

Zur Kenntniss der Thiohydantoïne

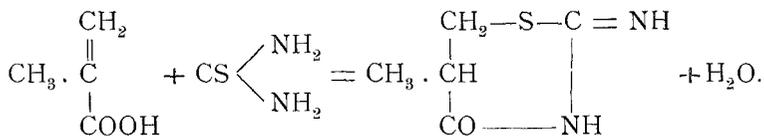
(III. Abhandlung)

von

Rudolf Andreasch.

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1895.)

Vor Jahren¹ habe ich bei der Untersuchung des Dimethylthiohydantoïns aus α -Bromisobuttersäure und Thioharnstoff auf die Möglichkeit einer Umlagerung im Moleküle hingewiesen. Es wäre denkbar gewesen, dass die α -Bromisobuttersäure zunächst durch die Einwirkung des schwach basischen Thioharnstoffes Bromwasserstoff verliere und die gebildete Methakrylsäure dann mit dem Thioharnstoff zu einem Thiohydantoin der β -Reihe zusammentreten würde:



Diese Überlegungen führten zu Versuchen über die Einwirkung von ungesättigten Säuren auf Thioharnstoff. Zuerst wurde die mühsam herstellbare Methakrylsäure geprüft; doch erhielt ich bei dem Erhitzen derselben mit Thioharnstofflösung im Rohre stets nur die polymere amorphe Modification dieser Säure. Daher wurden die Versuche mit einer leicht zugänglichen ungesättigten Säure, der Maleïn-, respective Fumarsäure wiederholt.

¹ Monatshefte für Chemie, 8, 509 (1887).

Thiohydantoïnessigsäure aus Maleïn-, respective Fumarsäure und Thioharnstoff.

Nach mannigfaltigen Versuchen hat sich folgendes Verfahren am besten bewährt. Je 5 g Maleïn- oder Fumarsäure werden mit der äquivalenten Menge (3·3 g) Thioharnstoff zusammengerieben und das Pulver mit 3—4 *cm*³ Wasser in ein starkwandiges Fläschchen gegeben, dieses durch einen Kork verschlossen und mit Draht verbunden, in einem Salzbad durch etwa zwei Stunden auf 105° erhitzt. Nach dem Erkalten haben sich reichlich krystallinische Krusten abgesetzt, die man von der wässerigen Flüssigkeit trennt und aus kochendem Wasser, in welchem sie nur schwer löslich sind, umkrystallisirt. Man erhält so feine weisse Nadeln, welche besonders den Boden des Gefäßes bedecken, sowie in dicker Schichte von der Oberfläche der Flüssigkeit herabhängen. Sie sind schon nach einmaligem Umkrystallisiren vollkommen rein und zersetzen sich beim Erhitzen im Capillarröhrchen bei 210—212°, ohne zu schmelzen, doch scheint die Schnelligkeit des Erhitzens für den Zersetzungspunkt maassgebend zu sein, da mitunter auch ein höherer Zersetzungspunkt (218°) beobachtet wurde. Die Ausbeute an umkrystallisirter Substanz beträgt reichlich das Gewicht der verwendeten Maleïnsäure, nur darf die Wassermenge nicht überschritten werden, ebenso die Temperatur; man erhält sonst nur Zersetzungsproducte.

Dass hier ein Thiohydantoïnkörper vorlag, ergab sich bald daraus, dass die Substanz, mit Lauge gekocht, auf Zusatz von Salzsäure und etwas Eisenchlorid eine rasch vorübergehende Blaufärbung annahm, die nach Zusatz von Ammoniak einer intensiven Rothfärbung Platz machte; die Substanz, respective ihr Zersetzungsproduct gab mithin jene charakteristische Eisenreaction, die allen Sulfhydrylgruppen enthaltenden aliphatischen Säuren zukommt, und die ich zuerst an der Thioglycolsäure vor 16 Jahren beschrieben habe.¹

Der neu dargestellte Körper erweist sich durch alle Eigenschaften und die Zusammensetzung als identisch mit der jüngst

¹ Sitzungsber. d. kais. Akademie, 79. Bd., II. Abth., Mai 1879 und Ber. d. d. chem. Gesellsch., 12. Bd.

