

## Synthese der methylyrten Parabansäuren, der Methylthioparabansäure und des Thiocholestrophans.

Von **Rudolf Andreasch.**

(Aus dem Laboratorium des Prof. Maly in Graz.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 31. März 1881.)

Die Eigenschaft des Dicyans, unter Wasseraufnahme sehr leicht in Derivate der Oxalsäure überzugehen, findet sich auch in einer Reihe seiner Verbindungen erhalten. So fand zuerst A. W. Hofmann,<sup>1</sup> dass sich Cyan mit Anilin zu einem Körper vereinigt, der unter dem Einflusse von Säuren in Oxanilid übergeht. Im Jahre 1868 wies R. Maly<sup>2</sup> in seinen Untersuchungen über das Thiosinamin und dessen Derivate nach, dass auch diesen Körpern die Eigenschaft zukommt, sich mit Cyangas zu verbinden, und Maly stellte auf diesem synthetischen Wege eine Reihe von meist prachtvoll krystallisirenden Verbindungen dar, die man in Folge ihres Verhaltens als substituirte Parabansäuren oder Oxalylharnstoffe betrachten muss.

In neuerer Zeit haben sich auch O. Landgrebe<sup>3</sup> und Fr. Berger<sup>4</sup> dieser Methode mit Erfolg zur Synthese der Ditolylparabansäuren bedient, wobei sie aber nicht vom Ditolylsulfoharnstoff, sondern von den entsprechenden Guanidinen ausgingen.

Nachdem es wahrscheinlich war, dass nicht allein die Allyl enthaltenden Sulfoharnstoffe, sondern überhaupt alle einfach oder zweifach (symmetrisch) substituirten Thioharnstoffe das gleiche

<sup>1</sup> Annal. Chem. Pharm. 66, pag. 129 und 73, pag. 180.

<sup>2</sup> Journ. f. pr. Chemie, 104, pag. 413 und 105, pag. 182.

<sup>3</sup> Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft, X., pag. 1587 und XI, pag. 973.

<sup>4</sup> Dasselbst, XI., pag. 1854.

Verhalten gegenüber dem Cyan zeigen würden, so wurde der Versuch zunächst in der Methylreihe gemacht, da gerade die methylirten Parabansäuren insoferne erhöhtes Interesse beanspruchen, als sie durch Oxydation von Caffein und Theobromin<sup>2</sup> erhalten werden.

Einwirkung von Cyan auf Methylthioharnstoff;  
Bildung von Methylthioparabansäure.

Der zu diesem Versuche verwendete Methylthioharnstoff wurde aus Methylsenföl und wässerigem Ammoniak dargestellt. Als nach mehrstündigem Stehen der Geruch des Senföles verschwunden war, dampfte man am Wasserbade ein. Der zurückbleibende Syring erstarrte beim Erkalten alsbald zu prismatischen Krystallen des Methylsulfoharnstoffes. Dieselben sind in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwierig löslich und zeigen nach dem Umkrystallisiren den Schmelzpunkt 118° C.

In die gekühlte, alkoholische Lösung desselben wurde andauernd Cyangas geleitet, welches sehr rasch unter Dunkel-färbung der Flüssigkeit absorbiert wurde.

Nach mehrstündigem Stehen in der Kälte hatten sich aus der dunkelbraunen Lösung grünliche Krystallschuppen abgesetzt, die jedenfalls das gewünschte Cyanid darstellten. Da das Ausgangsmaterial schwierig zu beschaffen war, und die Reindarstellung des Cyanides überhaupt nicht im Zwecke der Arbeit lag, so wurde darauf verzichtet und die ganze Flüssigkeit sofort mit concentrirter Salzsäure versetzt und am Wasserbade verdampft.

Der braune, krystallinische Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Häufig bemerkte man dabei, insbesondere wenn man frischen Äther zur Flüssigkeit brachte, eine intensive blaue Fluorescenz des Äthers, die aber beim Schütteln verschwand. Die goldgelb gefärbten Ätherauszüge hinterliessen einen gelben Krystallkuchen, den man aus heissem Wasser umkrystallisirte. Dabei zeigte sich, dass den Krystallen hartnäckig Verunreinigungen anhafteten, die auch die filtrirten Lösungen beim Erkalten stets

---

<sup>2</sup> Maly und Hinteregger, Monatshefte f. Chemie, II, pag. 87.

trübten. Erst nach wiederholtem Eindampfen, erneuertem Lösen Filtriren und Hinstellen unter die Pumpe wurde ein reines Product erhalten; es bildete getrocknet centimerlange und etwa millimeterbreite, aber ungemein dünne Blättchen von hochgelber Farbe, die meist zu concentrischen Büscheln angeordnet waren.

