

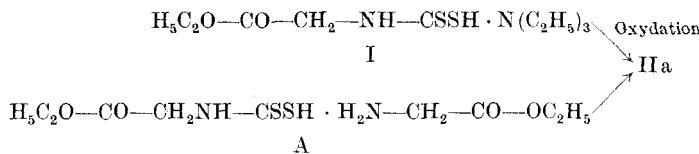
Zur Oxydation einiger 2-Thiohydantoine

Von ROLAND MAYER und HELMUT THIEME

Inhaltsübersicht

Triäthylammonium-carbäthoxymethyl-dithiocarbamat (I) wird zu Di-(3-carbäthoxy-methyl-2-thiohydantoinyliden-5) (IIa) oxydiert, wobei als Zwischenprodukt 3-Carbäthoxy-methyl-2-thiohydantoin (IIIa) auftritt. Analog bilden sich bei der Oxydation entsprechender 2-Thiohydantoine III die indigoiden Verbindungen II. Die Konstitution wird durch unabhängige Synthesen bewiesen.

Im Zusammenhang mit Syntheseversuchen schwefelhaltiger Heterocyclen erhitzten wir Triäthylammonium-carbäthoxymethyl-dithiocarbamat (I) in benzolischer Lösung mit Schwefel und erhielten in 20proz. Ausbeute eine relativ schwer lösliche orange Verbindung IIa der Bruttozusammensetzung $C_{14}H_{16}N_4O_6S_2$. Diese bei 288° schmelzende und oberhalb 220° bei 0,01 Torr unzersetzt sublimierende Substanz zeigte Indikatoreigenschaften: Die gelben Lösungen von IIa schlugen bei Zugabe von Basen in ein kräftiges Karminrot um, während durch Säurezusatz wieder der gelbe Farbton entstand. Wie weitere Untersuchungen ergaben, war IIa aus I in über 30proz. Ausbeute auch dann darstellbar, wenn man statt Schwefel ein anderes Oxydationsmittel wie Luft oder Wasserstoffperoxid einsetzte.

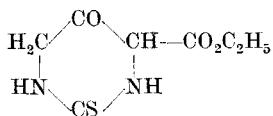


Bereits 1936 isolierten SHEPPARD und BRIGHAM¹⁾ in sehr geringer Ausbeute²⁾ eine mit unserer IIa in allen Eigenschaften identische Substanz, als sie das Dithiocarbamat A mit überschüssigem Schwefelkohlenstoff, der nach Ansicht der Autoren für das Gelingen der Reaktion entscheidend sein sollte, in absoluter äthanolischer Lösung erhitzten. Sie sprachen der orangen Verbindung aber die Bruttoformel $C_7H_{10}N_2O_3S$ zu und gaben die Konstitution B

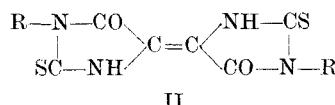
¹⁾ S. E. SHEPPARD u. H. R. BRIGHAM, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1046 (1936).

²⁾ J. H. YOE u. G. R. BOYD jr., J. Amer. chem. Soc. **64**, 1511 (1942).

an. Von analytischem Interesse war die Beobachtung, daß die Substanz mit Silberionen eine sehr empfindliche Purpurfärbung gibt¹⁾³⁾.



B

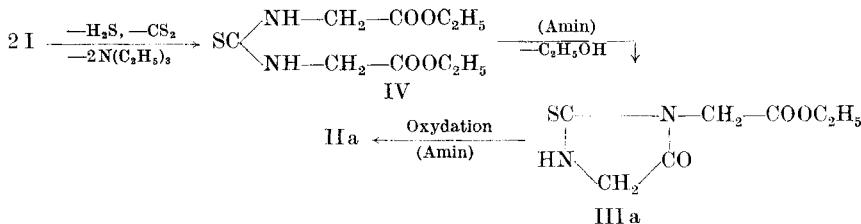


II

- a: $R = \text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$
 - b: $R = \text{CH}_3$
 - c: $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 - d: $R = \text{H}$
 - e: $R = \text{CH}_3-\text{COOH}$

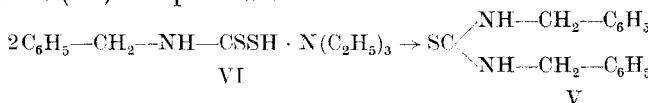
Nach unseren Untersuchungen handelt es sich bei der fraglichen orangefarbigen Verbindung nicht um das Dihydropyrimidin B, sondern um ein indigoides System der Struktur IIa:

Arbeitet man bei Ausschluß eines Oxydationsmittels, so entsteht statt des orangen IIa eine gelbe Verbindung, die durch Vergleich mit einem authentischen Präparat¹⁾ als 3-Carbäthoxymethyl-2-thiohydantoin (IIIa) identifiziert wurde. Dieses unterliegt in Gegenwart von Triäthylamin einer Autoxydation, wobei in über 25proz. Ausbeute IIa entsteht. Demnach ist IIIa, das sich, wie wir in parallelen Versuchsreihen festgestellt haben, aus I über den Thioharnstoff IV bildet, offensichtlich der Vorläufer von IIa.



