

Die Reaktionslösung wurde stark alkalisch ausgeäthert und dem Äther die Base mit 2%iger Salzsäure entzogen. Die gelbe salzsaure Lösung, die eine stark blaue Fluoreszenz zeigte, wurde mit Pikrinsäure versetzt. Pikrat-FP. 173° aus Äthanol, Misch-FP. mit Hydrastinin-pikrat 173° (Lit.¹¹) 173°).

Dehydrierung von 1,2-Dihydrokotarnin (XIII) mit Hg-II-ÄDTA

Eine Lösung von 1 g Hydrokotarnin in 2%iger Essigsäure wurde mit einer Lösung von 5,8 g Hg-II-azetat (8 Äquiv.) und 6,8 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure vereinigt und 40' auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit gelb, nach 5' trat schwache Trübung ein, nach 6' begann die Hg-Abscheidung und die Gelbfärbung der Lösung wurde stärker.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlög. für 2 Äquiv.

ber.: 90,5 ml; verbr.: 89,5 ml.

Die Reaktionslösung wurde stark alkalisch ausgeäthert, und die Base dem Äther mit 2%iger Salzsäure entzogen. Die gelbe salzsaure Lösung, die intensiv fluoreszierte, wurde mit Pikrinsäure versetzt. Pikrat-FP. 143° aus Wasser, Misch-FP. mit Kotarnin-pikrat 143°, (Lit.¹²) 143°).

¹¹) H. Decker, Liebigs Ann. Chem. 395, 323 (1913).

¹²) H. Decker und P. Becker, Liebigs Ann. Chem. 395, 331 (1913).

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. Joachim Knabe, Inst. f. Pharmaz. Chem. u. Lebensm.-Chemie d. T. H. Braunschweig.

1801. R. Pohloudek-Fabini und D. Göckeritz

Synthese von 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid und einigen 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazonen

1. Mitteilung: Über organische Rhodanverbindungen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Greifswald

(Eingegangen am 24. April 1959)

In 4-Stellung substituierte Thiosemicarbazide sind auf verschiedenen Wegen zugänglich. So kann z. B. 4-Phenylthiosemicarbazid (IV) vom Anilin ausgehend über Phenylldithiocarbaminat (I), Phenylisothiocyanat (II) oder N,N'-Bisphenyl-thioharnstoff (III) erhalten werden¹).

In den letzten Jahren hat Tišler mehrere in 4-Stellung substituierte Thiosemicarbazide, und zwar 4-Phenylthiosemicarbazid (Fp. 140°)²), 4-(4-Tolyl)-thiosemicarbazid (Fp. 138°)³), 4-(4-Bromphenyl)-thiosemicarbazid (Fp. 185—87°)⁴) und 4-(4-Chlorphenyl)-thiosemicarbazid (Fp. 187—88°)⁵) hergestellt und auf ihre Eignung als Reagentien zur Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen überprüft. Er fand, daß vor allem das 4-(4-Bromphenyl)-thiosemicarbazid gut geeignet

¹) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, IV. Aufl., Stuttgart 1955, Band IX, 867—915.

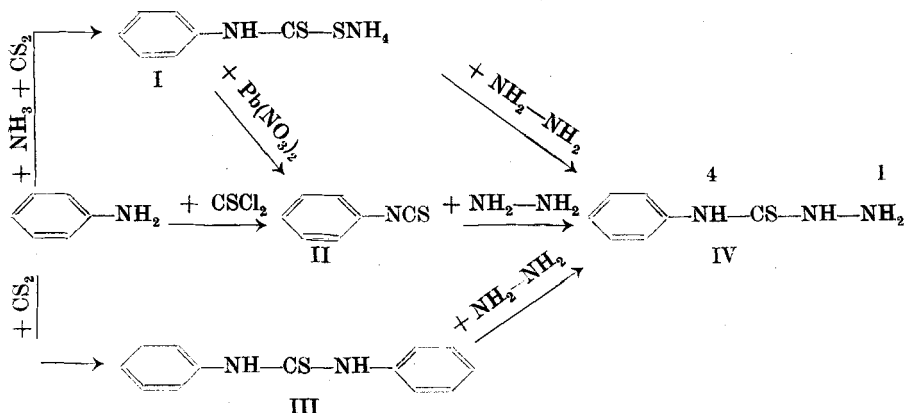
²) M. Tišler, Z. analyt. Chem. 149, 164 (1956).

