

228. Hans Beyer und Gerhard Berg: Über Thiazole, XXVIII. Mitteil.¹⁾: Über Dithiazolyl-(2.2')-amine und deren Nitrierungsprodukte

[Aus dem Institut für organische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald]

(Eingegangen am 21. März 1956)

Es werden zwei Verfahren zur Darstellung von in 4.4'- bzw. 4.4'- und 5.5'-Stellung substituierten Dithiazolyl-(2.2')-aminen beschrieben. Die Stammverbindung ist nur durch Kondensation von Dithiobiuret mit α,β -Dichlor-diäthyläther bzw. Chloracetaldehyd zugänglich.

Führt man die Kondensation von Dithiobiuret mit α,β -Dichlor-diäthyläther bzw. mit Chloraceton in alkohol. Lösung im Mol.-Verhältnis 1:2 durch, so läßt sich neben den Dithiazolyl-(2.2')-aminen der Thiazolyl-(2)- bzw. 4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff isolieren.

Bei der Einwirkung von Nitriersäure auf Dithiazolyl-(2.2')-amine, die in der 5- und 5'-Stellung ein H-Atom tragen, entstehen die entsprechenden 5.5'-Dinitroderivate.

Im Rahmen der Untersuchungen über Thiazolyl-(2)-hydrazine²⁾ und Hydrazothiazole-(2.2')³⁾ interessierte uns die Stoffklasse der Dithiazolyl-(2.2')-amine im Hinblick auf ihre Oxydierbarkeit zu Tetrathiazolyl-hydrazinen bzw. Stickstoffradikalen der Thiazolreihe. Zu Beginn unserer Arbeit war in der Literatur nur das 4.4'-Dimethyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (II) bekannt, das von J. Tcherniac⁴⁾ durch Erhitzen von „Isomethylrhodim“⁵⁾ mit konz. Salzsäure erhalten wurde. Wir sahen uns daher veranlaßt, zunächst brauchbare Methoden zur Darstellung der Dithiazolyl-(2.2')-amine zu entwickeln, über die hier berichtet werden soll.

Es lag nahe, ihre Synthese in Analogie zur Herstellung sekundärer aromatischer⁶⁾ und heterocyclischer⁷⁾ Amine durch Verschmelzen von 2-Amino-thiazolen mit der äquivalenten Menge ihrer Hydrochloride bzw. Hydrobromide durchzuführen. Auf diese Weise konnten das 4.4'-Dimethyl-(II), 4.4'-Diphenyl-(III), 4.4'.5.5'-Tetramethyl-(IV) und das 4.4'.5.5'-Tetraphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (V) erhalten werden. Die Schmelze von 2-Amino-thiazol mit 2-Amino-thiazol-hydrochlorid führt nicht zum Dithiazolyl-(2.2')-amin. Offenbar bildet sich hierbei ein dimeres Produkt, dessen Konstitutionsaufklärung z. Zt. noch bearbeitet wird. Um die Stammverbindung obiger Stoffklasse zu erhalten, benutzten wir daher ein anderes Verfahren, nämlich die Kon-

¹⁾ XXVII. Mitteil.: H. Beyer, Ch. Bischoff u. G. Wolter, Chem. Ber. **89**, 1095 [1956]; vergl. G. Berg, Diplomarb. Greifswald 1952.

²⁾ H. Beyer, H. Höhn u. W. Lässig, Chem. Ber. **85**, 1122 [1953].

³⁾ H. Beyer, Chem. Ber. **82**, 143 [1949].

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] **115**, 1082 [1919]; Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 574 [1928].

⁵⁾ A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1781, 1786 [1928].

⁶⁾ G. de Laire, Ch. Girarde u. G. Chapoteaut, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **63**, 92 [1861]; Z. Chemie 1866, 438.