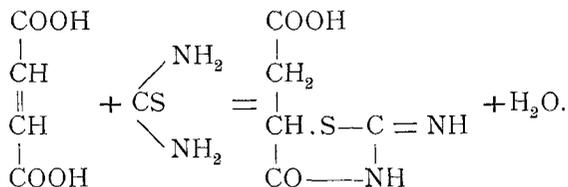
von Rud. Tambach aus Monobrombernsteinsäure und Thioharnstoff erhaltenen und als Thiohydantoinessigsäure bezeichneten Verbindung.¹

Bei 100° verliert der lufttrockene Körper nichts an Gewicht.
Analysen:

- I. 0·2385 g gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat 0·3003 g CO₂ und 0·0808 g H₂O, entsprechend 0·0819 g Kohlenstoff und 0·00898 g Wasserstoff.
- II. 0·1564 g gaben 22·1 cm³ Stickstoff bei 18° und 747 mm Barometerdruck, entsprechend 0·0251 g Stickstoff.
- III. 0·265 g Substanz gaben 0·349 g BaSO₄, entsprechend 0·04793 g Schwefel.
- IV. 0·232 g Substanz gaben 0·292 g CO₂ und 0·0726 g H₂O, entsprechend 0·07963 g Kohlenstoff und 0·00807 g Wasserstoff.

	Berechnet für		Gefunden			
	C ₃ H ₆ N ₂ SO ₃		I.	II.	III.	IV.
C ₃	60	34·48	34·35	—	—	34·32
H ₆	6	3·45	3·77	—	—	3·48
N ₂	28	16·09	—	16·05	—	—
S	32	18·39	—	—	18·09	—
O ₃	48	27·59	—	—	—	—
Mol. = 174		100·00				

Der Körper ist mithin durch Vereinigung von Maleinsäure und Thioharnstoff² unter Wasseraustritt entstanden:



¹ Annal. Chem. Pharm., 280, 233—246.

² Ich acceptire im Folgenden die von Tambach aufgestellte Structurformel dieser Verbindung, möchte aber darauf hinweisen, dass auch ein Thiohydantoin der β-Reihe gebildet werden könnte; doch scheint die Neigung, einen fünfgliederigen Ring zu bilden, viel grösser zu sein als die zur Bildung eines sechsgliederigen.

Ersetzt man die Maleinsäure durch die stereoisomere Fumarsäure, so erhält man ein vollständig identisches Product (Analyse IV), wie dies wohl auch die Theorie voraussehen lässt.

Die Thiohydantoïnessigsäure enthält übrigens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und kann daher in ihren optischen Isomeren existiren; auf eine eventuelle optische Activität wurde nicht geprüft.

Die Thiohydantoïnessigsäure ist in kaltem Wasser schwer löslich, leichter in heissem Wasser, unlöslich in Alkohol etc., reagirt stark sauer, kurz, sie zeigt alle von Tambach angegebenen Eigenschaften.

Zur weiteren Identificirung wurde das Bleisalz aus der Lösung der Säure in Ammoniak durch Bleiacetat dargestellt und in Gestalt eines aus feinen Nadeln bestehenden Niederschlages erhalten. Auch das krystallisirte Ammon- und Natronsalz konnte leicht beobachtet werden; näher untersucht wurden sie nicht.

Durch Kochen mit Basen wird die Säure, wie auch Tambach berichtet, in Thioäpfelsäure und vermuthlich in Cyanamid gespalten.