³) M. Tišler, Z. analyt. Chem. 150, 345 (1956).

⁴) M. Tišler, Z. analyt. Chem. 151, 187 (1956).

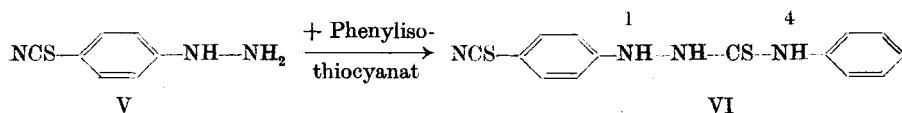
⁵) M. Perpar und M. Tišler, Z. analyt. Chem. 155, 186 (1957).

ist und mit Carbonylverbindungen unter Bildung kristalliner Derivate mit scharfen Schmelzpunkten reagiert. 4-(4-Fluorphenyl)-thiosemicarbazide, die in 1-Stellung verschiedene Substituenten tragen, sind von *Buu-Hoi*⁶⁾ synthetisiert worden.



Aus 4-Arylthiosemicarbaziden hergestellte Thiosemicarbazone sind insofern auch von pharmazeutischem Interesse, als nach bisherigen Untersuchungen bei einigen Vertretern eine dem 4-Acetylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon ähnliche tuberkulostatische Aktivität festgestellt werden konnte⁷⁾.

Von Carbonylreagentien mit Rhodansubstituenten ist das 4-Rhodanphenylhydrazin (V) bekannt. Es wurde von *Horii*⁸⁾ mit einer größeren Zahl von Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Hydrazone und mit Phenylisothiocyanat zum 1-(4-Rhodanphenyl)-4-phenylthiosemicarbazid (VI) umgesetzt.



Das in die Reihe der 4-Arylthiosemicarbazide gehörende 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid (IX) ist unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Versuche, unter den für die Synthese von 4-Bromphenyl-dithiocarbaminat⁹⁾ angegebenen Bedingungen zum 4-Rhodanphenyl-dithiocarbaminat zu gelangen, blieben zunächst erfolglos. Wir erhielten nur mehr oder weniger plastische Massen mit unscharfen Schmelzpunkten. Als Ausgangssubstanz diente 4-Rhodananilin¹⁰⁾¹¹⁾ das, abgesehen von geringfügigen Abänderungen, nach der Vorschrift von *Kauf-*

⁶⁾ N. G. Ph. *Buu-Hoi*, N. D. *Xuong* und D. *Lavit*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 729 (1955).

⁷⁾ M. *Tisler*, Experientia XII, 261 (1956).

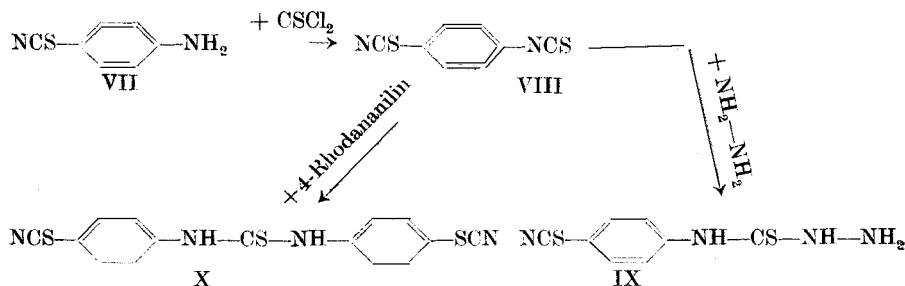
⁸⁾ Z. *Horii*, J. Pharmac. Soc. Japan 55, 880 (1933).

⁹⁾ A. I. *Vogel*, Pract. Organ. Chemistry, London 1957, 644.

¹⁰⁾ I. G. *Farben*, DRP. 48 43 60 (1929).

¹¹⁾ R. *Neu*, Pharmazie 3, 151 (1948).

mann hergestellt wurde. Aussichtsreich war dagegen die Umsetzung von 4-Rhodan-anilin (VII) mit Thiophosgen zum 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat (VIII) analog der Synthese von 4-Chlorphenyl-isothiocyanat¹²⁾.



