

3.4.5-Tribenzoyl-2-desoxy-al-D-ribose: 0.01 Mol eines *3.4.5-Tribenzoyl-2-desoxy-D-ribose-mercaptals* wird in 80 ccm Aceton mit 10 g gelbem Quecksilberoxyd, 2.5 ccm Wasser und 10 g *Quecksilber(II)-chlorid* 6 Stdn. bei 20° geführt. Man arbeitet auf, wie für die Darstellung der 5-Trityl-lyxose beschrieben⁵⁾. Nach dem Verdampfen des Chloroforms i. Vak. kristallisiert das Rohprodukt sofort aus, es wird aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (Sdp. 30–50°) umkristallisiert. Ausb. 3.5 g (78% d. Th.), feine Nadeln, Schmp. 118–119°, $[\alpha]_D^{25}$: -2.8° ($c = 1.44$, in Pyridin).

$C_{26}H_{22}O_7$ (446.4) Ber. C 69.95 H 4.97 Gef. C 70.17 H 5.11

Das *Methylhalbacetal* wird erhalten, wenn man vorstehende Verbindung aus *Methanol* und Wasser umkristallisiert. Schmp. 85–90°, $[\alpha]_D^{25}$: -5.0° ($c = 3.04$, in Pyridin).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5) Ber. C 67.77 H 5.48 Gef. C 67.90 H 5.49

2.4-Dinitrophenylhydrazon: 0.45 g *Tribenzoyl-2-desoxy-al-D-ribose* werden mit 0.2 g *2.4-Dinitrophenylhydrazin* in 15 ccm Methanol 60 Min. gekocht. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Rohprodukt kristallisiert man aus einem Gemisch von Aceton und Wasser um. Ausb. 0.33 g (53% d. Th.), gelbe Nadelchen, Schmp. 140–145°, $[\alpha]_D^{25}$: -37.7° ($c = 1.12$, in Chloroform).

$C_{32}H_{26}N_4O_{10}$ (626.6) Ber. C 61.34 H 4.19 N 8.95 Gef. C 61.17 H 4.46 N 9.17

⁵⁾ H. ZINNER, H. BRANDNER und G. REMBARZ, Chem. Ber. **89**, 800 [1956].

GÜNTER LOSSE, WILLI HESSLER und ALFRED BARTH

Ringschlussreaktionen mit Thiosemicarbaziden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

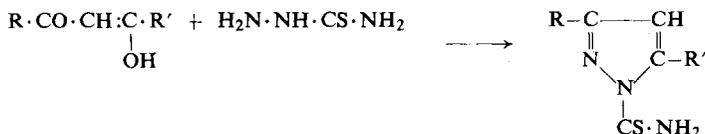
(Eingegangen am 17. Oktober 1957)

Durch Umsetzung von β -Ketocarbonsäureestern und β -Dicarbonylverbindungen mit Thiosemicarbazid und 2-substituierten Thiosemicarbaziden werden über die Monothiosemicarbazone unter verschiedenen Reaktionsbedingungen heterocyclische Siebenringe, 5-Mercapto-1.2.4-triazole, Bispirazolone und Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amide gewonnen. Letztere lassen sich in Pyrazolyl-(1)-amidine überführen.

Thiosemicarbazid wird wegen seiner großen Tendenz, Ringschlussreaktionen einzugehen, zur Synthese verschiedener heterocyclischer Systeme herangezogen¹⁾. Nachdem es gelungen war, relativ beständige 7-Ringderivate des Thiosemicarbazids mit Malonsäuren zu erhalten²⁾, haben wir versucht, entsprechende Verbindungen aus β -Ketocarbonsäureestern oder β -Dicarbonylverbindungen und 2-substituierten Thio-

¹⁾ J. McLEAN und F. J. WILSON, J. chem. Soc. [London] **1937**, 556; H. BEYER, W. LÄSSIG und E. BULKA, Angew. Chem. **66**, 444 [1954]; H. BEYER, W. LÄSSIG und G. RÜHLIG, Chem. Ber. **86**, 764 [1953]; S. ROSSI, Gazz. chim. ital. **83**, 133 [1953]; R. E. HAGENBACH, E. HODEL und H. GYSIN, Angew. Chem. **66**, 359 [1954].

