

Zur Kenntniss der Thiohydantoïne

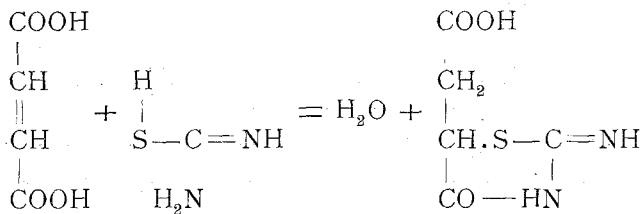
(IV. Abhandlung)

von

Rudolf Andreasch.

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Februar 1897.)

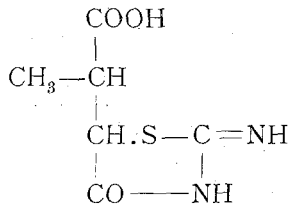
In der letzten Abhandlung¹ wurde mitgetheilt, dass sich Maleïnsäure und Fumarsäure mit dem Thioharnstoffe zu Thiohydantoïnessigsäure condensiren; diese Anlagerung des Thioharnstoffes wird leichter verständlich, wenn man sich denselben in seiner tautomeren Form, also als Iminocarbaminthiosäure, wirksam denkt:



In gleicher Weise verhielt sich auch Diphenylthioharnstoff.

Es lag nun nahe, andere ungesättigte Dicarbonsäuren in ihrem Verhalten zu Thioharnstoffen zu prüfen.

Thiohydantoin- α -Propionsäure



Es wurde zunächst der Versuch mit der Citraconsäure gemacht.

¹ Monatshefte für Chemie, 15, 664—672 (1895).

Äquivalente Mengen von Citraconsäure und Thioharnstoff wurden, fein gepulvert und gemengt, im Paraffinbade erhitzt. Schon wenige Grade über 100° trat Verflüssigung ein, es entwichen Wasserdämpfe, und nach etwa einstündigem Erhitzen auf 110–120° wurde die Schmelze fest. Eine herausgenommene Probe gab nach dem Kochen mit Lauge und darauf folgendem Ansäuern auf Zusatz von einem Tropfen verdünntem Eisenchlorid eine rasch vorübergehende Blaufärbung, worauf nach Zugabe von Ammoniak eine violettrothe Färbung auftrat. Die Schmelze wurde nun mit wenig Wasser erwärmt, bis sich Alles gelöst hatte, und erkalten gelassen. Es schied sich dann ein weisses, schweres Krystallpulver ab, das unter dem Mikroskop dicke Tafeln von rhomboidalem Umriss erkennen liess, welche zu kugeligen Drusen zusammengelegt waren. Die Mutterlaugen gaben beim Einengen noch weitere Mengen dieses Körpers in Gestalt weisser krystallinischer Krusten.

Zur Analyse wurde die exsiccatorrockene Substanz bei 100° getrocknet, wobei kein wesentlicher Gewichtsverlust eintrat.

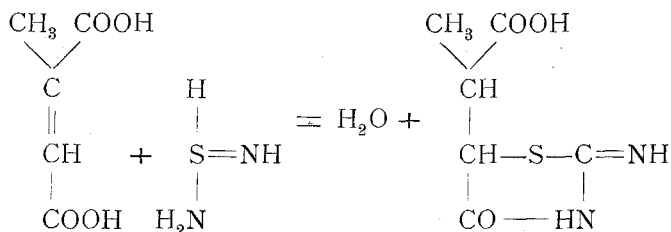
Analysen.

- I. 0·2665 g Substanz gaben beim Verbrennen im Bajonnetrohr mit Kaliumbleichromat 0·373 g Kohlensäure und 0·1036 g Wasser, entsprechend 0·10173 g Kohlenstoff und 0·1151 g Wasserstoff.
- II. 0·333 g Substanz gaben, nach Will-Varrentrapp verbrannt, so viel Ammoniak, als durch 3·5 cm³ Normal-Schwefelsäure neutralisirt wurden, entsprechend 0·049 g Stickstoff.
- III. 0·257 g Substanz gaben nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter 0·316 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0434 g Schwefel.

Diese Werthe führen zur Formel C₆H₈N₂SO₃, welche verlangt:

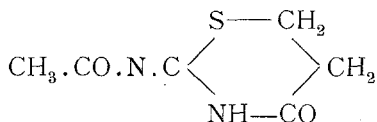
	Berechnet		Gefunden		
			I.	II.	III.
C ₆	72	38·30	38·17	—	—
H ₈	8	4·26	4·32	—	—
N ₂	28	14·89	—	14·71	—
S	32	17·02	—	—	16·88
O ₃	48	25·53	—	—	—

Die oben erwähnte Eisenreaction nach dem Kochen mit Lauge, welche auf die Bildung einer Thiosäure schliessen lässt, sowie die durch die Analyse ermittelte Zusammensetzung bezeigen, dass ein Derivat des Thiohydantoïns vorliegt, welches gemäss dem folgenden Schema entstanden ist:



Der neue Körper ist demnach ein Homologes der von Tambach¹ entdeckten Thiohydantoïnessigsäure und kommt ihm demgemäss der Name Thiohydantoïn- α -Propionsäure zu. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 224—225° C. Die Ausbeute betrug oft reichlich 80% der von der Theorie geforderten.

Allerdings könnte die Anlagerung des Schwefelatomes auch an das β -Kohlenstoffatom erfolgen, wodurch dann ein sechsgliedriger Thiohydantoïnring entstünde; doch ist diese Annahme nach den bisherigen Erfahrungen in dieser Körperreihe wenig wahrscheinlich. So z. B. konnte ich aus β -Jodpropionsäure und Thioharnstoff nur einen Körper mit offener Kette, die Iminocarbaminthiopropionsäure, gewinnen.² Dass immerhin sechsgliedrige Thiohydantoïnringe existiren, beweisen die Versuche von N. A. Langlet,³ welcher durch Einwirkung von β -Jodpropionsäure auf Thioharnstoff in Gegenwart von Essigsäureanhydrid einen solchen Körper der Constitution:



¹ Annal. Chem. Pharm., 280, 233—246.

² Monatshefte für Chemie, 6, 377.

³ Undersökningar inom Azthinserien. Akademisk Afhandling af N. A. Langlet. Upsala, 1896, p. 34. (Nach eingesandtem Abdrucke.)

erhielt. Übrigens sind ähnliche sechsgliedrige Ringe schon früher bekannt gewesen, z. B. das μ -Mercaptopenthiazol in von Gabriel und Sauer.¹

Immerhin muss erwähnt werden, dass die vorstehend gebrauchte Formel nicht streng bewiesen ist, da auch durch die zweite Carboxylgruppe Ringschliessung erfolgen kann.

Gleichwie die Thiohydantoinessigsäure hat der neue Körper sowohl saure, wie basische Eigenschaften. Die wässrige Lösung reagirt sauer und zersetzt kohlen-saure Salze in der Wärme.

Barytsalz $(C_6H_7N_2SO_3)_2Ba$.

Eine Probe der freien Säure wurde mit Baryumcarbonat gekocht, das neutral gewordene Filtrat eingengt und, da der rückständige Syrup nicht krystallisiren wollte, mit Alkohol und Äther gefällt. Man erhielt einen amorphen, weissen Niederschlag, der nach dem Trocknen über Schwefelsäure eine leicht zerreibliche Masse darstellte. Die wässrige Lösung gibt mit Silberlösung eine gelblichweisse, wenig beständige Fällung, ebenso mit Bleinitrat einen weissen, flockigen Niederschlag.

Analyse:

0·2114 g bei 100° getrockneter Verbindung gaben nach dem Abrauchen mit Schwefelsäure 0·096 g Baryumsulfat, entsprechend 0·05645 g Baryum.

	Berechnet für $(C_6H_7N_2SO_3)_2Ba$	Gefunden
Ba	26·81	26·70%

Basisches Kupfersalz $C_6H_7N_2SO_3 \cdot Cu \cdot OH$.

Durch Fällung der Barytsalzlösung mit Kupferacetat wird ein himmelblauer, pulveriger Niederschlag erhalten, der nach seinem Kupfergehalte einem basischen Salze obiger Zusammensetzung entspricht.

Zur Analyse wurde die exsiccator-trockene Substanz bei 100° getrocknet.

Analyse:

0·1948 g gaben beim Abrauchen mit Salpetersäure 0·0579 g Kupferoxyd, entsprechend 0·04617 g Kupfer.

¹ Berichte der deutschen chem. Gesellsch., 23, 92.

	Berechnet für $C_6H_7N_2SO_3 \cdot Cu \cdot OH$	Gefunden
Cu.....	23·59	23·70%

Chlorhydrat $C_6H_8N_2SO_3 \cdot HCl$.

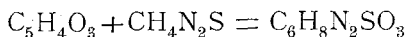
Dasselbe wird leicht durch Verreiben der freien Säure mit starker Salzsäure erhalten; anfangs tritt Lösung ein, doch bald verwandelt sich das Ganze in einen Brei feiner Krystallnadeln. Zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure wurde die abgepresste Verbindung in den Natronkalk-Exsiccator gebracht. Zur Analyse löste ich die Verbindung in Wasser und titrirte das Chlor direct nach Volhard mittelst Zehntelnormal-Silberlösung und Rhodankalium.

Analyse:

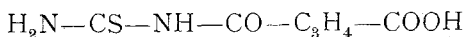
0·1936 g Substanz verbrauchten $8 \cdot 6 \text{ cm}^3$ Zehntelnormal-Silberlösung, entsprechend 0·03053 g Chlor.

	Berechnet für $C_6H_8N_2SO_3 \cdot HCl$	Gefunden
Cl.....	15·81	15·77%

Vor Jahren wurde von Pike¹ ein Körper beschrieben, den derselbe durch Erhitzen von Citraconsäureanhydrid mit Thioharnstoff auf 130° nach der Gleichung:



erhalten hatte. Er legte demselben die Constitution einer Citraconthiocarbaminsäure:



bei.

