

- [7] a) *H. E. O'Neal & S. W. Benson*, J. phys. Chemistry **71**, 2903 (1967).
 b) *S. W. Benson & H. E. O'Neal*, NSRDS-NBS 21 National Bureau of Standards, 'Kinetic Data on Gas Phase Unimolecular Reactions', 1970.
- [8] a) *H. Kessler & D. Leibfritz*, Chem. Ber. **104**, 2143 (1971);
 b) *G. J. Karabatsos & S. S. Lande*, Tetrahedron **24**, 3907 (1968);
 c) *D. Y. Curtin, E. J. Grubbs & C. G. McCarty*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 2775 (1966).
- [9] *F. Kerek & G. Ostrogovich*, J. chem. Soc. B, **1971**, 541.
- [10] The π -bond energy is calculated from the heats of hydrogenation of the $-\text{C}=\text{N}$ -bond [11] as described in [1a].
- [11] a) *A. F. Bedford, P. B. Edmondson & C. T. Mortimer*, J. chem. Soc. **1962**, 2927;
 b) *L. M. Jackman & D. I. Packham*, Proc. chem. Soc. **1957**, 349.
- [12] *H. M. Frey & R. J. Ellis*, J. chem. Soc. **1965**, 4777.
- [13] *K. W. Lewis & H. Steiner*, J. chem. Soc. **1964**, 3080.
- [14] a) *S. W. Benson & R. Shaw*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5351 (1967);
 b) *D. G. L. James & R. D. Suart*, J. phys. Chemistry **69**, 2362 (1965).
- [15] *V. N. Kondratiev*, NSRDS-COM-72-10014, National Bureau of Standards, 'Rate Constants of Gas Phase Reactions', 1972.
- [16] *R. B. Cundall*, in Prog. React. Kinetics **2**, 165 (1964).
- [17] *K. W. Egger & P. Vitins*, Int. J. Chem. Kin. **1973**, submitted.
- [18] *Z. B. Alfassi, S. W. Benson & D. M. Golden*, J. Amer. chem. Soc. **95**, 4784 (1973).

4. Alkylierung der 3-Acyl-thio- und -dithio-carbazinester-Gruppierung $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}-\text{YR}$

von Kurt Rüfenacht

CIBA-GEIGY AG, Division Agrarchemie, CH-4002 Basel, Schweiz

(24. X. 73)

Summary. 3-Benzoyl-thiocarbazic acid O-methyl ester **7a** and 3-benzoyl-dithiocarbazic acid methyl ester **7b** are methylated, in presence of alkali, at the SH group of **1a**, the ene-thiol tautomer of **1**, to give the 3-benzoyl-isothiocarbazic acid O, S-dimethyl ester **8a** and the 3-benzoyl-isodithiocarbazic acid dimethyl ester **8b** resp., which clearly differ from the N-methylated compounds **11a** and **12a** or **11b** and **12b** prepared from the two N-methyl benzohydrazides **9** and **10** resp. (melting points, thin-layer chromatography and NMR. spectra).

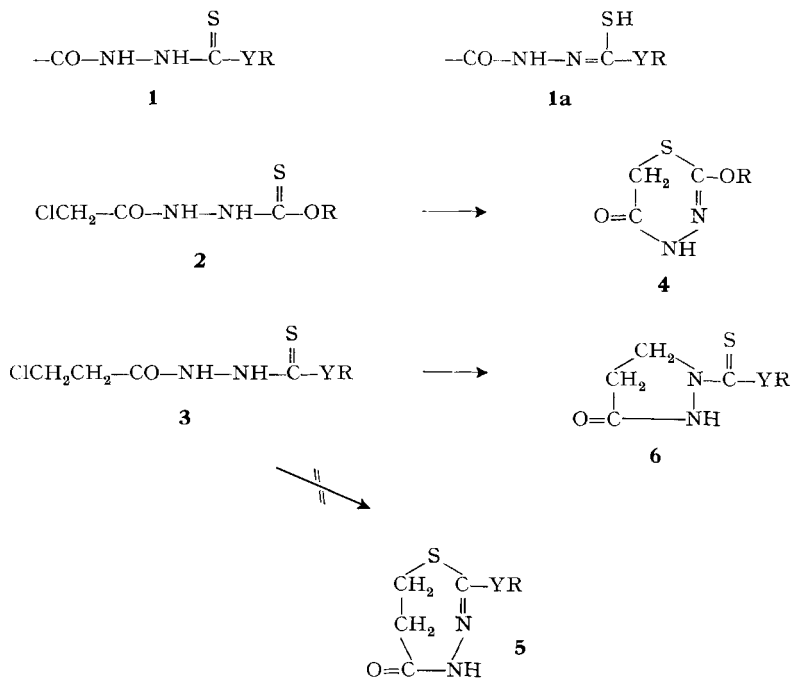
The previously reported [1] ring closure of 3-(ω -chloroalkanoyl)-thiocarbazic acid O-alkyl esters and -dithiocarbazic acid alkyl esters can be interpreted as an intramolecular auto-alkylation of $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}-\text{YR}$: the 3-(chloroacetyl)-compounds **2** are *S*-alkylated (ene-thiol form) to the six-membered thiadiazinones **4**, but the 3-(3-chloropropionyl)-compounds **3** are *N*-alkylated to the pyrazolidinones **6**, the five-membered ring being preferred in the latter case to the seven-membered ring **5** which would be formed by S-alkylation. Hence the position of alkylating attack depends on the size of the ring to be formed.

