

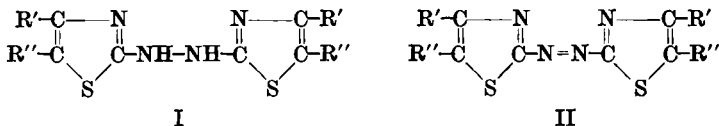
71. Hans Beyer und Alfred Kreutzberger: Über Thiazole, VIII. Mitteil.*): Synthesen esterartiger Abkömmlinge der Hydrazo- und Azothiazole-(2.2')

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald]
(Eingegangen am 17. Februar 1951)

Aus Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid wurden durch Kondensation mit Brombrenztraubensäureäthylester, β -Brom-lävulinsäureäthylester, Chloroxalessigsäurediäthylester und Chloraceticarbonsäurediäthylester die entsprechenden Abkömmlinge des Hydrazothiazols-(2.2') dargestellt. Diese gehen durch Oxydation mittels Salpetersäure quantitativ in die entsprechenden Derivate des Azothiazols-(2.2') über.

In der III. Mitteilung¹⁾ wurden die ersten beiden esterartigen Abkömmlinge des Hydrazothiazols-(2.2') und ihre Oxydation nach dem von uns aufgefundenen Salpetersäure-Verfahren zu den entsprechenden farbigen Azothiazolen-(2.2') beschrieben. Da die beiden so gewonnenen esterartigen Hydrazothiazole-(2.2') in den gebräuchlichsten Lösungsmitteln außerordentlich schwer löslich sind und die Äthylestergruppen sich bisher nicht verseifen ließen, versuchten wir zunächst, das Hydrazothiazol-Molekül durch Verwendung anderer α -halogenerter Ketosäureester so zu verändern, daß mit einer Erhöhung der Löslichkeit bzw. der Möglichkeit einer Verseifung der Estergruppen zu rechnen war. Die auf diese Weise zugänglichen sauren Derivate der Hydrazothiazole-(2.2') mit freien Carboxygruppen bzw. deren Alkalisalze sollten dann chemotherapeutisch geprüft werden.

Im Rahmen dieser Veröffentlichung haben wir zunächst solche esterartigen Abkömmlinge des Hydrazothiazols-(2.2') dargestellt, indem wir z. B. 1 Mol Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid mit 2 Mol Brombrenztraubensäureäthylester zum Hydrazothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester (I, $R' = CO_2C_2H_5$, $R'' = H$) kondensierten. Unter der Einwirkung von Luftsauerstoff geht dieser Diäthylester teilweise in die farbige Azoform über. Quantitativ erhält man den Azothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester (II, $R' = CO_2C_2H_5$, $R'' = H$) durch Oxydation mit konz. Salpetersäure in der Kälte in Form dunkelgoldgelber, glitzernder Kristalle. Nach dem gleichen Verfahren



fürte die Kondensation mit β -Brom-lävulinsäureäthylester zum Dihydrobromid des 4.4'-Dimethyl-hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(5.5')-diäthylesters (I, $R' = CH_3$, $R'' = CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$), das durch vorsichtige Behandlung mit kalter rauchender Salpetersäure in den tiefroten 4.4'-Dimethyl-azothiazol-

*) VII. Mitteil.: B. 84, 478 [1951]; vergl. A. Kreutzberger, Dissertat. (Teil A), Greifswald 1950. 1) H. Beyer u. G. Henseke, B. 82, 148 [1949].

(2.2')-diessigsäure-(5.5')-diäthylester (II, $R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) überführbar ist. Nimmt man die gleiche Oxydation in der Wärme vor, so werden auch die in 5.5'-Stellung befindlichen Essigsäureäthylester-Reste angegriffen. Bisher ließen sich aber keine einheitlichen Reaktionsprodukte isolieren.

