

1733. M. Tišler

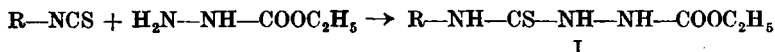
4-substituierte 1-Carbäthoxythiosemicarbazide und ihre Umsetzung in 4-substituierte Thiourazole

6. Mitteilung: Zur Chemie der substituierten Thiosemicarbazide und Thioharnstoffe*)

Aus dem Institut für organische Chemie,
Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Ljubljana (Jugoslavien)

(Eingegangen am 30. Juni 1958)

In Fortsetzung unserer Studien von substituierten Thiosemicarbaziden, besonders in bezug auf ihre tuberkulostatische Wirkung¹⁾²⁾, haben wir eine Reihe von 4-substituierten 1-Carbäthoxythiosemicarbaziden synthetisiert (Tabelle 1). Diese Ester können leicht aus den entsprechenden Isothiocyanaten und Hydrazinmonocarbonsäureäthylester gewonnen werden:



Die Reaktion verläuft an der primären Aminogruppe, was aus der ausbleibenden Reaktion mit Benzaldehyd ersichtlich ist. Bei dem homologen Hydrazinoessigsäureäthylester verläuft die Reaktion jedoch am sekundären Stickstoffatom³⁾. Die Bildung von 4-substituierten 1-Carbäthoxythiosemicarbaziden kann auch durch Einwirkung von Chlorameisensäureäthylester auf 4-substituierte Thiosemicarbazide erfolgen.

Die 4-Phenyl- und 4-p-Tolyl-derivate (I: R: C₆H₅-, p-CH₃-C₆H₄-) sind schon in der Literatur angeführt, jedoch wurden sie auf anderem Wege synthetisiert⁴⁾⁵⁾. So berichten Guha und Dutta⁴⁾, daß der Äthylester der Äthylxanthogenameisensäure, C₂H₅OOC-S-CSOC₂H₅, mit 4-Phenyl- und 4-p-Tolylthiosemicarbazid unter Bildung der entsprechenden 1-Carbonsäureester reagiert, obwohl die Bildung der entsprechenden Monothiocarbonsäureester nicht ausgeschlossen sei. Die von uns auf ähnliche Weise wiederholten Versuche mit 4-p-Tolylthiosemicarbazid ergaben nicht die Substanz mit Schmp. 183–184° C, die von den obengenannten Autoren als 1-Carbäthoxy-4-p-Tolylthiosemicarbazid (I: R: p-CH₃-C₆H₄-) bezeichnet wurde, jedoch eine Substanz mit Schmp. 157° C, die sich als identisch mit der von uns synthetisierten Substanz Nr. 4 erwiesen hat. Offenbar haben die beiden Autoren andere Produkte erhalten als sie angenommen haben; das ist auch evident aus der Einwirkung von Alkalien. Sie behaupten nämlich, daß die Phenylverbindung in verdünnten Alkalien löslich ist und durch verdünnte Säuren wieder zurückgewonnen wird. Unsere Versuche haben jedoch gezeigt, daß dieser Ester

*) 5. Mitteilung: M. Tišler, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291/63, 457 (1958).

¹⁾ M. Tišler, Experientia 12, 261 (1956).

²⁾ M. Tišler, Croat. Chem. Acta 28, 147 (1956).

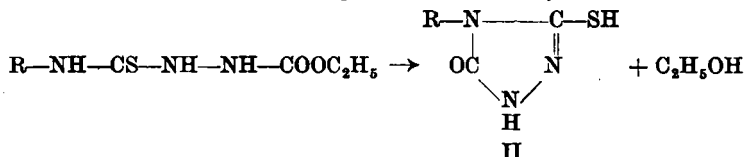
³⁾ W. Traube und E. Hoffa, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 162 (1898).

⁴⁾ P. C. Guha und D. N. Dutta, J. Indian chem. Soc. 6, 65 (1929).

⁵⁾ E. Fromm und E. Nehring, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1370 (1923).

(Nr. 1) schon in der Kälte außergewöhnlich leicht mit verdünnten Alkalien umgesetzt wird und sofort nach der Lösung sich das entsprechende Thiourazol bildet.

