

In the absence of I, the breakdown of EO is rate-limiting<sup>14</sup>. In the presence of I, part of the EO breaks down to E + O, and part of it forms EOI. If the breakdown of EOI in the forward direction is slower than the breakdown of EO, the observed maximum velocity will be reduced. A similar case involving an EO-imidazole complex, which breaks down at a faster rate, has been studied by Theorell<sup>12</sup>.

The formation of an EOI complex containing an amide was not observed with the low amide concentrations employed by Winer and Theorell<sup>1</sup>, although Theorell<sup>12</sup> later suggested that such a complex might form in the presence of a high concentration of amide. The data presented here indicate that EO-amide complexes do form, and that  $K_{\text{EO,I}}$  is much larger than either  $K_{\text{EI,R}}$  or  $K_{\text{ER,I}}$  for most of the amides studied so far. In fact,  $K_{\text{EO,I}}$  would appear to be of the same order of magnitude as  $K_{\text{E,I}}$ , thereby indicating that a mutual stabilization of I and O in the complex does not occur to any great extent. A more detailed report will be submitted for publication at a later date.

*Acknowledgements.* The author wishes to thank Professor Hugo Theorell for helpful discussions and advice. The technical assistance of Mr. Lars-Gunnar Falksveden is gratefully acknowledged. Financial support has been generously given by *Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse*.

1. Winer, A. D. and Theorell, H. *Acta Chem. Scand.* **14** (1960) 1729.
2. Bonnichsen, R. K. and Brink, N. G. in Colowick, S. P. and Kaplan, N. O. *Methods in Enzymology* **1** (1955) 495.
3. Gilman, H. and Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **65** (1943) 1458.
4. Park, J. D., Gerjovich, H. J., Lycan, W. R. and Lacher, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2189.
5. Gaylord, N. G. and Caul, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 3132.
6. Barger, G., Martin, W. F. and Mitchell, W. *J. Chem. Soc.* **1937** 1820.

7. Theorell, H., Nygaard, A. P. and Bonnichsen, R. *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 1490.
8. Dalziel, K. *Acta Chem. Scand.* **11** (1957) 397.
9. Theorell, H. and McKinley-McKee, J. S. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 1797.
10. Theorell, H. and Bonnichsen, R. *Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 1105.
11. Horecker, B. L. and Kornberg, A. *J. Biol. Chem.* **175** (1948) 385.
12. Theorell, H. and McKinley-McKee, J. S. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 1834.
13. Plane, R. A. and Theorell, H. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 1866.
14. Theorell, H. and Chance, B. *Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 1127.
15. Woronick, C. L. *Manuscript in preparation*.

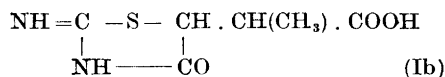
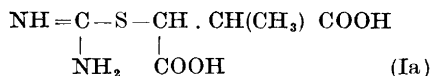
Received November 21, 1961.

## Notiz über die Addition von Thioharnstoff an Citraconsäure

ERIK LARSSON und  
LARS-ERIK HAGERHALL

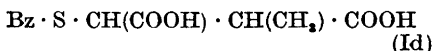
*Abteilung für organische Chemie, Chemisches Institut, Universität, Lund, Schweden*

Nach Andreasch<sup>1</sup> wird Thioharnstoff in der Mercaptoform an Citraconsäure unter Bildung eines Zwischenproduktes Ia addiert, das unter Wasserabspaltung zu Ib cyclisiert wird:

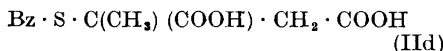
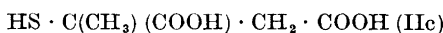
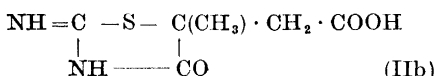
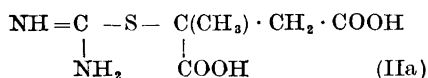


Die Verbindung Ib wurde zu der Mercapto-säure Ic hydrolysiert, die dann durch Benzylieren die S-Benzylmercaptosäure Id ergab:





Die Bildung von Ia bedeutet, dass die Additionsrichtung des Thioharnstoffes an Citraconsäure entgegengesetzt derjenigen der Halogenwasserstoffe ist. Dieses scheint etwas eigentümlich zu sein, da die Additionsrichtungen des Thioharnstoffes und der Halogenwasserstoffe an Acrylsäure nach Behringer und Zillikens<sup>2</sup> dieselben sind. Eine umgekehrte Addition des Thioharnstoffes an Citraconsäure würde eine Reihe von Verbindungen IIa—IIId ergeben:



Es gibt in Andreaschs Arbeit keinen Beweis dafür, dass die Bildung von Ia und Ib wahrscheinlicher als diejenige von IIa und IIb sein soll.

Wir haben nun das Additionsprodukt von Citraconsäure und Thioharnstoff näher untersucht. Es zeigte sich, dass es bei der Hydrolyse ein Gemisch von Mercaptosäuren ergab. Aus diesem konnte leicht eine Mercaptosäure (Ac) von der Zusammensetzung Ic oder IIc und dem Schmelzpunkt 189° abgetrennt werden. Weiter wurde eine nichtkrystallisierende Rest (Bc) erhalten, aus dem durch Benzylieren eine Säure (Bd) von der Zusammensetzung Id oder IIId und dem Schmelzpunkt 152—153° erhalten wurde. Die 189°-Säure ergab durch Benzylieren ein Benzylderivat vom Schmelzpunkt 156—157° (Ad).