²⁾ G. LOSSE und H. UHLIG, Chem. Ber. **90**, 257 [1957].



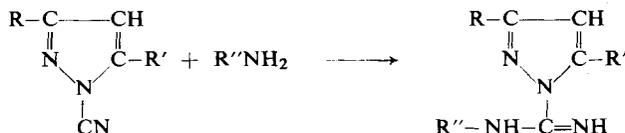
VI: R = CH₃, R' = H

VII: R, R' = CH₃

VIII: R = C₆H₅, R' = H

So entsteht aus Acetessigaldehyd-dimethylacetal 3-Methyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (VI), aus Acetylaceton entsprechend VII, aus dem Dithiosemicarbazon des Benzoylacetalddehyds das Thiocarbonsäureamid VIII. Die Konstitution für VI als 3-, nicht aber als 5-Methylderivat ergibt sich aus der im Vergleich zur Acetalgruppe größeren Kondensationsfreudigkeit der Ketogruppe des Dicarbonyls, was man leicht mit 4-Phenyl-thiosemicarbazid nachweisen kann. VIII muß gleichfalls die angeführte Struktur besitzen, da wie bei den Carbonamiden³⁾ die 3-Derivate gegenüber den 5-Derivaten energetisch begünstigt sind.

Mit ätherischem Quecksilberchlorid lassen sich die Thiocarbonsäure-(1)-amide leicht entschwefeln, wobei intermediär die labilen 1-Cyanopyrazole entstehen. Bei Anwesenheit aliphatischer Amine bilden sich hieraus substituierte Pyrazolyl-amidine:



Beim Erhitzen mit Alkalihydroxyd zerfallen diese in die freien Pyrazolbasen und die entsprechenden Amidine.

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein Interesse an dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Thiosemicarbazone

A. Unsubstituierte Thiosemicarbazone

Benzoylessigester-thiosemicarbazon bildet sich in der wäßrigen Lösung der Komponenten¹²⁾ (Mol.-Verhältnis 1:1.5) im Verlaufe von ca. 3 Wochen. Schmp. 112–113° (aus Propanol-(2)). Ausb. 92 % d. Th.

C₁₂H₁₅N₃O₂S (265.2) Ber. C 54.34 H 5.66 N 15.84 Gef. C 54.16 H 5.45 N 15.53

Die Verbindung wird durch Überführung in das bekannte 3-Phenyl-pyrazolon-(5)-thiocarbonsäure-(1)-amid identifiziert¹³⁾.

Propionyllessigester-thiosemicarbazon: Schmp. 97–98° (aus Propanol-(2)). Ausb. 100 % d. Th.

C₇H₁₅N₃O₂S (205.2) Ber. C 41.96 H 6.63 N 20.83 Gef. C 42.18 H 6.68 N 20.60

3-Äthyl-pyrazolon-(5)-thiocarbonsäure-(1)-amid: Ausb. quantitativ, Schmp. 171–172°.

C₆H₉N₃OS (171.2) Ber. C 42.09 H 5.26 N 24.53 Gef. C 41.80 H 5.13 N 24.80

¹²⁾ L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. **291**, 25 [1896].

¹³⁾ S. CHANDRA DE und N. CHANDRA DUTT, J. Indian chem. Soc. **5**, 459 [1928].

Benzoylacetalddehyd-dithiosemicarbazon erhält man aus dem Natriumsalz des ω -Hydroxy-methylen-acetophenons¹⁴⁾ und Thiosemicarbazid im Mol.-Verhältnis 1:1 in wäßriger Lösung und in der Kälte. Aus dem Gemisch des mit entstandenen Monothiosemicarbazons wird das Dithiosemicarbazon durch 8stdg. Extraktion mit Chloroform isoliert. Schmp. 183—185°.

