

9-[β -Diäthylamino-äthyl]-flavin-hydrochlorid (X): 0.7 g Alloxan werden in 1 ccm Wasser + 1 Tropfen konz. Salzsäure gelöst und mit der stark kongosauren Lösung von 1 g IX in 6 ccm Alkohol versetzt. Ist die Lösung nicht stark sauer, so tritt sofort Grün-, dann Dunkelblaufärbung auf. Sodann erhitzt man zur Durchmischung kurz zum Sieden und läßt im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung kleiner gelber Krystalle. Nach Stehenlassen über Nacht werden diese abzentrifugiert, 2 mal mit 10 ccm Alkohol, in dem sie fast unlöslich sind, ausgekocht, jeweils zentrifugiert und 2 mal unter Zusatz von wenig Tierkohle aus Wasser umkrystallisiert. Mikroskopische Kryställchen von hellgelber Farbe und bitterem Geschmack. Schmp. 282° (Zers.). Die wäßrige, neutrale oder essigsäure Lösung fluoresciert hellgrün.

$C_{16}H_{18}O_2N_5$, HCl (349.8). Ber. N 20.01, Cl 10.13. Gef. N 19.66, 19.61, Cl 10.20.

Frln. E. Frieß und Frln. Dr. E. Helmert sowie Hrn. F. Prier danke ich für ihre Mithilfe bei den Versuchen.

46. Friedrich Hüter: Über die Darstellung von substituierten Thioharnstoffen*).

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 29. Mai 1946.)

Darstellung und Eigenschaften von Cetyl- und Oleylthioharnstoff sowie einigen mono- und disubstituierten Thioharnstoffen der Benzylreihe werden beschrieben.

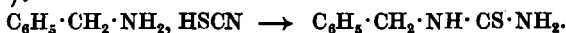
Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über Schilddrüsenveränderungen beim Kaninchen durch substituierte Thioharnstoffe¹⁾ haben wir einige dieser Stoffe neu dargestellt.

Das allgemeine Verfahren zur Synthese monoalkylierter Thioharnstoffe durch Umsetzung von Senfölen mit Ammoniak nach der Gleichung:



läßt sich auch bei den längerkettigen Gliedern anwenden und so zur Charakterisierung höherer aliphatischer Senföle heranziehen²⁾. Beispielsweise erhielten wir aus Cetylseñöl den Cetylthioharnstoff vom Schmp. 112 bis 114° , aus Oleylseñöl den bei 108° schmelzenden Oleylthioharnstoff.

In der aromatischen Reihe stößt diese Reaktion schon beim Benzylseñöl auf Schwierigkeiten. In guter Ausbeute entsteht Benzylthioharnstoff (I) bei der Umlagerung des Benzylammoniumrhodanids durch Erhitzen über den Schmelzpunkt³⁾:



I.

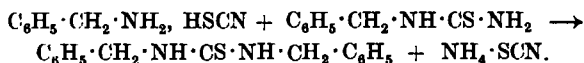
*) Die Arbeit wurde unter Anleitung von Hrn. Prof. Th. Wagner-Jauregg ausgeführt und von Hrn. Dr. J. Koch mitbearbeitet; sie war schon Ende des Jahres 1944 abgeschlossen.

¹⁾ Th. Wagner-Jauregg u. E. Schreiber, Biochem. Ztschr. 817, 21 [1944] (Zur Biochemie der Schilddrüsenfunktion, I. Mitteil.).

²⁾ Dialkylierte Thioharnstoffe eignen sich zum Nachweis höherer aliphatischer Amine; vergl. Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Rauen, B. 74, 1372 [1941].

³⁾ E. Dixon, Journ. chem. Soc. London 59, 551 [1891].

Als Nebenprodukt bildet sich, wie wir feststellten, Dibenzyl-thioharnstoff (II), wahrscheinlich aus Benzylammoniumrhodanid und Benzylthioharnstoff unter Abspaltung von Ammoniumrhodanid:



II.

