

JOACHIM GANTE und WILLY LAUTSCH¹⁾Peptidähnliche Systeme, II²⁾

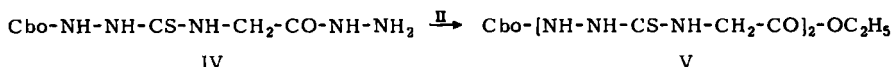
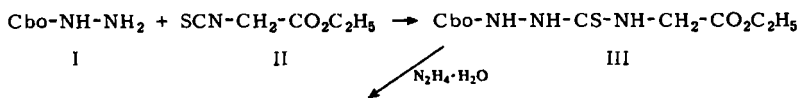
Neuartige Thiosemicarbazino-(4)-essigsäure-Derivate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 9. August 1963)

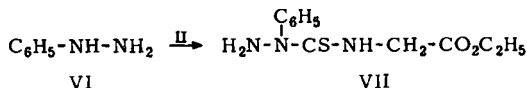
Aus Hydrazinhydrat bzw. Derivaten des Hydrazins und Isothiocyanato-essigsäure-äthylester³⁾ werden Thiosemicarbazino-(4)-essigester dargestellt. Analog wie bei den Oligo-, [semicarbazino-(4)-essigsäuren]^{1,2)} wird eine „Di-[thiosemicarbazino-(4)-essigsäure]“-Kette aufgebaut^{*)}. Es wird über einige Eigenschaften und Reaktionen der neuen Verbindungen berichtet. Außerdem werden IR-Spektren wiedergegeben und diskutiert.

Aus Carbobenzyloxy(Cbo)**)-hydrazin⁴⁾ (I) und Isothiocyanato-essigester (II) wurde [1-Cbo-Thiosemicarbazino-(4)]-essigester (III) erhalten, III in das Hydrazid IV übergeführt und erneut mit II umgesetzt, wobei Cbo-Di-[thiosemicarbazino-essigester] (V) entstand:



Die Ester bildeten sich ohne Lösungsmittel beim Zusammengeben der Ausgangsstoffe in etwa äquimolaren Mengen, wobei Ausbeuten von ca. 70–90% erzielt wurden.

Aus unsubstituiertem Hydrazin (als Hydrat) entstand mit II erstaunlicherweise in fast quantitat. Ausbeute der gewünschte Thiosemicarbazino-essigester, obwohl zu erwarten war, daß auch die zweite Aminogruppe des Hydrazins mit II reagieren würde. Phenylhydrazin (VI) und II lieferten analog [2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester (VII):



Die 2-Stellung des Phenylkerns konnte erstens bewiesen werden durch Reaktion mit Benzaldehyd zum entsprechenden Thiosemicarbazon, was bei einem 1,4-disubstituierten Thiosemicarbazid nicht zu erwarten gewesen wäre (s. M. BUSCH und

^{*)} Exaktere Bezeichnungen wären hier zu unhandlich, vgl. 46. Mittel., vorstehend.

^{**)} Die Cbo-Gruppe dient hier wie in der Peptidchemie als Amino-Schutzgruppe.

1) 47. Mittel. Über Fermentmodelle von W. LAUTSCH und Mitarbb., 46. Mittel. (zugleich I. Mittel. über peptidähnliche Systeme): J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 983 [1964], vorstehend.

2) Aus der Dissertat. J. GANTE, Freie Univ. Berlin 1962.

3) T. B. JOHNSON und A. G. RENFREW, J. Amer. chem. Soc. 47, 242 [1925].

