

gegeben und in Ggw. von 30 g Platin-Bariumsulfat-Katalysator (3 g Pt) bei 3,4 atü und Zimmertemp. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechn. Wasserstoffmenge von 2,7 l wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Nach dem Umlösen aus Wasser wurde das Hydrochlorid vom Schmp. 179—180° erhalten; Ausb. 8,3 g (77,5% d. Th.).

$C_{17}H_{33}N \cdot HCl$ (287,9) Ber.: C 70,92 H 11,90 N 4,87 Gef.: C 71,11 H 11,82 N 4,92

In analoger Weise wurde aus 1-Phenyl-3-cyclohexylamino-butan-hydrochlorid und katalytisch erregtem Wasserstoff das 1-Cyclohexyl-3-cyclohexylamino-butan II ($R = CH_3$) erhalten; Ausb. 82%.

Hydrochlorid: Schmp. 201—202° (aus Wasser-Äthanol).

$C_{16}H_{31}N \cdot HCl$ (273,9) Ber.: C 70,16 H 11,78 N 5,11 Gef.: C 70,22 H 11,49 N 5,15

1155. Hans Wojahn

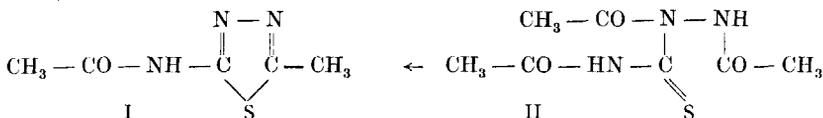
Über die Reaktionsprodukte bei der Einwirkung von Säureanhydriden auf Thiosemicarbazid. 2. Mitteilung¹⁾

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel (Bad Oldesloe)

Direktor: Prof. Dr. Dr. Freerksen

(Eingegangen am 22. Juli 1951)

Bei der Einwirkung von überschüssigem Azetylchlorid (3 Mol) auf Thiosemicarbazid entsteht ein in Alkali lösliches Stoffgemisch, das neben wechselnden Mengen 2-Azetylamino-5-methylthiodiazol (I) Triazetyl-thiosemicarbazid (II) enthält (Wojahn und Wuckel¹⁾).



Verbindung II läßt sich in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure in I umwandeln; die Ausbeute an I kann dementsprechend erhöht werden, sofern Ansätze von Azetylchlorid und Thiosemicarbazid nur auf 60—70° und längere Zeit erhitzt werden, damit die bei der Reaktion entstehende Chlorwasserstoffsäure die Ringbildung fördern kann.

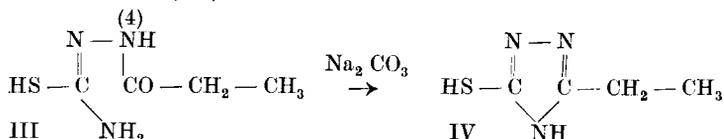
Die Angabe von M. Girard²⁾, auch bei der Umsetzung von Thiosemicarbazid mit überschüssigem Essigsäureanhydrid würde die Thiodiazolverbindung (I) gebildet, konnten wir nicht bestätigen¹⁾; unter den von uns gewählten Bedingungen — Übergießen des Thiosemicarbazids mit 3—5 Mol Essigsäureanhydrid und anschließend Erwärmen auf dem Wasserbad — ließ sich nur Triazetyl-thiosemicarbazid (II) isolieren. I konnten wir nur dann in geringer Ausbeute (etwa 20%) erhalten, wenn Thiosemicarbazid in das auf mindestens 90° erhitzte Essigsäureanhydrid eingetragen wird; auch unter diesen Bedingungen wird als Hauptprodukt Triazetyl-thiosemicarbazid (II) gebildet.

Die Einwirkung von Propionsäureanhydrid auf Thiosemicarbazid führt zu ähnlichen Verbindungen wie bei der mit Essigsäureanhydrid. Beim Schütteln von

¹⁾ Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. 284, 53 (1951).

²⁾ C. R. hebd. Séances Acad. 225, 458 (1947); Chem. Ztrbl. 1948, I, 65.

