

## 75. Hans Beyer und Alfred Kreutzberger: Über Thiazole, IX. Mitteil.\*): Die benzidinartige Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') zu 2.2'-Diamino-dithiazolylen-(5.5')

[Aus dem Chemischen Institut der Universität (Greifswald)]

(Eingegangen am 3. März 1951)

Die benzidinartige Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2'), die in 5- und 5'-Stellung ein H-Atom tragen, gelingt durch Zusammenschmelzen von je 1 Mol des Hydrazothiazols-(2.2') mit 2 Mol Phthalsäureanhydrid bei 180–200°. Die zunächst gebildeten Diphthalimido-Verbindungen gehen nach Abspaltung der Phthalsäurereste in die 2.2'-Diamino-dithiazolylen-(5.5') über. Diese reagieren mit substituierten Benzolsulfochloriden zu neuartigen Sulfonamiden.

Bekanntlich lagern sich Hydrazobenzol und 2-Phenylhydrazino-thiazol unter dem Einfluß von Mineralsäuren, vor allem Salzsäure, zu Benzidin bzw. 2-Amino-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol<sup>1)</sup> um. Dagegen erleiden die Hydrazothiazole-(2.2'), die in 5 und 5'-Stellung ein H-Atom tragen, durch starke Salzsäure auch bei höheren Temperaturen keine benzidinartige Umlagerung. Die Ursache für das Ausbleiben dieser Reaktion ist offenbar in der Bildung von Dihydrochloriden der Hydrazothiazole-(2.2') und der damit verbundenen Stabilisierung der Hydrazobrücke zwischen den beiden Thiazolkernen zu suchen. Die Verwendung oxydierend wirkender Mineralsäuren scheidet aus, da hierbei sofort Oxydation zu den entsprechenden farbigen Azothiazolen-(2.2')<sup>2)</sup> erfolgt.

Bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf Hydrazothiazole-(2.2') ist theoretisch noch eine andere Umlagerung zu Abkömmlingen der 1.3.4-Thiodiazine<sup>3)</sup> denkbar, deren Bildung bei der Kondensation von Thiosemicarbazid bzw. Phenylthiosemicarbazid mit  $\alpha$ -halogenierten Ketoverbindungen in konz. Salzsäure beobachtet wird. Bisher haben wir jedoch keine experimentellen Beweise für eine derartige Veränderung des Hydrazothiazol-Moleküls. Desgleichen wurden bei der Synthese von Hydrazothiazolen-(2.2')<sup>4)</sup> in konzentrierter Salzsäure (statt in alkohol. Lösung) weder Derivate des 1.3.4-Thiodiazins noch benzidinartige Umlagerungsprodukte erhalten.

Um diese verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten weitgehend auszuschalten, haben wir uns bemüht, ein Agens zu finden, das befähigt ist, erstens die benzidinartige Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') zu bewirken und zweitens die Umlagerung selbst durch eine Art „Abfangreaktion“ energetisch zu begünstigen. Eine solche Funktion übt das Phthalsäureanhydrid aus, das vor

\*) VIII. Mitteil.: B. 84, 482 [1951]. Die Ergebnisse der IX. Mitteil. wurden auszugsweise von A. Kreutzberger auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Frankfurt a. Main am 13. 7. 50 vorgetragen; vergl. Angew. Chem. 62, 445 [1950] sowie A. Kreutzberger, Dissertat. (Teil B), Greifswald 1950.

1) H. Beyer u. G. Henseke, B. 83, 249 [1950].