Der vorliegende Körper musste, falls die Reactionen im erwünschten Sinne verlaufen, die Methylthioparabansäure oder den Methyloxalylthioharnstoff darstellen.

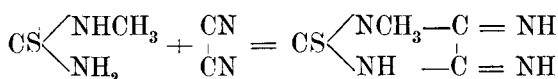
Die Stickstoff- und Schwefelbestimmung lieferte in der That für die Formel  $C_4H_4N_2SO_2$  stimmende Zahlen.

1. 0·253 Grm. bei 60° getrockneter Substanz gaben nach dem Schmelzen mit Soda und Kaliumchlorat 0·4142 Grm.  $BaSO_4$ .
2. 0·25025 Grm. Substanz mit Natronkalk verbrannt, neutralisirten 12·4 CC. Säure, 1 CC. = 3·88 Mgrm. Stickstoff.

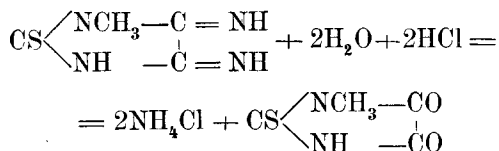
Oder in Procenten:

Berechnet für $C_4H_4N_2SO_2$	Getunden
S . . . . . 22·22 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	22·53 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
N . . . . . 19·44 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	19·23 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>

Es vollzieht sich also die Einwirkung des Cyans auf Methylthioharnstoff nach folgendem Schema:



Das entstandene Cyanid geht beim Erwärmen mit Salzsäure unter Wasseraufnahme und Ammoniakaustritt in die Methylthioparabansäure über:



Das Ammoniak liess sich in der ausgeschüttelten Flüssigkeit in reichlicher Menge nachweisen.

Die Methylthioparabansäure ist in Wasser mit saurer Reaction löslich, auch von Weingeist und Äther wird sie leicht aufgenommen; im Glasröhrchen erhitzt, sublimirt sie zum grössten Theile unzersetzt. Der Schmelzpunkt liegt bei 105°C.

### Einwirkung von Silbernitrat auf die Methylthioparabansäure. Bildung von Methylparabansäure.

Versetzt man die wässrige Lösung dieses Körpers mit Silbernitrat, so fällt ein schwach gelblicher, flockiger Niederschlag — vermuthlich eine Silberverbindung — der aber schon nach einigem Stehen, schneller noch beim Erwärmen, missfärbig wird und endlich in schwarzes Schwefelsilber übergeht. Zur Entschwefelung wurden ungefähr drei Gramme der Substanz in Wasser gelöst, vorsichtig mit Silbernitratlösung versetzt und längere Zeit am Wasserbade erwärmt. Dadurch wird die anfänglich trüb durch das Filter laufende Flüssigkeit vollständig klar, indem sich das Schwefelsilber zusammenballt. Das auf ein kleines Volum gebrachte Filtrat, wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, gab einen krystallinischen Ätherrückstand, der nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser farblose kurze Säulchen darstellte, die meist sternförmig angeordnet waren und ganz den Habitus der aus Theobromin erhaltenen Methylparabansäure<sup>1</sup> zeigten, mit der sie identisch waren.

1. 0·246 Grm. bei 80° getrockneter Substanz mit Natronkalk verbrannt, neutralisirten 13·6 CC. Säure à CC. = 3·88 Mgrm. Stickstoff.
2. 0·267 Grm. Substanz lieferten mit Kupferoxyd verbrannt 0·082 Grm. H<sub>2</sub>O. (Die C-Bestimmung verunglückte.)
3. 0·2875 Grm. Substanz lieferten, im Bajonetrohr verbrannt, 0·393 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·083 Grm. H<sub>2</sub>O.

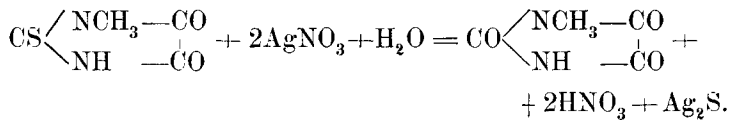
Oder in 100 Theilen:

	Berechnet für		Gefunden		
	$C_4H_4N_2O_3$		I.	II.	III.
C <sub>4</sub> . . . . . 48	37·50	—	—	37·28	
H <sub>4</sub> . . . . . 4	3·12	—	3·41	3·21	
N <sub>2</sub> . . . . . 28	21·87	21·45	—	—	
O <sub>3</sub> . . . . . 48	37·50	—	—	—	
	128	100·00			

<sup>1</sup> Maly und Hinteregger l. c.