Thiosemicarbazid in wäßriger Lösung mit 1 Mol Säureanhydrid erhält man 4-Propionyl-thiosemicarbazid (III).

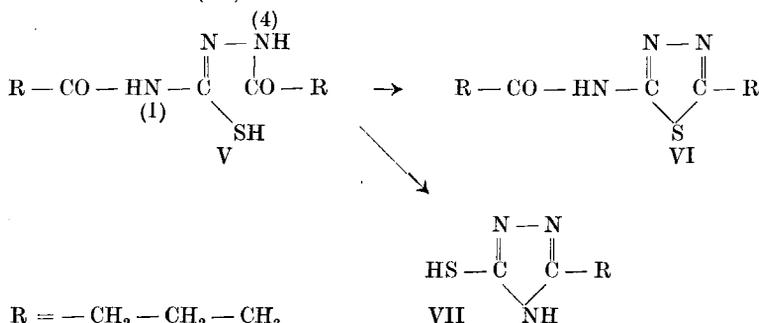


4-Azetyl-thiosemicarbazid spaltet beim Erhitzen auf 180° Wasser ab unter Bildung von 2-Mercapto-5-methyl-1,3,4-triazol³⁾; diese Ringbildung kann auch durch Erwärmen mit 10%iger Natriumkarbonatlösung erreicht werden. Auch aus III läßt sich mit Natriumkarbonat das Triazol-Derivat IV herstellen.

Aus einem Ansatz von Thiosemicarbazid mit 3—5 Mol Propionsäureanhydrid, der anschließend auf dem Wasserbad so lange erhitzt wird, bis eine homogene Lösung entstanden ist, läßt sich eine aus Wasser umkristallisierbare Substanz mit Schmp. = 136—137° isolieren. Diese ist identisch mit dem Reaktionsprodukt, das neben 2-Propionylamino-5-äthyl-thiodiazol bei der Einwirkung von Propionylchlorid auf Thiosemicarbazid entsteht¹⁾. Die Verbindung hat aber keine einheitliche Zusammensetzung; nach den Werten der Elementaranalyse liegt ein Gemisch von Di- und Tripropionyl-thiosemicarbazid vor.

Nur wenn Thiosemicarbazid in das überschüssige, auf 90° erhaltene Propionsäureanhydrid eingetragen wird, gelingt es, neben der eben erwähnten Thiosemicarbazid-Substanz (Schmp. = 136—137°) 2-Propionylamino-5-äthyl-thiodiazol zu isolieren. Seine Ausbeute liegt aber ähnlich wie beim entsprechenden Essigsäureanhydrid-Versuch bei höchstens 20%; als Hauptprodukt wird auch hier das Thiosemicarbazid-Derivat mit Schmp. = 136—137° erhalten.

Bei der Umsetzung von Buttersäureanhydrid mit Thiosemicarbazid in wäßriger Lösung läßt sich kein Monobutryl-Derivat isolieren; aus derartigen Ansätzen kann nur unverändertes Thiosemicarbazid zurückgewonnen werden. 1,4-Dibutryl-thiosemicarbazid (V) wird erhalten, sofern man einen Ansatz von Thiosemicarbazid mit 2 Mol Buttersäureanhydrid unter langsamem Erwärmen auf dem Wasserbad so lange erhitzt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Unter der Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure (alkohol. Salzsäure) läßt sich V unter Dehydratisierung in das Thiodiazol-Derivat (VI) überführen.



³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2480.