Die Trennung des Monobenzyl- und des Dibenzyl-thioharnstoffes kann durch Auskochen mit Wasser erfolgen, wobei der erstgenannte in Lösung geht. Die Umsetzung erinnert an Radikalaustauschvorgänge, wie sie F. Zetzsche und A. Fredrich⁴⁾ bei anderen Thioharnstoffen und Senfölen beobachteten.

Der Versuch, in analoger Weise *p*-Oxy-phenäthyl-thioharnstoff herzustellen, führte nicht zum Ziel, da unter den Reaktionsbedingungen von Dixon ein Rhodanid des *p*-Oxy-phenyl-äthylamins (Tyramins) nicht erhalten werden konnte. Die Anwesenheit der phenolischen Hydroxylgruppe verhindert hier offenbar die Salzbildung⁵⁾.

Aus Tyramin und Schwefelkohlenstoff erhielten wir Bis-[*p*-oxy-phenäthyl]-thioharnstoff (VI), aus *p*-Oxy-phenäthyl-senföl und Ammoniak *p*-Oxy-phenäthyl-thioharnstoff (V). Beim Kochen von *p*-Oxy-benzyl-senföl (aus weißem Senfsamen⁶⁾ bzw. synthetisch dargestellt) in alkohol. Lösung entstand mit Ammoniak dagegen nicht, wie zu erwarten, der monosubstituierte Thioharnstoff sondern Bis-[*p*-oxy-benzyl]-thioharnstoff (IV). Es ist anzunehmen, daß in diesem Falle 2 Mol. Senföl mit 1 Mol. Ammoniak, trotz Überschuß der Base, entsprechend der folgenden Gleichung reagieren:



Die Bildung des Dialkyl-thioharnstoffes erscheint hier demnach genau so begünstigt wie bei der Umsetzung höherer Amine mit Schwefelkohlenstoff²⁾. Auch durch Erwärmen von *p*-Oxy-benzylamin mit Schwefelkohlenstoff gelangt man zum Bis-[*p*-oxy-benzyl]-thioharnstoff, analog aus *p*-Methoxy-benzylamin zu dem bei 151° schmelzenden Bis-[*p*-methoxy-benzyl]-thioharnstoff (Dianisyl-thioharnstoff, VIII).

H. Goldschmidt und N. Polonowska⁷⁾ erhielten beim Eindampfen einer wäßr. Lösung von Anisylaminhydrochlorid und Ammoniumrhodanid einen Stoff vom Schmp. 95°, den sie als Anisylthioharnstoff ansahen. Dieser angebliche Anisylthioharnstoff ist aber in Wasser leicht löslich. Wir fanden, daß das nach den Angaben der Verfasser erhaltene Produkt die Rhodanreaktion gibt und mit Natriumplumbit auch beim Erwärmen keine Abscheidung von Bleisulfid zeigt⁸⁾. Vermutlich ist der „Anisylthioharnstoff“ von Goldschmidt und Po-

⁴⁾ B. 73, 1420 [1940].

⁵⁾ Schon Ph. de Clermont, Compt. rend. Acad. Sciences 84, 351, [1877], gibt an, daß sich nicht alle Amine mit Rhodanwasserstoff zum substituierten Ammoniumrhodanid umsetzen lassen.

⁶⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 405314. ⁷⁾ B. 20, 2407 [1887].

⁸⁾ Nach unseren Beobachtungen ist das Verhalten gegenüber Natriumplumbit zur Unterscheidung der Alkylammoniumrhodanide von den isomeren monosubstituierten Thioharnstoffen geeignet.

lonowska verunreinigtes Anisylammoniumrhodanid. Der Anisylthioharnstoff (VII) vom Schmp. 135° entsteht beim Erhitzen von Anisylammoniumrhodanid ($\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2, \text{HSCN}$), Schmp. 110° , auf 120° neben dem wasserunlöslichen *symm.* Dianisyl-thioharnstoff (VIII), vom Schmp. 151° .

Zur Darstellung des Anisylaminhydrochlorids diente die katalytische Reduktion des Anisaldoxims in alkohol., mineralsaurem Medium mit Palladium. Sie verläuft glatter und mit besserer Ausbeute als bei dem in der Literatur angegebenen Verfahren⁹⁾.

