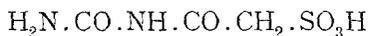


Über Carbamid- und Guanidinderivate der Sulfonfettsäuren

Von
Rudolf Andreasch

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Juli 1922)

Vor 42 Jahren habe ich durch Oxydation des Thiohydantoin¹ mit chlorsaurem Kalium und Salzsäure das Kalisalz einer Säure erhalten, der ich auf Grund der Zerlegung durch salpetrige Säure die Formel einer Carbamidsulfonessigsäure



gegeben habe. Später gelang es mir, das Kalisalz durch Einwirkung von Barythydrat in Harnstoff und sulfonessigsäures Kalium, beziehungsweise Barium zu spalten,² wodurch die angenommene Konstitution noch weiter bewiesen wurde. Die freie Säure oder andere Salze aus dem Kalisalze darzustellen, gelang damals nicht.

Ich habe nun diese Versuche wieder aufgenommen und durch Oxydation des Thiohydantoin¹ mit chlorsaurem Baryt und Salzsäure das Barytsalz der Säure dargestellt. Dasselbe bildet nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser ein sandiges Pulver oder dünne Krusten, die unter dem Mikroskop vier- oder sechsseitige, vielfach abgestufte Platten erkennen lassen.

Analyse: 0·1688 g gaben 0·0786 g BaSO₄.

Gef. 27·40% Ba; ber. 27·49%.

Die freie Carbamidsulfonessigsäure, aus dem Barytsalz durch Zerlegung mit der berechneten Menge Schwefelsäure dargestellt, scheint leicht zersetzlich zu sein, mindestens gelang es nicht, aus

¹ Monatshefte für Chemie, 1, 446 (1880).

² Daselbst, 4, 131 (1883).

der Lösung der freien Säure durch Silbercarbonat das entsprechende Silbersalz zu erhalten; es wurden flache, lange Nadeln gewonnen, die aber stickstofffrei waren und sich bei der Analyse als sulfonessigsäures Silber erwiesen.

Analyse: 0·1993 g gaben 0·15358 g AgCl.

Gef. 58·00% Ag; ber. für $C_2H_2O_3Ag_2S + H_2O$ 58·02%.

Beim langsamen Verdampfen der wässrigen Säurelösung auf schwach geheiztem Wasserbade wurde eine strahlig krystallinische Masse erhalten, die anscheinend nur ein Gemenge von Harnstoff und Sulfonessigsäure war.

Kupfersalz.

Das durch Umsetzung des Barytsalzes mit der berechneten Menge von Kupfersulfat erhaltene Kupfersalz bildete himmelblaue, in Wasser leicht, in Alkohol unlösliche, aus Nadeln bestehende Krusten.

Analyse: 0·2002 g gaben 0·0376 g CuO.

Gef. 15·00% Cu; ber. 14·93%.

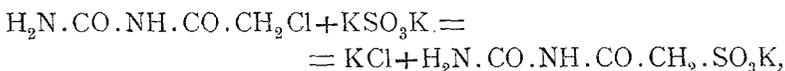
Ammoniumsalz.

Dasselbe wurde nach der unten beschriebenen synthetischen Methode erhalten. Es bildete rhomboidale Blättchen, die dem Kalisalz täuschend ähnlich sehen. Sie sind in kaltem, noch leichter in heißem Wasser löslich.

Analyse: 0·1599 g gaben 30·4 cm^3 N bis 16° und 730 mm Druck.

Gef. 21·70% N; ber. 21·60%.

Wie ein Blick auf die Formel der Carbamidsulfonessigsäure lehrt, mußte sich der Körper auch aus Chloracetylharnstoff und Kaliumsulfid erhalten lassen:



insbesondere nachdem G. Frerichs¹ gezeigt hatte, daß das Chlor im Chloracetylharnstoff sehr leicht des Austausches (z. B. gegen Rhodan usw.) fähig ist. Dies ist nun in der Tat der Fall.

