

Für die Durchführung der UV-Messungen danke ich Fr. Dr. OLIMPIA TEMELCOU (Physik.-Chem. Abteilung).

Die Analysen wurden in der Analyt. Abteilung (Leiter Dr. F. DE LORENZI) ausgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Maleinursäure wurde nach der Methode von DUNLAP und PHELPS mit den von CAVALLITO und SMITH angegebenen Änderungen¹⁾ dargestellt. Ausb. 35–40% d. Th.; Löslichkeit in Wasser bei 20°: 1:90. λ_{\max} 220 m μ in Wasser ($\epsilon = 9200$).

Fumarursäure: Zu einer Lösung von 1 g *Maleinursäure* in 100 ccm Wasser fügte man in der Kälte 10–20 ccm einer ca. 1-proz. währ. Bromlösung und setzte die klare Lösung dem Licht einer UV-Lampe oder dem Sonnenlicht aus. Nach einigen Minuten schied sich *Fumarursäure* in quantitativer Ausbeute ab. Schmp. 248–249° (Zers.); Kofler-Block: 249–250° (Zers.). Löslichkeit in Wasser bei 20°: 1:3500. λ_{\max} 220 m μ in Wasser ($\epsilon = 15100$).

C₅H₆O₄N₂ (158.1) Ber. C 37.98 H 3.82 N 17.74 Gef. C 37.79 H 3.74 N 17.65

Acidimetrische Titration: 99.8%.

GÜNTER LOSSE und HERBERT UHLIG

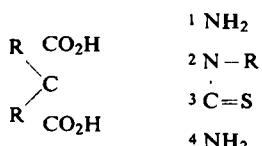
NEUE SIEBENGLIEDRIGE HETEROCYCLEN AUF THIOSEMICARBAZIDBASES

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle
(Eingegangen am 12. November 1956)

Darstellung und Eigenschaften von heterocyclischen Siebenringen aus 2-substituierten Thiosemicarbaziden und Dialkylmalonsäurechloriden werden beschrieben.

Seit einigen Jahren beginnt sich das Interesse auf heterocyclische Siebenringe zu richten¹⁾. In dieser Arbeit werden solche Stoffe mit mehreren Heteroatomen beschrieben. Außer präparativem Interesse war für diese Untersuchungen der Gedanke leitend, die pharmakologisch wirksamen Thiosemicarbazide mit Malonsäuren zu einem barbitursäureähnlichen System zu vereinigen.

Als Ausgangsstoffe wurden 2-substituierte Thiosemicarbazide gewählt, wodurch der Angriff der Malonsäure nur zu einem Siebenring-System erfolgen konnte:



¹⁾ H. STETTER, Chem. Ber. **86**, 197 [1953]; W. RIED und Mitarbb., ebenda **87**, 1801 [1954], **86**, 1101 [1953]; H. NITZSCHKE und G. FAERBER, ebenda **87**, 1635 [1954]; J. BÜCHI und Mitarbb., Helv. chim. Acta **39**, 950, 957 [1956]; K. DIMROTH und H. FREYSCHLAG, Angew. Chem. **68**, 518 [1956].

Übersicht über die dargestellten Siebenring-Verbindungen

Nr.	Thiosemicarbazid	Malonylchlorid	Schmp.	3-Mercapto-1,2,4-heptiazindion-(5,7)	Ausb. % d.Th.	Summenformel	Mol.- Gew.	berechnet	gefunden	C	H	N
						C	H	N	C	H	N	
1	Methyläthyl-	172—173°	6-Methyl-6-äthyl-2-phenyl-	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N ₂ S	15.2	56.32	5.42	15.15	55.70	5.07	15.50	
2	Diäthyl-	186—187°	6,6-Diäthyl-2-phenyl-	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ S	47.8	57.73	5.85	14.45	57.90	5.85	14.60	
3	Di-n-propyl-	159° (kor.)	6,6-Di-n-propyl-2-phenyl-	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N ₂ S	18.1	60.19	6.59	13.17	59.75	6.18	13.33	
4	Dimethyl-	132°	2,6,6-Trimethyl-4-phenyl-	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₂ S	10.5	56.32	5.42	15.15	55.97	5.89	15.56	
5	Methyläthyl-	132—133°	2,6-Dimethyl-6-äthyl-4-phenyl-	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ S	41.5	57.73	5.85	14.45	56.79	5.70	15.50	
6	Diäthyl-	165° (kor.)	2-Methyl-6,6-diäthyl-4-phenyl-	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	64.6	59.01	6.23	13.77	59.00	6.20	14.16	
7	Di-n-propyl-	123—124° (kor.)	2-Methyl-6,6-di-n-propyl-4-phenyl-	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₂ S	65.0	61.26	6.91	12.61	61.00	6.56	13.20	

Die Malonsäurekomponente haben wir als Chlorid eingesetzt, da die Ester, insbesondere die der homologen Malonsäuren, zur Amidbildung relativ reaktionsträge sind²⁾.