Bei der Umsetzung von α -halogenierten Ketodicarbonsäureestern, wie Chloroxalessigsäurediäthylester bzw. Chlor-acetondicarbonsäurediäthylester, mit Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid gelangten wir in alkoholischer Lösung zum Hydrazothiazol-(2.2')-tetracarbonsäure-(4.4'. 5.5')-tetraäthylester (I, $R' = R'' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) bzw. Hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(4.4')-dicarbonsäure-(5.5')-tetraäthylester (I, $R' = \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $R'' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), die beide gegen Luftsauerstoff beständig sind. Erst beim Erhitzen mit verdünnter Salpetersäure gehen sie in die entsprechenden gut kristallisierenden roten Azothiazol-(2.2')-Derivate (II) über.

Zur näheren Charakterisierung der oben beschriebenen esterartigen Abkömmlinge der Hydrazothiazole-(2.2) wurden jeweils die kristallisierten Diacetylverbindungen dargestellt.

Über die Verseifungsmöglichkeiten obiger Ester kann erst später berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Hydrazothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester (I, $R' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $R'' = \text{H}$): 15 g fein gepulvertes Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($1/10$ Mol) werden mit 39 g Brombrenztraubensäureäthylester²⁾ ($1/5$ Mol) in 150 ccm 96-proz. Alkohol 2 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich bald tief dunkelbraun. Beim Abkühlen fällt ein Gemisch farbloser und brauner Kristalle aus, d. h. ein Gemisch der Hydrazo- und Azoverbindung. Aus dem Filtrat scheidet sich der Hydrazothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester in farblosen Kristallen aus, die mit kaltem Alkohol digeriert werden; Schmp. 227–228°. An der Luft färbt sich der Diester bald bräunlich. Das erhaltene Gemisch wird zweckmäßig auf die Azoforn weiterverarbeitet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2$ (342.4) Ber. C 42.09 H 4.12 N 16.37 S 18.73

Gef. C 42.29 H 3.93 N 16.70 S 19.58

Diacetyl-Verbindung: 2 g Hydrazothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester werden mit 25 ccm Acetanhydrid auf dem Wasserbade erhitzt. Der Diester geht zunächst in Lösung, aber bald beginnt die Abscheidung gelblicher Kristalle. Aus Acetanhydrid erhält man hellgelbe Nadeln, die bei 218° sintern und bei 223° schmelzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2$ (426.5) Ber. C 45.05 H 4.25 N 13.14 S 15.04

Gef. C 45.03 H 3.93 N 13.08 S 15.32

Azothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester (II, $R' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $R'' = \text{H}$): 4 g Hydrazothiazol-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylester übergießt man mit 30 ccm konz. Salpetersäure und läßt 12 Stdn. stehen. Die erhaltene braune Substanz ist in Wasser, Aceton, Chloroform, Essigester und Pyridin unlöslich; sie läßt sich aus Nitrobenzol umkristallisieren und bildet goldbraune glänzende Kristalle vom Schmp. 244 bis 245°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2$ (340.4) Ber. C 42.37 H 3.55 N 16.46 Gef. C 42.95 H 3.56 N 16.48

4.4'-Dimethyl-hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(5.5')-diäthylester (I, $R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$): 15 g Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($1/10$ Mol) erhitzt man 1 Stde. mit 44.6 g β -Brom-lävulinsäureäthylester³⁾ ($1/5$ Mol) in 150 ccm 96-proz. Alkohol auf dem Wasserbade. Nach kurzer Zeit entsteht eine klare rötlichbraune

²⁾ C. Ward, Journ. chem. Soc. London **123**, 2210 [1923].

³⁾ M. Conrad u. M. Guthzeit, B. **17**, 2285 [1884].

Lösung, aus der sich in der Kälte eine dicke, farblose Kristallmasse abscheidet (Rohprodukt 22.5 g). Das erhaltene Dihydrobromid färbt sich an der Luft oberflächlich rot. Durch Digerieren und Nachwaschen mit Alkohol oder Essigester läßt sich die rote Azoverbindung entfernen. Das Dihydrobromid ist in der Hitze in Wasser und Alkohol löslich, dagegen schwer löslich in den meisten organ. Lösungsmitteln; Schmp. 198°.