Die folgende Zusammenstellung bringt einen Vergleich der Schmelzpunkte einiger mono- und disubstituierter Thioharnstoffe der Benzylreihe:

- | | |
|---|--|
| I. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$
Schmp. 162° (aus Wasser). | II. $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH})_2\text{CS}$
Schmp. 148° (aus Alkohol) ⁹⁾ . |
| III. $\text{HO}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$
noch unbekannt. | IV. $(\text{HO}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH})_2\text{CS}$
Schmp. 157 — 158° (aus Wasser). |
| V. $\text{HO}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$
Schmp. 196 — 198° (aus Methanol). | VI. $(\text{HO}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH})_2\text{CS}$
Schmp. 162° (aus Wasser). |
| VII. $\text{CH}_3\text{O}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$
Schmp. 135° (aus Alkohol). | VIII. $(\text{CH}_3\text{O}^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH})_2\text{CS}$
Schmp. 151° (aus Alkohol). |
| IX. $i\text{-C}_3\text{H}_7^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$
Schmp. 110° (aus Benzol) ¹⁰⁾ . | X. $(i\text{-C}_3\text{H}_7^1 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH})_2\text{CS}$
Schmp. 128° (aus Alkohol) ¹¹⁾ . |

Unbekannt ist noch der *p*-Oxy-benzyl-thioharnstoff (III). Seine Darstellung wäre sehr erwünscht, denn wir vermuten, daß er bezüglich seiner Wirkung auf die Schilddrüse der Kohlkröpfnoxe recht nahesteht.

Beschreibung der Versuche.

Cetylthioharnstoff.

In eine Mischung von 30 cem alkohol. Ammoniaklösung (10-proz.) und 30 cem wäbr. Ammoniaklösung (28-proz.) wurden langsam 2.7 g Cetylsenöl bei Zimmertemperatur zutropft. Während des Rührens und der Erhöhung der Temperatur auf 38° trübte sich die Reaktionslösung; es bildeten sich fettige Krystalle, die gut abgesaugt und mit kaltem Methanol nachgewaschen wurden. Man krystallisierte die glänzenden Schuppen aus heißem Methanol, dann aus Aceton um und trocknete in der Trockenpistole über Diphosphor-pentoxyd (P_2O_5). Mikrokrystallines Pulver vom Schmp. 112 — 114° . Löslich in kaltem Äthanol und Äther; in der Wärme löslich in Aceton, Petroläther und Chloroform.

$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{S}$ (300.4). Ber. S 10.67. Gef. S 10.49.

Oleylthioharnstoff.

3 g Oleylsenöl wurden unter Rühren in ein Gemisch von 25 cem alkohol. (10-proz.) und 25 cem wäbr. (28-proz.) Ammoniaklösung getropft. Bei 50° schieden sich aus der Emulsion Krystalle ab. Sie wurden abgenutscht, 2 mal aus heißem Methanol, dann aus Aceton umkrystallisiert und im Vak. über Diphosphor-pentoxyd (P_2O_5) getrocknet. Farbloses Krystallpulver vom Schmp. 108° ; Ausb. 0.73 g. In der Kälte löslich in Äther und Methanol; leicht löslich in warmem Aceton und Benzol.

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{S}$ (326.4). Ber. S 10.18. Gef. S 10.46, 10.71.

p-Oxy-phenäthyl-thioharnstoff (V).

61.5 cem Schwefelkohlenstoff werden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, dann wird im Verlauf von 3 Stdn. eine geschüttelte Mischung von A + B zugegeben (A = 3 g

⁹⁾ H. Salkowski, B. 24, 2724 [1891].

¹⁰⁾ H. Goldschmidt u. A. Gessner, B. 20, 2416 [1887].

¹¹⁾ A. Raab, B. 10, 53 [1877].

p-Oxy-phenyl-äthylamin (Tyramin)¹²⁾ in 200 ccm 99-proz. Alkohol + 6.5 ccm Wasser; B = 5 g Mercuriacetat mit 100 ccm Alkohol auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit 3.3 ccm Wasser verdünnt; die Mischung von A + B wird mit 3.3 ccm Wasser versetzt).

