reduktionsempfindlichkeit. Erstere kontrastiert sehr deutlich mit der Säureresistenz des 1.3.4-Thiodiazols. Wir machten hierbei die Beobachtung, daß verdünnte Mineralsäuren das 1.2.4-Thiodiazol schneller spalten (unter Schwefelabscheidung und merkwürdigerweise auch Schwefelwasserstoffbildung) als konzentrierte Säuren. Vermutlich

<sup>17)</sup> E. Täuber, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 454 [1895].

<sup>18)</sup> J. Goerdeler u. A. Fincke, Chem. Ber. 89, 1033 [1956].

hängt diese Erscheinung mit dem Gegenspiel der zum Abbau notwendigen Protonisierung des Ringes und der Abnahme der wirksamen  $\text{H}_2\text{O}$ - (oder  $\text{OH}^\ominus$ )-Konzentration zusammen.

Wie sehr die Verhältnisse durch Arylsubstitution verschoben werden können, zeigt die alte Feststellung von A. W. Hofmann<sup>19)</sup>, daß das 3,5-Diphenyl-1,2,4-thiodiazol „mit Chlorwasserstoffsäure, mit verd. Schwefelsäure, ja mit mäßig konz. Salpetersäure in zugeschmolzener Röhre längere Zeit bis auf 150° erhitzt“ werden kann, „ohne daß eine Zersetzung eintritt“.

Die Ringöffnung des 1,2,4-Thiodiazols mit Reduktionsmitteln wie Schwefelwasserstoff und Zinn(II)-chlorid ist nach früheren Beobachtungen<sup>20)</sup> nicht überraschend; sie findet ihre Stütze in der leichten Hydrogenolyse von Sulfenamiden<sup>21)</sup>. Grobe Mittel, wie Zink in Säure, bauen auch das 1,3,4-Thiodiazol ab.

Die polarographische Reduktion liefert für das 1,2,4-Thiodiazol ein Halbstufenpotential von  $-2.00$  Volt (in Wasser); 1,3,4-Thiodiazol ist bis  $-2.1$  Volt resistent.

Gegenüber Oxydationsmitteln zeigt sich eine ähnliche Reihenfolge: 1,2,4-Thiodiazol reagiert mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd sogleich unter Bildung von Sulfationen, 1,3,4-Thiodiazol benötigt vergleichsweise Stunden.

Wäßriges Alkali zerstört beide Ringe, den des 1,2,4-Thiodiazols schneller und bereits in der Kälte (Gelbfärbung, Ammoniakgeruch, nach Ansäuern Schwefelwasserstoff und Schwefel). Diese Alkaliinstabilität läßt sich z. B. zum Nachweis des 1,2,4-Thiodiazols neben Thiazol durch Violettfärbung von Nitroprussidnatrium benutzen. Ganz allgemein dürfte die Anhäufung von polaren Doppelbindungen im Molekül den Angriff des Alkalis und ähnlicher Agenzien erleichtern. Unsere Versuche jedoch, nucleophile Substitutionen mit Hilfe von metallorganischen Verbindungen zu erzielen, blieben in beiden Fällen erfolglos. Das 1,3,4-Thiodiazol bildete mit Magnesium- oder Lithiumalkylen (-arylen) in Äther schwer lösliche Niederschläge, die auch bei längerem Erhitzen und in höher siedenden Medien kein alkyliertes Thiodiazol entstehen ließen. Umgekehrt führten auch Nitrierungsversuche, selbst unter drastischen Bedingungen, nicht zum Nitro-1,3,4-thiodiazol.

Für die Ermittlung der Verbrennungswärmen und der IR-Spektren danken wir den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, insbesondere den Herren Dr. Weissbach und Dr. Hoyer, für die Daten der polarographischen Reduktion Herrn G. Hauck, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Bonn.

#### Beschreibung der Versuche<sup>22)</sup>

5-Chlor-1,2,4-thiodiazol (I): 5 g (0.05 Mol) 5-Amino-1,2,4-thiodiazol<sup>23)</sup> wurden in 150 ccn 37-proz. Salzsäure gelöst, mit ein wenig Kupferpulver versetzt und unter Rühren auf  $-10^\circ$  abgekühlt. Eine konz. wäßrige Lösung von 7.0 g (0.1 Mol) Na-

<sup>19)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 2, 645 [1869].