Wird Chloracetylharnstoff mit einem kleinen Überschuß von neutralem Kaliumsulfid in wässriger Lösung einige Zeit am Wasserbade erwärmt und die Lösung dann eingengt, so krystallisieren nach dem Erkalten dünne Krystallschuppen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser die charakteristischen Krystalle des carbamidsulfonessigsäuren Kaliums darbieten.

Analyse: 0·167 g gaben 0·0692 g K_2SO_4 ; 0·2436 g gaben 0·0955 g K_2SO_4 .

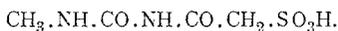
Gef. 17·75, 17·60% K; ber. 17·75% K.

¹ Archiv für Pharmacie, 237, 288 (1899).

Diese Art der Darstellung ist der aus Thiohydantoin bei weitem vorzuziehen, da die Ausbeute dabei eine fast theoretische ist. Wird statt des Kaliumsulfits das Ammoniumsulfid genommen, so erhält man das oben beschriebene Ammoniumsalz in ebenso guter Ausbeute.

Man kann bei dieser Synthese auch die Darstellung des Chloracetylchlorids umgehen, wenn man den gut getrockneten Harnstoff (10 g) mit frisch destillierter Chloressigsäure (16 g) und Phosphoroxychlorid (15 g) am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Nach zwei bis dreistündigem Erhitzen hat die Salzsäureentwicklung aufgehört; man versetzt nach dem Erkalten vorsichtig mit Wasser, wäscht den abgeschiedenen Krystallbrei aus und krystallisiert den Chloracetylharnstoff aus Alkohol um; Ausbeute etwa 70% der Theorie.

Methylcarbamidsulfonessigsäure.



Das Kalisalz der Säure wird leicht durch Kochen von Chloracetylmethylharnstoff¹ mit der entsprechenden Menge Kaliumsulfid in wässriger Lösung erhalten; zweckmäßig setzt man zur Erhöhung der Löslichkeit des Harnstoffes etwas Alkohol zu. Beim Einengen erhält man prächtige, über 1 *cm* lange, feine Nadeln des Kaliumsalzes, welches in Wasser viel leichter löslich ist, als das Salz der Carbamidsulfonessigsäure. In heißem Wasser bildet es leicht übersättigte Lösungen, die beim Umrühren plötzlich erstarren. Wie sich zeigte, enthält das Salz unter diesen Umständen 1 Mol Wasser, das beim Erhitzen auf 120 bis 125° unter Trübwerden der Krystalle entweicht.

Analyse: 0·151 g der krystallwasserhaltigen Substanz gaben 0·052 g K₂SO₄; 0·156 g gaben 0·0537 g K₂SO₄; 0·1166 g gaben bei 120° 0·0082 g H₂O und hinterließen beim Abrauchen mit H₂SO₄ 0·0403 g K₂SO₄.

Gef. 15·45, 15·47, 15·51% K; 7·03% H₂O; ber. 15·50%; 7·14%.

0·1886 g getrockneter Substanz gaben 0·1411 g CO₂ und 0·0542 g H₂O; 0·1422 g gaben 0·1062 g CO₂ und 0·0396 g H₂O; 0·184 g gaben 20 *cm*³ N bei 16° und 736·5 *mm* Druck; 0·1318 g gaben 0·132 g BaSO₄.

Gef. 20·40, 20·36% C; 3·22, 3·12% H; 12·13% N; 13·75% S; ber. 20·50% C; 3·01% H; 11·96% N; 13·69% S.

Äthylcarbamidsulfonessigsäure.



Zur Darstellung des bisher noch unbekanntenen Chloracetyläthylharnstoffes wurde getrockneter Äthylharnstoff mit dem doppelten Gewichte Chloracetylchlorid und etwas Äther² am Rückflußkühler

¹ Archiv für Pharmacie, 237, 295 (1899).

² Archiv für Pharmacie, 241, 173 (1903).