⁷⁾ A. E. Tschitschibabin u. M. A. Worobjew, J. russ. physik.-chem. Ges. **50**, 519 [1918]; C. **1923** III, 1022; sowie J. P. Wibaut in „Progress in Organic Chemistry“, Butterworths Scientific Publications, London, Bd. **2**, 174 [1953].

densation von Dithiobiuret, das erstmalig im Jahre 1945 synthetisiert wurde⁸⁾, mit α,β -Dichlor-diäthyläther oder besser mit Chloracetaldehyd in wäBrig-alkoholischer Lösung und gelangten zum Dithiazolyl-(2.2')-amin (I). Ebenso ließen sich II, III⁹⁾, IV und V durch Umsetzung von Dithiobiuret mit Chloraceton, ω -Brom-acetophenon, 3-Brom-butanon-(2) bzw. Desylechlorid in guter Ausbeute gewinnen. Sämtliche 5 sekundäre Basen bilden beim Erhitzen mit Acetanhydrid gut kristallisierende Monoacetylverbindungen.

Führt man die Kondensation von 1 Mol. Dithiobiuret mit 2 Moll. α,β -Dichlor-diäthyläther bzw. Chloraceton in alkohol. Lösung durch, so konnten neben den Dithiazolyl-(2.2')-aminen auch die nur einseitig kondensierten Thiazolyl-(2)-thioharnstoffe (VIII und IX) isoliert werden. Der so erhaltene 4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff liefert bei der Umsetzung mit der äquivalenten Menge ω -Brom-acetophenon das 4-Methyl-4'-phenyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (VI). Damit ist die Möglichkeit zur Synthese von Dithiazolyl-(2.2')-aminen gegeben, die an beiden Thiazolkernen verschiedene Substituenten tragen.

Bei der Einwirkung von Salpetriger Säure auf III entsteht ein rotbraunes kristallines Nitrosamin. Läßt man Nitriersäure in eine siedende Acetonlösung von III einfließen, so bildet sich eine orangerote Dinitroverbindung (XII), die durch acetylierende Hydrierung mit Zinkstaub und Eisessig in Acetanhydrid in eine farblose Pentaacetylverbindung übergeht. Auf Grund der Befunde von E. Ochiai und Mitarbb.¹⁰⁾ bei der Nitrierung des 4-Phenyl-thiazols vermuteten wir zunächst, daß die beiden Nitrogruppen in der *p*-Stellung der Benzolkerne haften. Daneben zogen wir jedoch eine Nitrierung in den 5-Stellungen der Thiazolkerne in Betracht, zumal E. Ochiai und F. Nagasawa¹¹⁾ annahmen, daß bei Vorliegen eines Substituenten mit negativierendem, elektromerem Effekt (–E-Effekt) in der 2-Stellung des Thiazolkerns die elektrophile Substitution bevorzugt in der 5-Stellung erfolgt. In Übereinstimmung damit ergab die Nitrierung des 2-Acetyl-amino-4-methyl-thiazols nach F. Nagasawa¹²⁾ das 5-Nitroderivat. Beim oxydativen Abbau von XII mit konz. Salpetersäure konnte aus dem Reaktionsgemisch Benzoessäure, aber keine *p*-Nitro-benzoessäure isoliert werden. Da wir in einer anderen Versuchsreihe das 4.4'-Bis-[*m*-nitro-phenyl]-dithiazolyl-(2.2')-amin (VII) durch Kondensation von Dithiobiuret mit *m*-Nitro- ω -brom-acetophenon dargestellt hatten, und dieses bei dem gleichen oxydativen Abbau *m*-Nitro-benzoessäure lieferte,

⁸⁾ R. L. Sperry, Amer. Pat. 2371112 [1945]; C. A. **39**, 3556 [1945].

⁹⁾ Nach Abschluß obiger Versuche wurde uns eine Synthese von III durch Kondensation von Dithiobiuret mit Diazoacetophenon bekannt. Siehe L. C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. **71**, 367 [1949].