<sup>20)</sup> z. B. J. Goerdeler, Chem. Ber. 87, 57 [1954].

<sup>21)</sup> z. B. M. Busch, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2127 [1896].

<sup>22)</sup> Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heizmikroskop bestimmt und sind korrigiert, ebenso wie die Siedepunkte.

<sup>23)</sup> Hergestellt nach Chem. Ber. 87, 57 [1954]; es genügt das aus dem Ätherextrakt gewonnene Rohprodukt.

triumnitrit wurde im Verlauf von 40 Min. zugesetzt. Man rührte dann noch 1.5 Stdn. in der Kälte und anschließend  $\frac{1}{2}$  Stde. bei 50–60°, bis die Stickstoffentwicklung vollständig beendet war<sup>24</sup>). Die mit Natronlauge neutralisierte Lösung wurde 5mal mit je 200 ccm Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen der vereinigten und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterblieb eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit, die unter normalem Druck destilliert wurde. Ausb. 3.5 g (58% d. Th.). Sdp.<sub>758</sub> 122–122.5°, Schmp. –8 bis –7°,  $d_{20}$  1.496,  $n_D^{20}$  1.5388.

Das Chlorthiodiazol besitzt einen schwachen, angenehmen, entfernt kollidinähnlichen Geruch; es ist löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

$C_2H_4N_2ClS$  (120.5) Ber. C 19.98 H 0.84 N 23.25 Gef. C 19.97 H 0.92 N 23.34

5-Brom-1.2.4-thiodiazol (IV): 20.2 g (0.2 Mol) 5-Amino-1.2.4-thiodiazol wurden in der Wärme in 350 ccm 35-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst, auf –10° abgekühlt und wie bei der voranstehenden Chlorverbindung diazotiert. Das anschließende Erwärmen wurde jedoch nur auf 40° und möglichst kurz durchgeführt, da sonst schon merkliche Verflüchtigung eintrat. Aus der neutralisierten Lösung wurde die gewünschte Verbindung mit Wasserdampf abgetrieben, abfiltriert, in Petroläther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Kühlen mit Trockeneis schied sich Bromthiodiazol in farblosen Sternchen oder Nadeln vom Schmp. 27.5–28° ab. Ausb. 24.8 g (74% d. Th.). Die Verbindung ist sehr flüchtig, besitzt einen durchdringenden, etwas stechenden Geruch und zeigt die Löslichkeiten der Chlorverbindung.

$C_2H_3N_2BrS$  (165.0) Ber. C 14.55 H 0.61 Gef. C 14.75 H 0.74

3-Methyl-5-brom-1.2.4-thiodiazol (V): Die Darstellung erfolgte aus dem 3-Methyl-5-amino-1.2.4-thiodiazol analog der voranstehenden Verbindung. Ausb. 24.7 g (69% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 24–25°. Eigenschaften ähnlich wie IV.

$C_3H_3N_2BrS$  (179.1) Ber. C 20.12 H 1.69 Gef. C 20.31 H 1.90

1.2.4-Thiodiazol (VI): Die Lösung von 49.5 g (0.3 Mol) IV und 30.4 g (0.3 Mol) Triäthylamin in 70 ccm Methanol nahm in Gegenwart von 30 g methanolfeuchtem Raney-Nickel B (bei Raumtemperatur hergestellt) während etwa 14 Stdn. bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck die berechnete Menge Wasserstoff auf. Dann setzte man dem Gemisch solange Äther hinzu, bis kein Triäthylamin-hydrobromid mehr ausfiel (ca. 350 ccm). Die von Katalysator und Salz abgetrennte Lösung wurde durch mehrstündiges Stehenlassen über Calciumchlorid vom Methanol befreit und anschließend destilliert. Nach Entfernung des Äthers ging die gewünschte Verbindung bei etwa 120° über. Ausb. 18.6 g (72% d. Th.). Weitere Substanz konnte aus dem abdestillierten Äther durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid ausgefällt werden (2.6–3.7 g). Schmp. –35 bis –33°, Sdp.<sub>753</sub> 120.7–121.2°,  $d_{20}$  1.3298,  $n_D^{20}$  1.5316.

