

CCA-385

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

547.482:547.495.6

Dicarbonsäureureide. I. Ureide und Thioureide der Glutar-, Diglykol- und Thiodiglykolsäure

D. Bilović, D. Popović-Cipriš, M. Kolombo und V. Hahn

Laboratorium für organische Chemie, Technologische Fakultät, Universität Zagreb, und Institut »Ruder Bošković«, Abteilung für organische Chemie und Biochemie, Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 12 Juli 1965.

Durch Erwärmen des Gemisches äquimolarer Mengen von Glutarsäure-, Diglykolsäure- und Thiodiglykolsäureanhydrid mit Harnstoff können die entsprechenden Monoureide (I—III) in befriedigender Ausbeute gewonnen werden. Ähnlich reagieren die Dicarbonsäureanhydride mit Thioharnstoff, wobei sich neben den Monothioureiden (IV—VI) auch die Dithioureide (VII—IX) in bedeutender Menge bilden. Diese können wegen ihrer sehr verschiedenen Löslichkeit in Wasser leicht voneinander getrennt und in reinem Zustand isoliert werden.

Es ist schon lange bekannt, dass die cyclischen Anhydride einiger Dicarbonsäuren, wie z. B. der Bernsteinsäure,¹ Phthalsäure,² Maleinsäure³ u. a. beim Erwärmen mit Harnstoff unter milden Bedingungen leicht reagieren, wobei die entsprechenden Dicarbonsäure-monoureide gebildet werden. In einigen Fällen wurde die Reaktion auch mit Thioharnstoff erfolgreich durchgeführt^{1,2}. Obwohl damit ein einfacher Weg zur Darstellung von Dicarbonsäure-ureiden und -thioureiden gegeben war, sind eigentümlicher Weise bis heute nur wenige Vertreter dieser Körperklassen dargestellt und beschrieben.

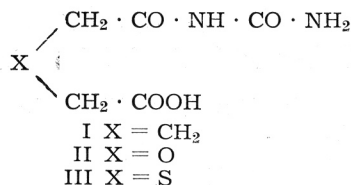
Da Dicarbonsäureureide und -thioureide als solche oder als Zwischenprodukte für weitere Synthesen, insbesondere von potentiell pharmakologisch wirksamen Verbindungen von Interesse sind, haben wir uns schon vor mehreren Jahren zum Ziel gesetzt, die Reaktion der cyclischen Anhydride verschiedener aliphatischer und cyclischer Dicarbonsäuren mit Harnstoff und Thioharnstoff eingehender zu untersuchen. Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnten wir feststellen, dass auf diesem Wege die entsprechenden Monoureide und -thioureide allgemein in befriedigender Weise gebildet werden und die Methode präparativ brauchbar ist. Ausserdem haben wir gefunden, dass mit Thioharnstoff in mehreren Fällen neben den Monothioureiden auch Dithioureide in bedeutender Menge entstehen, was u. W. früher nicht beobachtet wurde.

In der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Monoureide, Monothioureide und Dithioureide der Glutarsäure, Diglykolsäure und Thiodiglykolsäure zum ersten mal beschrieben.

Wenn man das Gemisch äquimolekularer Mengen von cyclischem Säureanhydrid und Harnstoff auf etwa 90° erwärmt, kann man meistens schon nach kurzer Zeit das Eintreten der exothermen Reaktion beobachten. Die günstigste

* Auszugsweise vorgetragen am I. Jugoslawischen Kongress für reine und angewandte Chemie, Zagreb, Juni 1960., Referatenband S. 33.