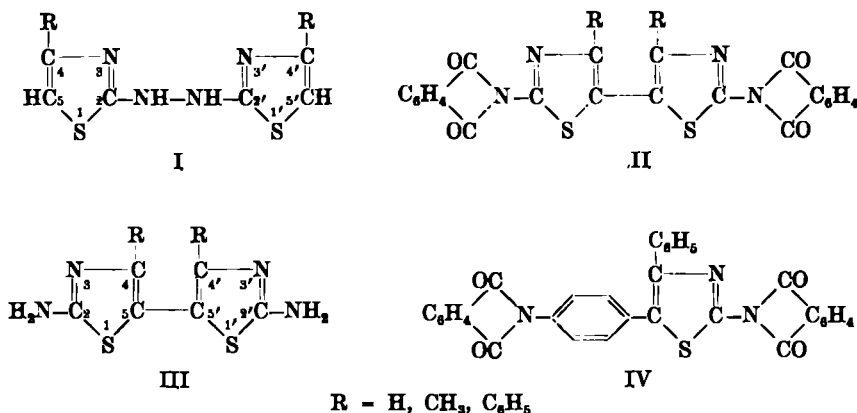
2) H. Beyer u. G. Henseke, B. 82, 148 [1949].

3) P. K. Bose u. Mitarb., C. 1925 I, 528, 1926 I, 1187, 1926 II, 1651, 1927 I, 608, 1927 II, 1706; J. McLean u. F. J. Wilson, Journ. chem. Soc. London 1937, 556; Ch. Grundmann, B. 82, 227 [1949].

4) H. Beyer, B. 82, 143 [1949].

langer Zeit von E. Bandrowski<sup>5)</sup> zur Umlagerung des Hydrazobenzols in Benzidin benutzt wurde.

Beim Zusammenschmelzen von je 1 Mol Hydrazothiazol-(2.2') mit 2 Mol Phthalsäureanhydrid und Erhitzen auf 180–200° gelingt die benzidinartige Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') (I) zu 2.2'-Diamino-dithiazolylen-(5.5') (III). Diese bilden auf Grund ihrer basischen Natur sogleich mit Phthalsäureanhydrid die 2.2'-Diphthalimido-dithiazolylen-(5.5') (II), die sich als sehr beständige und ziemlich schwer lösliche Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch isolieren lassen. Offenbar bewirkt diese Umsetzung als „Abfangreaktion“ den verhältnismäßig günstigen Verlauf der benzidinartigen Umlagerung. Durch Abspaltung der Phthalsäurereste aus II nach dem Gabrielschen Verfahren<sup>6)</sup> gelangt man zu den 2.2'-Diamino-dithiazolylen-(5.5'), die als Dihydrochloride oder als freie Basen in kristalliner Form erhalten werden.



Nach dem oben geschilderten Verfahren erhielten wir aus 1 Mol Dihydrochlorid des Hydrazolthiazols-(2.2') (I, R=H) durch Schmelzen mit 2 Mol Phthalsäureanhydrid zunächst das 2.2'-Diphthalimido-dithiazolyl-(5.5') (II, R=H), das durch Behandlung mit rauchender Salzsäure unter Abspaltung von Phthalsäure in das Dihydrochlorid des 2.2'-Diamino-dithiazolyls-(5.5') (III, R=H) übergeht. Ausgehend vom Dihydrochlorid des 4.4'-Dimethyl-hydrazothiazols-(2.2') (I, R=CH<sub>3</sub>), führt die entsprechende Umlagerung zum 2.2'-Diphthalimido-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(5.5') (II, R=CH<sub>3</sub>), aus dem sich das Dihydrochlorid des 2.2'-Diamino-4.4'-dimethyl-dithiazolyls-(5.5') (III, R=CH<sub>3</sub>) darstellen läßt.

Bei diesen beiden benzidinartigen Umlagerungen mußte man von den Dihydrochloriden der Hydrazothiazole-(2.2')<sup>7)</sup> ausgehen, da die freien Basen äußerst unbeständig sind und bisher in reiner kristalliner Form nicht darstell-

<sup>5)</sup> B. 17, 1181 [1884]; vergl. auch S. Gabriel, B. 11, 2262 [1878]; E. Simonyi, B. 47, 2657 [1914].

<sup>6)</sup> S. Gabriel, B. 20, 2224 [1887]; vergl. R. Kuhn u. Mitarb., A. 455, 266 [1927]. Neuerdings führen wir die Abspaltung der Phthalsäurereste mit 80-proz. Schwefelsäure durch und erhalten wesentlich bessere Ausbeuten. Hierüber soll erst später berichtet werden.