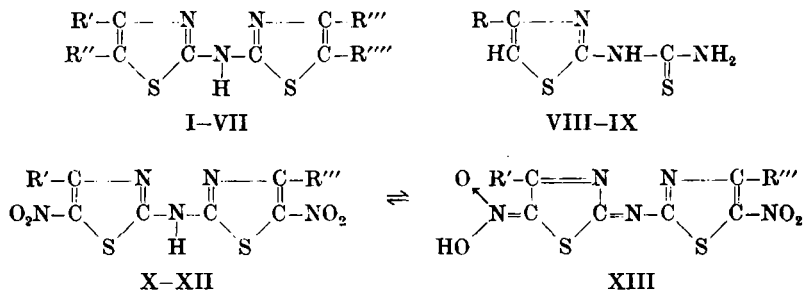
¹⁰⁾ E. Ochiai, Y. Tunoda, I. Nakayama u. G. Masudo, J. pharmac. Soc. Japan **59**, 228 [1939]; C. **1941** I, 1807.

¹¹⁾ J. pharmac. Soc. Japan **59**, 43 [1939]; Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1470 [1939].

¹²⁾ F. Nagasawa, J. pharmac. Soc. Japan **60**, 219 [1940]; vergl. auch K. Ganapathi u. A. Venkataraman, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **22**, 343, 362 [1945]; H. v. Babo u. B. Prijs, Heiv. chim. Acta **33**, 306 [1950]; G. Klein u. B. Prijs, ebenda **37**, 2057 [1954]; G. Klein, B. Prijs u. H. Erlenmeyer, ebenda **38**, 1412 [1955].

war bewiesen, daß sich in XII die Nitrogruppen nicht in den Phenylkernen, sondern in den 5.5'-Stellungen der Thiazolringe befinden mußten. Der Verbindung XII kommt somit die Konstitution eines 5.5'-Dinitro-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amins zu. In Übereinstimmung mit diesem Befund werden auch I und II in den 5- und 5'-Stellungen zu 5.5'-Dinitro-(X) bzw. 5.5'-Dinitro-4.4'-dimethyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (XI) nitriert. Sie bilden ebenfalls gut kristallisierende orangerote Verbindungen. Alle drei Dinitroverbindungen lösen sich in alkohol. Kalilauge unter Bildung tiefroter Salze, die sich von der quasichinoiden Aziform XIII ableiten.

Über die blauen Oxydationsprodukte von I, II und III soll in Kürze im Zusammenhang mit ähnlich gebauten Verbindungen berichtet werden¹³⁾.



- | | |
|---|--|
| I: R'-R''''=H | VII: R'=R'''=C ₆ H ₄ ·NO ₂ (m); R''=R''''=H |
| II: R'=R'''=CH ₃ ; R''=R''''=H | VIII: R=H |
| III: R'=R'''=C ₆ H ₅ ; R''=R''''=H | IX: R=CH ₃ |
| IV: R'-R''''=CH ₃ | X: R'=R'''=H |
| V: R'-R''''=C ₆ H ₅ | XI: R'=R'''=CH ₃ |
| VI: R'=CH ₃ ; R'''=C ₆ H ₅ ; R''=R''''=H | XII: R'=R'''=C ₆ H ₅ |

Beschreibung der Versuche

Dithiazolyl-(2.2')-amin (I): a) 4.5 g Dithiobiuret¹⁴⁾ (1/30 Mol) werden mit 11 g α,β-Dichlor-diäthyläther (1/15 Mol + Überschuß) in 80 ccm 60-proz. Alkohol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der erkalteten Lösung fallen schwach gelbe Stäbchen des Hydrochlorids aus. Die Ausbeute erhöht sich, wenn man die Lösung mit 30 ccm einer 5-proz. alkohol. Salzsäure versetzt und die Mutterlauge auf 10 ccm einengt. Die vereinigten Rohprodukte werden in Wasser gelöst und die Base durch Zugabe kalt gesättigter Natriumacetatlösung ausgefällt. Sie bildet aus Methanol schwach gelbe Blättchen, Schmp. 215°. Ausb. 3.9 g (64% d. Th.).

C₆H₅N₃S₂ (183.2) Ber. C 39.33 H 2.75 N 22.93 S 34.99

Gef. C 39.30 H 2.65 N 23.05 S 34.84

b) 6.8 g Dithiobiuret (1/20 Mol) werden mit 7.8 g Chloracetaldehyd (1/10 Mol) in 30 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich das Hydrochlorid in gelblichen Stäbchen ab. Aus der Mutterlauge können durch Zugabe von Äther weitere 1.6 g ausgefällt werden. Das Rohprodukt (8 g) wird in Wasser gelöst und unter Rühren in 50 ccm Natriumacetatlösung gegossen. Der sich abschei-

¹³⁾ Vergl. H. Beyer, C.-F. Kröger u. M. Zander, Chem. Ber. 88, 1235 [1955].

