

**189. Wilhelm Schneider und Kurt Eisfeld:
Über Schwefel-Zucker und ihre Abkömmlinge, XIII.: Anlagerung
von Aceto-bromglucose an Thio-harnstoffe: *S*-Glucosido-*ps*-thio-
harnstoffe.**

[Aus d. Organ. Abteil. d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]
(Eingegangen am 30. April 1928.)

Ein *d*-Glucosid des Thio-harnstoffs ist vor längerer Zeit von E. Fischer¹⁾ aus der Aceto-rhodanglucose mit Ammoniak bereitet worden. Vor kurzem haben B. Helferich und W. Kosche²⁾ die gleiche Verbindung, in der nach ihren Eigenschaften der Zucker an ein Stickstoffatom des Thio-harnstoffs gebunden anzunehmen ist, durch direkte Kondensation von Traubenzucker und Thio-harnstoff mit Salzsäure gewonnen.

Wir haben gefunden, daß man zu Derivaten eines isomeren Thio-harnstoff-glucosids gelangt, wenn man Aceto-bromglucose in einem geeigneten Lösungsmittel mit Thio-harnstoff zusammen erhitzt. Die Aceto-bromglucose addiert sich dann ebenso, wie ein einfaches Alkylhalogenid an den Thio-harnstoff, wobei primär ein Thiuroniumsalz entsteht. Diesem liegt ein am Schwefel durch den acetylierten Zuckerrest substituierter *ps*-Thio-harnstoff zugrunde. In analoger Weise reagiert Monophenyl-thioharnstoff, während beim Thio-carbanilid die Reaktion bisher nicht verwirklicht werden konnte und mit Allyl-thioharnstoff nur amorphe, nicht einheitliche Produkte entstanden. Ebenso glückte es uns trotz mannigfaltiger Bemühungen nicht, aus den Umsetzungsprodukten der Aceto-bromglucose mit Thio-harnstoff und Monophenyl-thioharnstoff durch Verseifung der Acetylgruppen die Glucothioside³⁾ selbst darzustellen, da diese durch methylalkoholisches Ammoniak unter Bildung von Glucothiose gespalten werden und anscheinend auch gegen Säuren wenig beständig sind.

Beschreibung der Versuche.

Tetraacetyl-*ps*-thioharnstoff-*S-d*-glucosid-Hydrobromid
(Tetraacetyl-*d*-glucosido-*S*-thiuroniumbromid),
 $(\text{CH}_3 \cdot \text{CO})_4 \text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{C}(\text{NH}_2) (\text{:NH}), \text{HBr}$.

41 g Aceto-bromglucose werden im Ölbad in 200 ccm über Natrium getrocknetem Toluol am Rückflußkühler und unter Abschluß von Luft-Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt und in die Lösung im Laufe von 5 Stdn. 7.5 g pulverisierter Thio-harnstoff in Anteilen von je 1.5 g eingetragen. Nach der letzten Portion wird die Lösung noch eine weitere Stunde im Sieden erhalten. Der Thio-harnstoff verschwindet dabei allmählich, und an seiner Stelle scheidet sich ein hellbraunes Reaktionsprodukt in Krusten an den Wandungen des Kolbens ab. Man läßt nun erkalten, filtriert ab und erhitzt die toluolische Lösung nochmals 5 Stdn., indem man in der eben beschriebenen Weise weitere 6g Thio-harnstoff in sie einträgt. Das erneut gebildete Reaktionsprodukt wird mit der ersten Portion vereinigt und das Ganze aus 160 ccm Äthylalkohol umkrystallisiert, nachdem man die alkoholische Lösung zuvor 10 Min. bei Siedehitze mit Tierkohle behandelt hat. Man erhält so das Hydrobromid in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 192°. Die Ausbeute

¹⁾ B. 47, 1383 [1914].

²⁾ B. 59, 71 [1926].

³⁾ Zu dieser Bezeichnung vergl. voranstehende Arbeit (XII), Fußnote 1.

beträgt 18.2 g = 37% d. Th. Das Salz ist ziemlich löslich in Wasser (1 g in 10 ccm) und siedendem Alkohol (1 g in 7.5 ccm), nur wenig in kaltem, unlöslich in Benzol, Toluol, Aceton, Ligroin und Chloroform. Es dreht die Ebene des polarisierten Lichtes schwach nach links.