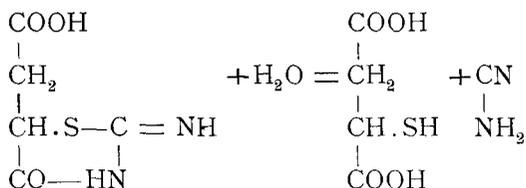
8 g der Säure wurden mit der Lösung des dreifachen Gewichtes an krystallisirtem Barythydrat gekocht, wobei sich nach Kurzem ein krystallinischer Niederschlag von thioäpfelsaurem Baryum abschied; da die davon getrennte Mutterlauge aber ebenfalls starke Thioglycolsäurereaction gab, wurden Niederschlag und Flüssigkeit vereint, durch verdünnte Schwefelsäure zersetzt und das Filtrat wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, der nach dem Abdestilliren reine Thioäpfelsäure als weisse krystallinische Masse zurückliess; zur Identificirung wurde eine Schwefelbestimmung ausgeführt.

0.244 g der Substanz gaben 0.3808 g BaSO₄, entsprechend 0.0523 g Schwefel.

	Berechnet für <u>C₄H₆SO₄</u>	Gefunden <u> </u>
S	21.56 %	21.43

Es gelang mir ebenso wenig wie Tambach, in der Mutterlauge das Cyanamid oder das daraus gebildete Dicyan-

diamid nachzuweisen; trotzdem muss der Zerfall analog dem an anderen Thiohydantoinen beobachteten durch folgende Gleichung formulirt werden:



Die freie Thioäpfelsäure oder ihre angesäuerten Salze geben, mit einem Tropfen verdünnten Eisenchlorides versetzt, die auch von Tambach erwähnte blaue Färbung; macht man nun mit Ammoniak oder einem Alkali alkalisch, so erhält man eine burgunderrothe Färbung, welche allmählig abblasst und nicht so intensiv ist wie die bei der Thioglycolsäure beobachtete. Jedenfalls geht die Thioäpfelsäure hierbei durch Oxydation, wobei das Eisen als Sauerstoffüberträger wirkt, in Dithioäpfelsäure über, welche auch durch Jodlösung daraus gebildet wird und noch näher beschrieben werden soll.

Synthese der Thiohydantoinessigsäure aus Thioäpfelsäure und Cyanamid.

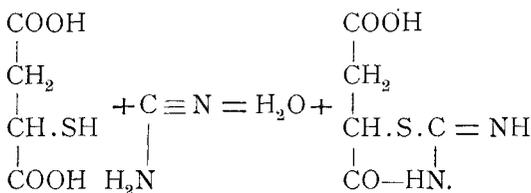
Vor Jahren habe ich nachgewiesen, dass das Thiohydantoin sich leicht aus seinen Spaltungsproducten, Thioglycolsäure und Cyanamid, regeneriren lässt. Es lag daher nahe, diese Synthese auch bei den Spaltungsproducten der Thiohydantoinessigsäure zu versuchen, um einen weiteren Beitrag zur allgemeinen Giltigkeit dieser Reaction zu liefern.

2 g Thioäpfelsäure werden, in wenig Wasser gelöst, mit der Flüssigkeit vermischt, welche durch Entschwefeln von 3 g Thioharnstoff mittelst Quecksilberoxyd erhalten wird; das Gemenge beider Lösungen wird am Wasserbade auf ein kleineres Volumen eingeeengt, bis sich Krystalle abzuscheiden beginnen. Dieselben werden aus viel kochendem Wasser umkrystallisirt und zeigen dann alle Eigenschaften der auf anderem Wege erhaltenen Thiohydantoinessigsäure. Die Ausbeute betrug über 1 g.

0·322 g Substanz gaben beim Glühen mit Soda und Salpeter
0·4265 g BaSO₄, entsprechend 0·0586 g Schwefel.

	Berechnet für C ₅ H ₆ N ₂ SO ₃	Gefunden
S	18·39%	18·20

Der Verlauf der Synthese lässt sich durch folgende Formeln wiedergeben:



Oxydation der Thiohydantoïnessigsäure.