As a consequence, starting from 3-(4-chlorobutyryl) compounds **13**, an alternative between the two N-alkylation products **14** (five-membered ring) and **15** (six-membered ring) would be expected. On the contrary however, a combination of 1,3,4-thiadiazole ring closure and chlorine elimination predominates, giving the 5-(3-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazoles **16**. This reaction may proceed *via* the butyrolactone intermediates **18** and could therefore be interpreted as *O*-alkylation followed by rearrangement.

Bei den kürzlich beschriebenen Ringschlüssen [1] von 3-Chloroacetyl-thiocarbazin-säure-O-alkylestern **2** und von 3-(3-Chlorpropionyl)-thiocarbazinsäure-O-alkyl- und -dithiocarbazinsäure-alkylestern **3** (Y = O, S) mit Alkali handelt es sich um intra-

molekulare Selbstalkylierungen der 3-Acyl-thio- und -dithio-carbazinester-Gruppierung **1** (Y = O, S). Im Falle von **2** fand eine *S*-Alkylierung der En-thiol-Form **1a** zu den Thiadiazinonen **4** statt, im Falle **3** dagegen bildeten sich statt der erwarteten homologen Tetrahydro-thiadiazepinone **5** unter *N*-Alkylierung in 2-Stellung die Pyrazolidinon-Derivate **6**. Offensichtlich hängt also der Angriffsort der Alkylierung von der Bildung des energetisch günstigsten Ringes ab.

Schema 1

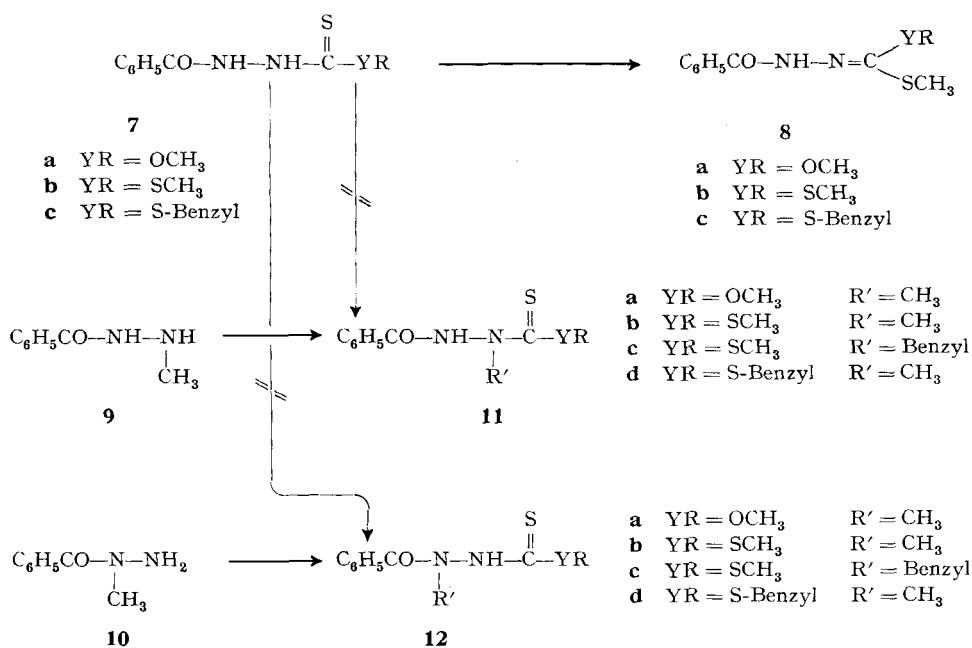


Deshalb interessierte zunächst die einfache Alkylierung von **1** ohne steuernden Einfluss eines Ringschlusses. Bereits *Busch* [2] hat Produkte, die er durch Alkylieren von 3-Benzoyl-dithiocarbazinsäureestern **7** (Y = S) gewann, als *S*-Alkyl-Derivate **8** (Y = S) formuliert und als «Benzoylhydrazone von Dithiokohlensäureestern» bezeichnet. Zusammen mit *Starke* [3] erhielt er durch Benzylieren des Methylrestes **7b** und durch Methylieren des Benzylesters **7c** allerdings zwei verschiedene Verbindungen; hätte das Alkylierungsprodukt die Struktur **8**, müsste in beiden Fällen dasselbe Produkt entstehen. *Busch & Starke* betrachteten die zwei verschiedenen Körper als *syn-anti*-Isomere der Verbindung **8c**, also als strukturell identisch. Da sie aber auch die beiden am Stickstoffatom in 2-Stellung und am Schwefelatom vertauscht alkylierten Ester **11c** und **11d** oder sogar die am Stickstoffatom in 3-Stellung alkylierten Produkte **12c** und **12d** sein könnten, schien eine Überprüfung gerechtfertigt.

