

Über Carbamid- und Guanidinderivate der Sulfofettsäuren

II. Mitteilung

Von

Rudolf Andreasch

Aus dem Laboratorium der Bundeshandelsakademie in Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. Jänner 1924)

Im Anschluß an meine frühere Arbeit¹ über diesen Gegenstand habe ich noch mitzuteilen, daß ich das carbamidsulfoessigsäure Barium durch langsame Krystallisation in zentimeterlangen, längsgestreiften Nadeln erhalten habe, die Seidenglanz aufweisen. Sie krystallisieren mit 2 Mol. Krystallwasser.

Analyse. 0·1743 g Substanz verloren bei 120° 0·0122 g Wasser und gaben 0·0753 g BaSO₄.

Gef. 7·00 0/10 H₂O, 25·42 0/10 Ba. Ber. für (H₂N·CO·NH·CO·CH₂·SO₃)₂Ba + 2 H₂O 6·73 0/10 H₂O, 25·63 0/10 Ba.

Carbamid- α -sulfopropionsäure.



Der zur Herstellung dieser Säure, beziehungsweise ihrer Salze notwendige α -Brompropionylharnstoff wurde nach Heinrich Frerich's² durch Einwirkung von α -Brompropionylbromid auf Harnstoff in ätherischer Suspension erhalten. Er zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den verlangten Schmelzpunkt von 162°. Der Harnstoff wurde mit etwa der eininhalbfachen theoretischen Menge von in Wasser gelöstem Kaliumsulfit unter Zusatz von etwas Alkohol zur Erhöhung der Löslichkeit des Harnstoffes im Wasserbad erwärmt; übrigens zeigte sich schon beim Zusammenbringen der Komponenten deutliche Erwärmung infolge der Einwirkung. Nach etwa halbstündigem Digerieren wurde auf schwach geheiztem Wasserbade eingedampft, der größte Teil des Kaliumbromides durch Ausziehen mit Alkohol entfernt und der darin unlösliche Rest fraktioniert krystallisiert. Es konnte so das nach der Gleichung $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_3 + \text{K}_2\text{SO}_3 = \text{KBr} + \text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{SO}_3\text{K}) \cdot \text{CH}_3$ entstandene Kaliumsalz nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser in halbzentimeterlangen, seidenglänzenden Nadeln erhalten werden; dieselben sind auch in heißem Alkohol löslich; die Reaktion der wässrigen Lösung war neutral.

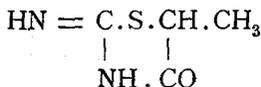
¹ Monatshefte für Chemie, 43, 485 (1922).

² Archiv für Pharmazie, 241, 195 (1903).

Analyse. 0·1724 g Substanz verloren bei 110° 0·0174 g H₂O und gaben 0·058 g K₂SO₄; 0·1618 g gaben 0·0165 g H₂O und 0·0544 g K₂SO₄; 0·2104 g gaben 22 cm³ trockenen N bei 17° C und 738 mm Druck.

Gef. 10·09 0/0 H₂O, 15·10 0/0 K; 10·20 0/0 H₂O, 15·09 0/0 K; 11·78 0/0 N. Ber. für H₂N·CO·NH·CO·CH(SO₃K)·CH₃ + 1½ H₂O 10·34 0/0 H₂O, 14·97 0/0 K, 11·96 0/0 N.

Wie die Carbamidsulfoessigsäure durch Oxydation von Thiohydantoin mittels Kaliumchlorat erhalten wird, mußte sich die Carbamidsulfopropionsäure durch Oxydation des Methylthiohydantoin's der Formel



darstellen lassen. Das betreffende Methylthiohydantoin wurde von Dixon¹ aus Thioharnstoff und α -Chlorpropionsäureäthylester erhalten. Zur Darstellung benützte ich den leichter zugänglichen Brompropionsäureester.² 13 g desselben (theoretisch 12 g) wurden mit der äquimolekularen Menge Thioharnstoff (5 g) in konzentrierter alkoholischer Lösung am Wasserbad erwärmt, bis eine herausgenommene Probe von ammoniakalischer Silberlösung nicht mehr geschwärzt wurde. Beim Erkalten oder beim Einengen der Lösung erhält man kreideweisse Warzen oder Krusten, welche das Bromhydrat des neugebildeten Körpers darstellen.

Analyse. 0·1758 g gaben 0·1559 g AgBr.

