



JUSTUS LIEBIGS  
ANNALEN  
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON  
HEINRICH WIELAND  
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 576 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.



# Inhalt

|   |    |
|---|----|
| Emil Buchta und Wilhelm Kallert, Seitenketten-Abspaltung bei einer Selen-Dehydrierung. . . . .  | 1  |
| Emil Buchta, Maria Klisch, Susanne Maier und Helmut Bayer, Versuche zur Synthese von Steroiden, VII. Mitt.: Die Synthese weiterer in 2-Stellung substituierter 6-Methoxy-tetralon-(1)-Derivate und von $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]- und $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol. . . . . | 7  |
| Theodor Wieland und Ekkehart Bokelmann, Das Verhalten einiger S-Acyl-aminomercaptane. (Mit 3 Figuren im Text.) . . . . .  | 20 |
| Viktor Wolf, Über Alkin-amine I . . . . .   | 35 |
| Heinrich Hauptmann, Blanka Wladislaw, Lucy Lacerda Nazario und Wolfgang Ferdinand Walter, Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raneynickel. IV. . . . .   | 45 |
| Horst Böhme und Marianne Clement, Zur Kenntnis der Acyl-schwefelchloride . . . . .  | 61 |
| Biagio Asero, Vittorio Coldò, Vittorio Ersparmer und Alberto Vercellone, Synthese des Enteramins (5-Oxy-tryptamin) (Mit 3 Figuren im Text)  | 69 |

---

## Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-ke-ton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern nummeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

---

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6,50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 24. März 1952



3



# JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

576. Band

---

---

## Seitenketten-Abspaltung bei einer Selen-Dehydrierung

Von *Emil Buchta* und *Wilhelm Kallert*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 21. Dezember 1951)

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit<sup>1)</sup> über die Dehydrierung von  $\alpha$ -Aryl- $\beta$ -dihydroaryl-äthanen berichteten wir u. a., daß bei der Dehydrierung von 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) mit Selen, neben dem als Hauptprodukt zu erwartenden 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-naphthalin (II), ein leichtflüchtiges Spaltprodukt entsteht, das wir als 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) identifizieren konnten. Die Entstehung von III erklärten wir so, daß bei der hohen Dehydrierungstemperatur aus der  $\beta$ -Phenäthyl-Seitenkette Toluol abgespalten wird unter Zurücklassung einer Methyl-Gruppe am Naphthalinkern. Auf die Isolierung und Identifizierung des gebildeten Toluols hatten wir damals nicht hingearbeitet. Allgemein wurden Seitenketten-Abspaltungen bei Selen-Dehydrierungen schon wiederholt beobachtet und auch der Sonderfall der Eliminierung einer Seitenkette unter Zurücklassung der Methyl-Gruppe ist bereits mehrfach mit Sicherheit erkannt worden<sup>2, 3)</sup>. Daher erschien es wünschenswert, diese Spaltungserscheinung eingehender zu studieren.

Durch Verbesserung der Versuchsbedingungen gelang es, 17% rohes 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) und 14,3% Toluol als

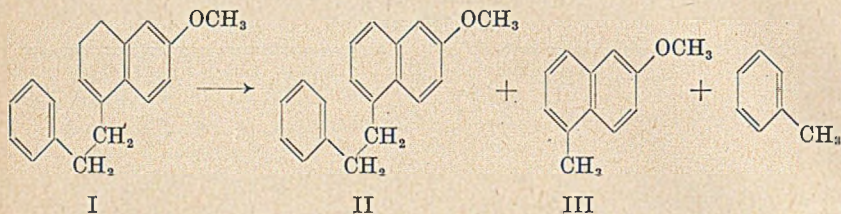
<sup>1)</sup> A. 573, 220 (1951).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und J. R. Hosking, *Helv.* **13**, 1402 (1930) und dieselben, ebenda **14**, 203 (1931).

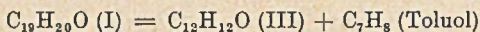
<sup>3)</sup> L. Ruzicka und M. M. Janot, *Helv.* **14**, 645 (1931).



Spaltprodukte aufzufangen und sicher zu identifizieren. Außerdem entstand zu 64,5% das 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-naphthalin (II).

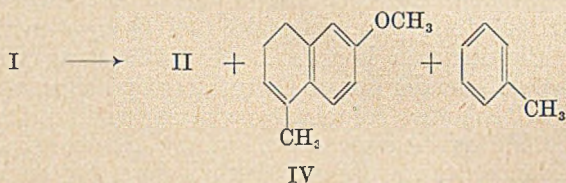


Nach der Bruttogleichung:



geht diese Spaltung aber ohne Wasserstoffabgabe vor sich, d. h. die Rolle, die das Selen dabei spielen soll, ist nicht ersichtlich.

Wir haben deshalb die Verbindung I der gleichen Temperatureinwirkung ohne Selen unterworfen und es ergab sich folgendes Bild: Es wurden isoliert 9,8% Toluol (der Anteil des gebildeten Toluols ist sicher höher, da die Isolierung mit Verlusten verbunden war, s. Beschreibung der Versuche); 30,4% einer dünnflüssigen Verbindung von der Zusammensetzung  $C_{12}H_{14}O$ ; 40,2% 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-naphthalin (II); eine kleinere Menge (16%) einer öligen Fraktion, die nicht weiter untersucht wurde.



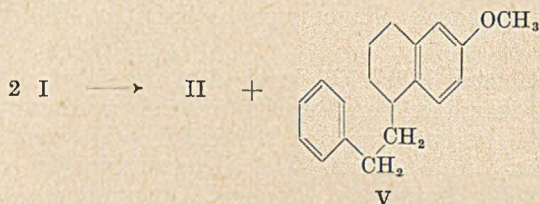
Die Verbindung  $C_{12}H_{14}O$  konnte durch Dehydrierung mit Schwefel in das schon genannte 6-Methoxy-1-methylnaphthalin (III) übergeführt werden und ist identisch mit dem 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydronaphthalin (IV), das S. Maier<sup>4)</sup> beschrieben hat.

Dieses Ergebnis ist in mehrfacher Hinsicht überraschend. Erstens tritt hier eine hydrierte Form von III auf, zweitens ist die Ausbeute an IV nahezu doppelt so hoch wie an III bei Anwesenheit von Selen und drittens entsteht in sehr großer Menge die Verbindung II, die auch bei der Dehydrierung von I mit Schwefel oder Selen das Hauptprodukt darstellt.

<sup>4)</sup> Dissertation Erlangen (Mai 1951).



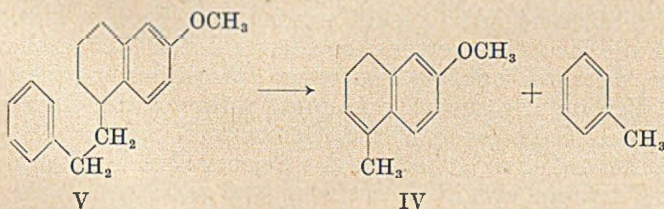
Alle diese Ergebnisse schienen auf den ersten Blick ganz ohne Zusammenhang zu sein. Der Anstoß zu einer zwanglosen Deutung kam dann von einer ganz anderen Versuchsrichtung. In unserer vorigen Mitteilung<sup>1)</sup> erwähnten wir eine Isomerisierung von I durch Zinntetrachlorid. Die Versuche zur Klärung dieser Erscheinung sind noch nicht abgeschlossen. Es kann aber schon jetzt mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, daß dabei eine Disproportionierung nach dem Schema:



stattfindet. Wir fanden in der Literatur zwei andere Beispiele<sup>5, 6)</sup> für die Disproportionierung ähnlicher Dihydro-naphthalin-Derivate.

Wir vermuten nun, daß bei etwa 300° die gleiche Disproportionierung vor sich geht, wie unter der katalytischen Wirkung von Zinntetrachlorid bei Raumtemperatur.

Die Isolierung von 40% der Verbindung II deutet auf fast 100-proc. Disproportionierung hin. Die Verbindung V zerfällt zum Teil (etwa 60%) in IV und Toluol. Der Rest von V ist wahrscheinlich in der vorne genannten öligen Fraktion enthalten.



Durch Hydrierung von I wurde erstmalig das 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (V) als ölige Verbindung gewonnen und der gleichen thermischen Behandlung unterworfen. Es trat zu 30% Spaltung in Toluol und IV ein, das durch Schwefel-Dehydrierung in das kristalline III übergeführt werden konnte.

Bei Gegenwart von Selen läuft neben der Disproportionierung von I als Konkurrenzreaktion die Dehydrierung zur Verbindung II.

<sup>5)</sup> R. Robinson und J. M. C. Thompson, Chem. Soc. **1938**, 2009.

<sup>6)</sup> E. Hardegger, D. Redlich und A. Gal, Helv. **28**, 628 (1945).



Dadurch wird die Bildung von V zurückgedrängt, das außerdem neben der thermischen Spaltung auch Selen-Dehydrierung zu II erfahren kann. Daher stammt die 65-proc. Ausbeute an II (statt 40% durch Disproportionierung allein) und daraus erklärt sich auch die geringere Ausbeute an Spaltprodukten.

Schließlich wurde noch geprüft, ob die Verbindung II selbst durch thermische Behandlung definierte Spaltprodukte liefert. Es konnten aber lediglich 31% unverändertes II wiedergewonnen werden, daneben war tiefgehende Zersetzung zu kohligen Produkten eingetreten.

Eine Beobachtung läßt sich durch den angeführten Reaktionsverlauf nicht befriedigend erklären: Das bei Anwesenheit von Selen entstandene III bereitet bei der Reinigung erhebliche Schwierigkeiten, während durch Schwefel-Dehydrierung von IV, das aus der thermischen Behandlung von I oder V stammt, ein 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) gewonnen werden kann, das nach wenigen Reinigungsoperationen bereits schmelzpunkts- und analysen-rein ist. Vermutlich läuft bei der Einwirkung von Selen in geringem Umfang noch eine Spaltung zum Nerolin oder 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin oder zu beidem nebenher. Das gleichzeitig entstandene Toluol ließ aber keine Verunreinigung durch Homologe (Aethylbenzol bzw. Benzol) erkennen. Bei der Einwirkung von Selen auf IV unter den Temperaturbedingungen der anderen Versuche konnte aber auch keinerlei Bildung von Nerolin beobachtet werden, d. h. eine nachträgliche Methylgruppen-Abspaltung aus IV oder III tritt nicht ein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in dem hier untersuchten Falle die Seitenketten-Abspaltung durch thermischen Zerfall einer durch Disproportionierung entstandenen wasserstoffreicheren Verbindung zustande kommt, während der Einfluß des Selens sich auf die Dehydrierung eines der Spaltprodukte beschränkt. Nebenher wirkt jedoch das Selen wahrscheinlich noch in geringem Umfange spezifisch spaltend auf das Molekül ein unter Bildung homologer Spaltprodukte.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

### Beschreibung der Versuche

#### Dehydrierung von 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)- 3,4-dihydro-naphthalin (I) mit Selen

5 g Substanz, die durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt worden waren, wurden in einem Carius-Rohr mit 2,7 g Selen folgendem, bei allen Versuchen eingehaltenen Temperaturgang ausgesetzt:  $2\frac{1}{2}$  Stunden bei 300—310°;  $2\frac{1}{2}$  Stunden bei 330—340°; 2 Stunden bei 350—360°. Das Carius-Rohr steckte senkrecht in



einem elektrisch beheizten Röhrenofen, dessen Temperatur ständig mit Hilfe eines genauen Pyrometers kontrolliert werden konnte. Die Beheizung des Ofens wurde durch einen vorgeschalteten Schiebewiderstand reguliert. In das obere offene, weit herausragende Ende des Rohres war ein Kühlpfropfen mit Wasserdurchlauf eingehängt.

Das Reaktionsprodukt wurde direkt der Destillation unterworfen:

1. Fraktion: Sdp. 50—55° bei etwa 50 mm, dünnflüssig, farblos. 0,25 g (14,3% d. Th.) zum 2,4,6-Trinitro-toluol nitriert, Schmp. 80,5—81,5°. Mischschmp. mit reinem 2,4,6-Trinitro-toluol 81,5—82°.

$C_7H_5O_6N_3$  (227,1) Ber. N 18,50 Gef. N 17,96

2. Fraktion: Sdp. 141—148°/10, Ausbeute 0,55 g (17% d. Th.) wird sofort kristallin. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol und Sublimieren erhält man Kristalle vom Schmp. 48—49°. Der Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) ergab keine Depression.

$C_{12}H_{12}O$  (III) (172,2) Ber. C 83,68 H 7,03  
Gef. » 83,42 » 6,73

3. Fraktion: Sdp. 194—200°/1,5, Ausbeute 3,2 g (64,5% d. Th.) dickes gelbliches Öl, das allmählich kristallin wird. Wird aus Alkohol umkristallisiert. Durch Schmp. und Mischschmp. wird Identität mit 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-naphthalin (II) bewiesen. Näheres dazu bei<sup>1)</sup>.

### Thermische Spaltung des 6-Methoxy-1-( $\beta$ -phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalins (I)

5 g Substanz werden wie beschrieben, jedoch ohne Selen, lediglich mit einem Stückchen reinem Bimsstein zur Verhinderung von Siedeverzügen erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde direkt der Destillation unterworfen:

1. Fraktion: Sdp. um 70° bei etwa 50 mm; Ausbeute 0,17 g (9,8% d. Th.) (trotz Kühlung trat in der Vorlage ein erhebliches Verdunsten ein; die tatsächliche Ausbeute liegt daher höher) dünnflüssig, farblos. Zum 2,4,6-Trinitro-toluol nitriert, Schmp. 81—81,5°. Mischschmp. mit reinem 2,4,6-Trinitro-toluol 82°.

$C_7H_5O_6N_3$  (227,1) Ber. N 18,50 Gef. N 18,18

2. Fraktion: Sdp. 134—138°/10 Ausbeute 1,0 g (30,4% d. Th.) dünnflüssig, farblos, entfärbt Brom sofort. (Das 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-naphthalin (IV), das nach den Angaben von S. Maier<sup>7)</sup> dargestellt wird, hat den Sdp. 134—138°/10—11.) Zur Analyse wurde nochmals destilliert, Sdp. 140 bis 143°/18—19°.

$C_{12}H_{14}O$  (IV) (174,2) Ber. C 82,71 H 8,10  
Gef. » 82,20, 82,86 » 8,06, 8,11

Davon wurden 0,52 g mit 1 Äquivalent Schwefel 4 Stunden bei 200—220° dehydriert und direkt sublimiert. Nach erneuter Sublimation auf dem Wasserbad bei 10 mm und Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz rein. Schmp. 47,5—48,5°, Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) 47—48°. Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin<sup>7)</sup> und ebenso mit Nerolin zeigte starke Depression.

$C_{12}H_{12}O$  (III) (172,2) Ber. C 83,68 H 7,03  
Gef. » 83,74 » 7,19

<sup>7)</sup> Diese Verbindung wurde in unserem Laboratorium von H. Bayer dargestellt. Er gewann sie durch Umsetzung von 6-Methoxy-tetralon-(1) mit Äthylmagnesiumbromid, anschließende Wasserabspaltung und Schwefel-Dehydrierung. Sie schmilzt bei 61,5°.



3. Fraktion: Sdp. 191—194°/1,5, Ausbeute 0,8 g (16%) dickes helles Öl, nicht weiter untersucht.

4. Fraktion: Sdp. 199—202°/1,5, Ausbeute 2,0 g (40,2% d. Th.) helles Öl, nach Impfen mit 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II) erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 48,5—49,5°. Mischschmp. mit der Verbindung II aus der Selen-Dehydrierung von I 49°. Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial (I), das bei 54° schmilzt, starke Depression.

|                              |                     |              |
|------------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{19}H_{18}O$ (II) (262,3) | Ber. C 86,98        | H 6,92       |
|                              | Gef. » 86,95, 86,89 | » 7,08, 6,97 |

#### 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (V)

5 g 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) werden in 50 ccm Essigester mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. In 50 Min. sind 92% d. Th. an  $H_2$  aufgenommen, darüber hinaus wird kein  $H_2$  mehr absorbiert. Es wird vom Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei der Destillation des Hydrierungsproduktes wird ein geringer Vor- und Nachlauf verworfen.

Sdp. 177—180°/0,4, Ausbeute 3,5 g (69% d. Th.) fast farbloses dickes Öl. Zur Analyse wird nochmals destilliert: Sdp. 191°/0,8 farbloses Öl.

|                             |                     |              |
|-----------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{19}H_{22}O$ (V) (266,4) | Ber. C 85,67        | H 8,33       |
|                             | Gef. » 85,86, 85,78 | » 8,28, 8,41 |

#### Thermische Spaltung von V

1,08 g Substanz wurden wie beschrieben behandelt.

Die Destillation ergab:

1. Fraktion: Sdp. 70—80°/70, Ausbeute 0,1 g (30% d. Th.) dünnflüssig, farblos. Zum 2,4-Dinitro-toluol nitriert, Schmp. 68—69°. Mischschmp. mit reinem 2,4-Dinitro-toluol 69—70°.

|                        |              |              |
|------------------------|--------------|--------------|
| $C_6H_6O_4N_2$ (182,1) | Ber. N 15,38 | Gef. N 14,86 |
|------------------------|--------------|--------------|

2. Fraktion: Sdp. 126—130°/13, Ausbeute 0,20 g (31% d. Th.) dünnflüssig, farblos. Es wurde wegen der geringen Menge direkt mit 0,03 g Schwefel bei 210—215° in 3 Stunden dehydriert. Nach zweimaligem Sublimieren und Umkristallisieren aus Methanol war der Schmp. 47—48°. Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) 47—48°.

|                               |              |        |
|-------------------------------|--------------|--------|
| $C_{12}H_{12}O$ (III) (172,2) | Ber. C 83,68 | H 7,03 |
|                               | Gef. » 83,17 | » 6,99 |

Aus dem Destillationsrückstand wurden 0,3 g V wiedergewonnen.



## Versuche zur Synthese von Steroiden, VII. Mitt.\*):

Die Synthese weiterer in 2-Stellung substituierter 6-Methoxy-tetralon-(1)-Derivate und von  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]- und  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol.

Von Emil Bucht, Maria Klisch\*\*), Susanne Maier\*\*) und Helmut Bayer\*\*)

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 21. Dezember 1951)

In der I. Mitteilung<sup>1)</sup> hatten wir über das 2-Cyclopentyl-, 2- $\Delta^2$ -Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methyl-cyclopentyl]-tetralon-(1) berichtet. Dazu kamen in der V. Mitteilung<sup>2)</sup> noch das 6-Methoxy-2-cyclopentyl- und das 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1). Der Aufbau dieser Tetralon-(1)-Derivate gelang uns mit Hilfe der Malonester-Synthese. Unsere Bemühungen, diesen über fünf Stufen verlaufenden Syntheseweg durch Verwendung von Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester bzw. 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester abzukürzen, hatten nur einen Teilerfolg gehabt. Während wir den Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester mit Cyclopentylbromid kondensieren und den entstandenen  $\beta$ -Keto-carbonsäure-methylester zum 2-Cyclopentyl-tetralon-(1)<sup>2)</sup> spalten konnten, gelang uns die analoge Kondensation mit dem 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester nicht.

Das negative Ergebnis mit dem Methoxy-ester veranlaßte uns, ein anderes geeignetes 6-Methoxy-tetralon-(1)-Derivat mit einem leicht gegen einen carbocyclischen Fünfring austauschbaren Substituenten in 2-Stellung zu verwenden. Es handelt sich um das 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1). Im DRP. Nr. 728 103<sup>3)</sup> der Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim/Rhein wird es beschrieben;

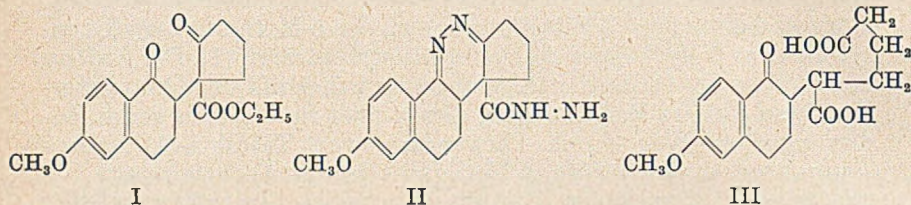
\*) VI. Mitteil.: B. 82, 203 (1949).

\*\*) Das 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) und die Entmethylierung zum 6-Oxy-2-methyl-tetralon-(1) ist u. a. in der Diplomarbeit von Susanne Maier, experimentell abgeschlossen Mitte November 1949, beschrieben. Die Synthese des  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]- und  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols ist ein Teil der Diplomarbeit von Helmut Bayer, experimentell abgeschlossen Ende Juli 1951. Die restlichen Verbindungen dieser Mitteilung sind Inhalt der Diplomarbeit von Maria Klisch, experimentell abgeschlossen Ende März 1948.<sup>1)</sup> B. 81, 247 (1948).<sup>2)</sup> B. 82, 126 (1949).<sup>3)</sup> Der Firma C. H. Boehringer Sohn sei auch an dieser Stelle für die am 5. 10. 1944 erfolgte Übersendung einer Druckschrift dieses Patentes herzlichst gedankt. E. Bucht.



man erhält es in ausgezeichnete Ausbeute durch Bromierung<sup>4)</sup> von 6-Methoxy-tetralon-(1). Seitdem es gelungen ist, Nerolin durch Hochdruckhydrierung mit Raney-Nickel fast quantitativ in das 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin<sup>4)</sup> überzuführen und man schon früher daraus durch Oxydation mit Chromsäure das 6-Methoxy-tetralon-(1) gewinnen konnte, steht dieses  $\alpha$ -Bromketon in beliebiger Menge zur Verfügung.

Wir haben die Kondensation des 6-Methoxy-2-brom-tetralons-(1) mit der Na-Verbindung des Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters in Toluol durchgeführt und erhielten das 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1)<sup>5)</sup> (I) vom Schmp. 130°. I bildet beim Erhitzen mit Hydrazinhydrat das 3,4-Diaza-7-methoxy-1,9,10,11-tetrahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren-1-carbonsäure-hydrazid (II).



Unsere Versuche, I in das 6-Methoxy-2-[1'-keto-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) überzuführen, sind bis jetzt erfolglos geblieben. Beim Behandeln mit sauren Mitteln unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen wird I entweder unverändert zurückerhalten oder es tritt Verharzung ein. Auch der Umweg, aus der durch Säurespaltung mit alkoholischem Kali gewonnenen  $\alpha$ -[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-adipinsäure (III) durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das innere Anhydrid darzustellen und daraus thermisch Kohlendioxyd abzuspalten, ist nicht gangbar. Es entsteht nämlich aus III ( $C_{17}H_{20}O_6$ ) nicht das um 1 Mol  $H_2O$  ärmere innere Anhydrid  $C_{17}H_{18}O_5$ , sondern eine Verbindung von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{16}O_4$ , die also um 2 Mol  $H_2O$  ärmer ist. Die Unlöslichkeit in kalter Natriumkarbonatlösung und in kalter Natronlauge, sowie die Aufspaltung in die Ausgangssäure III durch methylalkoholisches Kali deuten darauf hin, daß ein Lacton vorliegt.

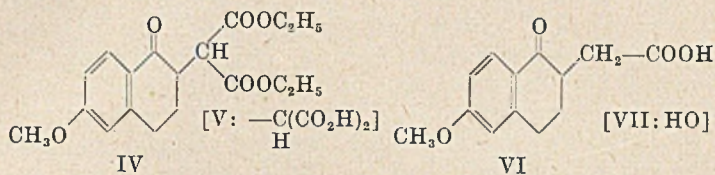
<sup>4)</sup> Einzelheiten über die Bromierung von 6-Methoxy-tetralon-(1) sowie über die Hochdruckhydrierung von Nerolin verdanke ich einer brieflichen Mitteilung der oben genannten Firma vom 18. 11. 1946. E. Buchta.

Die Hochdruckhydrierung des Nerolins ist ein Jahr später auch von G. Stork [Am. Soc. 69, 576 (1947)] beschrieben worden.

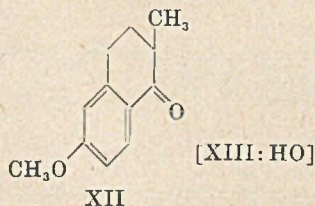
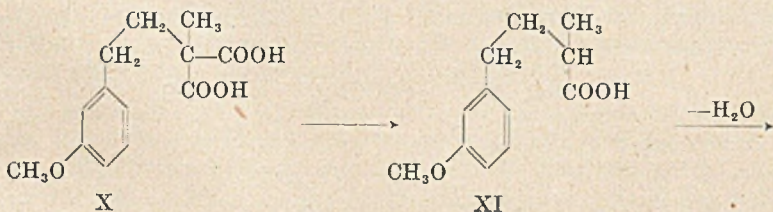
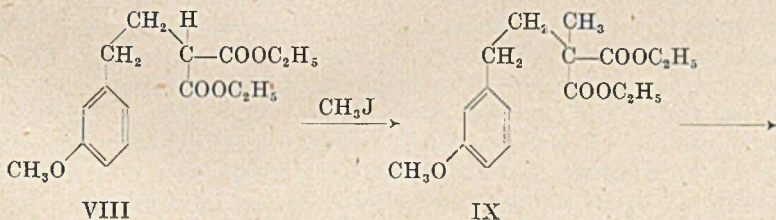
<sup>5)</sup> Die analoge Umsetzung von 2-Brom-tetralon-(1) mit Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester, die zum 2-[1'-Keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) (Sdp. 216—218°/5) führte, ist in der Dissertation von Sofie Dauner, Erlangen (März 1948) beschrieben.



Weiterhin stellten wir den [6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malon-säure-diäthylester (IV) dar durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1) mit der Na-Verbindung des Malonsäure-diäthyl-esters. Beim Verseifen mit methylalkoholischem Kali entsteht die [6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure (V), die nach Decarb-oxylierung (VI) zur [6-Oxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VII) entmethyliert wurde. Dem Ester IV kommt für den Aufbau von Phenanthren-Derivaten eine gewisse Bedeutung zu.

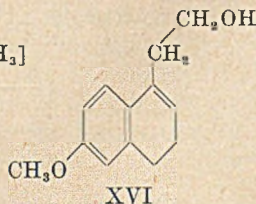
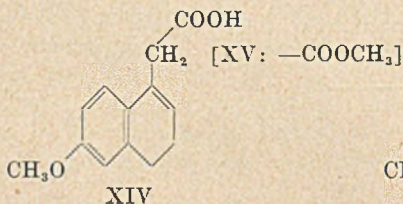


Im zweiten Teil dieser Abhandlung berichten wir über die Synthese des 6-Methoxy-2-methyl-tetralons-(1) (XII). Ausgegangen sind wir vom [ $\beta$ -(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VIII), dessen Darstellung wir in der V. Mitteilung<sup>2</sup>) beschrieben haben. Die Formelbilder VIII—XII veranschaulichen den Weg der Synthese.





In den vergangenen Jahren sind von verschiedenen Autoren<sup>6)</sup> mit dem 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin als Dienkomponente Synthesen nach Diels-Alder durchgeführt worden, die den Aufbau von Verbindungen mit oestrogener Wirkung zum Ziele hatten. So haben z. B. J. Heer und K. Miescher<sup>7)</sup>, ausgehend vom Addukt mit Citraconsäureanhydrid, über viele Zwischenstufen die hochwirksame rac.  $\alpha$ -Monodehydro-doisylnsäure darstellen können. Die von E. Dane, O. Höss, A. W. Bindseil und J. Schmitt<sup>8)</sup> im Jahre 1937 veröffentlichte Synthese des 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalins — aus 6-Methoxy-tetralon-(1) durch Umsetzung mit Acetylen-monomagnesium-bromid, Dehydratisierung des entstandenen Äthynylcarbinols und partielle Hydrierung — ist später von W. E. Bachmann und J. M. Chemerda<sup>9)</sup> modifiziert worden. K. Wunderlich<sup>10)</sup> benützte Mono-natriumacetylid an Stelle des Acetylen-monomagnesium-bromids. Da in beiden Fällen die Ausbeuten an Dien unbefriedigend sind, haben wir den  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) synthetisiert und hofften durch seine Dehydratisierung das 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin besser zugänglich machen zu können. Die bisher durchgeführten Dehydratisierungsversuche waren aber ohne Erfolg. Die Synthese von XVI nimmt ihren Ausgang von dem nach Reformatzky aus 6-Methoxy-tetralon-(1), Bromessigester und Zink gewonnenen [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigester<sup>11)</sup>, der nach Wasserabspaltung ein Gemisch der beiden möglichen ungesättigten Ester ergibt. Das Estergemisch wird verseift und als Hauptprodukt die 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) neben der isomeren 6-Methoxy-tetraalen-(1)-essigsäure erhalten. XIV wird mit Diazomethan in den Methyl-ester XV übergeführt und dieser mit Lithium-aluminiumhydrid zum  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) reduziert, dessen 3,5-Dinitrobenzoat bei 140° schmilzt. Um die Dar-



<sup>6)</sup> Literatur bei K. Miescher: Les hormones oestrogènes, de leur découverte à leur synthèse totale. *Exper.* **5**, 1 (1949).

<sup>7)</sup> *Helv.* **31**, 219, 229 (1948).

<sup>8)</sup> *A.* **532**, 39 (1937).

<sup>9)</sup> *Am. Soc.* **70**, 1468 (1948)

<sup>10)</sup> Dissertation Würzburg 1939.

<sup>11)</sup> A. Goertz, Dissertation Tierärztliche Hochschule Berlin 1924.



stellung von XVI hatte sich G. Haberland<sup>12)</sup> vergeblich bemüht.

Wir entschlossen uns zur Synthese von XVI noch aus einem anderen Grund; denn wir sehen in diesem ungesättigten Alkohol ein wichtiges Zwischenprodukt zur Synthese von 7-Methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-Derivaten.

Zum Schluß berichten wir über eine einfache Synthese des  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols (XIX). Dieser Alkohol ist ein wichtiger Ausgangsstoff für die Totalsynthese des Equilenins<sup>13)</sup> und anderer Verbindungen vom Typus des Cyclopenteno-phenanthrens<sup>14)</sup>. Er wurde erstmalig von J. W. Cook und Mitarbeitern<sup>15)</sup> auf einem mühsamen Weg dargestellt, der vom  $\beta$ -Naphthylamin ausging. Durch Nitrierung entstand daraus das schwerzugängliche 1-Nitro-6-amino-naphthalin, dessen Aminogruppe durch Diazotieren und Verkochen in die Hydroxylgruppe übergeführt und mit Dimethylsulfat veräthert wurde. Das entstandene 6-Methoxy-1-nitro-naphthalin wurde zum 6-Methoxy-1-amino-naphthalin reduziert und diese Verbindung durch Diazotieren und Sandmeyer-Reaktion in das 6-Methoxy-1-jod-naphthalin übergeführt. Dessen Grignard-Verbindung ergab bei der Umsetzung mit Äthylenoxyd den gewünschten Alkohol XIX.