Tatsächlich unterscheiden sich nun die durch Umsetzung von 3-Benzoyl-thiocarbazinsäure-O-methylester (**7a**) und von 3-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-methylester (**7b**) mit Methyljodid oder Dimethylsulfat in Gegenwart von Alkali erhaltenen

Methylierungsprodukte nach Schmelzpunkt, Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum von den aus Benzoyl-2-methylhydrazin (**9**) und aus Benzoyl-1-methylhydrazin (**10**) durch Anbau der Thio- und Dithio-carbonester-Gruppierung hergestellten N-methylierten Produkte **11a** und **12a** bzw. **11b** und **12b**, und sind demnach, in Übereinstimmung mit *Busch*, die S-Methyl-Derivate **8a** und **8b**, die hier, in Anlehnung an die Nomenklatur von Isothioharnstoffen und Isothiosemicarbaziden, als 3-Benzoyl-isothiocarbazinsäure-O,S-dimethylester bzw. 3-Benzoyl-isodithiocarbazinsäure-dimethylester bezeichnet werden sollen. Die Rohprodukte enthalten nach dem Dünnschichtchromatogramm Spuren von Verunreinigungen, wovon einzelne als N-Alkylierungsprodukte betrachtet werden können. Tabelle 1 fasst die Schmelzpunkte und Rf-Werte, Tabelle 2 die den Strukturen zugeordneten wesentlichen NMR.-Signale der diskutierten Verbindungen zusammen.

Schema 2



Für die intramolekulare Selbstalkylierung war sodann speziell die Reaktion von 3-(4-Chlorbutyryl)-thiocarbazinsäure-O-methylester und -dithiocarbazinsäure-methylester (**13**, Y = O, S) mit Alkali von Interesse: näher als die unwahrscheinliche S-Alkylierung zu einem Achtring schien hier allerdings die Alternative zwischen einer N-Alkylierung am Stickstoffatom in 2-Stellung (analog **3** → **6**) zu Perhydro-3-pyridazinon-Derivaten **14** und einer solchen am Stickstoffatom in 3-Stellung zu 1-Amino-2-pyrrolidinon-Derivaten **15** zu liegen. Die Bildung von 1-Amino-2-pyrrolidinon aus 4-Brombuttersäureester und Hydrazin [5] und die Umsetzung von Perhydro-3-pyridazinon mit Aldehyden unter Ringverengung zu *Schiff*-Basen des 1-Amino-2-pyrrolidinons [6] sprechen auch hier für eine Bevorzugung des Fünfringes.

Tabelle 1. Schmelzpunkte und Rf-Werte (Dünnschichtchromatogramme auf Silicagel mit Essigester) von 3-Benzoyl-thiocarbazinsäure-O-methylester, 3-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-methylester und deren Methyl-Derivaten

	Smp.	Rf-Wert
7a $C_6H_5-CO-NH-NH-CS-OCH_3$	160° (Zers.) [4]	5,0
8a $C_6H_5-CO-NH-N=C \begin{matrix} /OCH_3 \\ /SCH_3 \end{matrix}$	117-118°	3,0 1,5 5,0 6,5
11a $C_6H_5-CO-NH-N \begin{matrix} /CS-OCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	113-114°	6,5
12a $C_6H_5-CO-N \begin{matrix} /NH-CS-OCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	136-137°	6,0
7b $C_6H_5-CO-NH-NH-CS-SCH_3$	168-170° [3]	5,5
8b $C_6H_5-CO-NH-N=C \begin{matrix} /SCH_3 \\ /SCH_3 \end{matrix}$	85-86°	5,5 4,0 7,0
11b $C_6H_5-CO-NH-N \begin{matrix} /CS-SCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	174-175°	7,25
12b $C_6H_5-CO-N \begin{matrix} /NH-CS-SCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	155-157° (Zers.)	6,5

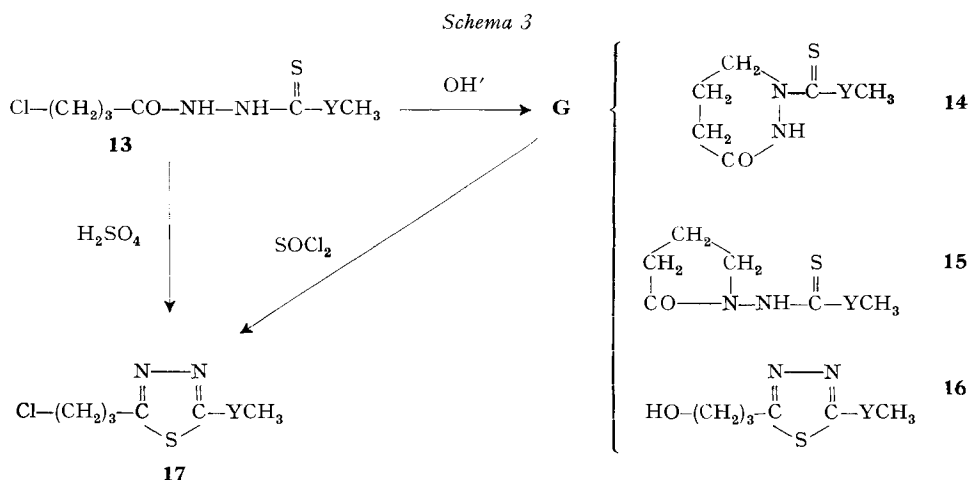
Tabelle 2. Strukturen und zugeordnete NMR.-Signale (δ in ppm, aufgenommen in $(CD_3)_2SO$) von 3-Benzoyl-thiocarbazinsäure-O-methylester, 3-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-methylester und deren Methyl-Derivaten (ohne aromatische NMR.-Signale)