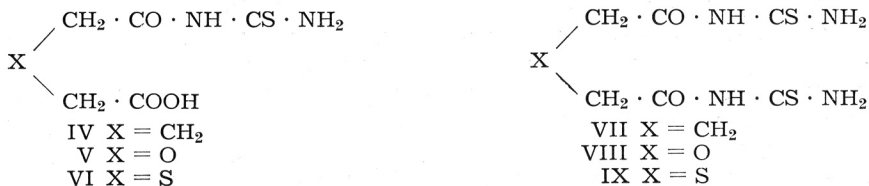
Reaktionsdauer ist verschieden und beträgt von 30 Minuten (für II) bis 2 Stunden (für I). Nach dem Erkalten wird in allen Fällen ein festes Produkt erhalten, das man aus Wasser oder verdünntem Alkohol umkristallisieren kann. So haben wir die Monoüreide (I—III) in Form von farblosen Kristallen die im Intervall von 180—181° (III) bis 195—196° (II) schmolzen, in befriedigender Ausbeute (25—63%) erhalten.



In gleicher Weise haben wir auch die Reaktion mit Thioharnstoff durchgeführt. Die Temperatur betrug 90—120° und die Reaktionsdauer war in sämtlichen Fällen 2 Stunden. Das gewonnene Rohprodukt wurde mit wenig Wasser erwärmt, wobei nur teilweise Lösung eintrat, dann noch warm filtriert und Filtrat sowie Rückstand separat aufgearbeitet.

Aus dem abgekühlten Filtrat schied sich das niedriger schmelzende Monothioureid in 22—48%-iger Ausbeute aus, welches aus Wasser umkristallisiert wurde. Die so gewonnenen Monothioureide (IV—VI) sind farblose, gut kristallisierende Substanzen, die zwischen 122—123° (V) und 167—169° (IV) schmelzen.

Der ungelöste Anteil wurde aus viel Wasser oder (wie im Falle von VIII) aus Eisessig umkristallisiert, wobei die Dithioureide (VII—IX) in 27—46%-iger Ausbeute anfielen. Sie bilden ebenfalls farblose Kristalle, die jedoch bedeutend höher schmelzen (von 210° für IX bis 236—237° für VII) und in Wasser viel weniger löslich sind als die entsprechenden Monothioureide.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert.

Die zur Darstellung der Ureide und Thioureide benötigten Dicarbonsäureanhydride haben wir nach bekannten Verfahren gewonnen:

Glutarsäureanhydrid durch Behandeln der Säure (Handelspräparat »Fluka«, purum, Smp. 97—98°) mit dem doppelten Gewicht (etwa 3,4 Mol pro Mol Säure) Acetylchlorid⁴, Ausbeute fast quantitativ, nach Umkristallisieren aus Äther Smp. 55—56° (Lit.⁴ Smp. 56—57°);

Diglykolsäureanhydrid durch Erwärmen der feingepulverten Säure (Handelspräparat »Eastman Kodak«, Smp. 148°) mit etwa 2,7 Mol Acetylchlorid⁵, Ausbeute 86%, nach Umkristallisieren aus Chloroform Smp. 96—97° (Lit.⁵ Smp. 97°);

Thiodiglykolsäureanhydrid aus nach Barkenbus und Landis⁶ dargestellter Thiodiglykolsäure vom Smp. 128—129° (Lit.⁶ Smp. 129°) mit etwa 5 Mol Acetylchlorid⁷, Ausbeute 82%, nach Umkristallisieren aus Chloroform Smp. 100—101° (Lit.⁷ Smp. 102°).

Glutarsäure-monoüreid (I)

In einem Rundkolben wird das Gemisch von 4,3 g (0,038 Mol) Glutarsäureanhydrid und 2,3 g (0,038 Mol) Harnstoff 2 Stdn. im Ölbad auf etwa 90° erwärmt. Dabei

wird die anfangs klare dünnflüssige Schmelze allmählich fest. Nach dem Erkalten haben wir das feste Rohprodukt (Ausbeute 65%) aus wässrigem Äthanol (1 : 1) umkristallisiert und 1,65 g (25%) Kristalle vom Smp. 185—189° erhalten. Nach zwei weiteren Kristallisationen wurde reines I in Form von farblosen Nadelchen, Smp. 193—194°, gewonnen.

