

**Despeptido-actinomycin-triacetat:** Eine Lösung von 20 mg Despeptido-actinomycin C in 2 ccm Acetanhydrid wurde nach Zugabe einer Spur konz. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt, bis die Farbe der Lösung nicht mehr heller wurde. Darauf versetzte man das Reaktionsgemisch mit 5 ccm Eisessig, gab langsam 50 ccm Wasser zu, neutralisierte mit Natriumcarbonat und schüttelte mit Benzol aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Benzollösung wurde auf 2 ccm eingeeengt und bei Siedehitze bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Das Triacetat schied sich in gelben Prismen (13 mg) ab, die unter Zersetzung bei 180° schmolzen.

$C_{22}H_{19}O_8N$  (425.4) Ber. N 3.29  $3CH_3 \cdot CO$  30.4 Gef. N 3.44  $CH_3 \cdot CO$  32.8

**Rotes Acetat:** 16 mg Despeptido-actinomycinC-triacetat wurden in Methanol gelöst, wobei Rotfärbung auftrat. Beim Eindunsten der Lösung schieden sich rote Nadeln ab, die sich gegen 200° ohne scharfen Schmp. zersetzten. Eine Lösung des roten Acetates in Acetanhydrid färbte sich beim Kochen gelb und hinterließ beim Verdunsten im Exsiccator einen Rückstand, der bei 178° schmolz und mit dem gelben Triacetat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung zeigte.

**Reduzierende Acetylierung:** Eine Lösung von 19 mg Despeptido-actinomycin C in 2 ccm Acetanhydrid wurde nach Zugabe eines Tropfens Pyridin und mit 1 g Zinkstaub aufgekocht, wobei die Farbe der Lösung hellgelb wurde. Beim Abkühlen der heiß vom Zinkstaub abfiltrierten Reaktionslösung schieden sich feine, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 263–271° ab, deren Abscheidung durch Zugabe von 20 ccm 30-proz. Essigsäure vervollständig wurde. Ausb. 16 mg.

$C_{26}H_{25}O_{10}N$  (511.5) Ber. N 2.74  $5CH_3 \cdot CO$  42.1 Gef. N 2.91  $CH_3 \cdot CO$  42.4

### 234. Hans Beyer und Wolfgang Schindler: Über Thiazole, XVII. Mitteil.\*): Die Darstellung von 1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbaziden

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 28. August 1953)

Die Kondensation von 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid mit  $\alpha$ -halogenierten Ketoverbindungen führt zu einer neuen Stoffklasse, den 1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbaziden. Die verschiedenen substituierten Verbindungen wurden durch Mono- bzw. Diacetylderivate charakterisiert. Bei der Einwirkung von konz. Salpetersäure auf 1-[4-Phenylthiazolyl-(2)]-semicarbazid entsteht [4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-azo-carbonamid.

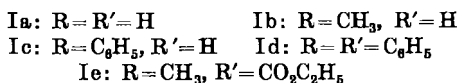
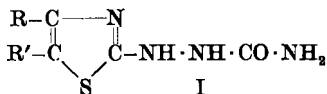
Im Anschluß an die Synthesen der Hydrazo-thiazole-(2,2')<sup>1)</sup> aus Hydrazo-dithio-dicarbonamid und  $\alpha$ -halogenierten Ketoverbindungen interessierte uns das Verhalten des 2-Thio-hydrazo-dicarbonamids bei analogen Umsetzungen. Hierbei war neben der Hantzschschen Thiazolsynthese die Bildung eines Oxazolrings nach M. Lewy<sup>2)</sup> denkbar, so daß  $\alpha$ -[Thiazolyl-(2)]- $\beta$ -[oxazolyl-(2')]-hydrazine erwartet werden konnten. Unsere bisherigen Versuche zeigen jedoch, daß stets nur Ringschluß zum Thiazolderivat, aber keine Oxazolbildung erfolgt. So entstehen bei der Kondensation von 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid,

\*) XVI. Mitteil.: Chem. Ber. 86 [1953]; vergl. W. Schindler, Diplomarbeit Greifswald, 1953.

<sup>1)</sup> H. Beyer, Chem. Ber. 82, 143 [1949], H. Beyer u. A. Kreutzberger, Chem. Ber. 84, 482 [1951], 85, 333 [1952].