7a $C_6H_5-CO-NH-NH-CS-OCH_3$	$\underbrace{10,98 \quad 4,00}_{10,75 \quad 3,95^a)}_{10,65^a)}$	7b $C_6H_5-CO-NH-NH-CS-SCH_3$	$\underbrace{11,5 \quad 2,62}_{11,05 \quad 2,50^a)}_{10,88^a)}$
8a $C_6H_5-CO-NH-N=C \begin{matrix} /OCH_3 \\ /SCH_3 \end{matrix}$	3,99 2,35 10,45	8b $C_6H_5-CO-NH-N=C \begin{matrix} /SCH_3 \\ /SCH_3 \end{matrix}$	2,51 2,55 10,65
11a $C_6H_5-CO-NH-N \begin{matrix} /CS-OCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	4,05 11,11 3,58 3,38 ^{a)}	11b $C_6H_5-CO-NH-N \begin{matrix} /CS-SCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	2,48 11,55 3,68
12a $C_6H_5-CO-N \begin{matrix} /NH-CS-OCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	3,90 11,35 3,20 3,15 ^{a)}	12b $C_6H_5-CO-N \begin{matrix} /NH-CS-SCH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	2,50 11,95 3,25 3,23 ^{a)}

^{a)} Diese Verdoppelung der Signale könnte von einer Rotations-Isomerie herrühren.

Die Hauptkomponenten der durch Alkalibehandlung von **13** ($Y = O, S$) entstehenden öligen, durch Destillation nicht trennbaren Gemische **G** ($Y = O, S$) sind nun aber überraschend die 5-(3-Hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazole **16** ($Y = O, S$), während die erwarteten **14** und **15** höchstens als Nebenprodukte entstehen.

In den NMR.-Spektren der Gemische **G** ($Y = O, S$) fehlen im Bereich 10–12 ppm NH-Signale oder sind nur bei starker Amplitudenvergrößerung erkennbar; dafür tritt ein undeutliches, flaches OH-Signal bei 4–5 ppm auf. Im Falle $Y = S$ stützt auch das ^{13}C -NMR.-Spektrum die vorherrschende Thiadiazol-Struktur **16**.



Der gezielte Thiadiazol-Ringschluss in konzentrierter Schwefelsäure [7] liefert aus den beiden 3-(4-Chlorbutyryl)-Verbindungen **13** ($Y = O, S$) 2-Methoxy- bzw. 2-Methylthio-5-(3-chlorpropyl)-1,3,4-thiadiazol (**17**, $Y = O, S$). Auch die Behandlung der Gemische **G** mit Thionylchlorid und Pyridin führt zu **17**, im Falle $Y = S$ in 38% Ausbeute unrein isolierbar, im Falle $Y = O$ nur in DC. nachweisbar.

Ein Vergleich der Spektren der Gemische **G** und von **17** ($Y =$ jeweils O, S) belegt das Vorherrschen der Thiadiazole **16** in den Gemischen **G**; im IR.-Spektrum sind

Tabelle 3. Wesentliche IR.-Banden (in cm^{-1}) der Ringschlussprodukte von 3-(ω -Chloralkanoyl)-thiocarbaminsäure-O-methylester und -dithiocarbaminsäure-methylester

Verb.	Lösungs- mittel	IR.-Banden					
4	CH_2Cl_2	3450 (NH)		1670 (Amid)	1625		
6 (YR = OCH_3)	CH_2Cl_2	3300		1730		1530 (CS?)	
6 (YR = SCH_3)	CH_2Cl_2	3300		1725		1500	
G ($Y = O$)	flüssig	3400	2980	1685	1515	1270	1065 975
17 ($Y = O$)	flüssig		2980		1515	1270	975
G ($Y = S$)	flüssig	3400	2940	1700	1435	1375	1070 970
17 ($Y = S$) aus 13	flüssig		2940		1425	1380	1070 970
17 ($Y = S$) aus G ($Y = S$)	flüssig		2940		1425	1375	1070 970

Verbindungen mit CO–NH-Teilstrukturen als Verunreinigungen zu erkennen. In den Tabellen 3–5 sind die wesentlichen IR.-Banden, die $^1\text{H-NMR}$.- und $^{13}\text{C-NMR}$.-Signale zusammengestellt.

Tabelle 4. *NMR-Signale (δ in ppm) der Ringschlussprodukte von 3-(ω -Chloralkanoyl)-thiocarbazinsäure-O-methylester und -dithiocarbazinsäure-methylester*

Verb.	Lösungs- mittel	NMR.-Signale
4	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	10,5 (s, b, NH); 3,45 (s, CH_2); 3,65 (s, OCH_3)
6 (YR = OCH_3)	CDCl_3	11,1 (s, b, NH); 4,25 + 2,85 (je t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,85 (s, OCH_3)
6 (YR = SCH_3)	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	12,3 (s, b, NH); 4,10 + 2,65 (je t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,50 (s, SCH_3)
G (Y = O)	CDCl_3	ca. 5,0 (s, b, OH); 3,65 + 2,05 + 3,05 (t, m, t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,15 (s, OCH_3)
17 (Y = O)	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	3,75 + 2,15 + 3,05 (t, m, t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,10 (s, OCH_3)
G (Y = S)	CDCl_3	^{a)} ; ca. 4,25 (s, b, OH); 3,75 + 2,10 + 3,20 (t, m, t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,78 (s, SCH_3)
17 (Y = S) aus 13	CDCl_3	3,67 + 2,30 + 3,25 (t, m, t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,78 (s, SCH_3)
17 (Y = S) aus G (Y = S)	CDCl_3	3,66 + 2,30 + 3,23 (t, m, t; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,78 (s, SCH_3)

^{a)} Bei 6facher Amplitudenvergrößerung: 11,65 + 11,40 (NH).