<sup>7)</sup> H. Beyer, B. 82, 143 [1949].

bar waren. Es lag nun anfangs die Vermutung nahe, daß die anwesende Salzsäure die Umlagerung bewirken könnte. Da die gleiche Umlagerung aber auch beim Zusammenschmelzen von 4.4'-Diphenyl-hydrazothiazol-(2.2') (I, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) mit Phthalsäureanhydrid, d. h. in Abwesenheit von Salzsäure, eintritt, so ist das Phthalsäureanhydrid als entscheidender Faktor bei dieser Umlagerung zu betrachten. Die letztgenannte Reaktion führt zum 2.2'-Diphthalimido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') (II, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) bzw. zum 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') (III, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), das auf Grund geringerer Basizität kein beständiges Dihydrochlorid mehr bildet. Die Reindarstellung des 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyls-(5.5') erfolgte über das 2.2'-Dibenzolsulfonamido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5'), das durch Umsetzung mit Benzolsulfochlorid<sup>8)</sup> entsteht, und anschließende Abspaltung des Benzolsulforestes.

Die 2.2'-Diamino-dithiazolyle-(5.5') zeigen im Gegensatz zu den Hydrazothiazolen-(2.2') mit konz. Schwefelsäure keine Blaufärbung<sup>7)</sup>. Ebenso bleiben die Farbreaktionen<sup>7)</sup> mit Natronlauge aus. Die Diacetylverbindungen der beiden Stoffklassen zeigen völlig verschiedene Schmelzpunkte. Ein weiterer Beweis für die Konstitution der neuen Verbindungen ist die Bildung der bereits beschriebenen 2.2'-Diphthalimido-dithiazolyle-(5.5'), zumal diese auch umgekehrt durch Erhitzen der 2.2'-Diamino-dithiazolyle-(5.5') mit Phthalsäureanhydrid darstellbar sind. Hierbei treten keine dunkel gefärbten Nebenprodukte auf, sondern die 2.2'-Diphthalimido-dithiazolyle-(5.5') lassen sich aus der gelben Schmelze gleich in kristalliner Form isolieren.

Um die 2.2'-Diamino-dithiazolyle-(5.5') der chemotherapeutischen Prüfung zuzuführen, haben wir das in guter Ausbeute darstellbare 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') mit *p*-Acetamino-benzolsulfochlorid zum 2.2'-Bis-[*p*-acetamino-benzolsulfonamido]-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') umgesetzt. Nach Verseifung der beiden Acetylgruppen kommt man zu Verbindungen, die aus zwei in 5.5'-Stellung verknüpften Molekülen des bekannten „Sulfathiazols“ bestehen. Analog verläuft die Umsetzung des 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyls-(5.5') mit *p*-Phthalimido-benzolsulfochlorid zum 2.2'-Bis-[*p*-phthalimido-benzolsulfonamido]-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5').

Nach neueren Untersuchungen von C. W. Picard und Mitarbeitern<sup>9)</sup> lassen sich derartige Phthalimidisulfonamide mit verdünnten Alkalien in der Hitze zu den entsprechenden Phthalylaminoverbindungen hydrolysieren, die wegen ihrer Wirkung als Darin-Antiseptica von Interesse sind. Mit der Darstellung von Sulfonamidabkömmlingen der 2.2'-Diamino-dithiazolyle-(5.5') sind wir zur Zeit beschäftigt und werden zu gegebener Zeit darüber berichten.

Schließlich haben wir noch geprüft, ob die 2-Phenylhydrazino-thiazole<sup>10)</sup>, die sich allgemein unter dem Einfluß von Salzsäure leicht benzidinartig umlagern, auch mit Phthalsäureanhydrid eine derartige Umlagerung erfahren. In der Tat gewannen wir aus dem 2-Phenylhydrazino-4-phenyl-thiazol<sup>11)</sup> zunächst das 2-Phthalimido-4-phenyl-5-[*p*-phthalimido-phenyl]-thiazol (IV). Zu dem

<sup>8)</sup> R. Asmus, Org. Synthesen, 1937, S. 78.

<sup>9)</sup> C. W. Picard, E. Reid, J. Reynolds u. D. E. Seymour, Journ. chem. Soc. London 1948, 821 (C. 1949 II, 862).