Bei 0° in Pyridin³⁾ wurden Dimethyl-, Methyläthyl-, Diäthyl- und Di-n-propyl-malonylchlorid mit 2-Methyl-, 2-Phenyl-, 2-Methyl-4-phenyl- und 2,4-Diphenyl-thiosemicarbazid zur Reaktion gebracht. Während 2-Methyl-thiosemicarbazid und 2,4-Diphenyl-thiosemicarbazid mit den Säurechloriden Harze lieferten, was auf die Bildung kettenförmiger Polymerer hinweist, wurden mit 2-Phenyl- und 2-Methyl-4-phenyl-thiosemicarbazid neben wenig Harzen sehr gut kristallisierende Verbindungen erhalten.

Malonylchlorid konnte nicht zur Reaktion gebracht werden, weil es in Pyridin zu unübersichtlichen Produkten führt³⁾.

Die Konstitution für diese ringförmig acylierten Thiosemicarbazide, die als 3-Mercapto-1,2,4-heptiazin-dione-(5,7) bezeichnet werden müssen, folgt aus den Analysen, Mol.-Gewichtsbestimmungen⁴⁾ und der Tatsache, daß alle Cyclisierungsprodukte des 2-Methyl-4-phenyl-thiosemicarbazids weder Hydrochloride noch Alkalosalze bilden. Die Produkte aus 2-Phenyl-thiosemicarbazid (Tab. Nr. 1—3) haben auf Grund der Diacylimidstruktur des Stickstoffatoms 4 saure Eigenschaften. Beim Behandeln mit Äthyljodid in alkalischer Lösung erhält man hieraus basische Iso-thiosemicarbazid-Derivate, die sich von der Thiolform II ableiten.

Die Alkylierungsprodukte dieser Verbindungen werden noch weiter untersucht. Eine Acylierung der Mercapto-heptiazindione, d. h. Einführung einer dritten Acylgruppe in das Thiosemicarbazid, war nicht möglich.

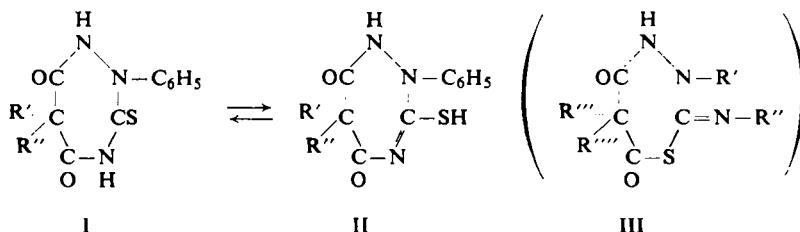
Die andere Möglichkeit zum Ringschluß über den Schwefel gemäß III scheidet nach obigen Ergebnissen aus. Derartige Stoffe, die sich wie die

2) H. MEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 198 [1906].

3) A. DENINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 1322 [1895]; A. EINHORN und H. v. DIESBACH, Liebigs Ann. Chem. **359**, 158 [1908].

4) G. BARGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1754 [1904]; K. RAST, benda **55**, 1051, 3727 [1922].

Heptriazindion-Alkylierungsprodukte vom Isothiosemicarbazid ableiten, müssen basische Eigenschaften haben.



Aus den Cyclisierungsversuchen ergibt sich, daß die Ringschlußtendenz beim 2-Methyl-4-phenyl-thiosemicarbazid größer ist als beim 2-Phenyl-thiosemicarbazid. Von den Dialkylmalonsäurechloriden ist die Dimethylverbindung am reaktionsträchtigsten, so daß mit 2-Phenyl-thiosemicarbazid und Dimethylmalonylchlorid kein Ring mehr gebildet wird. Aus der Zersetzungskinetik der einzelnen Verbindungen beim Schmelzen ist ersichtlich, daß längere aliphatische Ketten in 6-Stellung den Ring stabilisieren.

Eine wesentliche tuberkulostatische Wirkung kommt diesen Verbindungen nicht zu. Weitere pharmakologische Untersuchungen und die Darstellung weiterer analoger Verbindungen ist vorgesehen.

Herrn Dr. KREBS vom Institut für Tuberkulose-Forschung in Berlin-Buch danken wir für die Ausführung der bakteriologischen Tests, Herrn Dr. KAUFHOLD, Leuna, sind wir für die Anfertigung eines Heptriazindion-Infrarotsorptionsspektrums zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

a) Ausgangsstoffe

1. Substituierte Thiosemicarbazide: *2-Methyl-thiosemicarbazid*; durch Erhitzen von Methylhydrazoniumrhodanid auf 160°⁵⁾. *2-Phenyl-thiosemicarbazid*; durch Umsetzung von α-Cyanphenylhydrazin mit Ammoniumsulfid⁶⁾. *2-Methyl-4-phenyl-thiosemicarbazid*; aus Phenylsenföl und Methylhydrazin⁷⁾. *2,4-Diphenyl-thiosemicarbazid*; aus Phenylsenföl und Phenylhydrazin⁸⁾.