Die 4-substituierten 1-Carbäthoxythiosemicarbazide konnten nicht zu den entsprechenden Säuren durch wäßriges Alkali hydrolysiert werden, da dabei sofort Ringschluß stattfindet unter Bildung des Thiourazol-Systems:



In diesem Zusammenhang ist es interessant festzustellen, daß der isomere Ester, hergestellt aus 1-Phenylthiosemicarbazid und Chlorameisensäureäthylester, d. i. $\text{H}_2\text{N}-\text{CS}-\text{NH}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{COOC}_2\text{H}_5$, zur entsprechenden Säure leicht verseifbar ist, die Säure konnte isoliert und wieder esterifiziert werden⁶⁾. Denselben Ringschluß erhielten wir auch unter Einwirkung von konz. Ammoniaklösung auf diese Ester, mit konz. Salzsäure kam es aber zur Spaltung des Moleküls in das entsprechenden Isothiocyanat. Wir haben auch den Einfluß von Hydrazinhydrat studiert und das p-Tolylderivat (Nr. 4), das in äthanolischer Lösung 5 Minuten mit 1 Mol 80%igem Hydrazinhydrat am Rückfluß gekocht wurde, konnten wir unverändert zurückgewinnen.

Bekanntlich können 5-substituierte 3-Mercapto-1,2,4-triazole mittels Ringschluß aus 1-Acylthiosemicarbaziden in Gegenwart von Alkalien⁷⁾⁸⁾ oder durch Schmelze⁹⁾ gewonnen werden. Kürzlich wurde gefunden, daß sie auch bei der Reaktion zwischen Acylisothiocyanaten und Hydrazin resultieren¹⁰⁾. Die Grundsubstanz, Thiourazol oder 3-Mercapto-1,2,4-triazol-5-on, wurde aus 1-Carbäthoxythiosemicarbazid in Gegenwart von Alkalien hergestellt⁵⁾, aber auch neben anderen Produkten bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf 1-Carbaminoylthiosemicarbazid¹¹⁾ erhalten.

Einige 4-substituierte Thiourazole wurden synthetisiert unter Verwendung verschiedener Verfahren. *Guha* und *Sen*¹²⁾ konnten zeigen, daß bei der Reaktion zwischen 4-substituierten Thiosemicarbaziden und Harnstoff vier Typen von Substanzen, darunter auch 4-substituiertes Thiourazol, gebildet werden. Andererseits haben *Arndt* u. Mitarb.¹³⁾ 4-Phenylthiourazol aus 1-Phenylcarbamylothiosemicarbazid oder besser aus 1-Phenylthiocarbamyldithiosemicarbazid hergestellt. Dasselbe Verfahren wurde in letzter Zeit von *Bradsher* u. Mitarb.¹⁴⁾ für die Bereitung einiger neuen Derivate angewendet.

⁶⁾ S. F. Acree, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 618 (1904).

⁷⁾ M. Girard, C. r. 225, 458 (1947).

⁸⁾ G. Shaw und R. N. Warrener, J. chem. Soc. (London) 1958, 153.

⁹⁾ M. Freund, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2483 (1896).

¹⁰⁾ E. Hoggarth, J. chem. Soc. (London) 1949, 1160.

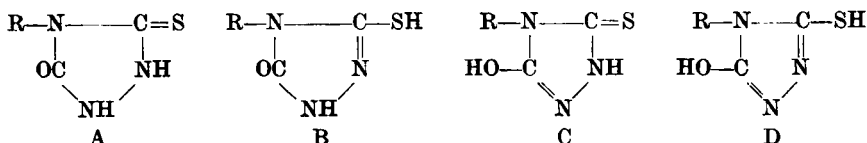
¹¹⁾ M. Freund, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2506 (1896).

¹²⁾ P. C. Guha und P. C. Sen, Quart. J. Indian chem. Soc. 4, 43 (1927).

¹³⁾ F. Arndt, E. Milde und F. Tschenschner, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 341 (1922).

¹⁴⁾ C. K. Bradsher, F. C. Brown und S. T. Webster, J. org. Chem. 23, 618 (1958).

4-substituierte Thiourazole kann man als tautomere Verbindungen im folgenden Sinne formulieren:



So formulierten *Arndt* u. Mitarb.¹³⁾ diese als A, *Fromm* und *Nehring*⁵⁾ aber als D. Die momentane Bildung von Disulfiden bei der Titration von 4-substituierten Thiourazolen in Alkohol mit 0,1 N-Jodlösung schließt die Formulierung A und C aus. Andererseits zeigen die Ultrarotspektren typische Carbonyl-Frequenzen: 4-p-Tolylthiourazol bei 1709 cm⁻¹, sein S-Monomethyläther bei 1695 cm⁻¹ und sein Dimethylderivat (N-Methyl und S-Methyl) bei 1733 cm⁻¹. *Loewe* und *Türgen*¹⁵⁾ studierten die Einwirkung von Diazomethan auf einige einfache und substituierte Thiourazole und haben gefunden, daß sich bei Dimethylderivaten die Methylgruppen an Ringstickstoff und Schwefelatom gebunden befinden. Aus allen diesen Beobachtungen und auf Grund der Ultrarotspektren erscheint die Formulierung B als die zutreffendste.