Der Thioharnstoff IV ist aber unter den Versuchsbedingungen nicht zu isolieren, da er in Gegenwart schon geringer Mengen Triäthylamin, die ja bei der Reaktion frei werden, unter Abspaltung von Äthanol sehr rasch in das Hydantoin IIIa umgewandelt wird. Dies ergibt sich aus entsprechenden Versuchen mit auf anderem Wege dargestellten IV.

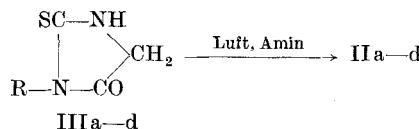
Die Cyclisierung eines Thioharnstoffs zum Thiohydantoin ist nur dann verallgemeinerungsfähig, wenn die strukturellen Voraussetzungen gegeben sind. So unterliegt Dibenzylthioharnstoff (V) keiner Cyclisierung. Er entsteht demzufolge als Hauptprodukt, wenn man Triäthylammonium-benzyl-dithiocarbamat (VI) entsprechend wie I umsetzt.



³⁾ J. H. YOE u. L. G. OVERHOLSTER, Ind. Engg. Chem. Anal. Ed. 14, 148 (1942).

Die indigoide Substanz IIa bildet sich also durch oxydative Kupplung zweier Moleküle des Thiohydantoins IIIa. Die Verknüpfung kann nicht am Schwefel der Enthiolform des Thiohydantoins IIIa erfolgt sein, wie das in der Literatur beispielsweise für das 5-Methyl-2-thiohydantoin⁴⁾ vermutet worden ist, da sich IIa mit wäßriger Chloressigsäure unter Erhalt des Gerüstes entschwefeln lässt. Dabei erfolgt gleichzeitig Hydrolyse der Estergruppe zur gelben Dicarbonsäure VII (Formel IIe jeweils C=O statt C=S).

Von besonderem Interesse scheint uns nun, daß nicht nur das 3-Carboxymethyl-(IIIa), sondern auch das 3-Methyl-(IIIb) und das 3-Phenyl-2-thiohydantoin (IIIc) sowie das 2-Thiohydantoin (IIId) in Gegenwart von Triäthylamin durch Luft zu tieffarbigen Substanzen oxydiert werden, die ebenfalls mit Basen rote Färbungen und mit Silberionen purpurfarbene bis violette Niederschläge ergeben. Nach den IR- und UV-Spektren sind auch hier indigoide Typen der Struktur IIb-IIId entstanden.



a: R = $\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$

b: R = CH_3

c: R = C_6H_5

d: R = H

Diese von uns gefundene Oxydation der Hydantoine III zu den tieffarbigen II ist insofern überraschend, als nach der Literatur⁵⁾ bei der Oxydation von 2-Thiohydantoinen eine andere Verknüpfung zu erwarten war. Nur bei IIId hatte man schon ein tieffarbiges Produkt festgestellt, dem man spekulativ eine indigoide Formel zusprach⁵⁾.

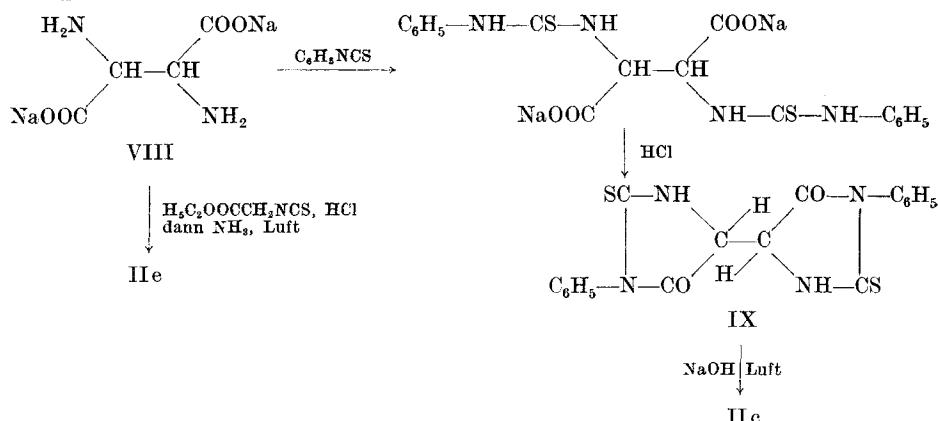
Die intensiv roten alkalischen Lösungen von IIa-IIe werden durch kräftige Reduktionsmittel wie Zinkstaub, Natriumamalgam und Natrium-dithionit entfärbt und durch Luftsauerstoff rasch wieder in die tieffarbigen II zurückverwandelt, ein Vorgang, der völlig der „Verküpfung“ und dem „Verhängen“ des Indigos entspricht.