¹⁴⁾ Für die freundliche Überlassung des Dithiobiurets möchte ich auch an dieser Stelle Hrn. Dr. Klingsberg, Cyanamid-Company, bestens danken.

dende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Die Base bildet gelbliche Blättchen, Schmp. und Misch-Schmp. mit der Verbindung aus (a) 215°. Ausb. 6.8 g (75% d. Th.).

Hydrochlorid: Beim Umkristallisieren des nach a) und b) dargestellten Rohprodukts aus 2nHCl erhält man farblose Nadeln, die bei 214° schmelzen.

$C_6H_5N_3S_2 \cdot HCl$ (219.7) Ber. C 32.80 H 2.75 N 19.13 Gef. C 32.90 H 2.77 N 19.25

N-Acetylverbindung: 0.9 g I ($\frac{1}{200}$ Mol) werden in 5 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und die Lösung in Wasser gegossen. Man neutralisiert mit Natronlauge und schüttelt mit Äther aus. Beim Verdunsten des Äthers scheiden sich farblose Stäbchen ab; Schmp. 121–122°.

$C_6H_7ON_3S_2$ (225.3) Ber. N 18.65 Gef. N 18.77

4.4'-Dimethyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (II): a) 11.4 g 2-Amino-4-methylthiazol ($\frac{1}{10}$ Mol) und 15 g 2-Amino-4-methylthiazol-hydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in einer Porzellanschale gut vermischt und im Paraffinbad erhitzt. Bei 50° tritt klare Schmelze ein. Die Temperatur wird rasch auf 200° erhöht. Nach 30 Min. läßt man erkalten, pulverisiert den Schmelzkuchen und kocht ihn mit Wasser aus. Das Rohprodukt wird abfiltriert und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus 2nHCl erhält man das Hydrochlorid von II, das nach dem Abfiltrieren in Wasser gelöst wird. Auf Zugabe von Natriumacetatlösung fällt die freie Base aus, die aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 153 bis 154° bildet. Ausb. 6.3 g (30% d. Th.).

$C_8H_9N_3S_2$ (211.3) Ber. C 45.47 H 4.29 N 19.89 S 30.35

Gef. C 45.55 H 4.25 N 19.53 S 29.99

b) 5.4 g Dithiobiuret ($\frac{1}{25}$ Mol) werden mit 11.1 g Chloraceton ($\frac{3}{25}$ Mol) in 50 ccm Äthanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der kalten Lösung scheiden sich schwach gelb gefärbte rhombische Blättchen ab. Die freie Base wird aus der wäßrigen Lösung des Salzes durch Zugabe von Natriumacetat abgeschieden. Aus Alkohol erhält man farblose Nadeln, Schmp. 153–154°. Ausb. 5.9 g (70% d. Th.).

Hydrochlorid: Das nach a) und b) erhaltene Rohprodukt wird in heißer 2nHCl gelöst. In der Kälte fallen schwach gelbe Nadeln aus, Schmp. 276–278° (Zers.).

$C_8H_9N_3S_2 \cdot HCl$ (247.8) Ber. C 38.78 H 4.07 N 19.96 S 25.88

Gef. C 39.11 H 3.95 N 19.88 S 25.70

4.4'-Diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amin (III): a) 17.6 g 2-Amino-4-phenylthiazol ($\frac{1}{10}$ Mol) und 21.5 g 2-Amino-4-phenylthiazol-hydrobromid ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in oben beschriebener Weise 1 Stde. bei 200° geschmolzen. Nach dem Erkalten wird das spröde, gelb gefärbte Reaktionsprodukt pulverisiert, mit Wasser ausgekocht und der Rückstand nach dem Trocknen mit Benzol digeriert, wobei sich die dunklen Zersetzungsprodukte lösen. Der unlösliche Rest wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält gelbe, rhombische Kristalle, Schmp. 219–221°. Ausb. 28.5 g (85% d. Th.).