<sup>10)</sup> Vergl. H. Beyer u. G. Henseke, B. 83, 247 [1950].

<sup>11)</sup> P. K. Bose u. Mitarb., C. 1928 I, 513, 1109.

gleichen Produkt gelangt man durch Erhitzen von 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol<sup>11)</sup> mit Phthalsäureanhydrid. Ferner läßt sich das nach dem ersten Verfahren dargestellte 2-Phthalimido-4-phenyl-5-[*p*-phthalimido-phenyl]-thiazol durch rauchende Salzsäure zum 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol hydrolysieren.

Mit der Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') in 2.2'-Diamino-dithiazolyle-(5.5') ist erstmalig der Beweis erbracht, daß die benzidinartige Umlagerung unter bestimmten Bedingungen auch dann möglich ist, wenn beide Benzolkerne im Hydrazobenzol durch heterocyclische Ringsysteme aromatischen Charakters ersetzt sind. Bisher sind in der Literatur nur solche Fälle bekannt, in denen ein Benzolring durch einen heterocyclischen Ring ausgetauscht ist, wie z.B. bei Derivaten des 2-Phenylhydrazino-thiazols<sup>10,11)</sup>, des 2-Phenylhydrazino-imidazols<sup>12)</sup> und des 4-Phenylhydrazino-pyrazols<sup>13)</sup>. Bei dem letztgenannten findet nur eine Semidinuumlagerung statt.

Theoretisch sind bei der benzidinartigen Umlagerung des Hydrazothiazols-(2.2') selbst (I, R=H), das auch in den 4 und 4'-Stellungen je ein H-Atom trägt, noch die beiden Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, in denen die Bindung der beiden Thiazolkerne in der 4.4'- bzw. 4.5'-Stellung erfolgen kann. Wir möchten diese Verknüpfungen jedoch aus Analogiegründen zu den anderen Umlagerungen vorerst ausschließen. Desgleichen halten wir es für verfrüht, auf den Reaktionsmechanismus der benzidinartigen Umlagerung der Hydrazothiazole-(2.2') näher einzugehen, zumal die Benzidinuumlagerung selbst noch nicht hinreichend geklärt ist<sup>14)</sup>. Ebenso bleibt die Frage, ob in Nebenreaktionen auch semidinartige Umlagerungsprodukte auftreten, noch offen. Die weitere Bearbeitung dieses Gebietes behalten wir uns vor.

Erwähnt sei noch, daß P. Karrer und Mitarbeiter<sup>15)</sup> die Synthese von 2.2'-Dithiazolylen und H. Erlenmeyer und M. Erne<sup>16)</sup> die von 4.4'-Dithiazolylen durchgeführt haben, in denen die Thiazolringe sich auch spiegelbildlich gegenüberstehen, die aber keine Aminogruppen direkt am Ring tragen. Die von uns dargestellten Dithiazolyle-(5.5') waren bisher unbekannt.

Unserer technischen Assistentin, Fräulein Maria Jörs, sind wir für die Darstellung von Ausgangsmaterialien zu besonderem Dank verpflichtet.

#### Beschreibung der Versuche

2.2'-Diphthalimido-dithiazolyl-(5.5') (II, R=H): 10.9 g Hydrazothiazol-(2.2')-dihydrochlorid ( $\frac{1}{25}$  Mol) werden mit 11.9 g Phthalsäureanhydrid ( $\frac{2}{25}$  Mol) innig verrieben und das Gemisch in einem kurzhalsigen Rundkolben im Ölbad erhitzt. Oberhalb 100° beginnt das Gemisch zu sintern, die Masse wird weich und färbt sich bräunlich. Das z.Tl. sublimierende Phthalsäureanhydrid wird von Zeit zu Zeit mechanisch in die Schmelze zurückbefördert. Bei weiterem Erhitzen nimmt diese festere Konsistenz an. Man hält noch 1 Stde. unter zeitweisem Umrühren bei einer Temperatur von 180–200°. Nach dem Erkalten bleibt eine dunkelbraune Masse zurück (Rohprod. 15 g). Beim Auskochen mit Pyridin und Natriumcarbonat-Lösung gehen die dunklen Zersetzungsprodukte in Lösung, und das 2.2'-Diphthalimido-dithiazolyl-(5.5') bleibt als schwach gelb-

<sup>12)</sup> R. Fargher u. F. Pyman, Journ. chem. Soc. London 115, 217 [1919] (C. 1919 III, 570). <sup>13)</sup> A. Michaelis u. A. Schäfer, A. 407, 231 [1915].