Es war nun sehr naheliegend, dass sich das Citraconsäureanhydrid nicht anders als die Citraconsäure selbst verhalten würde, dass also die Pike'sche Verbindung mit der Thiohydantoïnpropionsäure identisch sei. Der Versuch hat diese Voraussetzung vollkommen bestätigt. Es wurden 10·5 g frisch

¹ Berichte der deutschen chem. Gesellsch., 6, 1106.

dargestellten Citraconsäureanhydrids mit der äquimolecularen Menge Thioharnstoff im Kölbchen im Paraffinbade durch zwei Stunden auf 110 — 125° erhitzt. Die hellgelbe, zähe Masse wurde mit wenig Wasser erwärmt, das dabei abgeschiedene Krystallpulver nach dem Erkalten abgesaugt und aus heissem Wasser, in welchem es ziemlich leicht löslich war, umkrystallisirt.

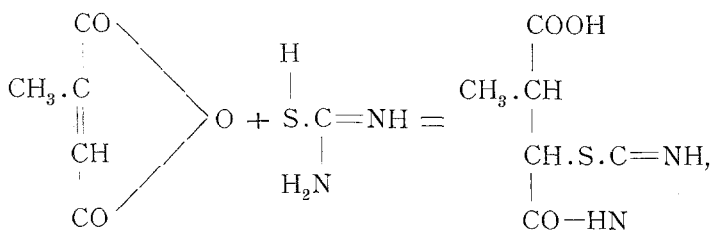
Es zeigte darnach alle Eigenschaften der oben beschriebenen Verbindung, gab nach dem Kochen mit Lauge die »Thioglycolsäurereaction« mit Eisenchlorid und schmolz bei 224°, während Pike als Schmelzpunkt seiner Verbindung 222—223° angibt. Es ist sonach an der Identität beider Verbindungen nicht zu zweifeln. Zum Überflusse wurde noch eine Verbrennung ausgeführt.

Analyse:

0·223 g der bei 100° getrockneten Verbindung gaben bei der Verbrennung mit Kaliumbleichromat im Bajonnetrohr 0·3123 g Kohlensäure und 0·0873 g Wasser, entsprechend 0·08517 g Kohlenstoff und 0·0097 g Wasser.

	Berechnet für $C_6H_8N_2SO_3$	Gefunden
C.....	38·30	38·19%
H.....	4·26	4·35

Der Process zwischen Citraconsäureanhydrid und Thioharnstoff vollzieht sich mithin gemäss dem Schema:



und es ist daher der Name einer Citraconthiocarbaminsäure aus der Literatur zu streichen und der richtigere einer Thiohydantoin- α -Propionsäure dafür zu setzen.

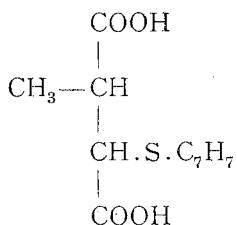
Spaltung der Thiohydantoïn- α -Propionsäure durch Barythydrat.

War die für obigen Körper angenommene Constitution richtig, so musste derselbe bei der Spaltung durch Basen in Sulphydrylbrenzweinsäure und Cyanamid zerfallen.

Die heisse, wässrige Lösung von 8 g Thiohydantoïnessigsäure wurde mit 20 g Barythydrat, ebenfalls in kochendem Wasser gelöst, versetzt, und die Flüssigkeit durch etwa eine Viertelstunde gekocht; nach dieser Zeit hatte sich ein geringer Niederschlag von kohlensaurem Baryt abgeschieden. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit Schwefelsäure stark angesäuert, vom Baryumsulfat abfiltrirt und das Filtrat wiederholt mit grösseren Mengen Äther ausgeschüttelt. In der ausgeschüttelten Flüssigkeit sollte sich Cyanamid vorfinden, doch konnte dies nicht nachgewiesen werden, wohl deshalb, weil es durch die Alkaliwirkung weiter verändert wurde.

Beim Verdampfen der Ätherauszüge hinterblieb eine weisse Krystallmasse, welche schon bei mässiger Wärme flüssig wurde. Da die freie Säure wenig Garantie für genügende Reinheit bot und auch die Salze der Säure, wie unten näher ausgeführt, wenig günstig in ihren Eigenschaften für die Analyse waren, wurde nach einem besser krystallisirenden und leichter rein zu erhaltenden Derivate gesucht. Ein Mittel hiezu schien die Benzylverbindung zu bieten, da dieselbe neuerdings von F. Suter¹ für die Abscheidung von Thiosäuren empfohlen wurde.

Benzylsulphydrylbrenzweinsäure



Der Ätherrückstand wurde in 10procentiger Natronlauge gelöst und anhaltend, zuletzt unter schwachem Erwärmen, mit

¹ Zeitschr. für physiol. Chemie, 20, 562—563.

Benzylchlorid geschüttelt. Das überschüssige Benzylchlorid wurde durch Ausschütteln mit Äther entfernt und die restirende Flüssigkeit mit Salzsäure stark angesäuert. Es fielen dadurch ölige Tropfen aus, die beim Stehen über Nacht zu feinen, durchkreuzten Nadeln erstarrten. Durch Aufstreichen der noch etwas verunreinigten Krystalle auf eine Thonplatte, Lösen des Krystallbreies in Sodalösung und Ausfällen durch Salzsäure wurde die Verbindung gereinigt. Die erst entstandene Trübung verwandelte sich bald in weisse, feine Krystallnadeln, welche bei 145° C. (uncorrigirt) schmolzen. Die unten angeführte Analyse beweist, dass man wirklich die Benzylverbindung einer Sulfhydrylbrenzweinsäure unter den Händen hatte.

Analyse:

- I. 0·238 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben, mit Kaliumbleichromat im Bajonnetrohr verbrannt, 0·4913 g Kohlensäure und 0·121 g Wasser, entsprechend 0·13409 g Kohlenstoff und 0·01344 g Wasserstoff.
- II. 0·274 g Substanz gaben nach dem Glühen mit Soda und Salpeter etc. 0·2475 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0339 g Schwefel.

Oder umgerechnet in Percente:

	Berechnet für		Gefunden	
	$C_{12}H_{14}SO_4$		I	II
C_{12}	144	56·69	56·30	—
H_{14}	14	5·51	5·65	—
S	32	12·60	—	12·37
O_4	64	25·20	—	—
Mol. =	254	100·00		

Barytsalz der Sulfhydrylbrenzweinsäure



Ein anderer Theil der Sulfhydrylbrenzweinsäure wurde durch Kochen mit Baryumcarbonat in das Barytsalz verwandelt, welches beim Einengen der Lösung in Gestalt von perlmutterglänzenden Blättchen und Krusten hinterblieb. Die wässrige Lösung des Salzes gab, mit Salzsäure angesäuert, auf Zusatz

von einem Tropfen sehr verdünnter Eisenchloridlösung eine rasch vorübergehende Blaufärbung, die auf Zusatz von Ammoniak (oder Alkali) einer violettrothen Färbung Platz machte, welche lebhaft an die Biuretreaction erinnerte. Mit Kupfervitriol trat in der Lösung der freien Säure eine intensive Violett-färbung auf, die ziemlich beständig war. Diese Kupferreaction wurde vor Kurzem von F. Suter¹ als für die Thiomilchsäure charakteristisch beschrieben. Nach meinen Erfahrungen scheint sie ebenso allgemein für alle Thio-, respective Sulfhydrylfettsäuren giltig zu sein, wie die so oft erwähnte, von mir zuerst an der Thioglycolsäure beobachtete Eisenreaction, von der später Claesson² zeigte, dass sie vielen die Sulfhydrylgruppe besitzenden Körpern eigenthümlich sei. Auch die Thioglycolsäure gibt die Violett-färbung mit Kupfersulfat.

Analyse:

- I. 0.203 g gaben beim Erhitzen auf 130° 0.0117 g Wasser ab und hinterliessen 0.1494 g Baryumsulfat beim Abrauchen mit Schwefelsäure, entsprechend 0.08784 g Baryum.

	Berechnet für $C_5H_6SO_4Ba+H_2O$	Gefunden
Ba	43.22	43.27%
H ₂ O	5.68	5.76

Synthese der Thiohydantoïn- α -Propionsäure aus Sulfhydrylbrenzweinsäure und Cyanamid.

Wie die Thiohydantoïnkörper durch Basen in Sulfhydrylsäuren und Cyanamid gespalten werden, so lassen sie sich auch umgekehrt aus diesen ihren Spaltungsproducten leicht wieder gewinnen. Es wurde diese Reaction nun auch auf die Thiohydantoïnpropionsäure ausgedehnt.

Zu diesem Behufe brachte man freie Sulfhydrylbrenzweinsäure mit der Flüssigkeit zusammen, welche durch Entschwefeln von Thioharnstoff mittelst Quecksilberoxyd erhalten worden war; zweckmässig verwendet man einen Überschuss von Cyanamid, d. h. man nimmt etwa doppelt so viel Thio-

¹ Zeitschr. für physiol. Chemie, 20, 564—582.

² Ber. der deutschen chem. Gesellsch., 14, 411.

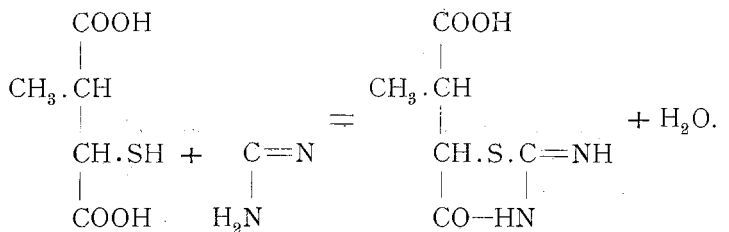
harnstoff, als von der Theorie gefordert wird. Die gemischten Flüssigkeiten werden langsam auf nicht kochendem Wasserbade eingeengt, worauf beim Stehen in der Kälte warzige Krystalle ausfallen, die nach dem Umkrystallisiren den verlangten Schmelzpunkt von 224° zeigen und auch sonst in ihren Eigenschaften mit der auf anderem Wege gewonnenen Thiohydantoïnpropionsäure übereinstimmen.