Durch A. Butenandt und G. Schramm<sup>16)</sup>, welche von der 1-Amino-naphthalin-6-sulfonsäure (Cleve-Säure) ausgingen, wurde die Synthese des 6-Methoxy-1-jod-naphthalins verbessert. In der Folgezeit wurden von W. E. Bachmann, Wayne Cole und A. L. Wilds<sup>17)</sup>, außerdem von A. L. Wilds und W. J. Close<sup>18)</sup> weitere Verbesserungen der Darstellungsvorschriften des 6-Methoxy-1-jod-naphthalins der deutschen Autoren bzw. des daraus hergestellten  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols (XIX) der englischen Autoren beschrieben. Trotz dieser Verbesserungen ist dieser Alkohol nicht leicht zugänglich und seine Darstellung erfordert einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand.

Es erschien daher wünschenswert, die oben beschriebene Reduktion des 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure-methylesters (XV) mit Lithium-aluminiumhydrid auf die entsprechende dehydrierte Verbindung (XVII) zu übertragen, um so den  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XIX) zu erhalten.

<sup>12)</sup> B. 69, 1380 (1936).

<sup>13)</sup> W. E. Bachmann und Mitarb., Am. Soc. 61, 974 (1939); 62, 824 (1940).

<sup>14)</sup> J. W. Cook und Mitarb., Chem. Soc. 1934, 653; 1935, 445.

<sup>15)</sup> Chem. Soc. 1934, 653.

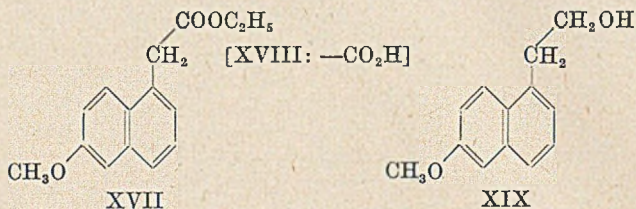
<sup>16)</sup> B. 68, 2083 (1935).

<sup>17)</sup> Am. Soc. 62, 824 (1940).

<sup>18)</sup> Am. Soc. 69, 3079 (1947).



Der bei der Reformatzky-Reaktion mit 6-Methoxy-tetralon-(1) erhaltene [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigester<sup>11)</sup> wurde nach einmaliger Destillation, wobei teilweise bereits Wasserabspaltung zum Gemisch der beiden möglichen ungesättigten Ester erfolgt war, zur Dehydrierung mit Schwefel verwendet. Das Produkt der Schwefel-Dehydrierung, der 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure-äthylester (XVII), enthält als Verunreinigung noch geringe



Mengen an 6-Methoxy-naphthol-(1), das bei der Schwefel-Dehydrierung aus 6-Methoxy-tetralon-(1) entstanden war. Das 6-Methoxy-tetralon-(1) entstammte der Reformatzky-Reaktion, bei der es sich als Verunreinigung durch Destillation nicht vom Gemisch der drei Ester abtrennen ließ. Aus diesem Grunde wurde der Ester XVII nicht direkt der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen, sondern ohne vorherige Isolierung alkalisch verseift, wodurch wir die kristalline 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII) erhielten. Die Verbindung hatte nach Umkristallisieren aus Ligroin unter Zusatz von Tierkohle den Schmp. 155°, in Übereinstimmung mit G. Haberland<sup>12)</sup>. Da die Säure in größeren Mengen unbequem umzukristallisieren war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und zur Weiterverarbeitung ein noch schwach gefärbtes Produkt verwendet. Dieses wurde der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen; die Ausbeuten betragen 80–90% d. Th. Der  $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol wurde durch sein 3,5-Dinitrobenzoat<sup>15)</sup> charakterisiert.

### Beschreibung der Versuche

#### 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) (I)

1,4 g Natrium werden in 50 ccm abs. Xylol granuliert. Man gießt das Xylol ab, gibt 60 ccm abs. Toluol hinzu und versetzt auf einmal mit 10 g Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester. Das Gemisch wird bis zum Verschwinden des Natriums im Ölbad erhitzt (1 Stunde). Zu dem gebildeten Natriumsalz wird eine Lösung von 16 g 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1)<sup>19)</sup> in 120 ccm abs. Toluol

<sup>19)</sup> Beim Arbeiten mit 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1) ist größte Vorsicht geboten. Es erzeugt auf der Haut Brennen, greift die Nasenschleimhaut an, bewirkt starken Augenreiz und gleicht in diesen unangenehmen Eigenschaften dem 2-Brom-tetralon-(1). [F. Straus und A. Rohrbacher, B. 54, 55 (1921); F. Krollpfeiffer, H. Schultze, E. Schlumbohm und E. Sommermeyer, B. 58, 1672 (1925)].



gegeben und 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, die Toluolschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Äther ausgeschüttelt, beide Lösungen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit Tierkohle gekocht und die Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Das zurückbleibende dunkle Öl, das beim Kühlen und Reiben fest wird, wird mit Äther verrieben und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute an Rohprodukt 6,5 g. Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle gibt farblose Kristalle vom Schmp. 130°.

|                           |              |        |
|---------------------------|--------------|--------|
| $C_{19}H_{22}O_6$ (330,4) | Ber. C 69,07 | H 6,71 |
|                           | Gef. » 68,97 | » 6,68 |

### 3,4-Diaza-7-methoxy-1,9,10,11-tetrahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren-1-carbonsäure-hydrazid (II)

1g 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')] -tetralon-(1) und 30ccm Hydrazinhydrat werden 5 Minuten unter Rückfluß gekocht und dann über Nacht stehengelassen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt 0,4 g. Farblose Kristalle aus Alkohol, Schmp. 202—203°.

|   |                     |              |                |
|---|---------------------|--------------|----------------|
| $C_{17}H_{20}O_2N_4 \cdot H_2O$ (330,4) | Ber. C 61,79        | H 6,71       | N 16,96        |
|   | Gef. » 61,72, 61,81 | » 6,63, 6,74 | » 17,19, 16,97 |

### $\alpha$ -[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-adipinsäure (III)

10 g 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')] -tetralon-(1) werden im Wasserbad mit einer Lösung von 19,8 g KOH in 20 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dabei dunkel und klar. Dann wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und filtriert. Die Lösung wird mit verd.  $H_2SO_4$  angesäuert. Es scheidet sich eine dunkle ölige Masse ab. Man nimmt in Äther auf, läßt langsam eindunsten und saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab. Das bräunlich gefärbte Rohprodukt wiegt 8 g. Umkristallisieren aus 10-proc. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 165—166° unter vorherigem Sintern. Die Säure ist in kalter Natriumcarbonatlösung löslich.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{17}H_{20}O_6$ (320,3) | Ber. C 63,73        | H 6,29       |
|                           | Gef. » 63,40, 63,86 | » 6,52, 6,56 |

Lacton aus III. 10 g Säure III werden mit 40 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die in der Kälte unlösliche Säure geht beim Erwärmen in Lösung. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Essigsäureanhydrid i. V. abdestilliert, wobei sich reichlich Kristalle abscheiden. Man versetzt mit etwas Äther, filtriert ab und wäscht mit Alkohol nach. Ausbeute an Rohprodukt 3,4 g. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 156—157°. Unlöslich in kalter Natriumcarbonatlösung und in kalter Natronlauge.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{17}H_{16}O_4$ (284,3) | Ber. C 71,46        | H 5,68       |
|                           | Gef. » 71,68, 71,76 | » 5,69, 5,85 |

### Aufspaltung des Lactons zur Säure III

1,42 g des Lactons werden in der Kälte in einer Lösung von 4 g KOH in 40 ccm Methanol gelöst. Das Lacton geht mit roter Farbe in Lösung. Dann wird noch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt; das überschüssige Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Dabei entsteht eine klare bräunlich gefärbte Lösung. Beim Versetzen mit verd. Schwefelsäure scheidet sich die Säure als braune ölige Masse ab. Man nimmt mit Äther auf, wobei die Säure zum Teil schon kristallin wird, läßt den größten Teil des Äthers verdunsten, filtriert ab und trocknet an der Luft. Ausbeute an Rohprodukt 1,2 g.



Umkristallisieren aus 10-proc. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle. Die Säure scheidet sich in schönen farblosen Kristallen ab. Schmp. 165—166° unter vorherigem Sintern. Mischschmp. mit der oben beschriebenen Säure (III) 165 bis 166° unter vorherigem Sintern. (Genau das gleiche Bild wie beim Schmelzen der beiden Säuren allein.)

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{17}H_{20}O_6$ (320,3) | Ber. C 63,73        | H 6,29       |
|                           | Gef. » 63,58, 63,56 | » 6,36, 6,30 |

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure-diäthylester (IV)

1,4 g Natrium werden in 50 ccm abs. Xylol granuliert. Das Xylol wird abgossen und durch 60 ccm abs. Toluol ersetzt. Das Ganze wird mit 10,5 g Malonsäure-diäthylester versetzt und im Ölbad 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 16 g 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1)<sup>19</sup> in 120 ccm abs. Toluol gegeben und weitere 5 Stunden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt; die wäßrige Schicht mit Äther ausgeschüttelt, beide Lösungen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Tierkohle gekocht und die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleibt eine braune dickflüssige Masse, die beim Kühlen mit Eis und Reiben mit dem Glasstab fest wird. Man versetzt mit 20 ccm eines Gemisches Äther/Petroläther (1:1) und filtriert ab. Rohausbeute 10,4 g.

Um das Rohprodukt zu reinigen, wird in Äther gelöst, mit Tierkohle gekocht, abfiltriert und das Filtrat mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation. Schmp. 66°.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{18}H_{22}O_6$ (334,3) | Ber. C 64,65        | H 6,63       |
|                           | Gef. » 64,71, 65,11 | » 6,73, 6,48 |

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure (V)

10 g Ester werden mit einer Lösung von 4,5 g KOH in 50 ccm Methanol versetzt und 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Die anfangs klare Flüssigkeit trübt sich allmählich und nach 20 Minuten beginnt die Ausscheidung des gebildeten Di-kaliumsalzes. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die freie Säure scheidet sich als weißer kristalliner Niederschlag ab. Ausbeute an Rohprodukt 4,5 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser. Schmp. 148°.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{14}H_{14}O_6$ (278,3) | Ber. C 60,43        | H 5,07       |
|                           | Gef. » 60,42, 60,70 | » 5,12, 5,16 |

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VI)

5 g der Säure V werden in einem weithalsigen Erlenmeyerkolben im Ölbad auf 175° bis zum Aufhören der CO<sub>2</sub>-Entwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Masse aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 171—172°. Ausbeute 3,5 g.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{13}H_{14}O_4$ (234,3) | Ber. C 66,60        | H 6,02       |
|                           | Gef. » 66,40, 66,74 | » 6,04, 5,94 |

[6-Oxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VII)

10 g obiger Säure werden mit 50 ccm Eisessig und 40 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelrot gefärbte erkaltete Flüssigkeit wird dann mit Natriumcarbonatlösung versetzt bis zum pH-Wert von etwa 5. Die Säure scheidet sich dabei schwach rosa gefärbt ab. Man saugt ab und trocknet. Rohausbeute 6,7 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 180 bis 181°.

|                           |                     |              |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| $C_{12}H_{12}O_4$ (220,2) | Ber. C 65,45        | H 5,49       |
|                           | Gef. » 65,51, 65,67 | » 5,50, 5,58 |



*[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-malonsäure-diäthylester (IX)*

In einem 250 cem-Schliffkolben, versehen mit Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr, werden zu 100 cem abs. Toluol und 5,8 g Kalium 45 g *[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VIII)* gegeben. Unter Selbsterwärmung und lebhafter Wasserstoffentwicklung schmilzt das Kalium. Bei Nachlassen der Reaktion erwärmt man langsam im Ölbad auf 130—135° und hält zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stunden auf dieser Temperatur. Die Kaliumverbindung scheidet sich dabei in fester Form ab. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches versetzt man nach und nach mit 70 g Methyljodid. Unter Erwärmen und Aufsieden setzt die Reaktion ein, wobei die grobkristalline Kaliumverbindung verschwindet und eine weiße Emulsion entsteht. Nach 5-stdg. Kochzeit (Ölbad 120—130°) und Erkalten des Reaktionsgemisches wurde mit 50 cem Wasser zersetzt. Die beiden Schichten werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> destilliert man den Rückstand, nach Abdampfen des Lösungsmittels, im Hochvakuum. Sdp. 152—153°/0,6—0,7. Ausbeute 41 g (87% d. Th.).

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> (308,4) | Ber. C 66,22 | H 7,85 |
|  | Gef. » 66,65 | » 7,69 |

*[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-malonsäure (X)*

Zu 15 g Ätzkali, gelöst in 20 cem Wasser, gibt man 19,2 g des obigen Esters, gelöst in 50 cem Methanol. Nach 24-stdg. Kochen unter Rückfluß läßt man abkühlen und destilliert das Methanol ab. Versetzt man nun mit Wasser und macht die gut gekühlte Lösung mit Salzsäure (1:1) sauer, dann scheidet sich die substituierte Malonsäure in schönen farblosen Kristallen ab. Nach dem Absaugen wäscht man mit Wasser und trocknet im Exsiccator. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Toluol 143°. Ausbeute 15,2 g (97% d. Th.).

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> (252,3) | Ber. C 61,89 | H 6,39 |
|  | Gef. » 62,12 | » 6,55 |

*α-Methyl-γ-(3-methoxy-phenyl)-buttersäure (XI)*

28 g der Säure X werden im Ölbad von 165—170° im Verlauf von 2 Stunden decarboxyliert. Anschließend destilliert man aus dem gleichen Kolben. Die Buttersäure geht als zähes Öl vom Sdp. 157,5°/0,7 über. Ausbeute 22,5 g (98% d. Th.).

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (208,3) | Ber. C 69,21 | H 7,75 |
|  | Gef. » 69,38 | » 7,70 |

*6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) (XII)*

Zu 10,4 g *α-Methyl-γ-(3-methoxy-phenyl)-buttersäure*, die sich in einem 300 cem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, befinden, gibt man 11,6 cem Zinntetrachlorid. Luftfeuchtigkeit muß dabei ausgeschlossen werden. Die sich erwärmende Mischung färbt sich tief orange und schließlich dunkelbraunrot. Man erwärmt im Ölbad auf 125° und hält das Reaktionsgemisch 1½ Stunden im Sieden. Man läßt etwas abkühlen, gießt aber noch warm in verd. Salzsäure. Das schön weinrote Öl trennt man ab und zieht die wäßrige Phase erschöpfend mit Benzol aus. Die mit dem Öl vereinigten Benzolzüge schüttelt man mit etwas wäßriger Kalilauge durch, um noch vorhandenes Ausgangsmaterial zu entfernen. Nach dem Abtrennen der Benzolschicht und Durchschütteln mit Wasser trocknet man dieselbe über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 130—132°/0,5. Ausbeute 8,9 g (99% d. Th.).

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> (190,2) | Ber. C 75,76 | H 7,42 |
|  | Gef. » 75,69 | » 7,36 |



*Oxim.* Eine Lösung von 2 g 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) in 20 ccm Pyridin wird mit 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid 4 Stunden im Wasserbad auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsprodukt in gut gekühlte verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Durch gutes Kühlen und Reiben mit dem Glasstab erhält man schließlich eine kristalline Abscheidung. Man filtriert und wäscht mit Wasser nach. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Chloroform erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 97,5°.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (205,3) Ber. N 6,83 Gef. N 6,64

#### 6-Oxy-2-methyl-tetralon-(1) (XIII)

9,5 g 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) werden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 100 ccm Bromwasserstoffsäure der Dichte 1,49 versetzt und 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Es entsteht eine dunkelrote Lösung. Durch Abkühlen und Kristallkeimbildung scheidet sich die Verbindung bereits schön kristallin ab. Durch Zugabe von Wasser wird die Abscheidung vervollständigt. Man saugt ab und trocknet. Ausbeute 7,8 g (89% d. Th.). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser-Methanol (3:1) erhält man schöne farblose Blättchen vom Schmp. 160°.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (176,2) Ber. C 74,97 H 6,87  
Gef. » 74,97 » 7,00

#### 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV)

Die Darstellung geschieht im wesentlichen nach der Vorschrift von A. Goertz<sup>11)</sup>. Aus 35,0 g 6-Methoxy-tetralon-(1), 55 g Bromessigester und 17,5 g Zinkspänen werden durch Reformatzky-Reaktion und anschließender Dehydratisierung mit Acetylchlorid, 29 g eines Estergemisches erhalten, das die beiden möglichen, durch Wasserabspaltung entstandenen, ungesättigten Ester enthält. Dieses Gemisch übergießt man mit 130 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge und erhitzt auf dem Wasserbad 4 Stunden unter Rückfluß. Anschließend destilliert man den größten Teil des Methanols ab, nimmt das zurückgebliebene Kaliumsalz in 150 ccm Wasser auf und filtriert. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man ein Gemisch der beiden isomeren Säuren vom Schmp. 76 bis 77° und 182—183°, welches meist als ein dunkel gefärbtes Öl anfällt. Die Kristallisation und Trennung der beiden Säuren bereitet meist Schwierigkeiten. Bei folgender Arbeitsweise gelingt es, die Kristallisation und Trennung gut durchzuführen.

a) Von dem beim Ansäuern des Verseifungsversuches anfallenden Öl gießt man die sauer reagierende wäßrige Phase ab und spült zweimal mit Wasser nach. Die zurückgebliebene Schmiere übergießt man mit Benzol und bringt sie durch Verreiben mit einem Glasstab in Lösung. In einem Scheidetrichter trennt man die benzolische Lösung von einem geringen Anteil wäßriger Phase ab, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt sie bei leichtem Vakuum bei nicht mehr als 50° ein. Die eingeeengte Benzollösung versetzt man mit so viel Petroläther, daß sich eine auftretende Trübung eben noch auflöst. Nach einigem Stehen (evtl. Animpfen) kristallisiert die 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) in großen Kristallen aus. Im Laufe eines Arbeitstages gibt man laufend etwas Petroläther zu, wobei sich die abgeschiedenen Kristalle vermehren. Man saugt nach Stehen über Nacht von den Kristallen ab, engt die Mutterlauge etwas ein und überläßt sie der weiteren Kristallisation. Durch eine dritte Wiederholung dieser Operation wird eine weitere Menge der Säure XIV erhalten. Gesamtausbeute 10 g. Schmp. 75—76°.

Das so erhaltene Rohprodukt löst man in nicht zu wenig Benzol und gibt in der Wärme so viel Petroläther zu, bis eine ölige Emulsion eben noch verschwindet. Ein Animpfen ist meist nicht nötig. Die Verbindung kristallisiert in großen



Kristallbüscheln aus. Sie wird abgesaugt, einmal kurz mit Benzol-Petroläther (1:1) gewaschen und dann getrocknet. Schmp. 76—77°. Die Säure XIV ist in Äther sehr gut löslich.

Bei der soeben beschriebenen Aufarbeitung gelingt die Isolierung der isomeren 6-Methoxy-tetraäthylen-(1)-essigsäure, die neben der Säure XIV nur in kleiner Menge vorliegt, nicht. Nach folgendem Verfahren kann man sie von der Säure XIV abtrennen.

b) Das beim Ansäuern des Verseifungsversuches anfallende Öl wird in Äther gelöst, die ätherische Lösung im Scheidetrichter von einer geringen wäßrigen Schicht abgetrennt und dann mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei  $< 50^\circ$  nimmt man das zurückgebliebene dunkle Öl in wenig Methanol auf, tropft zu dieser Lösung unter Eiskühlung so lange Wasser zu, bis eine ölige Trübung auftritt und bringt diese durch einige Tropfen Aceton eben wieder in Lösung. Wenn man dabei unter Eiskühlung mit einem Glasstab kratzt, tritt die Kristallisation rasch ein. Durch einige Tropfen Wasser kann sie vervollständigt werden. Man läßt eine Stunde stehen, saugt die körnigen Kristalle ab, wäscht auf der Nutsche kurz mit Methanol-Wasser (1:1) nach und saugt trocken. Dieses rötlich gefärbte Rohprodukt hat den Schmp. 178—180°. Ausbeute 1,2 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (10:1) unter Tierkohlezusatz und nochmaligem Umkristallisieren aus Ligroin-Toluol (10:1) unter Tierkohlezusatz schmilzt die Verbindung zwischen 182—183° unter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung, in Übereinstimmung mit A. Goertz<sup>11)</sup>. Die Säure ist in Äther unlöslich.

Aus den Mutterlaugen kann man jetzt nach dem Verfahren a) die Säure XIV gewinnen.

*Methylester* (XV). 14,0 g der Säure XIV vom Schmp. 76—77° werden spatelweise in eine aus 18 g Nitroso-methylharnstoff bereitete Diazomethanlösung eingetragen. Die Veresterung erfolgt unter intensiver Stickstoffentwicklung sofort. Nach Abdampfen des Äthers wird der ölige Rückstand i. V. destilliert. Bei 1,0 mm geht die Verbindung zwischen 175—180° als ein schwach gelbliches Öl über. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

|  |                     |              |
|--|---------------------|--------------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232,3) | Ber. C 72,76        | H 6,94       |
|  | Gef. » 72,17, 72,45 | » 6,67, 6,97 |

### $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI)

In einen mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr versehenen 500 ccm-Dreihalskolben werden 150 ccm abs. Äther und 2,78 g Lithium-aluminiumhydrid gebracht und 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nachdem man den Reaktionskolben mit Eis-Kochsalz gekühlt hat, tropft man die Lösung von 15,7 g XV in 50 ccm abs. Äther langsam unter Rühren zu. Anschließend rührt man unter weiterer Kühlung noch 1 Stunde und läßt dann vorsichtig 15 ccm Essigsäureäthylester zur Zerstörung überschüssigen Lithium-aluminiumhydrids zutropfen. Nachfolgend tropft man langsam 35 ccm gesättigter Ammonchloridlösung zu, wobei sich der gebildete Hydroxydschlamm klar vom Äther trennt. Die ätherische Schicht wird über ein Filter abdekantiert, die zurückbleibende schlammige Masse 3—4 mal mit je 30 ccm Äther nachgewaschen und die vereinigten Ätherextrakte auf dem Wasserbad eingedampft. Die Vakuumdestillation ergibt bei geringem Vor- und Nachlauf ein gelbliches Öl, das zwischen 163—164°<sub>1,0—1,2</sub> überdestilliert. Ausbeute 12,3 g (90% d. Th.).

Nach einigem Stehen beginnt das Öl zu einer farblosen kristallinen Substanz zu erstarren, die bei etwa 35° unscharf schmilzt. Die Verbindung entfärbt Kaliumpermanganat in Eisessig, sowie Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort.

|  |                     |              |
|--|---------------------|--------------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204,3) | Ber. C 76,41        | H 7,89       |
|  | Gef. » 76,22, 76,87 | » 7,77, 7,80 |



3,5-Dinitrobenzoat von XVI. 0,51 g des Alkohols XVI und 0,68 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid werden in einem geräumigen Reagensglas in 25 ccm abs. Benzol gelöst, wobei sofort eine blutrote Färbung auftritt. Unter Eiskühlung werden dann 10 ccm wasserfreies Pyridin zugegeben, 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und zum Schluß noch 5 Min. auf 60—70° erwärmt. Nach Abkühlen wird im Scheidetrichter einmal mit 50 ccm Wasser, fünfmal mit verd. Salzsäure und fünfmal mit verd. Natronlauge gewaschen. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird die benzolische Schicht eingedampft, wobei das 3,5-Dinitrobenzoat sich als braungelbe Kristallmasse abscheidet. Die Verbindung läßt sich aus Benzol-Petroläther und aus Ligroin umkristallisieren, am besten jedoch aus Aceton, dem man wenig Wasser zugesetzt hat. Sie kristallisiert in eigelben Nadelchen, die man mit wenig Aceton-Wasser (10:1) wäscht und nach dem Trockensaugen bei 100° und 0,5 mm 1 Stunde lang trocknet. Schmp. 140°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2$  (398,4) Ber. N 7,03 Gef. N 6,80

### 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII)

Das bei der Reformatzky-Reaktion aus 70 g 6-Methoxy-tetralon-(1) erhaltene Gemisch von [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigsäure-äthylester und den daraus durch Wasserabspaltung entstandenen beiden ungesättigten Estern (58,0 g) wird in einem Rundkolben mit eingeschlifffem Steigrohr mit 7,5 g Schwefel vermischt und in einem Ölbad auf 200—210° erhitzt. Nach Einsetzen der kräftigen  $\text{H}_2\text{S}$ -Entwicklung hält man noch 1½ Stunden lang auf dieser Temperatur und erhöht sie dann noch auf 230—240° ½ Stunde lang. Nach Beendigung der  $\text{H}_2\text{S}$ -Entwicklung läßt man abkühlen, versetzt den rotbraunen Kolbeninhalt mit 80 ccm Methanol und läßt 30 Min. stehen. Dabei kristallisiert Schwefel aus. Man saugt davon ab, gibt zu dieser Methanollösung weitere 80 ccm Methanol und versetzt das Ganze mit der Lösung von 39 g KOH in 60 ccm Wasser. Nach Einbringen eines Siedestabes wird jetzt 2 Stunden unter Rückfluß auf einem Wasserbad gekocht. Anschließend destilliert man den größten Teil des Methanols ab, wobei man wegen des lästigen Stoßens einen geräumigen Rundkolben benützt. Den zurückbleibenden Brei löst man in 800 ccm Wasser, filtriert von Ungelöstem ab und säuert die alkalische Lösung, unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren, mit halbkonzentrierter Salzsäure langsam an. Von der zum Teil schmierig ausfallenden Säure XVIII dekantiert man die überstehende Flüssigkeit ab und löst die Schmierer im Becherglas mit gesättigter Sodalösung. Diese Lösung wird sodann dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nun bringt man in ein 2 l-Becherglas 130 ccm konz. Salzsäure, 200 ccm Wasser und etwa 100 g Eis und kühlt von außen mit Eis-Kochsalzmischung. Unter ständigem Rühren gießt man dann langsam obige Sodalösung ein. Dabei wartet man jedesmal ab, bis die Säure XVIII kristallin geworden ist. Es wird gut abgesehen und die feinkristalline, stark wasserhaltige Masse im Trockenschrank bei 100—110° getrocknet. Man erhält auf diese Weise ein feinpulvriges und noch schwachgefärbtes Produkt, das in diesem Zustand weiterverarbeitet werden kann. Ausbeute 48 g.

Beim Umkristallisieren obigen Produktes aus Ligroin (Sdp. 150°) erhält man die Säure XVIII in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 155°, in Übereinstimmung mit G. Haberland<sup>12)</sup>.

### $\beta$ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XIX)

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen und gegen Luftfeuchtigkeit geschützten Dreihalskolben von 1 l Inhalt werden 7,0 g Lithium-aluminiumhydrid mit 450 ccm abs. Äther 5 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend läßt man aus dem Tropftrichter die Lösung von 37,0 g 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII) in 200 ccm trockenem Dioxan so



zutropfen, daß der Äther ständig im Sieden bleibt. Anschließend erhitzt man auf dem Wasserbad noch 45 Min. lang zum gelinden Sieden. Unter Eiskühlung tropft man dann vorsichtig 30 ccm Wasser zu und dann unter weiterem Rühren die eiskalte Mischung von 50 ccm konz. Schwefelsäure mit 200 ccm Wasser. Dabei erfolgt Lösung des Hydroxydschlammes. Man trennt die wäßrige Schicht im Scheidetrichter ab, wäscht die Ätherlösung zweimal mit Sodalösung, äthert die wäßrigen Schichten zweimal aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Den Äther destilliert man ab und unterwirft den verbleibenden Rückstand der Vakuumdestillation. Bei geringem Vor- und Nachlauf destilliert die Verbindung zwischen 152—156°/0,05 als eine schwach gelbliche ölige Flüssigkeit über. Ausbeute 31,7 g (90% d. Th.).

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202,2) | Ber. C 77,20 | H 6,98 |
|  | Gef. » 77,05 | » 7,22 |

**3,5-Dinitrobenzoat.** Etwa  $\frac{1}{2}$  g des Alkohols XIX wird in einem kleinen Reagensglas mit einem geringen Überschuß an 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und wenig Pyridin versetzt und 1 Min. lang auf 100° erwärmt. Beim Abkühlen kristallisiert das Benzoat bereits aus. Man saugt ab, wäscht auf der Nutsche öfters mit verd. Salzsäure, dann mit verd. Natronlauge und zuletzt mit viel Wasser aus und saugt trocken. Man kristallisiert aus Toluol unter Tierkohlezusatz um, wobei man körnige Kristalle von braunroter Farbe erhält, die man 1 Stunde bei 100° und 0,05 mm trocknet. Die Kristalle schmelzen bei 172—173° unscharf und werden daher wieder in der Wärme in wenig Dioxan gelöst. Zu dieser heißen Lösung tropft man langsam Benzol zu. Oft schon in der Wärme bilden sich lange Kristallfäden von hellgelber Farbe. Nach Absaugen und einstündigem Trocknen bei 0,01 mm liegt der Schmp. bei 175—177°, in Übereinstimmung mit J. W. Cook und Mitarbeiter<sup>13)</sup>.

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_2$ (396,3) | Ber. C 60,61 | H 4,07 |
|  | Gef. » 60,82 | » 4,29 |

[Nachtrag vom 25. Januar 1952. Inzwischen haben wir gefunden, daß auch die freie 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) selbst mit Lithium-aluminiumhydrid zum  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) reduziert werden kann.

4,86 g Lithium-aluminiumhydrid werden in 200 ccm abs. Äther suspendiert; dazu läßt man unter Rühren bei einer Innentemperatur von —5° bis —10° langsam die Lösung von 24,8 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) in 170 ccm abs. Äther zutropfen. Anschließend rührt man den zusammengeballten Kolbeninhalt noch 1 Stunde bei 0°, läßt dann unter weiterer Kühlung langsam 20 ccm Essigester zutropfen und hernach 70 ccm gesättigte Ammonchloridlösung. Man trennt die ätherische Schicht ab, äthert die wäßrige Phase mehrmals nach und dampft die vereinigten Ätherlösungen nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ein. Bei geringem Vor- und Nachlauf destilliert der  $\beta$ -[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol bei 152—153°/0,1 als ein schwach gelbliches Öl über. Ausbeute 18,0 g (78% d. Th.). Nach einiger Zeit erstarrt das Öl zu einer farblosen Kristallmasse, die bei Handwärme schmilzt und schlecht umzukristallisieren ist.

|  |              |        |
|--|--------------|--------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204,3) | Ber. C 76,41 | H 7,89 |
|  | Gef. » 76,06 | » 8,03 |

Das 3,5-Dinitrobenzoat, wie oben hergestellt, schmilzt bei 140—141° und zeigt keine Depression mit dem 3,5-Dinitrobenzoat des Alkohols, der durch Reduktion des Esters (XV) erhalten wird.



# Das Verhalten einiger S-Acyl-aminomercaptane

Von Theodor Wieland und Ekkehart Bokelmann

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1951)

Das von F. Lynen in der Natur aufgefundene Prinzip der energiereich gebundenen „aktivierten“ Essigsäure<sup>1)</sup>, die sich als S-Acetylderivat des Coenzym A erwiesen hat, konnte in unserem Laboratorium erfolgreich auf Carbobenzoxy-aminosäuren<sup>2)</sup> und Aminosäuren<sup>3)</sup> übertragen werden, die sich durch Bindung an Thiophenol in energiereiche Ausgangsstoffe für Amid- und Peptid-Synthesen überführen ließen. Im Bestreben zellverwandtere Modellsubstanzen für eine vermutete Beteiligung einer Sulphydrylverbindung bei der biologischen Peptid-Synthese zu gewinnen, haben wir nun versucht, S-Amino-acyl-Verbindungen des als Baustein des Coenzym A erkannten Cysteamins (Thioaethanolamin, I) und seines N-Dimethylderivats (II) darzustellen, um ihre Stabilität in wäßriger Lösung kennenzulernen. Wir haben zu diesem Zweck die S-Acylierungsmethode mit Säurechloriden angewendet und sie, bevor wir Aminosäurechloride zum Umsatz brachten, am Cysteamin zunächst mit Acetylchlorid ausprobiert.



