II. Ueber die Condensation von Hydantoin mit Formaldehyd;

von *Robert Behrend* und *Rudolf Niemeyer*.¹⁾

Hierzu Tafel I.

Die folgenden Versuche wurden in der Absicht an-
gestellt, eine bequeme Methode zur Darstellung von
 β -Methylhydantoin auszuarbeiten. Wie die Harnsäure²⁾
lässt sich nun zwar das Hydantoin mit Formaldehyd
leicht zu einer Oxymethylenverbindung vereinigen

Alle Versuche jedoch, diese zum Methylhydantoin zu
reduciren, eine Reaction, welche bei der Oxymethylharn-
säure sich leicht und glatt durchführen lässt³⁾, scheiterten
an der Neigung des Oxymethylhydantoins, in complicirtere
Condensationsproducte überzugehen.

Durch die verschiedensten reducirenden Mittel, die
in saurer oder alkalischer Lösung zur Verwendung
kamen, wurde der Körper entweder nicht angegriffen
oder es entstanden die weiter unten beschriebenen Con-
densationsproducte. Gelegentlich wurde auch Hydantoin
zurückgebildet. Zur Umgehung dieser Schwierigkeit
wurde versucht, das Oxymethylhydantoin zunächst in

¹⁾ Vergl. R. Niemeyer, Inauguraldissertation, Hannover 1908.

²⁾ D. R. P. 102158.

³⁾ D. R. P. 105345.

Chlormethylhydantoïn überzuführen und dieses dann zu reduciren.

Das Chlormethylhydantoïn lässt sich mit Hülfe von Phosphorpentachlorid und schon von conc. Salzsäure sehr leicht darstellen.

Aber ebenso leicht, wie das Hydroxyl sich gegen Chlor austauschen lässt, wird das Chlor auch wieder durch Hydroxyl ersetzt und bei den Reductionsversuchen entstehen daher dieselben Producte wie aus dem Oxymethylhydantoïn.

Ob das Oxymethyl in α - oder β -Stellung in das Hydantoïn eintritt, konnte unter diesen Umständen nicht ermittelt werden; um die Constitution der Condensationsproducte, wenigstens soweit es zur Zeit möglich ist, durch Formelbilder veranschaulichen zu können, wurde angenommen, dass der Eintritt zuerst in β -Stellung erfolgt.

Das zu den Versuchen nöthige Hydantoïn wurde nach dem Verfahren von Siemonsen⁴⁾ dargestellt.

Oxymethylhydantoïn,

10 g Hydantoïn werden in 8,5 g käuflicher 40% iger Formaldehydlösung, entsprechend etwa $1\frac{1}{3}$ Mol. Formaldehyd auf 1 Mol. Hydantoïn in der Hitze gelöst. Beim Erkalten erstarrt die Lösung zu einem festen Filz von feinen weissen Nadelchen. Man saugt scharf ab und wäscht mit Alkohol und Aether aus. Die Ausbeute beträgt 7,2—9,9 g, im Mittel 8,1 g; aus den eingeeengten Mutterlaugen krystallisiren innerhalb 1—2 Tagen noch 1,5—2,2 g. Die Gesamtausbeute beträgt also im Mittel 9,9 g oder 76,5% der berechneten. Der Rest stellt einen dicken Syrup dar, der sich allmählich mit Krystallen durchsetzt; doch lassen sich diese nicht mehr absaugen.

⁴⁾ Diese Annalen 333, 109 (1904).

In Wasser ist der Körper sehr leicht löslich; wenn man längeres Kochen vermeidet, kann man ihn daraus in spiessartigen Prismen krystallisirt erhalten. Besser verwendet man zum Umkrystallisiren Alkohol, in dem er ziemlich schwer löslich ist; er kommt daraus in verfilzten Nadelchen. Der Körper schmilzt unscharf zwischen 125° und 135° ; erhitzt man ihn einige Stunden auf 120 — 130° , so bildet sich eine glasklare Schmelze, aus deren Lösung in heissem Wasser die weiter unten beschriebene Verbindung $C_7H_8N_4O_4$ krystallisirt. Bei längerem Erhitzen trübt sich die Masse wieder, wird hart und hygroskopisch und lässt sich nun aus Wasser nur noch als Syrup abscheiden.

Beim Kochen des Oxymethylhydantoins mit Wasser wird langsam Formaldehyd abgespalten; die nach halbstündigem Kochen auskrystallisirte Substanz schmolz bei 80 — 100° , nach einstündigem Kochen schied sich reines Hydantoïn vom Schmelzp. 216° ab.