Bei einer Elementaranalyse ergab sich folgendes Resultat:

0·3611 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat im Bajonnetrohr 0·508 g Kohlensäure und 0·143 g Wasser, entsprechend 0·138 g Kohlenstoff und 0·0159 g Wasserstoff.

	Berechnet für $C_6H_8N_2SO_3$	Gefunden
C.....	38·30	38·22%
H.....	4·26	4·40

Es entsteht also in der That Thiohydantoïnpropionsäure durch Condensation von Sulfhydrylbrenzweinsäure und Cyanamid nach folgender Gleichung:



Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass sich die Thiohydantoïnpropionsäure auch aus (Citra-)Brombrenzweinsäure und Thioharnstoff darstellen lassen wird; ich selbst habe in dieser Richtung keine Versuche angestellt.

Oxydation der Thiohydantoïn- α -Propionsäure.

Nachdem, wie ich zuerst am Thiohydantoïn gezeigt habe,¹ Substanzen dieser Körperklasse bei der Oxydation mittelst Chlor (oder Brom) in Harnstoff und die betreffende Sulfonsäure zerfallen, wurde diese Reaction auch auf den vorliegenden

¹ Monatshefte für Chemie, 1, 978 und 4, 432.

Körper angewendet, wobei neben Harnstoff Sulfonylbrenzweinsäure erwartet werden konnte.

Mehrere Gramme der Verbindung wurden mit Salzsäure von 1·06 übergossen, das anfangs sich abscheidende Chlorhydrat in Lösung gebracht und in die auf 50° erwärmte Flüssigkeit die berechnete Menge fein gepulverten, chlorsauren Baryts in kleinen Portionen eingetragen. Die sich unter merklicher Erhitzung vollziehende Oxydation scheint nicht so glatt zu erfolgen wie in anderen Fällen, indem sich nicht unbedeutende Mengen von Baryumsulfat ausscheiden, die beweisen, dass die Oxydation bereits zu weit gegangen, bevor noch die ganze berechnete Menge des Oxydationsmittels eingetragen ist. Da zunächst eine aus Harnstoff und Sulfonylbrenzweinsäure gepaarte Verbindung zu erwarten war, wurde zur Spaltung derselben die Reaktionsflüssigkeit mit Barythydrat übersättigt und einige Zeit gekocht. Der überschüssige Baryt wurde durch Kohlendioxyd ausgefällt, das Filtrat zur Trockene verdampft und die restierende Krystallmasse mit absolutem Alkohol ausgekocht. Der Alkohol hinterliess nach dem Abdunsten einen krystallinischen Rückstand, der nach dem vollkommenen Austrocknen über Schwefelsäure nochmals mit absolutem Alkohol und etwas Äther aufgenommen wurde. Der nun nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende, in Nadeln krystallisierende Rückstand konnte durch die bekannten Reactionen (Salpetersäure, Biuretprobe nach dem Erhitzen) leicht als Harnstoff erkannt werden. Die alkoholische Lösung gab bei der Behandlung mit einer Lösung von *o*-Nitrobenzaldehyd in Alkohol das von Lüdy¹ beschriebene Condensationsproduct, das *o*-Nitrobenzaldehyddiureid, mit welchem nach dem Erwärmen mit Phenylhydrazin und verdünnter Schwefelsäure leicht die für das Osazon des *o*-Nitrobenzaldehyds charakteristische Rothfärbung erhalten werden konnte.

Der mit Alkohol erschöpfte Krystallbrei, der reichlich Chlorbaryum enthielt, wurde zur Abscheidung des Barytes mit der eben nöthigen Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt, das Filtrat zur Verjagung der Salzsäure eingedampft und nach

¹ Monatshefte für Chemie, 10, 295—316.

längerem Stehen über Natronkalk aus der zurückbleibenden freien Sulfonsäure abermals das Barytsalz hergestellt. Beim Eindampfen der Lösung schieden sich undeutlich krystallinische Krusten ab, die in Wasser leicht löslich waren, weshalb die ganze Flüssigkeit mit Alkohol fractionirt gefällt wurde.¹ Die Hauptmasse des Barytsalzes wurde als amorpher, weisser Niederschlag erhalten, der nach dem Absaugen mit Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurde.

Analyse:

0·2435 g Substanz verloren beim Erhitzen auf 190° 0·028 g Wasser und gaben beim Abrauchen 0·180 g Baryumsulfat, entsprechend 0·1058 g Baryum.

Die Formel eines sulfonbrenzweinsäuren Baryums mit 6 Molekülen Wasser $(C_5H_5SO_7)_2Ba_3 + 6H_2O$ verlangt:

	Berechnet	Gefunden
H ₂ O	11·53	11·50%
Ba	43·86	43·45

Zum Vergleiche wurde auch Sulfonbrenzweinsäure aus Citraconsäure durch Kochen mit Ammoniumbisulfid dargestellt. Die Flüssigkeit wurde nach zweistündigem Kochen eingengt und mit Schwefelsäure zur Verjagung des Schwefeldioxyd versetzt; der Rückstand wurde mit Barythydrat bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung gekocht, der Barytüberschuss durch Kohlendioxyd entfernt und das Filtrat eingengt. Es resultirte wieder das in undeutlich krystallinischen Krusten sich abscheidende sulfonbrenzweinsäure Baryum ganz von dem Aussehen des oben beschriebenen Salzes. Zur Reinigung wurde das Salz nochmals in Wasser gelöst und mit Alkohol und etwas Äther gefällt. Das so erhaltene Salz schien aber diesmal einen anderen Krystallwassergehalt zu besitzen, da der Wasserverlust nur 4 Molekülen entsprach (berechnet 8·69, gefunden 8·72% H₂O). Das wasserfreie, bei 190° getrocknete Salz lieferte aber die von der Theorie geforderten Zahlen.

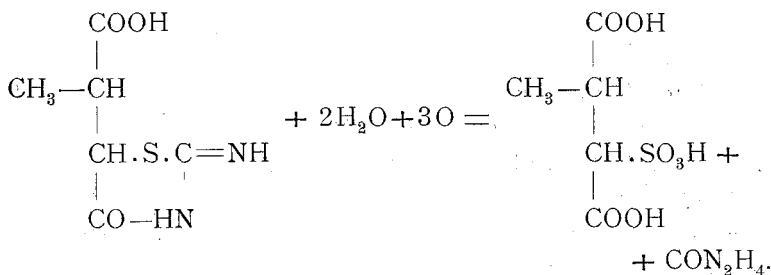
¹ Die erste Fraction erwies sich noch als chlorhältig und wurde nicht weiter beachtet.

Analyse:

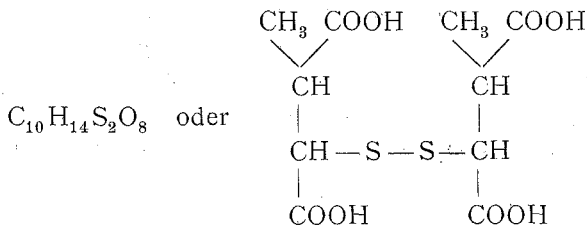
- I. 0·321 g wasserfreien Salzes gaben beim Abrauchen mit Schwefelsäure 0·2693 g Baryumsulfat, entsprechend 0·1583 g Baryum.
- II. 0·352 g Salz gaben, nach Carius oxydirt, darauf mit Ätznatron neutralisirt und im Platintiegel mit Kaliumchlorat geschmolzen etc. 0·196 g Baryumsulfat, entsprechend 0·02692 g Schwefel.

	Berechnet für (C ₅ H ₅ SO ₇) ₂ Ba	Gefunden	
		I	II
Ba.....	49·58%	49·31	—
S.....	7·72	—	7·65

Es würden also in der That durch die Oxydation aus der Thiohydantoinpropionsäure die erwarteten Producte: Harnstoff und Sulfobrenzweinsäure erhalten:



Dithiobrenzweinsäure¹



Im Anschlusse mögen einige Beobachtungen mitgetheilt werden, welche über die in der Überschrift genannte Verbindung gesammelt wurden.

¹ Diese Namengebung ist allerdings nicht ganz correct, sie schien mir aber doch passender als etwa »Disulphydrilbrenzweinsäure« zu sein.

Der Körper entsteht leicht in ähnlicher Weise wie die Dithioglycolsäure aus der Thioglycolsäure, also bei der schon erwähnten Eisenreaction, wobei das Eisen als Sauerstoffüberträger wirkt und nach dem allmäligen Abblässen der Violett-färbung nur mehr die Dithiosäure in Lösung vorhanden ist. Ebenso wirkt Jodzusatz zur freien Sulfhydrylbrenzweinsäure. Die freie Säure wird leicht durch Ausäthern der angesäuerten Lösungen gewonnen und hinterbleibt nach dem Abdestilliren des Lösungsmittels in Gestalt eines Syrups, der etwas Neigung zum Krystallisiren zeigt. Es wurde durch Kochen mit Baryumcarbonat das Barytsalz dargestellt, das beim Einengen in Gestalt krystallinischer Krusten und als körniger Niederschlag erhalten wurde; durch Alkohol wird es vollständig aus seiner Lösung gefällt.

Im Exsiccator getrocknet, enthält es noch ein Molekül Krystallwasser, das bei 130° entweicht.

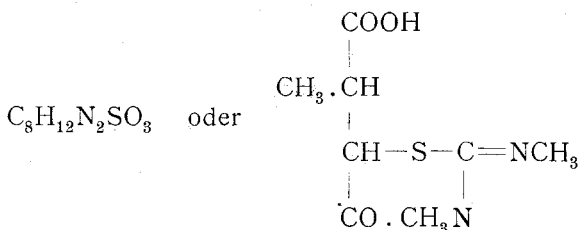
Analyse:

- I. 0·382 g bei 130° getrockneten Salzes gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichchromat 0·2801 g Kohlensäure und 0·0687 g Wasser, entsprechend 0·0764 g Kohlenstoff und 0·00763 g Wasserstoff.
- II. 0·2395 g wasserfreien Salzes gaben beim Abrauchen mit Schwefelsäure 0·1875 g Baryumsulfat, entsprechend 0·11024 g Baryum.
- III. 0·2385 g exsiccatorrockener Substanz verloren bei 130° 0·0078 g Wasser.
- IV. 0·425 g Substanz verloren 0·013 g Wasser.