$C_{18}H_{13}N_3S_2$ (335.4) Ber. N 12.53 Gef. N 12.44

b) 2.7 g Dithiobiuret ($\frac{1}{50}$ Mol) und 8 g ω -Brom-acetophenon ($\frac{1}{25}$ Mol) werden in je 25 ccm Alkohol gelöst. Beim Zusammengeben der warmen Lösungen fällt sofort ein gelber Kristallbrei aus, der mit Alkohol gewaschen wird. Die Base wird aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 219–221°. Ausb. 6.2 g (93% d. Th.).

$C_{18}H_{13}N_3S_2$ (335.4) Ber. C 64.46 H 3.91 N 12.53 Gef. C 64.79 H 3.82 N 12.55

N-Acetylverbindung: 3 g III werden in 20 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. In der Kälte fällt ein krist. Niederschlag aus, der aus Alkohol farblose Nadeln oder Blättchen bildet, Schmp. 138°.

$C_{20}H_{15}ON_3S_2$ (377.5) Ber. N 11.08 Gef. N 10.95

N-Benzoylverbindung: 5 g III werden in 50 ccm wasserfreiem Pyridin 1 Stde. mit überschüssigem Benzoylchlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Auf Zugabe von Wasser fällt ein krist. Niederschlag aus, der aus verd. Alkohol umkristallisiert wird. Farblose Nadeln, Schmp. 165–167°.

$C_{25}H_{17}ON_3S_2$ (439.3) Ber. N 9.56 Gef. N 9.32

4,4'-Diphenyl-dithiazolyl-(2,2')-nitrosamin: 3.3 g III ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 150 ccm Eisessig unter Rühren und Kühlung mit festem Natriumnitrit versetzt. Die Lösung färbt sich sofort dunkelrot. Das Natriumnitrit wird nach und nach in kleinen Portionen zugegeben. Nach 2–3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Das Nitrosamin wird durch Zugabe von Wasser ausgefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Rotbraune Würfel, Schmp. 228–229° (Zers.). Ausb. 2.6 g (72% d. Th.).

$C_{18}H_{12}ON_4S_2$ (364.4) Ber. C 59.30 H 3.31 N 15.38 Gef. C 59.52 H 3.33 N 15.54

Pyridinsolvat: Wird das Nitrosamin aus Pyridin umkristallisiert, so scheiden sich in der Kälte rote Stäbchen ab, die pro Mol. Nitrosamin 1 Mol. Pyridin enthalten. Beim Erhitzen auf 200° entweicht Pyridin.

$C_{18}H_{12}ON_4S_2 + C_5H_5N$ (443.5) Ber. N 15.79 Gef. N 15.72

4,4',5,5'-Tetramethyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (IV): a) 5.5 g 2-Amino-4,5-dimethyl-thiazol-hydrochlorid ($\frac{1}{30}$ Mol) werden mit 0.66 g festem NaOH (zur Freisetzung einer dem Hydrochlorid äquivalenten Menge des 2-Amino-4,5-dimethyl-thiazols) bei 220° verschmolzen. Nach 15 Min. ist die Umsetzung beendet. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Pulverisieren mit heißem Wasser digeriert und abfiltriert. Aus Alkohol erhält man farblose Rhomben, Schmp. 215–216°. Ausb. 2.4 g (53% d. Th.).

$C_{10}H_{13}N_3S_2$ (239.3) Ber. C 50.19 H 5.47 N 17.56 Gef. C 50.08 H 5.67 N 17.53

b) 1.3 g Dithiobiuret ($\frac{1}{100}$ Mol) werden mit 2.8 g 3-Brom-butanon-(2) ($\frac{1}{50}$ Mol) in 10 ccm Äthanol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Das in der Kälte auskristallisierende Hydrobromid wird in Äthanol gelöst und die Base mit Natriumacetat in Freiheit gesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 215°. Ausb. 1.9 g (78% d. Th.).