## S-Acylverbindungen des Cysteamins (I)

Zu deren Synthese sollte die Aminogruppe nicht substituiert werden, sie mußte aber trotzdem vor dem Angriff durch das Säurechlorid geschützt sein. Diese Aufgabe war recht einfach zu lösen, da sich zeigte, daß das trockene Hydrochlorid von I beim kurzen Erwärmen mit überschüssigem Acetylchlorid unter kräftiger HCl-Entwicklung nahezu quantitativ in das gewünschte S-Acetylcysteaminhydrochlorid (III) überging. Die Verwendung von Essigsäureanhydrid liefert III nur in geringer Ausbeute, während die Hauptmenge in eine in Alkohol leicht lösliche Substanz übergeht. Wir vermuten, daß sich dabei ein Salz des schon von Gabriel<sup>4)</sup> beschriebenen 2-Methylthiazolins (VI) bildet, dessen Hydrochlorid wir nach der Einwirkung von Acetylchlorid auf N-Acetylcysteamin

<sup>1)</sup> F. Lynen und E. Reichert, *Ang. Ch.* **63**, 47 (1951); F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff, *A.* **574**, 1 (1951).

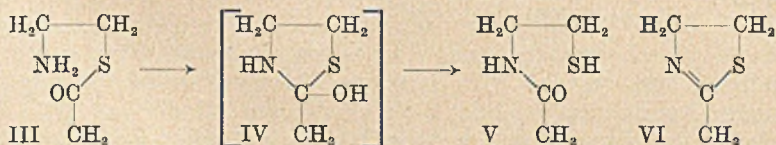
<sup>2)</sup> Th. Wieland, W. Schäfer und E. Bokelmann, *A.* **573**, 99 (1951).

<sup>3)</sup> Th. Wieland und W. Schäfer, *Ang. Ch.* **63**, 146 (1951).

<sup>4)</sup> *Ber.* **24**, 1117 (1891).



isolieren konnten. Verbindung III verbraucht in saurer, frisch hergestellter wäßriger Lösung kein Jod und ist in 2*n*-HCl stabil. Die wäßrige Lösung vom  $p_H$  4 zeigt hingegen nach einigen Minuten deutlichen Jodverbrauch und somit Acetylabspaltung und mit Nitroprussidnatrium nach Zusatz von schwachem Alkali eine praktisch momentane Farbreaktion. Darin unterscheidet sie sich von S-Acetyl-CoA und seinen von Lynen<sup>5)</sup> untersuchten Modellsubstanzen, S-Acetyl- $\beta$ -mercaptopropionsäureester und N, S-Diacetyl-cysteamin<sup>6)</sup>, die in Gegenwart von  $NH_4OH$  eine verzögerte Nitroprussidreaktion zeigen, wobei das allmähliche Auftreten der Farbe von der relativ kleinen Hydrolyse- oder Aminolyse-Geschwindigkeit herrührt. Es hat sich nun gezeigt, daß die Hydrolyse des S-Acetyl-cysteamins in schwach alkalischer Lösung nicht unter Freiwerden von Acetat verläuft, sondern als Aminolyse durch die Aminogruppe des Cysteamins zu formulieren ist. In solchen Spaltungsansätzen konnte nämlich eindeutig durch Papierchromatographie N-Acetyl-cysteamin (V) nachgewiesen werden, wogegen vom Cysteamin, das als Hydrolyseprodukt zu erwarten wäre, keine Spur gebildet worden war. Die außerordentlich erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber einer bimolekularen aminolytischen Spaltung, z. B. der von N, S-Diacetyl-cysteamin in alkalischer Lösung, in Gegenwart eines großen Überschusses an Ammoniak, zwingt zur Vorstellung, daß es sich bei der hier beobachteten Reaktion um eine intramolekulare Abwanderung des Acetylrestes aus seiner energiereichen S-Bindung an die Aminogruppe derselben Molekel handelt, eine Reaktion, die durch die räumlich günstige Lage der Donator- zur Acceptorgruppe hervorgerufen wird.



Auch in saurer Lösung läßt sich das Freiwerden der SH-Gruppe, und zwar jodometrisch feststellen. Daß auch hier Entacetylierung des Schwefels vor sich geht, zeigt sich schon beim Versuch, die Verbindung papierchromatographisch zu charakterisieren. In den Chromatogrammen ließ sich nämlich, auch bei Verwendung von sauren Lösungsmitteln, keine S-Acetylverbindung feststellen. Wir haben die Abspaltung des S-Acetylrestes bei verschiedenen  $p_H$ -Werten kinetisch verfolgt und gefunden, daß in *n*-HCl in einer Stunde bei 15° nur 2,5% der eingesetzten S-Acetylverbindung als Mercaptan mit Jod titrierbar waren. Bei  $p_H$  4 waren nach dieser Zeit allerdings

<sup>5)</sup> A. 574, 33 (1951).

<sup>6)</sup> R. Kuhn und G. Quadbeck, Ber. 84, 844 (1951).



bereits 47% gespalten und bei  $p_H$  5 war die Spaltung schon nach 50 Minuten vollständig (Fig. 1).

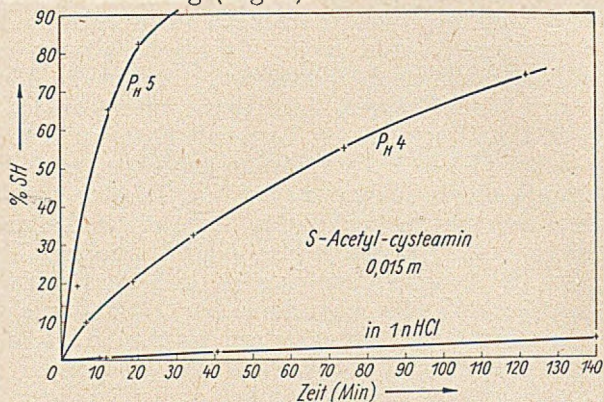
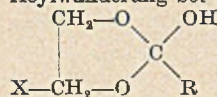


Fig. 1. Acetylspaltung vom Schwefel des Cysteamins in 0,015 m-Lösung bei 15° bei verschiedenem  $p_H$ .

Auch in saurem Medium handelt es sich in erster Linie um eine Umacetylierungsreaktion, da als Hauptprodukt papierchromatographisch ebenfalls N-Acetyl-cysteamin nachgewiesen werden konnte. Die genaue Messung der Kinetik bei verschiedenen konzentrierten Ansätzen erlaubt den Schluß, daß auch hier die Acetylierung der Aminogruppe intramolekular besorgt wird. Auch beim Erhitzen des trockenen Hydrochlorids auf 160° beobachtet man das Entweichen von HCl-Gas, wobei gleichzeitig SH-Gruppen freierwerden.

Über den Mechanismus der intramolekularen Acylwanderung wird man sich etwa folgende Vorstellung machen dürfen: Durch Reaktion der  $-S-CO-CH_3$ -Gruppe mit der räumlich günstig gelegenen Aminogruppe bildet sich ein Thiazolidinderivat (IV) als Zwischenprodukt aus, das rasch in das energieärmere Endprodukt V übergeht\*). In stark saurer Lösung, wo die Konzentration an freier Aminogruppe minimal ist, da fast aller Stickstoff als Ammoniumion vorliegt, muß die Geschwindigkeit der Umlagerung klein sein, womit unsere Beobachtungen übereinstimmen. Bei Verringerung der Wasserstoffionenkonzentration nimmt die der freien Aminogruppen zu, was in einer erhöhten Umlagerungsgeschwindigkeit seinen Ausdruck findet. Man beobachtet hierbei dieselben Verhält-

\*) Vgl. dazu den von E. Fischer (Ber. 53, 1624 (1920)) als Zwischenprodukt der Acylwanderung bei Glykolen formulierten Glykol-oxymethylen-aether



dessen Existenz beim Trichloracetylglykol H. Meerwein und H. Sönke (Ber. 64, 2375 (1931)) bewiesen haben.



nisse, wie bei der von Ratner und Clarke<sup>7)</sup> studierten Bildung der Thiazolidin-4-carbonsäure aus Cystein und Formaldehyd, bei der eine S-Methylolverbindung, ebenfalls schon in saurer Lösung, intramolekular mit der Aminogruppe derselben Molekel unter Ringschluß reagiert. Dabei wurde ebenfalls eine starke  $p_H$ -Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt und bei  $p_H$  4 eine unserer vergleichbare Halbwertszeit beobachtet.

Um zu beweisen, daß die Acetylübertragung beim S-Acetylcysteamin tatsächlich intramolekular abläuft, haben wir die Reaktionsgeschwindigkeit bei ein und demselben  $p_H$  in verschiedenen konzentrierten Lösungen verfolgt. Dabei war zu erwarten, daß die Halbwertszeiten von der Konzentration unabhängig seien, während bei der nicht von vornherein ausgeschlossenen Möglichkeit einer Acetylierung zwischen zwei Molekülen mit fallender Konzentration eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit hätte eintreten müssen. Zu unserer Überraschung stellte sich heraus, daß sowohl bei  $p_H$  4 als auch bei  $p_H$  5 in verdünnter Lösung die Umacetylierung rascher erfolgte als bei höheren Konzentrationen. Hier findet man, wie in allen untersuchten Ansätzen, zunächst einen monomolekularen Charakter, der auf den formulierten Mechanismus schließen läßt, im weiteren Verlauf wird aber eine Überlagerung durch eine zweite Reaktion deutlich, die anscheinend im konzentrierten Ansatz sich stärker bemerkbar macht und bimolekularer Natur sein muß (Fig. 2 Kurve C). Eine Aufklärung dieser Reaktion

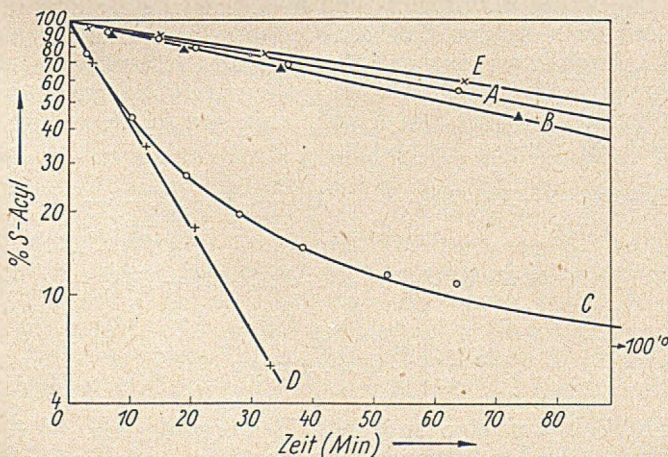


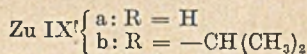
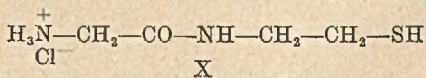
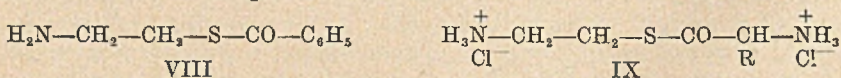
Fig. 2. Logarithmische Darstellung des Freiwerdens von SH-Gruppen bei 15°. A = III bei  $p_H$  4 in 0,15 m-, B in 0,015 m-Lösung. C = III bei  $p_H$  5 in 0,15 m-, D in 0,015 m-Lösung. E = VIII bei  $p_H$  5 in 0,15 m-Lösung.

<sup>7)</sup> Am. Soc. 59, 200 (1937).



gab uns die papierchromatographische Analyse eines solchen Ansatzes. Es wurden nämlich neben dem Flecken des als Umlagerungsprodukt erwarteten N-Acetylcysteamins die Flecken des Cysteamins (I) und des N,S-Diacetylcysteamins (VII)  $\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CO-CH}_3$  gefunden. Dieses wird nach dem Besprühen mit Nitroprussid-Na-Lösung nach dem Einbringen des Papiers in eine Ammoniak-atmosphäre erst im Verlauf einiger Minuten deutlich sichtbar (verzögerte Nitroprussidreaktion). Es findet also in saurer Lösung des S-Acetylcysteamins nicht nur eine intramolekulare Umlagerung der Acetylgruppe vom Schwefel zum Stickstoff statt, sondern daneben auch eine Übertragung des Acetylrestes vom Schwefel einer S-Acetylcysteaminmolekel auf die SH-Gruppe von N-Acetylcysteamin, das sich im Reaktionsansatz gebildet hat. Da hierbei mit Jod titrierbare SH-Gruppen im gleichen Maß verschwinden wie entstehen, erscheint die Reaktion in konzentrierter Lösung, wo diese bimolekulare Reaktion stärker hervortritt, gehemmt. In schwach saurer Lösung wird auch Hydroxylamin durch III zu Acet-hydroxamsäure acetyliert, die sich in bekannter Weise durch ihren roten Eisenkomplex nachweisen läßt.

Es wurde nun auch das Verhalten des S-Benzoylcysteaminhydrochlorids (VIII) untersucht, dessen Darstellung auf ähnlich einfache Weise wie die von III, nämlich durch kurzes Erhitzen von Cysteamin-hydrochlorid mit einem Überschuß von Benzoylchlorid gelang. Die Verbindung lagert sich in saurer Lösung etwa 10-mal langsamer zum N-Acylprodukt um als das S-Acetylanaloge (s. Fig. 2 Kurve E). Auch in alkalischer Lösung ist die Umlagerung noch eben wahrnehmbar, wenn man bei 0° in Gegenwart von Nitroprussid-Na mit Ammoniak versetzt. Dabei sieht man das Auftreten der Farbe im Verlauf von einigen Sekunden.



Im Hinblick auf eine mögliche Beteiligung von Sulfhydrylverbindungen bei der Biogenese von Peptiden haben wir weiterhin auch die Synthese von S-Aminoacyl-Derivaten des Cysteamins in Angriff genommen. Wir fanden, daß man solche Verbindungen aus dem Hydrochlorid des Cysteamins und Aminosäurechlorid-chlorhydraten erhält, wenn man eine innig verriebene Mischung aus dem



Mercaptan und einem kleinen Überschuß des Säurechlorids in einer Reibschale im Trockenschrank zur Schmelze bringt und diese von Zeit zu Zeit mit dem Pistill gut verknetet. Nach etwa 30 Minuten hört die Entwicklung von HCl auf und die Schmelze wird glasartig. Man erhält daraus die S-Aminoacyl-cysteamin-dihydrochloride mit guter Ausbeute in gut kristallisierter Form. Diese neue Verbindungsklasse zeichnet sich durch besonders rasche intramolekulare Umlagerung zu den entsprechenden N-Aminoacylverbindungen (Aminosäure-cysteamiden) aus. Beim S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid (IX a) ist die Umlagerung in 0,015 m-Lösung bei  $p_H$  5 und 15<sup>0</sup> bereits nach 2 Minuten vollständig erfolgt. Mit Hilfe der Papierchromatographie konnte als überwiegendes Reaktionsprodukt N-Glycyl-cysteamin (X) nachgewiesen werden. Die präparative Aufarbeitung eines Ansatzes, der mit 1 Mol NaOH umgelagert war, ergab das erwartete N-Glycylcysteamin-hydrochlorid vom Schmp. 117<sup>0</sup> in einer Ausbeute von 85%. S-Valylcysteamin-dihydrochlorid (IX b) zeigt ein ähnliches Verhalten.

#### Derivate des N-Dimethylcysteamins (II)

N-Dimethylcysteamin-hydrochlorid wurde von Herrn H. Hornig in unserem Laboratorium durch reduzierende Oxymethylierung (Eschweiler-Clarke-Modifikation der Leuckart-Reaktion<sup>8)</sup>) aus dem Cystamin in einer Ausbeute von 35% dargestellt. S-Acetyl- und S-Benzoyl-dimethylcysteamin-hydrochlorid sind bereits vor 13 Jahren von amerikanischen Autoren<sup>9)</sup> aus dem Mercaptan mit Hilfe der entsprechenden Säurechloride erhalten worden.

Wir haben diese Verbindungen auf ähnliche Weise bereitet und ihre Stabilität in wäßriger Lösung bei verschiedenem  $p_H$  untersucht. Wie beim Fehlen einer intramolekularen Acceptorgruppe zu erwarten ist, findet in saurer Lösung keine nennenswerte Spaltung statt. Auch im Alkalischen verläuft diese recht langsam. Bei  $p_H$  7,8 sind beim Acetylderivat (XIa) nach 60 Minuten erst 17%, bei  $p_H$  9,9 nach 60 Minuten 57% der SH-Gruppe freigeworden (s. Fig. 3). Bei Gegenwart von Aminen verläuft die alkalische Spaltung mit viel größerer Geschwindigkeit. So wird sie durch Zusatz von 5 Mol Glycin auf 1 Mol S-Acetylverbindung allerdings erst bei  $p_H$  9,5 fast verfünffacht, wie ebenfalls aus Fig. 3 zu ersehen ist. Die bei dieser Aminolyse gebildete Acetursäure haben wir nicht direkt nachgewiesen.

S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin (XIb) zeigt selbst in sodaalkalischer Lösung nach 12 Stunden keine Hydrolyse. Setzt man

<sup>8)</sup> Eschweiler, Ber. 38, 880 (1905); Clarke, Gillespie und Weisshaus, Am. Soc. 55, 4571 (1933).

<sup>9)</sup> R. R. Renshaw und Mitarb., Am. Soc. 60, 1765 (1938).



hingegen Ammoniak zu, so kann man die Nitroprussidreaktion deutlich nach einigen Minuten beobachten. Es besteht also ein bedeutender Unterschied in der Geschwindigkeit von Hydrolyse und Aminolyse, der sich auch mit Aminosäuren als Benzoylacceptor zeigen läßt. Während eine wäßrige Lösung des S-Benzol-dimethyl-cysteamin-hydrochlorids mit Nitroprussid-Na in Gegenwart von

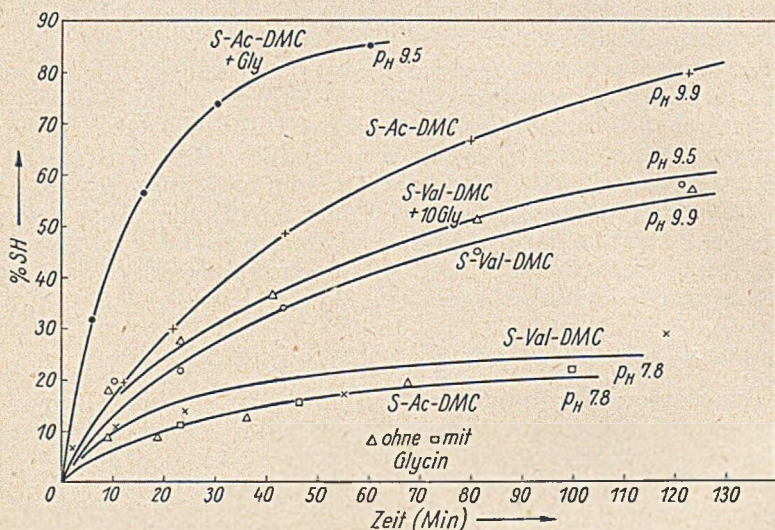
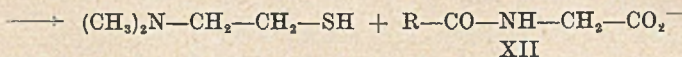
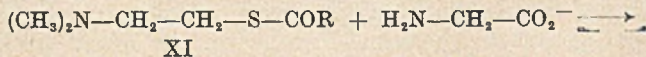


Fig. 3.

Alkalische Spaltung von S-Acyl-dimethyl-cysteaminen mit und ohne Glycin-zusatz.

wenig N-Äthylpiperidin keine Farbreaktion erkennen läßt, tritt eine solche beim Zusatz von wenig Glycin in einigen Minuten deutlich hervor. Die hierbei entstandene Hippursäure (XII b) ließ sich im Papierchromatogramm durch Vergleich mit einer authentischen Probe eindeutig nachweisen, so daß hier eine Modellreaktion vorliegt für die von Chantrenne<sup>10)</sup> wahrscheinlich gemachte aktive Benzoesäure, wohl einem S-Benzoylderivat des CoA<sup>1)</sup>, welches die biologische Synthese dieses Stoffwechselprodukts vermittelt.

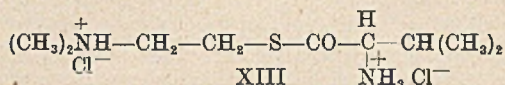


- a: R = CH<sub>3</sub>,  
b: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

<sup>10)</sup> J. biol. Chem. 189, 227 (1951).



Wie beim Cysteamin-hydrochlorid läßt sich auch beim Dimethylcysteamin-hydrochlorid die Sulfhydrylgruppe mit Aminosäurechloriden acylieren. Das durch Zusammenschmelzen mit d,l-Valinchlorid-chlorhydrat von uns erhaltene S-Valyl-dimethylcysteamin-dihydrochlorid (XIII) wird bei  $p_H$  5 ebenso langsam hydrolysiert wie das entsprechende Acetylprodukt (etwa 1% in einer Stunde). Bei  $p_H$  9,9 verläuft die Spaltung einer 0,015 m-Lösung langsamer als beim Acetylderivat; trotz des Vorliegens freier Aminogruppen, allerdings in kleiner Konzentration, beobachtet man also hier keine Aminolyse. Aber auch in Gegenwart eines 10-fachen Glycinüberschusses findet man dabei nicht die erwartete Beschleunigung der Reaktion, die auf die Bildung eines Dipeptides (Valyl-glycin) hingedeutet hätte. Die Papierchromatographie lieferte die direkte Bestätigung dieses negativen Befundes, denn es trat im Chromatogramm dieses Reaktionsansatzes neben den Flecken des Glycins und Valins kein dritter Ninhydrin-positiver Flecken in Erscheinung. Mit der Untersuchung dieses unerwarteten Verhaltens sind wir noch beschäftigt.



### Beschreibung der Versuche

#### *Cysteamin-hydrochlorid* (Mercapto-äthanolamin-hydrochlorid) (I)

Frisch destilliertes Cysteamin<sup>11)</sup> wird in der berechneten Menge 2n-HCl gelöst, die Lösung i. V. unter Stickstoff zum Sirup eingedampft und dieser mit Tetrahydrofuran durchgerührt. Es bildet sich ein Kristallbrei, der mehrfach mit wasserfreiem Tetrahydrofuran gewaschen wird. Ausbeute 96%. Schmp. 68° \*). Für das von Gabriel<sup>12)</sup> auf anderem Wege hergestellte Salz wird ein Schmp. von 70° angegeben.

#### *S-Acetylcysteamin-hydrochlorid* (III)

3,5 g Cysteamin-hydrochlorid werden in 5 ccm Acetylchlorid aufgeschlämmt und unter Rühren auf 50° erwärmt. Nach 5 Min. beginnt Salzsäure zu entweichen und das Ganze zu erstarren. Die Masse wird mit weiteren 5 ccm Acetylchlorid durchgerieben und erwärmt bis fast alles überschüssige Acetylchlorid verdampft ist. Mit trockenem Äther durchreiben und mehrmals mit trockenem Äther auf der Zentrifuge waschen. Zum Umkristallisieren wird in etwa 50 ccm trockenem Dimethylformamid mit 5 Tropfen konz. HCl gelöst und mit 10 ccm trockenem Äther sehr langsam ausgefällt. Verfilzte Nadeln, leicht löslich in Alkohol. Schmp. 137° unter HCl-Abgabe. Ausbeute 4,3 g (90% d. Th.).

|   |              |        |        |          |         |
|---|--------------|--------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ONS} \cdot \text{HCl}$ (155,65) | Ber. C 30,86 | H 6,48 | N 9,00 | Cl 22,78 | S 20,60 |
|   | Gef. » 31,09 | » 6,46 | » 9,01 | » 22,46  | » 21,04 |

\*) Sämtliche von uns bestimmten Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>11)</sup> H. Bestian, A. 566, 210 (1950).

<sup>12)</sup> S. Gabriel, Ber. 22, 1139 (1889).



### Bildung von S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid aus Cysteamin-hydrochlorid und Essigsäureanhydrid

Beim schwachen Erwärmen von Cysteamin-hydrochlorid in einem kleinen Überschuß Essigsäureanhydrid erfolgte kein erkennbarer Umsatz. Bei 100° färbte sich die Lösung nach 5 Min. goldgelb. Nach dem Erkalten fielen weiße Kristalle aus. Sie wurden vom gelben Öl abgepreßt und mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen. Durch Analyse und Schmp. wurden sie als S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid identifiziert. Aus dem Öl ließ sich kein definiertes Produkt isolieren. Bei Zugabe von Alkalilösung trat der auch dem Thiazolin und seinen Derivaten eigene starke Pyridingeruch auf.

Das 2-Methyl-thiazolin-hydrochlorid VI wurde beim Versuch, aus N-Acetyl-cysteamin und Acetylchlorid das N,S-Diacetyl-cysteamin darzustellen, isoliert. Beim Zusammengeben der berechneten Mengen N-Acetyl-cysteamin und Acetylchlorid erwärmt sich die Mischung und färbt sich rotgelb. Es entweicht keine Salzsäure. Das Öl wurde mit Äther durchgeschüttelt. Bei 130°/15 mm destillierte aus dem Öl das Thiazolinderivat über und erstarrte. Das Salz blieb auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Chloroform mit Benzol außerordentlich hygroskopisch. Schmp. 121°. Ausbeute 1,3 g (65% d. Th.).

|                               |              |        |         |
|-------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_4H_7NS \cdot HCl$ (137,63) | Ber. C 34,91 | H 5,86 | N 10,18 |
|                               | Gef. » 34,67 | » 5,50 | » 10,00 |

Das Pikrat schmilzt bei 170°, nach der Literatur bei 170—171°.

### S-Benzoyl-cysteaminhydrochlorid (VIII)

2 g Cysteamin-hydrochlorid werden mit 3 ccm Benzoylchlorid auf 150° erhitzt. Bei dieser Temperatur mischen sich die beiden Substanzen. Man steigert nun die Temperatur bis die Reaktion unter Entwicklung von HCl einsetzt, was zwischen 155° und 170° erfolgt. Die Umsetzung geht dann ohne weiteres Erwärmen zu Ende. Das erstarrte Gemisch wird mit trockenem Äther durchgerieben, mehrfach mit trockenem Äther gewaschen und aus trockenem Dimethylformamid, dem einige Tropfen konz. HCl zugesetzt werden, umkristallisiert. Längliche Schuppen, leicht löslich in Alkohol. Schmp. 167° unter HCl-Abgabe. Aus der Mutterlauge kann man mit Äther noch einen Anteil ausfällen. Ausbeute 2,7 g (70% d. Th.).

|                                   |              |        |        |
|-----------------------------------|--------------|--------|--------|
| $C_9H_{11}ONS \cdot HCl$ (217,71) | Ber. C 49,65 | H 5,56 | N 6,43 |
|                                   | Gef. » 49,11 | » 5,73 | » 6,47 |

### S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid (IXa)

2,3 g Cysteamin-hydrochlorid und 4 g frisch hergestelltes Glycinchloridchlorhydrat<sup>13)</sup> werden feinst gepulvert und vermengt in einer im Trockenschrank auf 70° erwärmten Reibschale verrührt. Die Mischung wird salbenartig und es entweicht Chlorwasserstoff. Innerhalb einer halben Stunde steigert man die Temperatur auf 90° und rührt dabei öfters um. Gegen Ende der Reaktion wird die Schmelze glasig. Die Temperatur darf keinesfalls 90° überschreiten, da sich sonst die Substanz rötlich färbt und zersetzt. Das Produkt wird zerkleinert und zur Entfernung nicht umgesetzten Materials mit kaltem, absolutem Alkohol, in dem sich das Salz schwer löst, verrieben. Der Rückstand wird dann in wenig 2n-HCl gelöst und mit wasserfreiem Aceton ausgefällt. Die Substanz kristallisiert in Nadeln, die sich zu kugligen Büscheln zusammenlagern. Beim Erhitzen auf 163° beginnt sie sich braun zu färben und bei 184° schmilzt sie unter völliger Zersetzung. Ausbeute 3,3 g (79% d. Th.).

|                                      |              |        |         |
|--------------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_4H_{10}ON_2S \cdot 2HCl$ (207,13) | Ber. C 23,19 | H 5,84 | N 13,53 |
|                                      | Gef. » 23,64 | » 5,98 | » 13,47 |

<sup>13)</sup> E. Fischer, Ber. 38, 2915 (1905).



*N-Glycyl-cysteamin-hydrochlorid* (X)

3,2 g S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid werden in 8 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 2 ccm 2n-HCl angesäuert. Die Lösung wird i. V. unter Stickstoff bei Zimmertemperatur zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit heißem abs. Alkohol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wird mit abs. Äther bis zur leichten Trübung versetzt, zentrifugiert und aus der klaren Lösung das gewünschte Produkt frei von NaCl erhalten. Man kristallisiert aus Isopropanol um. Schmp. 117°. Ausbeute 2,3 g (89% d. Th.).

|                                     |              |        |         |
|-------------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_4H_{10}ON_2S \cdot HCl$ (170,66) | Ber. C 28,15 | H 6,49 | N 16,42 |
|                                     | Gef. » 28,19 | » 6,57 | » 16,28 |

*S-Valyl-cysteamin-dihydrochlorid* (IX b)

1,5 g Cysteamin-hydrochlorid werden mit 2,5 g frisch hergestelltem Valin-chlorid-hydrochlorid<sup>14)</sup> innig verrieben und in eine auf 100° angewärmte Reibschale gebracht. Nach 5 Min. langem Aufbewahren im Trockenschrank bei dieser Temperatur ist die Reaktion beendet, und die Masse wird so hart, daß sie sich mit dem Pistill nicht mehr zerkleinern läßt. Daher gibt man in das noch heiße Gefäß 20 ccm abs. Alkohol, in dem sehr schnell Lösung erfolgt. Beim Abkühlen erstarrt alles zu einem Brei. Nach Absaugen wird der Rückstand in 7 ccm eiskalter 2n-HCl gelöst und mit etwa 50 ccm Aceton bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 12-stündigem Köhlen auf 5° ist die gewünschte Verbindung in derben Nadeln ausgefallen, die sich zu Sternen zusammenlagern. Ausbeute 1,4 g (42% d. Th.). Bei 184° beginnende Bräunung, bei 197° völlige Zersetzung.

|                                      |              |        |         |
|--------------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_7H_{16}ON_2S \cdot 2HCl$ (249,20) | Ber. C 33,74 | H 7,28 | N 11,24 |
|                                      | Gef. » 33,50 | » 7,01 | » 11,17 |

*N-Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid* (II)

(Hergestellt von H. Hornig)

10 g Cystamin werden in 50 g 85-proc. Ameisensäure gelöst und unter Zusatz von 50 g 30-proc. wäßriger Formaldehydlösung 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man entfernt dann die flüchtigen Bestandteile durch Abddestillieren i. V., nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und reduziert unter gutem Umschütteln durch allmähliches Zugeben von Natriumamalgam, bis die Nitroprussidreaktion keine Farbvertiefung bei Zugabe von KCN mehr zeigt. Dann wird durch kurzes Evakuieren die erwärmte Lösung von den entstandenen leichtflüchtigen Aminen befreit, mit HCl kongosauer gemacht und i. V. zur Trockene verdampft. Durch mehrmaliges Auskochen mit abs. Alkohol trennt man vom Kochsalz ab und konzentriert die alkoholische Lösung i. V., wonach durch Ätherzusatz das Produkt kristallisiert erhalten wird. Ausbeute 35%.