	Berechnet für $C_{10}H_{10}S_2O_8Ba_2 + H_2O$	Gefunden			
		I	II	III	IV
C	20·14%	20·00	—	—	—
H	1·67	2·00	—	—	—
Ba	45·97	—	46·03	—	—
H ₂ O	2·93	—	—	3·15	3·06

Durch Reduction mit Zink und Salzsäure wird wieder Sulfhydrylbrenzweinsäure zurückgebildet.

Dimethylthiohydantoin- α -Propionsäure



Es war wünschenswerth, das Verhalten der Citraconsäure auch zu anderen Thioharnstoffen, zunächst dem Dimethylthioharnstoff¹ (symmetrisch), der mir gerade zur Verfügung stand, zu studiren.

Der Thioharnstoff wurde mit etwas mehr als der einem Molekül entsprechenden Menge Citraconsäure im Kölbchen auf 110—130° durch etwa 2 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten resultirte eine honiggelbe Masse, die in Wasser sehr leicht löslich war, ammoniakalische Silberlösung nicht mehr schwärzte, aber nach dem Kochen mit Lauge die Eisenreaction auf Sulphydrylbrenzweinsäure gab. Da das Reactionsproduct nicht zum Krystallisiren zu bringen war, wurde durch Neutralisation der verdünnten Lösung mit Barythydrat das Baryumsalz hergestellt und dasselbe aus der concentrirten Lösung durch Alkohol und etwas Äther als ein amorpher, gelblichweisser Niederschlag gefällt. Durch abermaliges Lösen in Wasser und erneute Fällung wurde derselbe gereinigt und bildete darnach beim Trocknen über Schwefelsäure eine krümmliche, leicht zerreibliche Masse. Die Analysen ergaben Zahlen, welche so nahe zur Formel eines dimethylthiohydantoin- α -propionsauren Baryums stimmen, als bei einem derartigen, wohl kaum ganz reinen Präparate zu erwarten war.

Analysen:

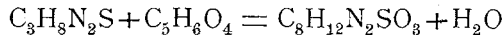
- I. 0.360 g der bei 120° getrockneten Substanz gaben beim Abrauchen 0.151 g Baryumsulfat, entsprechend 0.08878 g Baryum.

¹ Ich habe seinerzeit (Monatshefte für Chemie, 2, 277) den symmetrischen Dimethylthioharnstoff nur als Syrup erhalten, während er in Wirklichkeit leicht krystallisirt; vermuthlich war die Verwendung von nicht ganz reinem Methylsenföl die Ursache dieses abweichenden Verhaltens.

- II. 0·274 g gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichchromat im Bajonnettrohr 0·3416 g Kohlensäure und 0·098 g Wasser, entsprechend 0·09316 g Kohlenstoff und 0·01099 g Wasserstoff.
- III. 0·321 g Substanz gaben beim Oxydiren nach Carius, Neutralisiren der Flüssigkeit mit Ätznatron und darauf folgendem Schmelzen mit Soda im Platintiegel etc. 0·2527 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0347 g Schwefel.

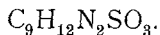
	Berechnet für	Gefunden		
	$(C_8H_{11}SN_2O_3)_2Ba$	I	II	III
C.....	33·86 %	—	34·00	—
H.....	3·88	—	4·01	—
S.....	11·29	—	—	10·81
Ba.....	24·16	24·66	—	—

Es haben sich also auch Dimethylthioharnstoff und Citraconsäure gemäss der Gleichung:



zur Dimethylthiohydantoin- α -Propionsäure verbunden.

Allylthiohydantoin- α -Propionsäure



Zur Darstellung dieser Verbindung wurde Allylthioharnstoff in kleinem Überschusse mit Citraconsäure bei 120—130° zusammengeschmolzen. Auch hier zeigte die in einiger Zeit mit der Schmelze nach dem Kochen mit Lauge vorgenommene Eisenreaction den vermutheten Verlauf des Processes an. Die Schmelze gab, in heissem Wasser gelöst, beim Erkalten nur eine ölige Abscheidung, die von der Mutterlauge getrennt wurde. Da auch hier durch kein Lösungsmittel Krystallisation zu erzielen war, wurde aus der freien Säure durch Baryumhydrat das Barytsalz dargestellt, die Lösung eingeeengt, und da auch das Barytsalz nicht krystallisirte, der zurückbleibende, Häute bildende Syrup mit Alkohol und Äther gefällt, die Fällung nach dem Absaugen wieder in Wasser gelöst und in gleicher Weise zur Ausscheidung gebracht. Man erhielt eine rein weisse,

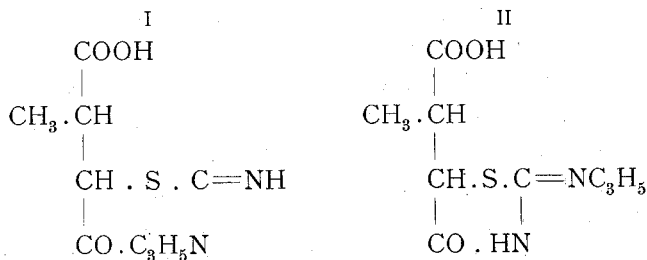
pulverige Masse, die zum Zwecke der Analyse bei 100—110° getrocknet wurde. Die Analyse beweist, dass in der That allylthiohydantoïn- α -propionsaures Baryum vorlag.

Analysen:

- I. 0·325 g gaben beim Abrauchen mit Schwefelsäure 0·131 g Baryumsulfat, entsprechend 0·07703 g Baryum.
- II. 0·240 g gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichchromat im Bajonnettrohr 0·319 g Kohlensäure und 0·084 g Wasser, entsprechend 0·087 g Kohlenstoff und 0·0093 g Wasser.
- III. 0·321 g gaben, nach der Methode von Carius behandelt, darauffolgendem Schmelzen mit Ätznatron und Soda im Platintiegel etc. 0·2432 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0334 g Schwefel.
- IV. 0·2671 g Substanz lieferten nach dem Abrauchen mit Schwefelsäure 0·1054 g Baryumsulfat, entsprechend 0·06197 g Baryum.

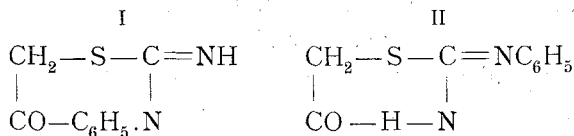
	Die Formel (C ₉ H ₁₁ N ₃ SO ₃) ₂ Ba verlangt	Gefunden			
		I	II	III	IV
C	36·55%	—	36·25	—	—
H	3·72	—	3·88	—	—
Ba	23·18	23·70	—	—	23·21
S	10·83	—	—	10·40	—

Es hat also auch hier Addition zwischen dem Thioharnstoffe und der ungesättigten Säure stattgefunden; der Vorgang kann sich in zweifacher Art abspielen,¹ indem beziehungsweise ein Körper der Formel I oder II entstehen kann:



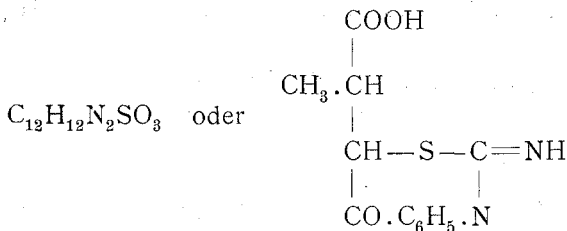
¹ Dabei wird vorausgesetzt, dass sich das Schwefelatom an das nicht mit Methyl verbundene Kohlenstoffatom anlagert.

Während man bisher geneigt war, bei derartigen Körpern der Formel I den Vorzug zu geben, tritt Langlet¹ für die Formel II ein. Diese Frage hängt eben damit zusammen, ob man dem von P. J. Meyer dargestellten Phenylthiohydantoin,² welches er aus Chloressigsäureanilid und Thioharnstoff erhalten hat und welches sich, wie ich nachgewiesen habe,³ auch aus Thioglycolsäure und Phenylcyanamid bildet, die untenstehende Formel I oder II gibt:



Obwohl die erwähnte Bildung aus Chloressigsäureanilid zunächst für die Formel I spricht, lässt sich nicht leugnen, dass auch die von Langlet angenommene Umlagerung möglich ist. Die Sache erscheint mir eben noch nicht spruchreif zu sein und werden vielleicht erst weitere Untersuchungen darüber Klarheit zu bringen haben.

Phenylthiohydantoin- α -Propionsäure⁴



Günstiger als in den früheren beiden Fällen gestaltete sich der Process zwischen Phenylthioharnstoff und Citraconsäure, indem das Condensationsproduct gut krystallisirte.

Beim Erhitzen beider Verbindungen im äquimolecularen Verhältnisse auf 125—130° tritt bald Verflüssigung ein, die Schmelze schäumt, entwickelt Wasserdämpfe und erstarrt all-

¹ L. c. S. 50 ff.

² Berichte der deutschen chem. Gesellsch., 10, 1965.

³ Monatshefte für Chemie, 2, 1082.

⁴ Auch diese Formel ist natürlich mit gewisser Reserve gegeben.

mäßig zu einer blasigen gelben Masse. Dieselbe wurde in heissem Alkohol gelöst und durch Zusatz von Wasser zunächst eine starke Trübung erzeugt, die sich beim längeren Stehen in einen Krystallbrei verwandelte. Durch Wiederholung dieser Procedur wird der Körper gereinigt und bildet dann weisse oder schwach gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkte 214° C. (uncorrigirt). Der neue Körper ist unlöslich in Benzol, auch kochendem, etwas löslich in heissem Aceton und Äther, leicht löslich in kochendem Eisessig. Durch Verdunsten der Lösungsmittel wurden meist nur harzige Massen erhalten, die übrigens auch beim Fällen der alkoholischen Lösung durch Wasser leicht auftreten können.

Nach dem Kochen mit Natronlauge gibt der Körper die Eisenreaction auf Sulphydrylbrenzweinsäure.