$C_{10}H_{13}N_3S_2$ (239.2) Ber. N 17.56 Gef. N 17.86

4,4',5,5'-Tetraphenyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (V): a) 29.3 g 2-Amino-4,5-diphenyl-thiazol-hydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol) und 25.7 g 2-Amino-4,5-diphenyl-thiazol ($\frac{1}{10}$ Mol) werden bei 230° verschmolzen. Nach 30 Min. läßt man das Reaktionsprodukt erkalten, pulverisiert es und digeriert mit heißem Wasser. Die Base kristallisiert man aus einem Gemisch von *n*-Butanol-Methanol um. Schwach gelbe rhombische Blättchen, Schmp. 208–209°. Ausb. 19.5 g (40% d. Th.).

$C_{30}H_{21}N_3S_2$ (487.7) Ber. N 8.62 Gef. N 8.71

Wird bei der Schmelze an Stelle des Hydrochlorids das Hydrobromid eingesetzt, so steigt die Ausbeute auf 70% d. Theorie.

b) 1.3 g Dithiobiuret ($\frac{1}{100}$ Mol) werden mit 3.2 g Desylchlorid ($\frac{1}{50}$ Mol) in 20 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. hinterbleibt ein Kristallbrei, der aus Alkohol umkristallisiert wird. Schwach gelbe rhombische Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. mit der Verbindung aus a) 208–209°. Ausb. 3 g (62% d. Th.).

N-Acetylverbindung: 1 g V wird in 20 ccm Acetanhydrid unter Zusatz eines Tropfens konz. Schwefelsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach 2 Tagen kristallisieren farblose Plättchen aus, Schmp. 213–215°.

$C_{32}H_{23}ON_3S_2$ (529.6) Ber. C 72.56 H 4.37 N 7.93 S 12.10
Gef. C 72.61 H 4.39 N 7.82 S 12.00

4-Methyl-4'-phenyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (VI): 1.7 g 4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff (IX) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden mit 2 g ω -Brom-acetophenon ($\frac{1}{100}$ Mol) in 50 ccm Alkohol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert die Base in farblosen Nadeln aus, die sich aus Dioxan umkristallisieren lassen, Schmp. 245°. Ausb. 2.5 g (90% d. Th.).

$C_{13}H_{11}N_3S_2$ (273.3) Ber. C 57.12 H 4.05 N 15.37 S 23.46
Gef. C 57.31 H 4.02 N 15.34 S 23.32

4,4'-Bis-[*m*-nitro-phenyl]-dithiazolyl-(2,2')-amin (VII): 2.6 g Dithiobiuret ($\frac{1}{50}$ Mol) werden mit 9.6 g *m*-Nitro- ω -brom-acetophenon ($\frac{1}{25}$ Mol) in 100 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Der sich ausscheidende gelbe Niederschlag

wird in der Wärme in Pyridin gelöst und die auskristallisierende Base aus Acetessigester umgelöst. Gelbe Nadeln, Schmp. 252–253°. Ausb. 7 g (85% d. Th.).

$C_{18}H_{11}O_4N_5S_2$ (425.4) Ber. C 50.82 H 2.61 N 16.46 Gef. C 51.07 H 2.55 N 16.44

N-Acetylverbindung: 2 g VII werden in 50 ccm Acetanhydrid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Eingießen der Lösung in Wasser scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus verd. Pyridin gelbe Nadeln vom Schmp. 296–298° (Zers.) liefert.

$C_{20}H_{13}O_5N_5S_2$ (467.4) Ber. N 14.98 Gef. N 15.20

Thiazolyl-(2)-thioharnstoff (VIII): 4.5 g Dithiobiuret ($\frac{1}{30}$ Mol) werden mit 9.6 g α,β -Dichlor-diäthyläther ($\frac{1}{15}$ Mol) in 50 ccm Alkohol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Hydrochlorid des Thioharnstoffderivats kristallisiert gegen Ende der Reaktion aus. Die unlösliche Substanz wird abfiltriert und aus konz. Salzsäure umkristallisiert. Sie bildet farblose, verfilzte Nadelbüschel, Schmp. 203–204° (Zers.). Ausb. 1.8 g (29.2% d. Th.).

