

publish this work, and Mr. E. L. Robins and Miss J. A. Moore for their assistance.

The organism used in the experiments was kindly supplied by Miss P. Stockdale, of the Mycological Reference Laboratory, London School of Hygiene and Tropical Medicine.

[Received : 25th May 1959]

REFERENCES

- ¹ Malassez, L. *Arch. de physio. norm et path.*, **1** (1874), 203.
- ² Sabouraud, R. *Maladies du Cuir Chevelu* (1902) (Paris).
- ³ Darier, J. Pollitzer, S. transl. *Precis de Dermatologie* (1920). (Lea and Febiger, Philadelphia.)
- ⁴ Macleod, J. M. H., and Dowling, G. B. *Brit. J. Dermatol.*, **40** (1928), 139.
- ⁵ Dowling, G. B. *Brit. J. Dermatol.*, **51** (1939), 1.
- ⁶ Rocha, G. L., Silva, C., Lima, A. O., and Goto, M. *J. Invest. Dermatol.*, **19** (1952), 289.
- ⁷ Whitlock, F. A. *Brit. Med. J. i* (1953), 484.
- ⁸ Barber, H. W., in MacKenna, R. M. B. *Modern Trends in Dermatology* (1948). (Butterworths Scientific Publications, London.)
- ⁹ Reddish, G. F. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **3** (1952), 90.
- ¹⁰ Hughes, H. W., and Hamilton, E. D. *Brit. Med. J. ii* (1958), 542.
- ¹¹ Babbs, M., Collier, H. O. J., Austin, W. C., Potter, M. D., and Taylor, E. P. *J. Pharm. and Pharmacol.*, **8** (1956), 110.
- ¹² Coles, R. B., Grubb, C., Mathuranayagam, D., and Wilinon, D. S. *Brit. Med. J. ii* (1958), 1014.
- ¹³ Benham, R. W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **58** (1945), 199.
- ¹⁴ Colin-Jones, E. Private communication (1959).

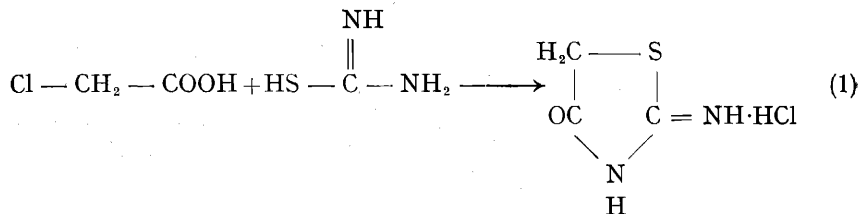
ÜBER DIE SPALTUNG DER SENFÖLESSIGSÄURE MIT AMMONIAK UND AMINEN

(The effect of ammonia and amines on 2,4-thiazolodione)

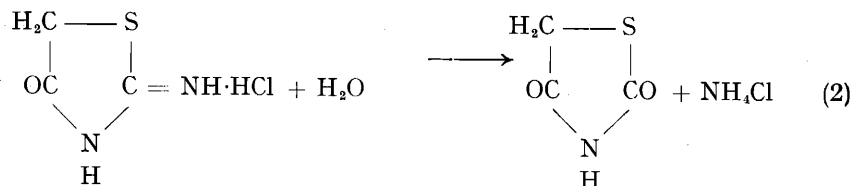
G. A. ERLEMANN, Dr. rer. nat. and H. KNETSCH, Dipl. Chem.*

According to the authors, thioglycollic acid and thioglycollic acid amide are formed when 2,4-thiazolodione is treated with ammonia.

DIE SENFÖLESSIGSÄURE wurde zuerst von Volhard¹ durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Thioharnstoff dargestellt :



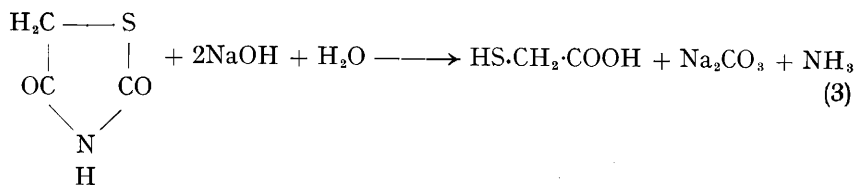
* Schwarzkopf, Hamburg-Altona, Germany.



Das nach *Gleichung 1* entstehende Hydrochlorid des Pseudothiohydantoin wird beim Kochen mit Wasser nach *Gleichung 2* in Senfölessigsäure und Ammonchlorid gespalten. Die Konstitution dieses Körpers wurde von Liebermann und Lange² aufgeklärt und von Hantzsch³ und Arapides⁴ bestätigt. Der Senfölessigsäure liegt der Thiazolidinring zugrunde, und nach der modernen Nomenklatur würde man sie als 3,4-Dioxothiazolidin bezeichnen.

