



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 574 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 574 · Heft 2 · Seiten 85—156

Inhalt

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Über Amidrazone.	85
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid I. Trimethin-cyanine	99
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid II. Oxonole	106
Siegfried Hünig, Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid III. Merocyanine	112
Alfred Roedig, Über Perchlorierung und Chlorolyse in der Butan- und Pentan-Reihe	122
Wilhelm Dirscherl und Friedrich Wilhelm Weingarten, Synthese von Homologen des Cystamins (Mit 1 Figur im Text)	131
Hans Behringer und Paul Zillikens, Die Synthese der 2-Amino-thiazolin- carbonsäure-4 und über eine neue Cystin-Synthese	140

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-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, 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 1951 by Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.


**JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE**

574. Band

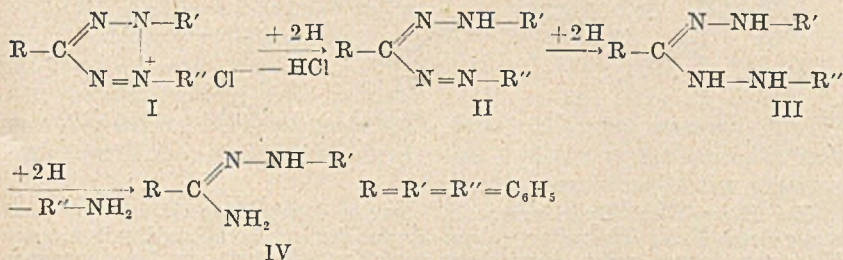
Über Amidrazone

Von *Dietrich Jerchel* und *Hans Fischer*

(Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg)

(Eingegangen am 16. August 1951)

Aus Triphenyl-tetrazoliumchlorid (I) entsteht bei der katalytischen Hydrierung oder mittels Natrium-dithionit in alkoholischer Lösung nach dem Durchlaufen der Reduktionsstufen Triphenylformazan (II) und Diphenylbenzhydrazidin (III) als Endprodukt Phenylbenzamidrazon (IV)¹⁾. Diese präparativ durchführbare Re-



aktion veranlaßte uns, einige weitere Amidrazone auf diesem Wege darzustellen. Bei der Anwendung des Verfahrens muß beachtet werden, daß 1. bei Tetrazoliumsalzen oder Formazanen mit einem aliphatischen Rest am Kohlenstoff die Reduktion unter den angegebenen Bedingungen auf der Stufe des Hydrazidins (III) stehen bleibt²⁾ und 2. für die Gewinnung einheitlicher Reduktionsprodukte die beiden auf Grund der Chelatstruktur der Formazane³⁾ gleichwertigen Substituenten R' und R'' auch identisch sind.

¹⁾ D. Jerchel und R. Kuhn, *Ann.* **568**, 185 (1950).

²⁾ Dies z. B. bei C-Methyl-2,3-diphenyl-tetrazoliumchlorid¹⁾, S. 187, und auch bei N,N'-Diphenyl-C-isopropylformazan.

³⁾ J. Hausser, D. Jerchel, R. Kuhn, *Ber.* **82**, 515 (1949).

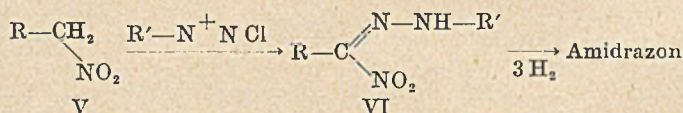
In Tab. 1 sind die auf diesem Weg erhaltenen Amidrazone zusammengestellt. Es ergibt sich aus ihr, daß die zu den Amidrazonen

Tabelle I
Amidrazone aus Formazanen

	Schmp. des Chlorhydrates
ω -Phenyl-benzamidrazon	122—124°
ω, ω' -Diphenyl-p-phenylen-diformamidrazon	227—230°
ω -Phenyl-p-diphenyl-formamidrazon	118°
ω -(p-Tolyl)-p-methylphenyl-formamidrazon	178—180°

führende Reduktion in gleicher Weise wie bei den einfachen Tetrazoliumsalzen bzw. Formazanen auch bei diphenyl-substituierten Formazanen sowie Diformazanen⁴⁾ durchführbar ist.

Zur Darstellung weiterer in der vorliegenden Arbeit beschriebener Amidrazone bedienten wir uns eines präparativ weitaus bequemeren und ergiebigeren Weges. Man gelangt durch katalytische Hydrierung von Alkyl- oder auch Aryl-nitroformaldehydhydrazonen (VI) unter Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat (5-proc.) sowie von Raney-Nickel als Katalysatoren in guten Ausbeuten zu Amidrazonen. Die als Ausgangsmaterial verwendeten



Nitrohydrazone entstehen nach V. Meyer und G. Ambühl⁵⁾ aus den Alkalisalzen von Alkyl- oder Arylnitromethan (V) durch Umsetzung mit Diazoniumsalzen.

Ein Hinweis auf Hydrierungsreaktionen in dieser Körperklasse war erstmalig durch F. Hallmann⁶⁾ gegeben, der aus dem m-Nitrophenylhydrazon des Nitroacetaldehyds unter Anwendung von Zinn/Salzsäure ein Zinndoppelsalz des hydrierten ω -(m-Amino-phenyl)-acetamidrazons (VII) erhielt. Die freie Base oder ihr Dehydrierungsprodukt, das Amidrazon, konnte er nicht isolieren. Weiter stellte C. Kappeler⁷⁾ aus dem sauren Kaliumsalz des Nitroacetaldehyd-sulfophenylhydrazons mit Ammoniumsulfid ω -(p-Sulfophenyl)-acetamidrazon (VIII) dar. Andererseits zeigten jedoch später E. Bamberger⁸⁾ und auch H. Voswinkel⁹⁾, daß bei Einwirkung von Ammoniumsulfid auf Nitrohydrazone

⁴⁾ Von E. Bamberger und J. Müller, J. pr. 64, 218 (1901) wurde der Versuch unternommen, N,N', N'', N'''-Tetraphenyl-C,C'-diformazyl mittels (NH₄)₂S in Alkohol zum Diamidrazon zu reduzieren. Er führte zu „geringen Mengen“ dieses Diamidrazons mit dem Schmp. 226° neben Anilin.

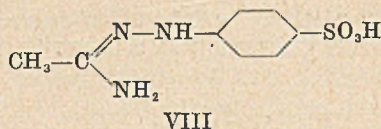
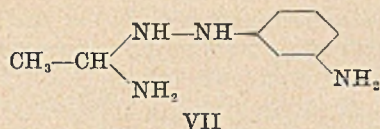
⁵⁾ Ber. 8, 751, 1073 (1875); vgl. auch E. Bamberger, Ber. 31, 2629 (1899).

⁶⁾ Ber. 9, 391 (1876).

⁷⁾ Ber. 12, 2285 (1879).

⁸⁾ E. Bamberger und J. Frei, Ber. 35, 1084 (1902).

⁹⁾ Ber. 32, 2488 (1898); 33, 2796 (1900); 35, 3271 (1902); 36, 2484 (1903).



Oxyiminoverbindungen entstehen, welche erst durch anschließende erneute Reduktion mit Zinnchlorür in Amidrazone übergeführt werden können.

Die in Tab. 2 aufgeführten Amidrazone wurden aus den ihnen entsprechenden Nitroverbindungen dargestellt. Die Ausbeuten bei

Tab. 2
Amidrazone aus Nitrohydrazonen

Substanz	Schmp.	
	d. Chlorhydrates	d. Nitroverbindung
ω-Phenyl-benzamidrazon	124°	101°
ω-(p-Tolyl)-benzamidrazon	118—120°	111—112°
ω-(β-Naphthyl)-benzamidrazon	215—217°	149—150°
ω-(p-Diphenyl)-benzamidrazon	221—223°	132°
ω-(p-n-Butoxyphenyl)-benzamidrazon	209°	88°
ω-(p-Methoxyphenyl)-benzamidrazon	173°	94—95°
ω-(p-Benzoyloxyphenyl)-benzamidrazon	124°	123—124°
ω-(3,4-Dimethylphenyl)-benzamidrazon	237—238°	37°
ω-(p-Aminophenyl)-formamidrazon	190°	149°
ω-Phenyl-acetamidrazon	119—122°	134—135°
ω-(p-Carbäthoxyphenyl)-formamidrazon	172—173°	150°
O,O'-Tetramethylen-bis[ω-(4-oxyphenyl)-benzamidrazon]	170—171°	140°

der Hydrierungsreaktion liegen zwischen 45 und 96% d. Th. Im allgemeinen ließen sich die Chlorhydrate der Amidrazone direkt aus den Hydrierungsansätzen mit HCl-Gas gewinnen. In einigen Fällen mußte die Reinigung jedoch über die Pikrate durchgeführt werden, um zu kristallisierenden analysereinen Chlorhydraten zu kommen.

Die vorliegenden Amidrazone zeigten im Test an Tuberkelbazillen (*Mycobacterium tuberculosis Typus gallinaceus*) auf Dubos-Nährmedium (mit Tween 80) vollständige Wachstumshemmungen bis zu Verdünnungen von 1:16 000¹⁰⁾. Ihre Zahl wurde daher noch durch einige weitere Amidrazone erweitert, welche wir nach A. Pinner¹¹⁾ durch Umsetzung von Iminoäther-hydrochloriden mit Hydrazinen darstellten (Tab. 3).


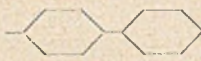

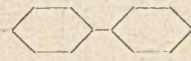
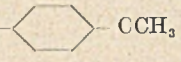

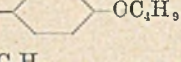

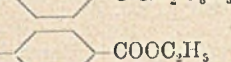

¹⁰⁾ Die Ausführung der Teste verdanken wir Herrn Privatdozent Dr. L. Birkofer und Frau A. Birkofer.

¹¹⁾ Ann. 297, 221 (1897).

Tab. 3. Amidrazone aus Iminoäthern








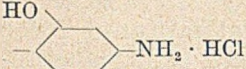
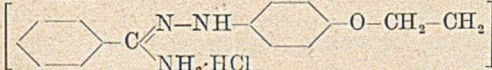
Substanz	Schmp. des Chlorhydrates
ω -Phenyl-p-chlorbenzamidrazon	164—168°
ω -Methyl-benzamidrazon	185°
ω -Dodecyl-benzamidrazon	84—86°
ω -Phenyl-benzyl-formamidrazon	223°
ω -(p-Chlorphenyl)-benzamidrazon	162—164°
ω -Phenyl-p-n-butoxybenzamidrazon	183—184°
ω -(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon	182—183°
ω -(2,4-Dichlorphenyl)-benzamidrazon	261°
ω -Phenyl-p-methoxybenzamidrazon	125°
ω -Phenyl-2-oxy-4-amino-benzamidrazon	55—60°
ω -Phenyl-2-oxy-4-nitro-benzamidrazon	208°

Tab. 4. Hemmungsversuche mit *Mycobacterium tuberculosis Typus gallinaceus*, Stamm Stern (Patholog.-anatom. Institut, Universität Wien)

Substanz allgem. Formel IV Chlorhydrate		Konzentration bei ger noch totaler Wachstums- hemmung
R	R'	
C_6H_5	C_6H_5	1: 5000
C_6H_5		1: 5000 (etwa 50% Wachstum)
	C_6H_5	1: 1000 (etwa 50% Wachstum)
C_6H_5		1: 1000 (etwa 50% Wachstum)
C_6H_5		1: 5000
C_6H_5		1: 2000
	C_6H_5	1: 5000
C_6H_5		1: 5000
	C_6H_5	<u>1:10000</u>
C_6H_5		1: 5000
H		<u>1:10000</u>
CH_3	C_6H_5	1: 5000

Um die Abhängigkeit der Wirkung der von uns dargestellten Amidrazone gegenüber Tuberkelbazillen im Hinblick auf ihre Konstitution aufzuzeigen, sind diese Verbindungen in Tab. 4 im Zusammenhang mit denjenigen Konzentrationen angeführt, bei denen gerade vollständige Wachstumshemmung zu beobachten war. Am besten in diesem Test bewährten sich ω -(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon, ω -Phenyl-p-butoxybenzamidrazon, ω -Phenyl-phenylacetamidrazon sowie ω -Carbäthoxyphenyl-formamidrazon. Ihre wachstumshemmende Wirkung lag etwa in der gleichen Größe wie diejenige des im gleichen Test geprüften p-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazons (TBI, Conteben)¹²⁾. Eine Verbindung, die, sich von der Paraamino-salizylsäure (PAS) ableitend, an Stelle der Carboxylgruppe die Phenylamidrazon-gruppe trug, zeigte bei 1:10000 nur eine Wachstumshemmung von 50%.

Tab. 4 (Fortsetzung)




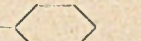

Substanz allgem. Formel IV Chlorhydrate		Konzentration bei gerade noch totaler Wachstums- hemmung
R	R'	
C_6H_5		1: 5000
	C_6H_5	1: 5000
		<u>1:16000</u>
C_6H_5		1: 2000
C_6H_5	Cl	1: 2000
C_6H_5	CH ₃	1: 2000
C_6H_5	C ₁₂ H ₂₅	1: 2000
CH ₂ - 	C ₆ H ₅	<u>1:10000</u>
OH- 	C ₆ H ₅	1: 2000
HO- 		1:10000 (etwa 50% Wachstum)
		1: 1000
p-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon (Conteben, TB I)		Mittelwert aus ver- schiedenen Bestimmungen <u>1:15000</u>

¹²⁾ „Bayer“ Leverkusen.

Die Amidrazone sind ebenso wie die Thiosemicarbazone aromatischer Aldehyde starke Komplexbildner gegenüber Schwermetallionen (z. B. Cu und Co). Elektrometrische Messungen (H. M. Weitz) sagen aus, daß das Komplexbildungsvermögen beider Verbindungsklassen in der gleichen Größenordnung liegt.

Zum Vergleich mit den Ergebnissen an Tuberkelbazillen des Typus *gallinaceus* wurden drei der Amidrazone an Kulturen von Tuberkulose-bakterien des *Typus humanus* geprüft¹³⁾ (Tab. 5). Phenylmethoxybenzamidrazon und Carbäthoxyphenyl-formamidrazon stimmten mit ihren Konzentrationen der vollständigen Hemmung mit den Versuchen an *Typus gallinaceus* überein, Chlorphenylchlor-benzamidrazon war dagegen in diesem Test weniger wirksam. Bei Verwendung des Hohnschen Nährbodens wurde Inaktivierung und Verschwinden der Wirkungsunterschiede beobachtet.

Tab. 5
Wachstumshemmungen an *Mycobacterium tuberculosis*
Typ. *humanus* (Prüfstamm H₃₇Ro)

Amidrazonchlorhydrate (allg. Formul. IV)		Nährboden nach:	
R	R'	Dubos a) vollst. Hemmung	Hohn b) beginnend. Wachstum
		a) 1: 5000 0 b) 1:10000 ++	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +
		a) 1: 5000 0 b) 1:10000 +	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +
-H		a) 1:10000 0 b) 1:50000 +++	a) 1: 500 0 b) 1:1000 +

Auch bei den pathogenen Hautpilzen *Trichophyton granulorum* und *Mikrosporon gypseum* zeigte sich Wachstumshemmung durch Amidrazone¹⁴⁾ (Tab. 6). Von den vier in diesem Zusammenhang untersuchten Amidrazonen erwies sich, ebenso wie in den Versuchen an Tuberkelbazillen des Typus *gallinaceus*, ω -(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon als am wirksamsten.

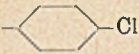




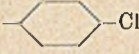


Um die Giftigkeit der dargestellten und gegenüber verschiedenen Mikroorganismen wirksamen Amidrazon-chlorhydrate abschätzen zu können, wurden einige orientierende Bestimmungen der Toxizität angestellt (Tab. 7). An Mäusen wirken bei intraperitonealer Applikation der ersten 3 in der Tab. aufgeführten Amidrazon-chlorhydrate 200–300 mg/kg sicher tödlich; ω -Carbäthoxy-

¹³⁾ Hierfür sind wir Herrn Dr. H. Mückter, Stolberg/Rhld. zu Dank verpflichtet.

¹⁴⁾ Für die Ausführung dieser Versuche danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. J. Kimmig, Hamburg.

phenyl-formamidrazon-chlorhydrat ist demgegenüber etwa 5-mal ungiftiger.

Tab. 6
Wachstumshemmung an pathogenen Hautpilzen

Amidrazone (allg. Formul. IV)		Nährboden nach J. Kimmig ¹⁵⁾ 0 = vollst. Hemmung, + bis + + + + = beginnendes bis optimales Wachstum	
R	R'	Trichophyton granulosum	Mikrosporon gypseum
		1: 50000 0 1: 100000 + 1: 250000 ++ 1: 500000 + + + +	0 + ++ + + + +
		1: 50000 0 1: 100000 ++	0 ++
		1: 10000 0 1: 50000 ++ 1: 100000 + + +	0 ++ + + +
		1: 10000 0 1: 50000 + 1: 100000 ++	+ + ++

Tab. 7

Orientierende Toxizitätsprüfung an Mäusen (mittleres Gewicht 20 g)
i. p. Injektion der Dosis in 0,5 ccm physiol. NaCl-Lsg.

ω-(p-Chlorphenyl)-p-chlorbenzamidrazon-HCl	500, 400, 300 mg/kg† 250, 130, 50 mg/kg lebend
ω-Phenyl-p-butoxybenzamidrazon-HCl	500, 350, 220 mg/kg† 100, 50 mg/kg lebend
ω-Phenyl-phenylacetamidrazon-HCl	500, 350 mg/kg† 300, 250 mg/kg lebend
ω-Carbäthoxyphenyl-formamidrazon-HCl	1750, 1550, 1500 mg/kg† 1350, 1250, 1150 mg/kg lebend*)

Beschreibung der Versuche

A. Reduktionen von Formazanen

ω, ω'-Diphenyl-p-phenylen-diformamidrazon

1 g N,N',N'',N'''-Tetraphenyl-C,C'-p-phenylen-diformazan¹⁶⁾, gelöst in 250 ccm Aceton, wurde der Reduktion mit 3 g Natriumdithionit in 50 ccm Wasser unterworfen. Die Zugabe des Reduktionsmittels erfolgte in 3 Portionen; nach

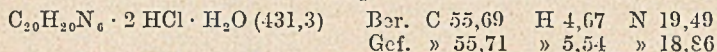
¹⁵⁾ D. Jerchel und J. Kimmig, Ber. 83, 277 (1950), s. S. 280.

^{*}) Diese Versuche wurden mit je zwei Mäusen durchgeführt.

¹⁶⁾ D. Jerchel und H. Fischer, Ann. 563, 208 (1949).

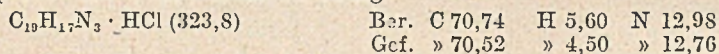
30 Minuten war die rote Farbe des Formazans verschwunden und die Lösung gelb. Auf etwa 80 ccm wurde nun eingedampft, mit 2 n-NaOH versetzt und ausgeäthert. Nach der Trocknung erfolgte Einleiten von HCl-Gas. So erhielten wir das Hydrochlorid des Amidrazons in Form eines braunen Öls. Nun wurde in Wasser gelöst und mit wäßriger Pikrinsäure das Pikrat des Amidrazons in Form von gelben Nadeln erhalten. Mit viel heißem Wasser konnte anhaftende Pikrinsäure entfernt werden. Schmp. 186—189°.

Zur Zerlegung des Pikrats wurde in 2 n-NaOH gelöst und die Lösung 3-mal mit etwa 30 ccm Äther ausgezogen. Aus dem über Natriumsulfat getrockneten Äther ließ sich das Dihydrochlorid nun in fester Form gewinnen. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol/Äther lagen 70 mg als weiße Kristalle vom Schmp. 227—230° (Zers.) vor. Beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Dichlorhydrates mit Kobaltacetat im gleichen Lösungsmittel konnte die Bildung eines tief grünblau gefärbten Kobaltkomplexes beobachtet werden.



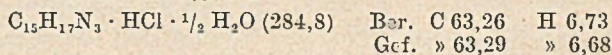
ω-Phenyl-p-diphenyl-formamidrazon

1 g C-p-Diphenyl-N,N'-diphenylformazan¹⁷⁾ wurde in Aceton, wie vorstehend beschrieben, mit überschüssigem Natriumdithionit reduziert. Die aus dem alkalischen Reaktionsgemisch durch Äther extrahierbare Amidrazonbase ließ sich nach Einleiten von HCl-Gas in Form ihres festen Chlorhydrates gewinnen, welches nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol/Äther analysenrein war und den Schmp. 117—119° zeigte. Ausbeute 50 mg.



ω-(p-Tolyl)-p-methylphenyl-formamidrazon

Mittels überschüssigem Natriumdithionit ließen sich 2 g Tritolylformazan, in Aceton/Wasser gelöst, zu Tolyl-methylbenzamidrazon reduzieren. Um diese Reaktion in kurzer Zeit durchzuführen, versetzten wir den Ansatz nach und nach mit etwa 10 ccm 2 n-HCl. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 n-Soda alkalisiert, ausgeäthert und aus der über Na₂SO₄ getrockneten ätherischen Lösung 1,05 g Amidrazon-chlorhydrat gewonnen. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 178—180°. Ausbeute 65% d. Th.



B. Nitroformaldehyd-hydrzone und ihre Hydrierung

ω-Phenyl-benzamidrazon

300 mg Phenylnitroformaldehyd-phenylhydrazon¹⁸⁾ wurden in 50 ccm 94-proc. Alkohol gelöst und mit 250 mg Pd/BaSO₄ (3-proc.) katalytisch hydriert. Nach 90 Minuten waren 3 Mol H₂ aufgenommen. Durch Einleiten von HCl-Gas wurde das Chlorhydrat des

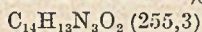
¹⁷⁾ D. Jerchel und H. Fischer, Ann. 563, 200 (1949).

¹⁸⁾ Dargestellt nach E. Bamberger und W. Pemsel, Ber. 36, 66 (1903), aus Benzaldehyd-phenylhydrazon und Amylnitrit oder nach E. Bamberger, Ber. 33, 1787 (1900) aus Phenylnitromethan und Phenylidiazoniumacetat.

Amidrazons zunächst als zähflüssiges Öl, nach dem Durchreiben mit Essigester kristallin erhalten. Nadeln aus Alkohol. Schmp. 124°. Pikrat Schmp. 195—196°. Ausbeute an Reinsubstanz 80%.