Analyse des aus Wasser umkrystallisirten Oxymethylhydantoins:

I.	0,1681 g	gaben	0,2292 CO_2	und	0,0792 H_2O .
II.	0,2065 g	„	0,2790 CO_2	„	0,0812 H_2O .
III.	0,2393 g	„	46 ccm	feuchtes Stickgas bei 14° und 737 mm Druck.	
IV.	0,3062 g	„	55,9 ccm	„ „ „ 10° „ 763 mm Druck.	

	Ber. für $C_4H_6N_2O_3$	I	II	Gef. III	IV
C	36,92	37,19	36,85	—	—
H	4,61	5,23	4,37	—	—
N	21,54	—	—	21,81	21,85

Chlormethylhydantoïn,

5 g Oxymethylhydantoïn werden mit überschüssigem fein zerriebenem Phosphorpentachlorid in einem mit Chlor-

calciumrohr verschlossenen Kolben gut gemischt. Nach einiger Zeit tritt Erwärmung und lebhaftes Salzsaurentwicklung ein, nach deren Beendigung man unter öfterem Umrühren 24 Stunden stehen lässt und schliesslich 1 Stunde auf 55–60° erwärmt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Der von Krystallen durchsetzte dünnflüssige Syrup wird entweder durch Ausziehen mit Benzol von den Phosphorchloriden befreit oder mit absolutem Alkohol behandelt. In letzterem Falle ist aber Vorsicht und gute Kühlung nöthig, da warmer Alkohol das Chlormethylhydantoin zersetzt.

Die zurückbleibenden Krystalle werden mit wenig Alkohol und dann mit Aether gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Die Ausbeute beträgt im Mittel 3,7 g oder 65% der berechneten Menge. An feuchter Luft zersetzt sich der Körper allmählich unter Abgabe von Salzsaure, beim Erwärmen mit Wasser oder Alkohol wird alles Chlor als Salzsaure abgespalten. Zum Umkrystallisiren kann man Benzol verwenden, in welchem er allerdings recht schwer löslich ist, oder Chloroform, welches ihn leichter aufnimmt. Er krystallisirt in kleinen gut ausgebildeten Prismen; der Schmelzpunkt liegt unscharf zwischen 150 und 157°. Zur Chlorbestimmung wurde die Substanz in heissem verdünnten Ammoniak gelöst und das Chlor als Chlorsilber oder titrimetrisch bestimmt. Verschiedene Rohproducte enthielten 22,65, 22,70 und 20,80% Chlor.

Analyse des aus Chloroform krystallisirten Productes:

0,1640 g gaben 0,1908 CO₂ und 0,0413 H₂O.

0,1976 g „ 33,5 ccm feuchtes Stickgas bei 10° und 749 mm Druck.

0,2033 g verbrauchten 27,8 ccm N/20 Ag NO₃-Lösung.

	Ber. für C ₄ H ₅ N ₃ O ₂ Cl	Gef.
C	32,32	31,73
H	3,40	2,79
N	18,85	19,91
Cl	23,87	24,20

Viel einfacher erhält man das Chlormethylhydantoin, indem man Oxymethylhydantoin aus conc. Salzsäure umkrystallisirt:

5 g Oxymethylhydantoin wurden in 8,5 g heisser 36%iger Salzsäure gelöst. Nach 24 Stunden wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt, mit möglichst wenig kaltem Wasser gedeckt, mit wenig Alkohol und dann mit Aether gewaschen. Aus der Mutterlauge schieden sich nach 2 Tagen noch weitere Mengen ab. Die Gesamtausbeute bei verschiedenen Versuchen betrug im Mittel 4,3 g oder 75% der berechneten. Das Product erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen.

Durch Condensation von Hydantoin mit Formaldehyd bei Gegenwart von Salzsäure entstehen complicirtere Condensationsproducte.

Körper $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$.

Für die Darstellung der Verbindung $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$ hat sich bei einer grösseren Reihe von Versuchen folgendes Verfahren als das zweckmässigste ergeben.