Der Schmelzpunkt stimmte mit dem eines aus Theobromin dargestellten Präparates überein; er lag bei 149°.

Die Entschwefelung der Methylthioparabansäure verläuft also nach der Gleichung:



und ist dabei die Ausbeute an Methylparabansäure eine nahezu quantitative.

#### Einwirkung von Cyan auf Dimethylsulfoharnstoff; Bildung von Dimethylthioparabansäure.

Den Dimethylthioharnstoff, auf welchen die Reaction jetzt ausgedehnt wurde, erhielt ich durch Zusammenbringen von Methylsenföl mit alkoholischer Methylaminlösung; die Vereinigung findet unter Erwärmung statt und der gebildete Dimethylsulfoharnstoff bleibt nach dem Verdampfen am Wasserbade als dicker, farbloser Syrup zurück, der auch nach mehrtägigem Stehen unter der Luftpumpe nicht erstarrt.

Die alkoholische Lösung wurde wie oben mit Cyan behandelt und das Reactionsproduct nach längerem Stehen mit concentrirter Salzsäure durch einige Minuten gekocht. Nach dem Erkalten erstarrte die zur Verjagung des Alkohols eingeeengte Flüssigkeit zu einem dicken Brei hübscher, bronzefarbener Schuppen, der mit etwas Wasser vermischt, mit Äther ausgeschüttelt wurde. Ein 6- bis 7-maliges Ausschütteln genügt, um die Flüssigkeit, in der sich leicht Ammoniak nachweisen lässt zu erschöpfen; die letzten Auszüge liefern überhaupt ein schwieriger zu reinigendes Product. Nach dem Abdestilliren des Äthers erstarrt der Kolbeninhalt fast ganz zu einem gelben Krystallkuchen, der durch Abpressen zwischen Filtrirpapier von der Mutterlauge befreit und nochmals aus siedendem Äther umkrystallisirt wird. Beim langsamen Erkalten der gelb gefärbten Lösung scheidet sich der Körper in sechsseitigen Täfelchen von der Farbe des neutralen Kaliumchromates aus.

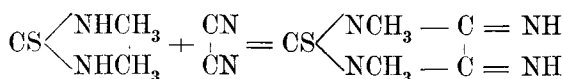
Die Analyse zeigte, dass der gesuchte Körper, die Dimethylthio-  
parabansäure oder das Thiocholestrophan, vorlag.

1. 0·2285 Grm. bei 50° getrockneter Substanz mit Natronkalk verbrannt, verbrauchten 10·3 CC. Säure, à CC. = 3·88 Mgrm. Stickstoff.
2. 0·237 Grm. Substanz gaben nach dem Glühen mit Soda und Kaliumchlorat 0·3467 Grm. BaSO<sub>4</sub>.
3. 0·262 Grm. Substanz gaben, mit chromsaurem Blei im Bajonnetrohr verbrannt, 0·368 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·099 Grm. H<sub>2</sub>O.
4. 0·2425 Grm. Substanz neutralisirten, nach Will-Varrentrapp verbrannt 11·1 CC. Säure von obiger Stärke.

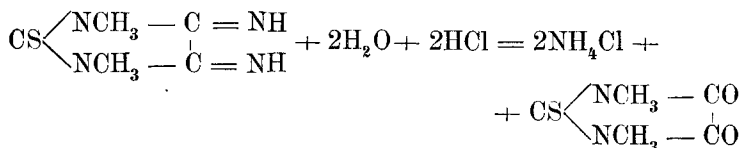
In Procenten ausgedrückt:

Dimethylthio- parabansäure		Gefunden			
C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>		I.	II.	III.	IV.
C <sub>5</sub> . . . 60	37·98	—	—	38·31	—
H <sub>6</sub> . . . 6	3·80	—	—	4·20	—
N <sub>2</sub> . . . 28	17·72	17·49	—	—	17·76
S . . . . 32	20·25	—	20·12	—	—
O <sub>2</sub> . . . 32	20·25	—	—	—	—
158 100·00					

Die Bildung erfolgt gemäss den folgenden Gleichungen:



und



Das Thiocholestrophan ist in kaltem Wasser schwer, leicht in heissem, mit neutraler Reaction, löslich; Weingeist und Äther nehmen es sehr leicht mit goldgelber Farbe auf. Aus der wässrigen Lösung wurde es einige Male in grossen, äusserst dünnen, dem Cholestrophan ähnlichen Tafeln erhalten, während es aus Äther in wohlausgebildeten Krystallen anschiesst, über welche Herr Professor J. Rumpf folgende vorläufige Mittheilung zu machen die Freundlichkeit hatte:

