

4-Hydroxy-3-thiosemicarbazid*

Von

P. Gröbner** und E. Müller

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck, Österreich

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 20. Mai 1974)

4-Hydroxy-3-thiosemicarbazide

The synthesis of 4-hydroxy-3-thiosemicarbazide (**3**) by hydrazinolysis of O-p-chlorophenyl-N-hydroxy-thiocarbamate (**2**) is described. A mechanism for the decomposition of **2** to O-p-chlorophenyl-carbamate (**6**) and sulfur is discussed.

Im Anschluß an unsere Arbeiten über die 4-Hydroxysemicarbazide¹ versuchten wir, das bisher noch nicht beschriebene 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazid (**3**) darzustellen. Nach den gewonnenen Erfahrungen mit den 4-Hydroxysemicarbaziden bot sich die Hydrazinolysen eines N-Hydroxy-thioncarbamidsäureesters als beste Möglichkeit an. Dieses Zwischenprodukt sollte auch durch Aminolyse die Darstellung des unbekannten N-Hydroxy-thioharnstoffes (**5**) ermöglichen.

Der für die Synthese benötigte Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester (**1**) wurde nach *Garmaise*² aus Thiophosgen und p-Chlorphenol gewonnen.

Hydroxylamin·HCl wurde im zweiphasigen System Äther/Kaliumcarbonat/Wasser mit **1** zum N-Hydroxy-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (**2**) umgesetzt.

Der p-Chlorphenylester **2** wurde (gegenüber dem Phenylester) bevorzugt, da er eine größere Kristallisationstendenz erwarten ließ.

Leider gelang die Charakterisierung dieser Verbindung nicht, da sie sich in Substanz schon bei Raumtemperatur unter Schwefelabscheidung heftig zersetzte. Eine äthanolische Lösung von **2** konnte jedoch zu weiteren Umsetzungen herangezogen werden.

* 4-Hydroxysemicarbazide, 2. Mitt.; 1. Mitt.¹.

** Dzt. Institut für Biochemie und Experimentelle Krebsforschung der Universität Innsbruck.

Durch Hydrazinolyse von **2** wurde in guter Ausbeute das 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazid (**3**) erhalten; es ist eine farblose, gut kristallisierende Verbindung, die in Wasser gut, in organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist. **3** zersetzte sich bei Raumtemperatur — vermutlich analog zu dem im folgenden diskutierten Mechanismus — allmählich unter

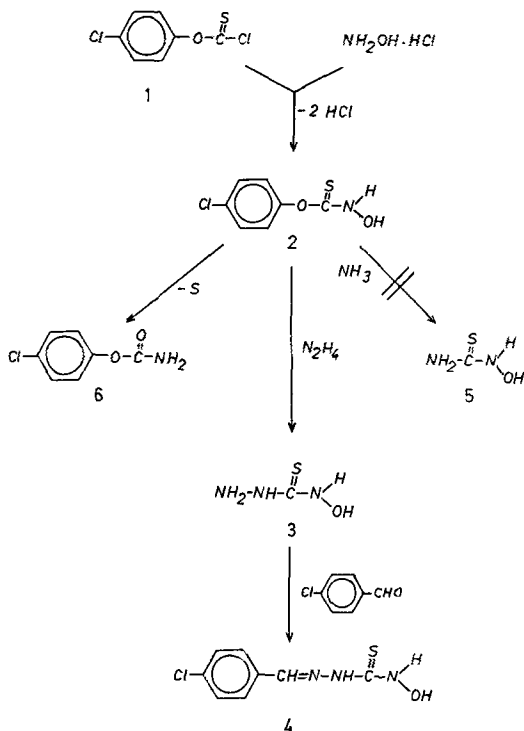


Abb. 1

Schwefelabscheidung. Dennoch gelang es, die Verbindung analysenrein darzustellen.