Gef. 28·21 0/0 BrH. Ber. für C₄H₆ON₂S·HBr 38·34 0/0.

Der Körper ist mit saurer Reaktion in Wasser löslich; die Ausbeute ist bei Verarbeitung der Mutterlauge fast quantitativ.

Durch vorsichtiges Neutralisieren der Lösung mit Ammoniak oder Bicarbonat erhält man zunächst einen krystallinischen Niederschlag, der nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser feine Nadeln bildet, ganz vom Aussehen des gewöhnlichen Thiohydantoin's. Der Schmelzpunkt liegt in Übereinstimmung mit Dixon bei 205 bis 206°. Die Krystalle sind in kaltem Wasser und kaltem Alkohol wenig löslich, leicht werden sie in der Siedehitze aufgenommen, worauf sie in zu Drusen vereinigten Nadeln anschießen. In Aceton ist das Thiohydantoin wenig löslich, doch wird es selbst von siedendem Petroläther etwas aufgenommen. Wird eine Probe mit Lauge kurze Zeit gekocht, darauf angesäuert, mit 1 Tropfen verdünnten Eisenchlorid versetzt und mit Ammoniak übersättigt, so tritt die braunrote Färbung der α -Thiomilchsäure ein, die beim Umschütteln durch Sauerstoffabsorption noch dunkler wird.

Einige Gramme des Methylthiohydantoin's wurden in Salzsäure (1:1) gelöst, die Lösung auf etwa 50 bis 60° erwärmt und fein

¹ Proc. chem. Soc., 123, 115.

² Monatshefte für Chemie, 18, 99 (1897).

gepulvertes Kaliumchlorat (1 Mol. entsprechend) in kleinen Anteilen im Verlauf einer halben Stunde unter fleißigem Umschütteln eingetragen. Beim Erkalten fiel ein schwerer krystallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt und aus siedendem Wasser umkrystallisiert wurde. Es wurden so kleine, aus Nadeln bestehende Rosetten erhalten, deren Analyse die für carbamidsulfopropionsaures Kalium stimmenden Zahlen ergab, doch enthielten die Krystalle diesmal kein Krystallwasser.

Analyse. 0·1567 g Substanz verloren bei 120° nichts an Gewicht und gaben 0·0576 g K_2SO_4 ; 0·149 g gaben 0·0551 g K_2SO_4 ; 0·2204 g gaben 24 cm^3 trockenen N bei 17° C. und 748 mm Druck.

Gef. 16·50, 16·60 % K; 12·07 % N. Ber. 16·69 % K, 11·96 % N.

Um möglicherweise zur freien Säure zu gelangen, wurde ein zweiter Oxydationsversuch mit Bromwasser vorgenommen.

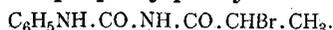
Es wurde dazu das Bromhydrat des Methylthiohydantoin in viel Wasser gelöst und in die etwa 60° warme Lösung die 3 Mol. Brom (gleich 3 Atomen Sauerstoff) entsprechende Menge Brom unter Umschütteln eingetragen. Nachdem Entfärbung eingetreten war, wurde die Lösung bei niederer Temperatur zur Vertreibung des Bromwasserstoffes eingeeengt, der Rückstand wieder in Wasser aufgenommen, mit kohlensaurem Barium unter Erwärmen neutralisiert, wobei ziemlich viel schwefelsaures Barium ausfiel, und die Lösung verdampft; der strahlig erstarrte Rückstand wurde zunächst zur Entfernung von allenfalls abgespaltenem Harnstoff mit starkem Alkohol ausgezogen und das in Alkohol unlösliche Barytsalz aus Wasser umkrystallisiert. Es wurden feine Schuppen und Krusten erhalten, die Schwefel enthielten, aber stickstofffrei waren. Die Analyse bewies, daß α -sulfopropionsaures Barium vorlag.

Analyse. 0·1924 g verloren bei 120° 0·0162 g Wasser und gaben 0·1413 g $BaSO_4$; 0·1706 g gaben 0·0142 g Wasser und 0·126 g $BaSO_4$.

Gef. 8·42, 8·43 % H_2O ; 43·22, 43·46 % Ba. Ber. für $C_3H_4O_5SBa + 1\frac{1}{2} H_2O$ 8·54 % H_2O , 43·40 % Ba.