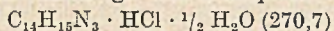
ω-(p-Tolyl)-benzamidrazon

Entsprechend der Vorschrift von E. Bamberger¹⁸⁾ wurden 5 g Natriumsalz des Phenylnitromethans in 25 ccm 2 n-NaOH gelöst. Zu dieser Lösung gaben wir langsam in 5 ccm Eisessig gelöstes Tolyldiazoniumchlorid (aus 3,3 g p-Toluidin in 20 ccm HCl). Das Kupplungsprodukt fiel als braunes Öl an, das nach etwa 10 Minuten kristallisierte. 3,5 g **Phenylnitroformaldehyd-tolylylhydrazon** wurden nach der Umkristallisation aus Alkohol als rote Nadeln erhalten. Schmp. 111—112°. Ausbeute 40% d. Th.



Ber. C 65,87	H 5,13	N 16,46
Gef. » 65,87	» 5,31	» 16,36

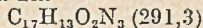
3,5 g des Hydrazons wurden gelöst in 150 ccm Alkohol der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel unterworfen. Das Amidrazon konnte zunächst als Pikrat (3,5 g) vom Schmp. 157—159° isoliert werden. Die Zersetzung des Pikrats mit NaOH führte zur Amidrazonbase; als Hydrochlorid wurde das Amidrazon zur Analyse gebracht; sein Schmp. ließ sich nicht festlegen. Das Hydrobromid zeigte den Schmp. 118—120°. Ausbeute 94% d. Th.



Ber. C 62,10	H 6,33	N 15,52
Gef. » 62,15	» 6,48	» 15,86

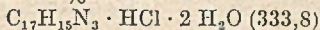
ω-(β-Naphthyl)-benzamidrazon

In der für die Tolylverbindung beschriebenen Weise wurde aus 5 g Phenylnitromethan-natrium und einer Diazoniumsalzlösung aus 4,8 g β-Naphthylamin das aus Alkohol/Aceton in roten Nadeln kristallisierende **Phenylnitroformaldehyd-β-naphthylhydrazon** (3,4 g) vom Schmp. 149—150° erhalten. Ausbeute 34% d. Th.



Ber. C 70,09	H 4,50	N 14,43
Gef. » 69,97	» 4,75	» 14,28

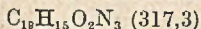
Die katalytische Hydrierung von 2 g Naphthylhydrazon unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator führte zum Amidrazon. Nach der Reinigung über das Pikrat ließen sich 1,2 g des Amidrazons als Chlorhydrat erhalten, welches nach Kristallisation aus Alkohol/Äther den Zersetzungspunkt 215—217° zeigte. Ausbeute 53% d. Th.



Ber. C 61,16	H 6,04	N 12,59
Gef. » 61,65	» 4,78	» 12,40

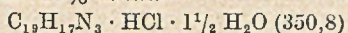
ω-(p-Diphenyl)-benzamidrazon

Aus 5 g Phenylnitromethan-natrium konnten nach Kupplung mit der Diazoniumverbindung aus 6 g Diphenylamin 3,5 g **Phenylnitroformaldehyd-p-diphenylhydrazon** in roten Kristallen, kristallisiert aus Alkohol, vom Schmp. 132° erhalten werden. Ausbeute 33% d. Th.



Ber. C 71,97	H 4,77	N 13,24
Gef. » 71,97	» 5,10	» 13,00

Die katalytische Hydrierung mit Pd/BaSO₄ als Katalysator von 3 g des Nitrokörpers ergab 1,5 g über das Pikrat gereinigtes Amidrazon als Chlorhydrat. Nach der Kristallisation aus Alkohol/Äther hatte es den Schmp. 221—223°. Ausbeute 45% d. Th.



Ber. C 65,04	H 5,17	N 11,98
Gef. » 65,26	» 5,70	» 12,05

ω -(*p-n*-Butoxyphenyl)-benzamidrazon

Verwendet man als Kupplungskomponente für 5 g Phenylnitromethan-natrium diazotiertes *p*-Butoxyanilin in HCl/Eisessig, so erhält man 3,5 g aus Alkohol kristallisiertes *p*-Butoxyphenylhydrazon des Nitrobenzaldehyds mit dem Schmp. 88°. Ausbeute 34% d. Th.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ (313,3)	Ber. C 65,16	H 6,11	N 13,41
	Gef. » 64,67	» 6,12	» 13,22

Durch katalytische Hydrierung (Raney-Nickel) wurden aus 2 g Hydrazon nach der Reinigung über das Pikrat und Umkristallisation aus Alkohol/Äther 1,2 g Amidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 209° erhalten. Ausbeute 60%.

$C_{17}H_{21}ON_3 \cdot HCl$ (319,8)	Ber. C 63,84	H 6,93	N 13,14
	Gef. » 63,68	» 6,98	» 13,36

 ω -(*p*-Methoxyphenyl)-benzamidrazon

In gleicher Weise entstanden aus 5 g Phenylnitromethan-natrium durch Kupplung mit diazotiertem *p*-Anisidin 3 g *p*-Methoxyphenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds, welches aus Alkohol/Essigester kristallisierte, bei 94—95° schmolz. Das Präparat zeigte nach einigen Tagen Zersetzung. Ausbeute 33% d. Th.

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ (271,3)	Ber. C 61,98	H 4,83	N 15,50
	Gef. » 60,97	» 4,88	» 15,46

Auch hier führte die Hydrierung des Hydrazons (2 g) mit Raney-Nickel zum Amidrazon, welches als Pikrat isoliert, dann in das Chlorhydrat übergeführt (0,95 g) und aus Alkohol/Äther kristallin mit dem Schmp. 173° erhalten wurde. Ausbeute 46% d. Th.

$C_{14}H_{15}ON_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (286,7)	Ber. C 58,63	H 5,97	N 14,66
	Gef. » 59,21	» 5,98	» 14,85

 ω -(*p*-Benzoyloxyphenyl)-benzamidrazon

Aus 2 g *p*-Aminophenolbenzyläther konnten nach Diazotierung und Kupplung mit Phenylnitromethan 1,2 g *p*-Benzoyloxyphenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds kristallisiert aus Alkohol/Essigester, erhalten werden. Schmp. 123 bis 124°. Ausbeute 39% d. Th.

$C_{20}H_{17}O_3N_3$ (347,4)	Ber. C 69,15	H 4,92	N 12,10
	Gef. » 69,00	» 4,83	» 12,37

Die Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator ergab aus 1,5 g Nitro-körper 1 g *p*-Benzoyloxyphenyl-benzamidrazon, welches als Chlorhydrat mit dem Schmp. 124° aus Alkohol/Äther kristallin anfiel. Ausbeute 66% d. Th.

$C_{20}H_{19}ON_3 \cdot HCl$ (353,8)	Ber. C 67,88	H 5,70	N 11,88
	Gef. » 66,58	» 5,68	» 12,09

 ω -(3,4-Dimethylphenyl)-benzamidrazon

Die katalytische Hydrierung von 4 g Xylylhydrazon des Nitrobenzaldehyds (Schmp. 37°) führte in 45% (2,1 g) Ausbeute zum gesuchten Xylylbenzamidrazon, welches sich als Chlorhydrat aus dem Reaktionsansatz isolieren ließ und den Schmp. 237—238° zeigte. Versetzt man die methanolische Lösung dieses Amidrazons mit alkoholischer Kupferacetatlösung, so fällt eine blaue Komplexverbindung aus.

$C_{15}H_{17}N_3 \cdot HCl$ (275,8)	Ber. C 65,32	H 6,58	N 15,24
	Gef. » 64,84	» 6,39	» 15,48

ω -(*p*-Aminophenyl)-formamidrazon

Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 6,1 g Nitromethan in 60 ccm 2 n-Natronlauge wurde die aus 13,8 g *p*-Nitroanilin hergestellte und mit 2 n-NaOH neutralisierte Diazoniumsalzlösung hinzugefügt. Nach dem Filtrieren und Kristallisieren (aus Alkohol/Wasser) hinterblieben 1,3 g *p*-Nitrophenylhydrazon des Nitroformaldehyds¹⁹⁾ vom Schmp. 149°²⁰⁾. Ausbeute 6% d. Th.

$C_7H_8N_4O_4$ (211,15)	Ber. C 39,82	H 2,86	N 23,54
	Gef. » 39,08	» 3,92	» 25,83

Unter der Katalyse von Raney-Nickel hydriert resultierten aus 1,2 g des Nitrophenylhydrazons 1,4 g ω -(*p*-Aminophenyl)-formamidrazon (Ausbeute 50% d. Th.) kristallisiert aus Alkohol/Äther mit dem Zersetzungspunkt 190° als sehr hygroskopische kristalline Substanz.

$C_7H_{10}N_4 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$ (259,1)	Ber. C 32,44	H 6,22	N 21,62
	Gef. » 32,22	» 6,18	» 21,63

 ω -Phenyl-acetamidrazon

In analoger Weise wie für Phenylnitromethan beschrieben konnten wir aus 10 g Nitroäthan in eiskalter NaOH (5,2 g NaOH in 30 g H_2O) durch Umsetzung mit Benzoldiazoniumchloridlösung (aus 12 g Anilin, 30 g konz. HCl, 2,4 g $NaNO_2$, 45 g krist. Na-Acetat und 2 l Wasser) das Phenylhydrazon des Nitroacetaldehyds in Form von gelben Nadeln nach der Kristallisation aus Alkohol in einer Ausbeute von 8 g (27%) erhalten. Schmp. 134—135°²⁰⁾.

Die Hydrierung von 3,5 g dieser Substanz in 60 ccm Alkohol mit Raney-Nickel führte zu 2,5 g aus Alkohol/Äther kristallisiertem Chlorhydrat mit dem Schmp. 119—122°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_8H_{11}N_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (194,7)	Ber. C 49,36	H 6,73
	Gef. » 49,20	» 6,78

 ω -(*p*-Carbäthoxyphenyl)-formamidrazon

Aus 2 g *p*-Aminobenzoesäureäthylester konnte nach der Diazotierung in 10 ccm 5n-HCl unter Zusatz von 20 ccm gesättigter Natriumacetatlösung und anschließender Kupplung mit 8 g Nitromethan unter sehr gutem Rühren und Kühlen mit Eis ein rotbraunes Reaktionsprodukt erhalten werden, welches nach Kristallisation aus Alkohol den Schmp. 150° zeigte. Ausbeute 2,3 g = 80% d. Th. (ber. auf Aminobenzoesäureester) an *p*-Carbäthoxyphenylhydrazon des Nitroformaldehyds.

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237,2)	Ber. C 50,63	H 4,67	N 17,72
	Gef. » 50,44	» 4,64	» 17,73

Die Hydrierung wurde in Alkohol/Essigester und Pd/BaSO₄-Katalysator durchgeführt. So wurde das Hydrazon in fast quantitativer Ausbeute in das Amidrazon übergeführt und als Hydrochlorid isoliert. Schmp. 172—173°.

$C_{10}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (261,7)	Ber. C 45,89	H 6,16	N 16,06
	Gef. » 46,05	» 5,99	» 15,76

¹⁹⁾ O. C. Dermer, J. W. Hutcheson, Proc. Oklahoma Acad. Sci. 23, 60 (1943) zit. nach C. A. 38, 2006³; Schmp. 159°.

²⁰⁾ Schmp. 141°¹⁹⁾.

O,O'-Tetramethylen-bis[ω -(4-oxy-phenyl)-benzamidrazon]

36 g p-Nitrophenolkalium wurden mit 21,6 g 1,4-Dibrombutan 20 ccm absol. Äthanol und 2 g wasserfreiem Zinkchlorid 8 Stunden auf 160° erhitzt. Mit Äther konnte das Reaktionsprodukt von ausgefallenem Kaliumbromid abgetrennt werden. Der Äther wurde abdestilliert; nach Zugabe von etwa 10 ccm Methanol kristallisierten 5,5 g (Ausbeute 15% d. Th.) **O,O'-Tetramethylen-1,4-bis-p-nitrobenzol**. Schmp. 130°.

$C_{16}H_{16}O_6N_2$ (332,3)	Ber. C 57,83	H 4,85	N 8,43
	Gef. » 57,41	» 4,40	» 8,11

Durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in Alkohol erhielten wir **O,O'-Tetramethylen-bis-(1,4)-p-aminobenzol** in 70-proc. Ausbeute vom Schmp. 126°. Zur Analyse wurde das Dihydrochlorid gebracht.

$C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (345,3)	Ber. C 55,65	H 6,42	N 8,10
	Gef. » 55,53	» 6,15	» 7,96

3,4 g Diamin wurden mit 1,5 g Natriumnitrit in essigsaurer Lösung diazotiert. Die so erhaltene Tetrazoniumsalzlösung ergab nach Versetzen mit der kalten Lösung von 3,2 g Phenylnitromethan-natrium in 10 ccm 2-n-NaOH und 15 ccm Wasser **O,O'-Tetramethylen-bis-(1,4)-p-phenylhydrazon des Phenylnitroformaldehyds** zunächst als Öl, nach stundenlangem Stehen jedoch kristallin werdend. Aus Alkohol/Essigester erhielten wir 1,8 g rote Kristalle vom Schmp. 140°. Ausbeute 15% d. Th.

$C_{30}H_{28}O_6N_6$ (568,6)	Ber. C 63,37	H 4,96	N 14,78
	Gef. » 63,48	» 5,43	» 15,13

Aus 2 g Dinitroverbindung konnten, in Essigester/Alkohol gelöst und der katal. Hydrierung mit Raney-Nickel unterworfen, 1 g Dichlorhydrat des Tetramethylen-bis-benzamidrazons mit dem Schmp. 170—171° (Zers.) gewonnen werden.

$C_{30}H_{32}O_2N_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ (617,6)	Ber. C 58,34	H 6,20	N 13,62
	Gef. » 58,94	» 6,06	» 14,03

C. Amidrazone aus Iminoäthern

 ω -Phenyl-p-chlorbenzamidrazon

10 g p-Chlorbenziminooäther-hydrochlorid (Schmp. 126—129°) wurden in 120 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 10 g Phenylhydrazin versetzt. Nach 8-tägigem Stehen konnten nach Versetzen mit 7,5 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser und Abtrennen des gebildeten Formazans 4 g Amidrazon als Chlorhydrat erhalten werden. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 164—168°.

$C_{13}H_{12}N_3Cl \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (281,2)	Ber. C 53,62	H 4,85	N 14,43
	Gef. » 53,92	» 4,85	» 14,11

Durch Versetzen der methanolischen Lösung des Amidrazon-hydrochlorids mit ebenfalls in Methanol gelöstem Kobaltacetat, erhält man ein Komplexsalz in fast schwarzen Nadeln.

$C_{26}H_{22}N_6Cl_2Co$ (548,3)	Ber. C 56,95	H 4,05	N 15,33
	Gef. » 54,96	» 3,97	» 13,94

Die Umsetzung des Chloramidrazon-hydrochlorids mit Benzoylchlorid führte zum **3-p-Chlorphenyl-1,5-diphenyl-1,2,4-triazol** mit dem Schmp. 96—98°.

$C_{20}H_{14}N_3Cl$ (331,8)	Ber. C 72,39	H 4,25	N 12,67
	Gef. » 72,58	» 4,50	» 13,30

In gleicher Weise wurden erhalten:

ω-Methyl-benzamidrazon. 5 g Benziminoäther-hydrochlorid umgesetzt mit Methylhydrazin²¹⁾ ergaben nach der Kristallisation aus Alkohol/Äther 2 g Methylbenzamidrazon vom Schmp. 185°.

$C_8H_{11}N_3 \cdot HCl$ (189,7)	Ber. C 51,75	H 6,52	N 22,64
	Gef. » 51,46	» 6,49	» 22,62

ω-n-Dodecyl-benzamidrazon. Aus 5 g Benziminoäther-hydrochlorid und 9 g Dodecylhydrazin²²⁾ erhielten wir 1 g über das Pikrat gereinigtes und aus Alkohol-Äther kristallisiertes Dodecylbenzamidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 84—86°.

$C_{19}H_{33}N_3 \cdot HCl$ (357,9)	Ber. C 63,75	H 10,14	N 11,74
	Gef. » 64,38	» 9,60	» 11,44

ω-Phenyl-benzyl-formamidrazon. Aus 15 g Phenyl-acetiminooäthyläther-hydrochlorid²³⁾ entstanden 8 g Amidrazon-chlorhydrat (neben 6 g N,N'-Diphenyl-C-benzylformazan). Kristallisation aus Wasser. Schmp. 223°. Schmp. der in beinahe schwarzen Kristallen anfallenden Kobaltkomplexverbindung 168—170°.

$C_{14}H_{15}N_3 \cdot HCl$ (261,7)	Ber. C 64,24	H 6,16	N 16,09
	Gef. » 63,91	» 5,84	» 15,90

ω-p-Chlorphenyl-benzamidrazon. Aus 5 g Benziminoäthyläther-hydrochlorid und p-Chlorphenylhydrazin wurden 2 g Chlorphenylamidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 162—164° erhalten. Schmp. der daraus erhaltenen Amidrazonbase 113—115°.

$C_{13}H_{12}N_3Cl \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (281,2)	Ber. C 53,62	H 4,85	
	Gef. » 53,57	» 4,97	

ω-Phenyl-p-n-butoxybenzamidrazon. Durch katalytische Hydrierung von 5 g p-Butoxynitrobenzol²⁴⁾ konnte in 90-proc. Ausbeute das Chlorhydrat des p-Aminobutoxybenzols mit dem Schmp. 130—132° erhalten werden.

$C_{16}H_{18}NO \cdot HCl$ (201,7)	Ber. C 59,16	H 8,00	N 6,95
	Gef. » 59,55	» 7,94	» 7,05

25 g der Butoxyaminoverbindung wurden in 150 ccm konz. HCl und 250 ccm Wasser gelöst, abgekühlt und mit der berechneten Menge an $NaNO_2$ diazotiert. Die so erhaltene Diazoniumsalzlösung wurde innerhalb 15 Minuten zu einer auf 60° erwärmten CuCN-Lösung (aus 75 g $CuSO_4 \cdot 7 H_2O$ in 300 ccm Wasser und 50 g KCN in 150 ccm Wasser) gegeben. Nach 15 Minuten langem Erhitzen auf 100°, anschließender Wasserdampfdestillation und Ausschütteln mit Äther ließen sich 16 g p-Butoxybenzonnitril mit dem Sdp. 240—244° darstellen.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,2)	Ber. C 75,40	H 7,48	N 8,00
	Gef. » 75,57	» 7,38	» 8,29

In üblicher Weise konnte daraus das Iminoäthyläther-hydrochlorid (Schmp. 117°, Ausbeute 60%) gewonnen werden. Die Umsetzung von 3 g Iminoäther-hydrochlorid mit Phenylhydrazin ergab 500 mg aus Alkohol/Äther kristallisiertes Phenyl-butoxy-benzamidrazon mit dem Schmp. 183—184°.

$C_{17}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ (337,8)	Ber. C 60,43	H 7,16	N 12,44
	Gef. » 60,08	» 9,09	» 12,74

²¹⁾ G. v. Brünig, A. 253, 7 (1889).

²²⁾ O. Westphal, Ber. 74, 759 (1941).

²³⁾ G. Luckenbach, Ber. 17, 1421 (1884).

²⁴⁾ Darstellung nach der bei R. Kuhn und D. Jerchel, Ber. 73, 1100 (1940) für langkettige Alkyläther beschriebenen Weise. C. Weygand und R. Sabler, J. pr. 155, 332 (1940).

ω -(*p*-Chlorphenyl)-*p*-chlorphenyl-formamidrazon. Die Umsetzung von 6 g *p*-Chlorbenziminooäther-hydrochlorid mit 8 g *p*-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid in 60 ccm Alkohol führte zu 2 g analysenreinem, aus Wasser/Alkohol kristallin erhaltenem Amidrazon-chlorhydrat vom Schmp. 182—183°.

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (325,6)	Ber. C 47,94	H 4,02	N 12,91
	Gef. » 48,02	» 4,09	» 12,28

ω -(2,4-Dichlorphenyl)-benzamidrazon. Aus 10 g Benziminooäthyläther-hydrochlorid und 17 g 2,4-Dichlorphenylhydrazin erhielten wir nach 8-tägiger Einwirkung in abs. Alkohol nach Abtrennung von mitentstandendem Formazon 4,5 g des in weißen Blättchen als Chlorhydrat kristallisierenden Amidrazons. Schmp. 260—261° (Zers.).

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2 \cdot HCl$ (316,6)	Ber. C 49,31	H 3,82
	Gef. » 49,60	» 4,21

Die Amidrazonbase läßt sich in analysenreiner Form aus dem Chlorhydrat erhalten. Sie kristallisiert aus Methanol/Wasser in Nadeln vom Schmp. 115°.

$C_{13}H_{11}N_3Cl_2$ (280,2)	Ber. N 15,00
	Gef. » 15,07

ω -Phenyl-*p*-methoxybenzamidrazon. 12 g *p*-Methoxybenziminooäther, gelöst in 120 ccm abs. Äthanol und mit 13 g Phenylhydrazin versetzt, ergaben nach 8 Tagen Reaktionszeit neben mitgebildetem C-(*p*-Methoxy-phenyl)-*N,N'*-diphenylformazan (Kristallisation aus Alkohol/Aceton, Schmp. 156—158°) 3 g als Chlorhydrat abtrennbares Amidrazon, welches nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther den Schmp. 125° zeigte.

$C_{14}H_{15}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ (295,8)	Ber. C 56,85	H 6,14	N 14,21
	Gef. » 56,83	» 6,38	» 13,89

ω -Phenyl-2-oxy-4-nitro-benzamidrazon. Die Umsetzung von 3 g 1-Oxy-3-nitro-benziminooäthyläther-hydrochlorid²⁵⁾ (Schmp. 198—205°) mit Phenylhydrazin führte zu 1 g Hydrochlorid, welches nach Kristallisation aus Alkohol/Äther den Schmp. 208° hatte.

$C_{13}H_{12}O_3N_4 \cdot HCl$ (308,7)	Ber. C 50,57	H 4,24	N 18,15
	Gef. » 50,79	» 4,58	» 17,65

ω -Phenyl-2-oxy-4-amino-benzamidrazon. Die Nitroverbindung wurde in Alkohol mit Pd/BaSO₄ (5-proc.) der Hydrierung zugeführt und danach erneut mit HCl-Gas behandelt. In quantitativer Ausbeute konnte das Aminooxyamidrazon als Dichlorhydrat in sehr hygroskopischen Kristallen vom Schmp. 55—60° erhalten werden.