Als Thiohydroxamsäure zeigt **3** mit FeCl_3 eine rostbraune Färbung, die jedoch rasch durch die Reduktionswirkung der Hydrazingruppe unter N_2 -Entwicklung verblaßt. *Tollens*-Reagens wird schon in der Kälte reduziert.

Bemerkenswert ist, daß **3** in salpetersaurer AgNO_3 -Lösung einen weißen Niederschlag bildet. Es handelt sich hierbei zweifelsohne um einen Silberkomplex, analog jenem, der von *Jensen*³ mit Thiosemicarbazid erhalten wurde.

Zur weiteren Charakterisierung wurde **3** mit p-Chlorbenzaldehyd

zum p-Chlorbenzaldehyd-(4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon (4) kondensiert. 4 zeigt mit FeCl_3 in äthanolischer Lösung eine beständige violette Farbreaktion.

Der Versuch einer Aminolyse von 2 zum N-Hydroxy-thioharnstoff (5) mißlang jedoch; aus allen Ansätzen wurde nur elementarer Schwefel isoliert. Es konnte nicht festgestellt werden, ob sich die Ausgangsverbindung 2 unter diesen Reaktionsbedingungen oder ob sich der gebildete N-Hydroxythioharnstoff (5) analog zu dem im folgenden diskutierten Mechanismus zersetzt.

Diskussion des Mechanismus der Zersetzung von 2

Es war von einigem Interesse, die Zersetzung von 2 näher zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde das als Rohprodukt anfallende 2 in Benzol gelöst und unter Rückfluß erhitzt; der ausgefallene Schwefel wurde von der heißen Lösung abfiltriert und aus dem Filtrat eine farblose, kristalline Substanz isoliert; sie zeigte im Gegensatz zur Ausgangsverbindung keine Farbreaktion mit FeCl_3 und enthielt keinen Schwefel.

Aufmerksam gemacht durch die Beobachtung von *Kjellin*⁴, daß sich 3-Alkyl-1-hydroxy-thioharnstoffe unter Schwefelabscheidung zu N-Alkylharnstoffen zersetzen, vermuteten wir, daß es sich in unserem Fall um den Carbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (6), der von *Martin*⁵ beschrieben ist, handelt.

Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Elementaranalyse bestätigten diese Vermutung.

Folgender Mechanismus kann zur Diskussion gestellt werden:

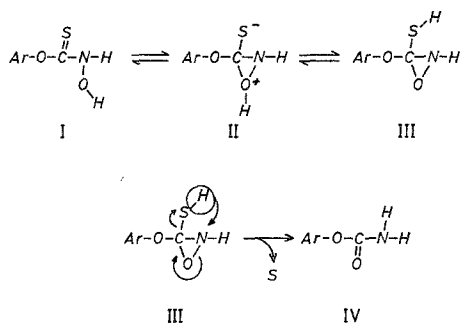


Abb. 2

Die Grundannahme für eine mechanistische Deutung ist eine Ketten—Cyclo-automerismus dieser Thiohydroxamsäure (I—III). Aus III

erfolgt unter Hydridwanderung vom Schwefel zum Stickstoff und cyclischer Elektronenverschiebung die Schwefelabspaltung und Bildung des Carbamidsäureesters IV.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren wurden mit den Geräten Perkin-Elmer „Infracord“ 137 und Hilger & Watts „Infrascan H 900“ aufgenommen. Die Angabe der IR-Daten erfolgt in Wellenzahlen (cm^{-1}).