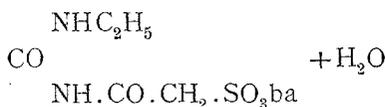
im Wasserbade erhitzt; nach etwa 3 Stunden hatte die Salzsäureentwicklung nachgelassen. Das Einwirkungsprodukt wurde mit Wasser versetzt, ausgewaschen, abgesaugt und der Rückstand aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Der Chloracetyläthylharnstoff krystallisiert in feinen Nadelchen vom Schmelzpunkte 138° , er ist in kaltem Wasser fast unlöslich, leicht löslich in siedendem Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Petroläther. Auch für diese Verbindung kann ich die stark hautreizenden Eigenschaften, die Frerichs bei anderen Chloracetylharnstoffen beobachtete, bestätigen.

Ich nehme für diese Verbindung die symmetrische Konstitution an, wie sie auch von Frerichs für den Chloracetylmethyl- und phenylharnstoff vorausgesetzt wird: $C_2H_5NH.CO.NH.CO.CH_2.Cl$.

Analyse: 0.1652 g gaben 0.144 g AgCl; 0.1244 g gaben 0.165 g CO_2 und 0.0624 g H_2O .

Gef. 21.70%, Cl, 36.37% C, 5.61% H; ber. 21.55% Cl, 36.47% C, 5.51% H.

Der Chloracetyläthylharnstoff wurde in der Wärme in alkoholisch-wässriger Lösung mit Kaliumsulfid umgesetzt; da das entstandene Kaliumsalz sehr leicht löslich und so kaum von dem gleichzeitig entstandenen Chlorkalium zu trennen war, wurde es durch Umsetzung mit der entsprechenden Menge von Bariumacetat, Eindampfen und Ausziehen des gebildeten Kaliumacetats mit Alkohol in das Barytsalz umgewandelt. Nach dem Umkrystallisieren bildet dieses große glänzende Nadeln, deren Analyse zur Formel:

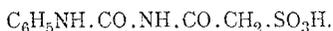


führte.

Analyse: 0.242 g gaben bei 150° 0.0145 g H_2O ; 0.1389 g gaben 0.055 g $BaSO_4$; 0.175 g gaben nach Piria-Schiff verbrannt, 0.1387 g $BaSO_4$; 0.166 g gaben 14.3 cm^3 N bei 14° und 720 mm Druck; 0.1905 g gaben 0.0751 g $BaSO_4$; 0.1589 g gaben 0.1174 g CO_2 und 0.0539 g H_2O .

Gef. 23.30, 23.20, 23.29% Ba; 10.88% S; 9.59% N; 20.15% C und 3.80% H; ber. 23.41% Ba; 10.84% S; 9.47% N; 20.29% C und 3.75% H.

Phenylcarbamidsulfonessigsäure.

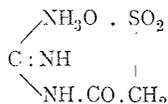


Das Kaliumsalz wurde durch Umsetzung des bereits von Frerichs (l. c.) dargestellten Chloracetylphenylharnstoffes mit Kaliumsulfid erhalten; die Ausbeute war ziemlich gering. Das Salz ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich und stellt feine weiße Schüppchen dar.

Analyse: 0·1811 g gaben 0·0526 g K_2SO_4 ; 0·1269 g gaben nach Piria-Schiff 0·1011 g $BaSO_4$;

Gef. 13·04 $\frac{0}{0}$ K, 10·94 $\frac{0}{0}$ S; ber. 13·20 $\frac{0}{0}$ K, 10·82 $\frac{0}{0}$ S.

Guanidinsulfonessigsäure.



Durch Einwirkung von Chloracetylchlorid auf salzsaures Guanidin im Rohr bei 105° erhielt Frerichs¹ das Chlorhydrat des Chloracetylguanidins. Die alkoholische Lösung dieses Körpers wurde zunächst zur Bindung der Salzsäure mit 1 Äquivalent Ätzkali, in wenig Wasser gelöst, versetzt und dann sofort mit der 1 Molekül entsprechenden Menge einer wässrigen Kaliumsulfitlösung. Nach kurzem Erwärmen am Wasserbade beginnen sich Krystalle abzuscheiden, die unter dem Mikroskope Wetzsteinformen erkennen lassen, die zu lockeren Drusen zusammengelagert sind. Aus heißem Wasser, in welchem sie recht schwer löslich sind, umkrystallisiert bildet der Körper ein sandiges krystallinisches Pulver. Der Körper erwies sich als kalifrei; die Analyse zeigte, daß die erwartete Guanidosulfoessigsäure in freiem Zustande vorlag. Da aber die wässrige Lösung der Substanz neutral reagiert, ist wohl eine Bindung zwischen einer Aminogruppe des Guanidins und der freien Sulfongruppe im Sinne der oben gebrauchten Formel anzunehmen, ähnlich wie man die Bindung im Taurin anzunehmen gezwungen ist. Leider fehlte es an Material, um eine Molekulargewichtsbestimmung vorzunehmen. Die Substanz beginnt sich beim Erhitzen um 230° zu bräunen, ohne auch bei höherer Temperatur zu schmelzen.