$C_{13}H_{14}ON_4 \cdot 2HCl$ (315,2)	Ber. C 49,43	H 5,12	N 17,69
	Gef. » 49,19	» 5,84	» 17,62

²⁵⁾ Das als Ausgangsmaterial benötigte 4-Nitro-salizylsäure-nitril wurde nach W. Borsche, Ann. 390, 7 (1912) dargestellt.

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg in Verbindung mit den Dr. Schleussner-Fotowerken Frankfurt/M.)

Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid

I. Trimethin-cyanine

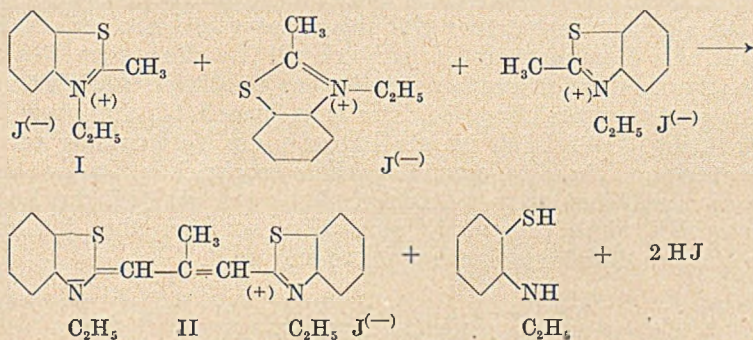
Von Siegfried Hünig

(Eingelaufen am 31. Juli 1951)

A. Allgemeines

Formamid stellt bekanntlich ein Lösungsmittel dar, das sich wegen seines Lösungsvermögens für organische und anorganische Salze zur Umsetzung polarer Verbindungen vorzüglich eignet. Aus diesem Grunde wollten wir es verwenden, um Reaktionen mit quartären Ammoniumsalzen vom Typ des N-Aethyl-2-methylbenzthiazoliumjodids (I) durchzuführen.

Zu unserer Überraschung färbte sich die Lösung des in Formamid spielend löslichen Salzes I beim Erwärmen rasch tiefviolett und schied schließlich beim Erkalten blauschwarze Kristallnadeln aus. Es war zu vermuten, daß sich unter dem Einfluß des schwach basischen Lösungsmittels aus 3 Molekülen I meso-Methyl-thiazolpurpur (II) gebildet hatte, wobei das eine Molekül die Methylmethinbrücke



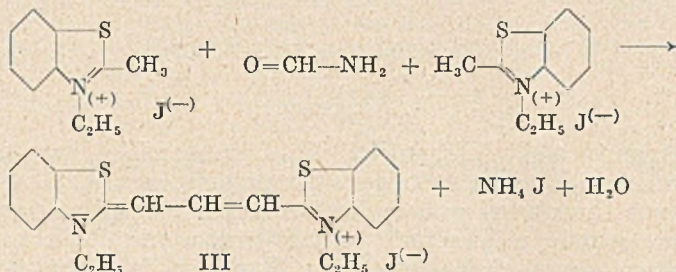
liefert, indem es als quartärer, ringgeschlossener Thio-iminoäther reagiert. Thiazolium- und Oxazoliumverbindungen geben diese Reaktionen so leicht, daß man auf diesem Wege die entsprechenden Trimethin-cyanine synthetisiert¹⁾. Es ist dies ein Spezialfall der

¹⁾ Brooker und White, Am. Soc. 57, 547 (1935) und A. P. 2038406, vgl. auch F. P. 774410 und E. P. 439359 (IG.)

sonst angewandten Methode, die Methinbrücke mit Orthoestern, Amidinen, Iminoäthern und deren Thioverbindungen einzuführen²⁾.

Allcin in unserem Falle zeigte die hohe Ausbeute und das Absorptionsspektrum, daß sich unsubstituierter Thiazolpurpur (III) gebildet hatte.

Damit ist erwiesen, daß die Methinbrücke aus dem Formamid stammt³⁾.



Wir haben nun in einer Reihe von Versuchen die Bedingungen und die Anwendungsbreite dieser Kondensationsreaktion untersucht und teilen in dieser und den beiden folgenden Abhandlungen die Ergebnisse mit, die eine neue Synthese der Trimethin-cyanine, Oxonole bzw. Merocyanine ermöglichen.

Wenn auch die Derivate der Ameisensäure reaktiver sind als die der homologen Carbonsäuren, so war selbst beim Formamid nicht ein solches Verhalten zu erwarten, da Säureamide, freie Säuren und deren Salze im Verhältnis zu den obengenannten Derivaten gegenüber aktiven Methylenverbindungen ausgesprochen reaktionsträge sind. Als Besonderheit ist lediglich die Leukartsche Reaktion⁴⁾ des Formamids zu erwähnen, die eine reduktive Aminierung von Carbonylgruppen darstellt. Hier tritt jedoch die Aminogruppe in Reaktion. Schließlich ist als Patent⁵⁾ die Verwendung von Formiaten zur Trimethin-cyanin-synthese beschrieben. Da jedoch hierbei in Essigsäureanhydrid kondensiert wird, verläuft die Reaktion zweifellos nicht über das Formiat, sondern über intermediär gebildetes Ameisensäure-essigsäure-anhydrid.

II. Anwendbarkeit der Methode

Bei der eingehenden Bearbeitung der Reaktion hat sich ein breiter Anwendungsbereich ergeben, der durch drei Fakten eingegrenzt wird:

²⁾ Vgl. Zusammenfassung von Götze und Socher, Beih. z. Ver. dtsch. Chemiker. Auszug: diese Ztschr. **53**, 499 (1940).

³⁾ DRP. 812944.

⁴⁾ Vgl. Organic Reactions Bd. V, S. 301, Wiley u. Sons, New York 1949.

⁵⁾ DRP. 415534 (I. G.).

1. Reaktionsfähigkeit der Methylen-(bzw. Methyl-)gruppe.
2. Beständigkeit der Methylenkomponente in der Reaktionslösung.
3. Beständigkeit des Kondensationsproduktes in der Reaktionslösung.

Es ist also mit drei nebeneinander laufenden Reaktionen zu rechnen, die sicherlich nicht nur unterschiedliche Geschwindigkeit, sondern auch verschiedene Temperaturkoeffizienten besitzen, so daß durch Zusätze, Reaktionsdauer und Temperatur eine Lenkung möglich erscheint.

Die Durchführung der Reaktion und die Aufarbeitung gestalten sich höchst einfach, da Formamid zugleich als Lösungs- und Kristallisationsmittel dient. Nach einer gewissen Reaktionsdauer bei 110–130°, die jeweils zu ermitteln ist, kristallisiert beim Erkalten das schwerlösliche Farbstoffjodid aus, wenn die Komponente bereits als Jodid vorlag. Die Toluolsulfonate dagegen liefern nur eine intensiv gefärbte Lösung, aus der in der Hitze zugesetztes Ammoniumbromid, Kaliumjodid, Natriumperchlorat usw. (die Salze lösen sich spielend) die entsprechenden Farbsalze in prächtigen Kristallen ausscheiden. Wenn nötig, lassen sich Schmierer mit Benzol oder Äther, mit denen sich Formamid nicht mischt, vorher leicht extrahieren.

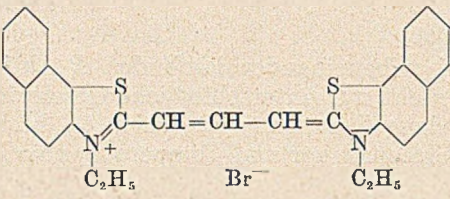
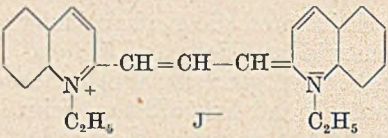
Die Farbstoffe fallen meist sofort rein an, sonst lassen sie sich aus Formamid leicht umkristallisieren, während man von anderen Lösungsmitteln große Mengen benötigt.

Synthesen mit verschiedenen Komponenten

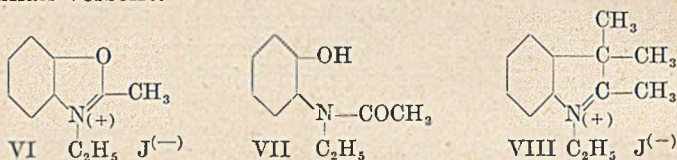
Wie von anderen Synthesen schon zu erwarten war, reagieren N-Äthyl-2-methyl-benzthiazoliumsalze (I) am glattesten. Ausbeuten von über 60% sind hier leicht zu erhalten, während sie beim β -Naphtho-thiazol-(IV) und beim Chinaldinderivat (V) wesentlich niedriger liegen, wie Tab. I erkennen läßt. Zugleich sieht man, daß zur Erzielung der günstigsten Ausbeute bei den letzteren beiden Komponenten länger erhitzt werden muß. Die Reaktionsfähigkeit der 2-Methylgruppe nimmt also entsprechend ab. Die Spektren der erhaltenen Farbstoffe stimmen mit denen überein, die auf bisher bekanntem Wege synthetisiert wurden.

Mit Oxazoliumsalzen, auch mit ankondensiertem Benzol- bzw. Naphthalinring, konnte keine Farbstoffbildung erzielt werden. Vielmehr wird der Ring rasch aufgesprengt, wie sich am Beispiel des N-Äthyl-2-methylbenzoxazoliumjodids (VI) zeigen ließ, das glatt zu o-Oxy-äthylacetanilid (VII) aufgespalten wird. Dieses bisher

Tab. I
 Trimethin-cyanine, dargestellt mit Formamid bei 130°. Optimaler Ausbeuten und Reaktionszeiten.

III	Formel S. 100	2 Stunden	64%
IV		4 Stunden	30%
V		8 Stunden	12%

unbekannte Anilid bildet sich leicht durch Acetylieren von N-Äthyl-o-aminophenol, wenn man das zunächst erhaltene Phenolacetat mit Alkali verseift.



Auch N-Äthyl-trimethylindolenium-jodid (VIII) bildet keine Spur Farbstoff, sondern wird zu einem nicht näher untersuchten Öl gespalten.

Mit N-Alkyl-benzimidazolium- und -benzselenzoliumsalzen versagt die Reaktion ebenfalls.

Auch hier beeinflusst, wie bei anderen Synthesen, das Anion der Ausgangssalze den Verlauf der Reaktion. Die Toluolsulfonate geben etwa höhere Ausbeuten als die Jodide (vgl. Tab. III, Nr. 6 u. 8).

Einfluß der Temperatur. Unterhalb 100° verläuft selbst mit N-Äthyl-2-methylbenzthiazoliumsalzen die Farbstoffbildung zu langsam. Bei 150° wiederum beginnt Formamid sich zu zersetzen. Arbeitet man bei 150°, so verläuft die Kondensation naturgemäß rasch, aber auch die Zersetzungsgeschwindigkeit der Komponenten und des Farbstoffes steigt erheblich. Bei 110° dagegen sind diese Nebenreaktionen soweit zurückgedrängt, daß trotz der erforderlichen langen Reaktionszeit hohe Ausbeuten erzielt werden. Für praktische Zwecke kondensiert man am besten bei 130°. Tab. II gibt die Ausbeuten bei verschiedenen Temperaturen nach den günstigsten Umsatzzeiten wieder.

Tab. 2
 Reaktion von N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluol-
 sulfonat mit Formamid

Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute an Thiazolpurpurjodid
110°	10 Stdn.	65%
130°	2 Stdn.	64%
150°	25 Min.	58%

Einfluß der Reaktionszeit. Hier verhalten sich die einzelnen Komponenten verschieden, je nach der Reaktionsfähigkeit der 2-Methylgruppe und der Empfindlichkeit der Komponente und des entsprechenden Farbstoffs. Nr. 1, 5, 8 und 10 der Tab. III geben diese Verhältnisse wieder. Thiazolpurpur (Nr. 1) und β -Naphthothiazolpurpur (Nr. 5) zersetzen sich bei längerer Reaktionsdauer erheblich, während die geringe Reaktivität der N-Äthylchinaldinium-Salze (Nr. 8 und 10) eine lange Reaktionszeit erfordern, um überhaupt in nennenswerter Menge Farbstoff zu bilden.

Einfluß von Zusätzen. Von einer Reihe von Verbindungen zeigen nur wenige einen deutlichen Einfluß auf die Reaktion. Besonders auffällig ist die hemmende und zugleich stabilisierende Wirkung des Ammonchlorids (Tab. III, Nr. 2), die uns bei der Merocyanin-

Tab. 3
 Farbstoffkondensation mit Formamid bei 130°

Nr.	Komponente	Farbstoff	% Ausbeute an Farbstoff nach Stunden			
			1	2	4	8
1	N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat	III	45	64	53**	43*
2	Desgl. + 2 Mol NH ₄ Cl	III	11	26	49	57
3	Desgl. + 4 Mol. Phenylisocyanat	III	18	26	43	48
4	Desgl. + 4 Mol. Acetanhydrid .	III	25	32	27	28
5	N-Äthyl-2-methyl- β -naphthothiazolium-p-toluolsulfonat	IV	24	29	30	0
6	Desgl. + 2 Mol Diacetamid . .	IV	—	37	30	33*
7	Desgl. + 1 Mol KOCN	IV	34	31	13	12*
8	N-Äthyl-chinaldinium-p-toluolsulfonat	V	3	5	10	12*
9	Desgl. + 1 Mol KOCN	V	3	10	8	8*
10	N-Äthyl-chinaldiniumjodid . .	V	0	3	8	8*
11	Desgl. + 1 Mol KOCN	V	10	13	13	15*
12	Desgl. + 2 Mol Na-Acetat	V	3	2	0	0

* Nicht völlig rein.

** 3 Stunden.

Synthese⁶⁾ sehr zustatten kam. Wahrscheinlich wird hier die spezifische Wirkung des Anions durch den puffernden Einfluß des zugesetzten Salzes noch unterstützt. Diacetamid erhöht die Ausbeute und schützt vor allem den gebildeten Farbstoff vor Zersetzung bei längerem Erhitzen (Tab. III, Nr. 6). Hier vereinigt sich zweifellos das Vermögen, Wasser zu binden (durch hydrolytische Abspaltung einer Acetylgruppe) mit der Pufferwirkung der entstandenen Essigsäure. Basische Zuschläge verhindern zum Teil die Reaktion ganz (Kaliumcarbonat) oder wirken stark zersetzend, wie z. B. wasserfreies Natriumacetat (Tab. III, Nr. 12). Eine Ausnahme bildet Kaliumcyanat, welches die Farbstoffbildung beschleunigt und eine schwache Schutzwirkung entfaltet (Tab. III, Nr. 7, 9, 11). Auch hier wirken vermutlich der sehr schwach basische Charakter und die Verseifbarkeit der Cyansäure zusammen.

Wasser wirkt stark hemmend. Setzt man es von vornherein zu, so verzögert es die Farbstoffbildung stark bzw. verhindert sie ganz. Deshalb muß das bei den Versuchen verwendete Formamid vorher durch Vakuumdestillation entwässert werden.

Ersatz des Formamids. Es liegt nahe, auch andere Amide zur Synthese zu benutzen. Doch bereits Acetamid versagt. Selbst bei 210° tritt mit dem reaktiven N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat eine nur durch die Violettfärbung erkennbare Farbstoffbildung ein, die zudem wahrscheinlich auf Selbstkondensation zurückgeht. Auch mit Dimethylformamid verläuft die Kondensation sehr langsam, doch erhält man nach 8 Stunden bei 130° 49% unsubstituierten Thiazolpurpur. Die Nebenreaktionen treten dabei zurück. Kaliumcyanat beschleunigt auch hier stark, ohne die Maximalausbeute zu erhöhen. Dimethylformamid bietet also hier keinen Vorteil, doch ist es zum Umkristallisieren stark polarer Farbstoffe vorzüglich geeignet, desgleichen als Lösungsmittel für aktive Methylverbindungen bei anderweitigen Reaktionen. Andere N-substituierte Formamide, z. B. Formanilid, stehen ebenfalls in ihrer Reaktivität weit hinter der Stammverbindung zurück.

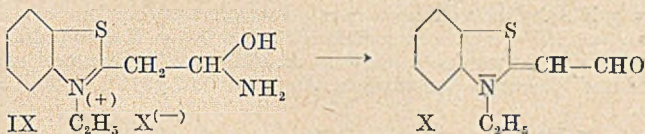
Chemismus der Methinbrückenbildung

Hierüber läßt sich nicht viel sagen, zumal in dem schwach basischen Milieu die zunächst entstehende Verbindung aus aktiver Methylverbindung und Formamid 1:1 nicht zu fassen ist, sondern sofort zum Farbstoff weiter reagiert. Deshalb lassen sich auch nur symmetrische Trimethin-cyanine gewinnen.

Aus der Reaktionsbereitschaft des Dimethylformamids und dem Versagen des Acetamids darf man schließen, daß eine primäre

⁶⁾ Vgl. A. 574 (1951).

Addition des reaktiven Methyls an die Formylgruppe erfolgt. IX wird sich in X verwandeln, aus dem durch Kondensation mit einem zweiten Mol von I der Farbstoff III sich bildet.



Herrn Dr. P. Kainrath danke ich für die Unterstützung der Arbeit, Herrn W. Brenninger für seine geschickte Hilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Kondensationen wurden im Siedebad (Toluol 110°, Chlorbenzol 130°) durchgeführt. Von den Reihenversuchen werden nur charakteristische Beispiele angegeben. Die Absorptionsspektren der Farbstoffe in Methanollösung wurden im Zeiss-Ikon-Spektrodenso-graphen durchgemessen und nach Möglichkeit mit auf bekanntem Wege hergestellten Farbstoffen verglichen.

Bis-(3-äthyl-benzothiazol-2)-trimethincyanin-jodid (III) (Thiazolpurpur)

a) 1,7 g 3-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat und 8 cem Formamid werden 10 Stunden auf 110° erhitzt. In die heiße Mischung wird 1 g Kaliumjodid eingerührt. Beim Erkalten fällt der Farbstoff in prächtigen, stahlblauen Nadeln aus. Sie werden mit wenig Formamid, dann 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Der trockene Niederschlag wird zur Entfernung weniger, oberflächlich anhaftender Schmierer mit Benzol gewaschen. Ausbeute 0,77 g (65,2% d. Th.) AM = 555 m μ .

b) Das Reaktionsgemisch wie unter a) wird 2 Stunden auf 130° erhitzt und wie oben aufgearbeitet. 0,76 g Thiazolpurpur-jodid in stahlblauen Nadeln (64% d. Th.).

c) 1,5 g Jodid von I und 7,5 cem Formamid werden 30 Min. auf 150° erhitzt. Beim Erkalten fallen lange, wohl ausgebildete Nadeln des Farbstoffs aus. Sie werden mit wenig Formamid, dann 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,63 g (52,8% d. Th.).

d) 0,86 g p-Toluolsulfonat von I und 0,25 g Ammonchlorid werden mit 4 cem Formamid 8 Stunden auf 130° erwärmt. Es wird heiß mit 0,5 g Kaliumjodid gefällt und wie unter a) aufgearbeitet. 0,35 g stahlblaue Nadeln (57% d. Th.).

Bis-(3-äthyl- β -naphthothiazol-2)-trimethincyanin-bromid (IV) (β -Naphthothiazolpurpur)

a) 1,0 g 2-Methyl-3-äthyl- β -naphthothiazolium-p-toluolsulfonat werden in 5 cem Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete, tiefblauviolette Reaktionsmischung wird durch Extraktion mit Aether von bräunlichen Schmierer befreit; dann werden bei 100° 2 g Ammonium-bromid eingerührt. Es scheiden sich dunkelblaue Farbstoffkristalle ab, die mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen werden. Ausbeute 0,20 g (29% d. Th.). AM = 600 m μ .

b) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,2 g Kaliumcyanat und ein-stündigem Erhitzen auf 130°. Man erhält 0,23 g (34% d. Th.) reines Farbstoff-bromid.

c) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,5 g Diacetamid 2 Stunden auf 130° erhitzt. Es entstehen 0,25 g (37% d. Th.) Farbstoffbromid.

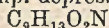
Bis-(1-äthyl-chinolin-2-)-trimethin-cyaninjodid (V)

a) 0,86 g N-Äthyl-chinaldinium-p-toluolsulfonat werden in 4 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Man füllt heiß mit 0,5 g Kaliumjodid. Die grün glänzenden Kristalle werden nach dem Abkühlen abfiltriert und mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,07 g (12% d. Th.). AM = 610 (555) m μ .

b) 0,75 g N-Äthyl-chinaldinium-jodid und 0,22 g Kaliumcyanat werden in 4 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Trimethincyanin-jodid ab, das wie unter a) isoliert und zuletzt durch Waschen mit Essigester von oberflächlich anhaftenden Schmierungen befreit wird. Ausbeute 0,09 g (15% d. Th.).

N-Äthyl-, N-acetyl-o-aminophenol (VII)

a) 0,72 3-Äthyl-2-methyl-benzoxazoliumjodid werden in 4 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Die Lösung färbt sich rasch orange und hellt sich bald nach blaßgelb auf. Beim Abkühlen fällt nichts aus, und auf Zusatz von 10 ccm Wasser erscheinen langsam farblose Kristallnadeln. Sie werden abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,30 g, Schmp. 132°. Die Spaltung ist bereits nach einer Stunde vollkommen. Die Verbindung zeigt mit der nachstehend beschriebenen keine Schmp.-depression.



Ber. C 66,80 H 7,79 N 7,79

Gef. » 66,81 » 7,70 » 7,88

b) 3,5 g N-Äthyl-o-aminophenol-hydrochlorid und 3,0 g wasserfreies Kaliumacetat werden mit 8 g Essigsäureanhydrid 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit etwas Wasser verdünnt und vorsichtig mit konz. Natronlauge versetzt, bis das zunächst ausgeschiedene Öl in Lösung geht und bleibende alkalische Reaktion auftritt. Man macht mit konz. Salzsäure kongo-sauer, wobei Kristalle ausfallen, die aus Wasser umkristallisiert werden. 2,5 g farblose Stäbchen vom Schmp. 133°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung 132°.

Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid

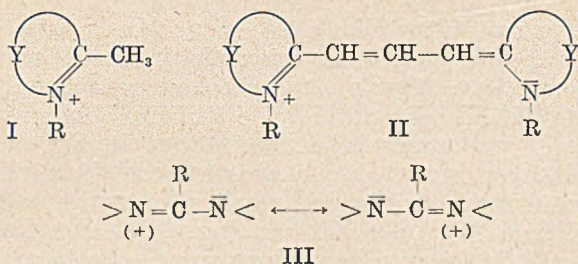
II. Oxonole

Von Siegfried Hüinig

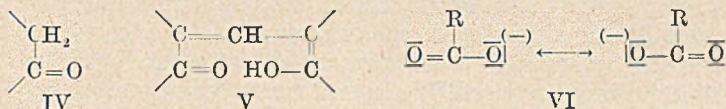
Wie in der vorangehenden Abhandlung¹⁾ gezeigt wurde, vermag Formamid mit den reaktiven Methylgruppen zweier Moleküle der allgemeinen Formel I eine Methinbrücke zu schlagen.

Man kommt so zu Trimethin-cyaninfarbstoffen II, die zu der umfassenden Klasse der Amidiniumfarbstoffe gehören, die sich alle als Vinyloge bzw. Phenylloge des Amidinium-ions (III) betrachten lassen (z. B. Pseudocyanin, Malachitgrün).

¹⁾ A. 574, 99 (1951).



In vielen Fällen verknüpft nun Formamid auch solche Verbindungen über eine Methinbrücke, deren Methylengruppe durch eine (bzw. mehrere) Carbonylgruppen aktiviert ist (IV).



Es entstehen dabei die sogenannten Oxonole, Farbstoffe, die das konjugierte System V enthalten. Ihre Anionen sind mesomer und gehören einer allgemeineren Klasse an, die man als Carboxylat-farbstoffe bezeichnen kann, da sie Vinyloge bzw. Phenylloge des Carboxylat-ions VI sind (z. B. Benzaurin, Methinbis-azetessigester).

Die Darstellung von Oxonolen mit Formamid ist früher schon unternommen worden. Betti und Mundici²⁾ beschreiben ohne nähere Versuchangaben das hellgelbe Oxonol VIII, welches sie aus Phenyl-methyl-pyrazolon und Formamid erhielten. Die Konstitution ergibt sich aus der Identität mit dem durch Ortho-ameisenester erhaltenen Körper³⁾.

Später stieß dann Schiedt⁴⁾ erneut auf diese Kondensation, als er die Leuckartsche Reaktion auf Pyrazolone ausdehnen wollte. Er hat eine Reihe von Pyrazolonen und auch das N-Phenylloxindol mit Formamid zu den entsprechenden Oxonolen umgesetzt.

Die Anwendbarkeit der Methode

Bei der Prüfung einer Reihe von aktiven Methylenverbindungen ergab sich auch hier ein ziemlich breiter Anwendungsbereich der Formamidkondensation, der mit den hier mitgeteilten Beispielen bestimmt nicht erschöpft ist. Allerdings tritt auch hier die gleiche Begrenzung wie bei den Trimethin-cyaninen zutage¹⁾.

²⁾ Gazz. 36 I, 185.

³⁾ Claisen A. 297, 37.

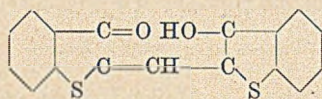
⁴⁾ J. pr. Chem. 157, 203 (1941).

Praktisch quantitativ bildet sich der altbekannte rotbraune Methinfarbstoff VII⁵⁾ aus 3-Oxythionaphten, der sich in Alkalien intensiv violett löst. Aber auch das schon genannte Pyrazolonoxonol VIII entsteht sehr glatt. Beide Farbstoffe fallen in schönen Nadeln bereits während der Reaktion aus und werden durch bloßes Abfiltrieren isoliert, wobei sie analysenrein zurückbleiben.

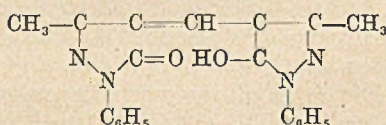
Besonders überraschend ist es, daß sich Formamid in guten Ausbeuten auch mit Rhodanin-Abkömmlingen zu Oxonolen umsetzt, z. B. zu IX und X. Die zur Darstellung von Oxonolen sonst übliche Umsetzung mit Ortho-estern ist auf diese Verbindungen nicht anwendbar, vielmehr muß die Methinbrücke mittels Diphenylformamidin eingeführt werden⁶⁾.

Infolge der empfindlichen Thioketogruppierung, verbunden mit der Notwendigkeit, den stark sauren Farbstoff mit Säure aus der Formamidlösung auszufällen, erhält man zunächst ein Rohprodukt, das chromatographisch nicht einheitlich ist. Durch Umkristallisieren oder einfacher Umfällen kommt man bald zum reinen Farbstoff in den in Tab. I angegebenen Ausbeuten.

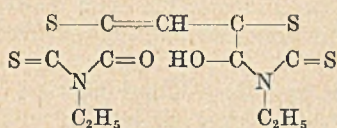
Tab. I
Oxonole, dargestellt mit Formamid bei 130°. Optimaler Ausbeuten und Reaktionszeiten



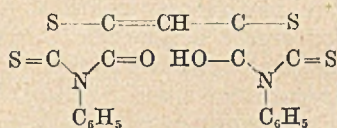
VII 97%, 4 Stunden



VIII 85%, 30 Min.



IX 58%, 8 Stunden



X 56%, 4 Stunden.

Die sauren, rein roten Lösungen der Oxonole IX und X schlagen mit Ag, Hg^{II} und Cu^{II}-Salzen sofort nach Violett um und scheiden bald die entsprechenden schwerlöslichen Salze ab, eine empfindliche Reaktion, die sich auch auf Filtrierpapier gut durchführen läßt und der analytische Bedeutung zukommen dürfte.

Temperatur und Reaktionsdauer. 130° erweist sich hier ebenfalls als günstige Temperatur, bei der die Farbstoff-Kondensation genügend rasch verläuft und Zersetzungsreaktionen noch zurücktreten. Immerhin zeigt sich ein ganz bedeutender Einfluß der Reaktionszeit.

⁵⁾ Friedländer, Kielbasinski, B. 44, 3100 (1911).

⁶⁾ A. P. 2241238.

Tab. 2
Oxonolausbeuten durch Kondensation in Formamid bei 130°
in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

Nr.	Symmetrisches Oxonol aus	Oxonol	% Ausbeute nach Stdn.			
			1	2	4	8
1	3-Oxy-thionaphten	VII	26	69	97	92
2	1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5	VIII	85***	46	25	0
3	3-Aethylrhodanin	IX	40*	50*	50*	58
4	3-Phenylrhodanin	X	50	56	56	58**

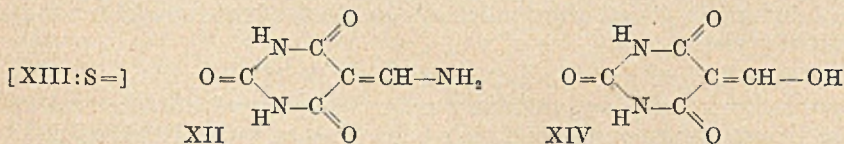
* kristallisiert schlecht ** verunreinigt *** nach 30 Min.

Während die Oxonole VII, IX, X erst nach 4 bis 8 Stunden in der besten Ausbeute entstehen, ist das Oxonol VIII aus Phenyl-methylpyrazolon nach 8 Stunden bereits völliger Zersetzung anheimgefallen (Tab. II, Nr. 1, 3, 4 bzw. Nr. 2). Infolge der sehr reaktiven Methylengruppe werden hier bereits nach 30 Min. bei 130° die höchsten Ausbeuten erhalten.

Zusätze waren bei dem relativ glatten Verlauf der Farbstoffbildung nicht nötig. Im Falle des 3-Phenyl-rhodanins setzte Kaliumcyanat sowohl die Ausbeute an Farbstoff als auch dessen Reinheit herab.

Zwischenstoffe. Genau wie bei der Trimethin-cyanin-Synthese¹⁾ wird auch hier die Zwischenstufe (1 Methylenelement + 1 Formamid) so rasch durchschritten, daß sich nur das symmetrische Oxonol fassen läßt.

Eine sehr bemerkenswerte Ausnahme bilden nun Barbitursäure und Thiobarbitursäure. Kurz nachdem sich diese Verbindungen im heißen Formamid gelöst haben, fällt praktisch quantitativ ein farblos Niederschlag aus, und lediglich die schwach gelbe bzw. orange Färbung des Formamids läßt eine spurenweise Bildung des erwarteten Oxonols erkennen. Die neuen, auch in anderen Solventien äußerst schwer löslichen Verbindungen stellen 1:1 Kondensate der Formeln XII und XIII dar.



Das Methin-amin XII (natürlich auch tautomer als Imin formulierbar) haben vor einigen Jahren Papini und Cimmarusti⁷⁾ auf dem gleichen Wege dargestellt. Es löst sich leicht nur in Alkalien, wobei allmählich die Aminogruppe abhydrolysiert wird. Beim Ansäuern mit Essigsäure fallen die sehr schwer löslichen Na- und K-Salze der offenbar stark sauren Oxymethylen-Verbindung XIV aus. XIV wurde von Ridi und Papini⁸⁾ über mehrere Wege her-

⁷⁾ Gazz. 77, 142 (1947).

⁸⁾ Gazz. 76, 369 (1946).

gestellt und durch eine Reihe von Derivaten charakterisiert, so daß die Konstitution von XII und XIII festliegt.

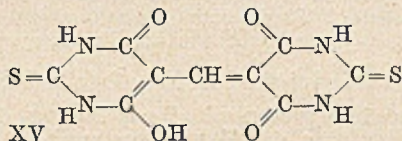
Die völlige Umkehrung des sonst beobachteten Verhaltens bei Barbitur- und Thiobarbitursäure ist sehr auffällig. Vermutlich beruht sie auf einer sehr hohen Bildungsgeschwindigkeit des Primärproduktes XII bzw. XIII, das zudem rasch und fast quantitativ ausfällt. Die weitere Kondensation zum Oxonol kommt also nicht zustande, weil die dazu nötige Methylen-Komponente fehlt und der Zwischenstoff aus der Lösung verschwunden ist. Ob die stabilen Verbindungen XII und XIII mit den sonst nicht faßbaren reaktiven Zwischenverbindungen gleichgesetzt werden dürfen, ist fraglich. Sie könnten auch reaktionsträgere Sekundärprodukte der primär entstehenden Aldehyd-ammoniake sein. Für eine sichere Formulierung der Oxonolbildung haben also XII und XIII keine Beweiskraft.

Die hohe Bildungsgeschwindigkeit und Stabilität der Zwischenverbindungen aus Barbitur- und Thiobarbitursäure schienen eine günstige Grundlage für die Darstellung einheitlicher, unsymmetrischer Oxonole zu bilden. Man brauchte nur eine zweite Methylenkomponente wie Aethylrhodanin, Cyanacetanilid usw. mit den fertigen Zwischenstoffen umzusetzen. Die große Stabilität und Schwerlöslichkeit verhinderte jedoch jeden Umsatz. Auch der Einsatz der Zwischenverbindungen im statu nascendi brachte nicht den gewünschten Erfolg, ganz im Gegensatz zu der in der nachstehenden Abhandlung beschriebenen Merocyanin-Synthese. Wenn auch beim Erhitzen von Barbitursäure und Aethylrhodanin in Formamid zweifellos unsymmetrischer Farbstoff gebildet wurde, so war er doch noch mit viel Zwischenverbindung XII verunreinigt. Eine befriedigende Auftrennung ließ sich infolge der sehr schlechten Löslichkeitseigenschaften aller dieser Barbitursäureabkömmlinge nicht erzielen.

Diese Verhältnisse änderten sich, als die Kondensation in Dimethylformamid durchgeführt wurde. Die Lösung von Barbitursäure in Dimethylformamid färbt sich beim Kochen unter Rückfluß bald gelb und scheidet allmählich einen schwach gelblichen Niederschlag aus. Dieser enthält das Dimethylaminsalz der Methin-bis-barbitursäure. Diese starke Säure haben kürzlich H. Gysling und A. Schwarzenbach⁹⁾ durch Kochen von Barbitursäure mit Ameisensäure dargestellt. Unser Rohprodukt stimmt in seinem Verhalten ganz damit überein, jedoch gelang uns die völlige Reinigung über das schwerlösliche Natriumsalz nicht. Dazu muß das Rohprodukt schon ziemlich rein sein, wie bereits die Schweizer Autoren fanden. Entsprechend verhält sich Thiobarbitursäure. Beim Kochen in

⁹⁾ Helv. 32, 1484—1505 (1949).

Dimethylformamid entsteht eine tief rotorange Lösung, aus der das rohe Dimethylaminsalz der Methin-bis-thiobarbitursäure (XV) mit Aceton abgeschieden werden kann. Auch hier konnten wir infolge der sehr ungünstigen Löslichkeitseigenschaften die reine Verbindung nicht erhalten.



Auch XV wurde in den letzten Jahren dargestellt, und zwar durch Kochen von Thiobarbitursäure mit Orthoameisenester in Essigsäureanhydrid¹⁰⁾.

Beschreibung der Versuche

Die beschriebenen Kondensationen wurden bei 130° im Chlorbenzolsiedebad durchgeführt. Von den methanolischen Lösungen der Farbstoffe wurden Spektren im Zeiss-Ikon-Spektrodensographen aufgenommen.

*Bis-(3-oxo-dihydro-thionaphthen-2)-methin-oxonol*⁵⁾ (VII)

0,38 g 3-Oxythionaphthen werden in 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Aus der blauvioletten Lösung scheiden sich beim Abkühlen rotbraune Nadeln des reinen Farbstoffes aus. Sie werden abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Die Verbindung löst sich in Säuren gelb, in Alkali violett und zeigt auch sonst alle Eigenschaften des gesuchten Farbstoffes. AM: 590 m μ .

*Bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon [5]-4)-methin-oxonol*³⁾ (VIII)

0,87 g Phenyl-methyl-pyrazolon werden mit 5 ccm Formamid auf 130° erhitzt. Die klare gelbe Lösung erstarrt schon nach wenigen Minuten durch Abscheidung langer orangegelber Nadeln. Nach 30 Min. Erhitzung wird die abgekühlte Lösung abgesaugt und mit 50-proc. Formamid und Wasser nachgewaschen. Ausbeute 0,76 g (85% d. Th.) Schmp. 180—181°.

Bis-(3-äthyl-rhodanin-5)-methin-oxonol (IX)

3,2 g N-Äthyl-rhodanin werden in 16 ccm Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete tiefviolette Lösung wird mit verd. Salzsäure versetzt, bis die Farbe nach braun umschlägt. Der harzige Niederschlag wird abgetrennt und zweimal mit Wasser, dann so oft mit 5-proc. Ammoniak ausgekocht, bis keine violette Lösung mehr entsteht. Die filtrierten vereinigten Lösungen werden mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, wobei der Farbstoff als rotbraunes Pulver ausflockt und die Lösung nur noch hellgelb gefärbt ist. Der abgesaugte Farbstoff wird mit verd. Salzsäure nachgewaschen. Er darf beim Auflösen mit Ammoniak und erneutem Ausfällen mit Säure keine gefärbte Lösung zurücklassen. Ausbeute 1,90 g (57% d. Th.) AM = 540 (510) m μ .

$C_{11}H_{12}O_2N_2S_4$	Ber. C 39,10	H 3,68	N 8,44	S 38,6
	Gef. » 39,52	» 3,50	» 8,10	» 37,8

¹⁰⁾ Can. Pat. 449834, Chem. Abstr. 1948, 6685b.

Bis-(3-phenyl-rhodanin-5)-methin-oxonol (X)

0,97 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 8 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Einrühren von halbkonz. Salzsäure in die erkaltete Reaktionslösung fällt der Farbstoff als tiefrotbraunes Pulver aus, das abgesaugt und mit verd. Salzsäure nachgewaschen wird. Ausbeute 0,56 g (57% d. Th.).

Er zeigt fast die gleichen Eigenschaften wie der obenstehende Farbstoff. AM: 550 m μ . Der Farbstoff läßt sich auch durch Umkristallisieren aus Eisessig oder durch Chromatographieren aus Aceton an Aluminiumoxyd reinigen.

5-Aminomethylen-thiobarbitursäure-2 (XIII)

0,72 g Thiobarbitursäure werden mit 4 ccm Formamid 1 Stunde auf 130° erhitzt. Kurz nach Erreichen der Temperatur entsteht eine hellorangerote, klare Lösung, aus der kurz danach ein gelblicher Niederschlag ausfällt, der die gesamte Lösung zum Erstarren bringt. Der filtrierte Niederschlag wird mit Formamid und Methanol gewaschen und 5 Stunden in der Trockenpistole bei 110° getrocknet. 0,81 g (100% d. Th.) schwach gelbliches Kristallpulver, unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln, löslich in Natronlauge, umkristallisierbar aus sehr viel Wasser oder sehr viel Formamid. Die Verbindung zersetzt sich oberhalb 320°, ohne zu schmelzen.

$C_5H_5O_2N_3S$	Ber. C 35,10	H 2,92	N 24,56	S 18,71
	Gef. » 34,82	» 2,91	» 24,19	» 18,71

Reaktionen in Dimethylformamid

a) 3,9 g Barbitursäure werden in 20 ccm Dimethylformamid 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der intensiv gelben Lösung scheidet sich bald ein blaßgelber Niederschlag ab. Er wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 2,8 g. Es liegt das rohe Dimethylaminsalz des Bis-(barbitursäure-5)-methinoxonols vor. Löslich in Wasser mit blaßgelber Farbe, auf Zusatz von Natronlauge tiefgelb, auf Zusatz von Kochsalz fällt das schwerlösliche Natriumsalz der Verbindung aus. Völlige Reinigung gelang nicht.

b) 1,44 g Thiobarbitursäure werden mit 8 ccm Dimethylformamid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es entsteht eine tief-orangerote Lösung, aus der sich auf Zusatz von 40 ccm Aceton und Stehen über Nacht 1,24 g des rohen Dimethylaminsalzes des Bis-(2-thiobarbitursäure-5)-methinoxonols (XV) ausscheiden. Es löst sich mit oranger Farbe in Wasser, Zusatz von Natronlauge vertieft die Farbe nach orangerot, Zusatz von Kochsalz fällt das schwerlösliche Natriumsalz. Eine völlige Reinigung gelang nicht.

Über die Bildung von Methinbrücken durch Formamid

III. Merocyanine

Von Siegfried Hünig

Aus den beiden vorangehenden Abhandlungen^{1) 2)} ist zu ersehen, daß sich das Kohlenstoffatom des Formamids als Methinbrücke zwischen zwei geeignete reaktive Methyl- bzw. Methylengruppen einschalten kann, und daß man so zu symmetrischen Trimethin-

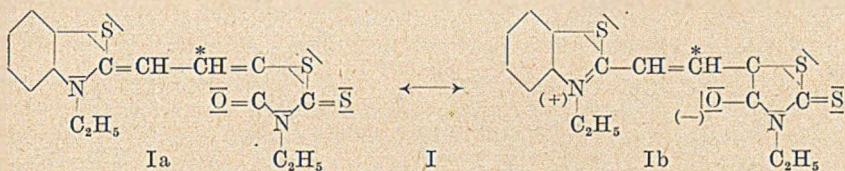
¹⁾ A. 574, 99 (1951).

²⁾ Ebenda, S. 106.

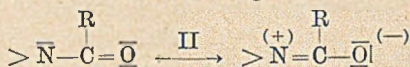
cyaninen sowie symmetrischen Oxonolen kommt. In jedem Falle läuft die Kondensation bis zum Farbstoff, ohne daß sich die Verbindung fassen läßt, die zunächst aus 1 Molekül Methylen-Komponente und 1 Molekül Formamid entstehen muß.

Um so überraschender war es nun, als sich herausstellte, daß sich nicht nur mit Formamid auch unsymmetrische Farbstoffe vom Typ der sogenannten Merocyanine herstellen lassen, sondern daß gerade hier die Anwendungsbreite der Methode am weitesten ist und die Farbstoffausbeuten besonders hoch liegen³⁾. Die bekanntesten Verfahren gliedern die Methinbrücke durchweg mit Hilfe von Orthoestern, Amidinen, Iminoäthern und deren Thioverbindungen ein.

Merocyanine⁴⁾ stellen gleichsam eine Kreuzung zwischen einem Cyanin und einem Oxonol dar. Wie schon Beispiel I erkennen läßt, handelt es sich um nach außen ungeladene, aber stark polare Systeme, die wegen der Energiearmut der quasiaromatischen Grenzform Ib diesen zwitterionischen Zustand anstreben⁵⁾. (Das mit * versehene C-Atom stammt bei unseren Synthesen aus Formamid.)



Sie bilden den Hauptanteil einer übergeordneten Klasse, deren Vertreter sich alle als Vinyloge bzw. Phenyloge des Säureamid-Systems (II) auffassen lassen, so daß man sie als Säureamid-Farbstoffe bezeichnen kann (z. B. auch Chinolingelb).



Anwendbarkeit der Methode

Die gegebenen Grenzen für die Einfügung der Methinbrücke durch Formamid¹⁾ gelten natürlich auch hier, doch sind sie bedeutend weiter gesteckt. In Tab. 1 sind die Formeln der erhaltenen Farbstoffe mit den Ausbeuten bei den günstigsten Reaktionszeiten angegeben. Die schwerlöslichen Farbstoffe kristallisieren bereits während der Reaktion aus. Man filtriert die wohl ausgebildeten

³⁾ DRP. 812944.

⁴⁾ Vgl. P. Kainrath, *Angew.* **60**, 36—42 (1948).

⁵⁾ Dipolmomente in versch. Lösungsmitteln: Kushner und Smyth, *Am.* **71**, 1401—06 (1949).