*S-Acetyl-N-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid* (s. auch<sup>9)</sup> (XI a)

1,8 g N-Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid werden in 10 ccm Essigsäureanhydrid 3 Min. zum Sieden erhitzt. Bei längerem Erhitzen färbt sich die Substanz rosa und wird auch nach mehrfachem Umkristallisieren nicht mehr weiß. Die etwas trübe Lösung wird zentrifugiert, und das acetylierte Cysteamin mit Äther ausgefällt. Man kristallisiert aus Essigsäureanhydrid mit wenig Äther um. Ausbeute 80% d. Th. Schmp. 93°, nach<sup>9)</sup> 95°. Mit Nitroprussidnatrium-lösung tritt in Gegenwart von Ammoniak oder Soda die Reaktion verzögert auf.

Das Benzoylderivat wurde nach<sup>9)</sup> mit Benzoylchlorid dargestellt. Aus der wäßrigen Lösung des S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorids fällt bei

<sup>14)</sup> E. Fischer, Ber. 38, 615 (1905).



Zugabe von Sodalösung die freie Base als Öl aus, das sich nicht zersetzt. Infolgedessen gibt es selbst nach stundenlangem Stehen mit diesem Alkali keine Nitroprussidreaktion. Setzt man nun Ammoniak zu, so erscheint die Rotfärbung nach wenigen Minuten, ebenso wenn man die Nitroprussidreaktion nur mit Ammoniak anstellt. Mit KCN-Lösung fällt die Nitroprussidreaktion ebenfalls positiv aus.

**Bildung von Hippursäure.** 10 mg Benzoyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid und 10 mg Glycin werden in 5 Tropfen Wasser mit einem Tropfen N-Äthylpiperidin gelöst. Nach 12-stündigem Stehen wurde ein vergleichendes Papierchromatogramm in sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser ausgeführt. Der Nachweis der Hippursäure erfolgte durch Besprühen mit Bromphenolblau-Lösung, womit auf hellblauem Untergrund die Flecken der Hippursäure gelbgrün erscheinen. Im Chromatogramm des Ansatzes war mit großer Deutlichkeit der Flecken von Hippursäure vom gleichen  $R_f$  wie die authentische Probe wahrzunehmen. Nach Besprühen mit Fluorescein-Lösung<sup>15)</sup> war zusätzlich noch der des nicht umgesetzten S-Benzoyl-dimethyl-cysteamins von kleinerem  $R_f$  im UV-Licht als dunkler Fleck zu sehen.

### *S-Valyl-N-dimethyl-cysteamin-dihydrochlorid (XIII)*

1 g Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid und 1,4 g Valinchlorid-chlorhydrat werden in der beschriebenen Weise bei 110° in der Reibschale behandelt. Nach 20 und 40 Min. werden nochmals je 0,2 g Valinchlorid-chlorhydrat zugegeben. Nach einstündigem Erhitzen wird in eiskalter 2n-HCl gelöst, vom Ungelösten abtrennend und mit Aceton gefällt. Es resultiert ein Öl, das auch beim Reiben und Abkühlen nicht fest wird. Dieses wird in HCl aufgenommen und abermals mit Aceton gefällt, wobei Kristallisation erfolgt. Aus abs. Alkohol mit Aceton umkristallisieren. Schmp. ab 187° unter Zers. Ausbeute 0,8 g (40% d. Th.).

|                                      |              |        |         |
|--------------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_9H_{20}ON_2S \cdot 2HCl$ (277,26) | Ber. C 38,99 | H 8,00 | N 10,10 |
|                                      | Gef. » 38,96 | » 8,07 | » 10,16 |

### Papierchromatographische Analysen

Die Sichtbarmachung der getrennten Substanzen auf den Papierchromatogrammen geschah meistens in Parallelansätzen mit Ninhydrin und Nitroprussid-Na. Es zeigte sich, daß Verbindungen mit freier SH-Gruppe nach dem Besprühen mit butanolischer Ninhydrinlösung in Gegenwart von  $NH_3$  schon in der Kälte dunkelrote Färbung geben. Wesentlich empfindlicher ist jedoch die Nitroprussid-Reaktion. Dabei wurden die Papiere mit einer höchstens 24 Stunden alten 7-proc. wäßrigen Nitroprussid-Na-Lösung besprüht und anschließend in eine Atmosphäre von  $NH_3$  gebracht. Beim Vorliegen von freier oder extrem labil substituierten SH-Gruppen tritt die Farbreaktion sofort auf, S-acylierte Mercaptane ohne innere Acceptorgruppe zeigen nach 1—2 Min. deutlich die Farbe und Disulfid-Verbindungen erst nach anschließendem Besprühen mit einer 10-proc. Cyankalilösung. Durch dieses Reagens werden auch S-Acylgruppen abgelöst. Mit Ninhydrin findet man nach Erwärmen prim. und sek. Aminogruppen, wobei jedoch die gleichzeitige Anwesenheit einer SH-Gruppe die Reaktion weit unempfindlicher macht und sich durch baldiges Verblässen der Flecken, bes. im Zentrum, kundtut. Man kann diese Erscheinung vielleicht auf eine Hydrierung des Ninhydrins und damit eine Verarmung dieser Stellen an dem Reagens zurückführen, wozu noch die stark saure Natur des durch Reduktion aus dem Ninhydrin entstandenen Diketo-oxy-hydrindens (Endiol!) als Ursache der Hemmung der Farbreaktion hinzukommen mag. Die mit Ninhydrin entwickelten Mercapto-amine enthalten den Schwefel dann als Disulfid, so daß ihre Flecken, wie auch die der S-Acylverbindungen auch noch nach der Ninhydrinreaktion mit Nitroprussid und Cyankali sichtbar gemacht werden können.

<sup>15)</sup> Th. Wieland und L. Bauer, Ang. Ch. 63, 511 (1951).



Als Lösungsmittel für die meist fallend ausgeführten Chromatographien hat sich die Mischung sek. Butanol — 85-proc. Ameisensäure — Wasser (75:15:10 Vol.) (A), vereinzelt auch die obere Phase einer Mischung aus 20 Vol. Essigsäureäthylester, 9 Vol. Pyridin und 20 Vol. Wasser (B) bewährt. In A ist, vielleicht wegen der Anwesenheit der reduzierenden Ameisensäure eine bemerkenswert langsame Autoxydation der SH-Verbindungen zu beobachten. In Tab. I sind die  $R_F$ -Werte der untersuchten Substanzen zusammengestellt.

Tab. I

| Verbindung                              | $R_F$             | Bemerkungen   |
|---|-------------------|---|
| 1. Cysteamin (I)                        | 0,24 (A) 0,37 (B) | In A bei höherer Konz. langgezogener Fleck, aus 2 Teilen bestehend, vielleicht durch Formylierung während der Chrom.    |
| 2. Cystamin                             | 0,05 (A)          |   |
| 3. S-Acetyl-cysteamin (III)             |                   | In A langgezogene Bahn des während der Chrom. sich bildenden 4.   |
| 4. N-Acetyl-cysteamin (V)               | 0,82 (A) 0,86 (B) |   |
| 5. N,S-Diacetyl-cysteamin (VII)         | 0,85 (A) 0,90 (B) |   |
| 6. S-Benzoyl-cysteamin (VIII)           |                   | Lagert sich während der Chrom. zu 7 um.   |
| 7. N-Benzoyl-cysteamin                  | 0,9 (A)           |   |
| 8. S-Glycyl-cysteamin (IX a)            |                   | Lagert sich während der Chrom. zu 9 um.   |
| 9. N-Glycyl-cysteamin (X)               | 0,15 (A)          | Langgezogener Fleck, mit Ninhydrin, wie auch 10 hellgelb.   |
| 10. N-Glycyl-cystamin                   | 0,02 (A)          |   |
| 11. S-Valyl-cysteamin (IX b)            |                   | Lagert sich während der Chrom. zu 12 um.  |
| 12. N-Valyl-cysteamin                   | 0,50 (A)          |   |
| 13. N-Dimethyl-cysteamin (II)           | 0,30 (A)          |   |
| 14. N-Dimethyl-cystamin                 | 0,10 (A)          |   |
| 15. S-Acetyl-dimethyl-cysteamin (XI a)  | 0,48—0,52 (A)     | Geben nach Besprühen mit Bromphenolblaulsg. nach einiger Zeit infolge des Auftretens von freier Säure Indikatorumschlag |
| 16. S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin (XI b) | 0,58 (A)          |   |
| 17. S-Valyl-dimethyl-cysteamin (XIII)   | 0,13 (A)          |   |
| 18. Hippursäure (XII b)                 | 0,80 (A)          |   |



Jodometrische Verfolgung der S-Entacylierung<sup>16)</sup>

Das Freiwerden von SH-Gruppen bei den untersuchten S-Acylverbindungen wurde durch jodometrische Titration in mineralisaurer Lösung in Anlehnung an die Vorschrift von R. Kuhn und Mitarb.<sup>16)</sup> bestimmt. Zur Konstanthaltung des  $p_H$  wurden folgende Lösungen verwendet:

|          |                            |   |  |
|----------|----------------------------|---|--|
| $p_H$ 4  | $n/1$ -HCl                 | } | dazu Eisessig!   |
| $p_H$ 5  | $n/1$ -Natriumacetatlösung |   |  |
| $p_H$ 7  | „                          | } | 17,8 g sek.-Natriumphosphat · 2 H <sub>2</sub> O im Liter,<br>dazu Phosphorsäure |
| bis      |                            |   |  |
| $p_H$ 8  |                            | } | 18 g H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> im Liter, dazu NaOH                          |
| $p_H$ 9  |                            |   |  |
| bis      |                            |   |  |
| $p_H$ 10 |                            |   |  |

Aus den Ansätzen, die sich, durch Stickstoff vor Autoxydation geschützt, in einem Thermostat von 15° befanden, wurden zu genau bestimmten Zeiten aliquote Proben entnommen und sofort in die berechnete Menge 2 n-HCl einpipettiert, so daß ein End- $p_H$  von 1 resultierte und damit die weitere Spaltung praktisch abgestopt war. Sodann wurde mit  $n/100$ -Jodlösung in Eisessig im Überschuß versetzt, nach 1 Min. das Volumen mit Wasser verdoppelt und mit  $n/100$ -Thiosulfatlösung zurücktitriert.

Tab. II

Titrationen der bei der Entacylierung freiwerdenden SH-Gruppen

*S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid* (III)

| in $n/1$ -HCl                       |                         |       | bei $p_H$ 4                         |                         |       |             |
|-------------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------------|-------------------------|-------|-------------|
| 23,0 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                         |       | 23,6 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                         |       |             |
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                 | $n/100$ -Jodlsg.<br>ccm | %SH   | Zeit<br>(Min.:Sek.)                 | $n/100$ -Jodlsg.<br>ccm | %SH   | %S-<br>Acyl |
| 11:24                               | 0,135                   | 0,92  | 6:25                                | 1,53                    | 10,1  | 89,9        |
| 40:24                               | 0,295                   | 2,0   | 18:23                               | 3,10                    | 20,5  | 79,5        |
| 150:0                               | 0,768                   | 5,21  | 34:25                               | 4,92                    | 32,4  | 67,6        |
| 300:0                               | 1,468                   | 9,95  | 73:48                               | 8,36                    | 55,1  | 44,9        |
| 615:0                               | 1,729                   | 12,1  | 121:53                              | 11,17                   | 73,7  | 26,3        |
|                                     | (14,78)                 | (100) |                                     | (15,16)                 | (100) | (0)         |

| bei $p_H$ 4                        |                         |       |             | bei $p_H$ 5                         |                         |       |             |
|------------------------------------|-------------------------|-------|-------------|-------------------------------------|-------------------------|-------|-------------|
| 47,84 mg in 2 ccm $\approx$ 0,15 m |                         |       |             | 23,6 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                         |       |             |
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                | $n/100$ -Jodlsg.<br>ccm | %SH   | %S-<br>Acyl | Zeit<br>(Min.:Sek.)                 | $n/100$ -Jodlsg.<br>ccm | %SH   | %S-<br>Acyl |
| 5:47                               | 2,09                    | 6,8   | 93,2        | 3:43                                | 4,46                    | 29,5  | 70,5        |
| 20:31                              | 5,88                    | 19,2  | 80,8        | 12:21                               | 9,90                    | 65,6  | 34,5        |
| 35:53                              | 9,10                    | 29,6  | 70,4        | 20:23                               | 12,47                   | 82,5  | 17,5        |
| 63:25                              | 13,49                   | 44,0  | 56,0        | 33:08                               | 14,30                   | 94,5  | 5,5         |
| 119:1                              | 20,23                   | 65,8  | 34,2        | 50:42                               | 15,13                   | →100  | →0          |
|                                    | (30,74)                 | (100) | (0)         |                                     | (15,16)                 | (100) | (0)         |

<sup>16)</sup> R. Kuhn, L. Birkofer und F. W. Quackenbush, Ber. 72, 407 (1939).



bei p<sub>H</sub> 5

46,78 mg in 2 ccm  $\approx$  0,15 m

| Zeit<br>(Min.:Sek.) | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   | %S-<br>Acyl |
|---------------------|----------------------|-------|-------------|
| 2:20                | 6,83                 | 22,7  | 77,3        |
| 9:57                | 16,44                | 54,6  | 45,4        |
| 18:40               | 21,81                | 72,5  | 27,5        |
| 27:45               | 24,14                | 80,0  | 20,0        |
| 38:09               | 25,55                | 85,0  | 15,0        |
| 51:40               | 26,41                | 87,8  | 12,2        |
| 63:0                | 26,72                | 88,9  | 11,1        |
| 85:0                | 28,63                | 95,4  | 4,6         |
| 100:0               | 27,92                | 92,9  | 7,1         |
|                     | (30,05)              | (100) | (0)         |

*S-Benzoyl-cysteamin-hydrochlorid* (VIII)bei p<sub>H</sub> 5

68,6 mg in 2 ccm  $\approx$  0,15m

| Zeit<br>(Min.:Sek.) | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   | %S-<br>Acyl |
|---------------------|----------------------|-------|-------------|
| 3:01                | 1,84                 | 5,9   | 94,1        |
| 14:33               | 4,34                 | 13,8  | 86,2        |
| 32:48               | 7,57                 | 24,0  | 76,0        |
| 64:30               | 12,35                | 40,0  | 60,0        |
| 140:0               | 20,47                | 65,0  | 35,0        |
|                     | (31,51)              | (100) | (0)         |

*S-Acetyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid* (XIa)bei p<sub>H</sub> 7,8bei p<sub>H</sub> 7,8

| 30,02 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                      |       | 26,32 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m<br>dazu 282 mg Glycin $\approx$ 0,075 m |                      |       |
|--------------------------------------|----------------------|-------|--|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                  | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   | Zeit<br>(Min.:Sek.)  | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 1:58                                 | 0,52                 | 3,18  | 2:35   | 0,78                 | 5,45  |
| 8:55                                 | 1,35                 | 8,25  | 8:30   | 1,17                 | 8,15  |
| 18:21                                | 1,36                 | 8,32  | 23:16  | 1,58                 | 11,0  |
| 36:05                                | 1,96                 | 12,00 | 46:10  | 2,20                 | 15,35 |
| 67:30                                | 2,84                 | 18,55 | 98:30  | 3,15                 | 21,95 |
|                                      | (16,34)              | (100) |  | (14,33)              | (100) |



bei p<sub>H</sub> 9,9

| 29,6 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                      |       |
|-------------------------------------|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                 | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 11:20                               | 3,10                 | 19,2  |
| 21:38                               | 4,85                 | 30,1  |
| 43:30                               | 7,70                 | 47,7  |
| 80:00                               | 10,75                | 66,7  |
| 123:0                               | 12,68                | 79,6  |
|                                     | (16,11)              | (100) |

bei p<sub>H</sub> 9,5

| 27,3 mg in 100 ccm $\approx$ 0,015 m<br>dazu 280 mg Glycin $\approx$ 0,075 m |                      |       |
|--|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)  | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 6:15   | 4,73                 | 31,6  |
| 16:30  | 8,39                 | 56,0  |
| 30:19  | 11,06                | 73,7  |
| 60:30  | 12,65                | 84,5  |
| 91:10  | 12,75                | 85,2  |
|  | (14,97)              | (100) |

*S-Valyl-dimethyl-cysteamin-dihydrochlorid (XIII)*bei p<sub>H</sub> 7,8

| 41,62 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                      |       |
|--------------------------------------|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                  | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 2:07                                 | 0,97                 | 6,46  |
| 10:34                                | 1,61                 | 10,70 |
| 24:10                                | 2,06                 | 13,70 |
| 54:45                                | 2,60                 | 17,33 |
| 118:00                               | 4,40                 | 29,30 |
|                                      | (15,01)              | (100) |

bei p<sub>H</sub> 9,9

| 40,36 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m |                      |       |
|--------------------------------------|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)                  | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 9:50                                 | 2,88                 | 19,8  |
| 22:52                                | 3,15                 | 21,6  |
| 43:10                                | 4,89                 | 33,6  |
| 80:30                                | 6,53                 | 44,9  |
| 121:0                                | 8,30                 | 57,0  |
|                                      | (14,56)              | (100) |

bei p<sub>H</sub> 9,5

| 39,44 mg in 10 ccm $\approx$ 0,015 m<br>dazu 570 mg Glycin $\approx$ 0,15 m |                      |       |
|---|----------------------|-------|
| Zeit<br>(Min.:Sek.)   | n/100-Jodlsg.<br>ccm | %SH   |
| 9:10  | 2,51                 | 17,6  |
| 23:15   | 3,84                 | 27,0  |
| 41:0  | 5,14                 | 36,1  |
| 81:08   | 7,27                 | 51,0  |
| 123:0   | 8,04                 | 56,5  |
|   | (14,23)              | (100) |

Frau M. Gölz danken wir sehr für geschickte technische Assistenz, Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz für die Ausführung der Mikroanalysen. Der „Fonds der Chemie“ hat Herrn E. B. ein Stipendium und für diese Untersuchung Mittel zur Beschaffung von Geräten und Chemikalien zur Verfügung gestellt, wofür hier bestens gedankt sei. Ebenso danken wir der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ für weitgehende Unterstützung.



# Über Alkin-amine I.

## Aryl-propargyl-amine

Von Viktor Wolf

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 7. Januar 1952)

Diese Arbeit befaßt sich mit „echten“ Propargylaminen  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}_2$ , d. h. solchen, deren endständiges H-Atom nicht substituiert ist. Wie in der übrigen Acetylenchemie zeigt sich auch hier, daß diese Propargylamine spärlicher bearbeitet worden sind als die  $\gamma$ -substituierten Vertreter  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}_2$ .

Paal<sup>1)</sup> gewann durch Entsättigung bromierten Allylamins das Propargylamin und daraus mit Alkylhalogeniden sekundäre aliphatische Propargylamine. v. Braun<sup>2, 3)</sup> erhielt durch Entsättigung die ersten tertiären Propargylamine und aus  $\text{CH}_2=\text{CHBr}-\text{CH}_2-\text{NHC}_6\text{H}_5$  das bisher einzige sekundäre Propargyl-aryl-amin  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NHC}_6\text{H}_5$ . Reppe<sup>4)</sup> gelangte durch Umsatz von Acetylen unter Druck mit sekundären N-Methylol-aminen zu einer Reihe von tertiären Propargylaminen  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CR}_2-\text{NR}_2$ , während der Umsatz von Acetylen mit Aminen  $\alpha$ -methyl-substituierte Propargylamine  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NR}_2$  ergab. Die letzteren Ergebnisse konnten von anderer Seite<sup>5)</sup> bestätigt werden, und schließlich erhielten Parcell und Pollard<sup>6)</sup> — wiederum durch Entsättigung — ein Amin mit zwei Propargylresten  $\text{C}_4\text{H}_9-\text{N}(\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH})_2$  und konnten die Konstitution des Reppe'schen Diäthyl-propargylamins durch Entsättigung des entsprechenden Allylamins beweisen<sup>7)</sup>.

Es sollte nun untersucht werden, ob einfachere Wege zu echten Propargylaminen führen würden. Schon v. Braun<sup>2)</sup> bezeichnete das Propargylbromid als erwünschten Ausgangsstoff, doch war seinerzeit die Darstellung zu umständlich. Durch die technische Gewinnung des Propargylalkohols<sup>8)</sup> war eine bequeme Darstellung

<sup>1)</sup> C. Paal, A. Heupel, Ber. 24, 3035 (1891); C. Paal, C. Hermann, Ber. 22, 3076 (1889).

<sup>2)</sup> J. v. Braun, R. Fußgänger, M. Kühn, A. 445, 201 (1925).

<sup>3)</sup> J. v. Braun, L. Tauber, A. 458, 102 (1927).

<sup>4)</sup> W. Reppe, Hecht, Finkenauer, Keyssner (Reppe, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet des Acetylen und Kohlenoxyds, Springer, 1949, S. 24—27, 168 Nr. 73—78).

<sup>5)</sup> C. Gardner, V. Kerrigan, J. D. Rose, B. C. L. Weedon, Chem. Soc. 1949, 780.

<sup>6)</sup> Am. Soc. 72, 3312 (1950).

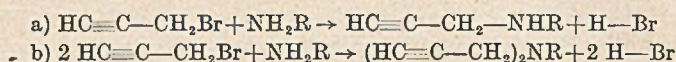
<sup>7)</sup> Am. Soc. 72, 2385 (1950).

<sup>8)</sup> W. Reppe, Neue Entwicklungen, Springer, 1949, S. 27—31, 168—169, Nr. 82—85.









der Propargylhalogenide gegeben. So konnte jetzt die Konstitution des erwähnten Diäthyl-propargylamins (I) auch durch die übersichtliche Kupplung von Diäthylamin mit Propargylchlorid bewiesen werden, wobei 26% Reinprodukt gewonnen wurden. Dieses Ergebnis führte zur Darstellung einiger sekundärer Propargyl-aryl-amine und tertiärer Di-propargyl-aryl-amine, die als Ausgangsstoffe weiterer Untersuchungen dienen sollen, obwohl v. Braun in der späteren Arbeit<sup>3)</sup> angibt, daß der Umsatz von Propargylbromid mit Anilin keine befriedigenden Resultate geliefert habe.

Nach den Gleichungen:



entstanden sekundäre oder tertiäre Propargylamine. Um Nebenreaktionen an der Dreifachbindung zu vermeiden, wurden säurebindende Alkaliverbindungen zugegeben. In der Tab. I sind die so dargestellten Propargylamine und die N-Acetylverbindungen der

Tab. I

| Endprodukt  |        | Ausbeute<br>in % | Kupfer-<br>reaktion    |
|---|--------|------------------|------------------------|
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NHC}_6\text{H}_5$  | (II)   | 31,5             | +                      |
| Acetylverb.   | (III)  | 73               | —                      |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}$  $\text{CH}_3$                         | (V)    | 27,8             | +                      |
| $(\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{N}$  $\text{CH}_3$                       | (VI)   | 20,3             | +                      |
| Acetylverb. von V   | (VII)  | 68,2             | —                      |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}$  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$   | (IX)   | 51,5             | +                      |
| $(\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{N}$  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ | (X)    | sehr wenig       | +                      |
| Acetylverb. von IX  | (XI)   | 59               | —                      |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}$  $\text{COOH}$                       | (XIII) | 41               | hochkonz.<br>schwach + |
| $(\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{N}$  $\text{COOH}$                     | (XIV)  | 19,8             | +                      |
| Acetylverb. von XIII  | (XV)   | 69,2             | —                      |



sekundären Amine aufgeführt, wobei die Ausbeuten der Propargylamine auf die Ausgangsbasen und die der N-Acetylprodukte auf reine Propargylamine bezogen sind.

Tab. II zeigt, wie bei dem p-Amino-benzoesäure-äthylester die Variation der Bedingungen entweder die Ausbeuten an Mono-substitutionsprodukt vermindert oder ganz verschwinden läßt und

Tab. II

| Alkali-karbonat                 | Lösung          | Ester: Halogenid | Reaktionsart                         | Ausb. in %               | Schmp.     |
|---------------------------------|-----------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------|------------|
| NaHCO <sub>3</sub>              | 1 W./4 Methanol | 1:1 Bromid       | Eintropfen des Bromids bei 70°       | 39,8                     | 76,5—77,5° |
| NaHCO <sub>3</sub>              | 1 W./4 Methanol | 1:1 Bromid       | Rühren d. Stoffe gleichz. bei 70°    | —                        | 55—67°     |
| ohne                            | Methanol        | 1:1 Bromid       | Rühren d. Stoffe gleichz. bei Zi.-T. | —                        | 72—150°    |
| ohne                            | Alkohol 95%     | 1:1 Bromid       | bei 95°                              | —                        | 49—64°     |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Alkohol 95%     | 1:1 Bromid       | bei 95°                              | 51,5                     | 75,5—77°   |
| ohne                            | Alkohol 95%     | 1:1 Chlorid      | 8 Std. bei 90°                       | fast unveränderter Ester |            |
| ohne                            | Alkohol 95%     | 1:1 Chlorid      | 22 Std. bei 90°                      | —                        | 46—54°     |
| ohne                            | Alkohol 95%     | 1:1 Bromid       | bei 90°                              | —                        | 49—64°     |
| ohne                            | Alkohol 95%     | 1:0,66 Bromid    | bei 90°                              | 24,2                     | 76—77,5°   |

daß z. B. ohne Kondensationsmittel Gemische mit Sekundärprodukten erhalten werden, die durch Umfällung oder Kristallisation nicht mehr zu trennen sind.

Bei der p-Amino-benzoesäure konnte die in Tab. I angegebene Ausbeute an Mono-Substitutionsprodukt nur bei Einhaltung sehr milder Bedingungen erhalten werden. Die äquivalente Menge sehr verdünnten Bromids wurde in die Lösung des Natriumsalzes der Säure in Gegenwart von NaHCO<sub>3</sub> bei 66° eingetrofft. Alle Variationen führten zu sehr viel schlechteren Ausbeuten. Die Ausbeute des mitentstehenden Di-Substitutionsproduktes kann man z. B. durch gleichzeitige Einwirkung der Partner und Anwendung von 1,33 Äquivalent des Bromids auf 40,5% steigern, doch sinkt dabei die Ausbeute an Mono-Substitutionsprodukt auf 3,4%.



Bei allen vier Aminen erhält man immer ein Gemisch mehrerer Basen, weshalb die Isolierung der beiden Endprodukte aus dem gleichen Ansatz sehr verlustreich ist. Die Abtrennung der sekundären Mono-propargylamine als N-Acetylverbindungen war möglich, doch war die Acetylierungsreaktion als solche, wie der Umsatz mit reiner sekundärer Base zeigte (Tab. I), nicht vollständig.

Zur Abtrennung der Propargylamine von den Ausgangsbasen wurde auch die Reinigung über die Kupfersubstitutionsverbindungen der endständigen Acetylengruppen versucht, doch gelang dies nur bei den Aminen, deren aromatischer Rest keine funktionellen Gruppen trägt, und außerdem war die Wiederfreisetzung des Acetylenkörpers in allen Fällen mit Polymerisation verbunden.

Es zeigte sich bei diesen Versuchen erneut, daß die Ausbildung definierter Kupferverbindungen endständiger Acetylenkörper keineswegs so allgemein ist, wie bisher angenommen wurde. Während Acetylen leicht Cuproverbindungen bildet, kann dies schon beim Allylen durch Zugabe von Ammonchlorid unterdrückt werden. Die Kupferverbindung des Propargylalkohols fällt erst über Nacht vollständig aus<sup>9)</sup>, und kommt man zu den Propargylaminen, so findet man im Gegensatz zur Angabe von Weedon<sup>8)</sup>, daß die tertiären aliphatischen Amine nur bei sehr hoher Konzentration eine Kupferverbindung bilden. Tertiäre Di-propargylamine, sekundäre Propargylamine und N-Acyl-propargylamin<sup>10)</sup> zeigen dagegen wieder eine gute Ausfällung. In der Reihe der sekundären aromatischen Propargylamine geht dieses Vermögen bei Einführung der p-ständigen Carboxylgruppe fast völlig zurück, während der Ester eine unvollständige Ausfällung ergibt. Acetyliert man die sekundären aromatischen Propargylamine am Stickstoff, dann ist eine Kupferverbindung auch in hohen Konzentrationen nicht nachzuweisen (Tab. I). Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Kupferverbindungen primär nicht, wie bisher angenommen, definierte Salze sind, sondern daß zuerst Komplexe gebildet werden, die in Konkurrenz stehen mit anderen Kupferkomplexen, die ihrerseits das Kupfer so weit binden, daß es nicht mehr zur Ausbildung des Komplexes mit dem Acetylenrest ausreicht.

Daß das Ausbleiben der Kupferreaktion, zumal nach der Behandlung mit Essigsäureanhydrid, bei den N-Acyl-Verbindungen keine Veränderung der endständigen Acetylengruppe bedeutet, konnte durch die quantitative Hydrierung der Dreifachbindung und Isolierung der Hydrierungsprodukte IV (S. 41), VIII, XII und XVI, bewiesen werden, von denen IV bereits bekannt ist<sup>11)</sup>.

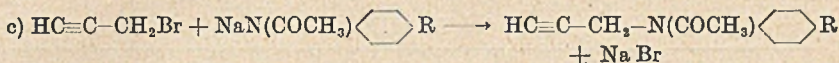
<sup>9)</sup> Privatmitteilung von Herrn D. C. Franzen, Hamburg.

<sup>10)</sup> Wird in der nächsten Mitteilung beschrieben werden.

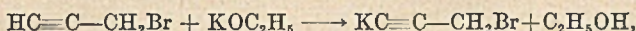
<sup>11)</sup> Beilstein, XII, 246; Claus, Ber. 16, 913 (1883); Bischoff, Ber. 25, 2315 (1892); Pictet, Ber. 21, 1109 (1888).



Um die Konstitution der Propargylamine auf einem anderen Wege zu beweisen und um die Ausbildung des Gemischs der sich in den Löslichkeitseigenschaften sehr ähnelnden Amine zu vermeiden, wurden dann die N-Acetyl-propargyl-aryl-amine auf folgendem Wege dargestellt:



In den bekannten Synthesen wird z. B. Acetanilid mit Äthylbromid in Gegenwart der äquivalenten Menge KOH in Alkohol umgesetzt<sup>12)</sup>, oder aber das Säureamid wird in einem indifferenten Lösungsmittel mittels Natriumamid in die N-Natriumverbindung übergeführt und dann mit dem Alkylbromid umgesetzt. Den letzteren Weg hat Grewe<sup>13)</sup> neuerdings beim Allylbromid angewandt. Bei den hier vorliegenden Alkinbromiden war zu bedenken, daß im stark alkalischen Alkohol eine Addition des Alkohols an die Dreifachbindung stattfinden konnte und daß eine Metallisierung des Acetylenrestes mit Folgereaktion eintreten würde:



wie sie Hatch und Chiola<sup>14)</sup> bei der Behandlung von Propargylchlorid mit Natriumalkoholat bei 50° in Erwägung gezogen haben. Außerdem bleibt das entstehende Alkalibromid im Alkohol weitgehend gelöst, was die Aufarbeitung erschwert.