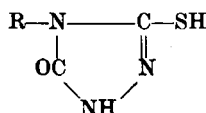
Die 4-substituierten Thiourazole (Tabelle 2) sind sehr stabile Substanzen und können nach längerem Kochen mit konz. Salzsäure oder verdünnten Alkalien unverändert zurückgewonnen werden. Sie bilden leicht Disulfide und können methyliert werden. Die meisten Thiourazole kristallisieren hydratisiert und können wasserfrei durch Trocknen bei 100° C gewonnen werden.

Tabelle 1
4-substituierte 1-Carbäthoxythiosemicarbazide
R—NH—CS—NH—NH—COOC₂H₅

Subst. Nr.	R	Schmp. °C	Summen- formel	Analyse, %N		Umkrist. aus
				Ber.	Gef.	
1	Phenyl-	146 a)	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	17,57	17,77	EtOH: H ₂ O 1:1
2	o-Tolyl-	83—5	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	16,59	16,85	CHCl ₃ /CCl ₄
3	m-Tolyl-	120,5	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	16,59	16,87	CHCl ₃ /CCl ₄
4	p-Tolyl-	157	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	16,59	16,80	CHCl ₃ /CCl ₄
5	o-Methoxyphenyl-	154	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	15,61	15,30	CHCl ₃ /CCl ₄
6	p-Methoxyphenyl-	155—6	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	15,61	15,35	CHCl ₃ /CCl ₄
7	2,3-Dimethylphenyl-	151	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	15,72	15,65	CHCl ₃ /CCl ₄
8	2,4-Dimethylphenyl-	114	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	15,72	16,00	CHCl ₃ /CCl ₄
9	2,5-Dimethylphenyl-	107	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	15,72	15,98	CHCl ₃ /CCl ₄
10	m-Chlorphenyl-	143	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₃ SCl	15,35	15,48	EtOH
11	p-Chlorphenyl-	155	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₃ SCl	15,35	15,55	EtOH
12	p-Bromphenyl-	153	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₃ SBr	13,21	13,40	EtOH
13	Benzyl-	127	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	16,59	16,62	CHCl ₃ /CCl ₄
14	Cyclohexyl-	124	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	17,13	17,16	CHCl ₃ /CCl ₄

a) Lit. ⁵⁾ gibt Schmp. 141° C an.

¹⁵⁾ L. Loewe und M. Türgen, Rev. fac. sci. univ. Istanbul 14A, 227 (1949).

Tabelle 2
4-substituierte Thiourazole

Subst. Nr.	R	Schmp. °C	Summenformel	Analyse, %N		Bemerkung
				Ber.	Gef.	
15	Phenyl-	195	C ₈ H ₇ ON ₃ S	21,76	21,82	a)
16	m-Tolyl-	180	C ₉ H ₇ ON ₃ S	20,28	20,28	b)
17	2,3-Dimethylphenyl-	194	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃ S	19,00	19,12	c)
18	p-Methoxyphenyl-	240	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ S	18,83	18,66	
19	Cyclohexyl-	185—6	C ₈ H ₁₃ ON ₃ S	21,10	21,40	d)
20	Benzyl-	218—9	C ₉ H ₉ ON ₃ S	20,28	20,23	e)
21	m-Chlorphenyl-	205—6	C ₈ H ₆ ON ₃ SCl	18,45	18,52	f)
22	p-Chlorphenyl-	217—8	C ₈ H ₆ ON ₃ SCl	18,45	18,23	
23	p-Bromphenyl-	245—7	C ₈ H ₆ ON ₃ SBr	15,44	15,44	

Substanzen Nr. 15—23 wurden aus Wasser umkristallisiert.

- a) Lit.¹⁴⁾ gibt Schmp. 193,5—195,5° C, Lit.⁵⁾ 193° C, Lit.^{13) 15)} 196° C an. Disulfid: Schmp. 284—286°, Lit.⁵⁾ gibt Schmp. 286° C und Lit.¹³⁾ 284—285° C an.
 b) Disulfid: Schmp. 253—254° C
 c) Disulfid: Schmp. 252—253° C
 d) Disulfid: Schmp. 275—276° C
 e) Lit.¹⁴⁾ gibt Schmp. 216,5—217,5° an.
 f) Disulfid: Schmp. 257° C.

