

Kondensationsprodukte liefern⁴⁾⁷⁾, sind Umsetzungen von Mesoxalester mit aliphatischen Aminen bisher nicht bekannt. Die vorliegenden Untersuchungen ergaben nun, daß aus Mesoxalesterhydrat und überschüssigem primärem, aliphatischem Amin (Methylamin, n-Butylamin, Benzylamin) in Alkohol entsprechende O,N-Halbacetale der Mesoxaldiamide (2-Hydroxy-2-subst.-amino-malonsäurediamide) (III) entstehen, während sekundäre und cycloaliphatische Amine nicht in dieser Weise reagierten.

Die Reaktion der primären Amine erfolgte in der gleichen Weise auch mit wasserfreiem Mesoxalester, dabei entstand jedoch immer etwas subst. Oxalsäurediamid, offensichtlich weil bei der Destillation des Mesoxalesters stets etwas Oxalester gebildet wird⁵⁾.

O,N-Halbacetale sind bisher vorwiegend von Aldehyden dargestellt worden⁶⁾, aber auch ein von der Mesoxalsäure abgeleitetes O,N-Halbacetal ist bereits beschrieben, und zwar der aus äquimolaren Mengen von Mesoxalsäuredimethylester und Anilin in Äther dargestellte 2-Hydroxy-2-anilino-malonsäure-dimethylester⁷⁾.

Der Beweis für die Struktur der Verbindungen III ergibt sich neben den Analysenwerten einmal daraus, daß sie beim Erhitzen im Vakuum über P_2O_5 unter H_2O -Abspaltung in die entsprechenden Azomethine (s. Verbindung IV) übergehen. Andererseits gehen sie beim Behandeln mit Salzsäure in die Mesoxalsäurediamide bzw. deren Hydrate (Verbindungen V) über.

Aus den O,N-Halbacetalen III wurden durch Umsetzung mit Thiosemicarbazid in salzsaurer Lösung in einem Schritt die entsprechenden Mesoxalsäurediamidthiosemicarbazone (I) erhalten. Das unsubstituierte Mesoxaldiamidthiosemicarbazon ließ sich aus dem Reaktionsprodukt zwischen Mesoxalesterhydrat und NH_3 in Alkohol³⁾ mit Thiosemicarbazid gewinnen. Die dargestellten Thiosemicarbazone cyclisieren in alkalischer Lösung nun nicht zu den gewünschten 3-Mercapto-5-amino-as-triazincarbonsäureamiden (II), sondern unter NH_3 - bzw. Aminabspaltung zu 3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäureamiden (VI). Der Beweis für diese Struktur ergab sich durch eine zweite Synthese der Verbindung VIc aus 3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäureäthylester (VII)⁸⁾ mit Benzylamin durch Kochen in Pyridin.

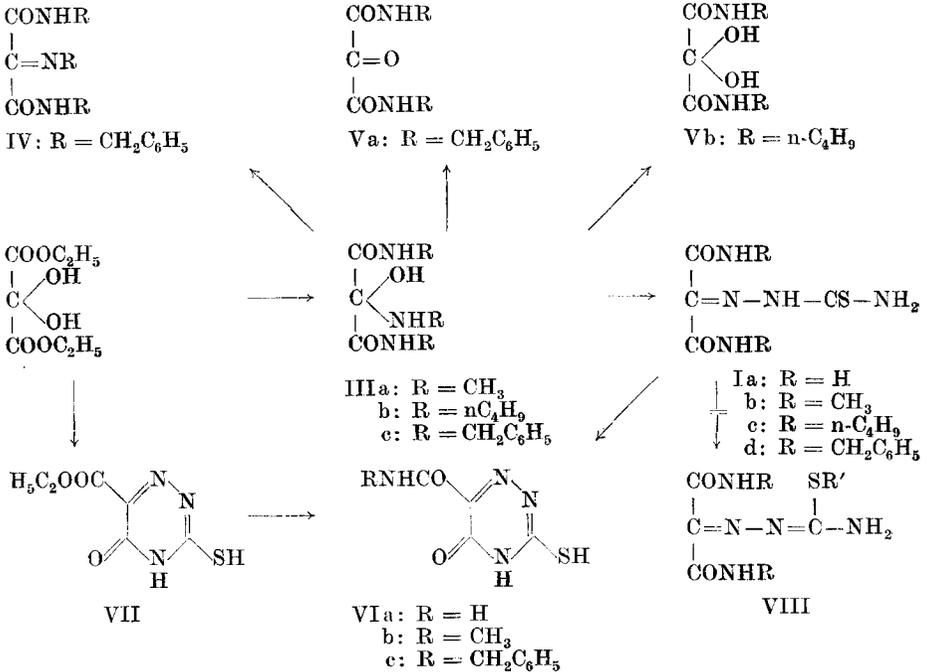
⁴⁾ A. GYOT u. J. MARTINET, Compt. rend. **156**, 1626 (1913).

⁵⁾ R. ANSCHÜTZ u. H. PAULY, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 1304 (1894).