Charakteristisch für die Eigenschaften der Senfölessigsäure ist die reaktionsfähige CH_2 -Gruppe. So erhält man beispielsweise durch Kondensation von Senfölessigsäure mit Benzaldehyd Benzylidensenfölessigsäure⁵ und mit Isatin in Eisessig Senfölessigsäure-2-indolindigo.⁶

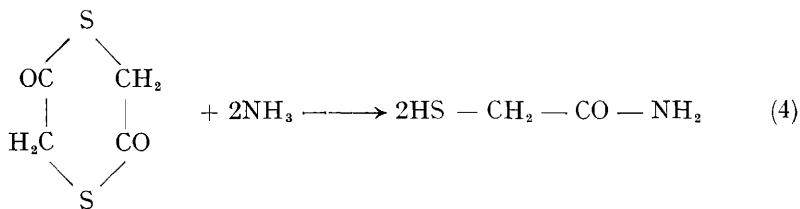
Bei unseren Untersuchungen ging es vor allem darum, aufzuklären, welche Spaltprodukte entstehen, wenn man die Senfölessigsäure mit Ammoniak oder Aminen im wässrigen Medium behandelt. Es ist aus der Literatur bekannt und ohne weiteres aus der Konstitutionsformel der Senfölessigsäure verständlich, daß bei der Einwirkung von fixen Alkalien^{7,8} in der Hitze der Thiazolidinring gesprengt wird unter Bildung von Ammoniak und Thioglykolsäure.



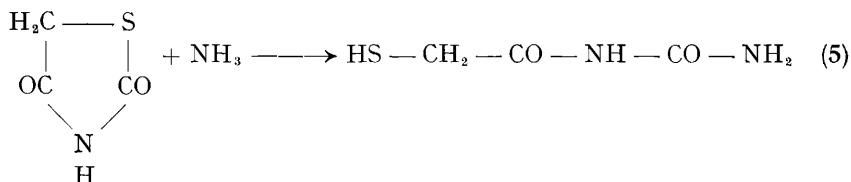
Entsprechend entsteht aus N-Methylsenfölessigsäure Thioglykolsäure und Methylamin.⁴

Betrachtet man nun die Formel der Senfölessigsäure, so sieht man, daß der Ring eine Thioesterbindung ($-\text{CO}-\text{S}-$) enthält. Solche Thioesterbindungen sind im allgemeinen gegen Ammoniak und Amine instabil. Bekannt ist diese Reaktion bereits von einem anderen zyklischen Thioester, dem Dithioglykolid. Das Dithioglykolid reagiert mit Ammoniak und Aminen im organischen Lösungsmittel (diese Verbindung ist in Wasser praktisch unlöslich) schon bei Zimmertemperatur oder bei gelindem

Erwärmen augenblicklich unter Bildung von Thioglykolsäureamid bzw. substituierten Thioglykolsäureamiden.⁹



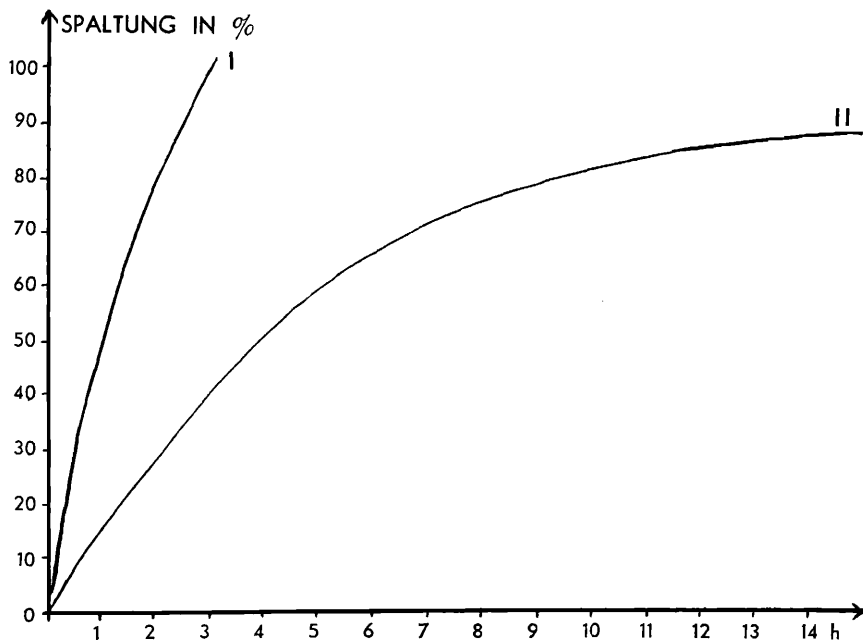
Es lag nun die Annahme nahe, daß die Senfölessigsäure in der gleichen Weise reagiert. Eine Reaktion des Ammoniaks mit den CO-Gruppen scheint auf Grund der *Bildungsgleichung 2* ausgeschlossen und wurde auch schon von Claessen⁷ verneint. Unter Aufspaltung der -CO-S-Bindung müßte also aus der Senfölessigsäure als erstes Reaktionsprodukt Thioglykolsäureureid entstehen :