Nach dem Umkristallisieren erhält man farblose Nadeln mit dem Schmelzpunkt 67°. 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat ist fast unlöslich in Wasser, löslich in Äthanol, leicht löslich in Chloroform. Die Substanz ist nicht sehr stabil. Bei stärkerem Erwärmen der alkoholischen Lösung tritt Verfärbung nach Gelb ein*). Zum Vergleich sind in der Tabelle 1 die Schmelzpunkte einiger Isomere und Halogenphenyl-isothiocyanate aufgeführt. Abgesehen vom 1,4-Dirhodanbenzol und dem 1,4-Diisothiocyanbenzol bewegen sich die übrigen Schmelzpunkte alle zwischen 50° und 70°.

Tabelle 1

Substanz	Fp.
1,4-Dirhodanbenzol	106—108°
1,3-Dirhodanbenzol	54°
1,4-Diisothiocyanbenzol	130—131°
1,3-Diisothiocyanbenzol	59°
1,2-Diisothiocyanbenzol	53°
4-Chlorphenyl-isothiocyanat	47° ¹³⁾
4-Bromphenyl-isothiocyanat	58—59° ¹³⁾
4-Rhodanphenyl-isothiocyanat	67°

Arylisothiocyanate lassen sich mit aromatischen Aminen in disubstituierte Thioharnstoffe überführen. In einer Britischen Patentschrift¹⁴⁾ wird dieser Weg u. a. zur Herstellung von N-(2-Methyl-4-rhodanphenyl)-N'-(4-fluorphenyl)-thioharnstoff benutzt. In Anlehnung an dieses Verfahren konnte aus 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat mit 4-Rhodananilin N,N'-Bis-(4-rhodanphenyl)-thioharnstoff (X) dargestellt werden. Der Schmelzpunkt der schwach gelblichen Kristalle liegt bei 167°. Mit diesem Thioharnstoffderivat haben wir, abgesehen von der Elementaranalyse,

*) Bei der Herstellung von 4-Rhodananilin und 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat ist Vorsicht geboten. Schon geringste Mengen können die Schleimhäute reizen und auf der Haut Juckreiz und Ausschläge verursachen.

¹²⁾ Organic Syntheses, New York 1956, Vol. 1, 165.

¹³⁾ G. Kerk, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 1262 (1955); ref. C. A. 50, 8497 (1956).

¹⁴⁾ Brit. Pat. 772, 159; ref. C. A. 51, 15610 (1957).

die Bestätigung gefunden, daß die bei 67° schmelzende Substanz 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat ist.

Mit Hydrazinhydrat liefert 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat das 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid (IX). Die farblosen nadelförmigen Kristalle schmelzen bei 152°, also in einem ähnlichen Bereich wie die übrigen eingangs erwähnten Arylthiosemicarbazide. 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid ist fast unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und leicht löslich in Dimethylformamid unter Gelbfärbung. Es ist stabiler als das entsprechende Isothiocyanat, erreicht jedoch nicht die Stabilität des 4-(4-Bromphenyl)-thiosemicarbazids.

4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid wurde mit mehreren aliphatischen und aromatischen Aldehyden umgesetzt (Tabelle 2). Die aromatischen Aldehyde reagieren verhältnismäßig schnell, und die 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone fallen bald aus. Die aliphatischen Verbindungen erscheinen erst nach längerem Stehen im Eisschrank oder beim Einengen des Alkohols. Die Ausbeuten bewegen sich zwischen 60% und 90%. Die Derivate vom o-Nitrobenzaldehyd und vom Zimtaldehyd sind gelb gefärbt, die übrigen besitzen einen weißen bis schwach gelben Farbton. Die Schmelzpunkte der kristallinen Substanzen sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Ein abschließendes Urteil über die Eignung von 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid als Carbonylreagens kann noch nicht gefällt werden, doch bietet es