Das 1.2.4-Thiodiazol ist leicht löslich in Wasser, Äther, Äthanol, Aceton und Eisessig, wenig löslich in Benzol, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff und Essigester. Es läßt sich wegen seiner Flüchtigkeit nicht vom Methanol trennen.

$C_2H_2N_2S$  (86.1) Ber. C 27.89 H 2.34 N 32.54 S 37.23

Gef. C 27.91 H 2.25 N 32.26 S 37.40

Mol.-Gew. 85.6 (kryoskopisch in Benzol), Verbrennungswärme: 398 und 418 kcal/Mol (N als  $N_2$ , S als  $SO_2$ ).

Mit überschüss. Brom in absol. Chloroform bildet das Thiodiazol bei längerem Stehenlassen eine in gelben Nadeln kristallisierende Verbindung, die sich an der Luft zersetzt.

Über weitere Derivate siehe folgende Tafel:

<sup>24</sup>) Die lästige Schaumbildung wird zweckmäßig mit einem Antischaummittel unterdrückt.

Tafel 2. Derivate des 1.2.4-Thiodiazols

Verbindung	Herstellung	Charakteristik	Analyse
Hydrochlorid	Aus Äther mit Chlorwasserstoff	Leicht sublimierende Kristalle	$C_2H_2N_2S \cdot HCl$ (122.6) Ber. N 22.86 Gef. N 22.91
Hydrobromid	Aus Äther mit Bromwasserstoff	Leicht sublimierende Kristalle	$C_2H_2N_2S \cdot HBr$ (167.0) Ber. N 16.78 Gef. N 16.75
Hydrosulfat	Aus Äther mit konz. Schwefelsäure	Sehr hygroskopische Kristalle	$C_2H_2N_2S \cdot H_2SO_4$ (184.2) Ber. N 15.21 Gef. N 15.15
Methojodid	Mit Methyljodid mehrere Tage bei Raumtemperatur	Farblose Kristalle, Schmp. $164^\circ$ (Zers., aus Äthanol)	$C_2H_2N_2S \cdot CH_3J$ (228.1) Ber. C 15.80 H 2.19 Gef. C 15.94 H 2.37
Additionsverbindung mit Silbernitrat	Aus Methanol mit überschüssigem Silbernitrat	Farblose Nadeln, Schmp. ca. $80-81^\circ$	$C_2H_2N_2S \cdot AgNO_3$ (256.0) Ber. Ag 42.14 Gef. Ag 42.31
Quecksilber-(II)-chlorid	Aus Wasser mit Quecksilberchloridlösung	Farblose, beim Erhitzen sublimierende Kristalle	$C_2H_2N_2S \cdot HgCl_2$ (357.6) Ber. N 7.83 Gef. N 7.62
Kobaltchlorid	Aus Methanol	Violette Nadeln, löslich in Wasser, unlösl. in organ. Medien	$C_2H_2N_2S \cdot \frac{1}{2}CoCl_2$ (151.4) Ber. N 18.54 Gef. N 18.51

3-Methyl-1.2.4-thiodiazol (VII)<sup>25</sup>): Die Darstellung erfolgte aus V (0.2 Mol) analog der von VI. Ausb. 15.6 g (78% d. Th.) und 2.2 g Hydrochlorid. Schmp.  $-19$  bis  $-17^\circ$ , Sdp.<sub>753</sub>  $131.8-132.9^\circ$ ,  $d_{20}$  1.2104,  $n_D^{20}$  1.5149.

$C_3H_4N_2S$  (100.1) Ber. C 35.98 H 4.02 Gef. C 35.62 H 4.19

5-Hydroxy-1.2.4-thiodiazol (II): 3.3 g (0.02 Mol) IV wurden in 10 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten in 50 ccm Eiswasser gegossen, filtriert und 6mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand aus einem Gemisch von 10 ccm Benzol und 2 ccm Ligroin umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (64% d. Th.), Schmp.  $120.5^\circ$ . Das Hydroxythiodiazol ist gut löslich in Wasser, Äthanol, Aceton und Eisessig, wenig löslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin.