Tabelle 5. $^{13}\text{C-NMR}$.-Signale von **G** (Y = S) und von **17** (Y = S)

G (Y = S) mit 16 als Hauptkomponente in C_6D_6					17 (Y = S) in CDCl_3				
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{N}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}-\text{SCH}_3$					$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{N}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}-\text{SCH}_3$				
61,6	27,4	33,1	170,9 167,3	17,3	43,5	27,1	31,6	167,7 166,2	16,7

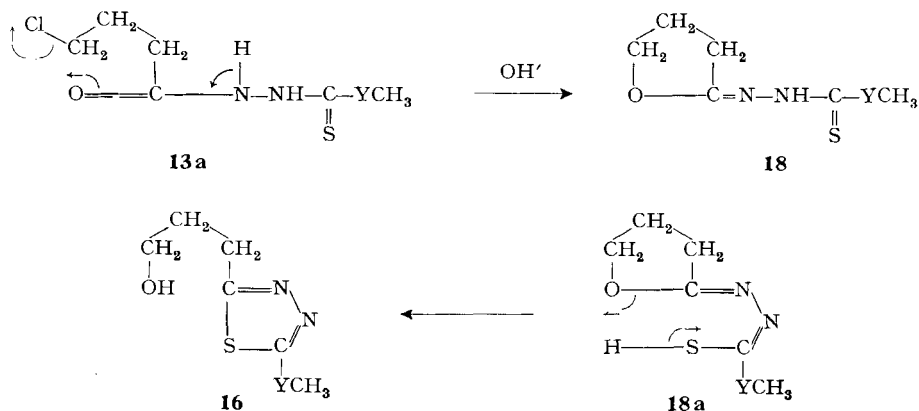
Da 1,3,4-Thiadiazol-Ringschlüsse von 3-Acyl-thio- und -dithio-carbazinsäureestern normalerweise mit wasserabspaltenden Agentien und unter *sauren* Bedingungen eintreten ([7] und dort zitierte Literatur), dürften hier in Wasser und mit *Alkali* nicht voneinander unabhängig eine Chloridverseifung und ein Thiadiazol-Ringschluss, sondern eine Kopplung der beiden Reaktionen ablaufen. Das Lactonisierungsbestreben von Buttersäure-Derivaten mit einer Abgangsgruppe in 4-Stellung legt folgenden Reaktionsverlauf nahe: **13** könnte in der Konformation **13a** mit Alkali zu **18** lactonisiert werden¹⁾ (Chlorid-Ion als Abgangsgruppe) und dieses sich nach Tautomeri-

¹⁾ Die Struktur **18** ist nicht abwegig; die Bildung von Tetrahydrofuran-2-imin-hydrochlorid aus 4-Hydroxybutyronitril + HCl ist bekannt [8] [9]:

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{C}=\text{NH} \cdot \text{HC} \end{array} \quad 1$$

sierung in der Konformation **18a** zu **16** umlagern. Der Selbstalkylierungs-Schritt **13a** → **18** wäre als *O-Alkylierung* aufzufassen.

Schema 4



Mikroanalysen und Spektren stammen aus unsern Abteilungen für Elementaranalyse (Dr. *H. Wagner*) und Spektroskopie (Dr. *H. Fritz*). IR.-Spektren wurden auf *Perkin-Elmer* 157, NMR.-Spektren auf *Varian* T-60, A-60, HA-100 und XL-100 aufgenommen; den Herren Dr. *H. Sauter* und Dr. *T. Winkler* danke ich für spektroskopische Interpretationen und Diskussionen. Herr *H. Brunner* war mir experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die in den Tab. 1–5 enthaltenen Angaben über Rf-Werte der Dünnschichtchromatographie, IR.- und NMR.-Spektren werden hier nicht wiederholt; es sind nur einige zusätzliche DC.-Angaben erwähnt.

1. 3-Benzoyl-isothiocarbazinsäure-O,S-dimethylester (8a) und 3-Benzoyl-isodithiocarbazinsäure-dimethylester (8b). – a) 21 g (0,1 mol) 3-Benzoyl-thiocarbazinsäure-O-methylester [4] wurden in 80 ml 5proz. NaOH (entspr. 0,1 mol) gelöst. Nach Zusatz von 13 g (0,103 mol) Dimethylsulfat erwärmte man kurz auf 90°. Die ölige Abscheidung erstarrte kristallin, wurde abfiltriert, getrocknet und aus Essigester/Petroläther umkristallisiert: 15 g (67%) **8a**, Smp. 115–117°. Mit Methyljodid in Methanol anstelle von Dimethylsulfat in Wasser erhielt man ein Produkt, das nach 1maligem Umkristallisieren bei 104–111°, nach 2maligem bei 116–117° schmolz. Für Mikroanalyse, DC. und Spektren wurde eine Probe zusätzlich aus Essigester umkristallisiert: Smp. 117–118°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	Ber. C 53,55	H 5,40	N 12,49	S 14,30%
(224,29)	Gef. „ 53,44	„ 5,49	„ 12,61	„ 14,32%

b) Aus 22,6 g (0,1 mol) 3-Benzoyl-dithiocarbazinsäure-methylester [3] [4] entstanden analog 18 g (75%) **8b**, Smp. 84–86°; Analysenprobe: Smp. 85–86°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$	Ber. C 49,97	H 5,03	N 11,65	S 26,69%
(240,35)	Gef. „ 49,88	„ 5,13	„ 11,77	„ 26,95%