In der Literatur sind die folgenden Schmelzpunkte angegeben

Für Ic1 <sup>3</sup>	108—110°;	Ic2 <sup>3</sup>	189—190°
			(zwei <i>racem</i> -Säuren)
» IIc <sup>4</sup>	116—118°		
» Id1 <sup>3</sup>	141—142°;	Id2 <sup>3</sup>	156—157°
			(zwei <i>racem</i> -Säuren)
» IIId <sup>3</sup>	153—154,5°		

(Id1 entspricht Ic1 und Id2 entspricht Ic2) Die drei Benzylderivate wurden nach Holmberg und Schjånberg<sup>3</sup> hergestellt und

mit denjenigen verglichen, die aus dem nach Andreasch dargestellten Additionsprodukt erhalten wurden. Ein Vergleich der Schmelzpunkte und Bestimmung von Mischschmelzpunkten ergab, dass

Ac	die Säure Ic2,	$\beta$ -Methylthioäpfelsäure,
Ad	» » Id2,	S-Benzyl- $\beta$ -methylthioäpfelsäure,
Bd	» » IIId,	S-Benzylthioictrimalensäure,

war. Eine gewisse Unsicherheit liegt darin, dass die Schmelzpunkte für die Benzylderivate nach Holmberg und Schjånberg<sup>3</sup> sowie nach unseren eigenen Erfahrungen von der Erhitzungsweise bei ihrer Bestimmung abhängig sind.

Eine Strukturbestimmung der Benzylverbindungen Ad und Bd kann man auch erhalten, in dem man ihre IR-Spektren in KBr in dem Gebiete 6,5—8  $\mu$  und 10—15  $\mu$  mit denjenigen von Id1, Id2 und IIId vergleicht. Man findet, dass Ad und Bd zu mindestens 90 % aus Id2 bzw. IIId bestehen. Hieraus folgt, dass Thioharnstoff an Citraconsäure in zwei Richtungen unter Bildung von Ib und IIb addiert wird. IIb wird in grösserer Menge als Ib gebildet. Die überwiegende Additionsrichtung ist entgegengesetzt der von Andreasch angenommenen.

Das Additionsprodukt aus Thioharnstoff und Citraconsäure wurde nach Andreasch<sup>1</sup> hergestellt.

Die Mercaptosäuren (Ac, Bc). 7,5 g (0,04 Mol) Additionsprodukt und 8,5 g (0,15 Mol) Natriumhydroxyd in 100 ml Wasser wurden während 30 Min auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Schwefelsäure im Überschuss versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die ersten Extrakte ergaben eine nichtkrystallisierende Säure (Bc), dann folgten Extrakte, die eine Säure (Ac) vom Schmelzpunkte 189° ergab. Durch Titration der Säuren — teils direkt teils nach Zusatz von HgCl<sub>2</sub> und KBr — wurde festgestellt, dass sie Mercaptosäuren von der erwarteten Zusammensetzung waren. In drei verschiedenen Versuchen wurden Ac und Bc in einer Ausbeute von im Mittel etwa 8 + 32 = 40 % erhalten.

Das Benzylderivat Ad. 1,6 g (0,01 Mol) Ac wurden in 15 ml 2,5 N Natriumhydroxyd und 35 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 1,3 g (0,01 Mol) Benzylchlorid versetzt und 24 Stunden geschüttelt. Danach wurde sie mit Äther extrahiert und mit Schwefelsäure im

Überschuss versetzt. Dabei fiel eine Säure aus, die nach Umkristallisation aus Wasser bei 156—157° schmolz und mit einer der bekannten S-Benzyl- $\beta$ -methylthioäpfelsäuren (Id2) identisch war (Schmp, IR-Spektrum, Äquiv.-Gew.).

*Das Benzylderivat Bd.* Dieses wurde in derselben Weise wie Ad aus Ac dargestellt. Schmp 153—154°. Es war mit der bekannten S-Benzylthiocitramalsäure identisch (Schmp, Mischschmp, IR-Spektrum, Äquiv.-Gew.).

*Gemisch der Benzylderivate Ad und Bd.* 9,4 g (0,05 Mol) des Additionsproduktes in 200 ml 2 N Natriumhydroxyd (0,4 Mol) wurden 24 Stunden mit 12,7 g (0,1 Mol) Benzylchlorid geschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und dann mit Schwefel-

säure im Überschuss versetzt. Es fiel 9,8 g Säure aus, die nach Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol den Schmp. 136—141° und das Äquiv.-Gew. 127,3 hatte. Das IR-Spektrum zeigte ein Gemisch der beiden Säuren Id2 und IId.

1. Andreasch, R. *Sitz.-Ber. Wiener Akad. Math.-naturwiss. Klasse II b* **56** (1897) 64.
2. Behringer, H. und Zillikens, P. *Ann.* **574** (1951) 140.
3. Holmberg, B. und Schjånberg, E. *Arkiv Kemi, Mineral Geol.* **14A** (1940) No 7.
4. Holmberg, B. *Ber.* **69** (1936) 115.

Eingegangen am 20. November 1961.