Unsere Versuche wurden in wässriger Lösung bei 80° C durchgeführt. Die Konzentration der Senfölessigsäure betrug 1 Mol/l. Der Verlauf der Spaltung wurde durch jodometrische Titration der SH-Gruppen verfolgt. Die Umsetzung war nach 3 Stunden beendet. Erhöht man die Konzentration der Senfölessigsäure, so dauert die Reaktion entsprechend länger, ohne daß sich das Ergebnis jedoch ändert. Die Konzentration des Ammoniaks betrug 25% und während der Reaktion wurde weiteres gasförmiges Ammoniak eingeleitet.

Die chromatographische Untersuchung der Reaktionslösung ergab, daß sich als Reaktionsprodukte nur Thioglykolsäure und Thioglykolsäureamid gebildet hatten.

Zur weiteren Klärung des Sachverhalts wurde die Senfölessigsäure in absol. Methanol mit Pyrrolidin umgesetzt. Nach 32-stündigem Kochen war die Senfölessigsäure zu 90% gespalten. Hier zeigte sich, daß die Thioesterbindung in der Senfölessigsäure wesentlich stabiler ist als im Dithioglykolid. Aus der erkalteten methanolischen Lösung schied sich ein weißer kristalliner Niederschlag vom Schmelzpunkt 216° C aus. Das Chromatogramm dieser

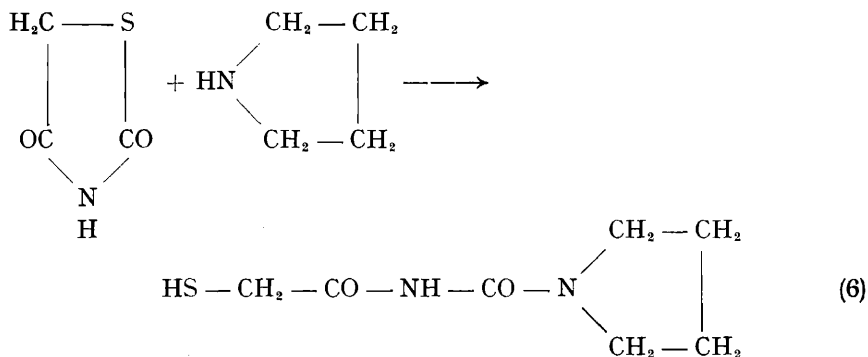


Spaltung von Senfölessigsäure mit Ammoniak bei 80° C.

I : 1 Mol/l. ; II : 10 Mol/l.

Lösung zeigte neben nicht umgesetzter Senfölessigsäure nur Thioglykolsäurepyrrolidid.

Unter der Annahme, daß durch Pyrrolidin in absol. Methanol nur die -CO-S-Bindung der Senfölessigsäure gespalten wird, hätte sich in diesem Falle das N-(Mercaptoacetyl)-carbamidsäurepyrrolidid bilden müssen :



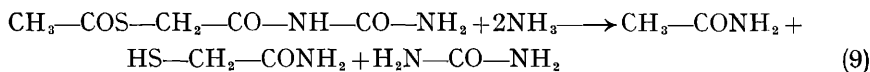
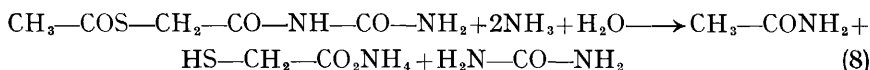
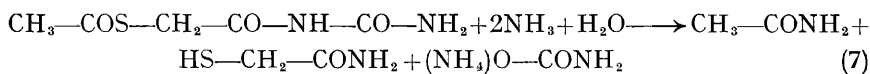
Die gleiche Umsetzung von Senfölessigsäure mit Pyrrolidin in wässriger Lösung lieferte ebenfalls nur Thioglykolsäurepyrrolidid und den schon in Methanol erhaltenen weissen kristallinen Niederschlag.

Die Versuche veranlaßten also zu der Annahme, daß das Thioglykolsäureureid unter den Versuchsbedingungen instabil ist und aminolytisch wie hydrolytisch gespalten wird. Um diese Annahme zu prüfen, untersuchten wir das Verhalten des S-Acetylthioglykolsäureureids in Ammoniak bei 80° C.