Die indigoide Struktur von II ergibt sich eindeutig durch unabhängige Synthesen: Setzt man Phenylisothiocyanat mit dem Natriumsalz der meso-Diaminobernsteinsäure (VIII) um und behandelt das Zwischenprodukt in der Wärme mit Salzsäure, so entsteht das blaßgelbe, unschmelzbare Di-(3-phenyl-2-thiohydantoinyl-5) (IX), dessen Struktur sich neben der Analyse und den Folgereaktionen aus dem UV-Spektrum ergab: IX zeigte zwei intensive Banden von der gleichen Frequenz und etwa der doppelten Intensität

⁴⁾ B. SJOLLEMA u. L. SECKLES, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **44**, 821 (1925).

⁵⁾ J. T. EDWARD u. S. NIELSEN, J. chem. Soc. London **1959**, 2327.

wie IIc, die übrigens auch bei anderen 2-Thiohydantoinen beobachtet wurden.



Löst man IX in Gegenwart von Alkali oder Triäthylamin in Wasser oder Alkohol und lässt Luft zutreten, so erfolgt eine rasche Oxydation, wobei nach dem Ansäuern IIc resultiert, das in allen Eigenschaften und auch in den IR-Spektren mit dem von uns aus IIIc hergestellten Produkt übereinstimmte. Die Oxydation von IX zu IIc verlief um Größenordnungen schneller als die von IIIc.

Ganz ähnlich erhielten wir aus VIII und Carbäthoxymethyl-iso-thiocyanat nach dem Behandeln mit Salzsäure und darauffolgender Luftoxydation in alkalischer Lösung eine Substanz IIe, die mit der durch Verseifung von IIa erhaltenen identisch war.

Die Lage der Doppelbindung in II ergab sich aus den IR-Spektren: Keine der Substanzen absorbierte im Erwartungsbereich der C=N-Doppelbindung (etwa $1500-1700\text{ cm}^{-1}$). Auch die Bande bei 2890 cm^{-1} , die ein tertiäres H-Atom an der Verknüpfungsstelle der beiden Ringe anzeigen würde und sehr deutlich bei IX zu erkennen ist, fehlte bei allen II.

Die in den Formeln II gewählte trans-Anordnung wird durch das Fehlen der C=C-Bande bei 1600 cm^{-1} wahrscheinlich.

Beschreibung der Versuche

Triäthylammonium-carbäthoxymethyl-dithiocarbonat (I)

Den aus 140 g (1 Mol) des Hydrochlorids gewonnenen Glycinäthylester⁶) versetzt man in ätherischer Lösung mit 91 g (0,9 Mol) Triäthylamin und tropft dann 69 g (0,9 Mol) Schwefelkohlenstoff zu. Das sich abscheidende schwere, gelbe Öl wird abgetrennt und zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 198 g (71% d. Th.). Zers.-P. etwa 83° (Benzol).

I ist in Wasser, warmem Benzol, niederen Alkoholen und Chloroform, nicht aber in Methylchlorid und Tetrachlorkohlenstoff löslich.

⁶⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 433 (1901).

Unmittelbar nach der Isolierung aus Benzol umkristallisiert, ist I einige Tage im Kühlschrank haltbar.

$C_{11}H_{24}H_2O_2S_2$ (280,5) ber.: C 47,25; H 8,59; N 9,25; S 21,99;
gef.: C 47,10; H 8,62; N 9,99; S 22,86.

Di-(carbäthoxymethyl-2-thiohydantoinyliden-5) (IIa)

a) Aus I durch Oxydation mit Schwefel: 14 g (0,05 Mol) I und 4,8 g (0,15 Gramm-atom) Schwefel werden in 100 ml Benzol 20 Stunden unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt. Den nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand wäscht man mehrmals mit Methanol und Schwefelkohlenstoff und sublimiert ihn nach dem Trocknen bei 0,01 Torr und 220° Badtemperatur. Ausbeute 1,8 g (18% d. Th.). Feinkristalline, orange Substanz vom Schmp. 284° (Sublimat) bzw. 288° (Dioxan).