Nachdem die Mischung zugegeben ist, erhitzt man weitere 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid wird abgesaugt (Kieselgur), das Filtrat eingengt und der ölige Rückstand (*p*-Oxy-phenäthyl-senföl) ohne weitere Reinigung mit einem Gemisch von gleichen Teilen wäßr. (28-proz.) und alkohol. (10-proz.) Ammoniaklösung versetzt. Man kocht dann auf dem Wasserbad auf $\frac{1}{3}$ des Gesamtvolumens ein. Beim Erkalten scheiden sich weiße Krystalle mit einem bräunlichen Bodensatz ab, die einmal aus kochendem Wasser und einmal aus Methanol umkrystallisiert werden. Schmp. 196—198°; Ausb. 0.5 g.

$C_8H_{12}ON_2S$ (196.2). Ber. N 14.28, S 16.36. Gef. N 14.01, 14.00, S 16.58, 16.62.

Bis-[*p*-oxy-phenäthyl]-thioharnstoff (VI).

2.0 g Tyramin¹²⁾ werden in 50 ccm Alkohol gelöst, mit 50 ccm Schwefelkohlenstoff versetzt und 6 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdunsten von Schwefelkohlenstoff und Alkohol bleiben 1.8 g einer gelben, öligen Flüssigkeit zurück. Diese wird mit der gleichen Menge 99-proz. Alkohol versetzt und mit 10 ccm konz. Ammoniaklösung $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen entsteht ein öliges Produkt, das im Eisschrank erstarrt. Krystalle aus siedendem Wasser vom Schmp. 162°; Ausb. 1.2 g.

$C_{17}H_{20}O_2N_2S$ (316.2). Ber. S 10.14, N 8.85. Gef. S 10.58, N 8.88.

Bis-[*p*-oxy-benzyl]-thioharnstoff (IV).

1) Ausgehend vom natürlichen Senföl. a) *p*-Oxy-benzyl-senföl: 2 kg mit Petroläther extrahierter, lufttrockener, weißer Senfsamen¹³⁾ werden mit 7 l Leitungswasser verrührt und 48 Stdn. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Den gut abgepreßten Samen extrahiert man mit Äther, engt die Lösung im Vak. ein, schüttelt das Senföl mit 2*n* NaOH aus und nimmt es nach dem Ansäuern mit 2*n* HCl erneut mit Äther auf. Ausbeute nach dem Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels 30 g.

b) Bis-[*p*-oxy-benzyl]-thioharnstoff: 10.0 g *p*-Oxy-benzyl-senföl, in 10 ccm absol. Alkohol gelöst, werden mit 20 ccm konz. Ammoniaklösung versetzt und auf dem Wasserbad $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht.

Der Alkohol-Rückstand wird aus siedendem Wasser umkrystallisiert; Schmp. 156°.

$C_{15}H_{16}O_2N_2S$ (288.2). Ber. S 11.11, N 9.71. Gef. S 11.12, N 9.78.

2) Ausgehend vom synthet. Senföl: Ein Gemisch von 4 g *p*-Oxy-benzylamin-hydrat¹⁴⁾, 60 ccm Schwefelkohlenstoff, 300 ccm Äthanol und 5 g Mercuriacetat wurde mehrere Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten zentrifugierten wir das ausgeschiedene Quecksilbersulfid ab und verdampften das Lösungsmittel im Vakuum. Der hellgelbe, ölige Rückstand besaß einen stechenden Geruch. 4 g des rohen Senföls wurden mit 25 ccm 10-proz. alkohol. und 25 ccm wäßr. Ammoniaklösung weitgehend eingengt. Aus dem bräunlichen Bodensatz krystallisierten feine, dünne Nadelchen; aus heißem Wasser Schmp. 157—158°.

$C_{15}H_{16}O_2N_2S$ (288.2). Ber. S 11.11. Gef. S 11.18.

3) Ausgehend von *p*-Oxy-benzylamin: 6 g *p*-Oxy-benzylamin-hydrat in 75 ccm Äthanol ließ man zu 10 ccm Schwefelkohlenstoff tropfen. Es fiel ein weißes Salz aus (wahrscheinlich 4-oxy-benzyl-dithio-carbamidsaures 4-Oxy-benzylamin), das sich bald

¹²⁾ Für die Überlassung des Präparates sind wir der Firma Hoffmann-La Roche zu Dank verpflichtet.