$C_{11}H_{14}N_6S_2$ (294.3) Ber. C 44.80 H 4.76 N 28.60 Gef. C 44.76 H 4.56 N 28.88

B. Substituierte Thiosemicarbazone

Acetessigester-[2-phenyl-thiosemicarbazon] wurde in Abänderung der Vorschrift von M. ROLLA¹⁵⁾ durch Zusammenschmelzen von Thiosemicarbazid mit Acetessigester im Mol.-Verhältnis 1:3 auf dem Ölbad bei 100° hergestellt. Ausb. 89 % d. Th.

$C_{13}H_{17}N_3O_2S$ (279.2) Ber. C 55.92 H 6.10 N 15.05 Gef. C 55.84 H 6.36 N 15.30

Die *2-Methyl-thiosemicarbazone* des *Acet-* (a)¹⁶⁾ und des *Benzoylessigesters* (b) entstehen ebenso in 90- bzw. 77-proz. Ausbeute.

a) Schmp. 137—138°.

$C_8H_{15}N_3O_2S$ (217.2) Ber. C 44.24 H 6.91 N 19.35 Gef. C 44.10 H 6.80 N 19.35

b) Schmp. 153.5—154°.

$C_{13}H_{17}N_3O_2S$ (279.2) Ber. C 55.92 H 6.10 N 15.05 Gef. C 55.80 H 6.28 N 15.20

Benzoylessigester-[2-phenyl-thiosemicarbazon] entsteht durch 25stdg. Kochen äquimolarer Mengen Thiosemicarbazid und Ester in Alkohol. Schmp. 98—102° (aus Propanol-(2)). Ausb. 46 % d. Th.

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$ (341.3) Ber. C 63.44 H 5.57 N 12.31 Gef. C 63.20 H 5.30 N 12.10

Benzoylacetone-[2-phenyl-thiosemicarbazon] (a) und *-[2-methyl-thiosemicarbazon]* (b) entstehen durch 20 Min. langes Erhitzen (120°) von Benzoylacetone¹⁷⁾ und dem substituierten Thiosemicarbazid im Mengenverhältnis 1:1. Ausb. 95—100 %.

a) Schmp. 164—165°.

$C_{17}H_{17}N_3OS$ (311.3) Ber. C 65.50 H 5.46 N 13.51 Gef. C 65.10 H 4.90 N 13.27

b) Schmp. 160—160.5°.

$C_{12}H_{15}N_3OS$ (249.2) Ber. C 57.90 H 6.03 N 16.88 Gef. C 57.95 H 5.90 N 16.96

Acetylacetone-[2-phenyl-thiosemicarbazon] (a) und *-[2-methyl-thiosemicarbazon]* (b): Beim Erhitzen von Acetylacetone und substituiertem Thiosemicarbazid im Mengenverhältnis 3:1 auf 100°, bis das entsprechende Thiosemicarbazid in Lösung gegangen ist. Ausb. 93 bzw. 80 % d. Th.

a) Schmp. 145—147°.

$C_{12}H_{15}N_3OS$ (249.2) Ber. C 57.90 H 6.03 N 16.88 Gef. C 57.47 H 5.87 N 16.66

b) Schmp. 108—109°.

$C_7H_{13}N_3OS$ (187.2) Ber. C 45.00 H 6.95 N 22.50 Gef. C 44.93 H 6.86 N 22.32

Acetessigester-[2-methyl-4-phenyl-thiosemicarbazon]: Man erhitzt die Ausgangsstoffe¹⁸⁾ im Mol.-Verhältnis 1.5:1 mit einem Tropfen Salzsäure 5 Min. auf dem Wasserbad und reibt den erkalteten Sirup mit Äthanol an. Ausb. 85 % d. Th.; Schmp. 85—86.5°.

$C_{14}H_{19}N_3O_2S$ (293.4) Ber. N 14.32 Gef. N 14.70

¹⁴⁾ K. v. AUWERS und W. SCHMIDT, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 535 [1925].