5 g Hydantoin werden in 4,5 g heisser 40%iger Formalinlösung unter Zusatz von zwei Tropfen conc. Salzsäure gelöst und die Lösung in einer Schale sechs Tage lang der Krystallisation überlassen. Die zu einer harten, meist fest am Boden der Schale haftenden Kruste vereinigten Krystalle werden zerrieben und mit möglichst wenig Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaction gewaschen. Zur Beschleunigung des Trocknens können sie mit Alkohol und Aether gewaschen werden. Ihr Gewicht beträgt im Mittel 5,6 g oder 92% der berechneten Menge. Der Körper lässt sich aus etwa der fünffachen Menge heissen Wassers umkrystallisiren, er verträgt auch längeres Kochen mit reinem Wasser, sind aber wenn auch nur geringe Mengen von Salzsäure vorhanden, so geht er unter Abspaltung von Formaldehyd

in den Körper $C_7H_8N_4O_4$ über. Beim Umkrystallisiren geht stets viel verloren, man erhält nur etwa 50% der berechneten Ausbeute an reinem umkrystallisirten Product. Die Krystalle stellen derbe farblose Prismen dar. In Alkohol sind sie sehr schwer löslich, ihr Schmelzpunkt liegt je nach der Art des Erhitzens zwischen 203 und 212°. Das Rohproduct schmilzt meist einige Grade höher als das Umkrystallisirte. Im Trockenschranke auf 140° erhitzt, zersetzt sich der Körper allmählich, indem die Verbindung $C_7H_8N_4O_4$ neben viel nicht krystallisirbaren Substanzen entsteht.

I.	0,2314 g	gaben	0,3400 CO ₂	und	0,0872 H ₂ O.		
II.	0,2479 g	„	0,3684 CO ₂	„	0,0953 H ₂ O.		
III.	0,1699 g	„	0,2485 CO ₂	„	0,0718 H ₂ O.		
IV.	0,1719 g	„	34,6 ccm	feuchtes Stickgas bei 12° und			
	756 mm	Druck.					
V.	0,1765 g	„	33,4 ccm	feuchtes Stickgas bei 8° und 771 mm			
		Druck.					
VI.	0,2727 g	„	52 ccm	feuchtes Stickgas bei 8° und 777 mm			
		Druck.					
	Ber. für			Gef.			
	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₅		I	II	III	IV	V
C	39,67		40,08	40,53	40,42	—	—
H	4,13		4,19	4,27	4,69	—	—
N	23,14		—	—	—	23,71	23,80
							23,54

Obwohl die für Kohlenstoff gefundenen Werte durchweg zu hoch sind, lässt sich doch keine andere als die angegebene Formel aus dem Körper berechnen.

Der Körper entsteht in geringer Menge auch beim Erhitzen von Oxymethylhydantoin mit wenig Wasser bis auf 200°, hauptsächlich wird dabei allerdings der Körper $C_7H_8N_4O_4$ gebildet.

Die Entstehung aus Hydantoin und Formaldehyd geht nach der Gleichung

vor sich; die Constitution wird vielleicht durch die Formel

veranschaulicht. Die Bildung aus Oxymethylhydantoin würde zwar eher für eine unsymmetrische Stellung der Methylengruppe sprechen; die Reaction vollzieht sich aber unter Abspaltung von Formaldehyd, die Formaldehydreste brauchen daher in dem Producte nicht mehr dieselbe Stellung wie im Oxymethylhydantoin einzunehmen.

Körper $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$.

Die Verbindung $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ entsteht durch Einwirkung von Formaldehyd auf Hydantoin in stark salzsaurer Lösung

Die Constitution wird wahrscheinlich durch die Formel

ausgedrückt.

Der Körper bildet sich auch aus Oxymethylhydantoin unter Austritt von Formaldehyd und Wasser

sowie aus der Verbindung $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$ unter Austritt von Formaldehyd

4 g Hydantoin werden in einem Gemisch von 5 g 40%iger Formaldehydlösung und 2 g conc. Salzsäure in der Hitze gelöst und dann mit dem gleichen Volum Wasser verdünnt. Im Verlaufe eines Tages krystallisiren 1,0—1,1 g aus, innerhalb weiterer 10 Tage noch 0,7—0,8 g; der beim Verdunsten hinterbleibende Rest stellt einen nichtkrystallisirenden Syrup dar. Die Ge-

sammtausbeute an krystallisirtem Product beträgt also 1.8 oder 42% der berechneten; zuweilen wurden aber unter anscheinend denselben Versuchsbedingungen wesentlich geringere Ausbeuten erhalten.

Aus Oxymethylhydantoin gewinnt man den Körper durch etwa 3½ständiges Erhitzen auf 120°, bis die Schmelze glasklar geworden ist, und Umkrystallisiren der nach dem Erkalten harten und spröden Masse aus heissem Wasser. Die Ausbeute beträgt etwa 45% der theoretisch möglichen; die Krystalle, welche sich aus der eingeeengten Mutterlauge noch abscheiden, lassen sich nicht mehr von dem zugleich entstandenen dicken Syrup trennen.