$C_4H_5N_3S_2 \cdot HCl$ (195.7) Ber. C 24.55 H 3.09 N 21.47 Gef. C 24.81 H 2.96 N 21.84

Aus der Mutterlauge läßt sich durch Einengen eine weitere Fraktion gewinnen, die überwiegend aus dem Hydrochlorid des Dithiazolyl-(2,2')-amins (I) besteht (3.5 g).

4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff¹⁵⁾ (IX): 5.4 g Dithiobiuret ($\frac{1}{25}$ Mol) werden mit 7.4 g Chloraceton ($\frac{2}{25}$ Mol) 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. In der Kälte scheidet sich ein Kristallbrei ab, der aus den Hydrochloriden des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoffs (IX) und des 4,4'-Dimethyl-dithiazolyl-(2,2')-amins (II) besteht. Beim Umlösen des Rohproduktes aus Alkohol scheidet sich zuerst das Hydrochlorid von IX in farblosen Nadeln ab, während das Hydrochlorid von II erst nach Stunden in gelben Rhomben auskristallisiert. Die farblosen Nadeln werden in Wasser gelöst und die Base mit Natriumacetat in Freiheit gesetzt. Aus Alkohol farblose Stäbchen, Schmp. 174 bis 175°. Ausb. 3.5 g (51.5% d. Th.).

$C_5H_7N_3S_2$ (173.2) Ber. C 34.65 H 4.07 N 24.25 S 37.01

Gef. C 34.58 H 3.91 N 24.29 S 36.81

5,5'-Dinitro-dithiazolyl-(2,2')-amin (X): 1.8 g Dithiazolyl-(2,2')-amin (I) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 25 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren bei –5° tropfenweise mit einer Mischung von 2 ccm konz. Salpetersäure und 10 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Die anfangs farblose Lösung färbt sich rot. Nach 2 Stdn. wird auf Eis gegossen. Der amorphe Niederschlag wird abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert. Orangerote Stäbchen, Schmp. 225–226° (Zers.). Ausb. 2.2 g (80% d. Th.).

$C_6H_3O_4N_6S_2$ (273.2) Ber. C 26.37 H 1.11 N 25.63 Gef. C 26.57 H 1.12 N 25.66

Die Verbindung löst sich in alkohol. Kalilauge mit blutroter Farbe auf.

5,5'-Dinitro-4,4'-dimethyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (XI): 2.1 g 4,4'-Dimethyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (II) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 25 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei –5° tropfenweise eine Mischung aus 2 ccm konz. Salpetersäure und 10 ccm konz. Schwefelsäure hinzugegeben. Nach 2 Stdn. wird die rote Lösung auf Eis gegossen, der gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Orangerote Stäbchen, die sich bei 233° zersetzen. Ausb. 2.56 g (85% d. Th.).

$C_8H_7O_4N_6S_2$ (301.3) Ber. C 31.89 H 2.34 N 23.25 S 21.28

Gef. C 31.96 H 2.37 N 23.04 S 21.15

In alkohol. Kalilauge löst sich die Substanz mit tiefroter Farbe.

5,5'-Dinitro-4,4'-diphenyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (XII): 3.6 g 4,4'-Diphenyl-dithiazolyl-(2,2')-amin (III) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in der Wärme in 150 ccm Aceton gelöst. In die siedende Lösung läßt man 10 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen konz. Schwefelsäure und konz. Salpetersäure zutropfen. Die ausfallenden orangeroten Blättchen werden aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 229–231° (Zers.). Ausb. 3.6 g (86% d. Th.).

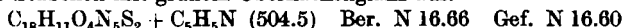
$C_{18}H_{11}O_4N_5S_2$ (425.4) Ber. C 50.82 H 2.60 N 16.47 S 15.07

Gef. C 50.82 H 2.64 N 16.20 S 15.21

¹⁵⁾ Während der Drucklegung wurde uns die Darstellung des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff-hydrochlorids bekannt; vergl. R. L. Sperry, Amer. Pat. 2 470 585 [1949]; C. A. 43, 5425 [1949.]