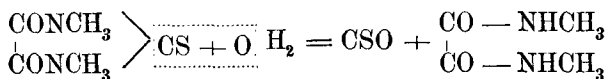
„Es sind dünne, monokline Täfelchen mit vorwaltender Entwicklung des Endflächenpaares  $oP$ . Die Randbegrenzung erfolgt durch sehr schmale Flächen von  $\infty P$  und gewöhnlich auch solchen vom Orthopinakoid  $\infty P\infty$ , weshalb die Tafeln meist sechsseitigen Umriss besitzen, wobei dann die Schnittlinien der Tafel mit den Orthopinakoidflächen parallel gehen zur kürzeren Diagonale des rhombischen Schnittes der Endfläche mit dem Prisma. Die Winkel vom Rhombus der Basis wurden durch mikroskopische Messung erhalten und betragen nahe  $71^\circ$  und  $109^\circ$ . Die Ebene der optischen Axen liegt in der Symmetrieebene, in welche auch die längere Diagonale des Rhombus der Basis fällt.“

Erhitzt schmilzt das Thiocholestrophan bei  $112.5^\circ C$ . und sublimirt fast unzersetzt, wobei es sich zunächst in Form ölicher Tropfen ansetzt, die aber alsbald zu feinen Nadeln erstarren. Durch Alkalien wird der Körper quantitativ in Oxalsäure und Dimethylthioharnstoff gespalten, wie folgender Titrirversuch zeigt.

0.191 Grm. Substanz in titrirter Natronlauge gelöst, einige Minuten zum Kochen erhitzt und dann zurücktitrirt, verbrauchten  $8.7 CC$ . Lauge, entsprechend  $0.1085$  Grm. Oxalsäure.

Berechnet für	Gefunden
100 Theile Thiocholestrophan	
<u>56.96%</u> Oxalsäure	<u>56.83%</u>

Erhitzt man die Dimethylthioaparabansäure mit in Wasser aufgeschlemmtem kohlen-sauren Baryt, so liesse sich, falls der Process analog der von Maly und Hinteregger<sup>1</sup> für das Cholestrophan aufgefundenen Gleichung abliefe, eine Spaltung in Dimethyloxamid und Kohlenoxysulfid erwarten:



Unter den entwichenen Gasen konnten wohl Kohlensäure und Schwefelwasserstoff, nicht aber Kohlenoxysulfid mit Sicherheit nachgewiesen werden, dagegen hinterliess das Filtrat vom

<sup>1</sup> Monatshefte f. Chemie, II, pag. 132.

kohlensauren Baryt nach dem Eindampfen Krystalle von Dimethyloxamid, die durch ihr Verhalten leicht als solches zu erkennen waren.

### Einwirkung von Silbernitrat auf die Dimethylthio- parabansäure. Bildung von Cholestrophan.

Gegen Silbernitrat verhält sich das Thiocholastrophan in gleicher Weise wie die einfach methylirte Säure; nur scheint hier keine Silberverbindung zu existiren, was mit der neutralen Reaction und dem Fehler von ersetzbarem Wasserstoff übereinstimmt.

Die gemischten Lösungen bleiben anfangs klar, schwärzen sich aber bald, besonders rasch beim Erwärmen unter Abscheidung von Schwefelsilber. Dem Filtrate, aus welchem man das eventuell überschüssig vorhandene Silber durch vorsichtigen Salzsäurezusatz entfernt, lässt sich durch Äther der nun schwefelfreie Körper entziehen, welcher nach einmaligem Umkrystallisiren bereits vollkommen rein ist. Er stimmt in seinem Verhalten, nach Löslichkeit und Schmelzpunkt ( $105^{\circ}\text{C.}$ ) mit dem aus Caffein gewonnenen Cholestrophan, das mir vorlag, überein und bildete wie dieses grosse, farblose Tafeln, über die mir Herr Professor J. Rumpf Folgendes mitzutheilen die Güte hatte:

„Die ungemein dünnen, durchsichtigen, einzeln glasglänzenden, im Haufwerk aber seidenglänzenden Krystalltäfelchen, haben rhombische Umgrenzung, deren Winkel  $62\cdot5^{\circ}$  und  $117\cdot5^{\circ}$  messen. Mit den Diagonalen fallen optische Hauptschnitte zusammen, wovon einer die Ebene der optischen Axen ist.“

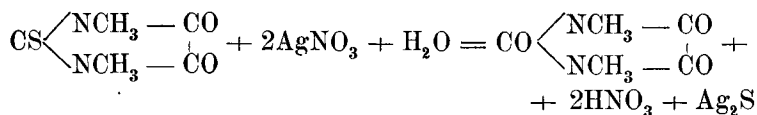
Eine Stickstoffbestimmung lieferte folgendes Resultat:

0·2035 Grm. Substanz mit Natronkalk verbrannt, neutralisirten 10·2 CC. Säure, wovon 1 CC. = 3·88 Mgrm. Stickstoff entspricht.