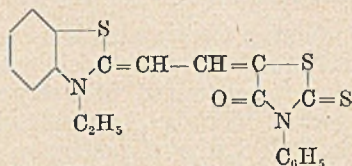
Tab. I

Merocyanine, dargestellt mit Formamid bei 130°.
Optimale Ausbeuten und Reaktionszeiten

I Formel oben

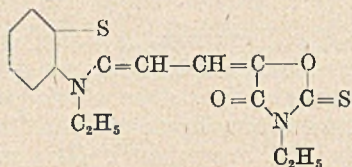
52%, 8 Stunden

II



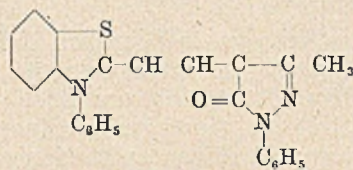
17%, 4 Stunden

III



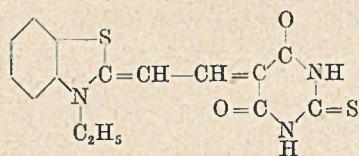
15%, 4 Stunden

IV



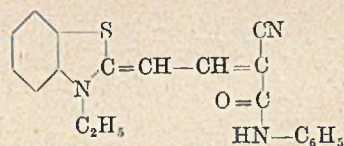
85%, 8 Stunden

V



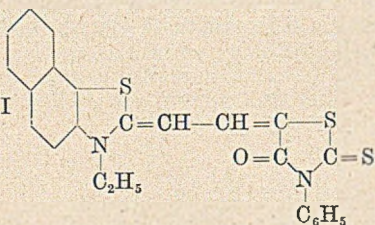
95%, 2 Stunden

VI



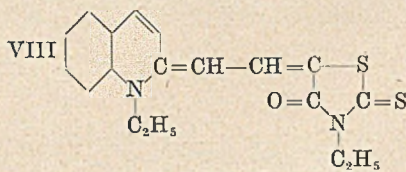
12%, 8 Stunden

VII



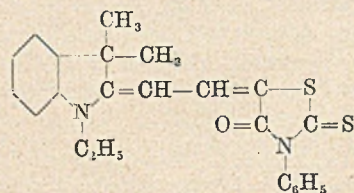
32%, 8 Stunden

VIII



14%, 8 Stunden

IX



18%, 4 Stunden

Kristalle ab und wäscht mit Aceton oder Methanol bis zur gleichbleibenden Färbung des Filtrates, wobei die Farbstoffe analysenrein zurückbleiben. Zur Sicherstellung der Konstitution haben wir bei bekannten Farbstoffen die Spektren verglichen; bei unbekanntem glauben wir aus den Eigenschaften, den gemessenen Absorptionsspektren und der Bildungsweise mit genügender Sicherheit auf die angegebene Konstitution schließen zu dürfen.

Besonders glatt reagieren vor allem die Kombinationen von Cyanin- und Oxonolkomponente, von denen die letztere allein hohe Oxonolausbeuten liefert. Dazu gehören z. B. 3-Aethyl- und 3-Phenylrhodanin, 1-Phenyl-3-methylpyrazolon-5 und 2-Thiobarbitursäure (vgl. Tab. 1, IV, V, VII).

Zugleich erweisen sich die quartären 2-Methylbenzthiazole wieder als beste Cyanin-Komponenten.

Besonders auffällig ist es, daß selbst mit solchen Komponenten Merocyanine entstehen, die bei der Oxonol- bzw. Cyanin-Synthese versagen¹⁾²⁾. So wird N-Aethyl-trimethyl-indoleninium-jodid bei Erhitzen in Formamid allein rasch zerstört, während in Kombination mit N-Phenyl-rhodanin das Merocyanin IX gebildet wird. Desgleichen läßt sich 2-Thion-3-aethyl-oxazolidon-5 zum Merocyanin III umsetzen, während das entsprechende Oxonol in Substanz nicht zu fassen ist.

Auch offene „Oxonolkomponenten“ sind verwendbar: Cyanacetanilid vereinigt sich mit N-Aethyl-2-methylbenzthiazolium-Salz und Formamid zum Merocyanin VI. Beim 3-Oxythionaphthen überwiegt die Selbstkondensation zum Oxonol²⁾ so stark, daß kein Merocyanin entsteht.

Einfluß der Reaktionszeit. In Tab. 2 sind die unter verschiedenen Bedingungen bei 130° erhaltenen Ausbeuten an Merocyanin in Abhängigkeit von der Reaktionszeit aufgezeichnet. Im allgemeinen werden dabei die höchsten Ausbeuten nach den längsten Umsatzzeiten erhalten. Ist die Farbstoffbildung aber schon eher beendet, so vermindert weiteres Erhitzen in der Formamidlösung praktisch die Ausbeute nicht (Tab. 2, Nr. 4, 5, 8, 9, 10, 13). Bei den in gleicher Weise dargestellten Trimethin-cyaninen¹⁾ und Oxonolen²⁾ liegen die Verhältnisse ganz anders: Hier werden meist die höchsten Ausbeuten viel früher erreicht und fortgesetztes Erhitzen führt in vielen Fällen zur Zerstörung des gebildeten Farbstoffes. In diesem Unterschied drückt sich deutlich die höhere Stabilität der Merocyanine aus, die nur z. T. dadurch bedingt ist, daß die Merocyanine schon während der Reaktion ausfallen. Zugleich ergeben sich hier wichtige Anhaltspunkte für den Chemismus der Reaktion.

Einfluß von Zusätzen. Der einfachste „Zusatz“ besteht darin, den Anteil einer der beiden Komponenten zu erhöhen. Dies läßt

Tab. 2
 Merocyanin-Ausbeuten durch Kondensation mit Formamid
 bei 130° in Abhängigkeit von der Zeit

Nr.	Komponenten	Mero- cyanin Nr. d. Tab. I	Ausbeute in % nach Stdn.			
			1	2	4	8
1	B*)-p-toluolsulfonat +N-Aethyl-rhodanin 1:1 . . .	I	4	15	17	37
2	Wie Nr. 1 + 1 Mol NH ₄ Br	I	4	8	19	43
3	Wie Nr. 1 + 2 Mol NH ₄ Cl	I	21	41	50	50
4	B*)-jodid + N-Aethyl-rhodanin 1:1	I	10	17	40	52
5	B*)-p-toluolsulfonat +N-Phenyl-rhodanin 1:1 . . .	II	2	8	10	8
6	Wie Nr. 5, aber 1:2	II	5	13	17	12
7	B*)-p-toluolsulfonat +N-Aethyl-2-thion-4- oxo-oxazolidin 1:1	III	6	12	14	18
8	B*)-p-toluolsulfonat +1-Phenyl-3-methyl- pyrazolon-5 1:1	IV	45	75	74	85
9	B*)-p-toluolsulfonat +2-Thiobarbitursäure 1:1	V	88	95	85	93
10	B*)-p-toluolsulfonat +Cyanacetanilid + NH ₄ Cl 1:2:2	VI	0	7	19	12**
11	N-Aethyl-2-methyl-β- naphthothiazolium-p-toluol- sulfonat + N-Phenyl-rhoda- nin 1:1	VII	4	15	26	32
12	N-Aethyl-chinaldinium- jodid + N-Aethyl-rhoda- nin 1:1	VIII	—	—	—	14
13	N-Aethyl-2,3,3-trimethyl- indoleniniumjodid + N-Phenyl- rhodanin 1:1	IX	11	16	18	18

sich vor allem dann leicht durchführen, wenn der nun zwangsläufig mitentstehende symmetrische Farbstoff leicht löslich ist, so daß er die Isolierung des Merocyanins nicht stört. Dies trifft z. B. auf N-Phenyl-rhodanin zu, dessen symmetrisches Oxonol im Reaktionsgemisch gelöst bleibt. Wie der Vergleich von Nr. 5 und 6 der Tab. 2 zeigt, erhöht sich durch Verdoppelung des Rhodanin-Anteils die Merocyanin-Ausbeute erheblich.

Besonders überrascht der Befund, daß — ganz im Gegensatz zur Cyanin-Synthese¹⁾ — sich das N-Aethyl-2-methylbenzthiazolium-p-toluolsulfonat wesentlich schlechter als Merocyanin-Komponente

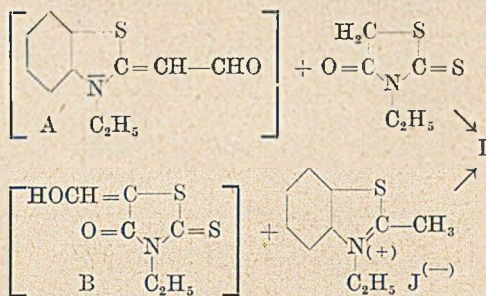
*) B = N-Aethyl-2-methyl-benzthiazolium- . . .

**) nach Umkristallisation.

eignet als das entsprechende Jodid (Tab. 2, Nr. 1 u. 4). Da offenbar Anionen, welche die Cyaninbildung bremsen¹⁾, günstig wirken, müßte ein Zusatz von Chlorid oder Bromid die Merocyanin-Ausbeute erhöhen. Dies trifft in der Tat zu, wie Nr. 2 und 3 (Tab. 2) im Vergleich zu Nr. 1 erkennen lassen. Vor allem überschüssiges Ammonchlorid bewirkt eine bedeutende Ausbeutesteigerung, wobei zugleich die Kondensationsgeschwindigkeit erheblich ansteigt.

Zum Chemismus der Merocyanin-Synthese

Grundsätzlich ergeben sich zwei Möglichkeiten: Formamid kann sich zunächst entweder mit der Cyanin- (A) oder mit der Oxonolkomponente (B) verbinden; dann kondensiert sich die entstandene Zwischenverbindung mit der nötigen Komponente zum Merocyanin

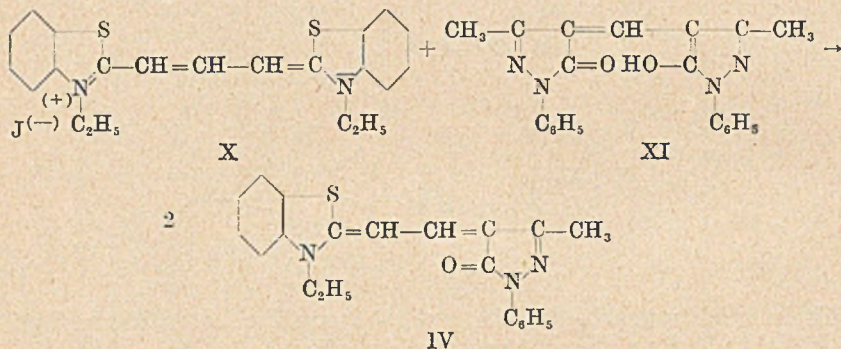


(Es ist auch möglich, daß die nicht faßbare Zwischenstufe anstatt als ω -Aldehyd als Enamin bzw. Imin vorliegt.)

Aus der Ausbeutesteigerung an Merocyanin gerade durch Anionen, welche die Cyanin-Synthese hemmen, folgt, daß der primäre Angriff von der Oxonolkomponente aus (B) erfolgt, da der erste Kondensationsschritt der geschwindigkeitsbestimmende ist, wie aus dem raschen Durchlaufen der Zwischenstufe hervorgeht. Das hemmende Anion hält also lediglich die Cyanin-Komponente über längere Zeit für die Merocyanin-Bildung bereit, während sie ohne Zusatz über die Primärverbindungen A zugleich der Trimethincyaninbildung erliegt. Bei der Synthese des Merocyanins VI wird dagegen bestimmt der Weg über A beschritten. Die Reaktivität des eingesetzten Cyanacetanilids ist so gering, daß es selbst nach 8 Stunden noch teilweise zurückgewonnen werden kann. Die Wahl des Weges hängt also von der relativen Reaktivität der eingesetzten Cyanin- und Oxonol-Komponente ab; die aktivere reagiert zunächst mit Formamid.

Hier muß nun gefragt werden, ob nicht sinngemäß die Zwischenstufe B durch Oxonolbildung abgefangen wird.

Die Antwort ergibt sich aus dem oben schon genannten merkwürdigen Befund, daß die maximalen Merocyanin-Ausbeuten zu meist erst nach Zeiten erhalten werden, nach denen die höchsten Cyanin- bzw. Oxonol-Ausbeuten schon längst überschritten sind und die Zersetzung dieser Farbstoffe stark hervortritt. Dies unterschiedliche Verhalten ist nur verständlich, wenn bereits gebildete Cyanine und Oxonole unter den Reaktionsbedingungen eine nachträgliche Umwandlung zu Merocyaninen erfahren können. In der Tat ließen sich Thiazolpurpurjodid (X) und Bis-(1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon-4) methin-oxonol (XI) in Formamid zu einem Merocyanin umsetzen, das in allen seinen Eigenschaften mit der Verbindung IV übereinstimmt. Während nach 4 Stunden bei 130° das eingesetzte Thiazolpurpurjodid größtenteils unverändert zurückgewonnen wird, haben sich nach 8 Stunden daneben 41% Merocyanin gebildet.



Damit erweist sich die Trimethincyanin- und die Oxonol-Synthese im Formamid als reversibel, wie man es von anderen Aldolkondensationen auch kennt; doch gilt dies für die Merocyaninbildung in viel schwächerem Grade. Das geht besonders aus dem genannten Beispiel hervor, da die Ausgangsstoffe X und XI bedeutend schwerer löslich sind als die entstehende Verbindung IV. Der reversible Charakter der Trimethincyanin-Synthesen tritt auch bei den üblichen Verfahren (störend) zutage⁶⁾.

Ob ein Bruchstück von X bzw. XI, das der Zwischenstufe A bzw. B entsprechen mag, nur mit weiterer Cyanin- bzw. Oxonol-Komponente reagieren oder ob es ein intaktes Cyanin- oder Oxonolmolekül unmittelbar angreifen kann, bleibt ungewiß. Neben den beiden direkten Wegen zu A und B entstehen also die Merocyanine noch über die rückläufig gespaltenen Trimethincyanine und Oxonole, eine Reaktion, die zweifellos viel langsamer verläuft als

⁶⁾ Vgl.: Zum Problem der Sensibilisierung des Halogensilbers durch Cyaninfarbstoffe von J. Götze und H. Socher; Beih. Z. Ver. dtsh. Chemiker.

die direkte Synthese. Bei hohen Ausbeuten nach kurzer Reaktionszeit (Tab. 2, Nr. 3, 8, 9) ist demnach der direkte Weg, nach langen Reaktionszeiten der indirekte Weg (Tab. 2, Nr. 1, 4, 11) bevorzugt.

Im Falle des Thiazolpurpurjodids und des Oxonols aus N-Aethylrhodanin gelingt die nachträgliche Umwandlung zum Merocyanin I nicht. Hier scheiden sich schon nach kurzer Reaktionszeit schwerlösliche Kristalle aus, die sich nicht weiter verändern und äußerlich ganz dem erwarteten Merocyanin gleichen. Es liegt aber das Oxonolsalz des Thiazolpurpurs vor, wie sich an der violettroten Lösungsfarbe und den im Spektrum erscheinenden Absorptionsmaxima der beiden Farbstoffe erkennen läßt. Setzt man zur methanolischen Lösung des neuen Salzes Silbernitrat, so fällt bald das violette Salz des Oxonols aus, und es bleibt die reine Farbe des Thiazolpurpurs zurück⁷⁾. Merkwürdigerweise tritt diese Verbindung bei den mitgeteilten Synthesen des Merocyanins I niemals auf, wie die Lösungsfarbe und der Vergleich des Spektrums der erhaltenen Kristalle mit auf bekanntem Wege synthetisiertem Merocyanin I zeigen.

Überblickt man die in dieser und den beiden vorangegangenen Abhandlungen beschriebenen Kondensationen, so erweist sich Formamid gerade bei der Synthese von Trimethin-cyaninen, Oxonolen und Mero-cyaninen als Methinbrückenbildner von erstaunlicher Reaktivität. Dabei läßt sich diese synthetische Methode zweifellos noch auf zahlreiche andere Beispiele dieser als Sensibilisierungs-Farbstoffe wichtigen Verbindungsklassen anwenden. Sie dürfte aber auch in anderen Fällen von Wert sein.

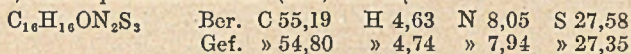
Herrn Dr. P. Kainrath danke ich für die Unterstützung der Arbeit, Herrn W. Brenninger für seine zuverlässige Hilfe.

Beschreibung der Versuche

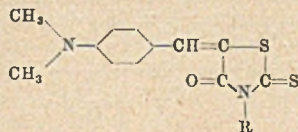
Alle Kondensationen wurden bei 130° im Chlorbenzol-Siedebad durchgeführt. Neben Analysen wurden zur Reinheits- und Identitätsprüfung der erhaltenen Verbindungen die im Zeiss-Ikon-Spektrodensographen in Methanolösung aufgenommenen Spektren herangezogen.

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-aethyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin (I)

a) 0,86 g N-Aethyl-2-methyl-benzthiazolium-p-toluolsulfonat und 0,40 g N-Aethyl-rhodanin werden in 3 ccm dest. Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird abgesaugt und der Niederschlag mit Aceton nachgewaschen, bis kleine violette Kristalle zurückbleiben. Ausbeute 0,32 g (37% d. Th.). Absorptionsmaximum (AM) 530 m μ .



⁷⁾ Merocyanine mit N-substituierter Rhodaninkomponente geben dagegen mit Quecksilber- und Silbersalzen lösliche Additionsverbindungen, wie die momentane Farbverschiebung nach Violett auf Zusatz von z. B. Quecksilberchlorid zur roten Lösung von z. B. I zeigt. Dies tut auch das nebenstehende Merocyanin mit $R = C_2H_5$. Die Verbindung mit $R = H$ ist das empfindliche Feigl'sche Reagenz auf AgI , CuI und $HgII$. Die Komplexbildung unter Farbverschiebung ist also unabhängig von der Salzbildung.



b) Genau wie unter a), aber unter Zusatz von 0,25 g Ammoniumbromid. Der Niederschlag wird mit Aceton und Wasser gewaschen. 0,37 g tiefviolette Kristalle (43% d. Th.).

c) Genau wie unter a), aber mit 4 ccm Formamid und 0,26 g Ammoniumchlorid. 0,43 g reine Farbstoffkristalle (49% d. Th.).

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin
(II)

a) 0,86 g des oben benutzten p-Toluolsulfonats und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 6 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Der Niederschlag wird mit Aceton bis zum gleichmäßigen hellvioletten Tone gewaschen, wobei der Farbstoff in kleinen blavioletten Kristallen rein zurückbleibt. Ausbeute 0,1 g (10% d. Th.).

b) Mit der doppelten Menge Phenyl-rhodanin und 8 ccm Formamid erhält man unter sonst gleichen Bedingungen 0,17 g Farbstoff (17% d. Th.). Die Eigenschaften entsprechen ganz dem mit Aethylrhodanin hergestellten Farbstoff.

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(3-aethyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin-5)-dimethin-merocyanin (III)

0,86 g p-Toluolsulfonat und 0,37 g 3-Aethyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin werden in 5 ccm Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Erkalten der Reaktionslösung fällt der Farbstoff in langen Nadeln aus, die abgesaugt und so lange mit 50-proc. Methanol nachgewaschen werden, bis das Filtrat rein rot abläuft. 0,12 g zinnberrote Nadeln (15% d. Th.). Die Absorptionsbande steigt von 550 bis 450 m μ und weiter an.

$C_{15}H_{16}O_2N_2S_2$	Ber. C 56,30	H 5,00	N 8,75	S 20,0
	Gef. » 57,50	» 5,13	» 7,95	» 19,9

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon[5]-4)-dimethin-merocyanin (IV)

0,86 g obigen p-Toluolsulfonats und 0,44 g 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 werden in 5 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erwärmt. Aus der tiefroten Lösung scheiden sich bei langsamem Abkühlen rote Kristalle des Merocyanins ab.

Sie werden mit Aceton nachgewaschen, bis dieses in gleichmäßig hellgelbem Farbton abläuft. Ausbeute 0,86 g (75% d. Th.). Aus Alkohol rote Nadeln, Schmp. 218°. AM 490 m μ .

$C_{21}H_{16}O_2N_2S_2$	Ber. C 69,90	H 5,27	N 11,83	S 8,9
	Gef. » 69,26	» 5,47	» 11,83	» 9,1

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(2-thio-barbitursäure-5)-dimethin-merocyanin (V)

0,86 g p-Toluolsulfonat und 0,36 g 2-Thio-barbitursäure werden in 5 ccm Formamid 2 Stunden auf 130° erwärmt. Kurz nach dem Anheizen beginnt der Farbstoff bereits auszukristallisieren. Die tief lachsfarbenen Nadeln werden nachgewaschen, bis das Aceton farblos (!) abläuft. 0,79 g Merocyanin (95% d. Th.). Der Farbstoff ist unlöslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, umkristallisierbar aus viel Formamid (gelbe Lösungsfarbe).

$C_{15}H_{13}O_2N_2S_2$	Ber. C 54,40	H 3,93	N 12,70	S 19,32
	Gef. » 53,30	» 3,97	» 13,34	19,20

(3-Aethyl-benzthiazol-2)-(cyanacetanilido)-dimethin-merocyanin (VI)

0,86 g p-Toluolsulfonat, 0,85 Cyanacetanilid und 0,26 g Ammonchlorid werden in 5 cem Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die erhaltete Reaktionslösung wird mit 5 cem 2 n-Salzsäure versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit warmem Methanol, dem etwas Natronlauge zugesetzt ist, nachgewaschen. Wenn keine weißen Kristalle mehr in dem rotbraunen Niederschlag zu sehen sind und das Filtrat gelblichrot abläuft, wird noch mehrmals mit wenig Methanol nachgewaschen. Der rohe Farbstoff liefert, aus Eisessig umkristallisiert, 0,10 g (12% d. Th.) bläulich schimmernde rote Nadeln. Schmp. 237—238°. Bei 490—470 μ steiler Anstieg der Absorption.

$C_{20}H_{12}ON_3S$ Ber. N 12,30 Gef. N 12,25

(3-Aethyl- β -naphtho-thiazol-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)--dimethin-merocyanin (VII)

1,0 g N-Aethyl-2-methyl- β -naphtho-thiazolium-p-toluolsulfonat und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden in 5 cem Formamid 8 Stunden auf 130° erhitzt. Die Lösung färbt sich bald tiefviolett und scheidet schon in der Hitze kleine violette Kristalle aus. Nach dem Abkühlen werden diese abgesaugt und mit Aceton nachgewaschen, bis die Lösung gleichmäßig schwach rotviolett abläuft. Es bleiben 0,36 g (32% d. Th.) reiner Farbstoff zurück. AM 550 μ .

(1-Aethyl-3,3-dimethyl-indolenin-2)-(3-phenyl-rhodanin-5)-dimethin-merocyanin (IX)

0,73 g 1-Aethyl-2,3,3-trimethyl-indolenin-jodid und 0,53 g N-Phenyl-rhodanin werden mit 5 cem Formamid 4 Stunden auf 130° erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Aceton gewaschen, bis dieses mit rötlich-gelber Farbe abläuft. 0,17 g blaurote Kristalle (18% d. Th.). AM 510 μ .