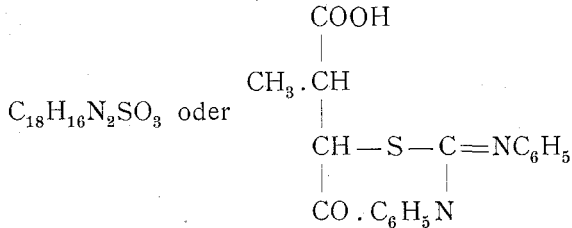
Zur Analyse wurde die Substanz bei 120° getrocknet.

Analysen:

- I. 0·2502 g Substanz gaben mit Kaliumbleichromat verbrannt, 0·502 g Kohlensäure und 0·1015 g Wasser, entsprechend 0·1369 g Kohlenstoff und 0·01128 g Wasserstoff.
- II. 0·288 g Substanz lieferten 28 cm^3 feuchten Stickstoff bei 20° C. und 742 mm Druck, entsprechend 0·03119 g Stickstoff.
- III. 0·265 g Substanz gaben beim Schmelzen mit Soda und Kaliumchlorat etc. 0·2315 g Baryumsulfat, entsprechend 0·03183 g Schwefel.

Diese Zahlen führen zur Formel der Phenylthiohydantoin- α -Propionsäure, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

	Berechnet für		Gefunden		
	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}_3$		I	II	III
C_{12}	144	54·55	54·72	—	—
H_{12}	12	4·55	4·51	—	—
N_2	28	10·60	—	10·83	—
S	32	12·12	—	—	12·01
O_3	48	18·18	—	—	—
Mol. =	264	100·00			

Diphenylthiohydantoin- α -Propionsäure

Dieser Körper wurde in ähnlicher Weise wie der vorige durch Zusammenschmelzen von Diphenylthioharnstoff mit Citraconsäure bei $120\text{--}130^\circ$ erhalten. Das Gemenge verflüssigt sich bald, entwickelt Wasserdämpfe und bildet danach eine zähflüssige Masse; dieselbe wurde in möglichst wenig kochendem Alkohol gelöst und erkalten gelassen.

Dabei schieden sich Krystallnadeln ab, welche zwar den gesuchten Körper enthielten, wie sich aus dem positiven Ausfall der Eisenreaction nach dem Kochen mit Lauge ergab, aber selbst nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Äther kein einheitliches Product ergaben und auch keine zur erwarteten Formel stimmenden Zahlen lieferten. Das Hauptproduct der Einwirkung war jedenfalls in den Mutterlaugen enthalten; dieselben wurden in Wasser eingegossen, der mächtige, sich bald harzig zusammenballende Niederschlag durch Äther in Lösung gebracht, der Rückstand der ätherischen Lösung in heissem Barytwasser aufgelöst, von etwas harziger Materie abfiltrirt und aus dem Filtrate durch Zusatz von Säure der neue Körper in feinen mikroskopischen Nadeln gefällt. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Substanz lag bei 124° . Die Mutterlauge gab starke Eisenreaction auf Sulfhydrylbrenzweinsäure, deren Bildung sich leicht durch weitergehende Einwirkung der Barytlauge erklärt.

Die im Vacuumexsiccator getrocknete Verbindung lieferte folgende Werthe.

Analysen:

- I. $0\cdot230$ g Substanz gaben beim Verbrennen im offenen Rohre mit vorgelegtem Bleichromat $0\cdot535$ g Kohlensäure und $0\cdot101$ g Wasser, entsprechend $0\cdot146$ g Kohlenstoff und $0\cdot0112$ g Wasserstoff.

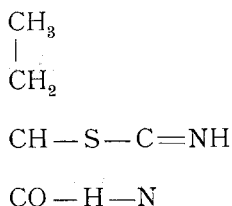
- II. 0·3251 g Substanz gaben 23·5 cm^3 Stickstoff bei 15° C. und 750 mm Druck, entsprechend 0·02719 g Stickstoff.
- III. 0·347 g Substanz lieferten, mit Soda und Kaliumchlorat verbrannt, 0·233 g Baryumsulfat, entsprechend 0·032 g Schwefel.

Die Formel einer Diphenylthiohydantoin- α -Propionsäure verlangt:

	Berechnet für		Gefunden		
	$C_{18}H_{16}N_2SO_3$		I	II	III
C_{18}	216	63·53	63·48	—	—
H_{16}	16	4·71	4·88	—	—
N_2	28	8·23	—	8·34	—
S	32	9·41	—	—	9·22
O_3	48	14·12	—	—	—
	Mol. = 340	100·00			

Nachdem durch die vorstehenden und die in der früheren Mittheilung dargelegten Beobachtungen für zwei ungesättigte Dicarbonsäuren, die Malein- (respective Fumar-) Säure und die Citraconsäure, erwiesen wurde, dass sie sich sowohl mit einfachem Thioharnstoff, sowie mit dessen Mono- und symmetrischen Disubstitutionsproducten verbinden, durfte wohl auf eine allgemeinere Giltigkeit dieser Reaction geschlossen werden. Es wurden deshalb auch ungesättigte Monocarbonsäuren auf ihre Additionsfähigkeit hin geprüft.

Leider waren die diesbezüglichen Versuche bisher ohne Erfolg. α -Crotonsäure, aus Acetessigester durch Reduction mittelst Natriumamalgame bereitet, verband sich weder beim Erhitzen für sich, noch mit etwas Wasser im Rohr, mit Thioharnstoff; es hätte sich hier das von mir bereits vor Jahren dargestellte Iminocarbaminthiobuttersäureanhydrid¹



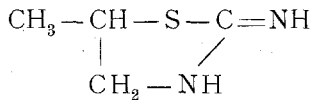
erwarten lassen.

¹ Monatshefte für Chemie, 8, 509.

Ebenso erfolglos blieben die Versuche, Zimmtsäure durch Zusammenschmelzen mit Thioharnstoff oder Phenylthioharnstoff zur Vereinigung mit diesen Körpern zu bringen. Im letzteren Falle konnte durch mühsame Reinigung aus der Schmelze ein krystallisirter Körper in geringer Menge isolirt werden. Derselbe erwies sich zwar als stickstoffhältig, aber als schwefelfrei und schmolz bei 234°; bei der Analyse ergab er Zahlen, welche für Diphenylharnstoff stimmten, womit auch der Schmelzpunkt im Einklange ist.

	Berechnet für $C_{13}H_{12}N_2O$	Gefunden	
C.....	73·58%	74·01	73·46
H.....	5·66	5·77	5·40

Ebenso negativ war das Resultat mit Ölsäure und Thioharnstoff; auch Allylalkohol reagierte mit Thioharnstoff nicht; letztere Körper hätten den von Gabriel dargestellten ψ -Propylenthioharnstoff geben müssen:



Die Reaction zwischen den ungesättigten Dicarbonsäuren und den Thioharnstoffen erinnert sehr an die Addition von Hydrosulfiten an die ungesättigten Säuren, welche sich bekanntlich auch bei den Monocarbonsäuren leicht vollzieht; umsomehr hätte sich eine allgemeinere Giltigkeit dieser Reaction erwarten lassen. Sie muss aber nach den bisherigen Erfahrungen als für die ungesättigten Dicarbonsäuren beschränkt angesehen werden.

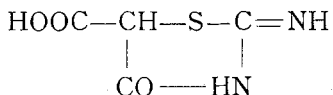
Schon von verschiedenen Autoren wurde versucht, von den Thiohydantoinen zu Amidothiofettsäuren zu gelangen, die wegen ihrer nahen Beziehungen zum Cystin erhöhtes Interesse beanspruchen.

Im Folgenden sollen des Weiteren einige dahin zielende Versuche beschrieben werden, die zwar das vorgesteckte Ziel

nicht erreichen liessen, aber doch einige Beobachtungen ergaben, die der Mittheilung werth sind und vielleicht Andere von ähnlichen Versuchen abhalten mögen.

Dehydrothiohydantoïnessigsäure.

Mancherlei Erwägungen führten dazu, eine Cystinsynthese nicht von einem Derivate der C₃-Reihe, sondern von einem solchen der C₄-Reihe aus zu versuchen, indem sich unter günstigen Bedingungen eine Kohlendioxydabspaltung erwarten liess. So haben vor Kurzem Conrad und Schmidt¹ beobachtet, dass die aus Brommalonsäure und Thioharnstoff darstellbare Thiohydantoïnameisensäure



unter Abspaltung von Kohlendioxyd in gewöhnliches Thiohydantoïn übergeht.

Ich suchte zunächst von der Brommaleïnsäure aus zu einem Thiohydantoïn mit ungesättigtem Säurereste zu kommen, um dann vielleicht durch Anlagerung von Ammoniak eine Aminothioäpfelsäure darzustellen. Letzterer Körper hätte ein um so erhöhteres Interesse dargeboten, als jüngst E. Baumann² auf diese Substanz als vermuthliches Spaltungsproduct der Eiweisskörper und als Muttersubstanz des Cystins und des von Abel³ im Hundeharn aufgefundenen Äthylsulfids hingewiesen hat. Auch von O. Loew⁴ wurde im Rohasparagin eine schwefelhaltige Substanz beobachtet, die vielleicht die gesuchte Thioasparaginsäure, wie Baumann den supponirten Körper nennt, war.

Aus Dibrombernsteinsäure gewonnene Brommaleïnsäure wurde mit der äquimolecularen Menge von Thioharnstoff in wässriger Lösung am Wasserbade erwärmt. Später zeigte

¹ Annal. Chem. Pharm, 285, 203—211.

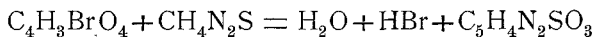
² Zeitschr. f. physiol. Chemie, 20, 583—585.

³ Zeitschr. f. physiol. Chemie, 20, 253—278.