Versuch 1: N-Hydroxy-thioncarbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (2)

In 200 ml Äther werden 7,7 g Hydroxylamin $\cdot$ HCl und 15 g K_2CO_3 suspendiert. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren gibt man gerade soviel Wasser zu (etwa 3 ml), daß eine breiige Masse entsteht (Entwicklung von CO_2). Unter fortwährend heftigem Rühren wird eine Lösung von 20,7 g Thiochlorameisensäure-O-(p-chlorphenyl)-ester² in 50 ml Äther zugetropft, 2 Std. weitergerührt und anschließend soviel Wasser zugegeben, daß 2 Schichten entstehen. Die wäßr. Phase wird nochmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird vorsichtig im Vak. abdestilliert; der kristalline Rückstand (20,4 g; 100% d. Th.) wird sofort in kaltem Äthanol gelöst, da ansonsten nach einigen Min. heftige Zersetzung eintritt. Aus diesem Grund konnte keine Elementaranalyse durchgeführt und keine physikalischen Konstanten bestimmt werden.

Versuch 2: 4-Hydroxy-3-thiosemicarbazid (3)

Eine Lösung von 20,4 g **2** (Rohprodukt) in 50 ml Äthanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 5,5 g Hydrazin $\cdot$ H_2O (98 bis 100proz.) in 50 ml Äthanol versetzt. Nach 6stdg. Stehen im Eisbad wird abfiltriert, 3mal mit 10 ml Äther gewaschen und vorsichtig aus Methanol umkristallisiert: 5,5 g (51%); Schmp. (Zers.) 114° .

$\text{CH}_5\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 11,22, H 4,70, N 39,22, S 29,95.
Gef. C 11,19, H 4,52, N 40,20, S 30,18.

IR (KBr): 3150 breit, 1620 breit.

Versuch 3: p-Chlorbenzaldehyd-(4-hydroxy-3-thio)-semicarbazon (4)

0,7 g p-Chlorbenzaldehyd und 0,6 g **3** werden in 25 ml Methanol unter Zugabe einiger Tropfen Eisessig 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen auskristallisierte Verbindung ist jedoch mit elementarem Schwefel verunreinigt und muß noch 3mal aus Methanol umkristallisiert werden: 0,3 g (26%); Schmp. (Zers.) 115° .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}$. Ber. C 41,84, H 3,51, Cl 15,43, N 18,30, S 13,96.
Gef. C 41,68, H 3,51, Cl 15,30, N 18,36, S 13,83.

Versuch 4: Erfolgreiche Aminolyse von 2 zum N-Hydroxythioharnstoff (5)

Eine Lösung von 4,1 g **2** (Rohprodukt) in 30 ml Äthanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit 1,2 g 28proz. wäßr. NH_3 versetzt; nach kurzer Zeit scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der als elementarer Schwefel (0,5 g; 78%) identifiziert wurde.

Versuch 5: Thermische Zersetzung von 2 zu Carbamidsäure-(p-chlorphenyl)-ester (6)

4,1 g **2** (Rohprodukt) werden in 50 ml Benzol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; der ausfallende Schwefel wird von der heißen Lösung abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisiert **6** aus. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol: 1,8 g (52%) **6**; Schmp. $160\text{--}165^\circ$ (Schmp.⁵. $161\text{--}162^\circ$).

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2$. Ber. C 49,00, H 3,52, Cl 20,66, N 8,16.

Gef. C 48,99, H 3,56, Cl 20,58, N 8,37.

IR (CHCl_3): 3550, 1730.

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danken wir für die wertvollen Anregungen und Diskussionen.

Der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und die Durchführung der Elementaranalysen verbindlichst.

Literatur

- ¹ P. Gröbner und E. Müller, *Chim. Thér.* **9**, 341 (1974).
- ² D. L. Garmaise, *J. Org. Chem.* **27**, 4509 (1962).
- ³ K. A. Jensen und E. Rancke-Madsen, *Z. anorg. Chem.* **219**, 243 (1934).
- ⁴ C. Kjellin, *Ann. Chem.* **298**, 121 (1897).
- ⁵ D. Martin, *Chem. Ber.* **97**, 2689 (1964).

Dr. P. Gröbner
Institut für Organische
und Pharmazeutische Chemie
Universität Innsbruck
Innrain 52a
A-6020 Innsbruck
Österreich