$C_{22}H_{22}ON_2S_2$ Ber. C 67,06 H 5,61 N 7,12 S 16,2
Gef. » 67,16 » 5,52 » 7,09 » 15,8

Reaktion von Trimethin-cyaninen mit Oxonolen

1. 0,48 g (1 mMol) Bis-(3-ethyl-benzthiazol-2)-trimethincyanin-jodid und 0,18 g (0,5 mMol) Bis-(phenyl-methyl-pyrazolon)-methin-oxonol werden mit 3 cem Formamid auf 130° erhitzt. Nach 4 Stunden werden 0,42 g des Cyaninjodids zurückgewonnen. Nach 8 Stunden bleiben aus der abfiltrierten Lösung undeutliche hellrote Kristalle zurück, die noch mit Thiazolpurpurjodid durchgesetzt sind (0,45 g). Dieses Kristallgemisch wird solange mit Essigester ausgekocht, bis sich die reinrote Lösung violettstichig zu färben beginnt. Der Rückstand besteht jetzt aus 0,26 g reinem Thiazolpurpurjodid. Aus der eingengten Essigesterlösung fallen 0,15 g (41% d. Th.) dunkelrote Kristallwarzen aus. Aus Isoamylalkohol zinnberrote Nadeln vom Schmp. 218°. Identisch mit dem oben beschriebenen Merocyanin IV.

2. 0,49 g Bis-(3-ethyl-benzthiazol-2)-trimethincyanin-jodid und 0,35 g Bis-(3-ethyl-rhodanin-5)-methin-oxonol werden mit 13 cem Formamid auf 130° erhitzt. Die dunkelviolette Lösung scheidet schon bald einen Niederschlag ab, der sich nach 8-stündigem Erhitzen nur wenig vermindert hat, und in die gleichen körnigen dunklen Kristalle mit grünem Oberflächenglanz übergegangen ist, wie das zu erwartende Merocyanin. Die Kristalle sind einheitlich, wie die fraktionierte Auflösung in Formamid zeigt. Sie lösen sich schwer in Methanol mit violetter Farbe und zeigen in verd. Lösung die Absorptionsmaxima der eingesetzten Komponenten. Eine konz. Lösung der Verbindung in Methanol läßt auf Zusatz von Silbernitrat genau wie das eingesetzte Oxonol einen violetten Niederschlag ausfallen. Die restliche Lösung zeigt das reine Spektrum des eingesetzten Thiazolpurpurs. Es liegt also das Oxonolsalz des Cyanins vor.

Über Perchlorierung und Chlorolyse in der Butan- und Pentan-Reihe

Von *Alfred Roedig*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg)

(Eingelaufen am 6. August 1951)

In der homologen Reihe der perchlorierten Paraffine ist als Endglied bisher mit Sicherheit nur das Oktachlor-propan bekannt, während die analogen Fluorverbindungen teilweise schon bis zum Perfluor-hexadecan synthetisiert sind¹⁾.

Die Schwierigkeiten, welche der Darstellung höherer poly- und perchlorierter Paraffine entgegenstehen, sind altbekannt. Durch erschöpfende Chlorierung ist, wie schon die alten Arbeiten von F. Krafft²⁾ und E. Hartmann³⁾ zeigen, nur aus den einfachsten Kohlenwasserstoffen der entsprechende Perchlorkohlenstoff zu erhalten. Vielmehr tritt bei längeren Paraffinketten stets eine chlorierende Spaltung (Bildung von Tetrachlor-methan, Hexachlor-äthan und Oktachlor-propan) oder Cyklisierung (Bildung von Oktachlor-cyclopenten und Hexachlor-benzol) ein. In neuerer Zeit haben E. T. McBee und Mitarb.⁴⁾ sowie H. B. Hass und Mitarb.⁵⁾ die Perchlorierung von Paraffinen bei hohen Temperaturen und Drucken eingehend studiert und für die chlorierende Spaltungsreaktion die Bezeichnung „Chlorinolysis“ vorgeschlagen.

Nicht weniger störend als bei der direkten substitutiven Chlorierung der Paraffine macht sich die Chlorolyse bemerkbar, wenn man das Ziel durch Chloraddition an die entsprechenden poly- oder perchlorierten Olefine zu erreichen versucht. Solche Olefine mit einer Kettenlänge bis zu 10 C-Atomen sind durch Kondensation geeigneter einfacher Polychlorverbindungen verhältnismäßig leicht zugänglich, aber die Doppelbindungen haben ihre Reaktivität anscheinend weitgehend eingebüßt.

So soll das Pentachlor-butadien nach F. Kaufler⁶⁾ nur bei höherer Temperatur und nur unter Lösung von Kohlenstoffbindungen zu rascher Chloraufnahme fähig sein. Beim Hexachlor-butadien hat zuerst O. Fruhwirth⁷⁾ auf die ausgesprochene Reaktionsträgheit der konjugierten Doppelbindungen hingewiesen und

¹⁾ Ind. Eng. Chem. **39**, 292—333 (1947).

²⁾ B. **9**, 1085 (1876); B. **10**, 801 (1877).

³⁾ B. **24**, 1011 (1891).

⁴⁾ Ind. Eng. Chem. **33**, 176 (1941).

⁵⁾ Ind. Eng. Chem. **35**, 317 (1943).

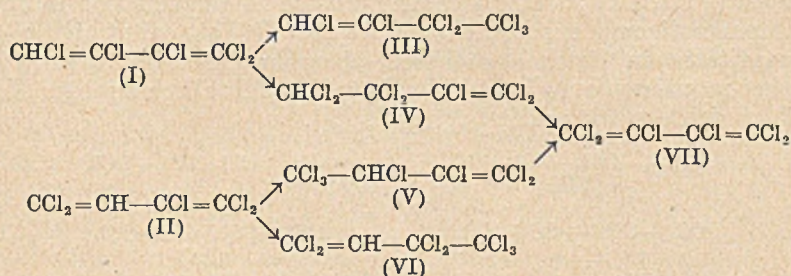
⁶⁾ A. **433**, 48 (1923).

⁷⁾ B. **74**, 1700 (1941).

dafür die sterische Blockierung durch die großen Chloratome verantwortlich gemacht. Über weitere vergebliche Versuche zur Chlorierung des Hexachlor-butadiens berichteten E. T. McBee und R. E. Hatton⁸⁾, sowie J. A. Krynitski und H. W. Carhart⁹⁾, die außer Hexachlor-äthan kein anderes definiertes Reaktionsprodukt isolieren konnten.

Abweichend von den genannten Autoren wurde nun gefunden, daß sich beim Pentachlor-butadien und beim Hexachlor-butadien die Chlorolyse, durch Einhaltung bestimmter Arbeitsbedingungen, weitgehend zugunsten der normalen Chloraddition unterdrücken läßt.

Wir begannen zunächst mit Chlorierungsversuchen am Pentachlor-butadien¹⁰⁾ (Isomergemisch I, II), welches nach F. Kaufler⁶⁾ aus Trichlor-äthylen und $AlCl_3$ dargestellt werden kann. Bei 170—200° lagerte dieses unter Belichtung zwar nicht besonders rasch, aber mit ganz guter Ausbeute ein Mol Chlor zu einem Heptachlor-buten vom Sdp. 252° an. Mittels Aluminiumspänen in Äther läßt sich daraus das Pentachlorbutadien zurückgewinnen. Der weiteren Chlorierung unter üblichen Bedingungen widersteht es energisch. Mit alkoholischem Kali spaltet sich ein Mol HCl ab, wobei sich das Hexachlor-butadien (VII) vom Sdp. 210° bildet¹¹⁾.



Damit sind zwei von den vier möglichen Formeln des Heptachlor-butens (III—VI) ausgeschlossen. Das Polychlorolefin muß (IV, V entsprechend) noch eine Trichlorvinyl-Gruppe besitzen.

Im Gegensatz zum Pentachlor-butadien ließ sich das Hexachlor-butadien bei 200° im Licht nicht additiv chlorieren. Wir beobachteten lediglich eine langsame Hexachlor-äthan-Bildung, die durch Zusatz von Eisen(III)-chlorid sehr stark beschleunigt wird. Auch bei 0° war die Chlorolyse merklich.

⁸⁾ Ind. Eng. Chem. **41**, 809 (1949).

⁹⁾ Am. Soc. **71**, 816 (1949).

¹⁰⁾ Die ersten Versuche wurden 1942 gemeinsam mit L. Metz † in der Chemisch-Technischen Reichsanstalt, Berlin, ausgeführt.

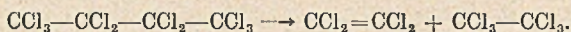
¹¹⁾ Ein von der Firma Donau-Chemie, Werk Brückl (Österreich) überlassenes Präparat zeigte keinerlei Abweichungen.

Insoweit bestätigten sich also die negativen Ergebnisse der anderen Bearbeiter^{7, 8, 9}).

Durch Anwendung von flüssigem Chlor im Einschmelzrohr konnte aber bei Temperaturen von 15—25° eine glatte Addition von zwei Mol Chlor ohne allzu starke Chlorolyse sowohl beim Penta- als auch beim Hexachlor-butadien erzielt werden.

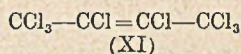
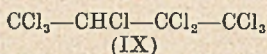
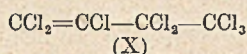
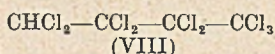
Das Chlorierungsprodukt des Hexachlor-butadiens ist eine schneeweiße, stark zusammenbackende Masse vom Schmp 101°, die den typischen Camphergeruch der Perchlorparaffine besitzt, aber im Gegensatz zum Oktachlor-propan und zum Hexachlor-äthan nicht sublimierbar ist. Nach dem Ergebnis von Analyse und Molekulargewichtsbestimmung kann es sich hier nur um Dekachlor-butan handeln¹²).

Oberhalb 200° zerfällt das Dekachlor-butan rasch in Tetrachlor-äthylen und Hexachloräthan



Mit Aluminiumspänen in Äther läßt es sich leicht in das Hexachlor-butadien zurückverwandeln¹³).

Das in analoger Weise durch Addition von flüssigem Chlor an Pentachlor-butadien oder Heptachlor-buten erhaltliche Nonachlor-butan (VIII, IX) ist eine ziemlich viskose Flüssigkeit von muffig-campherartigem Geruch, die oberhalb 230° HCl abspaltet und dabei quantitativ in Tetrachloräthylen übergeht. Aluminiumspäne in Äther reduzieren zum Pentachlor-butadien. Mit alkoholischem Kali bildet sich das Oktachlor-buten (X, XI).



Dasselbe Oktachlor-buten entsteht aus Hexachlor-butadien und flüssigem Chlor bei kürzerer Einwirkungszeit. Es läßt sich zu Hexachlor-butadien reduzieren und zerfällt bei 220—250° glatt in zwei Mol Tetrachlor-äthylen. Erwartungsgemäß addiert es flüssiges Chlor unter Bildung von Dekachlor-butan.

An Nebenprodukten erhält man bei diesen „flüssigen Chlorierungen“ Hexachlor-äthan und Oktachlor-propan in wechselnden, aber nicht allzugroßen Mengen. Bei den wasserstoffhaltigen Polychlorolefinen macht sich neben der Chlorolyse auch noch die Substitution (durch Bildung von Dekachlor-butan)

¹²) William T. Miller beschreibt [Am. Soc. 62, 341 (1940)] ein Dekachlor-butan vom Schmp. 80—81°, das er in Mengen von 0,1 g als eines von zahlreichen Nebenprodukten bei der Fluorierung von 350 g Pentachloräthan erhalten hat. Da der Schmelzpunkt der Millerschen Substanz um 20° tiefer liegt als der für das n-Dekachlorbutan gefundene, dürften die beiden Stoffe wohl nicht identisch sein.

¹³) A. Roedig, A. 569, 161 (1950).

bemerkbar. Zur Erzielung möglichst guter Ausbeuten an Poly- bzw. Perchlorparaffinen hat sich ein zwei- bis dreifacher Überschuß an Chlor als zweckmäßig erwiesen. Mit berechneten Mengen Chlor bleibt die Reaktion unvollständig, da immer ein Teil des Chlors zur Chlorolyse verbraucht wird.

Über die Struktur bzw. Einheitlichkeit der vom Pentachlorbutadien abgeleiteten Produkte kann noch keine endgültige Aussage gemacht werden. Zur Festlegung einzelner H-Atome und Doppelbindungen in einer perchlorierten Kette gibt es noch keine allgemein brauchbare Methode. Außerdem ist bei den konstitutionell so wenig verschiedenen Isomerenpaaren I—II, IV—V, VIII—IX und X—XI, falls diese im Gemisch vorliegen, die Trennung durch Destillation sehr schwierig.

Nach F. Kaufler⁶⁾ sollte sich das Pentachlorbutadien, den Strukturmöglichkeiten I und II entsprechend, in zwei Fraktionen (Sdp. 193—198° und Sdp. 198—200°) zerlegen lassen. Wir beobachteten zwar bei den ersten Destillationen des Rohproduktes ebenfalls ein größeres Siedeintervall, doch konnten wir dieses auf geringe Beimengungen von 1,1,1,2-Tetrachloräthan zurückführen¹⁴⁾, die leicht mit in die Pentachlorbutadien-Fraktion eingeschleppt werden. Nach vollständiger Abtrennung des Tetrachloräthans blieb immer nur eine einheitlich siedende Fraktion vom Sdp. 201—202° übrig¹⁵⁾.

Wie beim Pentachlorbutadien, so ist auch bei seinen Chlorierungsprodukten und beim Oktachlorbuten eine Aufteilung in mehrere Fraktionen nicht gelungen.

Wir möchten aber trotz der beobachteten Siedepunktskonstanz die strukturelle Einheitlichkeit der genannten Stoffe bezweifeln.

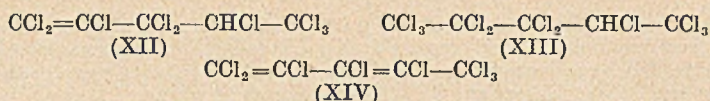
Als vorläufiges Ergebnis von Versuchen, die zur Klärung dieser Frage in Angriff genommen wurden, sei mitgeteilt, daß das Pentachlorbutadien wahrscheinlich zu 70—75% aus dem Isomeren II besteht. Bei der Chlorierung wird die $\text{CCl}_2 = \text{CH}$ -Bindung von II leichter abgesättigt als die $\text{CHCl} = \text{CCl}$ -Bindung von I, so daß in den Chlorierungsprodukten das Verhältnis weitgehend zugunsten derjenigen Isomeren verschoben ist, welche das H-Atom an einem Mittelkohlenstoff tragen (V, IX). Im Oktachlorbuten überwiegt daher das symmetrische Isomere (XI) stark, sofern es sich hier nicht ausschließlich um dieses handelt.

Eine Absättigung von reaktionsträgen, perchlorierten Doppelbindungen mittels flüssigen Chlors scheint innerhalb gewisser Grenzen auch bei noch längerkettigen Polychlorolefinen zugänglich zu sein.

So konnte das Nonachlorpenten (XII) noch recht gut zum Undekachlorpentan (XIII) chloriert werden.

¹⁴⁾ Die Bildung von 1,1,1,2-Tetrachloräthan bei der Darstellung des Pentachlorbutadiens ist F. Kaufler anscheinend entgangen. Indessen haben sowohl H. J. Prins [Rec. 45, 80 (1926)] als auch E. Müller und C. Höhn [J. pr. chem. (2) 133, 289 (1926)] das 1,1,1,2-Tetrachloräthan durch Anlagerung von HCl an mit AlCl_3 aktiviertes Trichloräthylen erhalten, womit sich unser Befund erklärt.

¹⁵⁾ In den Patentschriften des Consortiums f. elektrochem. Industrie C. 1942, I, 2064, 2195 und C. 1943, II, 868 ist ebenfalls nur von einem Pentachlorbutadien (Sdp. 202°) die Rede.



Dagegen gelang es beim Oktachlor-pentadien (XIV) bisher nicht, mehr als ein Mol Chlor anzulagern, was sich möglicherweise durch Ringschluß des primär gebildeten Dekachlor-pentens erklärt.

Der Versuch, ein mit dem C_5Cl_{10} aus Oktachlor-pentadien identisches Produkt durch Einwirkung von flüssigem Chlor auf Hexachlor-cyclopentadien oder Oktachlor-cyclopenten darzustellen, um so die Ringnatur zu beweisen, schlug fehl. Anscheinend ist die letzte Doppelbindung der perchlorierten Fünfringe auch mit flüssigem Chlor nur äußerst schwer angreifbar, eine Erfahrung übrigens, die wir in ähnlicher Weise früher schon beim Perchlor-fulven und beim Perchlor-methylen-cyclopenten ($\gamma\text{-C}_6\text{Cl}_8$) gemacht haben¹³).

Als Chlorolyseprodukte waren bei der Chlorierung von XII Hexachlor-äthan und Oktachlor-propan nachweisbar. Bei XIV hatte sich außerdem Dekachlor-butan gebildet.

Die außergewöhnlich große Cyklisierungstendenz der Perchlorolefine mit 5 und 6 C-Atomen läßt sich durch mehrere Literaturhinweise belegen^{9, 13, 16, 17}).

In Anbetracht dessen darf man die Aussichten auf einen weiteren Ausbau der homologen Reihe der Perchlorparaffine, selbst bei weitgehender Einschränkung der Chlorolyse, nicht allzu hoch einschätzen.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Pentachlor-butadien wurde nach der von F. Kaufler angegebenen Vorschrift⁶) dargestellt. Aus 1000 g Trichlor-äthylen wurden jeweils 60—80 g 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan vom Sdp. 131°/760 mm, $n_D^{20} = 1,4832$ und 115—125 g Pentachlor-butadien Sdp. 201—202°/760 mm, Sdp. 102—103°/40 mm, Sdp. 59°/0,1 mm, $n_D^{20} = 1,5562$ erhalten.

Zur Feinfraktionierung wurde eine Mikrodestillierkolonne nach Vigreux von etwa 50 cm Länge mit versilbertem, evakuiertem Mantel benutzt.

Nonachlor-penten, Oktachlor-pentadien, Hexachlor-cyclopentadien und Oktachlor-cyclopenten wurden nach den Angaben von H. J. Prins¹⁶) gewonnen.

Chlorierung von Pentachlor-butadien

1. mit gasförmigem Chlor: In 60 g Pentachlor-butadien wurden unter Belichtung mit der Vitalux-Lampe bei 200° trockenes Chlor bis zur ungefähren Gewichtskonstanz eingeleitet, was etwa 10 Stunden erforderte. Die Fraktionierung im Vakuum der Ölpumpe lieferte dann 1—7 g unverändertes Pentachlor-butadien

¹⁶) H. J. Prins, Rec. 57, 659 (1933); Rec. 65, 455 (1946); Rec. 68, 419 (1949).

¹⁷) E. T. McBee und C. F. Baranauckas, Ind. Eng. Chem. 41, 806 (1949).

(Sdp. 57—59°/0,1 mm) und 60—66 g Heptachlor-buten (Sdp. 72 bis 75°/0,1 mm). Vor Beginn der Destillation sublimierten 1—3 g Hexachlor-äthan (Schmp. 185° aus Alkohol) in die Kühlfalle ab.

Das reine Heptachlor-buten siedet bei 252°/760 mm unzersetzt. $n_D^{20} = 1,5529$.

C_6HCl_7 (297,3)	Ber. C 16,16	H 0,34	Cl 83,50
	Gef. » 16,02	» 0,52	» 83,15

2. mit flüssigem Chlor: a) mit einem Chlorüberschuß. 25 g Pentachlor-butadien wurden mit 25 cm³ flüssigem Chlor in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Der Rohrinhalt wurde nach Wegnahme des Kältebades (Aceton/Kohlensäure) auf Raumtemperatur gebracht, gut durchgemischt und 24 Stunden in möglichst horizontaler Lage dem Tageslicht ausgesetzt. Im Verlaufe der Reaktion entwickelt sich mitunter ein starker HCl-Druck, so daß beim Öffnen der Rohre (einfrieren in Aceton/Kohlensäure), besonders an warmen Tagen, Vorsicht geboten ist.

Zur Befreiung von Chlor wird unmittelbar nach dem Öffnen trockener Stickstoff bei 50° durch das Reaktionsgemisch geleitet.

Die Vakuumdestillation bei 0,1 mm ergab als leicht flüchtiges Sublimat etwa 2 g Hexachlor-äthan (Schmp. 184—185° aus Methanol) und 27 g eines bei 123—125° siedenden, dicken Öles. Das reine Nonachlor-butan hatte nach mehrmaliger Destillation den konstanten Siedepunkt 123°/0,1 mm, $n_D^{20} = 1,5698$.

C_8HCl_8 (368,2)	Ber. C 13,05	H 0,27	Cl 86,68
	Gef. » 12,99	» 0,24	» 85,66

Nach Entfernung des Nonachlor-butans destillierten bei 0,2 mm u. 145—150° noch 3,2 g eines rasch erstarrenden Öles über. Schmp. nach Umkristallisation aus Methanol 97—98°. Der Mischschmp. mit dem beim Hexachlor-butadien näher gekennzeichneten Dekachlor-butan ergab keine Depression.

b) mit berechneter Chlormenge. 25,2 g Pentachlor-butadien wurden mit 10,1 cm³ flüssigem Chlor wie vorher behandelt. Nach 2 Tagen schieden sich Kristalle von Hexachlor-äthan in der Flüssigkeit ab. Nach 7 Tagen wurde geöffnet, wobei viel Chlorwasserstoff, aber praktisch kein Chlor mehr entwich. Durch Vakuumdestillation wurde das Öl in zwei Fraktionen zerlegt: Sdp. 0,1 mm/70—75° 9 g Heptachlor-buten und Sdp. 0,1 mm/117—123° 20 g Nonachlor-butan. Im Kolben blieb ein geringer höher siedender Rückstand von Dekachlor-butan.

Eine Trennung von Heptachlor-buten und Nonachlor-butan ist auch auf Grund der verschiedenen Methanollöslichkeit möglich. Heptachlor-buten ist in Methanol leicht, das Nonachlor-butan dagegen schwer löslich.

Chlorierung von Heptachlor-buten

5,1 g Heptachlor-buten wurden 24 Stunden lang mit flüssigem Chlor im Bombenrohr behandelt. Das nach Verjagen des Chlors übrigbleibende Öl destillierte nahezu vollständig bei 122—125°/0,1 mm über. Ausbeute 4,7 g Nonachlor-butan. Als höher siedender Rückstand blieben 0,7 g Dekachlor-butan im Kolben zurück.