Als Thiohydantoïnderivat musste die Thiohydantoïnessigsäure bei geeigneter Oxydation in Sulfonbernsteinsäure und Harnstoff zerfallen.

Der Körper wurde fein gerieben, mit Salzsäure vom specifischen Gewichte 1·1 überschichtet und unter schwachem Erwärmen die drei Atomen Sauerstoff entsprechende Menge von Baryumchlorat in kleinen Antheilen eingetragen. Dabei schied sich etwas Baryumsulfat ab, das abfiltrirt wurde. Das Filtrat ergab beim Neutralisiren mit Barytwasser eine flockigkrystallinische Abscheidung eines organischen, schwefelhaltigen und stickstofffreien Barytsalzes. Die davon getrennte Flüssigkeit wurde verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgekocht und der Alkoholrückstand mit concentrirter Salpetersäure versetzt, wodurch er zu einem Brei von Krystallen erstarrte. Derselbe wurde auf eine Thonplatte aufgestrichen, die erhaltenen Krystalle in Wasser gelöst, durch kohlen-sauren Baryt zersetzt und der Verdampfungsrückstand mit Alkohol extrahirt. Der Alkohol hinterliess reinen Harnstoff, der an allen seinen Reactionen (Nitrat, Oxalat, Biuretprobe) erkannt werden konnte.

Ein Theil des oben erwähnten Barytsalzes wurde in siedendem Wasser gelöst und die Lösung am Wasserbade

eingengt. Dabei schied sich das Salz in dünnen, auf der Oberfläche schwimmenden Häuten allmählig aus. Übrigens ist das Salz auch in siedendem Wasser nur sehr schwer löslich.

Die Analyse der exsiccatorrockenen Substanz bewies, dass sulfobernsteinsaures Baryum vorlag:

0·2726 g Substanz verloren bei 130—140° 0·017 g Wasser und gaben 0·221 g BaSO₄, entsprechend 0·12994 g Baryum.

	Berechnet für (C ₄ H ₃ SO ₇) ₂ Ba ₃ +3 H ₂ O	Gefunden
H ₂ O	6·32%	6·24
Ba	48·07	47·67

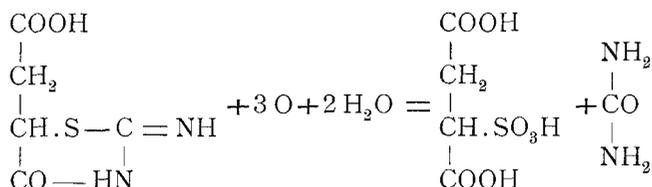
Zum Vergleiche wurde auch Sulfonbernsteinsäure aus Maleinsäure und Kaliumhydrosulfit dargestellt. Beide Körper wurden in ziemlich concentrirter Lösung unter Ersatz des verdampfenden Wassers durch etwa zwei Stunden gekocht; da von der Sulfonbernsteinsäure angegeben wird,¹ dass sie in Äther sehr leicht löslich sei, wurde das Reactionsproduct mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, der aber nur eine Spur eines sauren Rückstandes hinterliess. Daher wurde die Schwefelsäure wieder durch Barytwasser und Chlorbaryum gefällt, das Baryumsulfat abfiltrirt und die noch barythältige, saure Flüssigkeit nach dem Einengen mit Ammoniak übersättigt, wodurch sofort ein flockig krystallinischer Niederschlag entstand. Derselbe schied sich beim Umkrystallisiren in dünnen Krusten und Häuten ab und erwies sich auch durch die Analyse mit dem durch Oxydation entstandenen Barytsalze gleich zusammengesetzt.

0·238 g luftrockener Substanz verloren bei 140° 0·0155 g Wasser und hinterliessen 0·1938 g BaSO₄, entsprechend 0·1139 g Baryum.

	Berechnet für (C ₄ H ₃ SO ₇) ₂ Ba ₃ +3 H ₂ O	Gefunden
H ₂ O	6·32%	6·51
Ba	48·07	47·69

¹ Beilstein, Handb. d. organ. Chemie, III. Aufl., I, 904.