Die in den Tabellen 1 und 2 angeführten Substanzen wurden auch gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv auf dem Nährboden nach *Sula*¹⁶⁾ in vitro getestet, aber keine von diesen Substanzen zeigte eine hemmende Wirkung bei Konzentrationen von 5 und 10 γ /ml.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Koflerschen Heizmikroskops bestimmt.

A. Synthese von 4-substituierten 1-Carbäthoxythiosemicarbaziden

I. Aus Isothiocyanaten und Hydrazinmonocarbonsäureäthylester.

0,01 Mol des entsprechenden Isothiocyanates in 5—10 ccm Äther wurden mit 1,05 g Hydrazinmonocarbonsäureäthylester¹⁷⁾ versetzt und die Lösung 5 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle aus. In einigen Fällen, wo keine Kristallisation stattfand, wurden einige Tropfen Wasser zugesetzt und bis zur beginnenden Kristallisation gerührt. Die zur Umkristallisation verwendeten Lösungsmittel und die Schmelzpunkte der Substanzen sind aus der Tabelle 1 ersichtlich. Die Ausbeuten waren in allen Fällen fast quantitativ.

II. Aus 4-substituierten Thiosemicarbaziden und Chlorameisensäureäthylester

1,67 g 4-Phenylthiosemicarbazid, 0,82 g wasserfreies Natriumacetat und 1,08 g Chlorameisensäureäthylester in 30 ccm Äther wurden auf dem Wasserbade 10 Min. unter Rück-

¹⁶⁾ L. Sula, U.S. Public Health Report 63, 867 (1946).

¹⁷⁾ Organic Syntheses, Coll. Vol. 3, S. 404, J. Wiley, New York 1955.

fluß erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der trockene Rückstand mit wenig Wasser versetzt. Die ausgeschiedene Substanz wurde aus Wasser-Äthanol (1 : 1) umkristallisiert, Schmp. 145—146° C.

Dasselbe Verfahren, angewendet auf 4-p-Tolythiosemicarbazid (1,81 g), ergab den entsprechenden Ester, welcher nach Umkristallisieren bei 157—158° C schmilzt. Beide Substanzen ergaben bei der Mischschmelzpunktbestimmung mit den nach Verfahren I hergestellten entsprechenden Substanzen keine Depression.

III. Reaktion zwischen 4-p-Tolythiosemicarbazid und Äthylester der Äthylxanthogenameisensäure

0,9 g 4-p-Tolythiosemicarbazid wurde innig mit 0,97 g des Äthylesters der Äthylxanthogenameisensäure¹⁸⁾ vermischt, 10 ccm Äthanol zugesetzt und das Gemisch 10 Min. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit der Substanz Nr. 4 157° C.

IV. Reaktion von 1-Carbäthoxy-4-p-Tolythiosemicarbazid mit konz. Salzsäure

1 g des Esters wurde 1 Std. mit 10 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt. In dieser Zeit ging alles in Lösung und am Boden sammelten sich ölige Tropfen. Diese wurden nach beendeter Reaktion getrennt und als p-Tolyliothiocyanat identifiziert.

B. Synthese von 4-substituierten Thiourazolen und Derivaten

I. Synthese von 4-substituierten Thiourazolen aus 4-substituierten 1-Carbäthoxythiosemicarbaziden

Nach dem Verfahren, welches am Beispiel des 4-p-Tolylderivates beschrieben ist, wurden alle Derivate, die in der Tabelle 2 zusammengefaßt sind, synthetisiert.

4-p-Tolythiourazol: 5,06 g 1-Carbäthoxy-4-p-Tolythiosemicarbazid wurden mit 30 ccm einer 10%igen wäßrigen Lösung von Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbade 5 Min. erhitzt, nach Abkühlen mit Salzsäure (1 : 1) angesäuert und der erhaltene Niederschlag aus Wasser unter Zusatz einer kleinen Menge Äthanol umkristallisiert. Das Produkt wurde bei 100° C getrocknet, Schmp. 223—225° C.

$C_9H_9ON_3S$ (207,25)	Ber.: C 52,17	H 4,38	N 20,28
	Gef.: „ 52,30	„ 4,34	„ 20,17

Dieselbe Substanz wurde hergestellt in fast quantitativer Ausbeute bei Erhitzung (5 Min.) von 1-Carbäthoxy-4-p-Tolythiosemicarbazid (1 g) mit konz. Ammoniaklösung (10 ccm) und nach Ansäuerung der gekühlten Lösung.