<sup>14)</sup> D. Hamnick u. S. Mason, Journ. chem. Soc. London 1946, 638; M. J. S. Dewar, Journ. chem. Soc. London 1946, 777 (C. 1946 I, 168); D. Hamnick u. S. Mason, Journ. chem. Soc. London 1949, 1939 (C. 1950 II, 2176); G. Hammon u. H. Shine, Amer. chem. Soc. 72, 220 [1950] (C. 1950 II, 2176).

<sup>15)</sup> Helv. chim. Acta 27, 624 [1944], 28, 820, 824 [1945]; vergl. C. 1948 II, 299, 300.

<sup>16)</sup> Helv. chim. Acta 29, 275 [1946]; C. 1948 II, 302.

lichgraues Pulver zurück; Ausb. 3.8 g (20.6% d.Th.). Auf Grund seiner Unlöslichkeit in organ. Lösungsmitteln und Wasser ließ es sich bisher nicht umkristallisieren. Bis 350° zeigt die Verbindung keinen Schmelzpunkt.

$C_{22}H_{10}O_4N_4S_2$  (458.5) Ber. C 57.63 H 2.20 N 12.22 S 13.98

Gef. C 56.83 H 2.73 N 12.62 S 13.18

2.2'-Diamino-dithiazolyl-(5.5') (III, R=H): 4.6 g 2.2'-Diphtalimido-dithiazolyl-(5.5') ( $1/100$  Mol) werden in 30 ccm rauchender Salzsäure suspendiert und 2 Stdn. bei 180–200° digeriert. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser und saugt den ungelösten Rückstand ab. Die gesamte Behandlung wird noch zweimal mit dem jeweiligen Rückstand wiederholt. Die gesammelten, verdünnt salzsauren Filtrate werden dann i. Vak. trocken gedampft. Als Rückstand hinterbleibt das Dihydrochlorid des 2.2'-Diamino-dithiazolyls-(5.5') (1 g = 37% d.Th.), das man in wenig Wasser löst. Auf Zugabe weniger Tropfen rauchender Salzsäure zu der wäßr. Lösung fallen farblose Nadelchen aus, die bis 300° nicht schmelzen.

$C_8H_8N_4S_2 \cdot 2HCl$  (271.2) Ber. N 20.66 Cl 26.15 Gef. N 20.02 Cl 25.77

2.2'-Diphtalimido-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(5.5') (II, R=CH<sub>3</sub>): a) 30 g 4.4'-Dimethyl-hydrazothiazol-(2.2')-dihydrochlorid ( $1/10$  Mol) werden mit 30 g Phthalsäureanhydrid ( $1/5$  Mol) wie oben erhitzt. Der dunkelbraune Rückstand (Rohprod. 50 g) wird in kleinen Anteilen jeweils mit der gleichen Gewichtsmenge Pyridin in der Wärme ausgezogen. Das Pyridin darf jedoch nicht zum Sieden kommen, da sonst die Gesamtmenge in Lösung geht. Das so weitgehend von seinen Nebenprodukten gereinigte gelbe Pulver (20 g = 40% d.Th.) wird nunmehr in siedendem Pyridin gelöst; es kristallisiert beim Abkühlen in citronengelben Nadelchen vom Schmp. 310–311° aus.

b) 2 g 2.2'-Diamino-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(5.5')-dihydrochlorid (s. nachstehende Verbindung) ( $1/150$  Mol) werden mit 2 g Phthalsäureanhydrid ( $2/150$  Mol) im Ölbad auf 270° erhitzt. Die Schmelze erstarrt dann sofort kristallin. Nach Digerieren mit Pyridin zeigen die Kristalle ebenfalls den Schmp. 311–312°; Ausb. 2.9 g (89% d.Th.).