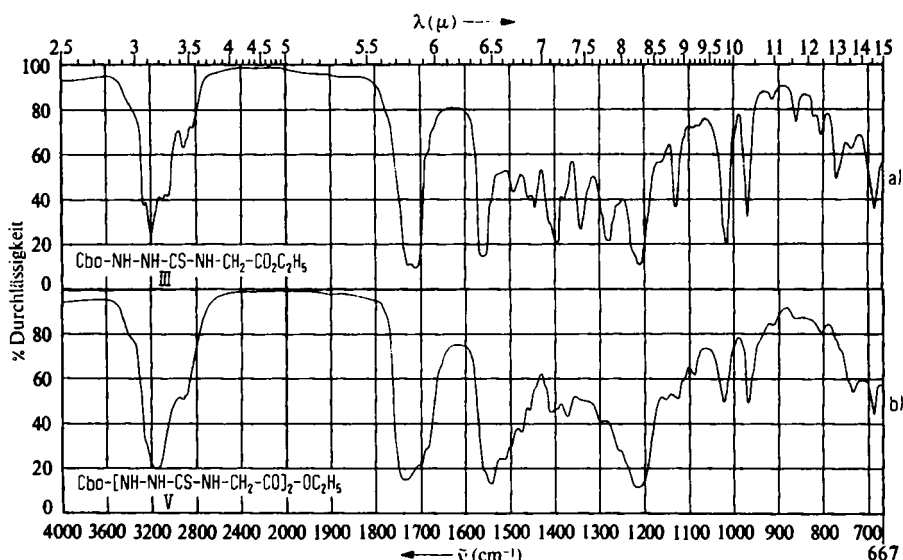
4) H. BÖSHAGEN und J. ULLRICH, Chem. Ber. 92, 1478 [1959].

H. HOLZMANN⁵⁾), und zweitens dadurch, daß beim Erhitzen eine für 2,4-disubstituierte Thiosemicarbazide typische Umlagerung^{5,6)} zum 1,4-Disubstitutionsprodukt, d. h. hier zum [1-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester, eintrat.

Mittels HBr/Eisessig nach D. BEN ISHAI und A. BERGER⁷⁾ (Abspaltung der Cbo-Gruppe) konnte auch aus unserer Verbindung III ohne Schwierigkeiten das Hydrobromid des Thiosemicarbazino-essigesters und mit Triäthylamin der freie Thiosemicarbazino-essigester gewonnen werden *).

Die dargestellten Verbindungen sind farblose, wohlkristallisierte, in Wasser und Äthanol unterschiedlich, in Dimethylformamid gut lösliche Substanzen. Gegenüber ammoniakalischer Silbernitrat- und schwach schwefelsaurer Kaliumpermanganat-Lösung wirken sämtliche Stoffe reduzierend.

Im folgenden seien die IR-Spektren von III und V (Abbild.) sowie deren Bandenzuordnung (Tab.) wiedergegeben:



IR-Spektren von a) Cbo-Thiosemicarbazinoessigester (III) und
b) Cbo-Di-thiosemicarbazinoessigester (V)

Beim Vergleich der beiden Spektren fallen die bei den Semicarbazino-essigsäure-Derivaten¹⁾ beobachteten Phänomene, d. h. vor allem Gröber- und Breiterwerden einzelner Banden mit zunehmender Molekülgröße, noch stärker auf, wofür auch hier vermehrtes Auftreten von Wasserstoffbrücken bei vergrößerter Kettenlänge der Grund sein dürfte. Im Bereich der Amidbande II tritt wahrscheinlich eine weitere Absorption auf, die nach H. M. RANDALL⁸⁾ der $\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ -Gruppierung zuzuschreiben ist. Das

*) Über weitere Umsetzungen unserer Stoffe wird später berichtet werden.

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 320 [1901].

⁶⁾ W. MARCKWALD, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 3098 [1892].

⁷⁾ D. BEN ISHAI und A. BERGER, J. org. Chemistry **17**, 1564 [1952].

⁸⁾ H. M. RANDALL u. a., „Infrared Determination of organic Structures“, D. van Nostrand Co., New York 1949.

Hauptbanden der IR-Spektren von III und V

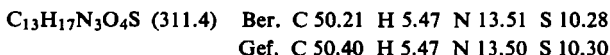
| $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) | III Zuordnung | $\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) | V Zuordnung |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| 3200 | N—H-Valenz | 3150 | N—H-Valenz |
| 2900 | C—H-Valenz | 2925 | C—H-Valenz |
| 1730 | C=O-Valenz (Ester) | 1740 | C=O-Valenz (Ester) |
| 1710 | Amid I | | Amid I |
| 1565 | Amid II N—C=S? | 1550 | Amid II N—C=S? |
| 1280 | C—O-Valenz (Ester) | 1215 | C—O-Valenz (Ester) |
| 1210 | C—O-Valenz (Ester) | | N—N-Valenz? |
| | N—N-Valenz? | 735 } 692 } | CH-Wagging |
| 772 } 690 } | CH-Wagging | | |

Fehlen von S—H-Valenzschwingungsbanden (im Bereich von 2550—2600/cm) bei beiden Spektren läßt den Schluß zu, daß in der Thiosemicarbazino-essigsäure-Kette der Schwefel in der Thion-Form und nicht in der „enolisierten“ Mercapto-Form vorliegt.