2. 3-Benzoyl-2-methyl- und -3-methyl-thiocarbazinsäure-O-methylester (11a bzw. 12a). – Methode nach *Holmberg* [10] und *Wangel* [11]:

a) Eine Lösung von 5 g (0,053 mol) Chloressigsäure in 10 ml Wasser wurde mit 3,5 g (0,033 mol) Na_2CO_3 in 15 ml Wasser bei 0° neutralisiert und zu einer Lösung von 8 g (0,055 mol) K-Methylxanthogenat in 15 ml Wasser getropft. Nach 2 Std. fügte man 7,5 g (0,05 mol) Benzoyl-2-methylhydrazin [12] zu. Die kristalline Fällung wurde nach 4 Std. abfiltriert, getrocknet und aus Essig-

ester/Petroläther umkristallisiert: 7 g (64%) **11a**, Smp. 113-114°. Misch-Smp. mit **8a** (Smp. 117-118°): 85°.

$C_{10}H_{12}N_2O_2S$	Ber. C 53,55	H 5,40	N 12,49	S 14,30%
(224,29)	Gef. ,, 53,45	,, 5,49	,, 12,69	,, 14,35%

b) Aus rohem, öligem Benzoyl-1-methyl-hydrazin [13] erhielt man analog 3,5 g (32%) **12a**, Smp. 136-137°.

Gef. C 53,50	H 5,50	N 12,67	S 14,26%
--------------	--------	---------	----------

3. 3-Benzoyl-2-methyl- und -3-methyl-dithiocarbazinsäure-methylester (11b bzw. 12b). - Methode nach Busch & Starke [3]:

a) Zu einer Lösung von 6 g (0,107 mol) Kaliumhydroxid und 15 g (0,1 mol) Benzoyl-2-methyl-hydrazin [12] in 100 ml Methanol tropfte man 10 g (0,13 mol) Schwefelkohlenstoff und nach 2 Std. 17 g (0,12 mol) Methyljodid. Nach 1 Std. wurden 100 ml Wasser zugegeben, die Fällung abfiltriert, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert: 14 g (58%) **11b**, Smp. 174-175°.

$C_{10}H_{12}N_2OS_2$	Ber. C 49,97	H 5,03	N 11,65	S 26,69%
(240,35)	Gef. ,, 49,95	,, 5,23	,, 11,72	,, 26,77%

b) Aus Benzoyl-1-methyl-hydrazin [13] erhielt man analog 10 g (42%) **12b**, Smp. 155-157° (Zers.).

Gef. C 50,14	H 5,17	N 11,71	S 26,77%
--------------	--------	---------	----------

4. 3-(4-Chlorbutyryl)-thiocarbazinsäure-O-methylester (13, Y = O) und -dithiocarbazinsäure-methylester (13, Y = S). - a) Eine warm bereitete Lösung von 106 g (1 mol) Thiocarbazinsäure-O-methylester [14] [15] in 250 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 175 g (1,28 mol) krist. Na-Acetat in 250 ml Wasser versetzt. Bei 5-15° tropfte man unter starkem Rühren 141 g (1 mol) 4-Chlorbutyrylchlorid zu, rührte 1 Std. bei 10°, versetzte mit 500 ml Wasser, kühlte auf 0°, filtrierte ab und kristallisierte aus 800 ml Methanol/Wasser 1:1 um: 156 g (74%) **13** (Y = O), Smp. 120-121°.

$C_6H_{11}ClN_2O_2S$	Ber. C 34,20	H 5,26	Cl 16,86	N 13,30	S 15,22%
(210,69)	Gef. ,, 34,51	,, 5,31	,, 17,03	,, 13,54	,, 15,16%

b) Aus 132 g (1 mol) Dithiocarbazinsäure-methylester [15] [16] erhielt man analog das 3-(4-Chlorbutyryl)-Derivat **13** (Y = S). Nach Umkristallisieren aus 500 ml Methanol/300 ml Wasser: 186 g (82%), Smp. 96-98°.

$C_6H_{11}ClN_2OS_2$	Ber. C 31,79	H 4,89	Cl 15,65	N 12,36	S 28,29%
(226,76)	Gef. ,, 32,00	,, 5,01	,, 15,80	,, 12,44	,, 28,19%

5. Alkalibehandlung von 13 (Y = O, S), Bildung der Gemische G mit 2-Methoxy- bzw. 2-Methylthio-5-(3-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol (16, Y = O bzw. S) als Hauptkomponente. - 5.1. **G** (Y = O): In eine Lösung von 17 g (0,425 mol) Natriumhydroxid in 320 ml Wasser wurden 84 g (0,4 mol) 3-(4-Chlorbutyryl)-thiocarbazinsäure-O-methylester eingetragen. Man erhitzte kurz auf 90° und liess 1/2 Std. stehen; pH der klaren Lösung ca. 8. Auf Zusatz von 80 g Kochsalz schied sich ein Öl ab. Man schüttelte mit Essigester aus und erhielt nach Trocknen und Eindampfen des Extraktes 56 g (80% bez. auf $C_6H_{10}N_2O_2S$) farbloses Öl; im DC. (Essigester) drei stärkere und zwei schwächere Flecke. Eine bei 150°/0,1 Torr kurzwegdestillierte Probe zeigte im DC. zusätzliche Nebenflecke.