Das S-Acetylthioglykolsäureureid wurde dargestellt durch Umsetzung von Chloracetylchlorid mit Harnstoff und anschließende Kondensation mit Thioessigsäure unter Einwirkung von Kaliumäthylat.¹⁰

Auch hier zeigte die chromatographische Analyse der Reaktionslösung, daß das Produkt quantitativ in Thioglykolsäure und Thioglykolsäureamid gespalten wurde. Der gleiche Versuch mit Pyrrolidin in wässriger Lösung lieferte Thioglykolsäure, Thioglykolsäurepyrrolidid und Thioglykolsäureamid.

Säuert man die Reaktionslösung an, so entweicht CO₂. Die Spaltung des S-Acetylthioglykolsäureureids muß also nach folgenden Gleichungen formuliert werden :

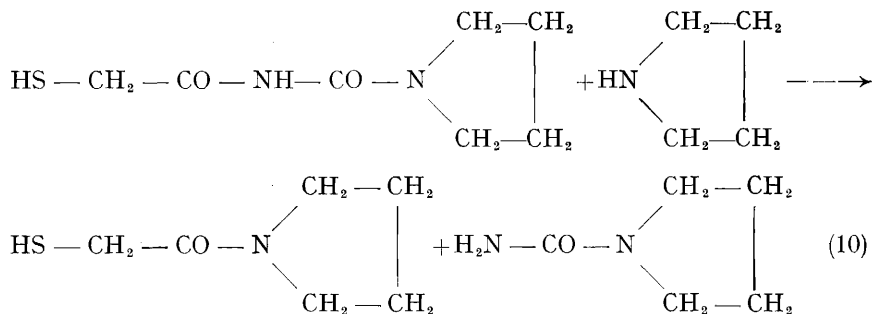


Die Gruppierung —CO—NH—CO— ist also auf beiden Seiten des Stickstoffes leicht spaltbar. Ein ähnliches Verhalten wie das Thioglykolsäureureid zeigt das Diacetamid. Dieses enthält die gleiche Atomgruppierung und hydrolysiert schon in neutraler Lösung bei Zimmertemperatur.¹¹

Betrachtet man nun die Spaltung der Senfölessigsäure unter dem Gesichtspunkt der bei der Spaltung des S-Acetylthioglykolsäureureids gewonnenen Erkenntnisse, so kommt man zu folgendem Ergebnis :

Das durch Aminolyse der —CO—S—Bindung primär entstandene Thioglykolsäureureid reagiert im Sinne der *Gleichungen 7–9* weiter unter Bildung von Thioglykolsäure und Thioglykolsäureamid. Die Reaktion mit Pyrrolidin läßt sich wie folgt formulieren :

Die nach Gleichung 6 gebildete Verbindung setzt sich mit weiterem Pyrrolidin um zu Thioglykolsäurepyrrolidid :



Betrachtet man nun einige Patente¹² der letzten Jahre im Lichte unserer Untersuchungen, so muß man die dort aufgestellten Behauptungen als falsch bezeichnen. Der Erfinder behauptet, durch Behandlung der Senfölessigsäure mit Ammoniak bei 80° C eine von Thioglykolsäure freie Kaltwellflüssigkeit zu erhalten, die außerdem noch luftbeständig sei. Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, daß bei der Behandlung von Senfölessigsäure mit Ammoniak Thioglykolsäure und Thioglykolsäureamid entstehen.

(Received : 19th June 1959)

LITERATUR :

- ¹ Volhard, J. *J. prakt. Chem.* **9** (1874) 9.
- ² Liebermann, C. and Lange, A. *Ber. deut. chem. Ges.* **12** (1879) 1594.
- ³ Hantzsch, A. *Ber. deut. chem. Ges.* **20** (1887) 3129.
- ⁴ Arapides, L. *Ann. Chem. Liebigs* **249** (1888) 27.
- ⁵ Andreasch, R. *Monatsh. Chem.* **10** (1889) 73.
- ⁶ Andreasch, R. *ibid* **38** (1917) 121.
- ⁷ Claessen, P. *Ber. deut. chem. Ges.* **10** (1877) 1346.
- ⁸ Heilingötter, R. *Parfumerie und Kosmetik* **35** (1954) 17.
- ⁹ Schöberl, A. and Wiehler, G. *Ann. Chem. Liebigs* **595** (1955) 101.
- ¹⁰ Voss, J. G. Privat-Mitteilung.
- ¹¹ Hentschel, W. *Ber. deut. chem. Ges.* **23** (1890) 2394.
- ¹² Fr. Pat : 1,064 353 ; Schwz. Pat : 322, 479 ; Deut. Pat : 971,899.