Es wurde also die vermutlich zuerst entstandene Carbamid-sulfopropionsäure durch Hydrolyse während des Eindampfens in Harnstoff und Sulfopropionsäure gespalten, welche letztere als Barytsalz isoliert wurde. In obigem Alkoholauszug ließ sich leicht Harnstoff nachweisen.

α -Brompropionylphenylharnstoff.



Der zur weiteren Untersuchung notwendige α -Brompropionylphenylharnstoff wurde durch Erhitzen von gut getrocknetem, feingepulverten Phenylharnstoff mit etwas mehr als der äquimolekularen Menge von Brompropionylbromid am Rückflußkühler im Paraffinbad hergestellt, nachdem sich gezeigt hatte, daß im Wasserbad keine Einwirkung erfolgte. Das Thermometer zeigte anfangs 135°, später

wurde bis zum Siedepunkt des Brompropionylbromids (155°) gegangen. Nach Aufhören der Bromwasserstoffentwicklung wurde der harzartige Kolbeninhalt unter Zuhilfenahme von Tierkohle zweimal als Alkohol umkrystallisiert und bildete dann ein schimmerndes weißes Pulver, das unter dem Mikroskope dünne Tafeln darstellt, welche häufig kammartig gezähnt sind; Schmelzpunkt 162°. Der Körper ist in kaltem Wasser fast unlöslich, etwas löslicher in siedendem; beim raschen Abkühlen wird die Lösung zunächst milchig, um dann sofort zu krystallisieren. Beim langsamen Abkühlen wurden auch derbere Nadeln erhalten. Außer in Alkohol löst sich die Substanz auch ziemlich leicht in Äther, Aceton und Eisessig, etwas weniger in Petroläther. Beim Verdünnen der Aceton- und Eisessiglösungen mit Wasser tritt wieder die milchige Trübung auf, die sich rasch in einen Krystallbrei verwandelt.

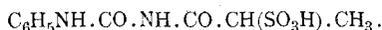
Die Analyse ergab die für α -Brompropionylphenylharnstoff erforderlichen Zahlen; höchstwahrscheinlich kommt ihm die symmetrische Struktur zu.

Analyse. 0·1777 g gaben 0·123 g AgBr; 0·1447 g gaben 0·1002 g AgBr; 0·230 g gaben 22 cm³ N bei 20° C. und 720 mm Druck.

Gef. 29·60, 29·49 % Br; 10·50 % N. Ber. 29·48 % Br; 10·34 % N.

Die Substanz wirkt schwach hautreizend, wie dies auch Frerichs bei verschiedenen anderen Harnstoffderivaten der Halogenfettsäuren beobachtet hatte.

Phenylcarbamid- α -sulfopropionsäure.



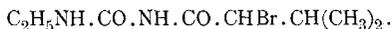
Beim Erwärmen des Brompropionylphenylharnstoffes mit einer wässrigen Lösung der 1 Mol. entsprechenden Menge neutralen Kaliumsulfites unter Zusatz von etwas Alkohol erfolgt alsbald der Umtausch des Bromatoms gegen die Sulfogruppe. Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich durch fraktionierte Krystallisation das Kaliumsalz der Phenylcarbamidsulfopropionsäure



abscheiden. Dasselbe bildet feine Nadeln oder lockere, aus größeren Krystallen zusammengesetzte Krusten, die bereits in kaltem Wasser leicht löslich sind, ebenso werden sie von Alkohol besonders in der Siedehitze aufgenommen; die wässrige Lösung reagiert neutral.

Analyse. 0·1938 g verloren bei 100° 0·0104 g Wasser; 0·1335 g verloren 0·0075 g Wasser und gaben 0·0357 g K₂SO₄; 0·158 g trockene Substanz gaben 0·223 g CO₂ und 0·0522 g H₂O; 0·1694 g trockene Substanz gaben 14·2 cm³ trockenen N bei 25° C. und 736 mm Druck.

Gef. 5·37, 5·62 % H₂O; 38·49 % C; 3·70 % H; 9·07 % N; 12·00 % K. Ber. 5·49 % H₂O, 38·69 % C, 3·57 % H, 9·03 % N, 11·91 % K.

α -Bromisovaleryläthylharnstoff, Äthylbromural.