4-p-Tolythiourazol wurde zum Vergleich auch aus 1-(p-Tolythiocarbamyl)-semicarbazid synthetisiert. Die letztgenannte Substanz war nach dem Verfahren von Arndt und Mitarbeitern¹³⁾ hergestellt und aus viel Äthanol umkristallisiert. Schmp. 222° C.

$C_9H_{11}ON_4S$ (224,28)	Ber.: N 24,99
	Gef.: „ 24,97, 25,06

5,5 g der so hergestellten Substanz wurden mit 15 ccm 2n Natriumhydroxyd 1 Std. refluxiert. Die gekühlte Lösung wurde mit Salzsäure (1 : 1) angesäuert, der Niederschlag gesammelt, mit 50 ccm Ammoniaklösung (1 : 1) versetzt, filtriert und das Filtrat wieder angesäuert.

Der erhaltene Niederschlag wurde aus Wasser unter Zusatz von etwas Äthanol umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit dem oben synthetisierten 4-p-Tolythiourazol 222—224° C. Ausbeute: 82%.

¹⁸⁾ B. Holmberg, J. prakt. Chem. 71, 264 (1905).

II. Bildung von Disulfiden

0,441 g 4-p-Tolythiourazol wurden in 20 ccm Äthanol gelöst und die Lösung mit 0,1 n-Jodlösung titriert. Verbrauch 21,5 ccm (theoret. 21,3 ccm). Nach Verdünnung der Lösung mit ungefähr 70 ccm Wasser erfolgte Ausscheidung des Disulfids, welches aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. 283—284° C.

$C_{15}H_{16}O_2N_2S_2$ (412,49)	Ber.: C 52,43	H 3,91	N 20,38
	Gef.: „ 52,58	„ 4,04	„ 20,13

Alle anderen Disulfide (Tabelle 2) wurden auf dieselbe Weise hergestellt.

III. Bildung von Methylderivaten

Methylierung von 4-p-Tolythiourazol:

a) mit Methyljodid:

Zu einer Lösung von 0,35 g 4-p-Tolythiourazol in Kalilauge, bereitet aus 0,2 g KOH in 5 ccm Wasser, wurden 0,5 g Methyljodid unter Mischung eingetragen. Nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur begann nach ungefähr $\frac{1}{2}$ Std. die Ausscheidung von Kristallen. Diese wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. des so erhaltenen Dimethylderivates (1-Methyl-4-p-tolythiourazol-S-Methyläther): 120° C. Ausbeute: 0,1 g.

$C_{11}H_{13}ON_2S$ (235,30)	Ber.: N 17,86
	Gef.: „ 17,94, 17,96

Das restliche Filtrat wurde mit Salzsäure (1:1) bis pH 3 angesäuert, wobei es zur Ausscheidung des Monomethylderivates kam. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Äthanol hatte die Substanz (4-p-Tolythiourazol S-Methyläther) Schmp. 174 bis 175° C. Ausbeute: 0,23 g.

$C_{10}H_{11}ON_2S$ (221,27)	Ber.: N 19,00
	Gef.: „ 19,07

Herrn Professor Dr. D. Hadži danken wir verbindlichst für die Aufnahme und Interpretation der Ultrarotspektren und Herrn Dr. Podrekar für die Durchführung der tuberkulostatischen Tests.

Anschrift: Dozent Dr. Ing. M. Tišler, Ljubljana, Murnikova 6, Jugoslawien.

1734. M. Rink und H. J. Groebel

6,11-Dimethyl- und 6,11-Diäthyl- α -isospartein

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

Direktor Prof. Dr. K. Winterfeld

(Eingegangen am 3. Juli 1958)

Bei der Einwirkung von Mercuriacetat auf Spartein IV hatten K. Winterfeld und C. Rauch¹⁾ ein kristallines α -Didehydrosparte in I erhalten, dessen Doppelbindungen zwischen C_5-C_6 und $C_{11}-C_{12}$ liegen²⁾.

Es war nun interessant festzustellen, ob die beiden Doppelbindungen von I gleichwertig sind, oder ob ihre Lage einerseits in einem trans-Chinolizidin-AB, andererseits in einem cis-Chinolizidinring CD einen Einfluß auf ihre Reaktionsfähigkeit hat. $C=C$ -Doppelbindungen, die α,β -ständig zum Stickstoff stehen, gehen bei der Salzbildung in eine $C=N$ -Imoniumbindung über²⁾, die sich in ihren Reaktionen wie eine $C=O$ -Bindung verhält, d. h. z. B. ohne weiteres grignardieren läßt. Wenn

¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. 272, 273 (1934).