Tabelle 2
4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone

4-(4-Rhodanphenyl)- thiosemicarbazone vom	Fp.	Summenformel Mol.-Gew.	Elementaranalyse	
			N %	S %
Acetaldehyd	163°	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S ₂ 250,3	ber. 22,38 gef. 22,13	ber. 25,62*) gef. 25,73
Propionaldehyd	126°	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ S ₂ 264,4	ber. 21,18 gef. 20,81	ber. 24,26 gef. 24,32
Isobutyraldehyd	137°	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ S ₂ 278,4	ber. 20,12 gef. 20,21	ber. 23,03 gef. 23,08
Benzaldehyd	194°	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ S ₂ 312,4	ber. 17,93 gef. 17,95	ber. 20,53 gef. 20,72
o-Nitrobenzaldehyd	193°	C ₁₆ H ₁₁ N ₆ O ₂ S ₂ 357,4	ber. 19,60 gef. 19,57	ber. 17,95 gef. 17,94
Cuminaldehyd	174°	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S ₂ 354,5	ber. 15,81 gef. 16,04	ber. 18,09 gef. 18,16
Anisaldehyd	189°	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS ₂ 310,2	ber. 16,36 gef. 16,47	ber. 18,73 gef. 18,64
Salicylaldehyd	194°	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ OS ₂ 328,4	ber. 17,06 gef. 16,90	ber. 19,52 gef. 19,44
Zimtaldehyd	171°	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ S ₂ 338,5	ber. 16,56 gef. 16,59	ber. 18,95 gef. 18,79
Hydrozimtaldehyd	112°	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ S ₂ 340,5	ber. 16,46 gef. 16,51	ber. 18,84 gef. 19,10

*) Dem Chemischen Institut der Universität Greifswald danken wir für die Durchführung der Elementaranalysen.

nach unseren bisherigen Erfahrungen keine Vorteile gegenüber dem entsprechenden Bromderivat, betrachtet man die Herstellung und die Stabilität.

Untersuchungen über die bakteriostatischen Eigenschaften der 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone sind im Gange.

Versuchsteil

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroheiztisch „Boetius“ bestimmt.

4-Rhodanilin

Eine Mischung von 93 g Anilin (frisch destilliert) und 240 ml Eisessig wird in eine Suspension von 500 g Natriumrhodanid in 1300 ml Eisessig gegossen. Unter gutem Rühren und Kühlen läßt man 192 g Brom zutropfen (hierbei geht gleichzeitig das noch ungelöste Natriumrhodanid in Lösung). Der entstehende, meist schwach gelb gefärbte Niederschlag wird abgesaugt und in kaltem Wasser gelöst. Durch Filtrieren wird das noch vorhandene unlösliche gelbe Polyrhodan entfernt und das Filtrat unter Umrühren mit Natriumkarbonatlösung versetzt, bis das 4-Rhodananilin vollständig ausgefallen ist. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und zwischen Filtrierpapier abgepreßt. Zum Umkristallisieren wird 4-Rhodananilin in kaltem Methanol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Aus der Lösung scheiden sich farblose nadelförmige Kristalle ab, die im Vakuum über konz. Schwefelsäure getrocknet werden. Fp. 56° (Kaufmann 58°). Ausbeute: 85% der Theorie.

4-Rhodanphenyl-isothiocyanat

In einem Rundkolben mit Rührer werden 200 ml Wasser mit 16,5 ml (0,216 Mol) Thiophosgen**) versetzt. Unter kräftigem Rühren fügt man langsam im Verlaufe von 30 Minuten eine Suspension von 30 g 4-Rhodanilin (0,2 Mol) in 150 ml Wasser hinzu. Anschließend wird nochmals 30 Minuten gerührt. Man bringt den Kolbeninhalt auf eine Fritte, saugt ab, wäscht den Rückstand mit Wasser und beläßt ihn längere Zeit an der Luft, damit sich das noch anhaftende Thiophosgen verflüchtigen kann. Das Umkristallisieren erfolgt bei möglichst niedriger Temperatur aus Alkohol. Getrocknet wird im Vakuum über konz. Schwefelsäure. Farblose Nadeln, Fp. 67°. Ausbeute: 75% der Theorie.