<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2192 [1888].

$H_2N \cdot CS \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , mit  $\alpha, \beta$ -Dichlor-diäthyläther, Chloraceton,  $\omega$ -Brom-acetophenon, Desylchlorid und  $\alpha$ -Brom-acetessigester die entsprechend substituierten, gut kristallisierenden 1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbazide (I, a–e).



Die Konstitution dieser neuen Stoffklasse konnte durch Umsetzung des [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-Hydrochlorids bzw. des [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-Hydrobromids<sup>3)</sup> mit Kaliumcyanat zum 1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ib)<sup>4)</sup> bzw. zum 1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ic) gesichert werden.

Durch Einwirkung von Acetanhydrid auf I (a–e) entstehen je nach den Reaktionsbedingungen und dem Einfluß der Substituenten am Thiazolkern entweder Mono- oder Diacetylverbindungen. Im Gegensatz zu den früher von uns untersuchten *S*-Methyl- $\beta$ -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbaziden, die mit Acetanhydrid unter Acetylierung der Iminogruppe und anschließender Wasserabspaltung in 1-[Thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazole<sup>5)</sup> übergehen, tritt ein solcher Ringschluß zu 1-[Thiazolyl-(2)]-3-oxy-5-methyl-1.2.4-triazolen hier nicht ein. Daher lassen sich die Haftstellen der beiden Acetylgruppen noch nicht genau fixieren.

Bei der Behandlung von 1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid-Hydrobromid mit konz. Salpetersäure erfolgt Substitution des *p*-ständigen H-Atoms im Phenylkern durch eine Nitrogruppe und Oxydation der Hydrazo- zur Azo-Gruppe unter Bildung des in rotbraunen, glänzenden Blättchen kristallisierenden [4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-azo-carbonamids. Ähnliche Oxydationen wurden bereits beim Hydrazo-dicarbonamid zum Azodicarbonamid<sup>6)</sup> und beim Hydrazo-dicarbonsäure-diäthylester zum Azo-dicarbonsäure-diäthylester<sup>7)</sup> beobachtet.

Das Ausbleiben der Oxazolbildung beim 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid veranlaßte uns, auch das Hydrazo-dicarbonamid selbst mit  $\alpha$ -halogenierten Ketoverbindungen umzusetzen, jedoch erhielten wir bisher stets das Ausgangsmaterial zurück. Dieses negative Ergebnis ließe sich möglicherweise mit Beobachtungen von F. Arndt und Mitarbb.<sup>8)</sup> in Beziehung bringen, wonach Hydrazo-dicarbonamid von Diazomethan überhaupt nicht angegriffen wird und auch keine Lactimform bildet. Unsere bisher vorliegenden Untersuchungen reichen jedoch noch nicht aus, um konkrete Aussagen über eine notwendige Tautomerisierung der Thioamid- bzw. Amidgruppe bei der Thiazol- bzw. Oxazolsynthese zu machen. Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

<sup>3)</sup> H. Beyer, H. Höhn u. W. Lässig, Chem. Ber. 85, 1122 [1952].

<sup>4)</sup> H. Beyer, W. Lässig u. G. Ruhlig, Chem. Ber. 86, 768 [1953].

<sup>5)</sup> H. Beyer u. E. Kreutzberger-Reese, Chem. Ber. 84, 478 [1951].

<sup>6)</sup> Joh. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 271, 129 [1892].

<sup>7)</sup> Th. Curtius u. K. Heidenreich, J. prakt. Chem. [2] 52, 478 [1895].

<sup>8)</sup> F. Arndt, L. Loewe u. A. Tarlan-Akön, Univ. Istanbul, Fen. Fakültesi Mecmuası A. XIII [2] 129 [1948]; vergl. auch F. Arndt, Angew. Chem. 61, 399 [1949].

## Beschreibung der Versuche

1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ia): 6.7 g 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid<sup>9)</sup> ( $\frac{1}{20}$  Mol) wurden in 70 ccm Wasser mit 7.1 g  $\alpha$ , $\beta$ -Dichlor-diäthyläther ( $\frac{1}{20}$  Mol) 5 bis 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Lösung i. Vak. bis zum Sirup eingedampft und mit Methanol verrieben. Über Nacht schied sich ein gelbliches Produkt aus, das nach Abpressen auf Ton farblos wurde (Rohausb. 8 g = 70% d. Th.). Das entstandene Hydrochlorid bildete nach dem Umlösen aus Alkohol rechteckige Stäbchen, die bei 192–193° (Zers.) schmolzen. Es löst sich gut in Wasser.