Analyse: 0·158 g gaben 0·113 g CO_2 und 0·0552 g H_2O ; 0·1185 g gaben 24·8 cm^3 N bei 16° und 738 mm Druck; 0·1685 g gaben 0·2157 g $BaSO_4$;

Gef. 19·50 $\frac{0}{0}$ C, 3·91 $\frac{0}{0}$ H, 23·36 $\frac{0}{0}$ N, 17·58 $\frac{0}{0}$ S; ber. 19·88 $\frac{0}{0}$ C, 3·89 $\frac{0}{0}$ H, 23·20 $\frac{0}{0}$ N, 17·70 $\frac{0}{0}$ S.

Die Einwirkung von Chloracetylchlorid auf Diphenylharnstoff verläuft weniger glatt; im offenen Kölbchen am Rückflußkühler ist die Umsetzung nur sehr unvollständig; im Rohr wird bei 105° zwar Einwirkung erzielt, aber die Ausbeute an reinem Produkt ist nur gering.

Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol werden mikroskopische, vierseitige, spitzwinkelige Täfelchen erhalten, die in Wasser unlöslich, in heißem Alkohol löslich sind. Leicht löslich in Aceton, weniger in siedendem Chloroform, sehr wenig in Äther,

¹ Archiv für Pharmacie, 241, 173 (1903).

gar nicht in Petroläther. Die Substanz schmilzt bei 180° , wobei aber weit früher Sinterung eintritt.

Analyse: 0.1434 g gaben 0.3271 g CO_2 und 0.05955 g H_2O ; 0.221 g gaben 0.1072 g AgCl ;

Gef. 62.20% C, 4.65% H, 12.00% Cl; ber. 62.38% C, 4.54% H, 12.28% Cl.

Es ist also die Einwirkung in dem erwünschten Sinne verlaufen und ein

Chloracetyldiphenylharnstoff: $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NC}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Cl}$ entstanden. Eine glatte Umsetzung mit Sulfiten wurde bisher nicht erzielt.

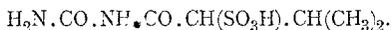
Bei der Einwirkung von Chloracetylchlorid auf Dicyandiamidsulfat und Umsetzung des zuerst erhaltenen chlorhaltigen Produktes, wohl einer Chloracetylverbindung des Dicyandiamids, mit Ammoniumsulfid wurde nach dem Umkrystallisieren aus 80prozentigem Alkohol ein krystallinisches Produkt mikroskopischer vierseitiger Nadelchen vom Schmelzpunkte 108° erhalten, über dessen Natur nicht völlige Klarheit geschaffen werden konnte. Dasselbe gab mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure sofortige Abscheidung von Platinsalmiak, entwickelte mit Lauge Ammoniak und konnte demnach auf Grund der Analyse das Ammoniumsalz einer Dicyandiamidsulfonessigsäure: $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}(\text{NH})\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SO}_3\text{H}$ darstellen.

Analyse: 0.1533 g gaben 0.0986 g CO_2 und 0.0727 g H_2O ; 0.144 g gaben 0.0933 g CO_2 und 0.0699 g H_2O ; 0.1271 g gaben $28.8 \text{ cm}^3 \text{ N}$ bei 16° und 738 mm Druck; 0.172 g gaben 0.1451 g BaSO_4 .

Gef. 17.54, 17.56% C; 5.31, 5.40% H; 25.64% N; 11.59% S; ber. 17.31% C; 5.45% H; 25.27% N; 11.56% S.