Diese Verbindung wurde durch Erhitzen von α -Bromisovalerylchlorid und getrocknetem Äthylharnstoff in ungefähr äquivalenten Mengen im Wasserbad unter Rückfluß erhalten; dabei löst sich der Harnstoff alsbald auf, worauf die Masse Salzsäure zu entwickeln beginnt. Am Ende des Kühlers bringt man am besten einen mit Schwefelsäure gefüllten Tropfenzähler an. Sobald die Gasentwicklung aufgehört hat, behandelt man die Schmelze mit Wasser, wodurch sie teigig wird und stumpft die freie Säure durch Natriumcarbonat ab, wie dies für die Darstellung des »Bromurals« vorgeschrieben ist.¹ Das Ungelöste wird von der wässrigen Salzlösung getrennt und aus kochendem Wasser oder Alkohol umkrystallisiert. Der Bromvaleryläthylharnstoff bildet danach ein schimmerndes weißes Krystallpulver von dem Aussehen des Bromurals, unter dem Mikroskop erkennt man flache, längsgestreifte Nadeln, die vielfach durchkreuzt sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 110°. Der Harnstoff ist außer in heißem Wasser und Alkohol auch in Äther, Aceton und Eisessig leicht löslich; kaltes Wasser nimmt nur wenig davon auf (1:600). Beim Erhitzen mit Wasser schmilzt die Verbindung zunächst unter demselben, um sich dann zu lösen; schon wenige Grade unter dem Kochpunkte scheidet sie sich bereits wieder ab, und zwar zunächst in Schollen und Häuten auf der Oberfläche.

Analyse. 0·180 g Substanz gaben 0·0598 g AgBr.

Gef. 31·66 % Br. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$ 31·88 % Br.

Es wurde nun versucht, in der Verbindung durch Kochen mit Kaliumsulfidlösung das Brom durch die Sulfogruppe zu ersetzen. Da der Harnstoff auch in siedendem Wasser nicht allzuleicht löslich ist, so blieb ein Teil desselben ungelöst. Als dieser Anteil auch nach längerem Kochen nicht mehr verschwand, wurde derselbe in der Kälte abfiltriert und aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Die Substanz erwies sich als bromfrei und war sonach wohl Isovaleryläthylharnstoff, der durch die reduzierende Wirkung der schwefligen Säure entstanden war. Es ergaben sich somit beim Äthylbromural ähnliche Verhältnisse, wie ich sie früher beim Bromural gefunden habe.²

Analyse. 0·316 g gaben 0·2684 g CO_2 und 0·1118 g H_2O .

Gef. 55·60 % C, 9·51 % H. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ 55·78 % C, 9·37 % H.

Der Isovaleryläthylharnstoff ist in Alkohol schon in der Kälte leicht löslich, dergleichen in Äther, Aceton und Eisessig; der

¹ Deutsches Reichspatent Nr. 185.962 der Firma Knoll u. Co., Ludwigs-hafen a. Rh.: Friedländer Tierfarbstoffe, 8, 1217 (1907).

² Monatshefte für Chemie, 43, 483 (1922).

Schmelzpunkt liegt bei 120°. Er stellt ein weißes, schimmerndes Pulver dar, das unter dem Mikroskope flache Nadeln und Blättchen zeigt.

Aus dem Filtrate des Valeryläthylharnstoffes ließ sich das gesuchte äthylcarbaminsulfopropionsaure Kalium leider nicht isolieren; es scheint, daß bei den kohlenstoffreicheren gebromten Harnstoffen das Brom leichter durch Wasserstoff als durch die Sulfogruppe ersetzt wird.

Ebenso erfolglos waren Bemühungen, im Adalin, dem gebromten Diäthylacetylharnstoff, das Brom durch die Sulfogruppe zu ersetzen; beim Erwärmen mit der Kaliumsulfidlösung zeigten sich dieselben Erscheinungen wie beim Äthylbromural. Der abfiltrierte Niederschlag ergab nach dem Umkrystallisieren feine Nadeln, welche bei 206° (unkorrigiert) schmolzen und bromfrei waren. Es handelt sich dabei wohl um den von Emil Fischer und Alfred Dilthey¹ aus Diäthyl-essigsäure und Harnstoff durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid dargestellten Diäthylacetylharnstoff $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, für den der korrigierte Schmelzpunkt 207·5° angegeben wird.

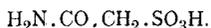
Analyse. 0·153 g gaben 0·299 g CO_2 und 0·125 g H_2O .

Gef. 53·29% C, 9·14% H. Ber. 53·13% C, 8·92% H.

Der Diäthylacetylharnstoff ist auch in Alkohol und Eisessig, etwas weniger in Äther und Aceton in der Kälte löslich.