Diese Zyklisierung, die beim Triazetyl-thiosemicarbazid nur unter dem Einfluß von HCl erreichbar ist, gelingt hier auch mit Hilfe von Essigsäure- oder Buttersäureanhydrid. Die Begünstigung der Thiodiazol-Synthese zeigt sich auch darin: Setzt man zu überschüssigem, auf 90° erhitztem Buttersäureanhydrid portionsweise Thiosemicarbazid zu, gelingt es, fast ausschließlich (80—85%) 2-Butyrylamino-5-propyl-thiodiazol (VI) herzustellen. Bei gleichen Reaktionsbedingungen erhält man bei Verwendung von Essigsäure- bzw. Propionsäureanhydrid nur rund 20 bis 25% der entsprechenden Thiodiazol-Substanz. Während Thiosemicarbazid in einem Gemisch von Pyridin und Azetyl- oder Propionylchlorid nur azyliert werden kann und das entsprechende Thiodiazol-Derivat nicht gebildet wird, ist auf diesem Wege die direkte Synthese von VI möglich. Seine Ausbeute ist zwar sehr gering (10%); als Hauptprodukt fällt ein stark gefärbtes, zähes, in Alkali unlösliches Öl an, das bei längerer Einwirkung von Alkali in Lösung geht. Aus der alkalischen Lösung läßt sich mit verdünnter Essigsäure ein anfangs öliges, farbloses, allmählich kristallisierendes Produkt ausfällen. Das mehrfach umgelöste Kristallinat besitzt aber keine einheitliche Natur; die Werte der Elementaranalyse sprechen für ein Gemisch von Mono- und Dibutyryl-thiosemicarbazid.

Beim Erwärmen mit Sodalösung läßt sich V in VII überführen; nach hydrolytischer Abspaltung des Azyrestes am N¹ wird das intermediär gebildete 4-Butyryl-thiosemicarbazid zur Triazol-Verbindung (VII) kondensiert.

Ein Tributryl-thiosemicarbazid läßt sich nicht isolieren; außer der Dibutyryl-Verbindung werden bei Verwendung verschiedener Säureanhydridmengen Verbindungen unterschiedlicher Zusammensetzung gewonnen. Alle diese Produkte sind Gemische wechselnder Mengen von Mono- und Dibutyryl-thiosemicarbazid; mit der üblichen Methodik einer Umkristallisation war aber die Abtrennung von analysenreinem Monobutyryl-thiosemicarbazid nicht möglich.

Das in unserer ersten Mitteilung¹⁾ aufgestellte Reaktionsschema für die Thiodiazol-Synthese gilt nur für die Umsetzung von Azetylchlorid mit Thiosemicarbazid. Für die Reaktion mit Butyrylchlorid wird man zwar die zwei nebeneinander verlaufenden Phasen—nämlich der direkten Thiodiazol-Synthese wie der Zyklisierung des primär gebildeten diazylierten Thiosemicarbazids unter dem Einfluß der Chlorwasserstoffsäure—ebenfalls annehmen können. Die wesentlich leichtere Thiodiazol-Synthese bei der Umsetzung von Thiosemicarbazid mit Buttersäure-Derivaten spricht dafür, daß der zweiten Phase der Ringbildung unter dem Einfluß von Chlorwasserstoffsäure nicht die Bedeutung zukommt, wie bei der Umsetzung mit Azetylchlorid. Das erklärt auch die Tatsache, weshalb bei der Reaktion mit Butyrylchlorid wie den höheren Säurehomologen das betreffende Thiodiazol-Derivat in fast analysenreiner Form und auch in größerer Ausbeute (80% gegenüber 25 bis 50% beim Azetyl-Derivat) anfällt.

Beschreibung der Versuche

2-Azetylamino-5-methyl-thiodiazol¹⁾ Triazetyl-thiosemicarbazid¹⁾

In 4,0g Essigsäureanhydrid (= $\frac{4}{100}$ Mol), auf dem siedenden Wasserbad auf mindestens 90° erhitzt, werden 0,9g Thiosemicarbazid (= $\frac{1}{100}$ Mol) in 5 gleichen Portionen ein-

getragen. Nach dem Erkalten wird mit 30—40 ml Wasser aufgenommen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet. Durch Digerieren mit 7—10 ml Chloroform geht das Hauptprodukt (= Triäzetyl-thiosemicarbazid, Schmp. = 195°) in Lösung. Die Rohausbeute der in Chloroform unlöslichen Substanz liegt bei rund 22%. Durch einmalige Umkristallisation aus Alkohol oder wenig Essigsäure erhält man analysenreines 2-Azetyl-amino-5-methyl-thiodiazol.