Berechnet für $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{N}_3$	Gefunden
$19\cdot72\%_{\text{N}}$	$19\cdot45\%$

Es ist also auch hier die Einwirkung des Silbernitrats auf die geschwefelte Parabansäure ein sehr glatt verlaufender Process, indem sich einfach der Schwefel der letzteren gegen Sauerstoff umtauscht:





Die Ausbeute ist eine fast theoretische.

### Über Reactionen der Parabansäuren.

Herr Professor Maly hat mich auf einige Reactionen der Parabansäuren aufmerksam gemacht und die Güte gehabt, mir zu gestatten, das Folgende hier anschliessen zu können:

Die gewöhnliche, sowohl wie die einfach methyilirte Parabansäure und das Cholestrophan werden nicht von Bleizucker, auch nicht von Bleiessig gefällt, wohl aber schon in verdünnter Lösung, wenn man Bleizucker und ein paar Tropfen Ammoniak zufügt. Der bei Anwendung von Cholestrophan durch diese Reaction entstehende Niederschlag ist grossflockig und so voluminös, dass er gesammelt und analysirt wurde, weil man anfänglich vermuthete, es sei eine Cholestrophanverbindung. So gaben z. B. 0·1423 Grm. Cholestrophan 1·06 Grm. der trockenen Bleiverbindung, die 86·8% Bleioxyd enthielt, aber nichts anders als ein basisches Bleioxalat war.

Die Empfindlichkeit der Fällung mit Ammoniak und Bleizucker ist so gross, dass sie immerhin als brauchbare Reaction auf die Parabansäuren verwendet werden kann, zumal man früher Oxalsäure und andere Substanzen durch Fällung mit Bleizucker oder Bleiessig entfernen kann.

So geben z. B. 0·098 Grm. Cholestrophan in 250 CC. Wasser gelöst, nach wenigen Sekunden einen reichlichen Niederschlag, wenn man 1 CC. davon mit Bleizucker und einen Tropfen Ammon versetzt. Diese Lösung auf das doppelte, vierfache und sechsfache verdünnt, gibt noch immer in 1 CC. nach einigen Sekunden eine grossflockige Fällung. Also  $\frac{5}{100}$  Milligramme in 1 CC. gelöst oder fünf Hunderttausendstel sind noch gut nachweisbar und damit ist die Grenze der Reaction nicht erreicht. Eine Verwechslung mit der Trübung, die Bleizuckerlösung für sich mit Ammon nach einiger Zeit gibt, ist nicht möglich, da diese ganz gleichförmig fein ist, während der Niederschlag des basischen Bleioxalates immer grobflockig ist.

Eine andere Reaction, die sich noch eleganter gestaltet und für alle Parabansäuren gilt, die darauf untersucht worden sind, ist folgende: Man löst die Probe in Wasser, setzt Chlorcalciumlösung und einige Tropfen Ammoniak hinzu. Die Flüssigkeit bleibt klar; so wie man aber erwärmt, scheidet sich ein reichlicher in Essigsäure unlöslicher Niederschlag — oxalsaures Calcium — ab. Durch diese Reaction kann man sich natürlich ebenfalls sehr leicht vor einer Täuschung mit schon vorhandener freier Oxalsäure bewahren, oder selbe vorher abtrennen. Die Reaction gilt auch für die Thioparabansäuren.

An folgenden Parabansäuren ist die Reaction geprüft und erhalten worden:

1. Einfache Parabansäure.
2. Monomethylparabansäure.
3. Cholestrophan.
4. Methylthioparabansäure.
5. Dimethylthioparabansäure.
6. Oxalylthiosinamin (Allylthioparabansäure)<sup>1</sup>.
7. Oxalylphenylthiosinamin (Allylphenylthioparabansäure).<sup>2</sup>
8. Oxalylphenylallylcarbamid (Phenylallylparabansäure).<sup>3</sup>

---

<sup>1 2 3</sup> R. Maly. Derivate des Thiosinamins. Sitzungsber. der Wiener Akademie, Band 57, 2. Abth. 573.