Aus diesen Gründen erschien die Reaktion mittels Natriumamid als die gegebene. Es wurde geprüft, ob Natriumamid in Benzol metallisierend wirkt, was sich am Auftreten eines Polymerisats und Natriumbromids zeigen mußte. Nach 24 Stunden Erhitzung wurden bei geringer Ammoniakentwicklung die Hauptmenge unverbrauchten Propargylbromids im Benzol und im Rückstand die Hauptmenge des Natriumamids und daneben Spuren eines braunen Polymerisats und in sehr geringer Menge eine Natriumverbindung gefunden, die sich beim Zersetzen mit Wasser in ein schwarzes Polymerisat verwandelte. In dessen Filtrat wurde Bromid-ion nachgewiesen. Da kein Propargylamin nachzuweisen war, konnte sich nicht die Reaktion  $\text{NaNH}_2 + \text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow \text{NH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH} + \text{NaBr}$  abgespielt haben, sondern es war in sehr geringem Umfang nach der Reaktion  $\text{NaNH}_2 + \text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow \text{NaC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} + \text{NH}_3$  die Metallisierung eingetreten, deren Produkt aber nur in ganz untergeordneter Menge vielleicht nach  $x\text{NaC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow (-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-)_x + x\text{NaBr}$  weiterreagiert haben konnte. Erst im

<sup>12)</sup> Pictet, Ber. 20, 3423 (1887).

<sup>13)</sup> R. Grewe, H. Pohlmann und M. Schnoor, Ber. 84, 527 (1951).




<sup>14)</sup> Am. Soc. 73, 360 (1951).



Moment der Zersetzung der Natriumverbindung entstand in stark exothermer Reaktion das schwarze Polymerisat.

Ob die N-Natriumverbindungen der sekundären Säureamide im Sinne der erwünschten Reaktion c) oder auch metallisierend wirkten, zeigen die Ergebnisse in Tab. III.

Tab. III

| Endprodukt   | Ausbeute in %, bez. auf Amid |
|--|------------------------------|
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{COCH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$ . . . . . (III)                               | 34,7                         |
| „  $\text{CH}_3$ . . . . . (VII)                | 45,5                         |
| „  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ . . . (XI) | 41,5                         |
| „  $\text{COOH}$ . . . (XV)                     | Spuren                       |

Dabei wurde mit äquimolekularen Mengen Säureamid und Natriumamid gearbeitet und dann ein Äquivalent Propargylbromid zugegeben. Die Darstellung versagte im Falle der Säure (XV), bei der zwei Äquivalente Natriumamid angewandt wurden, um zuerst das Natriumsalz zu bilden, worauf das zweite Äquivalent die Natriumverbindung am Stickstoff bilden sollte. Das Natriumsalz ist aber so unlöslich, daß es nicht zur Bildung der N-Natriumverbindung kam. 70% der eingesetzten N-Acetyl-p-amino-benzoessäure wurden analysenrein wiedergewonnen. In ganz untergeordneter Weise schien aus der freien Säure die N-Natriumverbindung entstanden zu sein, die dann auch mit Propargylbromid reagiert hat, denn die Spuren N-Acetyl-p-propargyl-amino-benzoessäure wurden nachher in der benzolischen Lösung gefunden, während das Reaktionsprodukt hier als Na-Salz der Säure im Rückstand hätte zu finden sein müssen.

Ich danke Herrn Professor Dr. Schlubach für die wohlwollende Unterstützung, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, und Herrn Professor Dr. Reppe von der BASF für die freundliche Überlassung von Propargylalkohol.

## Beschreibung der Versuche\*)

### 1. Diäthyl-propargylamin (I)

8,8 g Diäthylamin und 7,45 g Propargylchlorid und 10,6 g wasserfreier Soda werden in 100 ccm Alkohol bei 85—90° 10 Stunden am Rückfuß erhitzt. Dann wird von unverbrauchter Soda abfiltriert, der Alkohol über eine Widmerspirale abdestilliert und der Rückstand vom NaCl abgetrennt und fraktioniert: Sdp.

\*) Für die Ausführung eines großen Teils der Mikroanalysen habe ich Frau E. Brennecke vom hiesigen Institut zu danken.



118—120°/160 (Literatur: Sdp. 115—118°<sup>4)</sup>, Sdp. 119,5—120,1°<sup>7)</sup>); 2,35 g = 26% d. Th., bez. auf Diäthylamin, in HCl lösl., in Wasser unlösl., Cu-Rk. hochkonzentriert +. Kein Nachlauf, da Kolbeninhalt schaumig erstarrte.

## 2. Propargyl-anilin (II)

13,95 g Anilin und 31,8 g Soda (wasserfrei) und 17,85 g Propargylbromid werden in 300 ccm Alkohol 21 Stunden am Rückfluß bei 95° (Bad) gekocht. Man filtriert von unverbrauchter Soda ab und engt i. V. auf etwa 35 ccm Flüssigkeit ein. Dann nimmt man in Äther auf, filtriert vom NaBr, wäscht mit Äther die Salze viermal, vereinigt die Ätherlösungen und treibt den Äther i. V. (Bad 40—50°) ab bis auf etwa 15 ccm. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert. Die Fraktion mit Sdp. 118—122°/12 wird erneut fraktioniert und ergibt Sdp. 117 bis 118,5°/11 (Lit.: Sdp. 121°/13<sup>3)</sup>); 6,2 g = 31,5% d. Th., bez. auf Anilin, leicht lösl. in verd. HCl, Cu-Rk. +. Alkalisches Permanganat in der Kälte +.

|                                       |              |        |         |
|---------------------------------------|--------------|--------|---------|
| C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N (131) | Ber. C 82,40 | H 6,87 | N 10,70 |
|                                       | Gef. » 82,59 | » 7,22 | » 10,63 |

## 3. N-Acetyl-propargyl-anilin (III)

A. 2 g II werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf 130—140° erhitzt. Dann wird mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt und aufgeköcht. Nach Zusatz von 10 ccm Alkohol geht fast alles in Lösung. Man filtriert von restlichen Schmierern ab, verkocht den Alkohol und dampft i. V. zur Trockne ein. Nach einmaligem Aufnehmen mit Wasser und Wiedereindampfen wird in Methanol aufgenommen, mit Wasser versetzt, das Methanol verkocht und abgekühlt. Man erhält durchscheinende Plättchen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 78° schmelzen, 1,93 g = 73% d. Th., bez. auf II. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

|  |              |        |        |              |
|--|--------------|--------|--------|--------------|
| C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON (173) | Ber. C 76,30 | H 6,36 | N 8,09 | Acetyl 24,85 |
|  | Gef. » 76,16 | » 6,50 | » 8,20 | » 24,82      |

B. Die Lösung von 13,5 g Acetanilid in 200 ccm trockenem Benzol wird mit 3,9 g NaNH<sub>2</sub> 5 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Dann werden 11,9 g Propargylbromid zur voluminösen Na-Verbindung gegeben und 18 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird körniger. Man filtriert ab und wäscht den Rückstand mit Benzol. Er besteht fast völlig aus wasserlöslichen Salzen und nur Spuren unlöslichen braunen Polymerisats. Die wässrige Lösung hat ein p<sub>H</sub> 9,2—9,5 und zeigt Bromid-ion stark positiv. Die Benzollösungen werden i. V. bis fast zum Sirup eingedampft. Beim Erkalten kristallisiert die ganze Masse durch. Diese wird in 800 ccm kochendem Wasser gelöst, zweimal filtriert und ergibt beim Abkühlen fast weiße Schuppen, die nach Umkristallisieren aus Wasser den Schmp. 77,5—78° haben. 6,0 g = 34,7% d. Th., bez. auf Acetanilid.

## 4. N-Acetyl-propyl-anilin (IV)

3,853 g III werden in 40 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxid nach Adams hydriert. Nach Hydrierung des Katalysators werden 1013 ccm H<sub>2</sub> absorbiert, d. h. 101,5% d. Th. für eine Dreifachbindung. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft bis zum Sirup ein, nimmt in Petroläther auf, filtriert, engt auf ein Drittel ein und erhält weiße Kristalle vom Schmp. 48—49°. (Lit.: 56°, 47—48°, 49°<sup>11)</sup>).

## 5. Propargyl-p-toluidin (V)

16,05 g p-Toluidin und 31,8 g wasserfreie Soda und 17,85 g Propargylbromid werden in 300 ccm Alkohol 15 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert von unverbrauchter Soda ab, engt i. V. zur Trockne ein, extrahiert 3-mal mit siedendem Benzol, dampft das Benzol i. V. völlig ab und destilliert i. V. bis zum



Sdp. 120<sup>o</sup>/<sub>12</sub> ab. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert. Man erhält eine schnell erstarrende Fraktion vom Sdp. 125—136<sup>o</sup>/<sub>12</sub>. Daraus erhält man bei erneuter Fraktionierung die Fraktion Sdp. 133—134,5<sup>o</sup>/<sub>12</sub>, die zu weißen Kristallen erstarrt; Schmp. 47—48,5<sup>o</sup>. Aus Methanol Schmp. 47,5—48<sup>o</sup>, leicht lösl. in verd. HCl, Cu-Rk. +, 7,0 g = 27,8% d. Th., bez. auf Toluidin. Alkalisches Permanganat +.

|   |              |        |        |
|---|--------------|--------|--------|
| C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N (145) | Ber. C 82,80 | H 7,58 | N 9,65 |
|   | Gef. » 82,12 | » 7,67 | » 9,71 |

### 6. Di-propargyl-p-toluidin (VI)

Bei der ersten Fraktionierung von V erhält man nach dem Rohprodukt mit Sdp. 125—136<sup>o</sup>/<sub>12</sub> eine Fraktion vom Sdp. 140—150<sup>o</sup>/<sub>12</sub> und daraus nach erneuter Fraktionierung die Fraktion Sdp. 142,5—146,5<sup>o</sup>/<sub>12</sub>, danach 3 Tropfen Nachlauf mit Sdp. 146,5—148<sup>o</sup>/<sub>11</sub>. Die Fraktion erstarrt, wird auf Ton gestrichen und ergibt weiße Kristalle vom Schmp. 51—56<sup>o</sup>. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol Schmp. 57,5—58,5<sup>o</sup>; 5,57 g = 20,3% d. Th., bez. auf Toluidin. Cu-Rk. +, Permanganat nach gutem Schütteln +.

|   |              |        |        |
|---|--------------|--------|--------|
| C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N (183) | Ber. C 85,25 | H 7,10 | N 7,65 |
|   | Gef. » 84,86 | » 7,16 | » 7,55 |

### 7. N-Acetyl-propargyl-p-toluidin (VII)

A. 2 g V werden in 15 ccm Essigsäureanhydrid 1½ Stunden auf 130<sup>o</sup> erhitzt. Man verdünnt dann mit Wasser auf 150 ccm und kocht, bis fast alles in Lösung gegangen ist. Dann wird von den verbleibenden schwarzen Krusten abfiltriert und das Filtrat i. V. von der Essigsäure befreit. Man nimmt noch zweimal mit Wasser auf und dampft wieder ab. Der flüssige gelbe Rückstand wird i. V. fraktioniert, wobei man eine Rohfraktion vom Sdp. 154,5—167<sup>o</sup>/<sub>11</sub> erhält. Nach zweimaliger Fraktionierung erhält man das Reinprodukt, ein klares, leicht gelbliches Öl vom Sdp. 156—157<sup>o</sup>/<sub>11</sub>, das eine negative Cu-Rk. ergibt. 1,76 g = 68,2%, bez. auf V. Permanganat +.

|  |              |        |        |
|--|--------------|--------|--------|
| C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ON (187) | Ber. C 77,00 | H 6,95 | N 7,49 |
|  | Gef. » 76,55 | » 6,99 | » 7,53 |

B. Die Lösung von 21,7 g Acet-p-toluidin in 350 ccm trockenem Benzol wird mit 5,68 g NaNH<sub>2</sub> 5 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei die NH<sub>3</sub>-Entwicklung schon vor Beginn des Siedens beginnt; die Na-Verbindung scheidet sich sehr voluminös als Brei ab. Dann werden 17,35 g Propargylbromid zugegeben und 19 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert von den ausgeschiedenen Salzen ab und befreit das klare braune Filtrat i. V. vom Benzol. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert und ergibt nach erneuter Fraktionierung das Reinprodukt mit Sdp. 154—156<sup>o</sup>/<sub>11</sub>. 12,4 g = 45,5% d. Th., bez. auf Acet-toluidin.

### 8. N-Acetyl-propyl-p-toluidin (VIII)

2,568 g VII werden in 30 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinosyd nach Adams hydriert. Nach Verbrauch von 20 ccm H<sub>2</sub> zur Hydrierung des Katalysators werden 615 ccm H<sub>2</sub> absorbiert, d. h. 99,8% d. Th. Man filtriert vom Katalysator ab und vertreibt den Alkohol. Die verbleibende viscosc gelbe Flüssigkeit wird i. V. fraktioniert und ergibt das Reinprodukt mit dem Sdp. 141,5—142,5<sup>o</sup>/<sub>10</sub>.

|  |             |        |        |
|--|-------------|--------|--------|
| C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> ON (191) | Ber. C 75,4 | H 8,90 | N 7,33 |
|  | Gef. » 74,9 | » 8,88 | » 7,21 |

### 9. Propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester (IX)

24,8 g p-Amino-benzoesäure-äthylester werden mit 17,9 g Propargylbromid und 15,9 g wasserfreier Soda in 300 ccm Alkohol 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert dann von unverbrauchter Soda ab, engt i. V. auf 100 ccm ein und füllt mit Wasser auf 500 ccm auf. Der ausfallende Niederschlag erstarrt



schnell und kann abgenutscht werden. Dabei tropft etwas Sirup ab. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und i. V. über KOH getrocknet. Dann wird er in 150 ccm Benzin (60—90°) suspendiert und verrieben, bis er hellgelb und feinkörnig ist. Man nutscht ab und wäscht auf der Nutsche mit Petroläther (30—50°) nach. Das Rohprodukt vom Schmp. 67—74° wird in 400 ccm siedendem Benzin gelöst, wobei 1,7 g hellbraunen, sirupösen Rückstands verbleiben mit dem Schmp. 53—74°. Die Benzin-Lösung wird dekantiert, und man erhält nach zweimaligem Umkristallisieren 15,7 g = 51,5% d. Th. Reinprodukt, rein weiß, Schmp. 77,5°, Cu-Rk. +, alkalisches Permanganat nach Minuten in der Kälte +.

|                          |              |        |        |
|--------------------------|--------------|--------|--------|
| $C_{12}H_{13}O_2N$ (203) | Ber. C 70,95 | H 6,40 | N 6,90 |
|                          | Gef. » 70,70 | » 6,40 | » 7,00 |

### 10. Di-propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester (X)

Der bei der IX-Darstellung vom Rohniederschlag abtropfende Sirup wird mit dem Waschbenzin und Waschpetroläther des feinkörnigen Rohprodukts und mit dem beim Umkristallisieren aus Benzin verbleibende sirupösen Rückstand vereinigt und alles i. V. zum Sirup eingengt. Dieser wird 5-mal mit je 300 ccm Petroläther (30—50°) unter Sieden extrahiert und jeweils vom Sirup dekantiert. Die vereinigten Extrakte werden auf 200 ccm eingengt, und man erhält nach Erkalten gelbe Nadeln, die nach 6-mal. Umkristallisieren aus Petroläther unverändert bei 64,5—65,5° schmelzen. Weiße, lange Nadeln. Cu-Rk. +, alkalisches Permanganat in der Kälte nach etwa 15 Min. +, da Substanz fast unlöslich ist.

|                          |              |        |        |         |
|--------------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_{15}H_{15}O_2N$ (241) | Ber. C 74,40 | H 6,22 | N 5,81 | O 13,28 |
|                          | Gef. » 74,17 | » 6,56 | » 5,92 | » 13,63 |

### 11. N-Acetyl-propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester (XI)

A. 12 g IX und 50 g Essigsäureanhydrid werden 2 Stunden auf 130° erhitzt. Dann füllt man mit Wasser auf 500 ccm auf, kocht bis zur Lösung und filtriert heiß von verbleibendem, schwarzem Öl ab. Nach zweimaligem Dekantieren von Spuren dunklen Öls erhält man beim Erkalten fast weißes Rohprodukt und daraus nach zweimaligem Umkristallisieren aus 40-proc. Alkohol 8,85 g weiße Nadeln vom Schmp. 88,5—89°, d. h. 59% d. Th. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

|                          |              |        |        |              |
|--------------------------|--------------|--------|--------|--------------|
| $C_{14}H_{15}O_3N$ (245) | Ber. C 68,80 | H 6,13 | N 5,72 | Acetyl 17,55 |
|                          | Gef. » 68,17 | » 6,12 | » 5,80 | » 17,80      |

B. 20,7 g N-Acetyl-p-amino-benzoesäure-äthylester werden in 200 ccm trockenem Benzol mit 3,9 g  $NaNH_2$  5 Stunden am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Die Abscheidung der gelatinösen Na-Verbindung, die nicht so voluminös ist wie bei den vorigen Beispielen, beginnt schon vor Beginn des Siedens. Dann werden 11,9 g Propargylbromid zugegeben und 17 Stunden am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Man nutscht ab und befreit das Filtrat i. V. völlig vom Benzol. Der Rückstand wird in 150 ccm Alkohol aufgenommen und unter Kochen mit Wasser auf 300 ccm verdünnt. Man filtriert heiß ab und erhält nach Erkalten ein Kristallinat, aus dem man nach zweimaligem Umkristallisieren unter Filtrieren aus 25-proc. Alkohol 10,2 g weiße Nadeln vom Schmp. 88,5° erhält, d. h. 41,5% d. Th.

### 12. N-Acetyl-propyl-p-amino-benzoesäure-äthylester (XII)

4,859 g XI werden in 40 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxyd nach Adams hydriert, bis nach Verbrauch von 20 ccm  $H_2$  für den Katalysator die Absorption zum Stillstand gekommen ist. Verbrauch: 900 ccm  $H_2$ , d. h. 101,3% d. Th. Man nutscht vom Katalysator ab, dampft den Alkohol ab und fraktioniert i. V. Nach einigen Tropfen eines gelblichen Vorlaufs erhält man das Reinprodukt als klare, farblose Flüssigkeit vom Sdp. 194,5—195°/10.

|                          |              |        |        |
|--------------------------|--------------|--------|--------|
| $C_{14}H_{19}O_3N$ (249) | Ber. C 67,40 | H 7,63 | N 5,62 |
|                          | Gef. » 67,11 | » 7,63 | » 5,69 |



13. *Propargyl-p-amino-benzoesäure* (XIII)

3,425 g p-Amino-benzoesäure werden im 200-cem-Kolben mit 25 cem Wasser versetzt und von 6,2 g  $\text{NaHCO}_3$  so viel zugegeben, bis klare Lösung eingetreten ist. Dann wird mit 25 cem Methanol verdünnt, wobei die Lösung klar bleibt. Man gibt den Rest des  $\text{NaHCO}_3$  hinzu, der sich nicht mehr löst. Nach Aufwärmen unter Röhren werden 2,95 g Propargylbromid, in 150 cem Methanol gelöst, in 6½ Stunden bei 66° unter fortwährendem Röhren zugetropft. Man rührt dann noch 15 Min., läßt abkühlen und zersetzt mit 100 cem 15-proc. Essigsäure das überschüssige  $\text{NaHCO}_3$  und setzt die Säure in Freiheit, die gelöst bleibt. I. V. engt man auf ein Fünftel des Volumens ein; dabei beginnt die Kristallabscheidung. Man versetzt mit 200 cem Wasser, nutschet die jetzt vollständige Fällung ab und trocknet. Das gelbe Rohprodukt hat den Schmp. 159—179°; man erhält ein schwach gelbliches Reinprodukt nach zweimaligem Umkristallisieren aus 25-proc. Alkohol mit Schmp. 164,5—167°. 1,8 g = 41% d. Th. Cu-Rk. nur in hoher Konzentration schwach +, alkalisches Permanganat in der Kälte +, leicht lösl. in Alkalien,  $\text{NaHCO}_3$ , schwer lösl. in kaltem Wasser, leicht lösl. in kochendem Wasser.

|   |              |        |        |
|---|--------------|--------|--------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ (175) | Ber. C 68,60 | H 5,14 | N 8,00 |
|   | Gef. » 69,05 | » 5,17 | » 8,00 |

14. *Di-propargyl-p-amino-benzoesäure* (XIV)

A. Wenn man bei der Darstellung von XIII das gelbe Rohprodukt statt in 25-proc. Alkohol in kochendem Wasser zur ersten Umkristallisation löst, verbleibt bei der heißen Filtration ein bräunlich schuppiger Rückstand vom Schmp. 208,5—210°. Daraus durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol hellbräunliche Schuppen, Schmp. 211—213° u. Z. Cu-Rk. +, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

|  |              |        |        |
|--|--------------|--------|--------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (213) | Ber. C 73,21 | H 5,17 | N 6,58 |
|  | Gef. » 72,91 | » 5,27 | » 6,89 |

B. 6,85 g p-Aminobenzoesäure werden mit 13,3 g  $\text{NaHCO}_3$  in 60 cem Wasser gelöst, dann 7,9 g Propargylbromid in 60 cem Methanol zugefügt und 6 Stunden gelinde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 80 cem 10-proc. Essigsäure zersetzt, wobei das Rohprodukt ausfällt. Abnutschen und trocknen. Das Filtrat enthält nach Aufarbeitung 0,3 g XIII vom Schmp. 163—167°, der Rückstand ist hellbraun und ergibt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 4,3 g = 40,5% d. Th. vom Schmp. 211—213° u. Z.

15. *N-Acetyl-propargyl-p-amino-benzoesäure* (XV)

A. 1,5 g XIII werden mit 15 cem Essigsäureanhydrid 2 Stunden auf 130—140° erhitzt und dann mit Wasser auf 150 cem aufgefüllt. Nach Aufkochen filtriert man von schwärzlichen Krusten ab und dampft i. V. zur Trockne, nimmt zweimal mit Wasser auf und dampft zur Trockne. Dann nimmt man in 75 cem kochendem Wasser auf, filtriert und erhält nach Abkühlen hellbraune Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser und zuletzt aus Benzol den Schmp. 157—157,5° haben. 1,29 g = 69,2% d. Th.; leicht lösl. in kochendem Wasser, lösl. in kochendem Benzol, unlösl. in Benzin. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

|  |              |        |        |              |
|--|--------------|--------|--------|--------------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ (217) | Ber. C 66,38 | H 5,10 | N 6,46 | Acetyl 19,82 |
|  | Gef. » 66,40 | » 5,15 | » 6,43 | » 19,01      |

B. 17,9 g N-Acetyl-p-amino-benzoesäure und 7,8 g  $\text{NaNH}_2$  werden in 200 cem trockenem Benzol suspendiert und 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Die  $\text{NH}_3$ -Entwicklung setzt schon bei Beginn des Siedens ein. Die Suspension bildet in den ersten beiden Stunden Wandkrusten, die sich aber dann in einen feinkörnigen Niederschlag umwandeln, der beim Absetzen etwa ein Drittel der Lösung erfüllt.



Die  $\text{NH}_3$ -Entwicklung ist nach 5 Stunden beendet. Nach der 6. Stunde werden 11,9 g Propargylbromid zugegeben und 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert ab und erhält einen Rückstand, der weiße Schuppen und braunkörnigen Niederschlag enthält. Die Zersetzung mit Wasser und Aufarbeiten der stark alkalischen Lösung, die  $\text{NH}_3$  entbindet, zeigt Bromid-ion und nach Filtration von wenig lockerem braunen Polymerisat beim Ansäuern einen hellbraunen Niederschlag, der sich nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser als 68% der eingesetzten Menge an Acetylverbindung vom Schmp. 253—255° u. Z. erweist. Aus dem benzolischen Filtrat, das unumgesetztes Propargylbromid enthält, erhält man nach Abdampfen des Benzols und des Propargylbromids und nach zweimaligem Umkristallisieren des zuerst harzigen Rückstands aus Wasser eine sehr geringe Menge sehr hellbrauner Kristalle vom Schmp. 153—155,5°, die eine negative Cu-Rk. zeigen, aber mit alkalischem Permanganat in der Kälte prompt reagieren, also noch nicht ganz reines XV darstellen.

### 16. *N*-Acetyl-propyl-*p*-amino-benzoesäure (XVI)

2,606 g XV werden in 30 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoyd hydriert. Der Katalysator verbraucht 20 ccm  $\text{H}_2$ , dann werden 533 ccm  $\text{H}_2$  aufgenommen, d. h. 98,7% d. Th. für eine Dreifachbindung. Man filtriert vom Katalysator ab und kristallisiert nach Verkochen des Alkohols aus Wasser zweimal um. Weiße Schuppen, Schmp. 170,5—171,5°, leicht lösl. in Alkalien und heißem Wasser.

|  |              |        |        |
|--|--------------|--------|--------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (221) | Ber. C 65,15 | H 6,79 | N 6,34 |
|  | Gef. » 64,86 | » 6,89 | » 6,43 |

## Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raneynickel.\*) IV.<sup>1)</sup>

Von *Heinrich Hauptmann, Blanka Wladislaw,  
Lucy Lacerda Nazario und Wolfgang Ferdinand Walter*

(Aus dem "Departamento de Quimica da Faculdade de Filosofia,  
Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, Brasil"

(Eingelaufen am 18. Dezember 1951)

Vor einigen Jahren haben wir gefunden, daß eine Reihe von aromatischen Schwefelverbindungen, wie Disulfide, Merkaptale und Thioester aromatischer Merkaptane in Gegenwart von Raneynickel unter verhältnismäßig milden Bedingungen charakteristische Veränderungen erleiden<sup>2)</sup>. Die Natur der dabei entstehenden Reaktionsprodukte hängt von der Vorgeschichte des Raneynickels ab: Wurde

\*) Herrn Prof. Dr. A. Windaus zum 75. Geburtstag (25. 12. 1951) zugeeignet.

<sup>1)</sup> Die hier mitgeteilten Ergebnisse wurden am 29. 7. 1951 auf der „Conference on Organic Sulfur Chemistry“ in der „Indiana University“, Bloomington, Ind., vorgetragen.

<sup>2)</sup> I. Mitteilung. *Experientia* 4, 385 (1948).

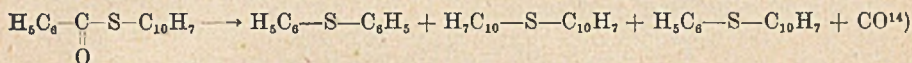






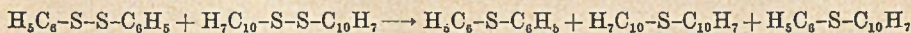
Werte wurden in der Weise bestimmt, das eine gewogene Menge vorerhitzten Raneynickels auf 500° erhitzt und der entwickelte Wasserstoff gemessen wurde. Obwohl, wie bekannt, Nickel Gase bis zu seinem Schmelzpunkt zurückhält, schien ein Erhitzen auf höhere Temperatur nicht notwendig. Man erhält mit bei 500° entgastem Nickel dieselben Reaktionsprodukte wie mit bei 200° entgastem.

Während früher nur das Verhalten von Thiobenzoaten, aromatischer Merkaptane in Gegenwart von Raneynickel studiert worden war, wobei aus den Benzoesäure-naphtylestern alle drei möglichen Thioäther gewonnen wurden,



konnten wir neuerdings zeigen, daß auch Thiobenzoensäure- und Thionaphtoesäure-äthylester der gleichen Umsetzung fähig sind. So erhielten wir aus Thiobenzoensäure-äthylester ein Gemisch der drei möglichen Thioäther, in dem das Äthyl-phenylsulfid vorherrschte. Die beiden Naphtoesäure-äthylester lieferten Dinaphtylsulfid und Naphtyl-äthylsulfid; die Isolierung des flüchtigen Diäthylsulfids war bei der hier gewählten Versuchsanordnung nicht zu erwarten.

Um über den Mechanismus der Umsetzungen näheren Aufschluß zu erhalten, haben wir zunächst die Frage gestellt, ob es sich bei der Thioätherbildung aus Disulfiden um eine inter- oder eine intramolekulare Reaktion handelt und haben daher ein Gemisch von Diphenyl-disulfid und  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtyl-disulfid in Xylol mit bei 200° entgastem Raneynickel unter Rückfluß erhitzt. Im Falle einer intramolekularen Reaktion sollten nur die beiden einfachen Thioäther entstehen, während im Verlauf einer intermolekularen Umsetzung auch der gemischte Thioäther, Phenyl- $\alpha$ -naphtyl-sulfid, sich bilden sollte. Der Versuch entschied eindeutig zugunsten der intermolekularen Reaktion; ungefähr der dritte Teil des gebildeten Thioäther-Gemisches bestand aus Phenyl- $\alpha$ -naphtyl-sulfid, der Rest, wie zu erwarten war, aus den beiden einfachen Thioäthern.

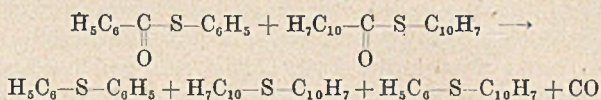


Mit Hilfe eines analogen Versuches konnte der intermolekulare Charakter der Thioätherbildung aus Thioestern bewiesen werden. Hier bildete sich beim Erhitzen einer Xylol-lösung von Thiobenzoensäurephenylester und  $\alpha$ -Thionaphtoesäure-naphtylestern in Gegenwart

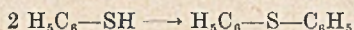
<sup>14)</sup> Für alle Reaktionen, bei denen mehrere Thioäther gebildet werden, kann, wie schon früher erwähnt, keine quantitative Gleichung aufgestellt werden. Die hier gegebenen Schemata sollen lediglich den qualitativen Reaktionsverlauf verdeutlichen.



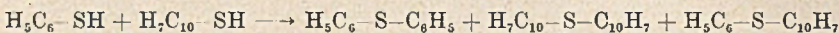
von Raneynickel ein Gemisch von drei Thioäthern, das ungefähr zur Hälfte aus Phenyl- $\alpha$ -naphthyl-sulfid bestand.



Auch Merkaptane sollten unter den gleichen Versuchsbedingungen in Thioäther übergeführt werden. In der Tat konnte aus Thiophenol durch Erhitzen in Xylol-lösung unter Rückfluß in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel Diphenylsulfid in 78,5% Ausbeute gewonnen werden.



Ein Gemisch von Thiophenol und  $\alpha$ -Thionaphtol lieferte unter denselben Bedingungen Diphenylsulfid,  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthylsulfid und Phenyl- $\alpha$ -naphthyl-sulfid neben etwas Naphtalin, das durch reduzierende Entschwefelung gebildet worden war.