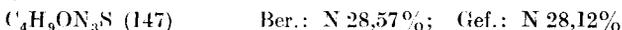
4-Propionyl-thiosemicarbazid

2-Propionylamino-5-äthyl-thiodiazol¹⁾

Propionyl-thiosemicarbazid-Verbindung (Schmp. — 136°)¹⁾

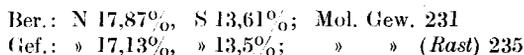
2-Mercapto-5-äthyl-1,3,4-triazol

a) 2,7 g Thiosemicarbazid (= $\frac{3}{100}$ Mol), in 50 ml Wasser gelöst, werden portionsweise mit 3,9 g Propionsäureanhydrid (= $\frac{3}{100}$ Mol) kräftig geschüttelt. Das Filtrat wird eingedampft, der sirupöse Rückstand in wenig Essigester digeriert und das Kristallinat aus wenig Alkohol umkristallisiert. Das 4-Propionyl-thiosemicarbazid zeigt einen Schmp. — 149/150°.



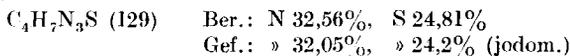
b) Beim Erhitzen von Thiosemicarbazid mit 3—4 Mol Propionsäureanhydrid bildet sich innerhalb einer $\frac{1}{4}$ Stunde ein homogenes, dickflüssiges Produkt. Nach 1 Stunde unterbricht man die Reaktion und nimmt mit Wasser auf. Das abgesaugte Kristallinat ist bis auf einen geringen Rest in heißem Wasser löslich. Die aus dem heißen Filtrat kristallisierende Verbindung zeigt nach mehrmaligem Umlösen einen Schmp. = 136/137°. Sie jöst sich in verdünntem Alkali und kann daraus unverändert ausgefällt werden.

Beim Kochen mit *Fehlingscher* Lösung kommt es zur Abscheidung von CuS. Die heiße wäßrige Lösung der Substanz nimmt auf Zusatz von verdünnter Eisen(III)-chlorid-Lösung eine Rotfärbung an; diese verschwindet beim Kochen, und die Lösung trübt sich unter Abscheidung von Schwefel. Die Werte der Elementaranalyse wie die Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* sprechen für ein Gemisch von Dipropionyl- und Tripropionyl-thiosemicarbazid. Bei der Annahme gleicher Teile der di- und triacylierten Verbindung ergeben sich folgende Werte:



Der in Wasser schwer lösliche Rückstand läßt sich aus wenig verdünntem Alkohol umkristallisieren; die bei 218° schmelzende Verbindung ist identisch mit 2-Propionyl-amino-5-äthyl-thiodiazol. Seine Ausbeute läßt sich auf 20% erhöhen, wenn dem auf 90° erwärmten Propionsäureanhydrid (3—5 Mol) Thiosemicarbazid in kleinen Portionen zugesetzt wird.

c) 1,5 g 4-Propionyl-thiosemicarbazid werden in 15 ml 10%igem Natriumkarbonat gelöst und anschließend 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Im abgekühlten Filtrat wird das entstandene 2-Mercapto-5-äthyl-1,3,4-triazol mit Essigsäure ausgefällt. Ausbeute 80—90%. Weiße Blättchen durch Umkristallisation aus Wasser. Schmp. = 248/251°.



1,4-Dibutryl-thiosemicarbazid

2-Butyrylamino-5-propyl-thiodiazol¹⁾

2-Mercapto-5-propyl-1,3,4-triazol

a) 1,8 g Thiosemicarbazid (= $\frac{1}{50}$ Mol) und 6,3 g Buttersäureanhydrid (= $\frac{2}{50}$ Mol) werden auf dem Wasserbad so lange gelinde erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Der Ansatz, nach dem Erkalten mit wenig Ligroin versetzt (60—95°), erstarrt allmählich; das abgesaugte Rohprodukt (Schmp. = 60/93°) wird aus wenig Essigester

und dann aus Wasser umkristallisiert. Die Verbindung zeigt einen Schmp. = 120° (= 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid).