¹⁵⁾ Gazz. chim. ital. **38** I, 347 [1908].

¹⁶⁾ E. CATTELAINE, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **209**, 799 [1939].

¹⁷⁾ L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 695 [1905].

¹⁸⁾ M. BUSCH, E. OPFERMANN und H. WALTHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2318 [1904].

Acetessigester-[2.4-diphenyl-thiosemicarbazon]: Aus dem Ester und 2.4-Diphenyl-thiosemicarbazid¹⁹⁾ bei Gegenwart von einigen Tropfen Salzsäure. Schmp. 98–99°.

$C_{19}H_{21}N_3O_2S$ (355.4) Ber. N 11.83 Gef. N 12.27

2. Mercapto-heptriazinone

Kalt gesättigten Lösungen von 2-methyl-substituierten Thiosemicarbazonen der β -Keto-carbonsäure-äthylester in Propanol-(2) wird bei 35–40° portionsweise so viel metallisches Natrium zugesetzt, daß es der Hälfte des angewandten Thiosemicarbazons entspricht. Nach ca. 12 Stdn. ist das Natrium zum größten Teil umgesetzt. Nach dem Einengen der Lösungen bei Unterdruck werden diese mit verd. Essigsäure angesäuert, die ausgefallenen Niederschläge abgesaugt und die Rückstände mit wenig Wasser nachgewaschen. Auf dem Filter verbleiben die 7-Ringverbindungen, die aus wenig Propanol-(2) umkristallisiert werden. 2.7-Dimethyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (I) entsteht in 36-proz. Ausbeute; Schmp. 137.5–138°.

$C_6H_9N_3OS$ (171.2) Ber. C 42.08 H 5.29 N 24.54 Gef. C 42.08 H 5.50 N 23.90
Mol.-Gew. 178 (nach BECKMANN in Dioxan)

Farblösung nach GROTE²⁰⁾ wird durch I grünblau gefärbt.

2-Methyl-7-phenyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (II) entsteht wie I in 82-proz. Ausbeute; Schmp. 181°.

$C_{11}H_{11}N_3OS$ (233.3) Ber. C 56.63 H 4.75 N 18.01 Gef. C 56.40 H 4.79 N 18.06
Mol.-Gew. 233.3 (nach BECKMANN in Dioxan)

II gibt mit der GROTE-Farblösung²⁰⁾ eine grünblaue Färbung.

Der Äthylthioäther von II entsteht durch Umsetzung mit überschüss. Äthyljodid in alkoholisch-alkalischer Lösung; Schmp. 168°.

$C_{13}H_{15}N_3OS$ (261.2) Ber. N 16.09 Gef. N 16.30

3. Mercaptotriazole

1.3-Dimethyl-1.2.4-triazol-thiol-(5) (III): a) Aus Acetessigester-[2-methyl-thiosemicarbazon] durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen in alkohol. Natronlauge oder Äthylatlösung oder bei kurzem Erwärmen von Acetylaceton- oder Benzoylaceton-[2-methyl-thiosemicarbazon] in wäßrig alkalischer Lösung. Ausb. 61 % d. Th.; Schmp. 173–174°.

b) Durch 2stdg. Kochen von I unter Rückfluß mit alkohol. Natronlauge. Aus dem eingedampften neutralisierten Rückstand extrahiert man III mit Äther und kristallisiert das nach dem Verdunsten des Äthers erhaltene Produkt aus Isobutylalkohol um. Schmp. 173–174°.

$C_4H_7N_3S$ (129.2) Ber. C 37.19 H 5.46 N 32.53 Gef. C 37.25 H 5.70 N 32.64

Durch Umsetzung mit Äthyljodid entsteht der Äthylthioäther; gelbes Öl.

$C_6H_{11}N_3S$ (157.2) Ber. N 26.71 Gef. N 26.50

1-Methyl-3-phenyl-1.2.4-triazol-thiol-(5) (IV): a) Wie IIIa aus Benzoylessigester-[2-methyl-thiosemicarbazon] bei der Behandlung mit alkohol. Natronlauge oder Äthylat in 90-proz. Ausbeute. Schmp. 265–267°.