$C_8H_4N_2S_2$ (192,2)	Ber.: C 49,95	H 2,10	N 14,58	S 33,37
	Gef.: „ 50,09	„ 2,27	„ 14,60	„ 33,52

N,N'-Bis-(4-rhodanphenyl)-thioharnstoff

1,92 g 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat (0,01 Mol) und 1,5 g 4-Rhodananilin (0,01 Mol) werden in je 50 ml Äthanol gelöst. Die beiden Lösungen werden gemischt und 10–15 Minuten auf 40–50° erhitzt. Hierbei oder beim Abkühlen fällt N,N'-Bis-(4-rhodanphenyl)-thioharnstoff aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol oder Dimethylformamid/Wasser erhält man schwach gelbliche Kristalle, Fp. 167°. Ausbeute: 75% der Theorie.

$C_{15}H_{10}N_4S_2$ (342,3)	Ber.: C 52,60	H 2,94	N 16,36	S 28,09
	Gef.: „ 52,52	„ 2,99	„ 16,34	„ 27,63

4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid

9,6 g 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat werden in 100 ml Äthanol bei 50° gelöst. Dazu gibt man 3–3,5 g Hydrazinhydrat oder die entsprechende Menge wäßrige 50%ige Hy-

**) Für die Herstellung von Thiophosgen wurde durch Einleiten von Chlor in Schwefelkohlenstoff Perchlormethylmercaptan dargestellt, das zu Thiophosgen mit Zinn-(II)-chlorid und Salzsäure reduziert wurde. (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band IX, S. 786 (1955).

drazinhydratlösung und kühlt sofort. Als bald beginnt die Bildung eines Niederschlages. Dieser wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Fp. 152°. Ausbeute: 72% der Theorie.

$C_8H_8N_4S_2$ (224,2)	Ber.: C 42,81	H 3,60	N 24,99	S 28,60
	Gef.: „ 42,91	„ 3,50	„ 25,16	„ 28,45

4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone

1,12 g 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid (0,005 Mol) werden unter Erwärmen in etwa 70 ml Äthanol gelöst. Dazu gibt man 10% mehr als die berechnete Menge der Carbonylverbindung in 10 ml Äthanol gelöst hinzu und erwärmt bei einer Temperatur von etwa 60° 10—15 Minuten auf dem Wasserbad. Tritt beim Abkühlen keine Kristallisation ein, wird vorsichtig eingeeengt oder Wasser bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Zum Umkristallisieren dient Alkohol, dem von Fall zu Fall zur Erhöhung der Löslichkeit Dimethylformamid, zu ihrer Herabsetzung Wasser zugesetzt wird. Das Trocknen der Substanzen erfolgt im Vakuum über konz. Schwefelsäure.

Zusammenfassung

Aus 4-Rhodananilin und Thiophosgen wurde 4-Rhodanphenyl-isothiocyanat hergestellt und dieses mit Hydrazinhydrat zum 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid umgesetzt. Letzteres liefert mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden die entsprechenden 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazone.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. R. Pohloudek-Fabini u. D. Göckeritz, Greifswald, Soldtmannstr. 23.

1802. H. Röhnert

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-amide und -harnstoffe

Aus dem Forschungslaboratorium des VEB Chemische Werke Radebeul
Leiter: Dr. E. Carstens

(Eingegangen am 3. Mai 1959)

Aus der Fülle der Alkaloide der Droge *Rauwolfia serpentina* isolierten *S. Siddiqui* und *R. H. Siddiqui*¹⁾ zuerst 5 Alkaloide, die der Ajmalin- und Serpentina-Gruppe angehören. Erst später konnten *J. M. Müller*, *E. Schlittler* und *H. J. Bein*²⁾ den sedativen Wirkstoff der Droge in Form eines Alkaloids, das sie Reserpin nannten, isolieren. Die Konstitutionsaufklärung zeigte, daß durch hydrolytische Spaltung des Moleküls zwei Säuren, die Reserpinsäure und die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, erhalten wurden, wobei auffallend war, daß unter den Alkaloiden der *Rauwolfia serpentina* nur das Reserpin die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure in veresterter Form im Molekül enthält. Nachdem die Konstitution des Reserpins bekannt war, wurden natürlich viele Syntheseveruche unternommen, um einfachere Indolderivate mit möglichst gleicher oder noch besserer pharmakologischer Wirkung zu erhalten. Die Indolkomponente erscheint auch nach den neuesten Ergebnissen besonders deshalb für den Wirkungsmechanismus eine entscheidende Wirkung auszuüben, da

¹⁾ J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931).

²⁾ Experientia 8, 338 (1952).