$C_9H_{17}O_2N_3S$ (231) Ber.: N 18,18%, S 13,85%
Gef.: » 17,35%, » 12,90% (jodom.)

b) 0,5 g 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid (s. Versuch a) und 2,5 ml alkohol. Salzsäure werden bis zur Bildung einer klaren Lösung kurzfristig erhitzt (Wasserbad). Das beim Erkalten in geringer Menge gebildete Kristallinat ist Thiosemicarbazid. Das alkoholische Filtrat eingengt, der Rückstand nach dem Erkalten mit wenig Wasser aufgenommen, dann mit Ammoniak alkalisiert, liefert 2-Amino-5-propyl-thiodiazol mit Schmp. = $196/197^{\circ}$.

Bei längerem Erhitzen von 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid mit Buttersäureanhydrid (Wasserbad) scheidet sich aus der abgekühlten Lösung in 10—15%iger Ausbeute 2-Butyrylamino-5-propylthiodiazol ab. Aus dem Filtrat kann man nach dem Neutralisieren mit $NaHCO_3$ unverändertes 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid isolieren.

c) 1,5 g 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid werden nach Zusatz von 15—20 ml 10%iger Sodalösung 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt; Filtrat mit verdünnter Essigsäure angesäuert, liefert beim Erkalten weiße Blättchen von 2-Mercapto-5-propyl-1,3,4-triazol. Nach einmaliger Umkristallisation aus Wasser zeigt es einen Schmp. = $208/210^{\circ}$.

$C_8H_9N_3S$ (143) Ber.: N 29,37%; Gef.: N 28,65%

Auch aus dem unter d) isolierten Thiosemicarbazid-Gemisch (Schmp. = 77°) läßt sich die Triazolverbindung herstellen.

Der Versuch einer Azylierung des Triazolderivates mit Säureanhydrid verläuft negativ; das Ausgangsprodukt läßt sich zurückgewinnen.

d) Bei der Reaktion von 1 Mol Thiosemicarbazid mit 3 statt 2 Mol Buttersäureanhydrid, sonst unter gleichen Bedingungen wie bei Versuch a, erhält man ein in Benzol wie Äther schwer lösliches Kristallinat (Ausbeute 15%), das nach einmaliger Umkristallisation einen Schm. = 171° zeigt (= 2-Butyrylamino-5-propyl-thiodiazol).

Aus dem Rückstand der Benzollösung läßt sich durch Umkristallisation zunächst aus Essigester und dann mehrmals aus Wasser 1,4-Dibutyryl-thiosemicarbazid isolieren.

e) In 15 g Buttersäureanhydrid, auf dem Wasserbad auf mindestens 90° erhitzt, werden in mehreren Anteilen 1,8 g Thiosemicarbazid eingetragen; der Zusatz der einzelnen Thiosemicarbazid-Fractionen erfolgt immer erst dann, wenn die vorhergehende Fraction in Lösung gegangen ist. Schon während der Reaktion setzt die Kristallisation von 2-Butyrylamino-5-propyl-thiodiazol ein; der nach dem Erkalten abgesaugte Niederschlag ist fast analysenrein. Durch Neutralisieren des Filtrats mit wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung und Digerieren der mit Harz durchsetzten Ausfällung mit wenig Benzol läßt sich eine Gesamtausbeute an Thiodiazolverbindung von etwa 80% erreichen.

f) Eine Lösung von 1,8 g Thiosemicarbazid ($\frac{2}{100}$ Mol) in 40 ml Wasser wird mit 3,16 g Buttersäureanhydrid ($\frac{2}{100}$ Mol) kräftig geschüttelt und das klare Filtrat zur Trockene eingedampft. Der unter Zusatz von wenig Essigester kristallisierende Rückstand wird isoliert und aus Wasser umgelöst. Nur unverändertes Thiosemicarbazid läßt sich so isolieren.