Die Thiohydantoïnessigsäure zerfällt mithin durch die Oxydation in Harnstoff und Sulfonbernsteinsäure nach dem Schema:



Bei der Oxydation mit Bromwasser wurde ein leicht löslicher, in kleinen Krystallen auftretender Körper erhalten, der wahrscheinlich die aus Harnstoff und Sulfonbernsteinsäure gepaarte Verbindung darstellt, also ein Analogon der aus dem Thiohydantoïn gebildeten Carbamidsulfonessigsäure ist.

Zur Verallgemeinerung der Eingangs beschriebenen Reaction wurden auch andere Thioharnstoffe mit Maleïn-, respective Fumarsäure zu verbinden gesucht, so der Allyl- und Phenylthioharnstoff, aber bisher wurden nur schlecht krystallisierende und schwer zu reinigende Producte erhalten, wenn auch die nach dem Kochen mit Lauge auftretende Thioglycolsäurereaction keinen Zweifel aufkommen liess, dass auch hier Addition erfolgt war.

Besser gelang es, den Diphenylthioharnstoff mit Maleïnsäure zu verbinden.

Diphenylthiohydantoïnessigsäure aus Maleïnsäure und Diphenylthioharnstoff.

Das Erhitzen beider Körper in äquivalenten Mengen mit Alkohol oder Wasser ergab nur schmierige Producte, da, um eine Reaction einzuleiten, die Temperatur auf 120° und darüber gesteigert werden musste. Besser werden beide Körper, fein gerieben und gemischt, in einem offenen Kölbchen im Ölbad auf 140—144° (Schmelzpunkt des Diphenylthioharnstoffes) erhitzt. Auch hier darf die Temperatur nicht überschritten werden, um nicht harzige, schwer zu reinigende Producte zu erhalten. Die Masse wird bald teigig, entwickelt Gasblasen und

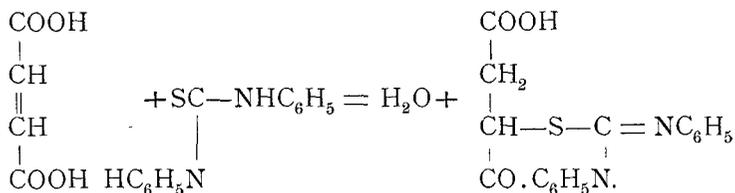
es setzen sich Wassertröpfchen an den oberen Theilen des Kölbchens an. Nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden löst man die braungefärbte harzartige Schmelze in heissem Alkohol und lässt erkalten; man erhält eine krystallinische Abscheidung, die nach dem Aufstreichen auf Gypsplatten und Umkrystallisiren aus Alkohol kleine gelbliche Warzen bildet. Dieselben schmolzen bei 187 bis 188° (uncorrigirt), zeigten nach dem Kochen mit Lauge die Thioglycolsäurereaction und wiesen überhaupt alle Eigenschaften auf, welche Tambach¹ von seiner aus Brombernsteinsäure und Diphenylthioharnstoff dargestellten Diphenylthiohydantoinessigsäure anführt.

Die Analyse gab auch scharf zur Formel dieses Körpers stimmende Zahlen:

0·1739 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 0·3984 g CO₂ und 0·070 g H₂O, entsprechend 0·10865 g Kohlenstoff und 0·00778 g Wasserstoff.

	Berechnet für C ₁₇ H ₁₄ N ₂ SO ₃	Gefunden
C	62·58%	62·48
H	4·29	4·47

Der Verlauf der Reaction zwischen Diphenylthioharnstoff und Maleinsäure kann durch folgende Formeln dargestellt werden:



Es soll untersucht werden, in wie weit diese Reaction allgemeine Giltigkeit hat, d. h. ob auch andere wasserstoffärmere Säuren sich mit Thioharnstoffen zu Thiohydantoïnen vereinigen lassen.

¹ L. c.