$C_4H_6ON_4S \cdot HCl$  (194.6) Ber. N 28.79 Gef. N 28.30

Freie Base: 0.5 g des Hydrochlorids versetzte man in wäbr. Lösung bei 0° mit wenigen Tropfen einer gesättigten Natriumacetat-Lösung und kühlte das Gefäß in einer Eis-Kochsalzmischung stark ab. Dabei kristallisierte die freie Base in kleinen Plättchen, die nach dem Umlösen aus 96-proz. Alkohol bei 170–171° (Zers.) schmolzen. Sie ist in Wasser, Methanol, Äthanol und Pyridin gut löslich, dagegen unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther und Petroläther.

$C_4H_6ON_4S$  (158.2) Ber. N 35.42 Gef. N 35.39

Monoacetylverbindung: 2 g 1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbazid-Hydrochlorid wurden in 10 ccm Acetanhydrid bis zur Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Einengen i. Vak. und Aufnehmen in Alkohol erhielt man das Hydrochlorid der Acetylverbindung in Form farbloser Würfel, die in Wasser und Alkohol löslich, dagegen in Äther, Benzol und Chloroform unlöslich sind; Schmp. 238–240°.

$C_6H_8ON_4S \cdot HCl$  (236.7) Ber. N 23.65 Gef. N 23.90

1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ib): 6.7 g 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid ( $\frac{1}{20}$  Mol) wurden in 70 ccm Wasser mit 4.6 g Chloraceton ( $\frac{1}{20}$  Mol) 5 bis 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann versetzte man mit gekörnter Aktivkohle, kochte kurz auf und filtrierte die schwach gelbbraun gefärbte Lösung ab. Beim Eindampfen der Lösung i. Vak. fiel ein gelbbraunes Produkt aus (Rohausb. 8 g = 75% d. Th.). Das gebildete Hydrochlorid ist in Wasser und verd. Alkohol löslich, dagegen unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Aus Äthanol und wenig konz. Salzsäure erhielt man farblose Nadeln vom Schmp. 212–213° (Zers.).

$C_5H_8ON_4S \cdot HCl$  (208.7) Ber. C 28.78 H 4.35 N 26.85 S 15.36 Cl 16.99  
Gef. C 28.56 H 4.38 N 26.90 S 15.05 Cl 17.04

Freie Base: a) 0.5 g des Hydrochlorids wurden in gleicher Weise wie oben behandelt. Sie bildete aus 96-proz. Alkohol farblose Rhomben vom Schmp. 210–211° (Zers.).

$C_5H_8ON_4S$  (172.2) Ber. N 32.54 Gef. N 32.70

b) Vergl.<sup>4)</sup>

Monoacetylverbindung: 2 g des Hydrochlorids wurden mit 10 ccm Acetanhydrid auf dem Wasserbad erhitzt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Das Hydrochlorid der Acetylverbindung bildete farblose, in Wasser und Alkohol lösliche Würfel; Schmp. 262–265°.

$C_7H_{10}O_2N_4S \cdot HCl$  (250.7) Ber. N 22.32 Gef. N 22.23

1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ic): 6.7 g 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid ( $\frac{1}{20}$  Mol) wurden in 100 ccm 50-proz. Alkohol mit 8 g  $\omega$ -Brom-acetophenon ( $\frac{1}{20}$  Mol)  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. In der Kälte, besonders auf Zugabe von Wasser, erhielt man das Hydrobromid (Rohausb. 12.5 g = 80% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und wenig Bromwasserstoffsäure bildete es farblose Nadeln vom Schmp. 219–220° (Zers.).

$C_{10}H_{10}ON_4S \cdot HBr$  (315.2) Ber. N 17.77 Gef. N 17.70

Zur Darstellung der freien Base wurden 0.5 g des Hydrobromids in Wasser heiß gelöst und die Lösung bei 30° mit wenig gesättigter Natriumacetatlösung versetzt. Die

<sup>9)</sup> M. Freund u. A. Schander, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2508 [1896].