3.232 mg Sbst.: 4.402 mg CO₂, 1.495 mg H₂O. — 3.340 mg Sbst.: 4.541 mg CO₂, 1.477 mg H₂O. — 0.1711 g Sbst.: 8.5 ccm N (20°, 758 mm). — 0.2620 g Sbst.: 0.1200 g BaSO₄. — 0.1712 g Sbst.: 0.0664 g AgBr.

C₁₆H₂₃O₉N₂SBr (487.19).

Ber. C 36.96, H 4.76, N 5.75, S 6.58, Br 16.40.

Gef. „ 37.15, 37.08, „ 5.17, 4.94, „ 5.77, „ 6.29, „ 16.51.

[α]_D²⁰ in Wasser (c = 5.102) = -0.89° × 100/2 × 5.102 = -8.72°.

Versetzt man eine mit Eis gekühlte wäßrige Lösung des Bromids (1 : 10) mit einer kalt gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung, so scheiden sich nach wenigen Minuten Krystalle des Bicarbonats der Verbindung aus. Sie wurden mit Eiswasser 2-mal nachgewaschen und im Kohlensäure-Strom getrocknet. Aus 1.2 g Bromid ergaben sich 0.9 g. Die frisch bereiteten, trocknen Krystalle sintern von 84° an und schmelzen bei 92° unter Aufschäumen. An der Luft beginnen sie alsbald zu verwittern, der größte Teil des Kohlensäure-Gehaltes wird jedoch erst im Vakuum über Absorptionsmitteln und auch da mit sehr stark abnehmender Geschwindigkeit abgegeben, dies letztere vermutlich, weil die Substanz dabei zu einem zähen Harz zusammensintert. Beschleunigt man die Kohlensäure-Abspaltung durch Trocknen bei der Temperatur des siedenden Äthers, so färbt sich das Harz braun.

0.1648 g Sbst.: 0.2474 g CO₂, 0.0780 g H₂O. — 0.2350 g Sbst. verloren im Vakuum über P₂O₅ und KOH nach 2 Monaten 0.0290 g an Gewicht.

C₃₁H₄₆O₂₁N₄S₂ (874.54 Carbonat). Ber. C 42.54, H 5.30, H₂CO₃ 7.09.

C₁₆H₂₄O₁₂N₂S (468.27 Bicarbonat). „ „ 41.00, „ 5.16, „ 13.27.

Gef. „ 40.94, „ 5.29, „ 12.32.

Löst man das Bicarbonat in Wasser und läßt die Lösung bei Zimmer-Temperatur stehen, so scheidet sich im Laufe von 20—30 Stdn. ein weißes, amorphes Produkt ab, das sich nicht krystallisieren ließ und seiner Zusammensetzung nach ein Zersetzungsprodukt des Tetraacetyl-thioharnstoff-glucosids war.

2.363 mg Sbst.: 4.048 mg CO₂, 1.170 mg H₂O. — 2.900 mg Sbst.: 4.946 mg CO₂, 1.445 mg H₂O. — 4.532 mg Sbst.: 0.02 ccm (N 20°, 749 mm). — 0.1853 g Sbst.: 0.1266 g BaSO₄.

Gef. C 46.72, 46.51, H 5.54, 5.57, N 0.50, S 9.38,

Das primäre Oxalat des Aceto-glucosids scheidet sich aus der kalten wäßrigen Lösung des Hydrobromids auf Zusatz einer kalten gesättigten Kaliumoxalat-Lösung fast quantitativ als voluminöser, krystallinischer Niederschlag ab. Es ist in Wasser zu leicht löslich, als daß man es durch Auswaschen damit zuverlässig reinigen könnte. Das Präparat hinterließ infolgedessen bei der Verbrennung einen geringen Aschen-Rückstand und wies in Übereinstimmung damit einen etwas zu niedrigen Kohlenstoffgehalt auf. Das Salz schmilzt bei 159° unter Zersetzung.

2.597 mg Sbst.: 3.870 mg CO₂, 1.087 mg H₂O.

C₁₇H₂₄O₁₃N₂S (496.27). Ber. C 41.11, H 4.87. Gef. C 40.64, H 4.68.