$C_{24}H_{14}O_4N_4S_2$  (486.5) Ber. C 59.25 H 2.90 N 11.52 S 13.18

Gef. C 59.64 H 3.13 N 11.21 S 13.50

2.2'-Diamino-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(5.5') (III, R=CH<sub>3</sub>): 9.7 g 2.2'-Diphtalimido-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(5.5') (II, R=CH<sub>3</sub>) ( $1/50$  Mol) werden wie oben beschrieben mit 50 ccm rauchender Salzsäure 2 Stdn. bei 190–200° behandelt. Der nach dem Eindampfen der Filtrate hinterbleibende Rückstand ist in den meisten organ. Lösungsmitteln schwer löslich. Durch Umlösen aus Methanol + Essigester erhält man ein Pulver, das sich bei 298–299° zersetzt; Ausb. 4.1 g (69% d.Th.). Man löst es in heißem Wasser, kocht mit Tierkohle auf und versetzt das Filtrat mit wenig rauchender Salzsäure, wobei farblose Blättchen des Dihydrochlorids ausfallen; Zersp. 300–302°.

$C_8H_{10}N_4S_2 \cdot 2HCl$  (299.2) Ber. C 32.12 H 4.04 N 18.73 S 21.43 Cl 23.70

Gef. C 31.55 H 4.40 N 18.71 S 21.67 Cl 23.85

2.2'-Diphtalimido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') (II, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): 26 g 4.4'-Diphenyl-hydrazothiazol-(2.2') ( $3/40$  Mol) werden mit 22 g Phthalsäureanhydrid ( $3/20$  Mol) 1 Stde. im Ölbad auf 180–200° erhitzt, wobei sich die Schmelze blaugrün färbt (Rohprod. 45 g). Durch zweimaliges Auskochen mit je 200 ccm Benzol erhält man ein schwach grünlichgelbes Pulver; Ausb. 30.5 g (67% d.Th.). Es läßt sich aus Nitrobenzol, Oxalester, Acetessigester oder Pyridin umkristallisieren. Aus Pyridin erhält man es in mikrokristalliner Form mit dem Schmp. 294–295°.

$C_{34}H_{18}O_4N_4S_2$  (610.6) Ber. C 66.87 H 2.97 N 9.18 S 10.50

Gef. C 66.39 H 3.16 N 9.97 S 9.90

2.2'-Dibenzolsulfonamido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5'): 30.5 g 2.2'-Diphtalimido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') ( $1/20$  Mol) werden mehrmals mit je 100 ccm rauchender Salzsäure bei 200° 2 Stdn. digeriert und dann abgesaugt. Das erhaltene Pulver wird sofort mit 35 g Benzolsulfochlorid ( $1/5$  Mol) in 500 ccm 15-proz. Kalilauge etwa 10 Min. geschüttelt, wobei unter Erwärmung Reaktion erfolgt. Beim Versetzen des alkal. Filtrats mit konz. Salzsäure fällt ein gelbliches Gemisch von Phthal-

säure und 2.2'-Dibenzolsulfonamido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') aus. Dieses läßt sich durch Kochen mit 300 ccm Aceton herauslösen und so von der Phthalsäure trennen. Die heiße, klare Acetonlösung wird mit etwa 600 ccm Wasser versetzt, wobei die Verbindung in blaßgelben Nadelchen vom Schmp. 293–294° auskristallisiert; Ausb. 11.5 g (36.5% d.Th.).