Die Bildung von Thioäthern aus Merkaptanen ist an sich eine bekannte Reaktion. Nach R. Leuckart<sup>15)</sup> wird bei der Destillation von  $\alpha$ -Thionaphtol  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthylsulfid erhalten. P. Sabatier und A. Mailhe<sup>16)</sup> beschreiben ein analoges Verhalten verschiedener aliphatischer Merkaptane. Die Reaktion wird in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren, z. B. Cadmiumsulfid, zur Darstellungsmethode für Thioäther. Weiterhin ist hier auch die Bildung von Thioäthern aus Bleimerkaptiden zu erwähnen, die von A. Kekulé und Szuch<sup>17)</sup> am Phenylmerkaptid entdeckt, von F. Krafft und R. Schönherr<sup>18)</sup> zur Herstellung von Naphthylsulfid und von P. Klason<sup>19)</sup> und von R. Otto<sup>19)</sup> zur Bereitung aliphatischer Thioäther verwendet worden ist. Schließlich sei noch die Beobachtung von J. J. B. Deuss<sup>20)</sup> erwähnt, wonach Thiophenol sowie o- und p-Thiokresol durch Behandlung mit Aluminiumchlorid in die entsprechenden Thioäther übergehen, wobei sich aus Thiophenol auch noch Thianthren bildet. Abgesehen von der letzten, sicherlich im Mechanismus verschiedenen Reaktion, erfordern alle diese Reaktionen höhere Temperaturen als die Thioätherbildung in Gegenwart von Raneynickel. Das trifft besonders für die aromatischen Merkaptane zu, die erst bei Temperaturen zwischen 280° und 320° in Thioäther übergehen.

Wir haben seinerzeit angenommen, daß freie Arylmerkapto-radikale als Zwischenprodukte der Thioätherbildung auftreten. Die Tatsache, daß es sich bei allen diesen Umsetzungen um intermolekulare Reaktionen handelt, scheint uns eine wichtige Stütze für diese Annahme zu bilden.

<sup>15)</sup> J. pr. (2) **41**, 179 (1890); Jahresber. **1890**, 1154; C. **1891**, I, 760.

<sup>16)</sup> C. r. **150**, 1569 (1910); C. **1910**, II, 790.

<sup>17)</sup> Z. f. Chemie **1867**, 194; Jahresber. **1867**, 628.

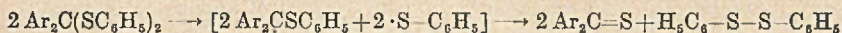
<sup>18)</sup> Ber. **20**, 3407 (1887). Hier ist erwähnt, daß auch  $\text{Cu}(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$  bei trockenem Erhitzen  $\text{H}_5\text{C}_2-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$  liefert.

<sup>19)</sup> Ber. **23**, 1289 (1889).

<sup>20)</sup> Rec. **27**, 145 (1908); C. **1908**, II, 690; Rec. **28**, 137 (1909); C. **1909**, I, 1652.



Disulfide dissoziieren schon, wenn sie in Toluollösung auf 100° erhitzt werden, teilweise in freie Arylmerkapto-radikale<sup>21)</sup> (von Schönberg Arylthiyle genannt), so daß der Annahme ihres Auftretens als Zwischenprodukte der Umwandlung von Disulfiden in Thioäther nichts im Wege steht. Die Möglichkeit der Bildung von Arylmerkapto-radikalen aus Merkaptafen und Merkaptofen geht aus anderen Versuchen Schönbergs hervor. Er hat gezeigt, daß diejenigen Substituenten, welche die Dissoziation der Hexaphenyläthane begünstigen, die gleiche Wirkung in der Reihe der substituierten Benzophenon-benzylmerkaptole hervorrufen<sup>22)</sup>, ebenso daß die, die sie erschweren, dies in beiden Reihen tun. Diese Beobachtung läßt eine homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung sehr wahrscheinlich erscheinen. Weiterhin läßt sich die Hitzezersetzung von Phenylmerkaptofen aromatischer Ketone, die zur Bildung von Diphenyldisulfid und Thioketonen neben „unidentifizierten Reaktionsprodukten“ führt<sup>23)</sup>, am zwanglosesten durch die Annahme des intermediären Auftretens von Phenylmerkapto-radikalen erklären:



Die Bildung von Arylmerkapto- und Benzoyl-radikalen aus Thio-benzoaten scheint bisher nicht beobachtet worden zu sein. Trotzdem lassen sich eine Reihe von Tatsachen anführen, die für das Auftreten solcher Radikale sprechen. Die reduzierende Entschwefelung von Äthylthiobenzoat führt, wie M. L. Wolfrom und J. V. Karabinos<sup>24)</sup> gezeigt haben, zu Benzaldehyd. Unter den Bedingungen dieser, den hier beschriebenen nahe verwandten, Reaktion bleibt also die Bindung des Carbonylkohlenstoffs an den Benzolkern intakt, während die an den Schwefel gespalten wird. Andererseits deutet die erwähnte Bildung von Kohlenoxyd<sup>4)</sup> darauf hin, daß auch während der hier beschriebenen Reaktionen Benzoyl-radikale, intermediär auftreten. Es ist bekannt, daß aus ihnen unter milden Bedingungen Kohlenoxyd abgespalten wird, was z. B. bei der photochemischen Zersetzung von Acetophenon<sup>25)</sup> und Benzaldehyd<sup>26)</sup> beobachtet worden ist. Wir<sup>4)</sup> konnten zeigen, daß bei der Behandlung der Thiobenzoessäure-ester mit bei 100° entgastem Raneynickel

<sup>21)</sup> A. Schönberg, E. Rupp und W. Gumlich, Ber. **66**, 1932 (1933).

<sup>22)</sup> A. Schönberg und O. Schütz, Ber. **62**, 2322 (1929); A. **457**, 47 (1927).

<sup>23)</sup> A. Schönberg, O. Schütz, V. Bruckner und S. Peter, Ber. **62**, 2550 (1929).

<sup>24)</sup> Am. Soc. **66**, 909 (1944).

<sup>25)</sup> H. H. Glazebrbok und T. G. Pearson, Chem. Soc. **1939** 589.

<sup>26)</sup> M. Hemptinne, C. r. **186**, 1295 (1927); C. **1928**, II, 15; E. W. R. Steacie, Atomic and Free Radical Reactions, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1946, 385.



der Benzolkern der Benzoesäure in das Diphenyl eingeht, womit auch das Auftreten des Phenyl-radikals als Spaltstück des Benzoyl-radikals belegt ist. Nach alledem dürfte die homolytische Spaltung der Bindung zwischen Schwefel und dem Carbonylkohlenstoff die erste wesentliche Veränderung des Thioestermoleküls darstellen, eine Reaktionsweise, die auch den intermolekularen Charakter der Thioätherbildung am zwanglosesten erklärt.

Die Bildung von Thioäthern aus Arylmerkaptoradikalen unter dem Einfluß von Raneynickel ist der bereits erwähnten Darstellung von aromatischen Sulfiden aus Bleimerkaptiden analog, wenn sie nicht überhaupt unter intermediärer Bildung von Merkaptiden vor sich geht, wie das für die von Cadmiumsulfid katalysierte Umwandlung von Merkaptanen in Thioäther angenommen wird. Wir haben uns davon überzeugt, daß *p,p*-Ditolyl-nickelmerkaptid bei 140° in Gegenwart von Raneynickel ziemlich rasch verändert wird, und daß aus dem Reaktionsgemisch *p,p*-Ditolylsulfid in nicht unbedeutender Menge isoliert werden kann<sup>27)</sup>.

Der Verlauf der Umsetzungen der Disulfide und Thiole ist auf Grund der hier entwickelten Vorstellungen verständlich. In ihnen sind beide aromatischen Radikale unmittelbar an Schwefel gebunden, so daß sich aus beiden Arylmerkaptoradikale bilden können. Die Bildung von Diphenylsulfid aus Thiobenzoesäure-naphtylestern bedarf jedoch einer Erklärung, da im Ester der Benzolkern nicht unmittelbar an Schwefel gebunden ist, sich also aus ihm keine Phenylmerkaptoradikale bilden können.

Es wäre denkbar, daß intermediär auftretende Phenylradikale mit bereits gebildetem Thioäther reagieren. Diese Möglichkeit konnten wir jedoch ausschließen. Als wir ein Gemisch aus Thiobenzoesäure-phenylester und  $\alpha,\alpha$ -Di-naphtylsulfid in Xylol in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel erhitzten, verhielten sich beide Substanzen als wenn sie allein vorhanden wären:  $\alpha,\alpha$ -Di-naphtylsulfid wurde praktisch quantitativ wiedergewonnen, während der Thiobenzoesäure-phenylester in Diphenylsulfid übergeführt wurde.

Ein anderer Weg für die Bildung von Diphenylsulfid aus Thiobenzoesäure-naphtylester könnte die Disproportionierung von Phenyl-naphtylsulfid, dessen Entstehung keiner Erklärung bedarf, sein. Um diese Annahme zu prüfen, unterwarfen wir eine Reihe von gemischten Thioäthern der Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel. Wir hatten bereits kurz erwähnt<sup>4)</sup>, daß Phenylbenzylsulfid unter diesen Bedingungen nicht beständig ist, was jedoch durch die geringe Festigkeit der Bindung zwischen dem

<sup>27)</sup> Wir danken Herrn W. Gallenkamp für die Ausführung dieses Versuchs.



Schwefel und der Methylengruppe<sup>28)</sup> bedingt sein konnte. Das Verhalten der neuerdings untersuchten gemischten Thioäther läßt jedoch keinen Zweifel daran, daß diese Verbindungen sich zu einem Gemisch der beiden entsprechenden Thioäther disproportionieren können. Äthylphenylsulfid lieferte beim Erhitzen in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel Diphenylsulfid und Diäthylsulfid, Äthyl- $\beta$ -naphthylsulfid,  $\beta,\beta$ -Dinaphtylsulfid und Naphtalin, Phenyl- $\alpha$ -naphthylsulfid Diphenylsulfid und  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid, während aus Phenyl- $\beta$ -naphthylsulfid nur  $\beta,\beta$ -Dinaphtylsulfid neben etwas Naphtalin erhalten wurde. Bemerkenswerterweise ist diese Reaktion in Lösung stark gehemmt; manchmal ist eine Disproportionierung der gemischten Thioäther in Lösung nicht festzustellen. Es scheint, daß die Adsorption der Thioäther an die Metalloberfläche so schwach ist, daß sie aus Lösung nicht genügend adsorbiert werden. Selbst in Abwesenheit von Lösungsmittel jedoch geht die Disproportionierung der gemischten Thioäther langsamer vor sich als die Umwandlungen der Disulfide, Thioester und Merkaptoale, wie aus dem Vorhandensein beträchtlicher Mengen Ausgangsmaterial am Ende der üblichen Reaktionszeit hervorgeht. So ist es verständlich, daß bei der Reaktion der Thiobenzoessäure-naphtylester nur ein Teil des Phenyl-naphtylsulfids zur Bildung von Diphenylsulfid verbraucht wird, während der andere erhalten bleibt.

Wir haben ferner den Einfluß von Substituenten auf die Thioätherbildung studiert, indem wir zunächst eine Reihe von p,p'-disubstituierten Diphenyldisulfiden der Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel in Xylol unterwarfen. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, wurden fast alle diese Verbindungen in die entsprechenden Thioäther übergeführt. Die Ausbeuten schwankten, jedoch dürften

Tab. 1

| Disulfid  | Sulfid Ausbeute % | Disulfid zurückgewonnen % |
|---|-------------------|---------------------------|
| Diphenyldisulfid <sup>3)</sup> . . . . .                | 82,1              | —                         |
| pp'-Ditolylsulfid . . . . .                             | 89,6              | —                         |
| pp'-Dichlor-diphenyldisulfid . . . . .                  | 73,4              | —                         |
| pp'-Diamino-diphenyldisulfid . . . . .                  | 57,4              | —                         |
| pp'-Bis-dimethylamino-diphenyldisulfid . . . . .        | 67,6              | —                         |
| pp'-Bis- $\alpha$ -acetamino-diphenyldisulfid . . . . . | 53,0              | —                         |
| pp'-Dimethoxy-diphenyldisulfid . . . . .                | 72,9*)            | —                         |
| $\alpha,\alpha$ '-Dinaphtyldisulfid . . . . .           | 81,1              | —                         |
| pp'-Dinitro-diphenyldisulfid . . . . .                  | —                 | 91,6                      |

\*) Außerdem wurde pp'-Dimethoxy-diphenyl (3%) erhalten. Wir haben uns davon überzeugt, daß unter den Versuchsbedingungen aus p,p'-Dimethoxy-diphenylsulfid p,p'-Dimethoxy-diphenyl gebildet wird.

<sup>28)</sup> E. Bergmann und S. Fujise, A. 483, 65 (1930).



die niedrigen Werte im Falle des p,p'-Diamino- und p,p'-Bisacet-amino-diphenyldisulfids durch Nebenreaktionen verschuldet sein, da in beiden Fällen nach Abtrennen des betreffenden Thioäthers ein beträchtlicher, nicht kristallisierender Rückstand zurückblieb.

In scharfem Gegensatz zu den übrigen Disulfiden wurde das p,p'-Dinitro-diphenyldisulfid durch 15-stündiges Kochen in Xylol in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel praktisch nicht verändert. Es wurde zu 91,6% zurückgewonnen und im Reaktionsgemisch konnte kein Thioäther nachgewiesen werden. Wir haben eine analoge Beobachtung in der Reihe der Thiobenzoesäure-ester gemacht. p-Methoxy-thiobenzoesäurephenylester wurde zu 63% in p-Methoxy-diphenylsulfid verwandelt, während die entsprechende p-Nitroverbindung zu 71,6% wiedergewonnen wurde. Aus diesen, allerdings nur orientierenden, Versuchen sowie aus früheren Beobachtungen geht hervor, daß auch hier die p-Nitroverbindung, wenn überhaupt, nur sehr langsam reagiert, während Thiobenzoesäure-phenylester<sup>4)</sup> und sein p-Methoxy-Derivat glatt in die entsprechenden Sulfide übergeführt werden. Wir hoffen, in Bälde weitere Belege für diese Feststellung beibringen zu können.

Eine ähnliche Beobachtung hatte Wood<sup>29)</sup> gemacht, als er substituierte Trithiobenzaldehyde der Einwirkung von Kupfer unterwarf. Aus p-Nitro-trithiobenzaldehyd wurde kein Stilben gebildet. Andererseits sind eine Reihe von Fällen bekannt, in denen die Nitroverbindungen leichter in Radikale dissoziieren als die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen. So ist p-Hexanitrohexaphenyläthan bei Zimmertemperatur zu 100% dissoziiert<sup>30)</sup>, Hexaphenyläthan nur zu wenigen Proc. p-Nitrobenzophenon-dibenzylmerkaptol wird bei tieferer Temperatur gespalten als die unsubstituierte Verbindung<sup>22)</sup> und o,o'-Dinitrophenyldisulfid reagiert leichter mit Quecksilber als Diphenyldisulfid<sup>31)</sup>.

Die Reaktionsfähigkeit der Nitroverbindungen schien immer dann geringer zu sein als die der nicht oder anders substituierten, wenn die Umsetzung an einer festen metallischen Oberfläche vor sich ging, so daß es nahe lag, anzunehmen, der Einfluß der Nitrogruppe bestehe nicht in einer Stabilisierung des Disulfid-moleküls, sondern in einer Vergiftung der Metalloberfläche. Um diese Hypothese zu prüfen, haben wir die Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel auf Diphenyldisulfid, die normalerweise in 82-proc.

<sup>29)</sup> J. H. Wood, J. H. Bacon, A. W. Meibohm, W. H. Thockmorton und G. P. Turner, *Am. Soc.* **63**, 1334 (1941).

<sup>30)</sup> K. Ziegler, *A.* **458**, 248 (1927); W. Hückel, *Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie*, Leipzig 1934, I. Band, S. 113.

<sup>31)</sup> H. Lecher, *Ber.* **53**, 577 (1920).



Ausbeute zu Diphenylsulfid führt<sup>3)</sup>, in Gegenwart von Dinitrodiphenyl vor sich gehen lassen. In diesem Falle wurde nicht nur kein Diphenylsulfid gefunden, sondern vier Fünftel des eingesetzten Diphenyldisulfids zurückgewonnen. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Beständigkeit der verschiedenen nitrierten Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raneynickel eine Folge der Vergiftung der Metalloberfläche durch die Nitrogruppe ist, die, wie wir annehmen, bevorzugt und stärker adsorbiert wird. Die bevorzugte Adsorption von Nitrogruppen dürfte auch die Ursache dafür sein, daß Schwefelverbindungen, starke Katalysatorgifte bei der Hydrierung von Äthylenen mit Raneynickel, auf die Reduktion von Nitrogruppen mit diesem Katalysator ohne Einfluß sind.

Auch andere sauerstoffhaltige Gruppen hindern die Umsetzungen von Schwefelverbindungen an Metalloberflächen. Wood<sup>28)</sup> fand nur Spuren von Stilben bei der Einwirkung von Kupfer auf o- und p-Oxythiobenzaldehyde. In allen diesen Fällen handelt es sich um Gruppen, in denen die Bindung des Sauerstoffs an das Nachbaratom entweder bereits polar oder zum mindesten leicht polarisierbar ist.

Auch Sulfone werden durch Vermittlung der Sauerstoffatome an Raneynickel adsorbiert im Gegensatz zu Sulfiden, bei denen das Schwefelatom an der Metalloberfläche fixiert wird, wie D. Bonner<sup>32)</sup> jüngst durch seine schönen Versuche über den sterischen Verlauf der reduzierenden Entschwefelung der beiden Verbindungsklassen gezeigt hat.

Es mag nicht unerwähnt bleiben, daß die Ergebnisse dieser Versuche eine völlige Bestätigung der früher von uns geäußerten Ansichten<sup>4)</sup> über den Verlauf dieser Reaktion bringen.

Wir danken der „Rockefeller Foundation“ für die Unterstützung dieser Arbeiten, ebenso dem „Conselho Nacional de Pesquisas“, Rio de Janeiro, für zwei Stipendien.

### Beschreibung der Versuche

Herstellung und Vorbehandlung des Raneynickels. Das Raneynickel wurde nach der Vorschrift von Ruggli und Preiswerk<sup>33)</sup> hergestellt. Es wurde erst mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Benzol gewaschen und unter Benzol aufbewahrt.

Zu Beginn des Versuchs wurde die gewünschte Menge Raneynickel mit Benzol in einen Meßzylinder übergeführt, 10 Minuten absitzen gelassen und aus ihrem Volumen

<sup>32)</sup> Diskussionsbemerkung auf der „Conference on Organic Sulfur Chemistry“, Indiana University. Am. Soc. im Druck.

<sup>33)</sup> Helv. 22, 495 (1939).



ihre Gewicht geschätzt (1 ccm Nickel entsprechen unter diesen Bedingungen ungefähr 1,5 g; die Gewichtsangaben für Rancynickel sind auf etwa 20% genau). Dann wurde das Nickel in einen Rundkolben von 250 ccm übergespült, und das Benzol abdekantiert, so daß das Metall gerade eben noch von ihm bedeckt blieb. Der Stopfen, der zwei Glasrohre mit Hähnen und einen Tropftrichter trug, wurde aufgesetzt und i. V. bei etwa 100° das Benzol entfernt. Danach wurde der Kolben unter Ausschluß der Außenluft an eine Ölpumpe angeschlossen und, auf etwa 3 mm evakuiert, in einem Metallbad 2 Stunden lang auf 200° bzw. 500° erhitzt. Der zur Ölpumpe führende Hahn wurde geschlossen und durch den Tropftrichter die Lösung der zur Umsetzung bestimmten Substanz zufließen gelassen, deren Volumen bei den Versuchen in Xylollösung so bemessen war, daß das Rancynickel von einer etwa 3 cm dicken Flüssigkeitsschicht bedeckt wurde<sup>34)</sup>. Erst dann wurde Luft bzw. Stickstoff in den Kolben eingelassen und gemäß der im folgenden gemachten Angaben verfahren.

### *Reaktion von Thiobenzoesäure-phenylester*

5,0 g Thiobenzoesäure-phenylester in Xylol wurden zu 25 g bei 500° entgastem Rancynickel zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrere Male mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen eingeeengt. Der flüssige Rückstand wurde i. V. destilliert. Bei 126—130° gingen 3,26 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, deren Sulfon durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig erhalten wurde. Es schmolz bei 125,5—126,5° und zeigte im Gemisch mit authentischem Diphenylsulfon keine Erniedrigung.

### *Thiobenzoesäure-äthylester*

Im geschlossenen Rohr. 14,5 g Thiobenzoesäure-äthylester in möglichst wenig Benzol gelöst und 75 g Rancynickel (bei 200° entgast) wurden im Bombenrohr 15 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Benzol extrahiert. Als dieses auf dem Wasserbad abdestilliert wurde, schied sich im Kolben ein Nickelspiegel ab, von dem abdekantiert wurde. Der Rückstand der Benzollösung wurde fraktioniert. Bei 90° destillierten 0,58 g einer farblosen Flüssigkeit, die mit Perhydrol in Eisessig oxydiert wurde. Das gebildete Sulfon schmolz bei 69—70° (Schmelzpunkt des Diäthylsulfons 70°)<sup>35)</sup>. Bei 200—202° gingen 4,4 g einer weiteren Substanz über, deren Sulfon durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erhalten werden konnte. Es schmolz bei 42° und zeigte mit authentischem Äthyl-phenylsulfon keine Erniedrigung. Als die Fraktionierung nunmehr i. V. fortgesetzt wurde, wurden bei 145<sup>o</sup>/<sub>30</sub> 1,35 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die mit Natronlauge in Äthylmercaptan und Benzoesäure gespalten werden konnte. Bei 159<sup>o</sup>/<sub>17</sub> destillierten 1,25 g einer schwach gelblichen Flüssigkeit, deren Sulfon, mit Perhydrol in Eisessig erhalten, bei 124—126° schmolz und im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte.

Wiedergefunden: 68% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 52,7% C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>36)</sup>.

<sup>34)</sup> Bei den Versuchen ohne Lösungsmittel wurde das Volumen der Lösung so bemessen, daß das Nickel gerade von ihr bedeckt wurde.

<sup>35)</sup> V. Öfele, A. 127, 370 (1863); 132, 87 (1864); Beilstein, Bd. I, pag. 346.

<sup>36)</sup> Wie erwähnt, ist die Aufstellung einer Reaktionsgleichung und somit die übliche Berechnung der Ausbeuten hier nicht möglich. Daher haben wir die in den Reaktionsprodukten enthaltenen Mengen der verschiedenen Radikale berechnet, um auf diese Weise wenigstens ungefähr die Größe der Substanzverluste durch Nebenreaktionen — hauptsächlich wohl durch reduzierende Entschwefelung — abschätzen zu können.



*β-Thionaphtoesäure-äthylester*

2,5 g  $\beta$ -Thionaphtoesäure-äthylester in möglichst wenig Benzol gelöst, wurden zu 12,5 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und i. V. zur Trockne verdampft. Dann wurde die Mischung im Stickstoffstrom 15 Stunden lang auf 140 bis 145° erhitzt. Dabei sublimierten 0,1 g einer farblosen kristallinen Substanz vom Schmp. 79—80°, die mit Naphthalin gemischt, keine Erniedrigung zeigte. Das Reaktionsgemisch wurde mit heißem Benzol mehrfach extrahiert und die vereinigten Benzollösungen eingedampft, wobei ein aus Öl und Kristallen bestehender Rückstand verblieb. Durch Kristallisation aus Alkohol wurden 0,4 g einer weißen, kristallinen Substanz erhalten, die bei 150—151° schmolz und keine Erniedrigung im Gemisch mit  $\beta,\beta$ -Dinaphtylsulfid zeigte. Die Mutterlaugen wurden vom Lösungsmittel befreit und der ölige Rückstand i. V. destilliert. Bei 170,5°<sub>15</sub> gingen 0,58 g einer farblosen Flüssigkeit über. Diese lieferte nach Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine farblose kristallisierte Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 71—73° schmolz und keine Erniedrigung im Gemisch mit Äthyl- $\beta$ -naphhtylsulfon zeigte.

Wiedergefunden: 25% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 58% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.

*α-Thionaphtoesäure-äthylester*

a) Ohne Lösungsmittel. Als 7 g  $\alpha$ -Thionaphtoesäure-äthylester und 37 g Raneynickel (bei 200° entgast) in gleicher Weise behandelt und aufgearbeitet wurden, wurden die folgenden Reaktionsprodukte erhalten: 0,5 g Naphthalin, 0,75 g Äthyl- $\alpha$ -naphhtylsulfid, identifiziert durch Oxydation zum entsprechenden Sulfon, Schmp. 87—89° (aus Alkohol) und 1,5 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid, Schmp. 108—109° (aus Alkohol). Alle Substanzen wurden durch Schmelzpunkt mit authentischem Material identifiziert.

Wiedergefunden: 16% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 57% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.

b) In Xylollösung. 10,7 g  $\alpha$ -Thionaphtoesäure-äthylester und 54 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol wurden unter Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Fraktionieren des Rückstandes wurden die folgenden Reaktionsprodukte erhalten: 3,9 g Äthyl- $\alpha$ -naphhtylsulfid, Sdp. 152—153°<sub>5</sub>, identifiziert durch Oxydation zum entsprechenden Sulfon, Schmp. 87—89° (aus Alkohol), und 1,2 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid, Schmp. 108—110° (aus Alkohol).

Wiedergefunden: 41,5% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 59% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.

*Diphenyl-disulfid und α,α-Dinaphtyl-disulfid*

1,76 g Diphenyl-disulfid und 2,57 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtyl-disulfid in Xylol wurden zu 22 g Raneynickel zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrmals mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Bei 151°<sub>11</sub> gingen 0,98 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, die nach Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° lieferte, die keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Diphenylsulfon zeigte. Bei 217—222°<sub>11</sub> destillierten 1,2 g einer weiteren Substanz, die mit Perhydrol in Eisessig zu einem Sulfon vom Schmp. 97—99°, unverändert nach Zumischung von Phenyl- $\alpha$ -naphhtylsulfon, oxydiert werden konnte. Im Destillierkolben verblieb ein fester Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Alkohol 1,1 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid vom Schmp. 108,5—110° erhalten wurden, das mit authentischem Material keine Erniedrigung zeigte.

Wiedergefunden: 94% C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 81% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.



*Thiobenzoensäure-phenylester und  $\alpha$ -Thionaphtoesäure- $\alpha$ -naphthylester*

Eine Lösung von 2,1 g Thiobenzoensäure-phenylester und 3,1 g  $\alpha$ -Thionaphtoesäure- $\alpha$ -naphthylester in Xylol wurde zu 26 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mit heißem Xylol mehrfach ausgekocht und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Fraktionierung i. V. 2 Fraktionen: 0,5 g einer gelblichen Flüssigkeit gingen bei 140—142°/8 über und lieferten bei der Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine kristallisierte farblose Substanz vom Schmp. 124—126°; Mischschmp. mit Diphenylsulfon 124—126°. Die zweite betrug 1,97 g und destillierte bei 215°/8. Sie lieferte bei der Oxydation eine kristallisierte farblose Substanz vom Schmp. 97—99°; Mischschmp. mit Phenyl- $\alpha$ -naphthylsulfon; 97—99°. Im Kolben verblieb 1,1 g eines festen Rückstandes, der aus Alkohol umkristallisiert bei 108—110° schmolz; Mischschmp. mit  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthylsulfid 108—110°.

Wiedergefunden: 67% C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 65% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.

*Thiophenol*

5 g Thiophenol in Xylol wurden zu 25 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses wiederholt mit Xylol ausgekocht, und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. destilliert. Bei 138—140°/5 destillierten 3,3 g = 78,5% d. Th. einer leicht gelblichen Flüssigkeit, die durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig in eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° übergeführt wurde, die keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Diphenylsulfon zeigte.

Wenn 7,7 g Thiophenol und 39 g Raneynickel in etwa 100 ccm Xylol im Stickstoffstrom 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurden, betrug nach gleicher Aufarbeitung die Ausbeute an Diphenylsulfid 4,66 g = 70,6% d. Th.

 *$\alpha$ -Thionaphtol und Thiophenol*

6,8 g Thiophenol und 9,85 g  $\alpha$ -Thionaphtol in Xylol wurden zu 85 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und 12 Stunden lang unter Rühren im Stickstoffstrom am Rückfluß gekocht. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrmals mit Äther gewaschen und die vereinigten Lösungen eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Zunächst sublimierten 0,5 g einer farblosen kristallinen Substanz vom Schmp. 79—80° (keine Erniedrigung im Gemisch mit Naphthalin). Bei 125—127°/2 gingen 2,4 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, die durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig in eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° (aus Alkohol) übergeführt wurde, die im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte. Bei 218 bis 220°/11 ließen sich 4,05 g einer weiteren Fraktion erhalten, die beim Abkühlen erstarrte und nach Umkristallisation aus Alkohol bei 39—41° schmolz. (Keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Phenyl- $\alpha$ -naphthylsulfid.) Mit Perhydrol in Eisessig wurde ein Sulfon vom Schmp. 99—100° erhalten, das mit Phenyl- $\alpha$ -naphthylsulfon keine Erniedrigung zeigte. Der im Kolben verbliebene feste Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert. Er schmolz bei 109—110° und zeigte im Gemisch mit  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthylsulfon keine Schmelzpunktserniedrigung. Sein Gewicht betrug 3,2 g.

Wiedergefunden: 69% C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 70,6% C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>.



*$\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid und Thiobenzoesäure-phenylester*

Eine Lösung von 1,95 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid und 1,45 g Thiobenzoesäure-phenylester in Xylol wurde zu 20 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mit heißem Xylol mehrfach extrahiert; die vereinigten Xylollösungen wurden zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Bei 135% destillierten 0,78 g = 57,8% d. Th. einer gelblichen Flüssigkeit, die, mit Wasserstoffsperoxyd in Eisessig oxydiert, eine farblose kristallisierte Substanz vom Schmp. 124—126° lieferte: Mischschmp. mit Diphenylsulfon 124—126°. Weiterhin destillierte bei 260%<sub>0,01</sub> 1,90 g einer farblosen Substanz die beim Abkühlen erstarrte und bei 105—107° schmolz. Mischschmp. mit  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfid 105—107°.

*Phenyl-benzylsulfid*

a) Ohne Lösungsmittel. 10 g Phenyl-benzylsulfid wurden in möglichst wenig Benzol gelöst und zu 50 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft und die Mischung im Stickstoffstrom auf 140—145° erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Benzol ausgezogen und der nach Verdampfen der benzolischen Lösung verbleibende, flüssige Rückstand i. V. fraktioniert. Bei 141—145%<sub>13</sub> destillierten 4,16 g einer schwach gelblichen Flüssigkeit. 0,5 g dieser Flüssigkeit wurden mit Perhydrol in Eisessig oxydiert, und lieferten 0,3 g einer bei 124—126° schmelzenden kristallinen Substanz, die im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte. 1,75 g des Destillats wurden auf dem Wasserbad 1 Stunde lang mit 1,3 g Dimethylsulfat erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser aufgenommen, die wäßrige Lösung mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Calciumchlorid und Verjagen des Äthers verblieben 0,2 g einer farblosen kristallinen Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 51—52° schmolz und mit Dibenzyl keine Erniedrigung zeigte. Ausbeute 3,7 g Diphenylsulfid und 0,46 g Dibenzyl.

b) In Xylollösung. In gleicher Weise wurden aus 7 g Phenyl-benzylsulfid und 35 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol 1,6 g Diphenylsulfid erhalten. 3,4 g Ausgangsmaterial wurden zurückgewonnen.