Löst man Oxymethylhydantoin in möglichst wenig heissem Wasser und erhitzt über freier Flamme bis 200°, so bleibt nach dem Erkalten eine spröde Masse zurück, aus welcher durch fractionirte Krystallisation aus Wasser die Verbindungen $C_7H_8N_4O_4$ und $C_8H_{10}N_4O_5$ gewonnen werden können; die erstere in einer Ausbeute von etwa 36% der berechneten.

Am vortheilhaftesten stellt man den Körper aus der Verbindung $C_8H_{10}N_4O_5$ dar, indem man sie in heissem Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure löst und zur Krystallisation eindampft. Die Mutterlauge kann man noch ein zweites und drittes Mal in derselben Weise behandeln, bis nur noch syrupförmige Producte zurückbleiben. Die Ausbeute beträgt etwa 86% der berechneten.

Auch die bei der Darstellung des Körpers $C_8H_{10}N_4O_5$ fallende Mutterlauge kann man durch wiederholtes Eindampfen und Krystallisiren auf die Verbindung $C_7H_8N_4O_4$ verarbeiten.

Ferner kann man sie durch kurzes Kochen der Verbindung $C_8H_{10}N_4O_5$ mit conc. Salzsäure darstellen. Sie scheidet sich dann im Verlaufe einiger Tage krystallinisch ab.

Schliesslich entsteht sie neben syrupförmigen Pro-

ducten aus dem noch zu besprechenden Condensationsproduct $C_{14}H_{18}N_6O_9$, wenn man es eine Stunde lang mit Wasser kocht.

Die nach einer dieser Methoden dargestellte Verbindung ist in Wasser viel schwerer löslich als der Körper $C_8H_{10}N_4O_5$ und verändert sich auch bei anhaltendem Kochen nicht; aus der erkalteten Lösung kommt sie in charakteristischen lanzettförmigen Kryställchen, welche das polarisirte Licht parallel und senkrecht zur Längsrichtung auslöschen. Sie beginnt bei etwa 285° zu sintern und schmilzt bei 295° zu einer braunen Flüssigkeit.

I. 0,2204 g gaben 0,2217 g CO_2 und 0,0804 g H_2O .

II. 0,2680 g „ 58,1 ccm feuchtes Stickgas bei 7° und 757 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_8N_4O_4$	Gef.	
		I	II
C	39,62	39,81	—
H	3,80	4,06	—
N	26,42	—	26,31

Körper $C_{14}H_{18}N_6O_9$.

5 g Hydantoïn werden in 7 g heisser 40%iger Formaldehydlösung gelöst, 7 g conc. Salzsäure zugesetzt und kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die Salzsäure darf erst nach völliger Lösung des Hydantoïns zugesetzt werden, sonst löst es sich erst nach längerem Kochen und es entstehen viel syrupförmige Nebenproducte, deren Bildung sich übrigens niemals ganz vermeiden lässt. Nach einigen Tagen scheiden sich Nester von derben Krystallen aus, die bei 180° schmelzen. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser erhält man feine farblose Krystalle. Der Schmelzpunkt liegt bei 183 — 188° . Die Ausbeute an Rohproduct beträgt im Mittel 4 g oder 56% der berechneten Menge. Beim Umkrystallisiren geht etwa der vierte Theil verloren.

- I. 0,2294 g gaben 0,3396 g CO₂ und 0,1000 g H₂O.
 II. 0,2701 g „ 0,4025 g CO₂ „ 0,1244 g H₂O.
 III. 0,2216 g „ 40,6 ccm feuchtes Stickgas bei 21° und 764 mm Druck.
 IV. 0,2941 g gaben 50,4 ccm feuchtes Stickgas bei 15° und 766 mm Druck.
 V. 0,2357 g gaben 41,18 ccm feuchtes Stickgas bei 18° und 757 mm Druck.

	Ber. für		Gef.				
	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₆	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₉	I	II	III	IV	V
C	39,67	40,54	40,36	40,63	—	—	—
H	4,44	4,38	4,84	5,11	—	—	—
N	20,63	20,33	—	—	20,87	20,13	20,31

Die gefundenen Werthe stimmen am besten mit den für die Formel C₁₄H₁₈N₆O₉ berechneten überein, weichen aber auch von den für C₉H₁₂N₄O₆ berechneten nicht sehr weit ab.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes der Lösung in Wasser (Constante = 18,5) ergab folgende Werthe für das Molekulargewicht.