$C_{23}H_{22}O_4N_4S_4$  (630.7) Ber. C 57.13 H 3.52 N 8.88 Gef. C 57.61 H 3.88 N 8.96

2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') (III, R =  $C_6H_5$ ): 11.5 g 2.2'-Dibenzolsulfonamido-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') werden mit 35 g 80-proz. Schwefelsäure zu einem Brei verrührt und im Ölbad auf 180–190° erhitzt, wobei Lösung eintritt. Während der Reaktion sublimiert die Benzolsulfonsäure z.Tl. heraus. Beim Abkühlen kristallisiert die restliche Benzolsulfonsäure aus und wird abgesaugt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt; auf Zugabe von Natronlauge bis zur alkal. Reaktion fällt die Base aus; Ausb. 6.4 g. Sie ist in Oxalester, Acetessigester, Dioxan und Pyridin löslich. Aus Pyridin + Wasser fast farblose, lange Nadeln vom Schmp. 247–248°.

$C_{14}H_{14}N_4S_2$  (350.4) Ber. C 61.70 H 4.03 N 16.00 S 18.30  
Gef. C 61.44 H 4.19 N 16.28 S 18.73

Diacetylverbindung des 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyls-(5.5'): 2.5 g 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') werden mit 20 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei nach vorübergehender Lösung eine farblose Kristallmasse ausfällt. Aus Eisessig + Wasser feine Blättchen vom Schmp. 312°.

$C_{22}H_{18}O_2N_4S_2$  (434.5) Ber. N 12.89 Gef. N 12.63

Diacetylverbindung des 4.4'-Diphenyl-hydrazothiazols-(2.2'): 2.5 g 4.4'-Diphenyl-hydrazothiazol-(2.2') werden mit Acetanhydrid wie vorstehend beschrieben behandelt. Beim Abkühlen kristallisiert die Diacetylverbindung in blaß rosafarbenen Kristallen aus. Aus Eisessig + Wasser fast farblose Blättchen, die bei 221–222° schmelzen.

$C_{22}H_{18}O_2N_4S_2$  (434.5) Ber. N 12.89 Gef. N 12.76

2.2'-Bis-[p-acetamino-benzolsulfonamido]-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5'): 1.75 g 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') ( $\frac{1}{300}$  Mol) werden mit 2 g p-Acetamino-benzolsulfochlorid<sup>17)</sup> in 20 ccm trockenem Pyridin 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Der nach dem Vertreiben des Pyridins i. Vak. zurückbleibende dunkelbraune Rest wird in kaltem Wasser aufgenommen, abgesaugt und mit Essigester gewaschen; Ausb. 3 g (81% d.Th.). Unlöslich in Wasser, Essigester und Chlorbenzol, löslich in Aceton, Acetessigester und Dioxan. Aus Aceton + Wasser Schmp. 204 bis 205°.

$C_{32}H_{28}O_8N_8S_4$  (744.9) Ber. C 54.81 H 3.78 N 11.28 Gef. C 54.19 H 4.00 N 10.89

2.2'-Bis-[p-phthalimido-benzolsulfonamido]-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5'): 1.7 g 2.2'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(5.5') werden mit 3.2 g p-Phthalimido-benzolsulfochlorid<sup>8)</sup> 2 Stdn. in 30 ccm trockenem Pyridin auf dem Wasserbade erwärmt. Die nach dem Eindampfen i. Vak. hinterbleibende, zähe, dunkelrote Masse erstarrt beim Übergießen mit Wasser; Rohprod. 3.6 g (91.3% d.Th.). In Aceton, Essigester, Acetessigester, Pyridin und Chlorbenzol löslich. Schmp. nach dem Umlösen aus Chlorbenzol 135–137°.

$C_{44}H_{32}O_8N_8S_4$  (921.0) Ber. N 9.13 S 13.92 Gef. N 9.03 S 13.48

2-Phthalimido-4-phenyl-5-[p-phthalimido-phenyl]-thiazol (IV): a) 6.8 g 2-Phenylhydrazino-4-phenyl-thiazol-dihydrochlorid ( $\frac{1}{50}$  Mol) werden mit 5.9 g Phthalsäureanhydrid ( $\frac{1}{12}$  Mol) im Ölbad erhitzt. Bei 100° erweicht das Gemisch, bei 140–150° entsteht eine honigartige klare Schmelze, die bei 190° zu einer gelben Masse erstarrt. Das erhaltene, serriebene Pulver wird mit warmem Pyridin digeriert; Ausb. 10.1 g (96.2% d.Th.). Unlöslich in Wasser, Methanol, Aceton, Äther und Benzol. Aus Pyridin oder Pyridin + Aceton gelbe Kristalle; Schmp. 287–288°.