⁶⁾ Methoden der organ. Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd. 11/2, S. 74, Stuttgart 1958.

⁷⁾ R. S. CURTISS u. F. G. C. SPENCER, J. Amer. chem. Soc. **31**, 1057 (1909); Chem. Zbl. **1909** II, 1843.

⁸⁾ C. CRISTESCU u. T. PANAITESCU, Pharmazie **18**, 336 (1963).



Die Darstellung von Mesoxaldiamid-S-alkylisothiosemicarbazonen (VIII) gelang nicht, weder durch Umsetzung der obigen O,N-Halbacetale (III) mit S-Äthylisothiosemicarbazid-hydrobromid noch durch S-Alkylierung von subst. Mesoxaldiamidthiosemicarbazonen. Durch Cyclisierung von VII hätte sich vermutlich eine größere Chance geboten, Verbindungen der Struktur II darzustellen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztischmikroskop „Boëtius“ (korr. Werte) bestimmt.

2-Hydroxy-2-methylamino-malonsäure-bis-methylamid (IIIa)

In eine Lösung von 19,2 g (0,1 Mol) Mesoxalsäurediäthylesterhydrat in 150 ml absolutem Alkohol wird 1 Stunde lang Methylamin eingeleitet. Der ausgefallene dicke, weiße Niederschlag wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 9 g (52% d. Th.). Schmp. 132–133 °C. Die Substanz ist löslich in Wasser.

C₆H₁₃N₃O₃ (175,2) ber.: C 41,14; H 7,48; N 23,99;
 gef.: C 41,45; H 7,59; N 24,42.

Die Substanz wird bei mehrstündigem Erhitzen in der Trockenpistole über P₂O₅ ölig, wobei offensichtlich durch H₂O-Abspaltung das entsprechende Azomethin entsteht (vgl. Verbindung IV).

2-Hydroxy-2-n-butylamino-malonsäure-bis-n-butylamid (IIIb)

Eine Mischung von 8 g Mesoxalsäurediäthylesterhydrat und 11 g n-Butylamin in 50 ml absolutem Alkohol wird 1 Tag im Eisschrank aufbewahrt. Farblose Kristalle (aus Alkohol). Schmp. 114–116 °C. Ausbeute 8 g (60% d. Th.).

$C_{15}H_{31}N_3O_3$ (269,5)	ber.: C 59,73; H 10,37; N 13,94;
	gef.: C 60,21; H 10,53; N 14,06.

2-Hydroxy-2-benzylamino-malonsäure-bis-benzylamid (IIIc)

Die Mischung von 2 g Mesoxalsäurediäthylesterhydrat und 5 g Benzylamin in 30 ml absolutem Alkohol wird 1 Tag im Eisschrank stengelassen. Farblose Kristalle (aus Alkohol). Schmp. 134–136 °C. Ausbeute 2,5 g (60% d. Th.).

$C_{24}H_{25}N_3O_3$ (403,5)	ber.: C 71,44; H 6,25; N 10,42;
	gef.: C 71,10; H 6,16; N 10,46.

Wurde statt des Hydrats der wasserfreie Mesoxalsäurediäthylester eingesetzt, so fiel beim Zusammengeben der Komponenten ein heller Niederschlag von Oxalsäure-bis-benzylamid aus. Schmp. 225–226 °C [Lit. 216 °C⁹⁾]. Misch-Schmp. mit authentischem Material ohne Depression.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,3)	ber.: C 71,62; H 6,02; N 10,44;
	gef.: C 71,69; H 6,08; N 10,47.

Nach Abfiltrieren des Oxal-bis-benzylamids konnte aus dem Filtrat nach eintägigem Stehenlassen Verbindung IIIc isoliert werden.

Mesoxalsäure-bis-n-butylamid-hydrat (Vb)

2 g 2-Hydroxy-2-butylamino-malonsäure-bis-butylamid (IIIb) werden in 10 ml verdünntem HCl kurz aufgeköcht. Nach Abkühlen farblose Kristalle (aus Alkohol/Wasser). Schmp. 116–119 °C.

$C_{11}H_{22}N_2O_4$ (246,3)	ber.: C 53,64; H 9,00; N 11,37;
	gef.: C 53,94; H 8,98; N 11,30.

Mesoxalsäure-bis-benzylamid (Va)

aus 2-Hydroxy-2-benzylamino-malonsäure-bis-benzylamid (IIIc) durch kurzzeitiges Kochen in verdünnter Salzsäure. Farblose Kristalle (aus Alkohol/Wasser). Schmp. 170 bis 172 °C.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (296,3)	ber.: C 68,90; H 5,45; N 9,45;
	gef.: C 68,73; H 5,76; N 9,49.

N-Benzylketimin des Mesoxalsäure-bis-benzylamids (IV)

aus 2-Hydroxy-2-benzylaminomalonsäure-bis-benzylamid (IIIc) durch 5stündiges Erhitzen im Vakuum auf 100° über P₂O₅. Schmp. 45–50 °C.

$C_{24}H_{23}N_3O_2$ (385,5)	ber.: C 74,76; H 6,02; N 10,91;
	gef.: C 74,26; H 5,96; N 10,81.