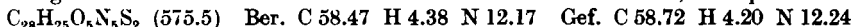
In alkohol. Kalilauge löst sich die Substanz mit tiefroter Farbe.

Pyridinsolvat: Löst man XII in wenig heißem Pyridin, so kristallisieren in der Kälte tiefrote Stäbchen mit grünem Oberflächenglanz aus.



Beim Erhitzen auf 200° beginnen die Kristalle zu sintern, und es entweicht Pyridin.

Pentaacetylverbindung des 5.5'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amins: 4.25 g XII ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 25 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Eisessig gelöst und in der Wärme solange portionsweise Zinkstaub zugegeben, wie ein Aufsieden der Lösung zu beobachten ist. Dann wird noch 30 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung filtriert und in Wasser gegossen, wobei sich ein braunrotes Öl abscheidet, das nach 12 Stdn. zu einem hellbraunen Kristallbrei erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und anschließend aus Benzol erhält man farblose Rhomben, Schmp. 208–209°.



Oxydativer Abbau des 4.4'-Bis-[*m*-nitro-phenyl]-dithiazolyl-(2.2')-amins: 11.4 g VII werden in einem 500-ccm-Kolben mit 100 ccm konz. Salpetersäure versetzt. Der Abbau verläuft unter stürmischer NO_2 -Entwicklung. Nach 1stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wird vom unlöslichen Anteil abfiltriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Die ausgefällte Substanz läßt sich aus verd. Alkohol umkristallisieren, Schmp. 141 bis 142°. Ausb. 2.1 g.

Der Misch-Schmp. mit *m*-Nitro-benzoesäure zeigt keine Depression.

Oxydativer Abbau des 5.5'-Dinitro-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amins: 3.4 g XII ($\frac{1}{100}$ Mol) werden mit 15 ccm konz. Salpetersäure auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. filtriert man vom unlöslichen Rückstand ab und kühlt die Lösung auf 0°. Der sich abscheidende krist. Niederschlag wird aus Alkohol umgelöst, Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzoesäure 121°.

229. Leonhard Birkhofer*) und Ingeborg Hartwig: β -Aminosäuren, VIII. Mitteil.¹⁾: β -Aminosäure-Dipeptide

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 3. April 1956)

Herrn Professor Dr. Dr. med. h. c. F. Mietzsch zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet

Es wird die Synthese der beiden gemischten Dipeptide mit den Komponenten DL- α -Alanin und β -Alanin beschrieben sowie 6 weiterer Dipeptide, welche aus je 2 β -Aminosäuren zusammengesetzt sind.

Die Polypeptide Viomycin²⁾, Streptothricin³⁾, Streptolin⁴⁾, Roseothricin⁵⁾ und Geomycin⁶⁾, die neben mehreren α -Aminosäuren eine β -Aminosäure, und zwar β -Lysin enthalten, haben sich als Antibiotica erwiesen. Aus diesem Grunde lag es nahe, Peptide mit mindestens einer β -Aminosäure aufzubauen.

*) Jetzige Anschrift: Köln, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ VII. Mitteil.: L. Birkhofer u. A. Birkhofer, Chem. Ber. 89, 1226 [1956].

²⁾ T. H. Haskell, S. A. Fusari, R. P. Frohardt u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. 74, 599 [1952].

³⁾ H. E. Carter, W. R. Hearn, E. M. Lansford, A. C. Page, N. P. Salzman, D. Shapiro u. W. R. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 74, 3704 [1952].

⁴⁾ E. E. Smissman, R. W. Sharpe, B. F. Aycock, E. E. van Tamelen u. W. H. Peterson, J. Amer. chem. Soc. 75, 2029 [1953]; E. E. van Tamelen u. E. E. Smissman, ebenda 75, 2031 [1953].

⁵⁾ K. Nakanishi, T. Ito u. Y. Hirata, J. Amer. chem. Soc. 76, 2845 [1954].

⁶⁾ H. Brockmann u. H. Musso, Chem. Ber. 88, 648 [1955].