Versuche aus Chloracetylchlorid und Biuret ein Chloracetylbiuret herzustellen, blieben erfolglos.

Acetamidsulfosäure.



Kaliumsalz. Wie in den Halogenderivaten der acylierten Harnstoffe, läßt sich auch in den Halogensäureamiden das Halogen leicht durch die Sulfogruppe ersetzen. Wird z. B. Chloracetamid mit einem kleinen Überschuße von Kaliumsulfid in wässriger Lösung zusammengebracht, so merkt man bereits an der Erwärmung, daß eine Einwirkung stattfindet; nach kurzem Erhitzen im Wasserbad ist die Umsetzung beendet. Durch fraktionierte Krystallisation kann die neue Verbindung, die nach dem Schema $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Cl} + \text{K}_2\text{SO}_3 = \text{KCl} + \text{H}_2\text{N}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SO}_3\text{K}$ entstanden ist, leicht vom gebildeten Kaliumchlorid und durch Oxydation des Sulfits entstandenem Kaliumsulfat abgetrennt werden. Das Salz bildet große tafelförmige oder säulenartige, wasserhelle Krystalle, die bei langsamem Verdunsten der wässrigen Lösung oft mehrere Gramm schwer werden. In Alkohol ist das Salz nicht löslich, seine konzentrierte wässrige Lösung wird auf Zusatz von Alkohol sofort in feinen mikroskopischen, zu Sternen verwachsenen Nadeln gefällt. Mit Schwermetallen gibt die Lösung keine Niederschläge. Das Salz ist krystallwasserfrei und verliert bei 120° nicht an Gewicht.

¹ Annalen der Chemie, 335, 365 (1904).

Analyse. 0·1848 g Substanz gaben 0·0906 g K_2SO_4 ; 0·3122 g gaben 22·8 cm^3 N bei 20° und 732 mm Druck.

Gef. 22·00 % K, 8·02 % N. Ber. für $C_2H_4O_4NSK$ 22·06 % K, 7·91 % N.

Es wurde in verschiedener Weise versucht, an das acetamid-sulfosaure Kalium Cyansäure anzulagern, um so zum carbamid-sulfoessigsäurem Kalium zu gelangen: $H_2N \cdot CO \cdot CH_2 \cdot SO_3K + CNOH = H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot SO_3K$. So wurde die konzentrierte Lösung des Salzes mit $KCNO$ versetzt und verdünnte Essigsäure zutropfen gelassen, oder die Lösung mit salpetersaurem Harnstoff gekocht oder endlich das feste Salz mit Harnstoff zusammengeschmolzen; in jedem Falle wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgehalten.

Natriumsalz. Wird das Chloracetamid auf die äquivalente Menge von Natriumsulfit in ziemlich konzentrierter Lösung einwirken gelassen, so kann leicht das Natriumsalz der Acetamid-sulfosaure erhalten werden. Dasselbe besitzt ebenfalls große Krystallisationsfähigkeit und bildet dicke, sechseckige, lebhaft glänzende, wasserhelle Tafeln oder flächenreichere, körnige Krystalle, ist in Wasser leicht löslich, aber doch schwerer als Kochsalz, unlöslich in Alkohol. Die wässrige Lösung wird durch Alkohol in mikroskopischen, dicken Nadeln, die oft morgensternartig vereinigt sind, gefällt. Das Salz enthält ebenfalls kein Krystallwasser.

Analyse. 0·190 g gaben 0·0834 g Na_2SO_4 .

Gef. 14·17 % Na. Ber. für $C_2H_4O_4NSNa$ 14·28 % Na.

Ammonsalz. Das in analoger Weise hergestellte Ammoniumsalz bildet ebenfalls dicke Tafeln, die oft einen Flächenraum von 2 cm^2 erreichen; sie sind in Wasser sehr leicht löslich, die Lösung wird aber von Alkohol nicht gefällt.

Analyse. 0·1917 g gaben 0·270 g Platinsalmiak.

Gef. 11·45 % NH_4 . Ber. 11·55 % NH_4 .

Die Sulfosaure eines substituierten Acetamides, des Acetanilids, ist bereits in Gestalt ihres Natriumsalzes durch Einwirkung von Natriumsulfit auf Chloracetanilid dargestellt worden.¹

¹ Deutsches Reichspatent Nr. 79.174; Friedländer Tierfarbstoffe, 4, 1154.