$C_6H_{10}N_2O_2S$	Ber. C 41,35	H 5,73	N 16,08	S 18,40%
(174,23)	Gef. ,, 41,1	,, 6,1	,, 16,1	,, 18,6%

5.2. **G** (Y = S): In eine Lösung von 8,8 g (0,22 mol) Natriumhydroxid in 160 ml Wasser wurden 45,5 g (0,2 mol) 3-(4-Chlorbutyryl)-dithiocarbazinsäure-methylester eingetragen. Man erhitzte auf 90°, worauf bei 90-95° eine exotherme Reaktion unter Ölabscheidung abließ. Nach 1/2 Std. Stehen wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen des Extraktes erhielt man 36 g (94% bez. auf $C_6H_{10}N_2OS_2$) gelbes, leicht trübes Öl; im DC. (Essigester) ein starker und zwei schwächere Flecke. Eine bei 150°/0,02 Torr kurzwegdestillierte Probe verharzte grösstenteils, das Destillat zeigte im DC. zusätzliche Nebenflecke.

$C_6H_{10}N_2OS_2$	Ber. C 37,86	H 5,30	N 14,72	S 33,70%
(190,29)	Gef. ,, 37,70	,, 5,51	,, 14,82	,, 33,53%

6. 2-Methoxy- und 2-Methylthio-5-(3-chlorpropyl)-1,3,4-thiadiazol (17, Y = O bzw. S).

6.1. *2-Methoxy-Verbindung.* - a) *Aus 13* (Y = O) in H_2SO_4 : In 50 ml konz. Schwefelsäure wurden bei 0° unter starkem Rühren 52,6 g (0,25 mol) 3-(4-Chlorbutyryl)-thiocarbazinsäure-O-methylester eingetragen. Nach 1 Std. bei 0° und 1/2 Std. ohne Kühlung wurde die klare Lösung auf 300 g Eis gegossen. Das ausgeschiedene Öl nahm man in Äther auf, wusch die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Sole, trocknete sie und dampfte ein: 34 g blassgelbes Öl. Durch Hochvakuumdestillation erhielt man bei 94–96°/0,04 Torr 25 g (52%) farbloses Öl; im DC. (Essigester) ein starker Fleck (Rf 0,5) und eine Spur einer unpolaren Verunreinigung.

$C_6H_9ClN_2OS$	Ber. C 37,41	H 4,71	Cl 18,41	N 14,55	S 16,64%
(192,67)	Gef. „ 37,52	„ 4,80	„ 17,98	„ 14,85	„ 16,75%

b) *Aus Gemisch G* (Y = O): Zu 56 g (0,32 mol) Gemisch **G** (Y = O) und 27 g (0,34 mol) Pyridin in 350 ml Chloroform tropfte man bei – 5 bis 5° 38 g (0,32 mol) Thionylchlorid, rührte über Nacht bei Raumtemp. und 1 Std. bei 60°. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der braune Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt; man trennte unlösliche Schmier ab, wusch die Ätherphase neutral, trocknete und dampfte ein: 25 g braunschwarzes, mit Kristallen durchsetztes Öl. Kurzwegdestillation einer Probe (120°/0,05 Torr) gab ein gelbes Öl; im DC. (Essigester) zwei starke und zwei schwache Flecke. Der eine Hauptfleck (Rf 0,5) entsprach demjenigen der unter a) beschriebenen Verbindung.

6.2. *2-Methylthio-Verbindung.* - a) *Aus 13* (Y = S) mit H_2SO_4 : In 70 ml konz. Schwefelsäure wurden bei 0° unter starkem Rühren 68 g (0,3 mol) 3-(4-Chlorbutyryl)-dithiocarbazinsäure-methylester eingetragen. Nach 1 1/2 Std. bei 0° und 1/2 Std. ohne Kühlung wurde die klare Lösung auf 420 g Eis gegossen, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die Ätherlösung neutralgewaschen, getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand (59 g) bei 108°/0,001 Torr kurzwegdestilliert: 51 g (81%) blassgelbes Öl; im DC. (Essigester) ein einziger Fleck (Rf 0,6).

$C_6H_9ClN_2S_2$	Ber. C 34,52	H 4,37	Cl 16,99	N 13,41	S 30,74%
(208,74)	Gef. „ 34,56	„ 4,42	„ 17,30	„ 13,69	„ 30,95%

b) *Aus Gemisch G* (Y = S): Zu 36 g (0,19 mol) Gemisch **G** (Y = S) und 16 g (0,203 mol) Pyridin in 200 ml Chloroform tropfte man bei – 5 bis 5° 23 g (0,193 mol) Thionylchlorid, erwärmte 1 Std. auf 60°, dämpfte das Lösungsmittel ab, verteilte den braunen Rückstand zwischen Äther und Wasser, trennte unlösliche Schmier ab, wusch die Ätherphase neutral, trocknete und dampfte ein: 20 g braunes Öl. Kurzwegdestillation bei 125°/0,05 Torr gab 15 g (38% bez. auf $C_6H_9ClN_2S_2$) gelbes Öl; im DC. (Essigester) ein Hauptfleck, der demjenigen der unter a) beschriebenen Verbindung entspricht (Rf 0,6), sowie zwei deutliche und zwei schwache Nebenflecke. Nochmalige Kurzwegdestillation bewirkte nach dem DC. keine weitere Reinigung.