$C_{16}H_{22}O_4N_4S_2 \cdot 2HBr$ (560.3) Ber. C 34.30 H 4.31 N 10.00 S 11.44 Br 28.53

Gef. C 34.59 H 4.52 N 10.15 S 11.55 Br 27.65

Diacetyl-Verbindung: 3 g des Dihydrobromids werden mit 30 cm Acetanhydrid auf dem Wasserbade erhitzt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Eisessig aufgenommen. Auf Zugabe von Wasser scheidet sich eine kristalline Masse ab, die nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser farblose Nadeln bildet; Schmp. 131–132°.

$C_{20}H_{26}O_6N_4S_2$ (482.6) Ber. C 49.77 H 5.43 N 11.61 S 13.29

Gef. C 49.44 H 5.47 N 11.49 S 12.69

4.4'-Dimethyl-azothiazol-(2.2')-diessigsäure-(5.5')-diäthylester (II, $R' = CH_3$, $R'' = CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$): 3 g 4.4'-Dimethyl-hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(5.5')-diäthylester-dihydrobromid werden in 20 ccm Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur nach und nach mit einem Überschuß von rauchender Salpetersäure unter Schütteln versetzt. Die erhaltene tiefrote Azothiazol-Verbindung ist in den gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln löslich, sie wird aus Aceton-Äther umgelöst; Schmp. 180°.

$C_{16}H_{20}O_4N_4S_2$ (396.5) Ber. C 48.47 H 5.08 N 14.13 S 16.17

Gef. C 48.77 H 5.16 N 13.86 S 16.25

Hydrazothiazol-(2.2')-tetracarbonsäure-(4.4'.5.5')-tetraäthylester (I, $R' = R'' = CO_2C_2H_5$): 3 g Hydrazin-*N.N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($1/_{50}$ Mol) werden mit 8.9 g Chloroxalessigsäurediäthylester⁴⁾ ($1/_{25}$ Mol) in 50 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der klaren gelblichen Lösung scheiden sich in der Kälte gelblichweiße Kristalle aus, die mit kaltem Alkohol nachgewaschen werden (Rohprodukt 7.8 g = 81% d. Th.). In Wasser und Äther sind sie schwer, dagegen in anderen organ. Lösungsmitteln ziemlich leicht löslich. Aus Essigester farblose Nadelchen vom Schmp. 212°, die sich an der Luft nicht verändern.

$C_{18}H_{22}O_8N_4S_2$ (486.5) Ber. C 44.44 H 4.56 N 11.52 S 13.18

Gef. C 44.65 H 4.90 N 11.30 S 12.63

Die Diacetyl-Verbindung wird in der oben beschriebenen Weise dargestellt. Aus Essigsäure farblose Nadelchen vom Schmp. 102–103°.

$C_{22}H_{26}O_{10}N_4S_2$ (570.6) Ber. C 46.31 H 4.59 N 9.82 Gef. C 46.70 H 4.60 N 10.18

Azothiazol-(2.2')-tetracarbonsäure-(4.4'.5.5')-tetraäthylester (II, $R' = R'' = CO_2C_2H_5$): 2 g Hydrazothiazol-(2.2')-tetracarbonsäure-(4.4'.5.5')-tetraäthylester werden in 10 ccm verd. Salpetersäure suspendiert und allmählich erhitzt, wobei spontan Rotfärbung eintritt. In der Kälte fallen rote, glitzernde Blättchen aus, die in Wasser unlöslich, aber in den meisten organ. Lösungsmitteln löslich sind. Durch Umlösen aus Aceton-Wasser gewinnt man rote, glänzende Blättchen vom Schmp. 119–120°.

$C_{18}H_{20}O_8N_4S_2$ (484.5) Ber. C 44.64 H 4.16 Gef. C 44.95 H 4.20

Hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(4.4')-dicarbonsäure-(5.5')-tetraäthylester (I, $R' = CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$, $R'' = CO_2C_2H_5$): 3 g Hydrazin-*N.N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($1/_{50}$ Mol) werden in 50 ccm 96-proz. Alkohol suspendiert und mit 9.5 g Chlor-acetondicarbonsäurediäthylester⁵⁾ ($1/_{25}$ Mol) 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der schwach gelblichen Lösung fällt in der Kälte ein dicker gelblicher Kristallbrei aus (Rohprodukt 5.5 g = 54% d. Th.). Die Verbindung ist sehr schwer löslich und konnte nur durch Digerieren mit Alkohol farblos erhalten werden; Schmp. 185–186°. Gegen Oxydation durch Luftsauerstoff ist sie völlig stabil.