⁴ Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie, 28, 206—209. (Citirt von M. v. Nencki.)

sich, dass das Erwärmen gar nicht nöthig ist, da beide Körper bereits beim Stehen in der Kälte in der gewünschten Weise auf einander einwirken, ja dass das dabei erzielte Product von vorne herein viel reiner und beinahe rein weiss ist, während man beim Arbeiten in der Wärme ein mehr hellgelbes Product erhält. Bei geeigneter Concentration beginnt die Abscheidung des neuen Körpers schon in einer halben Stunde. Nach 2—3-tägigem Stehen wird der ausgeschiedene Krystallbrei abgesaugt und mit etwas Alkohol und Äther gewaschen. Die Substanz stellt sodann ein weisses oder schwach gelblichweisses, krystallinisches Pulver dar. Aus der Mutterlauge erhält man beim Verdunsten noch eine weitere Abscheidung, wenn auch von minderer Reinheit; zuletzt entwich beim Einengen reichlich Bromwasserstoff, und es hinterblieb nur ein geringer syrupöser Rückstand.

Die untenstehenden Analysen beweisen, dass dem neuen Körper die Formel eines nach der Gleichung:



entstandenen Thiohydantoins zukommt.

Die Substanz, welche sich aus viel kochendem Wasser und auch aus siedendem Alkohol umkrystallisiren lässt, schwärzt sich nicht mit Silberlösung und Ammoniak, reagirt sauer, löst sich leicht in Lauge und Ammoniak, diese dabei allmählig gelb färbend, und lässt sich aus diesen Lösungen durch vorsichtigen Säurezusatz, wie es scheint, zum grössten Theile unverändert wieder ausfällen, wenn das Alkali nicht zu lange eingewirkt hat. Nach dem Kochen mit Lauge und darauf folgendem Übersättigen mit Säure gibt die Lösung die Eisenreaction auf Thiosäuren nicht, wodurch sich der Körper von allen bisher bekannt gewordenen Thiohydantoinen unterscheidet. Es scheint aber dies abweichende Verhalten in der leichten Zersetzlichkeit der dabei abgespaltenen Sulfhydryl-maleinsäure seinen Grund zu haben, da diese das Erwärmen mit Lauge nicht verträgt. Übrigens ist es nicht ausgeschlossen, dass der Körper eine andere als die ihm unten beigelegte Constitution besitzt, jedenfalls ist aber eine Bindung des Schwefels mit dem Maleinsäurereste vorhanden, wie die Abspaltung einer Thiosäure bei der Einwirkung von Natriumamalgam beweist.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

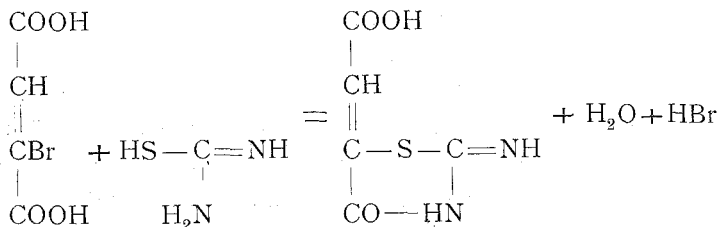
Analysen:

- I. 0·208 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichchromat im Bajonettrohre 0·2638 g Kohlensäure und 0·0477 g Wasser, entsprechend 0·07194 g Kohlenstoff und 0·0053 g Wasserstoff.
- II. 0·2035 g Substanz lieferten nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter 0·2747 g Baryumsulfat, entsprechend 0·03773 g Schwefel.
- III. 0·224 g Substanz lieferten, wie oben verbrannt, 0·286 g Kohlensäure und 0·0524 g Wasser, entsprechend 0·078 g Kohlenstoff und 0·00582 g Wasserstoff.
- IV. 0·242 g Substanz gaben 35·8 cm^3 trockenen Stickstoff bei 18° C. und 730 mm Druck, entsprechend 0·03969 g Stickstoff.

Oder in Percente umgerechnet:

	Formel $C_5H_4N_2SO_3$		Gefunden			
	verlangt		I	II	III	IV
C_5	60	34·88	34·59	—	34·82	—
H_4	4	2·33	2·55	—	2·60	—
N_2	28	16·28	—	—	—	16·40
S	32	18·60	—	18·54	—	—
O_3	48	27·91	—	—	—	—
	Mol. = 172		100·00			

Der Körper ist mithin wahrscheinlich nach folgendem Schema entstanden:



Da die Substanz um zwei Wasserstoffatome weniger enthält als die von Tamba ch und mir beschriebene Thiohydantoinessig-

säure, so soll sie im Folgenden als Dehydrothiohydantoinessigsäure bezeichnet werden.

Beim Erhitzen im Capillarröhrchen bräunt sich die Säure über 200° und färbt sich bei 230—240° ganz dunkel, ohne dass ein eigentliches Schmelzen beobachtet würde.

Reduction der Dehydrothiohydantoinessigsäure.

War die oben angeführte Constitution des Körpers richtig, so konnte durch Wasserstoffanlagerung daraus Thiohydantoinessigsäure erhalten werden.

Mehrere Gramme der Verbindung wurden in etwas Natronlauge gelöst und zu dieser Lösung 1 $\frac{1}{2}$ procentiges Natriumamalgam in kleinen Antheilen zugesetzt. Anfangs trat nur schwache Wasserstoffentwicklung auf; als sich diese verstärkte und etwa die doppelte der durch Rechnung sich ergebenden Menge von Natriumamalgam zugesetzt worden war, wurde die Flüssigkeit mit Salzsäure neutralisirt, wobei etwas Schwefelwasserstoff entwich, und die Lösung im Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt. Beim Reiben mit einem Glasstabe begann alsbald die Abscheidung eines krystallinischen Pulvers, das abfiltrirt, nach dem Kochen mit Lauge die oft erwähnte Eisenreaction brillant zeigte und nach dem Umkrystallisiren einen Schmelzpunkt von 218—220° aufwies. Zu einer Analyse reichte die Menge leider nicht aus, dennoch scheint es mir sehr wahrscheinlich, dass der erhaltene Körper Thiohydantoinessigsäure war. Die Mutterlaugen gaben sehr starke »Thioglycolsäurereaction« und wurden deshalb zur Gewinnung der Thiosäure nach dem starken Ansäuern mit Äther wiederholt ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge hinterliessen ein Öl von schwachem Thioglycolsäuregeruche; dasselbe wurde nach der oben erwähnten Methode von Suter durch Lösen in Lauge und Schütteln mit Benzylchlorid in die Benzylverbindung verwandelt. Dieselbe schied sich nach dem Auflösen in Alkohol und abermaliger Ausfällung mit Wasser in farblosen Krystallkörnern und Nadeln aus, welche mit der aus Thioäpfelsäure bereiteten Benzylverbindung an demselben Thermometer gleichzeitig erhitzt, genau bei 180—181° schmolz und ihren Schmelzpunkt nach abermaligem Auflösen in Alkohol und Ausfällung

mit Wasser nicht änderte. Eine Verbrennung in der bei 100° getrockneten Substanz ergab folgendes Resultat:

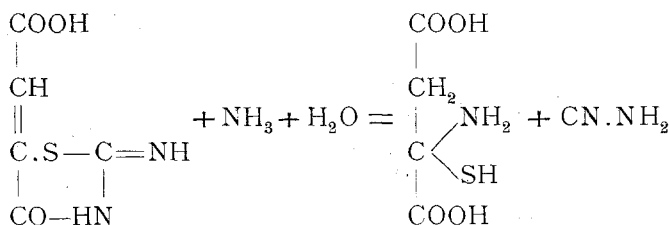
0·237 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat 0·4763 g Kohlensäure und 0·1109 g Wasser, entsprechend 0·1299 g Kohlenstoff und 0·01237 g Wasserstoff.

	Berechnet für $C_{11}H_{12}SO_4$	Gefunden
C.....	55·00%	54·81
H.....	5·00	5·22

Die eventuell ebenfalls in Betracht kommende Benzylsulfhydrylmaleinsäure würde, abgesehen von dem verschiedenen Schmelzpunkte (175° siehe unten), 55·46% Kohlenstoff und nur 4·20% Wasserstoff verlangen.

Sonach erscheint es wohl zweifellos, dass die Dehydrothiohydantoïnessigsäure bei der Reduction durch Natriumamalgam und die gleichzeitige, spaltende Einwirkung des Alkali Thioäpfelsäure liefert, wodurch die oben gebrauchte Constitutionsformel eine wesentliche Stütze erhält.

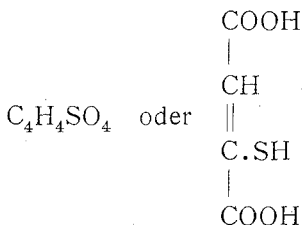
Es wurde nun versucht, aus der beschriebenen Dehydrothiohydantoïnsäure durch Einwirkung von Ammoniak zur erwähnten Aminothioäpfelsäure zu gelangen, indem einerseits eine Anlagerung von Ammoniak vorausgesetzt werden konnte, da ja Maleinsäure selbst unter diesen Umständen in Asparaginsäure übergeht, andererseits gleichzeitig durch die Wirkung der Base eine Spaltung des Thiohydantoïnmoleküls eventuell eintreten konnte:



Es gelang aber weder durch Erhitzen des Körpers mit wässrigem oder alkoholischem Ammoniak, noch auch durch einfaches Stehenlassen mit concentrirtem, wässrigem Ammoniak eine Anlagerung von Ammoniak zu bewirken. Stets spaltete sich ein Theil des Schwefels als Schwefelammon ab; das Einwirkungsproduct wurde durch Einengen von überschüssigem Ammoniak befreit und der theilweise krystallinische Rückstand in 10procentiger Natronlauge aufgenommen und mit Benzoylchlorid geschüttelt, da sich erwarten liess, dass ein eventuell gebildeter Aminokörper sich als Benzoylverbindung am besten isoliren lassen würde. Es würde auch nach kurzem Schütteln ein gelber, krystallinischer Niederschlag erhalten, der unter dem Mikroskop aus feinen Nadeln sich bestehend erwies. Durch Lösen in Benzol und Ausfällen mit Ligroïn konnte der Körper gereinigt werden; anfangs erwies er sich als schwefelhaltig, nach mehrmaliger Ausfällung war er aber schwefelfrei, weshalb die weitere Untersuchung der Verbindung aufgegeben wurde.¹ Es soll übrigens noch versucht werden, ob nicht die unten beschriebene Sulphydrylmaleïnsäure direct Ammoniak zu addiren im Stande ist.