Einwirkung von alkohol. Kali auf Heptachlor-buten

30 g Heptachlor-buten wurden in 50 cm³ Alkohol gelöst und in der Kälte bis zur bleibenden Rötung von Phenolphthalein 1/n-alkohol. Kalilauge zugegeben. Die Fällung wurde abgesaugt, der Alkohol im Vak. größtenteils verdampft und das gebildete Hexachlor-butadien mit Wasser ausgefällt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid gingen 21 g bei 64—65°/0,5 mm über. Sdp. 210°/760 mm. $n_D^{20} = 1,5531$.

C ₇ Cl ₆ (260,8)	Ber. C 18,42	H 0,00	Cl 81,58
	Gef. » 18,38	» 0,10	» 80,99

Einwirkung von alkohol. Kali auf Nonachlor-butan

23,4 g Nonachlor-butan wurden mit etwas Alkohol versetzt und analog dem vorigen Versuch weiterbehandelt. Das durch Wasser abgeschiedene Oktachlor-buten wurde in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat verjagte man den Äther und destillierte den Rückstand im Vak. Ausbeute 15,2 g vom Sdp. 97—97,5°/0,1 mm; $n_D^{20} = 1,5789$.

C ₈ Cl ₈ (331,7)	Ber. C 14,48	H 0,00	Cl 85,53
	Gef. » 14,64	» 0,11	» 84,75
	Molgew. (kryoskop. in Benzol)		323

Chlorierung von Hexachlor-butadien

1. mit gasförmigem Chlor: 30 g Hexachlor-butadien wurden unter Bestrahlung mit der Vitaluxlampe 3 Stunden bei 200° mit Chlorgas behandelt. Bei der Vakuumdestillation sublimierte etwa 1 g Hexachlor-äthan ab. 27 g Hexachlor-butadien vom Sdp. 58—62°/0,1 mm wurden zurückgewonnen.

In einem weiteren Versuch wurden 15 g Hexachlor-butadien unter Zusatz von 1 g Fe-Pulver 2 Stunden bei 200° chloriert. Durch Sublimation im Vak. wurden 7,4 g Hexachlor-äthan abgetrennt (Schmp. 185—186°). 2,2 g unverändertes Hexachlor-butadien destillierten bei 63°/0,3 mm über.

2. mit flüssigem Chlor: a) mit einem Chlorüberschuß. 25 g Hexachlor-butadien wurden, wie zuvor beim Pentachlor-butadien beschrieben, 3 Tage lang mit flüssigem Chlor behandelt. Nach Vertreiben des Chlors erstarrte die farblose Flüssigkeit zu einer wachsartigen Masse. Diese wurde in siedendem Methanol gelöst. Beim Einengen und Abkühlen schieden sich 18,6 g Dekachlor-butan vom Schmp. 97—98° ab.

Das reine, noch fünfmal aus Methanol umkristallisierte Produkt hat den Schmp. 101° und ist in Benzol, Dioxan, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff sehr leicht, in Methanol, Äthanol und Eisessig etwas weniger leicht löslich. Im Vak. läßt es sich bei 0,1 mm u. 140—145° in eine Säbelvorlage destillieren.

C ₁₀ Cl ₁₀ (402,6)	Ber. C 11,93	H 0,00	Cl 88,07
	Gef. » 11,88	» 0,16	» 87,77
	Molgew. (kryoskop. in Benzol)		402
	» (in Campher n. Rast)		401

Bei kürzerer Einwirkungszeit (25 g Hexachlor-butadien mit 25 cm³ flüssigem Chlor 24 Stunden im Rohr) wurden neben Hexachlor-äthan und unverändertem Hexachlor-butadien durch Vak.-Destillation 10,6 g Oktachlor-buten und 3,6 g Dekachlor-butan erhalten.

b) mit berechneter Chlormenge. 25 g Hexachlor-butadien wurden wie zuvor mit 9 cm³ flüssigem Chlor behandelt. Nach 24 Stunden war der Rohrinhalt erstarrt und farblos. Das Rohr zeigte beim Öffnen keinerlei Druck. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in Methanol schied sich beim Einengen 10 g einer schneeweißen, bei 90—150° schmelzenden Masse ab. Im Vak. von 12 mm sublimierte daraus bei 130—140° Badtemp. Oktachlor-propan ab (Schmp. nach Reinigung aus Alkohol 162,5—163,5°, Mischschmp. mit einem aus Hexachlor-propylen dargestellten Präparat ohne Depression). Der nicht sublimierbare Rückstand war Dekachlor-butan.

Durch Eindampfen der methanolischen Mutterlauge und Vak.-Destillation des zurückbleibenden Öles erhielt man bei 120—128°/0,5 mm 5,2 g Oktachlor-buten und bei 142—148°/0,1 mm noch 10,8 g rohes Dekachlor-butan. Vor Beginn der Destillation waren bei 12 mm/100° Badtemp. etwa 5 g Hexachlor-äthan wegsublimentiert.

Chlorierung von Oktachlor-buten

1,2 g Oktachlor-buten wurden 2 Tage mit 3 cm³ flüssigem Chlor im Rohr belassen. Nach Entfernung des Chlors war der Rohrinhalt kristallin. Die Reinigung aus Methanol ergab 0,8 g Dekachlor-butan vom Schmp. 98,5—99,5°.

Chlorierung von Nonachlor-penten

25,7 g Nonachlor-penten wurden 3 Tage lang mit 12 cm³ flüssigem Chlor in ein Bombenrohr gefüllt. Nach Vertreiben des Chlors erstarrte der Rohrinhalt kristallin im Eisschrank. Eine direkte Umkristallisation war aber nicht möglich. Die Vak.-Dest. lieferte 16,8 g eines bei 60—70°/0,05 mm siedenden Öles und 6 g eines höher siedenden, im Destillationskolben teilweise erstarrenden Rückstandes, der bei 0,05 mm/70—80° in eine Säbelvorlage getrieben wurde. Nach zweimaliger weiterer Fraktionierung war der Sdp. des Öles scharf. 10,5 g vom Sdp. 67—68°/0,05 mm, $n_D^{22} = 1,5399$. Das reine Präparat von Undekachlor-pentan erstarrte alsbald völlig kristallin. Es ist in allen üblichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Zur Umkristallisation eignet sich Methanol am besten. Schmp. 31—32°.

C ₉ HCl ₁₁ (451,1)	Ber. C 13,31	H 0,22	Cl 86,46
	Gef. » 12,80	» 0,35	» 85,90

Die im Säbelaufsatz erstarrte wachsartige Masse zeigte nach Umkristallisation aus Methanol ein Schmelzintervall von 85—130°. Nach zwei weiteren Reinigungen aus Methanol und einer Vak.-Sublimation bei 12 mm/130—140° Badtemp. wurden 0,52 g Kristalle vom Schmp. 162—163° erhalten. Mischschmp. mit Oktachlor-propan 159—163°. Ferner hatte sich in der zur Vak.-Dest. des rohen Öles verwendeten Kühlfalle etwa 1 g Hexachlor-äthan angesammelt (Schmp. aus Methanol 184—186°).

Chlorierung von Oktachlor-pentadien

25,4 g Oktachlor-pentadien wurden 3 Tage lang mit 12 cm³ flüssigem Chlor eingeschmolzen. Beim Öffnen des Rohres war der Inhalt teilweise kristallin. Im Vak. von 0,2 mm wurden bei einer

Badtemp. bis zu 100° 6 g Hexachlor-äthan heraussublimiert. Nach Entfernung des Hexachlor-äthans ging das Öl größtenteils bei 83—85°/0,05 mm über. Ausbeute 18 g, $n_D^{20} = 1,5668$.

C_5Cl_{10} (414,6)

Ber. C 14,48	H 0,00	Cl 85,52
Gef. » 14,52	» 0,14	» 84,70

Im Kolben blieb ein Rückstand von etwa 2 g Dekachlorbutan. Schmp. nach Reinigung aus Methanol 97°.

Reduktionsversuche mit Al-Spänen in Äther

Die Aufarbeitung der $AlCl_3$ -haltigen Reaktionsflüssigkeit erfolgte durch vorsichtiges Eintropfen in sehr verdünnte Schwefelsäure. Nach Trocknung der Ätherschicht mit Natriumsulfat wurde im Vak. destilliert.

1. Heptachlor-buten: 26,85 g in 75 cm³ abs. Äther gelöst, 0,5 g $AlCl_3$ subl. zugeben und mit 5 g Al-Spänen 7 Stunden am Rückfluß erhitzt. Starke Dunkelfärbung, ohne heftige Reaktion. Die Vak.-Dest. lieferte 17 g Pentachlorbutadien vom Sdp. 102—103°/40 mm. Sdp. 202,5—203,5°/760 mm, $n_D^{20} = 1,5592$.

2. Nonachlor-butan: 12 g in 60 cm³ abs. Äther gelöst, 0,3 g $AlCl_3$ subl. zugelegt und mit 4 g Al-Spänen 20 Stunden am Rückfluß gekocht, nach üblicher Aufarbeitung 5,2 g Pentachlorbutadien vom Sdp. 55—56°/0,1 mm, $n_D^{23} = 1,5551$. Die ganze Menge siedete bei 201—204°/760 mm vollständig über.

3. Oktachlor-buten: 10 g in 50 cm³ abs. Äther gelöst unter Zusatz von 0,3 g $AlCl_3$ subl. mit 3 g Al-Spänen erhitzt. Sobald der Äther siedet, färbt sich die Lösung gelb. Nach 1—2 Stunden ist die Reaktion beendet. Durch Vak.-Dest. wurden 5,7 g Hexachlorbutadien vom Sdp. 59—60°/0,1 mm erhalten. $n_D^{24} = 1,5528$. Sdp. 209—211°/760 mm.

Thermische Zersetzungen

Die Substanzen wurden in einem Destillierkölbchen mit absteigendem, langem Rohr erhitzt, wobei das Thermometer in die Flüssigkeit eintauchte.

1. Dekachlor-butan: 6,4 g. Bei 200—210° destillieren 1,8 g Tetrachloräthylen ab. Sdp. bei nochmaliger Destillation 120°/760 mm, $n_D^{25} = 1,4995$, Literaturwert¹⁸⁾ $n_D^{25} = 1,4993$. Bei 210—220° setzen sich im Kühlrohr 2,6 g rohes (mit Tetrachloräthylen verunreinigtes) Hexachlor-äthan ab. Nach Umkrist. aus Alkohol 1,6 g, Schmp. und Mischschmp. 185—186°.

2. Oktachlor-buten: 7 g. Bei 220—280° gehen unter langsamem Temperaturanstieg 5,45 g Tetrachloräthylen über. Bei nochmaliger Destillation siedete die Flüssigkeit bei 118,5—119,5°/760 mm, $n_D^{25} = 1,4992$.

3. Nonachlor-butan: 7,8 g. Bei 230° spaltet sich rasch HCl ab. Bei allmählichem Thermometeranstieg bis gegen 300° destillieren 6 g Tetrachloräthylen ab. Sdp. bei nochmaliger Destillation 119—120°/760 mm. $n_D^{28} = 1,5007$.

Chlorierung von Hexachlor-cyclopentadien

26,8 g Hexachlor-cyclopentadien wurden 3 Tage lang in der zuvor beschriebenen Weise mit 16 cm³ flüssigem Chlor behandelt. Beim Öffnen erstarrt die Masse kristallin. Aus Methanol erhielt man 23,5 g rein weiße Kristalle vom Schmp. 40,5—41°. Mischschmp. mit Oktachlor-cyclopenten 40—41°.

Das Oktachlor-cyclopenten nimmt selbst kein weiteres Chlor auf. 10 g wurden nach 3-tägiger Einwirkung von 5 cm³ flüssigem Chlor unverändert gefunden.

¹⁸⁾ McMillan und McDonald, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 15, 114 (1943).

Synthese von Homologen des Cystamins

Von *Wilhelm Dirscherl* und *Friedrich Wilhelm Weingarten*

(Aus dem Physiologisch-chemischen Institut [Abtlg. Hachenburg]
der Universität Bonn/Rhein).

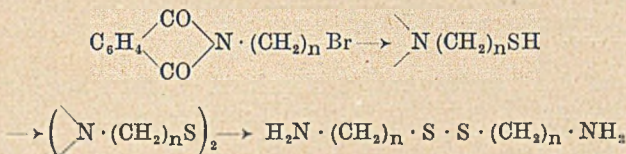
(Eingelaufen am 11. August 1951)

(Mit 1 Figur im Text)

Der 1945 auftretende zeitbedingte Mangel an Insulin ließ das Problem der synthetischen, blutzuckersenkenden Substanzen¹⁾ wieder akut werden. Die vorübergehend in der Behandlung der Zuckerkrankheit angewandten Synthaline A (Dekamethylen-diguanidin) und B (Dodekamethylen-diguanidin) von E. Frank, M. Nothmann und A. Wagner²⁾ haben sich vor allem wegen ihrer leberschädigenden Wirkung als ungeeignet erwiesen. Dabei erscheint die Feststellung von Frank und Mitarbeitern von Interesse, daß die Wirksamkeit in der Reihe der Polymethylen-diguanidine mit steigender Kettenlänge (6, 8 und 10 CH₂-Gruppen) zunimmt.

Bei unserer Absicht, blutzuckersenkende Stoffe ohne toxische Nebenwirkungen aufzufinden, gingen wir vom Cystamin aus, von dem D. Ackermann und H. A. Heinsen³⁾ schwache blutzuckersenkende Wirkung am Hund beschrieben hatten. Wir wollten prüfen, ob die Wirksamkeit des Cystamins durch Verlängerung der Methylenketten gesteigert werden kann.

Cystamin⁴⁾ und das nächst höhere Homologe (Homocystamin⁵⁾ sind von Gabriel aus den Bromalkyl-phthalimid-Verbindungen dargestellt worden, indem nach Ersatz des Halogens durch Sulfhydryl und Oxydation zu den entsprechenden Disulfiden die Phthalylreste abgespalten wurden:



¹⁾ S. A. F. Gnadt, *Pharmazie* **1**, 103 (1946).

²⁾ *Klin. Wschr.* **5**, 2100 (1926); *Naturw.* **15**, 213 (1927); *Klin. Wschr.* **7**, 1996 (1928).

³⁾ *H.* **235**, 115 (1935).

⁴⁾ S. Gabriel, *B.* **22**, 1137 (1889); **24**, 1110, 1122 (1891).

⁵⁾ S. Gabriel und J. Weiner, *B.* **21**, 2671 (1888). — S. Gabriel und W. E. Lauer *B.* **23**, 87 (1890). — M. Lehmann, *B.* **27**, 2172 (1894).

A. Manasse⁶⁾ hat dann das Phthalimido-pentamethylen-bromid auf anderem Wege erhalten, über die Sulfhydrylverbindung in das Disulfid übergeführt, aber die Abspaltung der Phthalylreste nicht beschrieben. Die Synthese des Bis-(ω -amino-amylyl)-disulfids ist erst 1929 von Zoltan Földi⁷⁾ angegeben worden; dabei wurde Benzoylamino-amylochlochlorid mit Natriumdisulfid zum Disulfid umgesetzt und der Benzoylrest abgespalten.

Gegenstand dieser Mitteilung ist die Synthese der noch unbekanntenen Homologen des Cystamins mit $n = 4, 6, 8$ und 10 ; ferner wurde analog das von Földi beschriebene Homologe mit $n = 5$ dargestellt. Bevor wir auf Einzelheiten eingehen, sei erwähnt, daß wir von dem durch Gabriel gewiesenen Weg insofern abgewichen sind, als wir die Brom-polymethylen-phthalimide nicht über die SH-Verbindungen, sondern über die sogenannten Bunte-Salze $R\text{-SSO}_3\text{Na}$, die man nicht zu isolieren braucht, in die Disulfidverbindungen übergeführt haben. Aus diesen haben wir die Phthalylreste abweichend von Gabriel (Salzsäure im Bombenrohr) im Falle des Bis-(phthalimido-tetramethylen)-disulfids mit Eisessig-Bromwasserstoff, bei den höheren Homologen nach dem weiter unten zu besprechenden Verfahren von H. R. Ing und R. H. F. Manske⁸⁾ abgespalten.

Die Darstellung der Polymethylen-dibromide

erfolgte im allgemeinen aus den entsprechenden endständigen Diolen, von denen das Tetra- und Hexa-methylen-glykol verfügbar waren, während Okta- und Dekamethylen-glykol aus Korksäure- bzw. Sebacinsäure-diäthylester nach Bouveault-Blanc in Anlehnung an neuere Vorschriften⁹⁾ gewonnen wurden.

Dabei wurde der Vorbehandlung des Alkohols besondere Sorgfalt gewidmet: er wurde dreimal über Ätzkalk (500 g je Liter) je 6 Stunden gekocht, abdestilliert und anschließend über Natrium und Diäthylphthalat destilliert¹⁰⁾. Unsere Ausbeute lag bei 90%. Die Herstellung der Korksäure erfolgte über das Dinitril, das wir nach der von K. Ziegler und Mitarbeitern¹¹⁾ für höhere Dinitriole gegebenen Vorschrift aus 1,6-Dibrom-hexan mit Kaliumcyanid, Natriumjodid und Kupfersulfat mit einer Ausbeute von 87% erhielten.

Während A. Franke und O. Hankam¹²⁾ die Überführung des Dekamethylenglykols in das Dibromid mit überschüssigem 82-proc.

⁶⁾ B. 35, 1368 (1902).

⁷⁾ B. 62, 1709 (1929).

⁸⁾ Chem. Soc. 1926, 2348.

⁹⁾ G. Macdonald Bennett und A. N. Mosses, Chem. Soc. 1931, 1697.— Organ. Synth. XIV, 20—22.

¹⁰⁾ E. L. Smith, Chem. Soc. 1927, 1288. — Vgl. auch G. Bier, Angew. Chem. 61, 264 (1949).

¹¹⁾ A. 504, 94 (1933); 513, 43 (1934); 528, 114 (1937).

¹²⁾ M. 31, 180 (1910).

Bromwasserstoff im Bombenrohr vornahmen und A. Müller und Mitarbeiter¹³⁾ auf Tetra-, Penta-, Hexa- und Hepta-methylen-glykol gasförmigen Bromwasserstoff einwirken ließen, haben wir es vorgezogen, die Glykole mit Brom und Phosphor umzusetzen. Beim 1,4-Dibrombutan und 1,10-Dibromdekan erreichten wir so eine Ausbeute von 90%, beim Hexan- und Oktanderivat von etwa 75%.

Im Falle des 1,5-Dibrompentans wurde nicht vom Penta-methylen-glykol ausgegangen, das nur umständlich zu gewinnen ist¹⁴⁾, sondern auf die einfachere von Braunsche Methode der Aufspaltung von Benzoylpiperidin mittels Phosphorpentabromids¹⁵⁾ zurückgegriffen.

Die Darstellung des schwer zugänglichen Oktamethylen-dibromids haben wir noch auf anderen Wegen durchgeführt. Brauchbar, wenn auch umständlich, ist das von A. Müller und L. Kindlmann¹⁶⁾ angegebene Verfahren, nach dem Sebacinsäure dem Hofmannschen Abbau unterworfen und das erhaltene Diamin nach v. Braun in das Dibromid umgewandelt wird. Die analog dem Vorgehen Müllers¹⁷⁾ beim 1,6-Dibromhexan über die Grignardverbindung des 1,4-Dibrombutans versuchte Synthese des 1,8-Dibromoctans verlief zwar glatt, aber mit schlechter Ausbeute. Die Übertragung der v. Braunschen Methode der Synthese des Dodecamethylen-dibromids aus 1,6-Dibromhexan¹⁸⁾ auf die Dibromide der Butan- und Pentanreihe gelang nur teilweise: während die Verätherung mit Phenolat und die anschließende Wurtzsche Synthese zu den Diphenyläthern möglich war, konnten wir diese in beiden Fällen mit Bromwasserstoff nicht in die gewünschten Dibromide überführen. Die Methode der Darstellung des 1,8-Dibromoctans aus dem Silbersalz der Sebacinsäure durch Einwirkung von Brom, wie sie A. Lüttringhaus u. D. Schade¹⁹⁾ nach dem Hunsdieckerschen Verfahren²⁰⁾ beschreiben, konnten wir aus Mangel an Silbernitrat zur Zeit der Durchführung dieser Versuche (1946/47) erst später erproben. Sie hat sich sehr gut bewährt, auch zur Darstellung des 1,7-Dibrom-n-heptans aus Azelainsäure.

¹³⁾ A. Müller und A. Sauerwald, M. 48, 521 (1927). — A. Müller und E. Rölz, M. 48, 733 (1927). — A. Müller, M. 49, 29 (1928). — A. Müller und E. Rölz, M. 50, 105 (1928).

¹⁴⁾ A. Müller und E. Rölz, M. 50, 105 (1928).

¹⁵⁾ J. v. Braun, B. 37, 3210 (1904).

¹⁶⁾ B. 74, 416 (1941).

¹⁷⁾ A. Müller und A. F. Schütz, B. 71, 689 (1938).

¹⁸⁾ J. v. Braun und E. Kamp, B. 70, 973 (1937). — J. v. Braun und A. v. Friedrich-Liebenberg, B. 70, 1598 (1937).

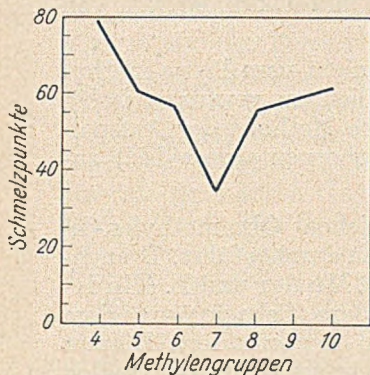
¹⁹⁾ B. 74, 1565 (1941).

²⁰⁾ H. und Cl. Hunsdiecker, B. 75, 291 (1942). — Chem. Z. 1937, I, 2258. F. P. 803941. — E. P. 456565.