¹³⁾ Wir verdanken diese Droge der Freundlichkeit von Hrn. Dr. Kohlstaedt, Hamburger Chemische Werke, Frankfurt/M.

¹⁴⁾ H. Salkowski, B. 22, 2143 [1889]; vergl. a. E. Ott u. K. Zimmermann, A. 425, 327 [1921].

wieder löste. Die Lösung wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann im Vak. eingedampft und der Krystallrückstand 3 mal mit heißem Wasser ausgezogen. In der Kälte wuchsen im wäbr. Auszug gelbe, glitzernde Blättchen (2 mal aus Wasser) vom Schmp. 149°; beim Eindampfen des ersten und zweiten Filtrates entstanden farblose Krystalle vom Schmp. 156—158°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem oben erhaltenen Bis-[*p*-oxybenzyl]-thioharnstoff zeigte keine Erniedrigung.

Anisylthioharnstoffe (VII u. VIII).

Anisylaminhydrochlorid: 10 g Anisaldoxim¹⁵⁾ wurden in 100 ccm 99-proz. Alkohol und 8 ccm Salzsäure (d 1.12) gelöst und mit etwa 0.25 g Palladium hydriert (der Katalysator war frisch hergestellt durch Versetzen von 0.5 g $\text{PdCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ mit 50 ccm Wasser, Schütteln in H_2 -Atmosphäre, bis 50 ccm Wasserstoff aufgenommen waren, und Abgießen der salzsauren Lösung). Nach Aufnahme von 2870 ccm Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stehen. Das ausgefallene Anisylaminhydrochlorid wurde in Wasser gelöst, vom Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Aceton gewaschen. Aus Alkohol + Äther 2.7 g lange Nadeln vom Schmp. 231°.

Anisylammoniumrhodanid: Eine Lösung von 10 g Anisylaminhydrochlorid, 5.6 g Kaliumrhodanid und 75 ccm Wasser wurde auf dem Wasserbad eingedampft; die zurückgebliebenen Krystalle wurden mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen. Durchsichtige Nadelchen aus Alkohol vom Schmp. 110°. Ausb. 4 g; in Wasser leicht löslich.

Die Verbindung gibt die Rhodanreaktion; mit Natriumplumbit ist weder in der Kälte noch in der Wärme ein schwarzer Niederschlag zu erhalten.

Anisylthioharnstoff und Dianisyl-thioharnstoff: 3.7 g Anisylammoniumrhodanid wurden 2 Stdn. auf 120° (Metallbadtemp. 130—140°) mit Steigrohr erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit heißem Wasser mehrmals ausgezogen. Aus dem wäbr. Filtrat fielen beim Aufbewahren im Kälteschrank farblose Krystalle von Anisylthioharnstoff (VII) aus. Aus verd. Alkohol nach Trocknen im Vak. über Diphosphor-pentoxyd (P_2O_5) Krystallbüschel vom Schmp. 135°; Ausb. 0.7 g.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$ (196.2). Ber. S 16.34. Gef. S 16.38.

Mit Natriumplumbit entsteht in der Wärme eine Fällung von Bleisulfid.

Der in heißem Alkohol unlösliche Schmelzrückstand wurde aus Äthanol umkrystallisiert und bei 100° mehrere Stdn. getrocknet. Der so erhaltene *symm.* Dianisylthioharnstoff (VIII) bildet farblose Nadeln vom Schmp. 151°; Ausb. 0.2 g.

Der Misch-Schmelzpunkt ergab die Identität des aus Anisylammoniumrhodanid bereiteten Dianisylthioharnstoffs mit dem aus Anisylamin und Schwefelkohlenstoff dargestellten⁷⁾.

Frl. E. Friess und Frl. E. Schreiber danke ich bestens für ihre Mithilfe bei den Versuchen.

¹⁵⁾ E. Bamberger und Th. Scheutz, B. **34**, 2024 [1901].