⁹⁾ J. STRAKOSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 5, 694 (1872).

Mesoxalsäurediamidthiosemicarbazon (Ia)

In eine Lösung von 17,5 g (0,1 Mol) Mesoxalsäurediäthylesterhydrat in 150 ml absolutem Alkohol wird 1 Stunde lang NH_3 eingeleitet und die Mischung dann 1 Tag bei etwa 0°C stehengelassen. Die gebildeten gelblichen Kristalle (offensichtlich Mesoxalsäurediamidhydrat³⁾] ließen sich nicht umkristallisieren. Sie wurden als Rohprodukt mit 9 g (0,1 Mol) Thiosemicarbazid in 250 ml Wasser mit wenig verdünntem HCl 10 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen fiel das Thiosemicarbazon in gelben Kristallen aus, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Ausbeute 10 g (60% d. Th.). Schmp. $> 350^\circ\text{C}$.

$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (189,2) ber.: C 25,39; H 3,73; N 37,02; S 16,95;
gef.: C 25,95; H 3,43; N 37,38; S 17,16.

Mesoxalsäure-bis-methylamid-thiosemicarbazon (Ib)

8 g 2-Hydroxy-2-methylamino-malonsäure-bis-methylamid (IIIa) und 5 g Thiosemicarbazid wurden in 50 ml Wasser und 10 ml 2 n HCl 15 Minuten unter Rückfluß gekocht. Gelbe Nadeln (aus n-Butanol). Ausbeute 7 g (70% d. Th.). Schmp. $244-245^\circ\text{C}$.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (217,3) ber.: C 33,17; H 5,11; N 32,24;
gef.: C 33,63; H 5,33; N 32,29.

Mesoxalsäure-bis-butylamid-thiosemicarbazon (Ic)

Eine Mischung von 1 g 2-Hydroxy-2-butylamino-malonsäure-bis-butylamid (IIIb) und 0,5 g Thiosemicarbazid in 10 ml Alkohol und 2 ml 2 n HCl wird 10 Minuten unter Rückfluß gekocht und anschließend noch etwas mit Wasser verdünnt. Gelbe Kristalle (aus Alkohol). Schmp. $140-145^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (301,4) ber.: N 23,23; S 10,64;
gef.: N 23,17; S 10,80.

Mesoxalsäure-bis-benzylamid-thiosemicarbazon (Id)

Die Mischung von 2 g 2-Hydroxy-2-benzylamino-malonsäure-bis-benzylamid und 1 g Thiosemicarbazid in 10 ml Alkohol und 5 ml 2 n HCl wird 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Blaßgelbe Kristalle (aus Alkohol). Schmp. $199-200^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (369,5) ber.: C 58,51; H 5,19; N 18,95; S 8,69;
gef.: C 58,61; H 5,37; N 19,05; S 8,56.

3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäureamid (VIa)

9 g (0,05 Mol) Mesoxalsäurediamidthiosemicarbazon (Ia) werden in 40 ml 2 n Natronlauge 1 Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird mit HCl angesäuert. Ausbeute 5 g (60% d. Th.). Gelbliche Kristalle (Pyridin/Wasser). Schmp. $> 350^\circ\text{C}$.

$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (172,2) ber.: C 27,90; H 2,34; N 32,55; S 18,62;
gef.: C 28,29; H 2,79; N 32,74; S 18,80.

3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäuremethylamid

Eine Lösung von 3 g Mesoxalsäure-bis-methylamidthiosemicarbazon in 20 ml 2 n Natronlauge wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird mit

HCl angesäuert. Ausbeute 1,5 g (60% d. Th.). Blaßgelbe Kristalle (Pyridin/Wasser (1:4)). Schmp. 333—335 °C.

$C_5H_6N_4O_2S$ (186,2) ber.: C 32,25; H 3,25; N 30,09; S 17,22;
gef.: C 32,72; H 3,53; N 30,15; S 17,69.

3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäurebenzylamid

a) 1,5 g Mesoxalsäure-bis-benzylamid-thiosemicarbazon werden in 10 ml 2 n Natronlauge 1 Tag stehengelassen und anschließend mit HCl angesäuert. Ausbeute 0,8 g (70% d. Th.). Blaßgelbe Kristalle (aus Pyridin/Wasser). Schmp. 274—275 °C.

$C_{11}H_9N_4O_2S$ (261,3) ber.: N 21,45; S 12,27;
gef.: N 21,79; S 12,32.

b) 210 mg 3-Mercapto-5-oxo-dihydro-as-triazincarbonsäure-äthylester^{a)} und 120 mg Benzylamin werden in 3 ml Pyridin 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Schmp. und Misch-Schmp. mit unter a) erhaltener Substanz 272—274 °C.

Für experimentelle Mitarbeit danke ich Fräulein M. LINDEMANN, sowie der Abteilung Organische Analyse (Leiter Dr. W. HERB) unseres Instituts für die Durchführung der Elementaranalysen.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. Juni 1967.