$C_2H_4ON_2S$  (102.1) Ber. N 27.45 Gef. N 27.20

5-Methylamino-1.2.4-thiodiazol (III): 1.32 g (0.011 Mol) IV wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und mit einem Überschuß von äthanolischer Methylamin-Lösung versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion erhitzte man  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab und kochte den Rückstand mehrfach mit Äther aus. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde das Rohprodukt aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 1.16 g (92% d. Th.), Schmp.  $58.5-60^\circ$ . Die Verbindung ist identisch mit der durch Umlagerung von 4-Methyl-5-imino-thiodiazolin gewonnenen Substanz<sup>26</sup>).

Formylthiosemicarbazid: Die Herstellung dieser Substanz wurde von M. Freund und C. Meinecke<sup>27</sup>) ohne Einzelheiten beschrieben. Wir verfahren wie folgt: Eine Mi-

<sup>25</sup>) Diese Verbindung wurde in geringer Ausbeute auch aus Acetamidin mit Dichlormethansulfenylchlorid erhalten (Diplomarb. Horst Baumgärtner, Bonn 1954).

<sup>26</sup>) J. Goerdeler, A. Huppertz u. K. Wember, Chem. Ber. 87, 68 [1954].

<sup>27</sup>) Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2511 [1896].

sung von 9.1 g (0.1 Mol) gut getrocknetem, pulverisiertem Thiosemicarbazid und 7.0 g wasserfreier Ameisensäure wurde im Ölbad unter mechanischem Rühren schnell auf 140° (Badtemperatur) erhitzt. Das zunächst dünnflüssige Gemisch verfestigte sich nach 10–15 Min., nach weiteren 10 Min. wurde der Kolbeninhalt wieder breiig bis zähflüssig und gestattete dann weiteres Rühren. Als alle festen Anteile in der schließlich leicht beweglichen, wasserhellen, starksiedenden Flüssigkeit gelöst waren (nach ca. 45–60 Min., zu langes Erhitzen schadet), goß man alles in eine Porzellanschale und kristallisierte die erstarrte Masse aus Wasser um. Ausb. 50–60% d. Th., Schmp. 173–174° (Zers.). – In besserer Ausbeute (85%) ließ sich die Substanz mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid gewinnen: 4.5 g Thiosemicarbazid (0.05 Mol) wurden unter mechanischem Rühren nach und nach zu 8.8 g (0.1 Mol) Ameisensäure-essigsäure-anhydrid unter gelegentlicher Kühlung gegeben (Temp. unter 50°). Nach 45 Min. wurde die Verbindung abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert.

2-Amino-1.3.4-thiodiazol: Die Darstellungsvorschrift von M. Freund und C. Meinecke<sup>27)</sup> ist nur allgemein gehalten. Wir arbeiteten folgendermaßen: Zu 11.9 g (0.1 Mol) Formylthiosemicarbazid, die sich in einem Kolben mit Rückflußkühler und Calciumchlorid-Rohr befanden, wurden 23.6 g Acetylchlorid (0.3 Mol) gegeben. Nach ca. 15 Min. trat unter Aufblähen Reaktion ein, die durch Eintauchen des Kolbens in Wasser gemäßig aber nicht unterdrückt wurde. Nach 5–6 Stdn. setzte man unter guter Kühlung Eiswasser hinzu, filtrierte und machte alkalisch, wobei das Amin ausfiel und aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert werden konnte. Ausb. ca. 80% d. Th., Schmp. 190–191°.