Die Verseifung mit methylalkoholischem Ammoniak lieferte sowohl bei Verwendung des Hydrobromids, wie bei der des Bicarbonats nicht krystallisierbare Sirupe, in denen durch Fällung der Silberverbindung Glucothiose nachgewiesen werden konnte. Führt man sie in Gegenwart von der

berechneten Menge ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung durch⁴⁾, so bildet sich das Glucothiose-Silber in quantitativer Menge.

Ebensowenig konnte das Thio-harnstoff-glucosid durch Behandlung des Bicarbonats mit methylalkoholischer Salzsäure⁵⁾ in reinem Zustande gewonnen werden. Es entstanden stets nur amorphe, sehr hygroskopische Produkte, in denen qualitativ Glucose, Stickstoff, Schwefel und Chlor nachgewiesen werden konnten, die also anscheinend das Hydrochlorid des Glucosids enthielten.

Tetraacetyl-[monophenyl-*ps*-thioharnstoff]-*S-d*-glucosid,
 $(\text{CH}_3\text{CO})_4\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5\cdot\text{S}\cdot\text{C}(\text{NH}_2) (\text{:N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5)$.

In eine Lösung von 20.5 g Aceto-bromglucose in 250 ccm trockenem Benzol werden 8 g Monophenyl-thioharnstoff auf einmal eingetragen und in ihr unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Der in Benzol schwer lösliche Phenyl-thioharnstoff geht dabei allmählich in Lösung. Nach 4-stdg. Sieden wird der klare, noch warme Kolbeninhalt mit 200 ccm Wasser, denen 10 ccm verd. Salzsäure zugesetzt sind, ausgeschüttelt und die Schichten getrennt. Die abgehobene Benzol-Lösung wird nochmals mit 100 ccm angesäuerten Wassers extrahiert, und die vereinigten wäßrigen Auszüge werden nun mit einer Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Es fällt ein farbloser, sich bald zusammenballender und krystallinisch werdender Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet wird. Das Rohprodukt entsteht in einer Ausbeute von 12 g = 50% d. Th. und schmilzt bei 136—138°. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus viel Äthylalkohol erhält man die Verbindung in feinen, konstant und scharf bei 150° schmelzenden Nadeln. Sie ist unlöslich in Wasser, schwerlöslich in kaltem Alkohol, leichter in siedendem (1 g in 30—35 ccm), Chloroform und Essigester. Das Glucosid besitzt ausgesprochen basischen Charakter; denn es löst sich in verd. Salzsäure auf, um daraus durch Bicarbonat unverändert wieder abgeschieden zu werden. Aus diesem letzteren Umstand ist zu schließen, daß es eine schwächere Base ist als das nicht phenyl-substituierte Acetoglucosid des Thio-harnstoffs, da dessen Bicarbonat nur recht langsam hydrolytische Zersetzung erleidet. In Acetylentetrachlorid ist die Verbindung auffallenderweise optisch inaktiv, während ihre Lösung in Essigester Rechtsdrehung aufweist.

4.102 mg Sbst.: 7.836 mg CO₂, 1.973 mg H₂O. — 2.942 mg Sbst.: 5.619 mg CO₂, 1.502 mg H₂O. — 0.1916 g Sbst.: 9.7 ccm N (20°, 751 mm). — 4.000 mg Sbst.: 0.207 ccm N (20°, 749 mm). — 0.2215 g Sbst.: 0.1111 g BaSO₄.

C₂₁H₂₆O₉N₂S (482.39). Ber. C 52.25, H 5.43, N 5.81, S 6.64.
 Gef. „ 52.10, 52.10, „ 5.38, 5.71, „ 5.83, 5.82, „ 6.89.

$[\alpha]_D^{25}$ in Essigester ($c = 1.410$) = $+0.54^\circ \times 100/2 \times 1.410 = +19.15^\circ$.

Das primäre Oxalat des Tetraacetyl-phenyl-thioharnstoff-glucosids erhält man leicht in reiner Form, wenn man das Aceto-glucosid in wenig Alkohol suspendiert und das gleiche Volumen einer kalt gesättigten alkoholischen Oxalsäure zugibt. Die Suspension geht sofort in Lösung, und nach etwa 1/2 Stde. beginnt das Salz, sich allmählich als feinkrystallinisches Pulver abzuschneiden. Man kann am nächsten Tage etwa die Hälfte der theoretischen Ausbeute abfiltrieren und aus der Mutterlauge eine weitere

⁴⁾ vergl. W. Schneider und D. Clibbens, B. 47, 1268 [1914].