Anal. $C_6H_{10}N_2O_4$ (174,16) Ber.: C 41,38; H 5,79; N 16,09%
Gef.: C 41,63; H 5,50; N 16,40%

Diglykolsäure-monoureid (II)

Das Gemisch von 3,2 g (0,028 Mol) Diglykolsäureanhydrid und 1,7 g (0,028 Mol) Harnstoff haben wir auf etwa 90° erwärmt. Bald konnte das Eintreten der exothermen Reaktion beobachtet werden, wobei die Temperatur vorübergehend auf 150° stieg. Es wurde 30 Min. auf 90° erwärmt, dann abgekühlt und das Rohprodukt aus 35 ml Wasser umkristallisiert. Es konnten 3,1 g (63%) Kristalle vom Smp. 192—193° gewonnen werden. Nach zwei weiteren Kristallisationen farblose Nadelchen vom Smp. 195—196°.

Anal. $C_5H_8N_2O_5$ (176,13) Ber.: C 34,09; H 4,58; N 15,91%
Gef.: C 34,37; H 4,80; N 16,16%

Thiodiglykolsäure-monoureid (III)

2,0 g (0,015 Mol) Thiodiglykolsäureanhydrid und 0,9 g (0,015 Mol) Harnstoff haben wir 90 Min. im Ölbad auf 80—90° erwärmt. Im Laufe der unter Wärmeentwicklung eintretenden Reaktion wird das Reaktionsgemisch dickflüssig. Das in quantitativer Ausbeute anfallende feste Rohprodukt ergab, aus 55 ml Wasser umkristallisiert, 1,5 g (52%) Kristalle vom Smp. 173—174°. Nach wiederholtem Umkristallisieren farblose Plättchen, Smp. 180—181°.

Anal. $C_5H_8N_2O_4S$ (192,20) Ber.: C 31,25; H 4,20; N 14,58%
Gef.: C 31,30; H 4,13; N 14,77%

Glutarsäure-monothioureid (IV) und *-dithioureid* (VII)

In einem Rundkolben haben wir 5 g (0,044 Mol) Glutarsäureanhydrid mit 3,35 g (0,044 Mol) Thioharnstoff innig vermischt und 2 Stdn. im Ölbad auf 120° erwärmt. Nach kurzem Erwärmen beginnt unter Wärmeentwicklung die Reaktion, wonach die anfangs klare gelbe Schmelze allmählich dickflüssig wird. Nach Abkühlen wird das feste Rohprodukt (Ausbeute quantitativ) mit 40 ml Wasser gelinde erwärmt (wobei nur ein Teil in Lösung geht) und filtriert.

a) Aus dem gut gekühlten Filtrat schieden sich 2,0 g (24%) rohes IV, Smp. 140—145°, aus, welches noch zweimal aus Wasser umzukristallisieren ist. Farblose glänzende Schuppen vom Smp. 167—169°.

Anal. $C_6H_{10}N_2O_3S$ (190,23) Ber.: C 37,88; H 5,30; N 14,73%
Gef.: C 37,79; H 5,36; N 14,84%

b) Der in Wasser ungelöste Anteil wurde aus viel heissem Wasser (400 ml) umkristallisiert, wobei 1,5 g (27%) VII, Smp. 231—232°, anfielen. Aus Wasser farblose Plättchen vom Smp. 236—237°.

Anal. $C_7H_{12}N_4O_2S_2$ (248,34) Ber.: C 33,86; H 4,87; N 22,56%
Gef.: C 34,12; H 4,94; N 22,48%

Diglykolsäure-monothioureid (V) und *-dithioureid* (VIII)

Das Gemisch von 3,0 g (0,026 Mol) Diglykolsäureanhydrid und 2,0 g (0,026 Mol) Thioharnstoff wurde 2 Stdn. auf 100° erwärmt. Die klare gelbe Schmelze wird dabei allmählich dickflüssig. Das nach Abkühlen gewonnene Rohprodukt, das unscharf zwischen 80° und 170° schmolz, haben wir mit 30 ml Wasser gelinde erwärmt und filtriert.

a) Nach gutem Kühlen schieden sich aus dem Filtrat 1,2 g (22%) Kristalle aus, die bei 110—115° schmolzen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Wasser wurden

farblose Nadelchen von V, die 1 Mol Kristallwasser enthalten und bei 122—123° schmelzen, gewonnen.