*Phenyl- $\alpha$ -naphtylsulfid*

5,65 g Phenyl- $\alpha$ -naphtylsulfid wurden, in möglichst wenig Benzol gelöst, zu 29 g Raneynickel zugegeben und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Dann wurde die Mischung im Stickstoffstrom 15 Stunden auf 140—145° erhitzt, mit Benzol ausgezogen und die benzolische Lösung zur Trockne verdampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert, wobei die folgenden Fraktionen erhalten wurden: 0,44 g Diphenylsulfid, Sdp. 151%<sub>11</sub>, mit Perhydrol in Eisessig zum Sulfon oxydiert, Schmp. 124—126°, 2,9 g Phenyl- $\alpha$ -naphtylsulfid, Sdp. 220%<sub>11</sub> oxydiert zu Phenyl- $\alpha$ -naphtylsulfon, Schmp. 98—99°, keine Depression mit authentischem Material. Der im Kolben verbliebene Rückstand schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 108—110°, sein Sulfon bei 187°. Mischschmp. mit  $\alpha,\alpha$ -Dinaphtylsulfon 187°.

*Äthyl- $\beta$ -naphtylsulfid*

a) Ohne Lösungsmittel. 2,95 g Äthyl- $\beta$ -naphtylsulfid wurden in etwa 10 ccm Benzol gelöst zu 15 g Raneynickel (entgast bei 200°) zugegeben und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Dann wurde das Gemisch im Stickstoffstrom 15 Stunden



lang auf 140—145° erhitzt. Nach Extrahieren mit Benzol wurden durch Umkristallisieren aus Alkohol 1,35 g  $\beta,\beta$ -Dinaphthylsulfid vom Schmp. 149—151° erhalten, die durch Mischschmp. mit authentischem Material identifiziert wurden. Außerdem wurden 0,15 g Naphtalin isoliert.

Wiedergefunden: 79%  $C_{10}H_8$ .

b) In Xylol. Als 3,6 g Phenyl- $\beta$ -naphthylsulfid und 18 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol 15 Stunden unter Rühren erhitzt wurden, wurden 3,54 g des Ausgangsmaterials (Sdp. 218—220°/11) zurückerhalten. Zur Identifizierung wurde durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig das Sulfon hergestellt.

### *Verschiedene Diaryl-disulfide*

5,5 g p,p'-Ditolyl-disulfid in Xylol wurden zu 30 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrfach mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen i. V. eingedampft. Der flüssige Rückstand lieferte bei der Fraktionierung i. V. eine bei 179—181°/11 siedende Flüssigkeit, die beim Erkalten erstarrte und nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 56—57° schmolz. Keine Erniedrigung im Gemisch mit p,p'-Ditolylsulfid. Ausbeute 4 g = 89,6% d. Th.

In gleicher Weise wurden die folgenden Versuche ausgeführt, wobei je nach den Eigenschaften der Reaktionsprodukte entweder Destillation oder Kristallisation oder beide Methoden zur Anwendung kamen.

1,75 g  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthyl-disulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der aus Alkohol umkristallisiert bei 108—110° schmolz und mit  $\alpha,\alpha$ -Dinaphthylsulfid keine Erniedrigung gab. Ausbeute 1,25 g = 81,1% d. Th.

2 g p,p'-Dichlor-diphenyldisulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus viel Alkohol bei 88—89° schmolz. Schmp. des p,p'-Dichlor-diphenylsulfids 88—89°<sup>37)</sup>. Ausbeute 1,3 g = 73,4% d. Th. Mit Perhydrol in Eisessig wurde ein bei 146—147° schmelzendes Sulfon erhalten. Schmp. 146—147°<sup>38)</sup>.

2 g p,p'-Diamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus 50% Alkohol bei 106—108° schmolz und mit p,p'-Diamino-diphenylsulfid keine Erniedrigung gab. Ausbeute 1 g = 57,4% d. Th. Die Mutterlaugen enthielten 0,7 g einer nicht kristallisierenden schwefelhaltigen harzigen Substanz.

8 g p,p'-Bis-dimethylamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 45 g Raneynickel gaben eine kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 126—127° schmolz und mit p,p'-Bis-dimethylamino-diphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Ausbeute 7,1 g = 67,6% d. Th.<sup>39)</sup>

1,9 g p,p'-Bis-acetamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 20 g Raneynickel wurden 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Nickel wurde dieses zuerst mit Alkohol und dann mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Rückstände der verschiedenen Lösungen wurden aus Alkohol umkristallisiert und lieferten eine bei 220—221° schmelzende Substanz, die mit p,p'-Bis-acetamino-diphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

<sup>37)</sup> F. Krafft, Ber. 7, 1165 (1874).

<sup>38)</sup> H. Meyer, A. 433, 342 (1923); Beilstein 2. Ergw. VI, p. 297.

<sup>39)</sup> Wir danken Herrn N. Petragrani für die Ausführung dieses Versuches.



Ausbeute 0,9 g = 53% d. Th. Auch hier enthielten die Mutterlaugen schwefelhaltige harzige Produkte.

3,25 g p,p'-Dimethoxy-diphenyl-disulfid in Xylol und 16,5 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, aus dem durch Kristallisation aus Petroläther zwei Substanzen gewonnen werden konnten. Die eine, schwefelfrei, war schwer löslich in diesem Lösungsmittel; sie konnte durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden und schmolz dann bei 175—177°. Schmp. des p,p'-Dimethoxydiphenyls 172—173°, 175°<sup>40</sup>). Sie wurde mit rauchender Salpetersäure in Tetranitro-p,p'-dimethoxydiphenyl vom Schmp. 240—242° übergeführt<sup>41</sup>). Ausbeute 0,1 g.

Durch Einengen der petrolätherischen Mutterlauge wurde eine bei 43—45° schmelzende Substanz erhalten, die im Gemisch mit p,p'-Dimethoxydiphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Ausbeute 2,1 g = 72,9% d. Th.

1,2 g p,p'-Dinitro-diphenyl-disulfid und 6 g Raneynickel gaben nach 15-stündigem Erhitzen unter Rückfluß einen festen Rückstand, der bei 182—183° schmolz und mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Wiedergewonnen 1,1 g = 91,6% der angewandten Menge.

#### Reaktion von Diphenyldisulfid mit Raneynickel in Gegenwart von p,p'-Dinitrodiphenyl

Ein Gemisch von 1,9 g p,p'-Dinitrodiphenyl und 1,7 g Diphenylsulfid wurde in Xylol zu 20 g Raneynickel zugegeben und 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Nickel mit Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wurde mit Äther behandelt, wodurch eine farblose Substanz gewonnen wurde, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 59—60° schmolz und mit Diphenyldisulfid keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Wiedergewonnen 1,35 g = 79,4% der angewandten Menge. Der in Äther unlösliche Rückstand schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 232—235° und zeigte im Gemisch mit p,p'-Dinitrodiphenyl keine Schmelzpunktserniedrigung. Wiedergewonnen 0,75 g = 39,4% der angewandten Menge.

#### Reaktionen der Thiobenzoessäure-phenylester mit Raneynickel

5 g p-Nitro-thiobenzoessäure-phenylester und 50 g Raneynickel in Xylol gaben nach 15-stündigem Erhitzen am Rückfluß 4,25 g einer gelblichen kristallisierten Substanz, die zwischen 135° und 150° schmolz. Sie wurde durch Chromatographieren in Xylollösung an Aluminiumoxyd und Eluieren mit Benzol gereinigt und schmolz dann bei 155—160°. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial zeigte sie keine Schmelzpunktserniedrigung.

7 g p-Methoxy-thiobenzoessäure-phenylester und 35 g Raneynickel in Xylol gaben nach 15-stündigem Erhitzen am Rückfluß neben 1,4 g Ausgangsmaterial 3,53 g = 63% d. Th. einer farblosen Flüssigkeit, die bei 166—170½° destillierte. Mit Perhydrol in Eisessig oxydiert ging sie in bei 79—80° schmelzendes p-Methoxy-diphenylsulfon über<sup>42</sup>).

|                    |              |        |         |
|--------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{13}H_{12}O_2S$ | Ber. C 62,88 | H 4,87 | S 12,92 |
|                    | Gef. » 63,21 | » 4,80 | » 12,96 |

<sup>40</sup>) M. Busch und W. Schmidt, Ber. 62, 2618 (1929); Beilstein 2. Ergw. VI, p. 962.

<sup>41</sup>) Van Romburgh, Rec. 41, 40 (1922); Beilstein 2. Ergw., p. 963.

<sup>42</sup>) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 51, 1531 (1929), geben 90—91° an.



*p,p'*-Dimethoxy-diphenylsulfid

3 g *p,p'*-Dimethoxy-diphenylsulfid und 60 g Raneynickel wurden in Xylol 30,5 Stunden unter ständigem Rühren am Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Nickel mit Xylol und dann mit Benzol gewaschen und die vereinigten Lösungen zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wurde aus Petroläther (60—80°) umkristallisiert und schmolz bei 175—177°, bestand also aus *p,p'*-Dimethoxydiphenyl. Zur weiteren Identifizierung wurde er mit rauchender Salpetersäure in Tetranitro-*p,p'*-dimethoxy-diphenyl übergeführt, das bei 240 bis 242° schmolz. Ausbeute 1,32 g = 50,2% d. Th.

## Bestimmung des Wasserstoffgehaltes des Raneynickels

Das Raneynickel, das unter Benzol aufbewahrt worden war, wurde noch feucht in ein starkwandiges, einseitig geschlossenes Schliffrohr aus Pyrexglas von bekanntem Gewicht, dessen Schliffkopf mit zwei Glashähnen versehen war, eingebracht. Nachdem das Benzol durch halbstündiges Erhitzen auf 100° bei 25 mm Druck entfernt war, wurde das Rohr in ein Metallbad gebracht und zwei Stunden bei 3 mm auf die gewünschte Temperatur, 100 oder 200°, erhitzt. Sodann wurde das Rohr mit Inhalt gewogen und an ein mit 50-proc. Kalilauge gefülltes Nitrometer von 50 ccm Kapazität und einen Kohlendioxyd-Entwicklungsapparat durch Tygonschläuche angeschlossen. Zuerst wurde das noch evakuierte Rohr mit Kohlendioxyd gefüllt, und dann der ganze Apparat mit Kohlendioxyd durchspült. Danach wurde der zum Kippschen Apparat führende Hahn geschlossen, und das Rohr im elektrischen Ofen auf 500° erhitzt, wobei zunächst eine lebhafte Gasentwicklung einsetzte, die bald schwächer wurde und nach einigen Minuten ganz aufhörte. Nun wurde auch der zum Nitrometer führende Hahn geschlossen und das Rohr auf 100—150° erkalten gelassen. Sodann wurde alles Gas mit einem Kohlendioxydstrom in das Nitrometer gespült. Das Volumen des nicht absorbierten Gases wurde abgelesen und auf Normaldruck und Normaltemperatur reduziert. Tab. 2 enthält einige repräsentative Ergebnisse.

Tab. 2

| Präparat | entgast bei ° | erhitzt auf ° | g Ni | abgegebenes Vol. ccm | Druck korr. mm | Temp. ° | ccm H <sub>2</sub> /g Ni bei 0° und 760 mm |
|----------|---------------|---------------|------|----------------------|----------------|---------|--|
| I        | 100           | 500           | 2,04 | 34,0                 | 691,6          | 25,2    | 13,9                                       |
|          | 100           | 500           | 1,43 | 23,0                 | 690,0          | 25,2    | 13,4                                       |
| II       | 100           | 500           | 1,31 | 16,0                 | 692,2          | 27,5    | 10,1                                       |
|          | 100           | 500           | 1,19 | 13,9                 | 694,8          | 20,9    | 10,0                                       |
| III      | 100           | 500           | 0,74 | 10,8                 | 687,2          | 29,0    | 11,9                                       |
| IV       | 100           | 500           | 1,26 | 16,4                 | 686,4          | 27,5    | 10,7                                       |
| I        | 200           | 400           | 1,19 | 1,3                  | 691,6          | 21,0    | 0,9  |
|          | 200           | 500           | 1,46 | 2,1                  | 591,6          | 21,0    | 1,3  |
| II       | 200           | 500           | 2,08 | 2,2                  | 699,1          | 24,5    | 0,9  |
|          | 200           | 500           | 1,84 | 1,8                  | 699,1          | 24,5    | 0,8  |
|          | 200           | 500           | 1,80 | 2,1                  | 693,4          | 20,5    | 1,0  |
| I        | 500           | 600           | 4,06 | 1,3                  | 694,6          | 24,5    | 0,2  |
|          | 500           | 600           | 2,15 | 0,6                  | 694,6          | 23,5    | 0,2  |



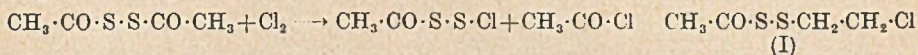
## Zur Kenntnis der Acyl-schwefel-chloride

Von *Horst Böhme* und *Marianne Clement*

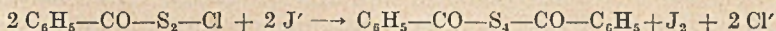
(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn)

(Eingegangen am 8. Februar 1951)

Th. Zincke<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß bei der Umsetzung von Diaryl-disulfiden mit Chlor organische Schwefelchloride gebildet werden; in jüngster Zeit ist die analoge Reaktion auch in der aliphatischen Reihe beschrieben worden<sup>2)</sup>. Wir haben die Einwirkung von Chlor auf Diacyl-disulfide untersucht und gefunden, daß nicht die Disulfid-Brücke, sondern eine Kohlenstoff-Schwefel-Bindung gespalten wird. Man erhält aus Diacetyl-disulfid neben Acetylchlorid in ausgezeichneter Ausbeute das i. V. destillierbare Acetyl-dischwefel-chlorid, das bei der Umsetzung mit Äthylen in Acetyl- $\beta$ -chloräthyl-disulfid (I) übergeht.



Aus Dibenzoyl-disulfid und Chlor wurde in entsprechender Weise Benzoylchlorid und Benzoyl-dischwefel-chlorid erhalten. Da sich das Gemisch beim Versuch der Destillation zersetzte, wurde das organische Schwefelchlorid durch Umsetzung mit Kaliumjodid-Lösung nachgewiesen, wobei unter Freisetzung von einem Äquivalent Jod<sup>3)</sup> das kristallisierte und bereits beschriebene Dibenzoyl-tetrasulfid<sup>4)</sup> gebildet wurde.



Man kann schließlich Acyl-dischwefel-chloride auch durch Umsetzung von Mono-thiocarbonsäuren mit Chlor gewinnen, wobei intermediär Diacyl-disulfide gebildet werden.

Zur Charakterisierung der Acyl-schwefel-chloride hat sich die Umsetzung mit Mercaptanen bewährt, die unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zu Acyl-Derivaten mono-alkylierter Hydropersulfide führt. Mit aromatischen Mercaptanen erhält man zur Identifizierung geeignete, kristallisierte Derivate, z. B. aus Acetyl-dischwefel-chlorid und  $\beta$ -Naphthylmercaptan Acetyl- $\beta$ -naphthyl-trisulfid. Auch Benzoyl- $\beta$ -naphthyl-trisulfid ist kristallin und kann damit zur Charakterisierung von Benzoyl-dischwefel-chlorid dienen.

<sup>1)</sup> B. 44, 769 (1911), vgl. die Zusammenfassung von N. Kharasch, S. J. Potempa und H. L. Wehrmeister, Chem. Rev. 39, 269 (1946).

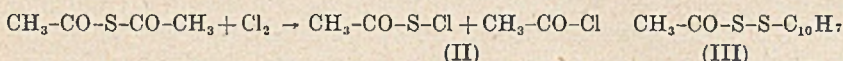
<sup>2)</sup> H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch und K. E. Kling, B. 83, 87 (1950). E. Schneider, Habil. Schrift, Marburg 1949, B. 84, 911 (1951). K. R. Brower und I. B. Douglass, Am. Soc. 73, 5787 (1951).

<sup>3)</sup> Die Reaktion ist für organische Schwefelchloride charakteristisch. H. Böhme und E. Schneider, B. 76, 483 (1943).

<sup>4)</sup> M. Bergmann und J. Bloch, B. 53, 961 (1920).

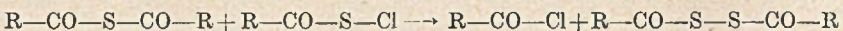


Die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Chlor auf Diacyl-disulfide entgegen der Erwartung Spaltung zwischen Kohlenstoff und Schwefel eintritt, legte die Vermutung nahe, daß Diacyl-monosulfide unter diesen Bedingungen Acyl-monoschwefel-chloride liefern. Tatsächlich reagierte Diacetyl-sulfid mit Chlor unter Bildung von Acetyl-schwefel-chlorid (II), einem gelb gefärbten, i. V. destillierbaren Öl, das mit  $\beta$ -Naphthyl-mercaptan in das kristallisierte Acetyl- $\beta$ -naphthyl-disulfid (III) überging.

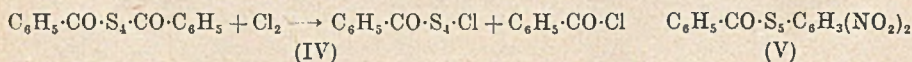


Aus Dibenzoyl-sulfid und Chlor wurde ein durch Destillation nicht trennbares Gemisch von Benzoylchlorid und Benzoyl-schwefelchlorid erhalten; letzteres ließ sich durch Isolierung der kristallisierten Umsetzungsprodukte mit  $\beta$ -Naphthyl- oder Phenyl-mercaptan nachweisen.

Eine Möglichkeit zur Darstellung von reinem Benzoyl-schwefelchlorid schien durch Umsetzung von Acetyl-benzoyl-sulfid mit Chlor gegeben zu sein, wenn hierbei die Spaltung allein im Sinne der Bildung von Acetylchlorid erfolgen würde. Acetyl-benzoyl-sulfid ließ sich durch Umsetzung von thiobenzooesaurem Kalium mit Acetylchlorid gewinnen; es lieferte bei der Einwirkung von Chlor aber nicht Benzoyl-schwefelchlorid in reiner Form, sondern im Gemisch mit Benzoylchlorid und Diacyl-disulfid. Die Spaltung des Acetyl-benzoyl-sulfids erfolgt somit nicht einsinnig. Eine Sekundärreaktion, die auch bei der Umsetzung von Diacetylsulfid bzw. Dibenzoylsulfid mit Chlor zu beobachten ist, führt nämlich zur Bildung von Diacyl-disulfiden; anscheinend bewirkt Acyl-schwefelchlorid in ähnlicher Weise wie elementares Chlor eine Spaltung von noch nicht umgesetztem Diacyl-monosulfid.



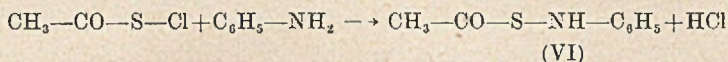
Um die weitere Anwendbarkeit der neuen Spaltungsreaktion zu prüfen, wurde schließlich Dibenzoyl-tetrasulfid<sup>4)</sup> mit Chlor umgesetzt. Das hierbei entstandene Benzoyl-tetraschwefelchlorid (IV) gab mit 2,4-Dinitro-thiophenol das kristallisierte Benzoyl-2,4-dinitrophenyl-pentasulfid (V).



Von den mannigfachen Umsetzungen der Acyl-schwefelchloride wurde bereits die Reaktion mit Jodionen erwähnt, wobei Diacyl-polysulfide mit einer doppelten Zahl von Schwefelatomen

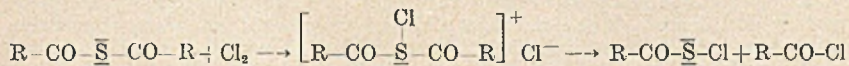


gebildet werden unter gleichzeitiger Freisetzung von einem Äquivalent Jod<sup>3)</sup>. Die Reaktion hat insofern praktische Bedeutung, als man mit ihrer Hilfe den Gehalt eines Gemisches an organischem Schwefelchlorid ermitteln kann. Hingewiesen wurde auch bereits auf die Umsetzung der Acyl-schwefel-chloride mit Mercaptanen, die zu Acyl-Derivaten, der bisher nicht beschriebenen Alkyl- bzw. Aryl-hydrogen-persulfide führt<sup>5)</sup>. Durch Umsetzung mit Aminen erhält man N-Acylmercapto-amine, die mehr oder minder schnell unter Abspaltung von Schwefel und Bildung von Carbon-säureamiden zerfallen. Relativ hohe Beständigkeit zeigt das aus Acetyl-schwefel-chlorid und Anilin gewonnene N-Acetylmercapto-anilin (VI), das nach eintägiger Aufbewahrung im Kühlschrank zu etwa 50% in Acetanilid und Schwefel zerfallen ist.



Die entsprechenden Derivate des Diäthylamins und Piperidins zerfallen hingegen schon in ätherischer Lösung unter Schwefelabscheidung, so daß lediglich N-Acetyl-diäthylamin bzw. N-Acetyl-piperidin zu isolieren waren. Die vorübergehende Existenz der N-Acylmercapto-amine ließ sich durch das Verhalten der von ausgeschiedenem Amin-hydrochlorid abgetrennten Lösungen gegen angesäuerte Alkalijodid-Lösung sicherstellen, aus welcher annähernd die berechnete Menge Jod in Freiheit gesetzt wurde<sup>6)</sup>.

Auf weitere Umsetzungen der Acyl-schwefel-chloride, deren Bearbeitung wir uns ausdrücklich vorbehalten möchten, wird a. a. O. eingegangen werden. Im Zusammenhang damit soll auch der Reaktionsmechanismus der hier beschriebenen Spaltung der Diacylsulfide ausführlich diskutiert werden. Wahrscheinlich kann man die Reaktion in Analogie zur Umsetzung von Chlor und Thioäthern setzen und in erster Phase die Bildung eines sulfoniumsalz-artigen Adduktes annehmen<sup>7)</sup>. Letzteres reagiert anschließend unter Abspaltung eines Acylkations, das mit dem Chloranion zum Carbon-säurechlorid zusammentritt.



<sup>5)</sup> Die Solvolyse dieser Verbindungen und die Eigenschaften der freien Alkyl- bzw. Aryl-hydropersulfide werden a. a. O. beschrieben.

<sup>6)</sup> Einen Hinweis darauf, daß die analogen N-Arylmercapto-amine oder Sulfensäure-amide mit Jodionen unter Freisetzung von 1 Äquivalent Jod reagieren, haben wir im Schrifttum nicht gefunden. Im Gegensatz zu den Schwefelchloriden gelingt diese Reaktion aber nur aus angesäuerter Lösung.

<sup>7)</sup> H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, A. 563, 54 (1949).



Diese Auffassung würde auch den Befund von K. Fries<sup>8)</sup> erklären, daß S-Arylester der Thiobenzoessäure mit Chlor in Säurechloride und Aryl-schwefel-chloride zerlegt werden. Auch hier spaltet das in erster Phase anzunehmende Additionsprodukt den Acyl-Rest ab, wie dies im Sinne der Auffassung von C. K. Ingold, E. D. Hughes u. a.<sup>9)</sup> zu erwarten ist, nach welcher bei der Zersetzung von Sulfoniumsalzen diejenige Gruppe eliminiert wird, welche bei Kryptoionen-Reaktionen die stärkste Tendenz hat als Kation aufzutreten. Eine weitere Analogie ist schließlich die Umsetzung von Aryl-benzyl-sulfiden mit Chlor, bei der neben Aryl-schwefel-chlorid Benzyl- bzw. Benzal-chlorid entsteht<sup>1)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

#### *Acetyl-dischwefel-chlorid*

1. In einem Dreihalsrundkolben mit KPG-Rührer, Kältethermometer und Calciumchlorid-Rohr wurde zu einer auf  $-15^{\circ}$  gekühlten Lösung von 15 g Diacetyl-disulfid in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff eine ebenfalls gekühlte Lösung von 7,1 g Chlor in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter lebhaftem Rühren langsam tropfen gelassen. Die Temperatur wurde während des Zugebens zwischen  $-15$  und  $-10^{\circ}$  gehalten, was leicht durch Regulierung der Tropfgeschwindigkeit zu erreichen war. Nachdem alles Chlor zugefügt war, wurde der Kolben noch kurze Zeit in der Kältemischung belassen und darauf unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit das Lösungsmittel, sowie bei der Reaktion entstandenes Acetylchlorid i. V. abgesaugt. Der hinterbleibende, orangefarbene Rückstand enthielt nach der jodometrischen Titration etwa 90% Acetyl-dischwefel-chlorid und ließ sich i. V. destillieren. Sdp.  $38-39^{\circ}/_1$ , Ausbeute 12,9 g (90% d. Th.).

|                        |              |        |          |         |
|------------------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_2H_3OClS_2$ (142,6) | Ber. C 16,83 | H 2,12 | Cl 24,87 | S 44,96 |
|                        | Gef. » 16,83 | » 2,31 | » 24,99  | » 44,37 |

Bei der jodometrischen Titration wurde das in Freiheit gesetzte Jod nicht direkt titriert, sondern zunächst überschüssige Thiosulfat-Lösung hinzugefügt und der Überschuß sodann mit 0,1 n-Jodlösung zurücktitriert.

0,2143 g Subst. Ber. 15,03 ccm 0,1 n- $Na_2S_2O_3$ ; Gef. 15,12 ccm.

2. 15,2 g Thioessigsäure wurden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und in der gleichen Weise mit 14,2 g Chlor umgesetzt. Nachdem alles Chlor zugegeben war, wurden die Reste gelösten Chlorwasserstoffs sowie Tetrachlorkohlenstoff und Acetylchlorid i. V. abgesaugt und anschließend fraktioniert. Sdp.  $38-39^{\circ}/_1$ , Ausbeute 11,7 g (82% d. Th.).

|                        |              |        |          |         |
|------------------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_2H_3OClS_2$ (142,6) | Ber. C 16,83 | H 2,12 | Cl 24,87 | S 44,96 |
|                        | Gef. » 16,76 | » 2,19 | » 25,45  | » 43,28 |

0,1759 g Subst. Ber. 12,33 ccm 0,1 n- $Na_2S_2O_3$ ; Gef. 11,99 ccm.

<sup>8)</sup> A. 454, 258 (1927).

<sup>9)</sup> Soc. 1935, 236, vgl. D. S. Tarbell und D. P. Harnisch, Chem. Rev. 49, 1 (1951).



*Acetyl- $\beta$ -chloräthyl-disulfid (I)*

In eine Lösung von 5 g Acetyl-dischwefel-chlorid in 50 cem Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Erwärmen auf 40—50° und Rühren trockenes Aethylen eingeleitet. Die Entfärbung der orangefarbenen Flüssigkeit erfolgte nur langsam und war nach zwei Stunden vollständig; nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein farbloses, lauchartig riechendes Öl, Sdp. 118—120°/19.

|                        |              |        |          |         |
|------------------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_4H_7OClS_2$ (170,6) | Ber. C 28,13 | H 4,14 | Cl 20,78 | S 37,58 |
|                        | Gef. » 27,70 | » 4,19 | » 20,73  | » 37,19 |

*Benzoyl-dischwefel-chlorid*

1. 8,2 g feingepulvertes Dibenzoyl-disulfid wurden in einer braunen Schliff-Flasche so lange bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 2,2 g Chlor in 25 cem Tetrachlorkohlenstoff geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Nach Absaugen des Lösungsmittels i. V. bei Zimmertemperatur wurde eine orangefarbene Flüssigkeit erhalten, deren Geruch nach Benzoylchlorid den des gleichzeitig entstandenen Benzoyl-dischwefel-chlorids weitgehend überdeckte. Das Gemisch ließ sich durch Destillation nicht trennen, da beim Erhitzen Zersetzung eintrat. Ausbeute 10,2 g Rückstand (ber. 6,1 g Benzoyl-dischwefel-chlorid und 4,2 g Benzoylchlorid). Für ein derartiges Gemisch:

|              |        |          |         |
|--------------|--------|----------|---------|
| Ber. C 48,68 | H 2,92 | Cl 20,55 | S 18,58 |
| Gef. » 46,76 | » 3,14 | » 21,50  | » 18,17 |

Jodometrisch wurde das Oxydationsäquivalent des Rückstandes ermittelt und argentometrisch die bei der Hydrolyse aus Benzoylchlorid und Benzoyl-dischwefel-chlorid gebildeten Chlorionen.

|                 |                                     |                 |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| 0,1629 g Subst. | Ber. 4,72 cem 0,1 n- $Na_2S_2O_3$ ; | Gef. 4,57 cem   |
| 0,1890 g Subst. | Ber. 10,95 cem 0,1 n- $AgNO_3$ ;    | Gef. 10,81 cem. |

2. In entsprechender Weise wie bei Acetyl-schwefel-chlorid ließ sich auch hier durch Umsetzung von Thiobenzoesäure mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff ein Gemisch von Benzoyl-dischwefel-chlorid und Benzoylchlorid erhalten.

*Dibenzoyl-tetrasulfid*

3,0 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyl-disulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches aus Benzoyl-dischwefel-chlorid und Benzoylchlorid wurden in 50 cem  $CCl_4$  gelöst und zu 40 cem 30-proc. Kaliumjodid-Lösung gegeben. Das in Freiheit gesetzte Jod wurde durch Natriumthiosulfat-Lösung gebunden und im Scheidetrichter getrennt. Aus der  $CCl_4$ -Lösung wurde beim Eindunsten die berechnete Menge Dibenzoyl-tetrasulfid vom Schmp. 84—85° (aus Chloroform-Petroläther) erhalten, das im Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat<sup>1)</sup> keine Depression zeigte.

*Acetyl-schwefel-chlorid (II)*

Zu einer Lösung von 23,6 g Diacetyl-sulfid in 50 cem  $CCl_4$  wurde unter lebhaftem Rühren bei —15 bis —10° eine Lösung von 14,2 g Chlor in 150 cem  $CCl_4$  langsam tropfen gelassen. Alsdann wurden Lösungsmittel und bei der Reaktion gebildetes Acetylchlorid i. V. abgesaugt und die hinterbleibende, gelb gefärbte Flüssigkeit unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit fraktioniert.

Fraktion I, Sdp. 42—43°/18 orangegelbe Flüssigkeit, bestand aus dem gesuchten Acetyl-schwefel-chlorid. Ausbeute 11 g (50% d. Th.).

|                      |              |        |          |         |
|----------------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_2H_3OClS$ (110,5) | Ber. C 21,71 | H 2,74 | Cl 32,08 | S 29,00 |
|                      | Gef. » 22,33 | » 2,94 | » 32,53  | » 29,07 |



Jodometrisch wurde das Oxydationsäquivalent bestimmt, acidimetrisch die bei der Hydrolyse gebildeten Produkte (HCl und Essigsäure) und argentometrisch Chlorionen.

|                 |  |                |
|-----------------|--|----------------|
| 0,1540 g Subst. | Ber. 13,93 ccm 0,1 n-Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Gef. 12,60 ccm |
| 0,1877 g Subst. | Ber. 33,96 ccm 0,1 n-KOH   | Gef. 34,32 ccm |
| 0,1877 g Subst. | Ber. 16,98 ccm 0,1 n-AgNO <sub>3</sub>                             | Gef. 16,77 ccm |

Fraktion II, Sdp. 105—106<sup>0</sup>/<sub>18</sub>, machte aus angesäuerter Alkalijodid-Lösung kein Jod frei und erstarrte nach erneuter Destillation beim Einstellen in Eis-Kochsalz-Mischung. Schmp. 21<sup>0</sup>, im Mischschmp. mit Diacetyl-disulfid keine Depression.