Procentgehalt der Lösung	Gefrierpunkts-erniedrigung	Berechnetes Molekulargewicht
I. 0,8525	a) 0,089	175,2
	b) 0,090	
II. 1,171	a) 0,117	185,2
	b) 0,118	
III. 1,422	a) 0,140	187,9
	b) 0,140	
IV. 1,461	a) 0,141	192,1
	b) 0,141	
V. 1,688	a) 0,158	197,6
	b) 0,157	
		Mittel: 187,6

Für die Formel C₁₄H₁₈N₆O₉ ist das Molekulargewicht 414, für die Formel C₉H₁₂N₄O₆ 272 berechnet. Der gefundene Werth entspricht nahezu der Hälfte des ersteren:

207. Wenn man versucht, die Formel $C_{14}H_{18}N_6O_9$ structurchemisch zu deuten, so muss man eine Molekel Formaldehyd als Krystallformaldehyd annehmen (Formel I) und das Ergebniss der Molekulargewichtsbestimmung könnte so erklärt werden, dass bei der Lösung Dissociation unter Abspaltung des Krystallformaldehyds stattfindet. Man könnte aber auch an eine Structur denken, wie sie etwa durch die Formel II veranschaulicht wird, die Molekulargewichtsbestimmung würde dann auf electrolytische Dissociation deuten.

Bei längerem Erhitzen im Trockenschrank beginnt der Körper bereits bei 130° sich zu zersetzen; durch längeres Kochen mit Wasser oder Alkohol lässt er sich unter starker Entwicklung von Formaldehyd vollständig in die Verbindung $C_7H_8N_4O_4$ überführen.

Amorphe Condensationsproducte.

Aus der Mutterlauge von der Darstellung des Körpers $C_{14}H_{18}N_6O_9$ fällt auf Zusatz von absolutem Alkohol eine amorphe Substanz, welche nach mehrfachem Auskochen mit Alkohol als harter Kuchen zurückbleibt. Der Schmelzpunkt der über Schwefelsäure getrockneten Substanz liegt bei $83-85^\circ$; an der Luft zieht sie Wasser an und geht in einen zähen Syrup über; in heissem Wasser löst sie sich und wird durch Alkohol wieder ge-

Kondensation
von
Hydantoin u. Formaldehyd.

Hydantoin + Formaldehyd
+ wenig Salzsäure

Aus d. Mutterlauge d. bindampfen.
 $C_8H_{10}N_4O_8 = C_2H_4N_2O_2 + \text{CH}_2\text{O}$
bindampfen einer $C_8H_{10}N_4O_8$ -Lösung
mit wenig Salzsäure.

Aus der Mutterlauge von $C_{14}H_{18}N_6O_9$.

fällt. Der Schmelzpunkt ändert sich dabei nicht. In conc. Salzsäure löst sich der Körper sehr leicht auf, bei nicht zu starkem Verdünnen mit Wasser wird er wieder abgeschieden. In krystallisirten Zustand konnte er nicht übergeführt werden. Man kann die Substanz auch erhalten, wenn man Hydantoïn (5 Gewichtsth.) und 40% ige Formaldehydlösung (7 Gewichtsth.) 2 Stunden im Einschmelzrohr auf 125—130° erhitzt, zur Hälfte eindampft und mit Alkohol behandelt.

Auch aus Oxymethylhydantoïn bildet sie sich beim Erhitzen mit Formaldehyd auf 130° oder beim Lösen in conc. Jodwasserstoffsäure. Vermuthlich enthalten auch die Syrupe, welche bei der Darstellung der übrigen Condensationsproducte als Nebenproducte entstehen, dieselbe Substanz. Die Analyse ergab Werthe, welche mit den für die Formel $C_{14}H_{18}N_6O_9$ übereinstimmen. Da es aber zweifelhaft ist, ob die Substanz einheitlich ist, ausserdem die Kenntniss des Molekulargewichts fehlt und die für eine ganze Reihe hochmolekularer Condensationsproducte berechneten Zahlen sich sehr wenig unterscheiden, wäre die Aufstellung einer bestimmten Formel verfrüht.

- I. 0,1633 g gaben 0,2453 CO_2 und 0,0755 H_2O .
 II. 0,2051 g „ 0,3085 CO_2 „ 0,0954 H_2O .
 III. 0,3077 g „ 52,8 ccm feuchtes Stickgas bei 7° und 759 mm Druck.
 IV. 0,2513 g gaben 44,4 ccm feuchtes Stickgas bei 8° und 755 mm Druck.

	Ber. für	Gef.			
	$C_{14}H_{18}N_6O_9$	I	II	III	IV
C	40,54	40,69	41,01	—	—
H	4,38	5,13	5,16	—	—
N	20,33	—	—	20,05	20,78

Die genetischen Beziehungen der verschiedenen Condensationsproducte sind in der beigegebenen Tabelle übersichtlich zusammengestellt.