Base bildete schwach rosa gefärbte Plättchen. Aus 96-proz. Alkohol kristallisierte sie in farblosen Nadeln vom Schmp. 206–207° (Zers.); unlöslich in Wasser, Essigester, Chloroform und Äther.

$C_{10}H_{10}ON_4S$  (234.3) Ber. N 23.92 Gef. N 23.80

Sie wurde auch erhalten, als 13.6 g [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-Hydrobromid<sup>3)</sup> ( $1/20$  Mol) in wäbr. Lösung mit einer Lösung von 5 g Kaliumcyanat ( $1/20$  Mol) bei Zimmertemperatur unter Rühren versetzt wurden, wobei sofort ein schwach gelbgefärbter Niederschlag ausfiel (Rohausb. 6 g = 38% d. Th.); aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. und Mischschmp. 206–207° (Zers.).

Monoacetylverbindung: 0.5 g der Base wurden in 3 ccm Acetanhydrid bei 40 bis 50° gelöst und rasch abgekühlt, wobei sich ein dicker Kristallbrei bildete. Beim Umlösen aus Alkohol erhielt man farblose Prismen vom Schmp. 231–233°.

$C_{12}H_{12}O_2N_4S$  (276.3) Ber. N 20.30 Gef. N 20.60

Diacetylverbindung: 2 g des Hydrobromids wurden in 10 ccm Acetanhydrid bis zur Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Eingießen in Wasser fiel ein Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Alkohol farblose, rhombische Plättchen vom Schmp. 215 bis 216° bildete.

$C_{14}H_{14}O_3N_4S$  (318.3) Ber. N 17.60 Gef. N 17.50

[4-(p-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-azo-carbonamid: 0.5 g 1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid-Hydrobromid wurden in 10 ccm kalter konz. Salpetersäure suspendiert. Es entstand sofort eine klare Lösung, die unter Braunfärbung und starker Stickoxydentwicklung aufschäumte. In der Kälte schied sich ein aus Chloroform, Eisessig und Alkohol umkristallisierbarer, rotbrauner Niederschlag ab. Aus 96-proz. Alkohol erhielt man rotbraune, glänzende Plättchen vom Schmp. 201–203° (Zers.), löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln und in Alkalien.

$C_{10}H_7O_3N_5S$  (277.3) Ber. C 43.32 H 2.55 N 25.26 S 11.56

Gef. C 43.39 H 2.49 N 25.10 S 10.97

1-[4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Id): 6.7 g 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid ( $1/20$  Mol) wurden in 70 ccm 60-proz. Alkohol mit 11.5 g Desylchlorid ( $1/20$  Mol) etwa  $1/2$  Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Stehenlassen fiel in der Kälte ein braun gefärbter Niederschlag aus (Rohausb. 10.8 g = 70% d. Th.). Die Base kristallisierte aus Alkohol in farblosen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 215–216° (Zers.), löslich in Alkohol, Aceton und Pyridin, sehr schwer löslich dagegen in Benzol, Äther und Petroläther.

$C_{16}H_{14}ON_4S$  (310.4) Ber. N 18.05 Gef. N 18.30

Hydrochlorid: Man löste die Base heiß in konz. Salzsäure und fügte einige ccm Alkohol hinzu. Das in der Kälte ausgefallene Hydrochlorid bildete aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 212–214° (Zers.).

$C_{16}H_{14}ON_4S \cdot HCl$  (346.8) Ber. N 16.15 Gef. N 16.10

Monoacetylverbindung: Darstellung aus der Base wie oben beschrieben. Sie bildete farblose Nadeln vom Schmp. 215–217°.

$C_{18}H_{16}O_2N_4S$  (352.4) Ber. N 15.91 Gef. N 16.20

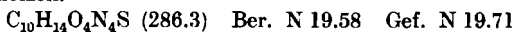
Diacetylverbindung: 1 g Base wurde in 5 ccm Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erhitzt. Man goß in Wasser und saugte den ausgefallenen Niederschlag ab. Aus Alkohol erhielt man farblose, rhombische Kristalle vom Schmp. 206–208°.