Aus diesen Zahlen würde sich die Formel eines Ammoniumsalzes mit 2 Mol Wasser: $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_5\text{S} + 2\text{H}_2\text{O}$ ergeben. Der Krystallwassergehalt ließ sich leider nicht bestimmen: bei 100° war der Verlust geringer als der Formel entspricht, während bei höherer Temperatur bereits teilweise Zersetzung eintrat. Übrigens könnte daran gedacht werden, daß bloß eine salzartige Verbindung von Sulfonessigsäure mit Dicyandiamidin und Ammoniak vorliegt, da die Verbindung mit Lauge und Kupfervitriol sofort die charakteristische Kupferverbindung des Dicyandiamids abscheidet. Nach den Erfahrungen mit dem Guanidin hätte sich statt des Ammoniumsalzes eigentlich die freie Säure erwarten lassen.

Carbamidsulfonisovaleriansäure.



Da ein gebromtes Harnstoffderivat einer höheren Fettsäure, nämlich der Isovaleriansäure, heute unter dem Namen Bromural wegen seiner sedativen Eigenschaften pharmazeutische Verwendung findet und sonach Handelsprodukt ist, wurde auch dieses in den Kreis der Untersuchung gezogen.

Wird dasselbe mit der 1 Molekül entsprechenden Menge Ammoniumsulfid in alkoholisch-wässriger Lösung einige Zeit unter Rückfluß gekocht, so scheiden sich beim Erkalten, eventuell nach dem Abdestillieren des Alkohols zunächst feine Nadelchen vom

Schmelzpunkte 198° ab, die abfiltriert wurden. Nach Einengen der Mutterlauge wurden Krystalle erhalten, die nach dem Umkrystallisieren Tafeln von rhomboidalem Umrisse darstellten, oft zu lockeren Drusen vereinigt. Das Aussehen war ganz das des carbamidsulfonessigsäurem Kaliums. Die Analyse zeigte, daß das Ammoniumsalz der erwarteten Carbamidsulfonisovaleriansäure vorlag. Da das Bromural das Brom in α -Stellung enthält, ist hier die Sulfongruppe in derselben Stellung anzunehmen.

Analyse: 0.1605 g gaben 0.1766 g CO_2 und $0.0906\text{ g H}_2\text{O}$; 0.1193 g gaben 0.114 g BaSO_4 .

Gef. 30.00% C, 6.32% H, 13.22% S; ber. 29.86% C, 6.27% H, 13.29% S.

Die Krystalle sind in kaltem Wasser recht leicht löslich, noch leichter in heißem, unlöslich in Alkohol.

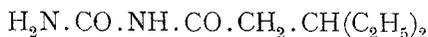
Die oben erwähnten, zuerst ausgefallenen Krystalle vom Schmelzpunkte 198° erwiesen sich als frei von Halogen und Schwefel; die Analyse ergab Zahlen, die annähernd auf einen Isovalerylharnstoff stimmten. Ein solcher wird von Moldenhauer¹ beschrieben, der Schmelzpunkt aber zu 191° angegeben.

Analyse: 0.1612 g gaben 0.2933 g CO_2 und $0.1222\text{ g H}_2\text{O}$; 0.1208 g gaben 21 cm^3 bei 17° und 737 mm Druck.

Gef. 49.62% C, 8.48% H, 19.55% N; ber. 49.97% C, 8.39% H, 19.44% N.

Es wäre denkbar, daß das Sulfit auf einen Teil des Bromurals reduzierend gewirkt habe und das Bromatom durch Wasserstoff ersetzt wurde; es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß das käufliche Bromural von vornherein etwas nicht bromierten Isovalerylharnstoff enthalten habe; eine Brombestimmung, die darüber Aufschluß ergeben hätte, konnte aus äußeren Gründen nicht ausgeführt werden.

Es zeigt sich demnach, daß auch andere Sulfonfettsäuren mit Harnstoff Substitutionsderivate bilden können; Versuche mit Adalin, dem Bromderivat des Diäthylpropionylharnstoffes:



sind in Angriff genommen.

¹ Annal. d. Chemie und Pharmacie, 94, 101 (1854).