$C_{20}H_{26}O_8N_4S_2$ (514.6) Ber. C 46.68 H 5.09 N 10.89 Gef. C 45.97 H 4.87 N 11.34

⁴⁾ A. Peratoner, Gazz. chim. Ital. 22 II, 38 [1892].

⁵⁾ J. Sprague, R. Lincoln u. C. Ziegler, Journ. Amer. chem. Soc. 68, 266 [1946]; C. (Akademie-Verlag) 1947 I, 1462.

Diacetyl-Verbindung: Die Darstellung erfolgt in der oben beschriebenen Weise. Aus Aceton-Wasser erhält man gelblichweiße Nadeln, die bei 87° sintern und bei 71–72° schmelzen.

$C_{24}H_{30}O_{10}N_4S_2$ (598.6) Ber. C 48.15 H 5.05 N 9.36 S 10.71
Gef. C 48.35 H 5.20 N 9.64 S 11.09

Azothiazol-(2.2')-diessigsäure-(4.4')-dicarbonsäure-(5.5')-tetraäthylester (II, R' = CH₂·CO₂C₂H₅, R'' = CO₂C₂H₅): 2g Hydrazothiazol-(2.2')-diessigsäure-(4.4')-dicarbonsäure-(5.5')-tetraäthylester werden mit 20 ccm verd. Salpetersäure erhitzt und der rote Niederschlag in heißem Aceton gelöst. Beim Hinzufügen von Wasser in der Hitze fallen rote, glitzernde Nadelchen aus, die bei 109–110° schmelzen.

$C_{20}H_{24}O_8N_4S_2$ (512.5) Ber. C 46.87 H 4.72 N 10.93 Gef. C 47.25 H 4.63 N 10.80

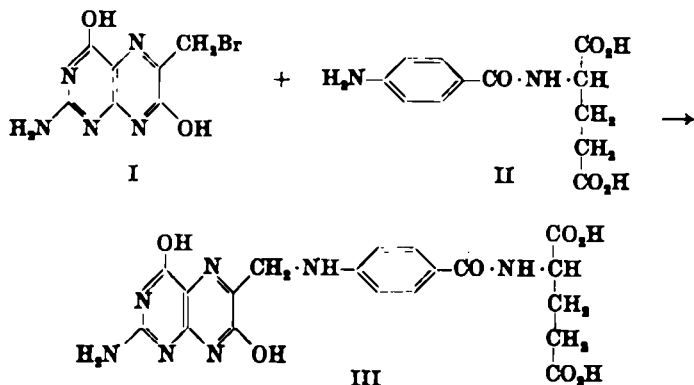
72. Rudolf Tschesche, Karl-Heinz Köhncke, Friedhelm Korte: Über Pteridine, II. Mitteil.: Die Synthese der 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes der Universität
Hamburg]

(Eingegangen am 28. Februar 1951)

Es wird über die Synthese und die Eigenschaften der 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure berichtet.

Im vergangenen Jahr¹⁾ haben wir die Synthese der 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure mitgeteilt, die möglicherweise als ein Zwischenprodukt der Bildung der Folsäure (folic acid) in Bakterien anzusehen ist. Damals hatten wir nur ein etwa 10-proz. Rohprodukt für die bakteriologischen Versuche zur Verfügung. In dieser Arbeit berichten wir nun über die Reindarstellung und die Eigenschaften der Verbindung. Dafür war zunächst die Kondensation des 6.9-Dioxy-2-amino-8-brommethyl-pteridins (I) mit *p*-Amino-benzoyl-glutaminsäure (II) so zu verbessern, daß die 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure (III) in guten und reproduzierbaren Ausbeuten entstand.



Anfangs versuchten wir die Kondensation bei pH 8–12, ohne jedoch zu brauchbaren Ergebnissen zu gelangen. Erst als wir die Reaktion bei pH 4.4

¹⁾ R. Tschesche, C. H. Köhncke u. F. Korte, *Zschr. Naturforsch.* 5b, 132 [1950].