Ebenso erfolglos blieb ein Versuch, durch Erhitzen der Dehydrothiohydantoïnessigsäure mit concentrirter Bromwasserstoffsäure eine Anlagerung derselben zu erzielen; es wurde neben Bromammonium ein krystallinischer Körper in gelblichen Krusten erhalten, der bromfrei war und vielleicht das betreffende ψ -Dioxythiazol darstellte.

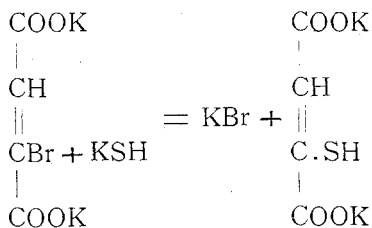
Sulphydrylmaleïnsäure



Da beim Kochen der Dehydrothiohydantoïnessigsäure mit Alkalien die zunächst erwartete Sulphydrylmaleïnsäure

¹ Eine Verbrennung ergab 68.04% C und 4.37% H.

nicht nachgewiesen werden konnte, war es wünschenswerth, die Eigenschaften dieses Körpers näher kennen zu lernen. Zu diesem Zwecke wurde eine Lösung von Brommaleinsäure in die aus der drei Molekülen entsprechenden Menge von Kaliumhydroxyd bereiteten Lösung von Kaliumsulfhydrat gegossen und die Flüssigkeit eine halbe Stunde im Kochen erhalten. Nun wurde mit Schwefelsäure stark übersättigt, durch schwaches Erwärmen in flacher Schale der grösste Theil des Schwefelwasserstoffes verjagt und die Flüssigkeit wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestilliren der Ätherauszüge schieden sich Krystalle (*A*) ab, die abfiltrirt und mit etwas Benzol gewaschen wurden. Das ätherische Filtrat gab beim vollständigen Einengen einen dicken Syrup von einem an Thio-glycolsäure erinnernden, aber schwächeren Geruch, der nach einigem Stehen im Vacuum auch theilweise zu leicht zerfliesslichen Krystallen erstarrte. Eine Probe davon gab, in Wasser gelöst, mit Eisenchlorid eine bald verschwindende indigblaue Färbung, welche auf Zusatz von Alkali in ein Braunroth überging. Darnach war wohl kein Zweifel, dass sich die gewünschte Sulphydrylmaleinsäure gemäss der Gleichung:



gebildet hatte.

Um die Säure in eine analysirbare Form zu bringen, wurde wieder die vorzügliche Methode von Suter benützt. Durch Schütteln der alkoholischen Lösung mit Benzylchlorid etc. wurde die Benzylverbindung erhalten, welche sich aber noch etwas unrein erwies. Durch zweimaliges Auflösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser wurde der Körper gereinigt und bildete darnach feine Nadeln, welche zu lockeren Krystallbüscheln zusammengelagert waren. Auch Auflösen in Aceton, worin sich die Krystalle sehr leicht lösen, und Verdunsten-

lassen der Lösung auf ein kleines Volum bietet ein Mittel dar, den Körper zu reinigen. Der Schmelzpunkt lag bei 175° . Die Substanz besitzt saure Eigenschaften, löst sich in Sodalösung unter Kohlensäureentwicklung und wird durch Säure zunächst als ölige Trübung gefällt, welche alsbald zu Krystallbüscheln erstarrt. Die Analyse wurde mit der bei 100° getrockneten Verbindung ausgeführt; sie bewies, dass wirklich Benzylsulfhydrylmaleïnsäure vorlag.

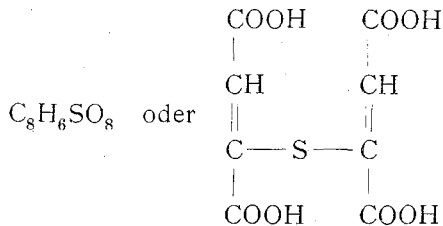
Analysen:

- I. 0·235 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat 0·4781 g Kohlensäure und 0·091 g Wasser, entsprechend 0·1704 g Kohlenstoff und 0·0101 g Wasserstoff.
- II. 0·311 g Substanz gaben nach dem Glühen mit Soda und Kaliumchlorat etc. 0·2985 g Baryumsulfat, entsprechend 0·041 g Schwefel.

	Die Formel $C_{11}H_{10}SO_4$ verlangt		Gefunden	
	I.	II.	I.	II.
C_{11}	132	55·46	55·49	-
H_{10}	10	4·20	4·30	-
S	32	13·45	-	13·18
O_4	64	26·89	-	-
Mol. =	238	100·00		

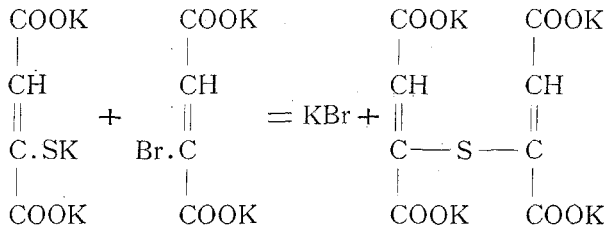
Die Sulfhydrylmaleïnsäure ist in der That gegen Alkalien wenig beständig; theilt man eine Probe der Lösung der freien Säure in zwei Theile und kocht den einen Theil mit etwas Lauge durch eine halbe Minute, so erhält man nach dem Ansäuern auf Zusatz von Eisenchloridlösung und Ammoniak meist gar keine Reaction mehr oder doch in sehr geschwächtem Grade, während die andere Probe bei gleicher Verdünnung die Eisenreaction auf das schönste gibt. Dadurch findet wohl das oben geschilderte abweichende Verhalten der Dehydrothiohydantoïnessigsäure seine Erklärung.

Thiodimaleinsäure



Die oben erwähnten Krystalle *A*, welche bei der Einwirkung von Brommaleinsäure auf Kaliumsulfhydrat als Nebenproduct erhalten worden waren, wurden durch Umkrystallisieren aus kochendem Äther gereinigt und bildeten darnach kleine, kurze Nadeln, die bei 205° unter Zersetzung schmolzen. Sie waren in Wasser mit saurer Reaction löslich und verloren beim Erhitzen auf 100° nichts von ihrem Gewichte.

Ihrer Bildung nach war es wahrscheinlich, dass man eine Thiodimaleinsäure unter den Händen hatte, welche aus primär gebildeter Sulfhydrilmaleinsäure (respective ihrem Kalisalze) und Brommaleinsäure gebildet worden war, wie ja unter den gleichen Umständen neben Thioglycolsäure stets Thiodiglycolsäure entsteht:



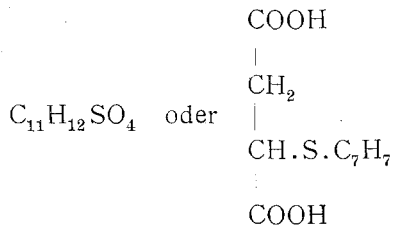
Die Analyse bestätigte, dass der untersuchte Körper Thiodimaleinsäure war.

Analyse:

- I. 0·257 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat 0·3428 g Kohlensäure und 0·0578 g Wasser, entsprechend 0·0935 g Kohlenstoff und 0·00642 g Wasserstoff.
- II. 0·289 g Substanz gaben beim Schmelzen mit Soda unter Zusatz von etwas Kaliumchlorat etc. 0·2539 g Baryumsulfat, entsprechend 0·03487 g Schwefel.

	Berechnet		Gefunden	
	I	II	I	II
C ₈	96	36·64	36·38	—
H ₆	6	2·29	2·50	—
S.....	32	12·22	—	12·07
O ₈	128	48·85	—	—
Mol. =	262	100·00		

Benzylthioäpfelsäure



Diese Säure wurde des Vergleiches halber aus Thioäpfelsäure (durch Spaltung von Thiohydantoinessigsäure mit Baryt gewonnen¹) durch Schütteln mit Benzylchlorid in alkalischer Lösung dargestellt. Durch Fällung mit Salzsäure wurde zunächst eine milchige Trübung erhalten, die nach wenigen Minuten zu feinen, weissen Krystallplättchen erstarrte. Durch Aufnehmen in heissem Alkohol und Fällung mit Wasser wurde die Verbindung gereinigt; übrigens änderte sich dadurch der Schmelzpunkt von 181° nicht. Nach der Trockene erhielt man eine blendendweisse, lockere, wollige Krystallmasse, die unter dem Mikroskop lange, flache Nadeln darstellte. Der Körper ist etwas löslich in heissem Benzol und Äther, leicht löslich in Alkohol und besonders in Aceton.

Zur Analyse wurde die bei 100° getrocknete Verbindung benützt.

Analyse:

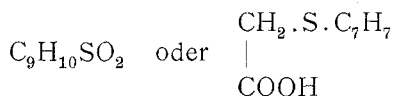
- I. 0·233 g Substanz gab beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat im Bajonnettröhre 0·4686 g Kohlensäure und 0·108 g Wasser, entsprechend 0·1278 g Kohlenstoff und 0·012 g Wasserstoff.

¹ Monatshefte für Chemie, 16, 667.

II. 0·311 g Substanz gaben, nach Carius oxydirt, 0·2978 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0409 g Schwefel.

	Berechnet		Gefunden	
	für $C_{11}H_{12}SO_4$		I	II
C_{11}	132	55·00	54·85	—
H_{12}	12	5·00	5·15	—
S	32	13·33	—	13·14
O_4	64	26·67	—	—
Mol. =	240	100·00		

Benzylthioglycolsäure



Gelegentlich anderer hier nicht näher zu erwähnender Versuche wurde auch diese in der Überschrift genannte Säure des Vergleiches halber dargestellt. Man erhält sie leicht, wenn man das Einwirkungsproduct von Chloressigsäure auf Kaliumsulfhydrat nach dem Ansäuern und Verjagen des Schwefelwasserstoffes stark alkalisch macht und nun anhaltend, zuletzt unter schwachem Erwärmen, mit Benzylchlorid schüttelt. Nach Entfernung des unangegriffenen Chlorides mittelst Äther, Verjagen des letzteren durch Erwärmen der Flüssigkeit¹ und Zusatz von Salzsäure wird die neue Verbindung theils in bald erstarrenden Tropfen, theils in dünnen, schimmernden Plättchen gefällt. Durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser werden dünne, glänzende Plättchen erhalten, die beim Abfiltriren und Trocknen eine perlmutterglänzende, schuppige Krystallmasse ergeben, die täuschend ähnlich wie Cholestrophan aussieht. Unter dem Mikroskop lassen sich langgestreckte Tafeln von meist sechsseitigem Umriss erkennen. Die Verbindung schmilzt bei 60° und verliert im Trockenschranke bei 30—40° nichts an Gewicht.