¹⁹⁾ W. MARCKWALD, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 3106 [1892].

²⁰⁾ I. W. GROTE, J. biol. Chemistry **93**, 25 [1931].

b) Durch 2stdg. Kochen von II mit alkohol. Alkali und nachfolgendem Ansäuern in fast quantitativer Ausbeute. Schmp. 265–267° (aus Propanol-(2)).

$C_9H_9N_3S$ (191.2) Ber. C 56.61 H 4.71 N 22.00 Gef. C 56.70 H 4.65 N 22.30

2,4-Dinitrophenylthioäther²¹⁾, gelbe Kristalle vom Schmp. 172–173°.

$C_{15}H_{11}N_5O_4S$ (357.3) Ber. C 50.42 H 3.10 N 19.61 Gef. C 50.70 H 3.50 N 19.65

1-Phenyl-3-methyl-1,2,4-triazol-thiol-(5) (V): Wie IV a aus Acetessigester-[2-phenyl-thiosemicarbazol] oder Benzoyl- oder Acetylaceton-[2-phenyl-thiosemicarbazol]. Ausb. 92% d. Th.; Schmp. 185–186°.

$C_9H_9N_3S$ (191.2) Ber. C 56.51 H 4.74 N 21.97 Gef. C 56.56 H 4.73 N 21.68

Der Äthylthioäther stellt ein braunes Öl dar.

$C_{11}H_{13}N_3S$ (219.2) Ber. C 60.24 H 5.97 N 19.16 Gef. C 59.70 H 6.50 N 19.20

2,4-Dinitrophenylthioäther²¹⁾, Schmp. 174°.

$C_{15}H_{11}N_5O_4S$ (357.3) Ber. C 50.42 H 3.10 N 19.61 Gef. C 50.34 H 3.07 N 19.37

1,4-Diphenyl-3-methyl-1,2,4-triazol-thion-(5) bildet sich aus Acetessigester-[2,4-diphenyl-thiosemicarbazol] in 90-proz. Ausbeute. Schmp. 134° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{13}N_3S$ (267.3) Ber. C 67.38 H 4.88 N 15.72 S 11.98

Gef. C 66.32 H 4.90 N 15.20 S 12.20

1,3-Dimethyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-thion-(5): Aus Acetessigester-[2-methyl-4-phenyl-thiosemicarbazol] in quantitat. Ausbeute. Schmp. 70°.

$C_{10}H_{11}N_3S$ (205.3) Ber. C 59.02 H 5.40 N 20.17 Gef. C 58.81 H 5.14 N 20.62

4. Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amide

3-Methyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (VI) entsteht aus einem äquimolaren Gemisch von Acetessigaldehyd-dimethylacetal und Thiosemicarbazid-hydrochlorid in wäßriger Lösung unter Eiskühlung im Verlaufe von 2 Stdn. Die Ausbeute ist quantitativ. Aus wenig 80-proz. Ameisensäure umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 130–131°.

$C_5H_7N_3S$ (141.1) Ber. C 42.55 H 4.96 N 29.79 Gef. C 42.65 H 4.78 N 29.50

Beim Erhitzen mit rotem Quecksilberoxyd in wäßriger Lösung zerfällt VI in 3-Methyl-pyrazol und Cyansäure; bei der Einwirkung von Alkalien und Säuren tritt Aufspaltung in 3-Methyl-pyrazol und Rhodanwasserstoff ein.

3,5-Dimethyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (VII): Aus Acetylaceton und Thiosemicarbazid in wäßriger Lösung (20°, 2 Stdn.) nach Zusatz von einigen Tropfen Säure. Ausb. 95% d. Th.; Schmp. 95–97° (aus Ameisensäure).

$C_6H_9N_3S$ (155.2) Ber. C 46.40 H 5.80 N 27.10 Gef. C 46.02 H 5.86 N 26.90

VII läßt sich in der gleichen Weise spalten wie VI.