Je 1 Mol Thiosemicarbazid und Buttersäureanhydrid werden unter Ausschluß von Wasser direkt erhitzt (Wasserbad). Das erkaltete Reaktionsgemisch, mit Ligroin versetzt, kristallisiert bei längerer Kühlung. Das isolierte Produkt ist in wenig absolutem Alkohol größtenteils löslich; das Ungelöste ist unverändertes Thiosemicarbazid. Aus dem alkoholischen Filtrat läßt sich nach dem Verdampfen des Lösungsmittels durch Umkristallisation aus wenig Essigester und anschließend aus Wasser eine Verbindung mit dem Schmp. = 77° gewinnen. Diese zeigt aber keine einheitliche Zusammensetzung; die Werte der Elementaranalyse sprechen für ein Gemisch von Dibutyryl- und Monobutyryl-thiosemicarbazid. Die *Kuhn-Rohr*-Methode zur Bestimmung von Azygruppen ist für eine nähere Analysierung unbrauchbar, da unter dem Einfluß der 50%igen H_2SO_4 ein Ringschluß zur Thiodiazolverbindung eintritt.

g) In eine unter Kühlung bereitete Mischung von 4 g Pyridin und 3,24 g Butyrylchlorid wird 0,9 g Thiosemicarbazid eingetragen. Bei einstündigem Erwärmen (Wasserbad) verfärbt sich die Lösung intensiv. Nach dem Erkalten wird mit Äther aufgenommen; das aus der ätherischen Lösung teilweise auskristallisierende Produkt konnte nach einmaligem Umlösen aus verdünntem Alkohol als 2-Butyrylamino-5-propylthiodiazol identifiziert werden.

Die Ätherlösung wird sodann mit stark verdünnter Salzsäure und anschließend mehrmals mit verdünnter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Der schmierige Ätherrückstand ist nur teilweise in verdünnten Alkalien löslich; aus einer derartigen Lösung läßt sich mit verdünnter Essigsäure noch ein Teil der Thiodiazolverbindung isolieren. Durch längere Alkalieinwirkung bei Zimmertemperatur gelingt es — vermutlich unter partieller Verseifung —, den größten Teil des schmierigen Rückstandes zu lösen. Aus diesen alkalischen Lösungen läßt sich ein azyliertes Thiosemicarbazidgemisch uneinheitlicher Zusammensetzung (siehe unter f) isolieren.

1156. J. Gedeon

Über *Randia-Saponine* und *Sapogenine*

Aus dem „National Chemical Laboratory of India“, Poona

(Eingegangen am 5. September 1951)

Randia Brandis und *R. dumetorum* Lamk. (Rubiaceae) sind als Strauch oder Baum auf der Indischen Halbinsel weit verbreitet und tragen den Walnüssen ähnliche Früchte, die, in Indien Chela oder Yela geheißen, zum Fischfang oder Waschen verwendet werden. Die indische Medizin (Ayurveda) gebraucht die frischen unreifen Früchte als Emeticum.

*Vogtherr*¹⁾ hat die Früchte eingehend analysiert und zwei Saponine gefunden, nämlich *Randiasponin*, dem er die Summenformel $(\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_{10})_3$ zuteilte und ein saures Saponin, das er *Randiasäure* nannte. Seine Untersuchungen über die *Sapogenine* sowie spätere Arbeiten²⁾ weisen keine Einheitlichkeit auf und lassen vermuten, daß die Spaltung der Saponine nicht über die *Prosapogenine* hinausgegangen war.

Die vorliegende Untersuchung wurde an *Randia*früchten verschiedener Reifestadien vorgenommen. Pulpa und Samen wurden zu diesem Zweck luftgetrocknet und pulverisiert. Es konnten die Befunde *Vogtherrs* bestätigt werden, da ein in 96% Alkohol unlösliches Saponin mit einem Zersetzungspunkt bei 289—290° und ein in Alkohol lösliches Saponin, Zersetzungspunkt 260°, erhalten wurden. Der Gehalt der frischen Früchte an Gesamtsaponin beträgt 2—3%. Beide Saponine kommen in allen Reifestadien vor.

Die Saponine wurden hydrolysiert und die *Sapogenine* und deren Derivate dargestellt. Ein Vergleich dieser aus den beiden Saponinen gewonnene *Sapogenine* und Derivate in Tabelle I zeigt, daß beide Saponine das gleiche Aglykon tragen.

¹⁾ *Vogtherr*, Arch. 232, 512 (1894).

²⁾ *S. W. Hardikar* und *M. G. Mohiuddin*, Ind. J. Med. Res. 25, 131 (1937). — *M. G. Mohiuddin*, J. Osmania Univ. 12, 19—27 (1944).