$C_{20}H_{18}O_3N_4S$  (394.4) Ber. N 14.21 Gef. N 14.60

1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (Ie): 6.7 g 2-Thio-hydrazo-dicarbonamid ( $1/20$  Mol) wurden in 70 ccm 50-proz. Alkohol mit 10.4 g  $\alpha$ -Brom-acetessigester ( $1/20$  Mol) unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. In der Kälte schied sich ein rotbrauner Niederschlag ab (Rohausb. 8.5 g = 70% d. Th.). Beim Umkristallisieren aus 96-proz. Alkohol bildete er farblose Nadeln vom Schmp. 237–239° (Zers.). Die Base ist in Aceton und Pyridin löslich, dagegen in Äther, Petroläther und Benzol sehr schwer löslich.

$C_8H_{12}O_3N_4S$  (244.3) Ber. C 39.33 H 4.95 N 22.94 Gef. C 39.51 H 5.10 N 23.00

Monoacetylverbindung: 0.5 g der Base wurden in 5 ccm Acetanhydrid warm gelöst. In der Kälte fielen farblose Nadelbüschel aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 230–231° schmolzen.



Diacetylverbindung: 1 g der Base wurde mit 10 ccm Acetanhydrid unter Zugabe von einigen Tropfen konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Einengen nahm man in Alkohol auf. Farblose Nadeln vom Schmp. 201–203°.



### 235. Horst Böhme und Eberhard Mundlos: Über die Umsetzung von $\beta$ -Keto-carbonsäure-estern und $\beta$ -Diketonen mit $\alpha$ -halogenierten Thioäthern

[Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)]

(Eingegangen am 28. August 1953)

$\beta$ -Keto-carbonsäure-ester und  $\beta$ -Diketone, die in der reaktionsfähigen Methylengruppe durch einen Alkyl- oder Arylrest monosubstituiert sind, lassen sich über ihre Natriumverbindungen mit  $\alpha$ -halogenierten Thioäthern unter Bildung von Alkyl-mercaptomethyl-Derivaten umsetzen.

Aus Acetessigester selbst lassen sich unter diesen Bedingungen keine schwefelhaltigen Produkte isolieren, da unter der Einwirkung des Alkalis Abspaltung von Mercaptan eintritt. Führt man die Umsetzung mit  $\alpha$ -halogenierten Thioäthern jedoch bei Gegenwart von Borfluorid durch, so lassen sich  $\alpha$ -[Alkyl-mercaptomethyl]-acetessigester darstellen.

Die erhaltenen Produkte liefern bei der Oxydation mit Phthalmonopersäure Sulfone. Es gelang ferner, für  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen charakteristische Reaktionen (Dieckmann-Spaltung, Michael-Addition, Pyrazolon-Bildung, Umsetzung mit Harnstoff) durchzuführen, die teilweise unter Mercaptan-Abspaltung verlaufen.

Setzt man  $\alpha$ -halogenierte Thioäther mit Natrium-acetessigester unter Äther um, so werden die zu erwartenden schwefelhaltigen Produkte nicht erhalten. Dies gelingt jedoch, wenn man von Derivaten des Acetessigesters ausgeht, die in der Methylengruppe durch einen Alkyl- oder Aryl-Rest monosubstituiert sind (I). Die Konstitution der so dargestellten Stoffe (II) ist durch eine Dieckmann-Spaltung<sup>1)</sup> mittels Natriumäthylats zu beweisen, die zu Derivaten der  $\beta$ -Mercapto-propionsäure (III) führt.

Die neudargestellten, schwefelhaltigen Abkömmlinge des Acetessigesters (II) sind gegen Säuren sehr beständig und lassen sich mit Phenylhydrazin nicht in Pyrazol-Derivate überführen. Durch Oxydation mit Phthalmonopersäure erhält man die zugehörigen Sulfone (analog II; SO<sub>2</sub> statt S), die gleichfalls gegen Säuren sehr beständig sind, beim Erhitzen mit Alkali jedoch weitgehend gespalten werden. Außer Verseifung der Carbonestergruppe und Abspaltung des Acetylrestes wird die Gruppe R'SO<sub>2</sub> als Sulfinsäurerest eliminiert, so daß eine substituierte Acrylsäure hinterbleibt, die als Dibrom-Additionsprodukt identifiziert werden kann.

<sup>1)</sup> W. Dieckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2672 [1900].