2-Brom-1.3.4-thiodiazol (XI): 10 g (0.1 Mol) 2-Amino-1.3.4-thiodiazol wurden mit 32 g Natriumnitrit (0.45 Mol) innig verrieben und im Verlauf 1 Stde. in 160 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure, die etwas Kupferpulver enthielt, bei –10° unter mechanischem Rühren eingetragen. Gegen Ende der Diazotierung fiel etwas schmutzigrüner Niederschlag aus, der Diazoamino-thiodiazol enthielt. Nach beendetem Eintragen wurde bei –5° noch 1 Stde., dann bei Raumtemperatur 1.5 Stdn. weitergerührt. Man neutralisierte (unter Kühlung) mit starker Natronlauge und gab solange Natriumhydrogensulfat-Lösung hinein, bis Kaliumjodid-Stärkepapier nicht mehr gebläut wurde. Die grüne Lösung erwärmte man kurz auf 60°, filtrierte vom braunen Niederschlag ab (mit heißem Wasser gut nachwaschen!) und extrahierte nach Abkühlen und Überprüfung der neutralen Reaktion kontinuierlich mit Äther (6–7 Stdn.). Der Ätherextrakt (er muß wasserhell und klar sein) wurde mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Das kristallin zurückbleibende Bromthiodiazol sublimierte man bei 12 Torr und 56° Heiztemperatur<sup>28)</sup>. Ausb. 75–90% d. Theorie. Derbe, farblose Kristalle, Schmp. 72–73°, die nur in ganz reinem Zustand im Exsiccator längere Zeit haltbar sind. Die schwach, etwas campherähnlich riechende Verbindung ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff gut löslich. Aus Wasser läßt sie sich bei vorsichtigem Erwärmen umkristallisieren.

$C_2H_3N_2BrS$  (165.0) Ber. N 16.98

Gef. N 16.97 Mol.-Gew. 172 (in Campher)

2-Methyl-5-brom-1.3.4-thiodiazol (XII): Analog der voranstehenden Verbindung aus 2-Methyl-5-amino-1.3.4-thiodiazol. Beim Aufarbeiten muß länger ausgeäthert oder besser die Ätherlösung einige Male erneuert werden. Das Rohprodukt ließ sich bei 64° i. Vak. sublimieren oder aus Wasser umkristallisieren. Ausb. 80–90% d. Theorie. Farblose Kristalle, Schmp. 107.5–108°<sup>29)</sup>. Die Verbindung ist wesentlich stabiler als XI, der sie sonst weitgehend ähnelt.

$C_3H_3N_2BrS$  (179.1) Ber. N 15.66 Gef. N 15.74

2-Chlor-1.3.4-thiodiazol (VIII): 10.1 g 2-Amino-1.3.4-thiodiazol (0.1 Mol) wurden mit 32 g Natriumnitrit (0.45 Mol) verrieben und im Verlauf 1 Stde. in 180 ccm 25-proz. Chlorwasserstoffsäure, die etwas Kupferpulver enthielt, bei –10 bis –5° eingetragen. Aufarbeitung und Extraktion geschah wie bei XI. Die Ätherlösung wurde

<sup>28)</sup> Bei der Aufarbeitung sind Nickelspatel zu vermeiden.

<sup>29)</sup> Nach Dtsch. Bundes-Pat. 827 948, I. c.<sup>13)</sup>, Schmp. 105–106°.



nach dem Trocknen eingeengt und auf  $-60^{\circ}$  gekühlt, wobei die gewünschte Verbindung ausfiel und mit einer Tauchnutsche abgetrennt wurde. Ausb. 70–75% d. Theorie. Das Chlorthiodiazol schmilzt bei  $32.5-33^{\circ}$  und ist noch unbeständiger als XI. Es löst sich gut in den meisten organischen Lösungsmitteln, mäßig in Tetrachlormethan, Schwefelkohlenstoff und Ligroin.

$C_2H_4N_2ClS$  (120.5) Ber. N 23.24 Gef. N 23.25

2-Methylamino-1.3.4-thiodiazol (X): Aus XI mit überschüssigem Methylamin in Äthanol bei  $150^{\circ}$  (2–3 Stdn.). Ausb. 80% d. Theorie. Farblose, sublimierbare Kristalle, Schmp.  $164.5-165^{\circ}$  (aus Methanol-Wasser). Die Löslichkeiten sind ähnlich wie bei dem Aminothiodiazol, jedoch besser in Äther und Benzol.