2. Dialkylmalonsäurechloride: Die aus Natriummalonester und Alkyljodiden gewonnenen Dialkylmalonester wurden verseift, über die Calciumsalze gereinigt⁹⁾ und mit PCl_5 oder SOCl_2 in die Chloride übergeführt¹⁰⁾.

b) Darstellung der *Mercaptoheptazindione*: Zu der Lösung von 1 Mol. substituiertem *Thiosemicarbazid* in der 2 bis 3fachen Menge Pyridin fügt man bei 0° unter Schütteln in mehreren Portionen 1 Mol. *Dialkylmalonylchlorid* und läßt 1 Stde. bei 0° stehen. Das Reaktionsprodukt wird dann in die 10fache Menge verd. Salzsäure eingegossen, aus der nach

⁵⁾ E. CATTELAIN, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **209**, 799 [1939].

⁶⁾ G. PELLIZARI, Gazz. chim. ital. **37** I, 622.

⁷⁾ M. BUSCH, E. OPFERMANN und H. WALTHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2322 [1904].

⁸⁾ M. BUSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 4600 [1909].

⁹⁾ W. KOENIGS und J. HOERLIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2049 [1893]; M. CONRAD, Liebigs Ann. Chem. **204**, 138, 147 [1880]; A. MICHAEL, J. prakt. Chem. (2) **72**, 539, 550 [1905]; E. FÜRTH, Mh. Chem. **9**, 318 [1888].

¹⁰⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **27**, 48 [1906]; A. P. N. FRANCHIMONT, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **4**, 204 [1885]; K. FLEISCHER und F. SIEFERT, Liebigs Ann. Chem. **422**, 295 [1921]; E. FISCHER und A. DILTHEY, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 855 [1902].

einiger Zeit ein farbloser Niederschlag ausfällt, der abgesaugt, mit Alkohol von Harzen befreit und aus Alkohol umkristallisiert wird.

c) *Dialkylverbindung des 6.6-Diäthyl-2-phenyl-3-mercaptopo-1.2.4-heptiazin-dions-(5.7)*: Die Lösung von 2 g des *Heptiazindions* (Nr. 2 der Tab.) in Alkohol wurde mit etwas Lauge bis zur schwach alkalischen Reaktion und mit überschüss. Äthyljodid versetzt. Nach etwa 2 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde ca. die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert, der Kolbenrückstand in Wasser gegeben und die ausgeschiedene zähe Masse in Alkohol aufgenommen. Nach einiger Zeit schieden sich Kristalle aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 131° (korrig.).

$C_{18}H_{25}O_2N_3S$ (347.5) Ber. C 62.10 H 7.18 N 12.07 Gef. C 61.43 H 7.31 N 12.37

LEONHARD BIRKOFER*) und INGEBORG HARTWIG

β -Aminosäuren, IX¹⁾

KUPFERKOMPLEXSALZE VON β -AMINOSÄUREN UND β -AMINOSÄURE-DIPEPTIDEN

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,

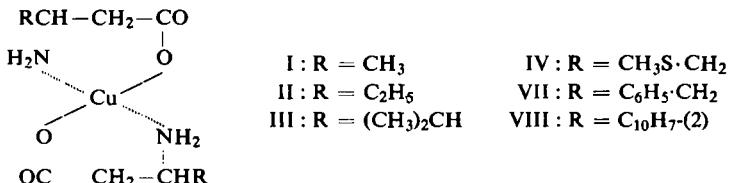
Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 10. September 1956)

Es wurden Kupferkomplexsalze von β -Aminosäuren und β -Aminosäure-dipeptiden dargestellt. Ihre Stabilität wurde durch Leitfähigkeitsmessungen untersucht und mit der von α -Aminosäure-Kupferkomplexen verglichen.

Kupferkomplexe von α -Aminosäuren und deren Dipeptiden sind schon seit vielen Jahren eingehend untersucht worden. Im Gegensatz hierzu kannte man von den β -Aminosäuren nur die Kupfersalze des β -Alanins, der β -Amino-buttersäure und β -Amino-n-valeriansäure. Wir haben nun von mehreren, der im Rahmen unserer Arbeiten erhaltenen β -Aminosäuren und β -Aminosäure-dipeptiden Kupfersalze dargestellt und deren Stabilität untersucht.

Zur Gewinnung der Komplexsalze werden im allgemeinen die wäßrigen Lösungen der Aminosäuren bzw. der Dipeptide mit Kupfercarbonat gekocht und aus den dunkelblau gefärbten Filtraten die jeweiligen Salze isoliert. Auf diese Weise erhielten wir die *Kupfersalze der DL- β -Amino-buttersäure (I), DL- β -Amino-n-valeriansäure (II), DL- β -Amino-isocapronsäure (DL- β -Leucin) (III), DL- β -Amino- γ -methylmercapto-buttersäure (DL- β -Methionin) (IV), DL- β -Amino-pimelinsäure (V) und 2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure (VI).*



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

¹⁾ VIII. Mitteil.: L. BIRKOFER und I. HARTWIG, Chem. Ber. **89**, 1608 [1956].