### Benzoyl-schwefel-chlorid

1. Zu einer Lösung von 12,1 g Dibenzoyl-sulfid in 50 ccm CCl<sub>4</sub> wurde bei —15<sup>0</sup> eine Lösung von 3,6 g Chlor in CCl<sub>4</sub> langsam getropft. Dabei ging das infolge der tiefen Temperatur auskristallisierte Dibenzoyl-sulfid allmählich in Lösung, so daß gegen Ende der Chlorzugabe, bei welcher die Temperatur —5<sup>0</sup> nicht überschritten wurde, das Reaktionsgemisch homogen war. Nach Abddestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelber, öliges Rückstand, der sich nicht unzersetzt destillieren ließ. Ausbeute 15,7 g Rückstand (ber. 8,6 g Benzoyl-schwefel-chlorid und 7,0 g Benzoylchlorid).

Aus der jodometrischen Bestimmung des Oxydationsäquivalentes (0,3425 g Subst. Ber. 10,72 ccm 0,1 n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; gef. 6,11 ccm) ergab sich, daß Nebenreaktionen eingetreten waren. Es gelang aus dem Gemisch durch Abkühlen in Eis-Kochsalz-Mischung Dibenzoyl-disulfid zur Abscheidung zu bringen.

2. Eine Lösung von 18 g Acetyl-benzoyl-sulfid in 80 ccm CCl<sub>4</sub> wurde bei —15<sup>0</sup> mit einer Lösung von 7,1 g Chlor in 100 ccm CCl<sub>4</sub> versetzt, wobei die Temperatur durch Regelung der Tropfgeschwindigkeit auf —10<sup>0</sup> gehalten wurde. Nach beendeter Chlorzugabe wurden die flüchtigen Bestandteile bei Zimmertemperatur i. V. abgesaugt. Es hinterblieb ein gelbes Öl, das sich bei der Destillation zersetzte. Ausbeute 17,5 g.

|                 |  |               |          |         |
|-----------------|--|---------------|----------|---------|
|                 | Gef. C 50,72   | H 3,34        | Cl 16,05 | S 16,97 |
| 0,2332 g Subst. | Ber. 13,52 ccm 0,1 n-Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Gef. 8,35 ccm |          |         |

Es waren somit Nebenreaktionen eingetreten. Das entstandene Gemisch enthält neben 62% Benzoyl-schwefel-chlorid und 13% Benzoyl-chlorid im wesentlichen Benzoyl-acetyl-disulfid; überschüssiges Chlor und Acetylchlorid waren mit dem Lösungsmittel abgesaugt worden.

### Acetyl-benzoyl-sulfid

In eine Aufschlammung von 35,2 g Kaliumthiobenzoat in abs. Äther wurden unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß portionsweise 15,7 g frisch dest. Acetylchlorid eingetragen. Die Mischung blieb unter häufigem Umschütteln einige Stunden stehen, sodann wurde vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abgesaugt und der Äther i. V. abgedunstet. Es hinterblieb ein Öl, das sich nicht unzersetzt destillieren ließ. Ausbeute 34,5 g (96% d. Th.).

|  |              |        |         |
|--|--------------|--------|---------|
| C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S (180,1) | Ber. C 59,56 | H 4,47 | S 17,80 |
|  | Gef. » 59,30 | » 4,50 | » 16,93 |

Bei der Hydrolyse mit 0,5 n-KOH verbrauchten 0,6047 g Subst. 13,23 ccm; ber. 13,40 ccm. Die neutralisierte Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert und mit 0,1 n-Jodlösung titriert; ber. 33,57 ccm, gef. 32,79 ccm; hierbei fielen 0,38 g (83% d. Th.) Dibenzoyl-disulfid aus, Schmp. 131—132<sup>0</sup> (aus Aceton), im Misch-Schmp. keine Depression. Dieser Befund zeigt, daß bei der Hydrolyse des Acetyl-benzoyl-sulfids Spaltung zwischen Acetylrest und Schwefel eintritt.



*Benzoyl-tetraschwefel-chlorid (IV)*

Eine Lösung von 0,71 g Chlor in 10 ccm  $\text{CCl}_4$  wurde in einer braunen Schliff-Flasche auf  $-15^\circ$  abgekühlt und 3,4 g fein gepulvertes Dibenzoyl-tetrasulfid<sup>4)</sup> zugegeben. Unter Schütteln bei Zimmertemperatur trat innerhalb 10 Min. völlige Lösung ein. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgesaugt und der hinterbleibende Rückstand von 4,2 g (ber. 2,7 g Benzoyl-tetraschwefelchlorid und 1,4 g Benzoyl-chlorid) analysiert.

|      |         |        |          |         |
|------|---------|--------|----------|---------|
| Ber. | C 41,05 | H 2,46 | Cl 17,33 | S 31,34 |
| Gef. | » 41,64 | » 2,18 | » 17,64  | » 29,99 |

0,4032 g Subst. Ber. 9,85 ccm 0,1 n- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Gef. 9,84 ccm

*Acetyl-äthyl-disulfid*

8,5 g Acetyl-schwefel-chlorid wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und unter Rühren zu 4,7 g Äthylmercaptan im gleichen Lösungsmittel getropft, wobei die Temperatur während der Zugabe auf  $0^\circ$  gehalten und anschließend noch eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Der entstandene Chlorwasserstoff wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung entfernt, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde i. V. abgesaugt und der Rückstand destilliert. Sdp.  $70-71^\circ/_{11}$ , Ausbeute 9,1 g (87% d. Th.).

|   |      |         |        |         |
|---|------|---------|--------|---------|
| $\text{C}_4\text{H}_8\text{OS}_2$ (136,2) | Ber. | C 35,25 | H 5,92 | S 47,08 |
|   | Gef. | » 34,99 | » 5,87 | » 46,71 |

*Acetyl-phenyl-disulfid*

Aus 5,0 g Thiophenol und 5,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in abs. Äther. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wurde i. V. fraktioniert, wobei Verunreinigungen von Diphenyl-disulfid entfernt wurden. Ausbeute 6,9 g (83% d. Th.). Sdp.  $146-148^\circ/_{11}$ .

|   |      |         |        |         |
|---|------|---------|--------|---------|
| $\text{C}_8\text{H}_8\text{OS}_2$ (184,2) | Ber. | C 52,12 | H 4,38 | S 34,81 |
|   | Gef. | » 51,78 | » 4,12 | » 34,63 |

*Acetyl- $\beta$ -naphthyl-disulfid (III)*

Aus 4,0 g Acetyl-schwefel-chlorid und 5,8 g  $\beta$ -Naphthylmercaptan in abs. Äther wurde nach Absaugen des Lösungsmittels ein Rückstand erhalten, der aus etwa 10% Dinaphthyl-disulfid und 90% Acetyl- $\beta$ -naphthyl-disulfid bestand. Die Trennung gelang durch Schütteln mit Petroläther (Sdp.  $35-45^\circ$ ) bei Zimmertemperatur, wobei Dinaphthyl-disulfid ungelöst blieb und sich durch Mischschmp. identifizieren ließ. Acetyl- $\beta$ -naphthyl-disulfid konnte durch Abkühlen der Petrolätherlösung in Eis zur Kristallisation gebracht werden, Schmp.  $58-59^\circ$ , Ausbeute 6,5 g (77% d. Th.).

|   |      |         |        |         |
|---|------|---------|--------|---------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OS}_2$ (234,2) | Ber. | C 61,49 | H 4,30 | S 27,38 |
|   | Gef. | » 61,28 | » 4,21 | » 27,65 |

*Benzoyl-phenyl-disulfid*

4,5 g des bei der Umsetzung von Acetyl-benzoyl-sulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches wurden mit 2,0 g Thiophenol in abs. Äther zur Umsetzung gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieb ein braun-gelb gefärbter Rückstand, aus dem durch Lösen in Methanol und Einstellen in festes Kohlendioxyd farblose Kristalle vom Schmp.  $52-53^\circ$  (aus Petroläther) erhalten wurden.

|   |      |         |        |         |
|---|------|---------|--------|---------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{OS}_2$ (246,2) | Ber. | C 63,36 | H 4,09 | S 26,04 |
|   | Gef. | » 63,15 | » 3,80 | » 25,97 |



*Benzoyl-β-naphthyl-disulfid*

Aus 4,0 g des bei der Umsetzung von Benzoyl-acetyl-sulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches und 2,5 g β-Naphthyl-mercaptopan in abs. Äther. Schmp. 69° (aus Petroläther), Ausbeute 3,5 g (76% d. Th.).

|                            |              |        |         |
|----------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{17}H_{12}OS_2$ (296,2) | Ber. C 68,87 | H 4,08 | S 21,65 |
|                            | Gef. » 68,92 | » 4,16 | » 21,55 |

*Acetyl-äthyl-trisulfid*

Aus 7,0 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 3,0 g Äthylmercaptopan in abs. Äther Sdp. 102—104°/11, Ausbeute 7,5 g (91% d. Th.).

|                      |              |        |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|
| $C_4H_8OS_3$ (168,2) | Ber. C 28,53 | H 4,79 | S 57,17 |
|                      | Gef. » 28,83 | » 4,64 | » 57,13 |

*Acetyl-phenyl-trisulfid*. Aus 5,2 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 4,0 g Thiophenol in abs. Äther. Gelbliches Öl, das sich durch Destillation oder Umkristallisieren nicht reinigen ließ und in festem Kohlendioxyd zu elfenbeinfarbenen Kristallen erstarrte.

|                      |              |        |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|
| $C_8H_8OS_3$ (216,2) | Ber. C 44,39 | H 3,73 | S 44,48 |
|                      | Gef. » 43,87 | » 3,71 | » 43,94 |

*Acetyl-β-naphthyl-trisulfid*. Aus 5,0 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 5,6 g β-Naphthyl-mercaptopan in abs. Äther. Schmp. 63—64° (aus Petroläther). Ausbeute 8,2 g (88% d. Th.).

|                            |              |        |         |
|----------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{12}H_{10}OS_3$ (266,3) | Ber. C 54,08 | H 3,79 | S 36,12 |
|                            | Gef. » 54,32 | » 3,58 | » 36,07 |

*Benzoyl-β-naphthyl-trisulfid*. Aus 5,5 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyl-disulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches und 2,5 g β-Naphthyl-mercaptopan in abs. Äther. Schmp. 53—54° (aus Petroläther), Ausbeute 2,8 g (55% d. Th.).

|                            |              |        |         |
|----------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{17}H_{12}OS_3$ (328,3) | Ber. C 62,14 | H 3,69 | S 29,30 |
|                            | Gef. » 62,08 | » 3,68 | » 29,13 |

*Benzoyl-2,4-dinitrophenyl-pentasulfid (V)*

Aus 10,0 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyl-tetrasulfid mit Chlor entstandenen Gemisches und 4,9 g 2,4-Dinitro-thiophenol in abs. Äther. Schmp. 112—114° (aus Äther).

|                              |              |        |         |
|------------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{13}H_8O_5N_2S_5$ (432,4) | Ber. C 36,08 | H 1,87 | S 37,07 |
|                              | Gef. » 35,81 | » 1,85 | » 36,61 |

*N-Acetylmercapto-anilin (VI)*

3,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in 35 cem abs. Äther wurden unter Rühren und Eiskühlung zu 5,0 g Anilin in 70 cem abs. Äther getropft. Das abgeschiedene Anilin-hydrochlorid wurde abfiltriert und die ätherische Lösung i. V. eingedunstet, wobei ein viskoses, farbloses Öl hinterblieb, Ausbeute 4,3 g (95% d. Th.).

|                     |              |        |        |         |
|---------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_8H_9ONS$ (167,1) | Ber. C 57,44 | H 5,43 | N 8,38 | S 19,18 |
|                     | Gef. » 57,18 | » 5,49 | » 8,13 | » 18,62 |

Die Substanz machte aus angesauerter Kaliumjodid-Lösung Jod frei. 0,211 g Subst. 10,76 cem 0,1 n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ber. 12,63 cem. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei +3 bis +5° war Kristallabscheidung wahrzunehmen, bei gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes.

Nach 12 Stunden:

0,1676 g Subst. Gef. 6,92 cem 0,1 n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; Ber. 10,03 cem

Nach 22 Stunden:

0,2447 g Subst. Gef. 7,42 cem 0,1 n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; Ber. 14,64 cem



Nach 3 Tagen war die Zersetzung vollständig und die Substanz durchkristallisiert. Durch Extraktion mit  $\text{CS}_2$  wurde Schwefel entfernt; das nichtgelöste Acetanilid gab nach dem Umkristallisieren aus Wasser mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression.

### *N*-Acetylmercapto-diäthylamin

Aus 6,6 g Diäthylamin und 5,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in abs. Äther wurde nach Abfiltrieren des ausgefallenen Diäthylamin-hydrochlorids eine ätherische Lösung erhalten, die aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod in Freiheit setzte, aber schon beim Stehenlassen über Natriumsulfat bei gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes elementaren Schwefel abschied. Nach Absaugen des Äthers und Abfiltrieren des ausgeschiedenen Schwefels wurde Essigsäure-diäthylamid vom Sdp. 76—77°/12 isoliert.

*N*-Acetylmercapto-piperidin. Aus 6,2g Piperidin und 4,0g Acetyl-schwefel-chlorid in abs. Äther wurde nach Abfiltrieren des ausgefallenen Piperidin-hydrochlorids eine ätherische Lösung erhalten, die aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod in Freiheit setzte. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels schied sich unter gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes elementarer Schwefel ab, der abfiltriert wurde. Beim Sdp. 108—109°/21 destillierte Acetyl-piperidin.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ON}$  (127,1)

Ber. N 11,02

Gef. N 11,00

## Synthese des Enteramins (5-Oxy-tryptamin)

Von *Biagio Asero, Vittorio Colò, Vittorio Erspamer* und *Alberto Vercellone*

(Aus dem Forschungslaboratorium der Farmitalia S. p. A., Gruppo Montecatini, Milano)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. Februar 1952)

Enteramin stellt das spezifische Sekretions- oder Speicherungsprodukt des Systems der enterochromaffinen Zellen dar.

Die Substanz, welche als echtes Hormon zu betrachten ist, übt bei den Säugetieren eine elektive erregende Wirkung auf die kontraktile Strukturen des afferenten Gefäßbettes des Glomerulus aus, und regelt somit die intrarenale Vasomotorik und den Blutstrom durch die Niere.

Die antidiuretische Wirkung der Substanz ist besonders eingehend bei der gewässerten Ratte studiert worden. Bei diesem Tiere



sind noch subkutane Dosen von 10  $\gamma$  Enteramin-pikrat pro kg Körpergewicht wirksam. Solche Dosen sind 50—100mal geringer als jene, die den systemischen Blutdruck zu beeinflussen vermögen und wenigstens 10 000mal geringer als die mittlere tödliche Dosis<sup>1, 2)</sup>.

In vorhergehenden Arbeiten<sup>3)</sup> ist die Reindarstellung des Enteramins in Form seines Pikrates aus Acetonextrakten der hinteren Speicheldrüsen von *Octopus vulgaris* und der Haut von *Discoglossus pictus* beschrieben worden.

Schon vor der Isolierung des natürlichen Produktes waren wir zur Überzeugung gekommen, daß das Enteramin ein Oxy-indolalkylamin sein mußte, und zwar, daß es mit großer Wahrscheinlichkeit mit 5-Oxy-indolyl- $\beta$ -äthylamin zu identifizieren war: dies auf Grund der Ergebnisse von umfangreichen papierchromatographischen Untersuchungen, von Abbauversuchen des Enteramins und des Bufotenins mittelst Aminoxydase und von der vergleichenden pharmakologischen Prüfung mehrerer Indol-alkylamine.

Die Resultate der Synthese haben die Richtigkeit unserer Vermutungen bestätigt.

Elementaranalysen, Schmelzpunkte, Absorptionskurven im U.V.-Gebiet, papierchromatographische Konstanten und pharmakologische Wirkungen erwiesen sich in der Tat vollkommen identisch für natürliche Enteramine (*Vulgaris*- und *Discoglossus*-Enteramin) und für das synthetische 5-Oxy-tryptamin.

Zur Synthese dieser Substanz wurde vom *m*-Cresol ausgegangen, von dem man, über bereits bekannte Zwischenprodukte<sup>4)</sup>, auf folgendem Weg zum 5-Methoxy-indol gelangt:

*m*-Cresol  $\rightarrow$  2-Nitro-5-oxytoluol  $\rightarrow$  2-Nitro-5-methoxytoluol  $\rightarrow$  2-Nitro-5-methoxyphenyl-brenztraubensäure  $\rightarrow$  5-Methoxy-indol-carbonsäure  $\rightarrow$  5-Methoxy-indol.

Vom 5-Methoxy-indol erhält man nach Wieland und Mitarbeitern<sup>5)</sup> das 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid über folgende Stufen:

5-Methoxy-indol  $\rightarrow$  5-Methoxy-indol- $\beta$ -acetonitril  $\rightarrow$  5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid.

<sup>1)</sup> V. Erspamer and A. Ottolenghi, *Exper.* **6**, 428 (1950); **7**, 191 (1951); **8**, 31 (1952).

<sup>2)</sup> V. Erspamer, *Ricerca scient.* (im Druck).

<sup>3)</sup> V. Erspamer und B. Asero, *Ricerca scient.* **21**, 2132 (1951); *Nature* (im Druck); *Jl. Biol. Chem.* (im Druck).

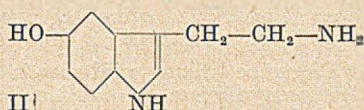
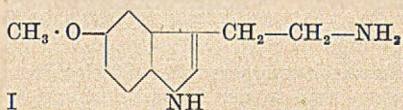
<sup>4)</sup> K. G. Blaikie und W. H. Perkin, *Chem. Soc.* **125**, 307 (1924).

<sup>5)</sup> A. **513**, 20 (1934).



Zur Spaltung des 5-Methoxy-tryptamins (I) haben wir verschiedene Demethylierungsmethoden versucht: wasserfreies Aluminiumchlorid, allein oder in Benzol, salzsaures Anilin, salzsaures Pyridin mit Salzsäure u. a. m. Die besten Resultate ergab wasserfreies Aluminiumchlorid in Benzol.

Das 5-Oxy-tryptamin (II) wurde als Pikrat isoliert, da dieses Salz eine gute Stabilität aufweist. Die freie Base und ihr sehr hygroskopisches Hydrochlorid sind dagegen sehr unbeständig.



Die Substanz wurde zur gleichen Zeit mit uns, aber auf anderem Wege, in zwei amerikanischen Laboratorien synthetisch hergestellt<sup>6, 7)</sup>. Die amerikanischen Forscher verfolgten das Ziel, das Serotonin von Rapport<sup>8)</sup> zu reproduzieren. Es handelt sich dabei um eine biogene Substanz, die nach früheren Angaben erst bei der Gerinnung des Blutes frei werden soll, nach neueren Angaben aber auch in strömenden Blute des intakten Tieres vorhanden ist<sup>9)</sup>. Dem Serotonin werden gefäßverengernde und blutdrucksteigernde Eigenschaften zugeschrieben.

Da das Serotonin sicher mit 5-Oxy-tryptamin identisch ist, so stellt diese Substanz nichts anderes als zirkulierendes Enteramin dar. Es scheint, daß im Transport des Enteramins die Blutplättchen eine wichtige Rolle spielen, mindestens bei Säugetieren<sup>10)</sup>.

Über die pharmakologischen Wirkungen des Enteramins liegen schon mehrere Arbeiten vor<sup>1, 2, 11)</sup> und andere befinden sich im Druck.

Die im folgenden angegebenen U.V.-Absorptionsspektren wurden in unserem Forschungslaboratorium von unserem Konsulenten Prof. Dr. M. Reggiani, die Elementaranalysen in unserem mikroanalytischen Laboratorium, Leiter Dr. F. Canal, ausgeführt. Wir danken beiden Herren für ihre Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

### 5-Oxy-tryptamin-pikrat

60 ccm wasserfreies Benzol werden mit 6 g 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid und 12 g wasserfreiem Aluminiumchlorid 12 Stunden lang am Rückfußkühler unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird

<sup>6)</sup> K. E. Hamlin and F. E. Fischer, Am. Soc. **73**, 5007 (1951).

<sup>7)</sup> M. E. Speeter, R. V. Heinzelmann and D. I. Weisblatt, Am. Soc. **73**, 5514 (1951).

<sup>8)</sup> M. M. Rapport, Jl. Biol. Chem. **180**, 961 (1949).

<sup>9)</sup> K. E. Hamlin, persönliche Mitteilung.

<sup>10)</sup> M. Rand und G. Reid, Nature **163**, 385 (1951).

<sup>11)</sup> V. Erspamer, Arch. exp. Path. Pharmak. **196**, 343, 366, 391 (1940).



unter Eiskühlung mit 50 cem 8-proc. Salzsäure versetzt. Die Kühlung wird nach der anfangs heftigen Reaktion eingestellt, jedoch darf die Temperatur des Gemisches nie 35° übersteigen. Wenn die rote Masse sich vollkommen gelöst hat, extrahiert man zweimal mit Äther (im ganzen 100 cem).

Die mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlte wäßrige Phase wird unter ständigem Rühren mit 60 cem 30-proc. Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und dann mit je 40 cem Äther 5 mal ausgezogen, um das 5-Methoxy-tryptamin, das nicht reagiert hat, zu entfernen.

Die wäßrige alkalische Schicht wird wiederum mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und unter Rühren, 10° nicht überschreitend, mit konz. Salzsäure kongsauer gemacht. Zur sauren Lösung werden 25 g Natriumtartrat zugesetzt, und dann Natriumcarbonat bis zur Sättigung.

Die trübe Lösung wird nun in einem Extraktionsapparat für Flüssigkeiten mit peroxydfreiem Äther extrahiert, nachdem man in den Extraktionskolben 1 g Pikrinsäure eingetragen hat. Der sich im Kollektor bildende orangerote Niederschlag wird von Zeit zu Zeit abgetrennt und neue Pikrinsäure wird hinzugefügt. Die Beendigung der Extraktion ist daran zu erkennen, daß sich im Extraktionskolben kein Pikratniederschlag mehr bildet, und daß der Rückstand kleiner verdampfter Ätherproben, welche man aus der Extraktionssäule herausgenommen hat, die Farbreaktionen des Enteramins (Kuppelungsreaktion mit diazotiertem p-Nitroanilin oder mit N. N. C. D.-Reagens<sup>12</sup>) gar nicht oder nur sehr schwach gibt.

Alle Operationen sind in Stickstoffatmosphäre auszuführen.

Das Pikrat des 5-Oxy-tryptamins kristallisiert mit einem Molekül Wasser und scheidet sich aus Äther als intensiv orange-rotes Pulver oder in orange-roten Nadeln ab. Den erhaltenen Niederschlag löst man in Aceton und behandelt die warme Lösung kurz mit Kohle. Nach Filtrieren wird mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad fast das ganze Aceton ver-

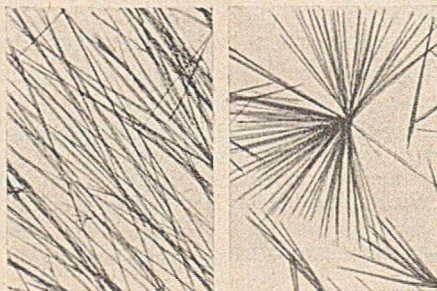


Fig. 1. Synth. 5-Oxy-tryptamin-pikrat, aus heißem Wasser + sehr wenig Aceton.

dampft. Aus der so erhaltenen wäßrigen Lösung kristallisiert das Pikrat des 5-Oxy-tryptamins in orange-roten Nadeln aus. Ausbeute 4,5 g = 40% d. Th.

Nach mehrmaliger Umkristallisation des 5-Oxy-tryptamin-pikrates erhält man lange orange-rote Nadeln, die sich oft strahlig oder rosettenartig aggregieren (Fig. 1). Schmp. 196—197,5° (Zers.). Leicht löslich in Aceton, wenig löslich in Wasser (etwa 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>).

<sup>12</sup>) Firma Laroma Chimie S. A., Romont (Schweiz).



Bei der Schmelzpunktbestimmung unseres Produktes haben wir nie ein Sintern bei 105—115°, wie es von Rapport<sup>8)</sup> und von Hamlin und Fischer<sup>9)</sup> beobachtet worden ist, gesehen. Unser Pikrat zeigte erst bei 160—165° eine Farbänderung gegen Orange, unter geringem Sintern, und bei 187—190° ein deutliches Braunwerden.

Schmp. des Vulgaris-Enteramin-pikrates 191—192° (Zers.); Mischschmp. mit dem synth. Produkt 193—194° (Zers.).

Schmp. des Discoglossus-Enteramin-pikrates 191,5—193° (Zers.); Mischschmp. mit dem synth. Produkt 192,5—194° (Zers.).

|  |              |        |         |
|--|--------------|--------|---------|
| $C_{10}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (423,3) | Ber. C 45,39 | H 4,05 | N 16,55 |
| Synth. Pikrat  | Gef. » 45,54 | » 4,09 | » 16,71 |
| Vulgaris-Enteramin Pikrat                                | » » 45,26    | » 4,11 | » 16,63 |
| Discoglossus-Enteramin Pikrat                            | » » 45,58    | » 4,14 | » 16,42 |

Die U. V.-Absorptionsspektren (Beckman Quarzspektrophotometer) des synthetischen 5-Oxy-tryptamins und der natürlichen Enteramine stimmen vollkommen überein. In wässriger Lösung bei  $p_H$  5—6 zeigen die Hydrochloride ein Maximum bei 2750 Å, eine Beugung mit einem zweiten Maximum bei 2930 Å und ein Minimum bei 2475 Å. Bei  $p_H$  11,3—11,9 zeigt das Spektrum eine deutliche Verschiebung des zweiten Maximums von 2930 nach 3220 Å (Fig. 2).



Fig. 2. U. V.-Absorptionsspektrum des 5-Oxy-tryptamin-hydrochlorids bei  $p_H$  5,3 (—), 11 (— · —) und 11,9 (— —)

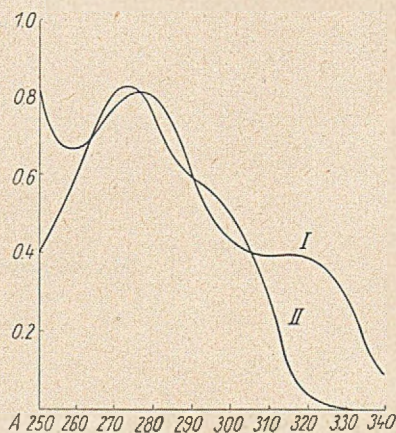


Fig. 3. U. V.-Absorptionsspektrum des Produktes 222 bei  $p_H$  11,3 (I) und 5 (II).

Die beiden natürlichen Enteramine und das synthetische Enteramin zeigen auf dem Papierchromatogramm identische qualitative Farbreaktionen und gleiche Rf-Werte bei jedem verwendeten Lösungsmittel.

Wenn man ein Gemisch des synthetischen und der natürlichen Produkte chromatographiert, so erhält man stets absolut einheitliche Flecken.



Synthetisches 5-Oxy-tryptamin und natürliche Enteramine sind endlich auch auf pharmakologischem Wege (Oestrus-Uterus der Ratte, Harnblase des Hundes, Blutdruck des Kaninchens, Diurese der gewässerten Ratte) nicht zu unterscheiden.

Ein Nebenprodukt bei der Synthese des Enteramins. Die Mutterlaugen des 5-Oxy-tryptamin-pikrates enthalten, neben kleinen Mengen des Hauptproduktes, ein gelb-orange gefärbtes Pikrat, das nach mehreren fraktionierten Kristallisationen in reinem Zustande erhalten wurde. Lange Prismen, Schmp. 222—223°. Das U.V.-Absorptionspektrum des Hydrochlorides ist in Fig. 3 reproduziert.

Analyse: Gef. C 50,43 H 4,35 N 15,66

Diese Base (Produkt 222) zeigt dieselben Farbreaktionen wie 5-Oxy-tryptamin, jedoch mit deutlichem Unterschiede in der Geschwindigkeit des Erscheinens und im Tone der Farben. Vom 5-Oxy-tryptamin läßt sich Produkt 222 auch durch Papierchromatographie scharf abtrennen. Pharmakologisch ist es völlig unwirksam auf die gewöhnlichen Testobjekte des Enteramins.

Eine gleichartige Substanz, zu deren Identifizierung Versuche im Gange sind, erhält man auch aus dem natürlichen Enteramin.

---

Abgeschlossen am 10. März 1952







*Eine kritische Zusammenfassung über den Stand der Forschung*

**E. G. ROCHOW**

# **Einführung in die Chemie der Silikone**

*Nach der 2. amerikanischen Auflage (1951) ins Deutsche übertragen von Prof. Dr. H. STAMM*

*1952 · 221 Seiten mit 6 Abb. im Text u. 8 Taf. · Ganzl. DM 21,80*

Die Monographie behandelt zunächst die mineralischen Verbindungen des Siliciums sowohl im Hinblick auf ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften als auch auf ihre möglichen Anwendungen. Die Hauptkapitel umfassen dann die monomeren und polymeren echten Organosiliciumverbindungen, und zwar die Methoden zu ihrer Darstellung, ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihre Verwendung als synthetische Substanzen mit neuen technischen Möglichkeiten, Fragen ihrer Produktion in großem Maßstabe und ihrer künftigen Entwicklung sowie schließlich die analytischen Verfahren.

Eine tabellarische Zusammenstellung von mehreren Hundert Organosiliciumverbindungen sowie ein Literaturverzeichnis, ein Autoren- und ein Sachregister erleichtern den Gebrauch des Buches als Nachschlagewerk.

Der deutschen Ausgabe ist als Nachtrag ein Verzeichnis deutscher Publikationen der Jahre 1945 bis 1951 angefügt.

*Prospekt auf Wunsch*

**VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTR.**



## Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator  
Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

**DR. B. LANGE**



BERLIN - ZEHLENDORF, Hermannstraße 14 - 18 · Telefon 848122

FRIEDRICH CRAMER

## Papierchromatographie

Monographie Nr. 64 zu „Angewandte Chemie“  
und „Chemie-Ingenieur-Technik“

1952 · 81 Seiten mit 2 Vierfarbtaf. und 47 Abb. · Kart. DM 9,80

*Ausführlicher Prospekt auf Wunsch*

**VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTR.**

Soeben erschienen:

*FROMHERZ-KING*

## Englische und deutsche chemische Fachausdrücke

Ein Leitfaden der Chemie in englischer und deutscher Sprache  
*Lizenzausgabe für Deutschland, Österreich und die Schweiz*  
1952 · 2. neubearbeitete Auflage · XV, 361 Seiten  
Ganzleinen DM 15.60

Dieser Leitfaden durch die gesamte Chemie in deutscher und englischer Sprache bezweckt, durch die synoptische Gegenüberstellung des Textes die genaue Bedeutung von fachtechnischen Ausdrücken und ihre Anwendung wiederzugeben, ein Ziel, das nicht durch ein Wörterbuch zu erreichen ist.

Ein deutsches und englisches Sachregister umfaßt die 5000 im zusammenhängenden Text vorkommenden fachtechnischen Ausdrücke mit mehrfachen Seitenhinweisen auf die wiederholte Verwendung des betreffenden Ausdrucks in irgendeinem wichtigen Zusammenhang.

*Ausführlicher Prospekt mit Textproben steht zur Verfügung.*

**VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.**