$C_{14}H_{16}N_4O_6S_2$ (400,4) ber.: C 42,01; H 4,18; N 13,95; O 24,10; S 16,45;
gef.: C 41,99; H 4,03; N 13,99; O 23,97; S 16,01.

b) Aus I durch Oxydation mit Luft: 14 g I löst man in 100 ml Äthanol, leitet während 12 Stunden in der Siedehitze einen schwachen Luftstrom ein und säuert dann an. Ausbeute: 0,5 g (20% d. Th.). Mit dem nach a) erhaltenen Produkt in allen Eigenschaften identisch.

c) Aus I durch Oxydation mit Wasserstoffperoxid: 10 g I werden in 100 ml Äthanol gelöst und bei 25° mit 4 g 30proz. Wasserstoffperoxid, gelöst in 50 ml Äthanol, versetzt. Nach 24 Stunden säuert man an, saugt den Niederschlag ab und wäscht mehrmals mit Methanol und Schwefelkohlenstoff. Ausbeute: 1,2 g (33% d. Th.). In allen Eigenschaften mit dem nach a) und b) erhaltenen IIa übereinstimmend.

d) Aus dem unten beschriebenen 2-Thiohydantoin IIIa durch Oxydation mit Luft: Dazu werden 0,02 Mol IIIa in 100 ml Äthanol gelöst, mit 0,04 Mol Triäthylamin versetzt und 6–8 Stunden unter Hindurchleiten von Luft unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht diesen mit Methanol. Ausbeute: 25% d. Th. Identisch mit den nach a)–c) erhaltenen Produkten.

Di-(3-methyl-2-thiohydantoinyliden-5) (IIb)

Durch Lufoxidation von 3-Methyl-2-thiohydantoin (IIIb) wie vorstehend unter d) beschrieben. Ausbeute: 18% d. Th. Reinigung durch Sublimation bei 260°/0,01 Torr. Kleine, kaffeebraune Nadelchen, die sich oberhalb 350° rasch dunkel färben ohne zu schmelzen.

$C_8H_8N_4O_2S_2$ (256,3) ber.: C 37,49; H 3,15; N 21,84; S 25,02;
gef.: C 37,62; H 3,30; N 22,04; S 24,63.

Di-(3-phenyl-2-thiohydantoinyliden-5) (IIc)

a) Wie vorstehend durch Oxydation von 3-Phenyl-2-thiohydantoin (IIIc) mit Luft. Ausbeute: 21% d. Th. Zur Reinigung extrahiert man das extrem schwerlösliche Produkt längere Zeit im SOXHLET-Apparat mit Dioxan und verwirft die ersten und letzten Anteile. Rotbraunes, feines Kristallpulver, das sich oberhalb 360° langsam zersetzt ohne zu schmelzen.

$C_{18}H_{12}N_4O_2S_2$ (380,5) ber.: C 56,83; H 3,18; N 14,73; S 16,86;
gef.: C 56,76; H 3,30; N 14,67; S 16,33.

b) 0,5 g Di-(3-phenyl-2-thiohydantoinyl-5) (IX) werden in 50 ml Methanol suspendiert und mit 3 ml 17proz. methanolischer Natronlauge versetzt. Bei Raumtemperatur leitet man dann etwa $\frac{1}{4}$ Stunde lang Luft durch die Lösung. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird der braune Niederschlag abgesaugt und wie oben gereinigt. Ausbeute: 0,41 g (82% d. Th.).

$C_{18}H_{12}N_4O_2S_2$ (380,5) ber.: C 56,83; H 3,18;
gef.: C 56,89; H 3,42.

Di-(2-thiohydantoinyliden-5) (II d)

Aus 2-Thiohydantoin (III d) durch Luftoxydation wie oben beschrieben. Ausbeute: 52% d. Th. Aus Dioxan karminrote, feinkristalline Substanz, die bei 360° noch nicht geschmolzen ist.

$C_6H_4N_4O_2S_2$ (228,3) ber.: C 31,57; H 1,77; N 24,55; S 28,10;
gef.: C 31,99; H 2,27; N 23,22; S 26,90.

Di-(3-carboxy-methyl-2-thiohydantoinyliden-5) (II e)

a) 1,0 g des Esters II a, 50 ml Methanol und 10 ml 17proz. methanolische Natronlauge werden 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Ansäuern mit Salzsäure ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, in Natriumhydrogencarbonat gelöst und erneut mit Salzsäure gefällt. Ausbeute: 0,6 g (70% d. Th.). Zinnoberrote Nadeln, die sich oberhalb 350° zersetzen ohne zu schmelzen.