⁵⁾ vergl. voranstehende Arbeit (XII), Fußnote 6.

Portion durch vorsichtiges Fällen mit Äther gewinnen. Ausgewaschen wird mit kaltem Alkohol. Das Oxalat schmilzt bei 146° , ist wenig löslich in kaltem Wasser und kaltem Alkohol, in beiden Mitteln leichter löslich in der Hitze, ziemlich leicht in 50-proz. Alkohol. Im Gegensatz zu dem rechtsdrehenden Aceto-glucosid besitzt es ein linksgerichtetes Drehungsvermögen in Übereinstimmung mit dem ebenfalls linksdrehenden Hydrobromid des nicht phenylierten Aceto-glucosids.

2.532 mg Sbst.: 4.501 mg CO_2 , 1.236 mg H_2O . — 3.120 mg Sbst.: 5.522 mg CO_2 , 1.463 mg H_2O . — 0.2108 g Sbst.: 9.2 ccm N (20° , 751 mm).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{15}\text{N}_2\text{S}$ (572.31). Ber. C 48.23, H 4.93, N 4.89.
Gef. „ 48.48, 48.27, „ 5.46, 5.24, „ 5.02.

$[\alpha]_D^{25}$ in 50-proz. Alkohol ($c = 1.994$) = $-0.62^{\circ} \times 100/2 \times 1.994 = -15.55^{\circ}$.

Die Versuche zur Gewinnung des acetyl-freien Phenyl-thioharnstoff-glucosids führten ebensowenig zum Ziel wie im vorhergehenden Falle und lieferten analoge Ergebnisse. Auch hier gelangt man bei der Verseifung des Aceto-glucosids mit methylalkoholischem Ammoniak zu glucothiose-haltigen Sirupen und bei der Anwendung der Methode von Zemplén zum Glucothiose-natrium⁶⁾.

2.4 g Phenyl-thioharnstoff-glucosid-tetraacetat wurden in 8 ccm Chloroform bei -10° mit 8 ccm einer Natriummethylat-Lösung (3 g Na in 100 ccm) vermengt. Zur Einleitung der Umsetzung nahm man den Kolben für 2 Min. aus der Kältemischung heraus und setzte noch 1 ccm der Natriummethylat-Lösung von Zimmer-Temperatur hinzu. Erst jetzt erfolgte plötzlich die Abscheidung der Anlagerungsverbindung, die in der früher beschriebenen Weise zersetzt und aufgearbeitet wurde. Das Natriumsalz der Glucothiose krystallisierte auch in diesem Falle in den charakteristisch geformten Krystallen und in reichlichen Mengen aus. Seine Eigenschaften stimmten nach einmaligem Umkrystallisieren mit den aus der Aceto-xanthogen-glucose bereiteten Präparaten überein. Zers.-Pkt. $173-174^{\circ}$.

$[\alpha]_D^{25}$ in Wasser ($c = 4.344$) = $+1.31^{\circ} \times 100/2 \times 4.344 = +15.08^{\circ}$.

Bei der Verseifung mit methylalkoholischer Salzsäure entstanden wieder amorphe, äußerst hygroskopische Produkte, in denen nach Zusammensetzung und Eigenschaften sicherlich eine wesentliche Menge des gesuchten Phenyl-thioharnstoff-glucosids als Hydrochlorid enthalten war.

0.1322 g Sbst.: 0.0804 g BaSO_4 . — 0.3038 g Sbst.: 0.0872 g AgCl .

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}\text{Cl}$ (350.72). Ber. S 9.14, Cl 10.11. Gef. S 8.35, Cl 7.10.

Sämtliche Versuche, aus dem Hydrochlorid das freie Glucosid als solches oder in Form anderer Salze zur Abscheidung zu bringen, schlugen fehl. Löst man das rohe Produkt in wenig Wasser, so scheidet sich bereits nach $\frac{1}{2}$ Stde. Monophenyl-thioharnstoff in kleinen Kryställchen aus, ein Zeichen dafür, daß das Glucosid-Hydrochlorid hydrolytische Zersetzung erleidet.

⁶⁾ vergl. voranstehende Arbeit (XII).