$C_3H_5N_3S$  (115.2) Ber. N 36.51 Gef. N 36.71

2-Mercapto-1.3.4-thiodiazol (IX): 2.5 g XI (0.015 Mol) und 1.2 g Thioharnstoff (0.015 Mol) wurden in 10 ccm Äthanol auf dem Wasserbad 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei fiel ein krist. Niederschlag, vermutlich das Isothiuroniumsalz, aus. Man setzte eine Lösung von 1.12 g Kaliumhydroxyd (0.02 Mol) in 16 ccm Wasser hinzu, erhitzte einige Minuten zum Sieden, säuerte an und ätherte nach dem Abkühlen das Rohprodukt aus. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde aus Wasser-Methanol umkristallisiert. Ausb. 75% d. Theorie. Lanzettförmige Nadeln von nur schwachem Geruch, Schmp.  $143^{\circ}$ .

$C_2H_4N_2S_2$  (118.2) Ber. C 20.33 H 1.71 Gef. C 20.30 H 1.93

1.3.4-Thiodiazol (XIII): Etwa 100 mg Platinosyd nach Adams wurden in reinem Methanol mit Wasserstoff reduziert und mit einer Lösung von 8.2 g frisch sublimiertem, reinem XI (0.05 Mol) und 5.3 g (7.3 ccm) Triäthylamin (0.05 Mol) in 40 ccm Methanol versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur und geringem Überdruck hydriert, dabei mußte der Katalysator infolge Vergiftung dreimal erneuert werden (Platinosyd jeweils vorher für sich reduzieren). Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff filtrierte man, destillierte das Methanol vorsichtig weitgehend ab und digerierte den zurückbleibenden Kristallbrei mit Äther. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung wurde nach Verdampfen des Äthers das Thiodiazol bei  $86-88^{\circ}/15$  Torr destilliert (Feuchtigkeitsschluß, Vorlage tief kühlen). Ausb. 90% d. Theorie. Farblose quaderartige Kristalle, Schmp.  $42-43^{\circ}$ , Sdp.<sub>13</sub>  $82-83.5^{\circ}$ , Sdp.<sub>760</sub>  $204-205^{\circ}$  (Zers.),  $n_D^{20}$  1.5470. Die stark hygroskopische und leicht flüchtige Verbindung ist in den üblichen Lösungsmitteln einschließlich Wasser außer Petroläther, Tetrachlormethan und Schwefelkohlenstoff gut löslich.

$C_2H_4N_2S$  (86.1) Ber. C 27.89 H 2.34 N 32.53 S 37.23

Gef. C 28.20 H 2.47 N 32.68 S 37.26

Mol.-Gew. 89, 94 (in Campher), Verbrennungswärme: 405, 414 kcal/Mol.

2-Methyl-1.3.4-thiodiazol (XIV): Darstellung analog XIII. Die Aufnahme des Wasserstoffes erfolgte hier etwas rascher (in 6–8 Stdn.), der Katalysator brauchte nur einmal erneuert zu werden. Ausb. fast quantitativ. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp.  $22.0-22.7^{\circ}$  (im Kapillarrohr), Sdp.<sub>17</sub>  $93^{\circ}$ , Sdp.<sub>760</sub>  $200.5-201.3^{\circ}$  (Zers.),  $d_{20}$  1.2395,  $n_D^{20}$  1.5320.

$C_3H_4N_2S$  (100.1) Ber. C 35.98 H 4.03 Gef. C 35.91 H 4.10

Hydrochlorid: Farblose, stark hygroskopische Kristalle. Schmp.  $116-119^{\circ}$  (Zers.).

$C_3H_4N_2S \cdot HCl$  (136.6) Ber. N 20.51 Gef. N 20.26

Pikrat: Gelbe Nadeln, Schmp.  $103-105^{\circ}$  (Zers.).

$C_3H_4N_2S \cdot C_6H_3O_7N_3$  (329.2) Ber. N 21.27 Gef. N 21.60

Additionsverbindung mit Quecksilberchlorid: Feine farblose Kristalle, Schmp.  $151-152^{\circ}$  (Zers.).