<sup>17)</sup> Org. Syntheses, Coll. Vol. I [New York 1932], S. 8; J. Stewart, Journ. chem. Soc. London 121, 2558 [1922].

b) Ein Gemisch von 6.8 g 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol ( $\frac{1}{50}$  Mol) und 5.9 g Phthalsäureanhydrid ( $\frac{1}{25}$  Mol) schmilzt bei 150–170° klar; bei 200° tritt plötzlich Erstarren ein. Die gelbe Masse wird gepulvert und mit wenig Pyridin digeriert; Ausb. 10.5 g (100% d.Th.). Aus Pyridin + Aceton gelbe Kristalle. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat 286–287°.

$C_{31}H_{17}O_4N_3S$  (527.5) Ber. C 70.58 H 3.24 N 7.97 Gef. C 69.97 H 3.00 N 7.80

Die Hydrolyse des nach a) dargestellten 2-Phthalimido-4-phenyl-5-[*p*-phthalimido-phenyl]-thiazols mit rauchender Salzsäure führt zum Dihydrochlorid des 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazols.

## 76. Wolfgang Langenbeck und Günther Zimmermann: Racematspaltung des *d,l*-Leucins über seine Ester

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock]

(Eingegangen am 3. März 1951)

Aus *d,l*-Leucin-isobutylester wurde über das *d*-Tartrat das *l*-Leucin, aus *d,l*-Leucin-äthylester über das Dibenzoyl-*d*-tartrat das *d*-Leucin gewonnen.

Die Aufspaltung der *d,l*- $\alpha$ -Aminosäuren in ihre optischen Antipoden ist auch heute noch eine recht mühsame Aufgabe. Bekanntlich geht man seit Emil Fischer gewöhnlich so vor, daß man die Aminosäuren acyliert. Dadurch entstehen stärkere Säuren, die sich mit Alkaloiden zu stabilen Salzen vereinigen lassen. Nach der Spaltung muß die Acylaminosäure wieder verseift werden. Der Gedanke liegt nahe, den umgekehrten Weg einzuschlagen, nämlich die Aminosäuren durch Veresterung in starke Basen zu verwandeln und dann mittels Weinsäure die Antipodentrennung durchzuführen. Das hat auf den ersten Blick mehrere Vorteile. Die Aminosäureester bilden sich sehr leicht und quantitativ und werden ebenso leicht wieder verseift. Ferner umgeht man die Anwendung von kostspieligen Alkaloiden.

Das Verfahren ist deshalb auch früher schon versucht worden<sup>1)</sup>, aber ohne vollen Erfolg. So schreibt E. Fischer<sup>1)</sup>: „Man sieht daraus, daß die Methode prinzipiell brauchbar ist; aber ihre Anwendung wird erschwert durch die leichte Verseifbarkeit des Esters, welche öfteres Umkristallisieren des Tartrates unmöglich macht.“

Wir haben nun versucht, am Beispiel des *d,l*-Leucins die optische Spaltung der Ester auf mehrfache Weise zu verbessern:

1.) Statt der Methyl- oder Äthylester wurden auch die etwas beständigeren Isobutylester verwendet.

2.) Die Ester-tartrate wurden nicht aus Wasser, sondern, je nach den verwendeten Estern, aus absolutem Äthyl- bzw. Isobutylalkohol umkristallisiert.

3.) Statt *d*-Weinsäure wurde auch Dibenzoyl-*d*-weinsäure als optisch aktiver Hilfsstoff herangezogen, da seine Salze besonders gut kristallisieren.

So lieferte der Isobutylester des *d,l*-Leucins mit *d*-Weinsäure in Isobutylalkohol ein Tartrat, dessen erste Fraktion ohne weiteres Umkristallisieren ein *l*(-)-Leucin mit einem ungefähren optischen Reinheitsgrad von 70% ergab.

<sup>1)</sup> E. Fischer u. R. Hagenbach, B. 34, 3767 [1901].