$C_6H_9ClN_2S_2$	Ber. C 34,52	H 4,37	Cl 16,99	N 13,41	S 30,74%
(208,74)	Gef. „ 33,90	„ 4,25	„ 15,72	„ 13,05	„ 32,63%

Der zu niedrige Cl-Gehalt und der entsprechend zu hohe S-Gehalt deuten auf die Anwesenheit chlorfreier Verunreinigungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Rüfenacht, *Helv.* 56, 2186 (1973).
- [2] M. Busch, *J. prakt. Chem.* [2] 93, 25 (1916).
- [3] M. Busch & M. Starke, *J. prakt. Chem.* [2] 93, 49 (1916).
- [4] K. Rüfenacht, *Helv.* 56, 162 (1973).
- [5] G. Pagliarini, G. Cignarella & E. Testa, *Farmaco* (Pavia), *Ed. sci.* 21 (5), 355 (1966); *Chem. Abstr.* 65, 7125f (1966).
- [6] J. Gut, A. Novacek & P. Fiedler, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* 1968, 33(7), 2087; *Chem. Abstr.* 69, 36029e (1968).
- [7] K. Rüfenacht, *Helv.* 55, 1979 (1972).
- [8] K. S. Topchiev & M. L. Kirmalova, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.* 63, 281 (1948); *Chem. Abstr.* 43, 2579f (1949).

- [9] *Hiroyuki Nohira, Yoshihiro Nishikawa, Yoshiaki Furuya & Teruaki Mukaiyama*, Bull. chem. Soc. Japan 38, 897 (1965); Chem. Abstr. 63, 7012b (1965).
- [10] *B. Holmberg*, J. prakt. Chcm. [2] 84, 634 (1911).
- [11] *J. Wangel*, Arkiv Kemi 7, 431 (1950); Chem. Abstr. 44, 6818d (1950).
- [12] *R. F. Meyer*, J. heterocyclic Chemistry 2, 305 (1965).
- [13] *A. Michaelis & E. Hadanck*, Ber. deutsch. chem. Ges. 41, 3285 (1908).
- [14] *K. Rüfenacht*, Helv. 51, 518 (1968).
- [15] *K. Rüfenacht*, Helv. 55, 1178 (1972).
- [16] *M. Busch & M. Starke*, J. prakt. Chem. [2] 93, 59, 60 (1916).

5. Über die absolute Konfiguration der Cantharsäure und des Palasonins¹⁾

von **Martin G. Peter, Günther Snatzke*, Feliksa Snatzke*,
K.N. Nagarajan** und Hans Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

*Abteilung für Chemie der Universität Bochum

**CIBA Research Centre, Bombay

(9. X. 73)

Summary. The absolute configurations of (+)-cantharic acid, a chiral derivative of the achiral insect defensive substance cantharidin (**1**), and of palasonin, a lower homologue of **1** occurring in the plant *Butea frondosa*, were shown to be represented by formulas **2** and **3**, respectively (*scheme 1*). These results were obtained by application of the *Horeau* method (*table 1*) on the (+)-cantharic acid derivatives (+)-**5**, (-)-**7**, and (-)-**11** (*scheme 2*), and the palasonin derivatives (+)-**29** and (+)-**30** (*scheme 4*), as well as by comparison of the chiroptical properties (*tables 2* and *3*) of a number of derivatives, prepared from either cantharic acid or palasonin. – Attempts to incorporate various radioactively labelled precursors into palasonin (**3**), using young and adult plants, have been so far unsuccessful.

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit Studien zur Biosynthese des Cantharidins (**1**) [1], des blasenziehenden Prinzips aus Käfern der Familie der Meloiden, das zuerst von *Robiquet* im Jahre 1810 aus *Lytta vesicatoria* L. (spanische Fliege) isoliert worden war [2], erwies es sich als notwendig, die absolute Konfiguration der aus dem achiralen Cantharidin sich ableitenden rechts- und linksdrehenden Cantharsäuren (**2**) zu ermitteln (*Schema 1*).

Cantharsäure (1,8-Dimethyl-7-oxo-6-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäure) (**2**)²⁾, erstmals von *Piccard* [3] beschrieben, entsteht aus **1** durch Behandlung mit Halogenwasserstoffsäuren [3] [4] oder besser mit Chlorsulfonsäure [5]. Ihre Konstitution geht auf die Arbeiten von *Rudolph* [6] und *Gadamer* [7] zurück; sie stützt sich ferner auf die etablierte Formel **1** [8] des Cantharidins.

¹⁾ II. Mitt. zur Biosynthese des Cantharidins; I. Mitt. siehe [1a].

²⁾ Der Übersichtlichkeit halber werden wir im folgenden für Cantharsäure und deren Derivate, statt der nach den IUPAC-Nomenklaturregeln für den vorstehenden wissenschaftlichen Namen angegebenen Bezifferung diejenige des Cantharidins gemäss Formel **1** verwenden (vgl. Formel **2**, *Schema 1* und ihre Numerierung). Aus demselben Grund werden wir die Abkömmlinge des Palasonins gemäss Formel **3** numerieren.