Analysen:

I. 0·243 g Substanz lieferten beim Verbrennen mit Kaliumbleichromat im Bajonnetrohr 0·5275 g Kohlensäure und

¹ Unterlässt man dies, so fällt die Säure oft klumpig aus und krystallisirt erst nach dem Wiederauflösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser.

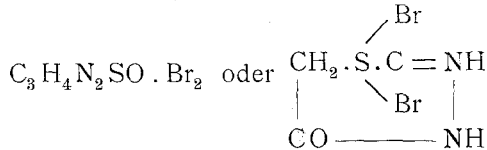
0·122 g Wasser, entsprechend 0·14386 g Kohlenstoff und 0·01355 g Wasserstoff.

- II. 0·257 g Substanz gaben beim Oxydiren nach Carius etc. 0·3255 g Baryumsulfat, entsprechend 0·0447 g Schwefel.

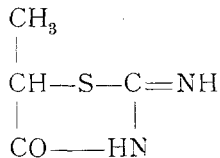
Oder in Procenten ausgedrückt:

	Berechnet		Gefunden	
	für $C_9H_{10}SO_2$		I	II
C ₉	108	59·34	59·20	—
H ₁₀	10	5·50	5·68	—
S.....	32	17·58	—	17·39
O ₂	32	17·58	—	—
Mol. = 182	100·00			

Thiohydantoïndibromid



Vom Thiohydantoin wird angegeben, dass es in salzsaurer Lösung mit Brom ein Dibromsubstitutionsproduct liefert,¹ welches allerdings schon durch Wasser leicht weiter zersetzt wird. Mir lag es besonders daran, von dem homologen Thiohydantoin



ein solches Substitutionsproduct darzustellen, wobei, wenn die Substitution am α -Kohlenstoffatom stattfinden würde, nur der Eintritt von einem Bromatom vorauszusehen war.

Bevor ich aber die Versuche mit dem immerhin schwerer zugänglichen Methylthiohydantoin vornahm, beschloss ich erst Erfahrungen über das Substitutionsproduct des gewöhnlichen Thiohydantoins zu sammeln.

¹ Mulder, Berichte der deutschen chem. Gesellsch., 8, 1263; Kramps, ibid., 13, 789.

Um das Wasser auszuschliessen, wurde die Bromwirkung in Eisessig vorgenommen.

4 g Thiohydantoïn wurden in 30—40 cm^3 Eisessig durch Erwärmen gelöst und dazu die vier Atomen entsprechende Menge Brom, ebenfalls mit etwas Eisessig verdünnt, nach und nach eingetragen. Anfangs verschwand das Brom rasch, als aber die Hälfte eingetragen war, wurde die Flüssigkeit nicht weiter entfärbt, sondern behielt bei weiterem Zugeben von Brom eine braunrothe Farbe. Erst bei längerem Kochen verschwand die Färbung plötzlich, wobei der Geruch nach Bromessigsäure auftrat. Beim Einengen der Lösung hinterblieb ein theilweise krystallinischer Rückstand, der nach dem Anrühren mit etwas Alkohol und Zusatz von Äther ein weisses schweres Krystallpulver lieferte, das abgesaugt und mit Äther, in dem es kaum löslich ist, gewaschen wurde.

Die Substanz ist in Wasser leicht löslich, die Lösung reagirt stark sauer und gibt mit Silbernitrat einen Niederschlag von Bromsilber, und zwar ist die gesammte Brommenge durch Silbernitrat ausfällbar. Diese leichte Abspaltbarkeit des Broms macht es sehr unwahrscheinlich, dass der Körper ein Bromsubstitutionsproduct darstellt; derselbe ist vielmehr ein Dibromid, welches wahrscheinlich dadurch entstanden ist, dass sich beide Bromatome an den Schwefel, der also dabei vierwerthig auftritt, anlegen.

Es konnte auch durch Spaltung mit Basen niemals Thio-glycolsäure erhalten werden, ebensowenig entsteht bei der Oxydation durch Bromwasser oder chlorsauren Baryt eine Sulfonsäure, vielmehr spaltet sich der Schwefel theilweise als solcher ab, theils wird er vollständig zu Schwefelsäure oxydirt.

Der beste Beweis, dass nur ein Additionsproduct und kein Substitutionsproduct vorliegt, wird dadurch geliefert, dass es gelingt, bei der Verwendung von nur zwei Atomen Brom und Arbeiten mit einer geringeren Menge von Eisessig auf Zusatz von Äther eine Ausbeute zu erhalten, welche dem Gewichte des Thiohydantoïns und Broms zusammen genommen nahezu gleich ist, was natürlich nicht möglich wäre, wenn das Brom substituierend wirken würde. So wurden aus 5 g Thiohydantoïn, 6.9 g Brom und Verwendung von 30 cm^3 Eisessig 11.4 g der

Darstellung den Ester der Brompropionsäure, welcher in alkoholischer Lösung mit der äquivalenten Menge Thioharnstoff so lange am Rückflusskühler gekocht wurde, bis die Reaction auf Thioharnstoff mit ammoniakalischer Silberlösung nicht mehr auftrat. Durch Einengen der Lösung und vorsichtige Neutralisation mit Lauge wurde das Thiohydantoin gefällt und nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser in glasglänzenden Prismen erhalten, ganz ähnlich dem gewöhnlichen Thiohydantoin, nur ist der Körper viel leichter löslich im Wasser als dieses. Der Schmelz- respective Zersetzungspunkt wurde in Übereinstimmung mit Dixon bei $204-205^{\circ}$ gefunden.

Dieser Körper wurde deshalb zum Ausgangspunkte gewählt, um durch Bromeinwirkung zu dem schon oben erwähnten Bromsubstitutionsproduct zu gelangen, in welchem vielleicht das Bromatom durch den Ammoniakrest zu ersetzen war.

Diese Versuche wurden eben noch zu einer Zeit ausgeführt, wo man noch keinen Einblick in die Constitution der Bromide dieser Körperklasse hatte.

3·5 g des Methylthiohydantoin's wurden in 10 cm^3 Eisessig gelöst und dazu die mit etwas Eisessig verdünnte, einem Molekül entsprechende Menge Brom (4·4 g) gegeben; die Flüssigkeit erwärmt sich dabei oft bis zum Aufkochen, entfärbt sich dann momentan fast vollständig und setzt beim Erkalten rasch Krystalle ab, die unter dem Mikroskop aus kugeligen Aggregaten spiessiger Nadeln bestehen. Das Product stellte nach dem Absaugen und Auswaschen mit Äther ein weisses Krystallmehl im Gewichte von 7 g dar; auch aus der Mutterlauge konnte noch etwas davon durch Einengen erhalten werden. Diese fast theoretische Ausbeute bezeugt ebenfalls, dass nicht das gesuchte Monosubstitutionsproduct, sondern ein einfaches Additionsproduct vorliegt, was auch die Analyse bestätigte.

Das Brom spaltet sich bereits in wässriger Lösung ab und lässt sich durch Silbernitrat vollständig ausfällen, so dass die Verbindung nach Volhard titrirt werden konnte. Der Schmelzpunkt liegt bei $176-177^{\circ}$.

Analysen:

- I. 0·2024 g Substanz, bei 100° getrocknet, lieferten, mit Ätzkalk geglüht, 0·261 g Bromsilber, entsprechend 0·11106 g Brom.
- II. 0·305 g Substanz gaben beim Verbrennen mit Kaliumbleichchromat und vorgelegtem Silber 0·1974 g Kohlensäure und 0·0757 g Wasser, entsprechend 0·05384 g Kohlenstoff und 0·00841 g Wasserstoff.
- III. 0·2206 g Substanz verbrauchten, in verdünnter Salpetersäure gelöst, 15·2 cm³ Zehntelnormal-Silberlösung, entsprechend 0·1216 g Brom.

Oder in Procenten ausgedrückt:

	Berechnet für <u>C₄H₆N₂SO·Br₂</u>	Gefunden		
		I.	II.	III.
C.....	17·78%	—	17·65	—
H.....	2·68	—	2·72	—
Br.....	55·17	54·87	—	55·12

Übergießt man das Bromid mit wässriger schwefliger Säure, so wird das Brom abgespalten und das Methylthiohydantoin zurückgebildet. Die geplante Einwirkung von Ammoniak konnte, nachdem die richtige Zusammensetzung und Constitution der Verbindung erkannt war, füglich unterbleiben.

Da ich anfangs glaubte, ein Monosubstitutionsproduct unter den Händen zu haben, so wurde vergleichshalber auch das Bromhydrat des Methylthiohydantoins durch Zufügen concentrirter Bromwasserstoffsäure zur Eisessiglösung desselben dargestellt.

Es fielen feine Krystallnadeln aus, die nach dem Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen einen lockeren Krystallfilz bildeten und die erwartete Zusammensetzung hatten. Die Verbindung löste sich in Wasser leicht auf und gab beim Neutralisiren mit Ammoniak und Verdunsten wieder die Nadeln des unveränderten Methylthiohydantoins vom Schmelzpunkte 204°.

Analyse:

0·1696 g verbrauchten beim Titiren in salpetersaurer Lösung
8·1 *cm*³ Zehntelnormal-Silberlösung, entsprechend 0·0648 g
Brom.

Die Formel des β -Methylthiohydantoïnbromhydrates
verlangt:

	Berechnet für $C_4H_6N_2SO \cdot HBr$	Gefunden
Br	$37 \cdot 91\%$	38·21