$C_{10}H_8N_4O_6S_2$ (344,3) ber.: C 34,88; H 2,34; N 16,27; O 27,80; S 18,62;
gef.: C 35,03; H 2,39; N 16,60; O 29,04; S 18,35.

Säurezahl durch potentiometrische Titration: 318 (ber. 326).

b) 0,74 g (0,005 Mol) meso-Diaminobernsteinsäure (VIII) und 0,4 g (0,01 Mol) Natriumhydroxid werden in 3 ml Wasser und 5 ml Methanol gelöst. Unter Schütteln gibt man dann 1,45 g (0,01 Mol) Carbäthoxymethyl-isothiocyanat in 5 ml Methanol zu, erhitzt das Gemisch 30 Minuten unter Rückfluß, säuert mit konz. Salzsäure an und erwärmt noch 1 Stunde im Wasserbad. Nach Zusatz von überschüssigem konz. Ammoniakwasser leitet man dann bei Raumtemperatur 2 Stunden lang Luft durch die Lösung ein. Der nach Zusatz von Salzsäure ausfallende Niederschlag wird aus Hydrogencarbonat-Lösung umgefällt.

Ausbeute: 0,26 g (15% d. Th.).

$C_{10}H_8N_4O_6S_2$ (344,3) ber.: C 34,88; H 2,34; N 16,27;
gef.: C 35,36; H 2,83; N 16,67.

3-Carbäthoxymethyl-2-thiohydantoin (III a)

a) Eine Lösung von 14 g I in 100 ml Äthanol erhitzt man in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß und leitet die Abgase in eine Bleiacetatlösung ein. Nach 15 Stunden scheiden sich 5,2 g Bleisulfid (88% d. Th.) ab. Die tiefbraune Reaktionslösung wird dann angehäuft und im Vakuum auf $\frac{1}{5}$ ihres Ausgangsvolumens eingeengt. Nach Zugabe von Wasser fällt zuerst ein braunes Öl, das verworfen wird, und dann das gelbe III a aus. Ausbeute: 2,6 g (26% d. Th.). Schmp. 96–97° (Benzol-Cyclohexan). Charakterisierung durch Vergleich mit authentischem III a¹).

b) 1,6 g Di-carbäthoxymethyl-thioharnstoff (IV) werden in 12 ml Äthanol unter Zusatz von 1 Tropfen Triäthylamin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Verdampfen des Alkohols verbleibende Rückstand liefert nach dem Umkristallisieren aus

50proz. Essigäure 0,9g (69%) III a vom Schmp. 96—97°. Im Gemisch mit einem authentischen Präparat¹⁾ keine Depression. Bei Abwesenheit einer Base wird IV auch nach 5stündigem Erhitzen nicht merklich verändert.

Di-(3-carboxymethyl-hydantoinyliden-5) (VII)

3,0 g IIa werden in 20 g geschmolzener Chloressigsäure gelöst und tropfenweise mit Wasser versetzt, bis gerade eine bleibende Trübung auftritt. Das Gemisch erhitzt man dann 4 Stunden unter Rückfluß und gießt es in 100 ml Wasser ein. Die dabei ausfallende Substanz wird durch Umfällen aus Hydrogencarbonat-Lösung und Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Ausbeute: 1,2 g (49% d. Th.). Intensiv gelbe Nadelchen, die bis 360° nicht schmelzen.

$C_{10}H_8N_4O_8$ (312,2) ber.: C 38,50; H 2,58; N 17,92;
gef.: C 38,56; H 2,78; N 18,02.

Di-(3-phenyl-2-thiohydantoinyl-5) (IX)

0,74 g (0,005 Mol) Diaminobernsteinsäure (VIII), 0,4 g (0,01 Mol) Natriumhydroxid und 1,35 g Phenylisothiocyanat (0,01 Mol) werden, wie oben bei II beschrieben, miteinander umgesetzt. Der nach dem Ansäuern und Erwärmen mit konz. Salzsäure ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit verd. Salzsäure, Wasser und Äthanol in der Hitze extrahiert. Ausbeute: 1,3 g (68% d. Th.). Blaßgelbes Pulver, das sich oberhalb 360° dunkel färbt, ohne vorher zu schmelzen.

$C_{18}H_{14}N_4O_2S_2$ (382,5) ber.: C 56,52; H 3,69; N 14,64; O 8,36; S 16,76;
gef.: C 56,93; H 3,72; N 14,00; O 8,40; S 16,45.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. März 1964.