$C_3H_4N_2S \cdot HgCl_2$  (371.7) Ber. N 7.54 Gef. N 7.75

Additionsverbindung mit Silbernitrat: Farblose Kristalle, Schmp.  $168-169^{\circ}$  (Zers.).

$C_3H_4N_2S \cdot AgNO_3$  (270.0) Ber. Ag 39.95 Gef. Ag 40.23

Tafel 3. Derivate des 1.3.4-Thiodiazols

Verbindung	Herstellung	Charakteristik	Analyse
Hydrochlorid	Aus Äther mit Chlorwasserstoff	Sehr hygroskopische, leicht sublimierbare Kristalle	$C_2H_2N_2S \cdot HCl$ (122.6) Ber. HCl 29.84 Gef. HCl 29.59
Hydrobromid	Aus Äther mit Bromwasserstoff	Leicht sublimierbare Kristalle (nicht hygroskopisch)	$C_2H_2N_2S \cdot HBr$ (167.0) Ber. N 16.78 Gef. N 17.01
Pikrat	Aus Äther oder Benzol mit Pikrinsäure	Zitronengelbe Nadeln, Schmp. 98° (Zers.)	$C_2H_2N_2S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (315.4) Ber. N 22.22 Gef. N 22.12
Methojodid	Mit Methyljodid (1 Mol.) in wenig Methanol, 3 Stdn., 100–120°. Ausb. quantitativ	Farblose Kristalle, Schmp. 240–241° (Zers., aus Methanol-Wasser)	$C_2H_2N_2S \cdot CH_3J$ (228.1) Ber. N 12.28 Gef. N 11.97
Additionsverbindung mit Silbernitrat	Aus der wäBr. Lös. mit Silbernitrat nach 20–30 Min.	Feinkristallin, Schmp. 169° (Zers.)	$C_2H_2N_2S \cdot AgNO_3$ (256.0) Ber. Ag 42.14 Gef. Ag 42.40
Quecksilber-(II)-chlorid	Aus Wasser mit Quecksilberchloridlösung	Lange, glänzende Nadeln, Schmp. 124 bis 126° (Zers.)	$C_2H_2N_2S \cdot HgCl_2$ (357.6) Ber. N 7.83 Gef. N 7.93

## 220. Friedrich Weygand, Rolf Geiger und Ursula Glöckler: *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren, VI. Mitteil.<sup>1)</sup>: Spaltung von Peptiden nach Trifluoracetylierung der Peptidbindung<sup>2)</sup>

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 21. März 1956)

Peptide werden durch Trifluoressigsäure-anhydrid nicht nur an der Aminogruppe, sondern z. Tl. auch an der Peptidbindung trifluoracetyliert. Daneben findet Bildung von unsymmetrischen oder symmetrischen Anhydriden statt. Durch Hydrolyse mit Wasser wird hauptsächlich das *N*-trifluoracetylierte Ausgangspeptid erhalten, es findet aber auch Spaltung der Peptidbindung statt. So liefert z. B. ein Tripeptid neben dem *N*-TFA-Tripeptid die drei Bausteine und die beiden zu erwartenden Dipeptide in *N*-trifluoracetylierter Form. Durch milde alkalische Hydrolyse erhält man daraus die freien Aminosäuren und Peptide, die nach den üblichen Verfahren getrennt und bestimmt werden können. Da Prolinpeptide an der Peptidbindung keinen acylierbaren Stickstoff enthalten, sind sie auf die neue Weise nicht spaltbar. Auf die mögliche Bedeutung dieser Tatsache zur Isolierung von Prolin- und Hydroxyprolin-dipeptiden aus Proteinen wird hingewiesen.

Obwohl die Hauptbedeutung der *N*-TFA-Aminosäuren auf synthetischem Gebiet liegt, ist vielleicht vom analytischen Standpunkt aus nicht ohne Inter-

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: F. Weygand u. U. Glöckler, Chem. Ber. 89, 653 [1956].

<sup>2)</sup> z. Tl. vorgetragen von F. Weygand in München, Regensburg und Berlin (31. 1., 1. 3., 9. 3. und 12. 3. 1956).