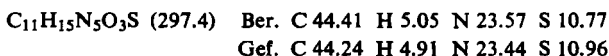
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen (NaCl-Prisma) aufgenommen (KBr-Preßlinge, 2,7—2,8 mg Substanz/700 mg KBr).

[1-Cbo-Thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester (III): 25,2 g (151 mMol) I⁴) wurden unter guter Durchmischung mit 20,5 ccm (162 mMol) II übergossen. Das Gemisch erwärmte sich stark und wurde allmählich fest. Es wurde nach gründlichem Verreiben und vollständigem Erkalten aus 150 ccm Äthanol umkristallisiert, nach mehreren Stdn. abfiltriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 42,5 g (90% d. Th.), Schmp. 142—144° (Sintern bei 138°).



[1-Cbo-Thiosemicarbazino-(4)]-acethydrizid (IV): 5 g (16,1 mMol) III wurden unter Erhitzen in 15 ccm Methanol gelöst und in der Siedehitze unter Umschütteln mit 0,83 ccm (17,2 mMol) Hydrazinhydrat (100-proz.) versetzt. Nach 48 Stdn. bei Raumtemperatur wurde abfiltriert, je 3 mal mit Methanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 4 g (83% d. Th.), Schmelzbereich 86—96° (Sintern 82°). Nach längerem Stehenlassen, Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (1:2) und Trocknen über P₂O₅ i. Vak. zeigte die Substanz überraschend einen Schmp. von 167—169° (Zers.).



Cbo-Di-thiosemicarbazinoessigsäure-äthylester (V): 3,5 g (11,8 mMol) IV wurden mit 1,6 ccm (12,6 mMol) II innig verrührt. Danach wurde im Wasserbad ca. 5 Min. auf 100° erhitzt, wobei die Reaktion stattfand. Nach gutem Verreiben wurde aus 150 ccm Äthanol/Wasser (4:1) umkristallisiert, nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur filtriert, 3 mal mit Äthanol/

Wasser (4:1) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 3.55 g (68% d. Th.), Schmp. 172–174° (Zers.). Erneut aus Äthanol/Wasser (4:1) umkristallisiert, Schmp. 174 bis 175° (Sintern bei 171°).

$C_{16}H_{22}N_6O_5S_2$ (442.6) Ber. C 43.44 H 4.98 N 19.01 S 14.38
Gef. C 43.38 H 4.95 N 19.18 S 14.49

Thiosemicarbazino-(4)-essigsäure-äthylester

a) Zu einem eisgekühlten Gemisch aus 2 ccm (41.2 mMol) *Hydrazinhydrat* (100-proz.) und 40 ccm techn. absol. Äthanol wurden unter starkem Rühren innerhalb von 10 Min. 5.2 ccm (41.2 mMol) *II* getropft. Schon während der Zugabe begann der *Thiosemicarbazino-essigester* auszufallen. Es wurde noch 10 Min. unter Kühlung und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt, danach wieder abgekühlt, abgesaugt, je 3 mal mit eiskaltem Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Farblose Blättchen, Ausb. 6.55 g (90% d. Th.), Schmp. 171° (Zers., Sintern bei 165°).

b) Zu 0.8 g (3.1 mMol) in 15 ccm techn. absol. Äthanol gelöstem *Thiosemicarbazino-essigester-hydrobromid* (s. unten) wurden unter Rühren 0.86 ccm *Triäthylamin* (6.2 mMol) gegeben. Der *Thiosemicarbazino-essigester* fiel sofort aus. Nach Kühlung im Eisbad wurde abfiltriert, je 3 mal mit eiskaltem Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über NaOH getrocknet. Farblose Blättchen, Ausb. 0.55 g (100% d. Th.), Schmp. 165° (Zers., Sintern 152°). Aus techn. absol. Äthanol Schmp. 171° (Zers., Sintern bei 165°). Misch-Schmp. der Substanzen aus a) und b) ohne Depression.