Anal. $C_5H_8N_2O_4S \cdot H_2O$ (210,22) Ber.: C 28,57; H 4,80; N 13,33%
Gef.: C 28,32; H 4,47; N 13,51%

Wenn das so dargestellte Produkt bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird, verliert es das Kristallwasser und schmilzt bei 153°.

b) Das in Wasser ungelöste Produkt (Ausbeute 46%, Smp. 214—215°) haben wir aus Eisessig zweimal umkristallisiert und dabei farblose Nadelchen vom Smp. 219—220° erhalten.

Anal. $C_6H_{10}N_4O_3S_2$ (250,31) Ber.: C 28,79; H 4,03; N 22,39%
Gef.: C 29,00; H 3,90; N 22,11%

Thiodiglykolsäure-monothioureid (VI) und -dithioureid (IX)

In gleicher Weise wurde das Gemisch von 2,0 g (0,015 Mol) Thiodiglykolsäureanhydrid und 1,15 g (0,015 Mol) Thioharnstoff 2 Stdn. auf 90—100° erwärmt und nach Abkühlen mit 40 ml Wasser gelinde erwärmt und filtriert.

a) Aus dem Filtrat schieden sich 1,5 g (48%) VI vom Smp. 154—155° aus. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Plättchen, Smp. 159—160°.

Anal. $C_5H_8N_2O_3S_2$ (208,27) Ber.: C 28,84; H 3,87; N 13,45%
Gef.: C 29,12; H 3,71; N 13,65%

b) Den ungelöstem Rückstand haben wir aus 380 ml siedendem Wasser umkristallisiert und 0,82 g (41%) Produkt vom Smp. 204—205° gewonnen. Reines IX konnte nach zwei weiteren Kristallisationen erhalten werden. Farblose Nadelchen, Smp. 210°.

Anal. $C_6H_{10}N_4O_2S_3$ (266,38) Ber.: C 27,05; H 3,78; N 21,04%
Gef.: C 27,02; H 3,65; N 20,70%

Die mikroanalytischen Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen haben Frau Dipl. Ing. I. Guštak-Mašek und Frau Dipl. Ing. N. Zambeli in sehr dankenswerter Weise durchgeführt.

1. W. H. Pike, *Ber.* **6** (1873) 1104.
2. A. Piutti, *Ann.* **214** (1882) 17.
3. F. L. Dunlap und I. K. Phelps, *Am. Chem. J.* **19** (1897) 492.; cit. nach *Chem. Zentr.* **1897 II**, 262.
4. D. Mol, *Rec. trav. chim.* **26** (1907) 373.; cit. nach *Chem. Zentr.* **1908 I**, 349.
5. R. Anschütz, *Ann.* **259** (1890) 187.
6. C. Barkenbus und P. S. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 684.
7. R. Anschütz und F. Biernaux, *Ann.* **273** (1893) 64.

IZVOD

O ureidima dikarbonskih kiselina. I.

Ureidi i tioureidi glutarne, diglikolne i tiodiglikolne kiseline

D. Bilović, D. Popović-Cipriš, M. Kolombo i V. Hahn

Zagrijavanjem smjese ekvimolarnih količina anhidrida glutarne, diglikolne, ili tiodiglikolne kiseline i mokraćevine nastaju odgovarajući monoureidi (I—III) sa zadovoljavajućim iskorišćenjem. Slično reagiraju anhidridi navedenih dikarbonskih kiselina sa tiomokraćevinom, pri čemu se pored monotioureida (IV—VI) stvaraju i ditioureidi (VII—IX) u znatnim količinama. Dvije vrste tioureida mogu se, zbog veoma različite topivosti u vodi, lako razdvojiti i pripremiti u čistom stanju.

ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU
TEHNOLOSKI FAKULTET

I

INSTITUT »RUDER BOŠKOVIC«
ODJEL ORGANSKE KEMIJE I BIOKEMIJE
ZAGREB

Primljeno 12 srpnja 1965.