3-Phenyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (VIII): Durch Aufkochen von Benzoyl-acetaldehyd-dithiosemicarbazol mit 50-proz. Salzsäure. Ausb. 33% der eingesetzten Dithiosemicarbazolmenge. Schmp. 123–124° (aus Ameisensäure).

$C_{10}H_9N_3S$ (203.2) Ber. C 59.10 H 4.44 N 20.70 Gef. C 58.52 H 4.45 N 21.00

[3,5-Dimethyl-pyrazolyl]-n-butylamidin: VII wird mit Quecksilberchlorid und n-Butylamin im Mol.-Verhältnis 1:1:3 in absolut äther. Lösung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen-

²¹⁾ R. W. BOST, J. O. TURNER und R. D. NORTON, J. Amer. chem. Soc. 54, 1985 [1932].

gelassen. Das Amidin stellt ein aromatisch riechendes Öl dar, das sich im Ölpumpenvakuum unzerstört destillieren läßt. n_D^{20} 1.5110.

$C_{10}H_{18}N_4$ (194.1) Ber. C 61.90 H 9.28 N 28.80 Gef. C 61.28 H 9.21 N 28.09

5. Bispyrazolone

0.05 Mol Acetessigester bzw. Propionylessigester-thiosemicarbazon werden in 300 ccm 1-proz. Natronlauge unter Schütteln gelöst und 12 Stdn. mit 500 g 4-proz. Natriumamalgam bei 40° behandelt. Nach dem Ansäuern der Lösung fallen die Bispyrazolone aus, die aus verd. Natronlauge mit verd. Essigsäure umgefällt werden.

4.4'-Bis-[3-methyl-pyrazolon-(5)]: Ausb. 62 % d. Th.; Zers.-P. 308—312°¹¹⁾.

$C_8H_{10}N_4O_2$ (194.2) Ber. C 49.47 H 5.15 Gef. C 49.40 H 5.45

Tetraacetylderivat: Schmp. 128—129°¹¹⁾.

$C_{16}H_{18}N_4O_6$ (362.3) Ber. C 53.03 H 5.00 N 15.46 Gef. C 53.46 H 5.08 N 15.26

4.4'-Bis-[3-äthyl-pyrazolon-(5)]: Ausb. 89 % d. Th.; Zers.-P. 268°.

$C_{10}H_{14}N_4O_2$ (222.3) Ber. C 54.04 H 6.34 Gef. C 53.83 H 6.52

Dihydrochlorid

$C_{10}H_{14}N_4O_2 \cdot 2HCl$ (295.2) Ber. C 40.89 H 5.45 Gef. C 41.30 H 5.50

GÜNTER LOSSE und MANFRED AUGUSTIN

Racematspaltung des DL-Serins¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 31. Oktober 1957)

DL-Serin-benzylester wird mit Dibenzoyl-D-weinsäure über das neutrale Salz in methanolischer Lösung in die optischen Antipoden gespalten. Diese lassen sich ebenso wie die Antipoden der freien Säure in guter Ausbeute optisch rein gewinnen.

Durch Synthesen über Acylamino- oder Phthalimido-malonester sind in neuerer Zeit auch eine Reihe von komplizierteren Aminosäuren wie z. B. Serin, Tyrosin, Tryptophan, Asparaginsäure, Cystein leicht und in größeren Mengen zugänglich geworden. Für die Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren wird deshalb in den meisten Fällen der synthetische Weg mit anschließender Antipodenspaltung größere Bedeutung erlangen als die Isolierung dieser Stoffe aus Naturprodukten. Ein Mangel des synthetischen Verfahrens besteht jedoch noch darin, daß die meisten der bisher ausgeführten chemischen oder enzymatischen Aminosäurespaltungen kostspielig oder zeitraubend sind.

¹⁾ V. Mitteil. über die Racematspaltung von Aminosäureestern; IV. Mitteil.: G. Losse und H. Jeschke, Chem. Ber. 90, 1275 [1957].