$C_5H_{11}N_3O_2S$ (177.3) Ber. C 33.91 H 6.22 N 23.80 S 18.10
Gef. C 33.75 H 6.25 N 23.62 S 18.10

[2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester (*VII*): Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.71 ccm (27.4 mMol) *VI* in 30 ccm techn. absol. Äthanol wurden unter starkem Rühren innerhalb von 8 Min. 3.48 ccm (27.6 mMol) *II* getropft und mit 5 ccm Äthanol nachgespült. Es wurde noch 3 Min. unter Eiskühlung sowie 10 Min. bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei farblose Blättchen ausfielen, die (unter nochmaliger Kühlung) filtriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet wurden. Ausb. 4.66 g (67% d. Th.), Schmelzbereich 87–93°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig techn. absol. Äthanol und Trocknen über $CaCl_2$ Ausb. 3.4 g (49% d. Th.), Schmp. 98–100°.

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ (253.4) Ber. C 52.20 H 5.92 N 16.61 S 12.63
Gef. C 52.83 H 6.00 N 16.68 S 12.41

[1-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester: 0.5 g *VII* wurden im Ölbad zunächst $\frac{1}{2}$ Stde. auf ca. 100° erhitzt, sodann langsam auf 155° gebracht und 10 Min. bei dieser Temperatur belassen. Das etwas gelb gefärbte flüssige Umwandlungsprodukt erstarrte beim Abkühlen. Aus techn. absol. Äthanol kleine farblose Blättchen, die je 3 mal mit techn. absol. Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet wurden. Ausb. 0.2 g (40% d. Th.), Schmp. 148–149°.

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ (253.4) Ber. C 52.20 H 5.92 N 16.61 S 12.63
Gef. C 52.47 H 6.00 N 16.87 S 12.16

[1-Benzyliden-2-phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester: 0.891 g (2.61 mMol) *VII* und 0.36 ccm (2.61 mMol) *Benzaldehyd* wurden gut vermischt und im Wasserbad 30 bis 40 Min. unter zeitweiligem Schütteln auf 100° erhitzt. (Durch das entstandene Wasser trat eine Trübung auf, welche jedoch bald wieder verschwand.) Danach wurde das Reaktionsgemisch unter Erhitzen in 3 ccm techn. absol. Äthanol gelöst und nach Abkühlen auf 0° (Ausfallen eines Öls) über Nacht im Eisschrank stehengelassen, wobei die fast farblose

Benzylidenverbindung würfelförmig auskristallisierte. Sie wurde kalt abfiltriert, 3 mal mit ciskaltem techn. absol. Äthanol gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.945 g (79% d. Th.), Schmp. 105–107°. Aus 4 ccm techn. absol. Äthanol und Trocknen über P_2O_5 Ausb. 0.743 g (62% d. Th.), Schmp. 107–108°.

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$ (341.5) Ber. C 63.37 H 5.57 N 12.32 S 9.39
Gef. C 63.25 H 5.59 N 12.59 S 9.23

Thiosemicarbazino-(4)-essigsäure-äthylester-hydrobromid: 10.0 g (32.1 mMol) III wurden mit 130 ccm 2n HBr/Eisessig übergossen und unter Schütteln vollständig gelöst (P_2O_5 -Rohr). Nach ca. 30 Min. begann das *Hydrobromid* auszukristallisieren. Zur vollständigen Abscheidung wurden 2 Stdn. später 130 ccm absol. Äther zugegeben. Es wurde 1 Stde. im Eisbad gekühlt, rasch über eine Glasfritte filtriert, 5 mal mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. über NaOH getrocknet. Ausb. 4.52 g (54% d. Th.). Schmp. 174–175° (Zers.).

$C_5H_{11}N_3O_2S \cdot HBr$ (258.2) Ber. Br 30.98 Gef. Br 30.45