Die Phthalimido-polymethylen-bromide

Die von Gabriel⁴⁾5) für die Darstellung des Phthalimido-äthyl- und -propyl-bromids aus Phthalimidkalium und überschüssigem Dibromid gegebene Vorschrift ist bei der Übertragung

auf die höheren Homologen mehr oder weniger variiert worden. Wir haben das 1-Phthalimido-4-brom-n-butan nach P. Rumpf²¹⁾ dargestellt, ebenso das von A. Manasse⁶⁾ auf anderem Wege erhaltene Pentanderivat. Für die Bereitung der Hexan-, Oktan- und Dekanverbindungen hielten wir uns an die von A. Müller und P. Krauss²²⁾ für das Hexan- und Heptan-derivat gegebene Vorschrift. Phthalimido-okta- und -dekamethylenbromid waren z. Z. der Durchführung unserer Versuche noch nicht bekannt, sind aber inzwischen auch von anderer Seite auf dem gleichen Wege erhalten worden²³⁾.



Schmelzpunkte
der Phthalimido-
polymethylenbromide.

Bei der Betrachtung der Schmelzpunkte der Phthalimido-polymethylenbromide (vgl. Abb.) fiel uns der relativ niedrige Schmelzpunkt der Heptamethylenverbindung auf, der von A. Müller und P. Krauss²²⁾ zu 34° angegeben ist. Nachdem wir uns von der Richtigkeit dieser Angabe an einem eigenen Präparat überzeugt hatten, bestimmten wir im Hinblick auf mögliche Assoziationen die noch unbekannteren Molekulargewichte der Bromalkylphthalimide (n = 4, 5, 6, 7, 8, und 10) nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung in Benzol. Wir fanden in allen Fällen den einfachen Molekulargewichten entsprechende Werte*). Nachdem sich in dieser Hinsicht keine Erklärung für die Schmelzpunktanomalie des Heptanderivates ergeben hat, muß man diese wohl auf Besonderheiten der Kristallstruktur zurückführen.

Die Einführung des Schwefels

Die verschiedenen, für die Einführung des Schwefels hier in Betracht kommenden Methoden prüften wir zunächst am Beispiel des 1-Phthalimido-4-brom-n-butans.

Der Umsatz des Bromids mit Kaliumsulfhydrat im Bombenrohr, wie ihn Gabriel⁴⁾5) beim Äthan- und Propan-, Manasse⁶⁾

²¹⁾ Bull. (5) 5, 871 (1938).

²²⁾ M. 61, 219 (1932).

²³⁾ R. C. Elderfield, W. J. Gensler, Th. H. Bombray, F. Brody, L. Wiederhold III und B. Newman, Am. Soc. 68, 1568 (1946).

*) Daten für die im Versuchsteil nicht aufgeführten Verbindungen:

1-Phthalimido-4-brom-n-butan M ber. 282, gef. 299.

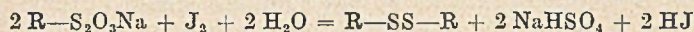
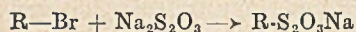
1-Phthalimido-6-brom-n-hexan M ber. 310, gef. 294.

1-Phthalimido-7-brom-n-heptan M ber. 324, gef. 305.

beim Pentanderivat durchgeführt haben, ergab in unserem Falle das entsprechende Mercaptan mit etwa 40-proc. Ausbeute. Beim Arbeiten mit abs. alkoholischer Lösung von Natriumsulphydrat unter Rückfluß²⁴⁾ läßt sich die Ausbeute auf 65% steigern. Nach Reinigung über das Bleimercaptid haben wir das 1-Phthalimido-4-mercapto-n-butan mit 2,4-Dichlorbenzol umgesetzt und einen schön kristallisierenden Thioäther erhalten, der sich zur Identifizierung gut eignet. (Die Schwefelbestimmungen wurden in allen Fällen nach W. Grote und H. Krekeler²⁵⁾ durchgeführt.) Die Oxydation des Mercaptans lieferte das Bis-(ω -phthalimido-butyl)-disulfid vom Schmp. 84–85°.

Versuche, das Phthalimido-brombutan mit Thioharnstoff zur Reaktion zu bringen, um über die Thiuroniumverbindung zum Mercaptan zu gelangen, blieben erfolglos.

Am günstigsten verlief die Reaktion mit Natriumthiosulfat, bei der ein sog. Bunte-Salz entsteht, das in der Lösung mit Jod zum Disulfid oxydiert werden kann.



Diese Reaktion ist in neuerer Zeit von amerikanischen Autoren²⁶⁾ u. a. zur Darstellung von n-Butyl- und n-Heptyl-disulfid verwendet worden.

Nachdem wir am Beispiel des Phthalimido-brombutans den Weg über das Bunte-Salz als den geeignetsten befunden hatten, beschritten wir ihn auch zur Synthese der höheren Homologen ($n = 5, 6, 8, 10$). In allen diesen Fällen erhielten wir die Bis-(ω -phthalimido-alkyl)-disulfide in glatter Reaktion und guter Ausbeute.

Die Homologen des Cystamins wurden aus diesen Verbindungen durch Abspaltung der Phthalylreste erhalten, die beim Butanderivat mit Eisessig-Bromwasserstoff, bei den höheren Homologen über die Hydrazide³⁾ erfolgte.

Wir haben auch versucht, von den Brom-alkyl-amino-hydrobromiden über die Bunte-Salze zu den Cystaminhomologen zu kommen. Während die Bildung der Bunte-Salze in allen Fällen gelang, führte die Oxydation mit Jod nicht zum Ziel. Das dürfte teils dadurch bedingt sein, daß auch die Aminogruppe durch das Oxydationsmittel angegriffen wird, teils dadurch, daß außer den

²⁴⁾ Th. Lennartz, B. 75, 841 (1942).

²⁵⁾ Angew. Chem. 46, 106 (1933).

²⁶⁾ H. E. Westlake jr. u. G. Dougerthy, Am. Soc. 63, 658 (1941). — G. G. Stoner u. G. Dougerthy, ebenda 63, 987 (1941). — H. E. Westlake jr. und G. Dougerthy, ebenda 64, 149 (1942).

Disulfiden noch andere, bisher unbekannte Reaktionsprodukte entstehen. Für die letzte Möglichkeit spricht auch die Feststellung, daß der Übergang der Phthalimido-alkyl-thiosulfate in die entsprechenden Disulfide trotz der geschützten Aminogruppe auch nur mit Ausbeuten von 50–60% verläuft (vgl. auch Westlake²⁶).

Die von uns auf dem beschriebenen Weg dargestellten Cystamin-homologen ($n = 4, 5, 6, 8, 10$) sind als gut kristallisierende Hydrobromide bzw. Hydrochloride charakterisiert worden. Sie sind löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Eisessig und schwer löslich in Äther, Essigester, Aceton, wobei die Löslichkeit mit steigender Kettenlänge ab- und die Oberflächenaktivität zunimmt. Die Kristallisation erfolgt aus Methanol nach Zusatz von Essigester. Die Schmelzpunkte sinken in der homologen Reihe von 248 bis auf 182°. Die freien Basen sind ölig und zeigen starken Amingeruch.

Biologische Wirkungen der Cystaminhomologen

a) *Blutzuckersenkende Wirkung.* Die Bestimmung erfolgte nach K. Freudenberg und W. Dirscherl²⁷) an Kaninchen (3 Tiere je Dosis) meist 2 Stunden nach der subkutanen Injektion, in manchen Fällen auch früher und später. Bis-(ω -amino- n -butyl)-disulfid zeigte in Dosen von 0,1–80 mg je 2 kg Tiergewicht nur vereinzelt schwach blutzuckersenkende Wirkung, das Hexyl-homologe senkte mit 0,1 mg etwa 30%, höhere Dosen bis 20 mg etwa 20%. Vom Octyl-homologen waren 5 mg, vom Decyl-homologen 2,5 mg wirkungslos. Mit Ausnahme des Hexyl-homologen waren die untersuchten Stoffe somit ohne Wirkung.

b) *Blutgerinnungshemmende Wirkung.* Da Cystein die Blutgerinnung *in vitro* zu hemmen vermag²⁸), war es verlockend, auch die Cystaminhomologen in dieser Hinsicht zu prüfen. Herr Dr. Heinz Moll vom hiesigen Physiologischen Institut, der diese Untersuchung durchgeführt hat, wird über die Ergebnisse an anderer Stelle berichten²⁹). Wir verdanken ihm folgende Angaben. Während Bis-(ω -amino- n -butyl)-disulfid mit 5 mg die Blutgerinnung nur geringfügig verzögerte, wirkten 2,5 mg des Hexylderivates deutlich stärker und etwa ebenso wie 75 γ des Octanhomologen. Am aktivsten erwies sich die Dekanverbindung, von der 25 γ bereits schwache Hemmung erzeugten³⁰). Demnach scheint die blutgerinnungshemmende Wirkung der Cystaminhomologen mit steigender Kettenlänge zuzunehmen, was mit dem Anstieg der Oberflächenaktivität zusammenhängen dürfte.

²⁷) H. 175, 1 (1928).

²⁸) J. H. Müller und S. Sturgis, Science 75, 140 (1932). — W.K. Rieben, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, Benno Schwabe und Co., Basel, 1947.

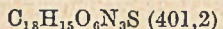
²⁹) Die Arbeit erscheint in Pflügers Archiv.

³⁰) Messung nach U. Ebbelcke u. F. Knüchel, Pflügers Archiv 243, 54 (1940).

Beschreibung der Versuche

I. Bis-(ω -amino-butyl)-disulfid

1. *1-Phthalimido-4-mercapto-n-butan*. In einem mit Rückflußkühler versehenen 2 l-Rundkolben wird in eine Lösung von 9,8 g Natrium in 1 l trockenem Methanol über CaCl_2 und P_2O_5 getrockneter Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis sie sich gelb färbt. Dann werden 56,4 g (0,2 Mol) 1-Phthalimido-4-brom-n-butan²¹) in Methanol zugegeben und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure schwach angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Extrakt mit Bicarbonat bis zur Neutralität gewaschen. Nach Abdampfen des Chloroforms bleibt ein dickes braunes Öl zurück. 30 g, Ausbeute 63%. Zur weiteren Reinigung löst man das Öl in 100 ccm Methanol und gibt dazu eine Lösung von 50 g Bleiacetat in 100 ccm Methanol, die mit etwas Eisessig geklärt ist. Das ausfallende citronengelbe Bleimercaptid wird abgenußt, mit Äther gewaschen, in heißem Methanol aufgeschlämmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Dann wird vom Bleisulfid abfiltriert, mit Äther nachgewaschen, der Schwefelwasserstoff verjagt und der Alkohol abgedampft. Das hellgelbe, ölige Mercaptan wird als Thioäther, wie folgt, identifiziert. Zur Lösung von 2,35 g des Mercaptans in Methanol werden 0,4 g NaOH in 3 ccm Wasser und 2 g 2,4-Dinitro-chlorbenzol hinzugegeben. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad wird heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich goldgelbe Kristalle vom Schmp. 124° ab. 2,5 g, Ausbeute 62%.



Ber. S 7,98

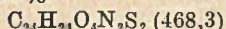
Gef. » 8,10

2. Bis-(ω -phthalimido-n-butyl)-disulfid

a) Oxydation des Mercaptans mit Jod

4,7 g Mercaptan werden in siedendem Methanol mit pulverisiertem Jod (2,5 g) portionsweise bis zum Auftreten einer schwachen Braunfärbung versetzt. Das überschüssige Jod wird mit Natriumbisulfid entfärbt. Das sich bildende Disulfid fällt zunächst ölig aus und erstarrt dann zu einer weißen Kristallmasse.

Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt die Substanz bei 85° . 4 g, Ausbeute 85%.



Ber. S 13,68

Gef. » 13,70

b) Über das Bunte-Salz mit anschließender Jodoxydation.

56 g 1-Phthalimido-4-brom-n-butan werden mit 49 g Natriumthiosulfat in 400 ccm wäßrigem Methanol (1:1) solange am Rückflußkühler erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist (1—2 Stunden). Die Lösung des Bunte-Salzes wird in der Siedehitze mit Jod (20 g) anteilweise oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) und ergibt 45 g Disulfid vom Schmp. 85° . Ausbeute 96%.

3. Bis-(ω -amino-n-butyl)-disulfid-dihydrobromid bzw. -dihydrochlorid

a) Spaltung des Bis-(ω -phthalimido-n-butyl)-disulfid mit Eisessig-HBr.

17,3 g des Disulfids werden mit 22 ccm Eisessig und ebensoviel Bromwasserstoffsäure (48-proc.) etwa 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht, bis sich das auf der Flüssigkeit schwimmende Öl vollständig gelöst hat. Beim Verdünnen der erkalteten Lösung mit Wasser scheidet sich Phthalsäure in Form weißer Blättchen ab (10 g). Das Filtrat wird auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft und der braune Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, wobei etwas

Phthalsäure ungelöst bleibt. Nach nochmaligem Eindampfen zur Trockne wird mit abs. Äthanol aufgenommen und das Amino-butyl-disulfid-dihydrobromid mit abs. Äther als weißes Pulver gefällt. Nach wiederholter Umkristallisation aus Alkohol-Äther Schmp. 240°. 11,3 g, Ausbeute 82%.

$C_8H_{22}N_2S_2Br_2$ (370,1)	Ber. C 25,94	H 5,99	N 7,55	S 17,35
	Gef. » 26,09	» 6,01	» 7,40	» 17,00

b) Spaltung des Disulfids mit Hydrazin

4,7 g des Disulfids und 1,2 g Hydrazinhydrat werden in 50 ccm abs. Äthanol auf dem Ölbad langsam zum Sieden erhitzt, wobei das schmelzende Disulfid rasch in Lösung geht. Nach etwa 10 min beginnt sich das gebildete Hydrazid als weiße Kristallmasse abzuscheiden, die allmählich den ganzen Kolben erfüllt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf 120° erhitzt. Danach wird der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand mit gleichen Teilen Wasser und konz. Salzsäure versetzt. Nach halbstündigem Kochen am Rückflußkühler wird abgekühlt und vom Phthalylhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird nach Entfärbung mit Kohle i. V. zur Trockne gedampft. Wiederholte Umkristallisation aus abs. Alkohol-Äther bzw. Alkohol-Essigester liefert das weiße Dihydrochlorid des Bis-(ω -amino-n-butyl)-disulfids. Schmp. 248°. 2 g, Ausbeute 54%.

$C_8H_{22}N_2S_2Cl_2$ (281,3)	Ber. C 34,16	H 7,88	N 9,96	S 22,84
	Gef. » 34,10	» 8,00	» 9,67	» 22,90

II. Bis-(ω -amino-n-amy)-disulfid

1. *1-Phthalimido-5-brom-n-pentan*. Darstellung aus 1,5-Dibrom-n-pentan¹⁵⁾ und Phthalimidkalium nach der Gabrielschen Methode⁴⁾⁵⁾. Nach Umkristallisation abwechselnd aus Methanol und Ligroin Schmp. 61°. Das von Manasse⁶⁾ auf anderem Weg hergestellte Produkt schmilzt bei 58°.

$C_{15}H_{14}O_2NBr$ (296,0)	Ber. N 4,70	Molg. 296
	Gef. » 4,60	» 255

2. *Bis-(ω -phthalimido-n-amy)-disulfid*. 9 g der vorstehenden Verbindung werden mit 7,5 g Natriumthiosulfat wie unter I, 2b umgesetzt und aufgearbeitet mit dem Unterschied, daß vor der Jodzugabe 15 ccm Äthanol zugegeben werden und die Umkristallisation unter Zusatz von A-Kohle erfolgt. Schmp. 61°. 3,6 g, Ausbeute 48%.

$C_{26}H_{28}O_4N_2S_2$ (496,3)	Ber. S 12,94	Gef. S 13,50
---------------------------------	--------------	--------------

3. *Bis-(ω -amino-n-amy)-disulfid-dihydrochlorid*

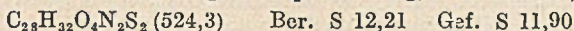
1,7 g des vorstehend beschriebenen Disulfids werden mit 0,35 g Hydrazinhydrat in 15 ccm abs. Äthanol umgesetzt, wie unter I, 3b beschrieben. Da, besonders bei den noch zu beschreibenden höheren Homologen, die Wasserlöslichkeit abnimmt, haben wir nach dem Kochen mit Salzsäure i. V. zur Trockene eingedampft und den Rückstand mit kaltem abs. Äthanol gut durchgeschüttelt, wobei das Phthalylhydrazid ungelöst bleibt. Nach Behandlung mit A-Kohle wird die alk. Lösung mit Äther bzw. Essigester (abwechselnd) allmählich versetzt, wobei das weiße Dihydrochlorid des Disulfids erhalten wird. Schmp. 230°. 0,7 g, Ausbeute 66,6%.

$C_{10}H_{26}N_2S_2Cl_2$ (309,4)	Ber. C 38,83	H 8,88	N 9,06	S 20,77
	Gef. » 35,91; 35,70	» 8,94; 8,47	» 9,68	» 21,34

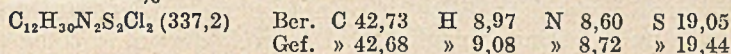
Wiederholte Analysen ergaben stets zu niedrige C-Werte.

III. Bis-(ω -amino-*n*-hexyl)-disulfid1. Bis-(ω -phthalimido-*n*-hexyl)-disulfid

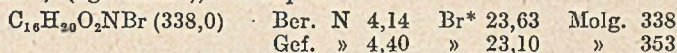
62 g 1-Phthalimido-6-brom-*n*-hexan²²) werden mit 48 g Natriumthiosulfat wie unter I, 2b umgesetzt und aufgearbeitet. Die Kristallisation des ölig anfallenden Disulfids erfolgt hier wie bei den höheren Homologen nicht mehr spontan, aber nach Eiskühlung. Schmp. 58°. 30 g, Ausbeute 57%.

2. Bis-(ω -amino-*n*-hexyl)-disulfid-dihydrochlorid

5,2 g des eben beschriebenen Disulfids werden mit 1,0 g Hydrazinhydrat umgesetzt. Einzelheiten vgl. I, 3b und II, 3. Das Disulfid schmilzt bei 235°. 2,9 g, Ausbeute 87%.

IV. Bis-(ω -amino-*n*-octyl)-disulfid

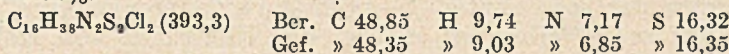
1. 1-Phthalimido-8-brom-*n*-octan. Darstellung aus 1,8-Dibrom-*n*-octan (s. S. 133) und Phthalimidkalium in Anlehnung an die Vorschrift von Müller und Krauss²²) (vgl. auch²³). Schmp. 49°.



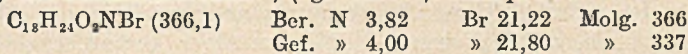
2. Bis-(ω -phthalimido-*n*-octyl)-disulfid. Ein Ansatz aus 5,1 g 1-Phthalimido-8-brom-*n*-octan und 3,75 g Natriumthiosulfat wird wie unter I, 2b unter Berücksichtigung der unter II,2 und III,1 angegebenen Änderungen behandelt. Schmp. 47°. 2,7 g, Ausbeute 62%.



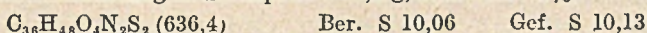
3. Bis-(ω -amino-*n*-octyl)-disulfid-dihydrochlorid. 1,75 g des oben beschriebenen Disulfids werden mit 0,30 g Hydrazinhydrat umgesetzt. Schmp. 215°. 0,6 g, Ausbeute 51%.

V. Bis-(ω -amino-*n*-decyl)-disulfid

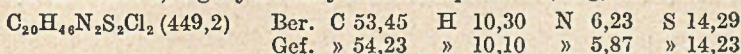
1. 1-Phthalimido-10-brom-*n*-decan. Darstellung aus 1,10-Dibrom-*n*-decan (s. S. 133) und Phthalimidkalium²²) (vgl. auch²³). Schmp. 56°.



2. Bis-(ω -phthalimido-*n*-decyl)-disulfid. Darstellung aus 18,3 g 1-Phthalimido-10-brom-*n*-decan und 12,40 g Natriumthiosulfat nach der unter I, 2b angegebenen Vorschrift unter Berücksichtigung der unter II,2 und III,1 beschriebenen Änderungen. Schmp. 49°. 10,3 g, Ausbeute 64%.



3. Bis-(ω -amino-*n*-decyl)-disulfid-dihydrochlorid. Umsatz von 6,36 g des obigen Disulfids mit 1,06 g Hydrazinhydrat. Schmp. 180°. 2,20 g, Ausbeute 49%.



*) Bestimmung nach H. Hundsdiecker, B. 76, 264 (1943).

Die Synthese der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 und über eine neue Cystin-Synthese

Von Hans Behringer und Paul Zillikens

(Aus dem chemischen Universitätslaboratorium München)
(Eingegangen am 26. September 1951)

α -Halogen- β -acylmercapto-propionsäuren sind leicht durch Anlagerung von Thiosäuren an α -Halogen-acrylsäuren zu erhalten. Austausch des Halogenatoms gegen die Aminogruppe und anschließende Verseifung sollte eine einfache und billige Synthese des Cysteins und Cystins ermöglichen. Unsere früheren, in solcher Absicht unternommenen Versuche¹⁾ sind erfolglos gewesen. Die zur Wahl stehenden bekannten Verfahren gestatten es nicht, das zwar sehr bewegliche Halogen in diesen Verbindungen durch die Aminogruppe, die acylierte und sulfacylierte Aminogruppe oder auch durch den Dialkylamino-Rest zu substituieren, ohne daß nicht zugleich auch mit dem Eintritt des Stickstoffs in das Molekül eine Eliminierung der S-haltigen Gruppe verbunden wäre.

Es ist uns nunmehr auf einem Umwege doch noch gelungen, vom α -Chlor-acrylsäuremethylester ausgehend, die Aminosäure in guter Ausbeute darzustellen dadurch, daß wir den Ersatz des Chloratoms durch die Aminogruppe im Verlauf einer Ringschluß-Reaktion unter Chlorwasserstoffabspaltung bewerkstelligen konnten. Gleichzeitig können wir mit dem zu schildernden Reaktionsverlauf den noch fehlenden, zwingenden Beweis für die Amino-thiazolin-Struktur der sogenannten „ α -Amino- β -rhodanpropionsäure“ von J. Mauthner²⁾ erbringen, die bei der Einwirkung von Kaliumcyanid auf Cystin entsteht und für die soeben A. Schöberl, M. Kawohl und R. Hamm³⁾ auf Grund ihres chemischen Verhaltens eine solche heterocyclische Formulierung vorgeschlagen haben. Da diese als 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 (VII) zu benennende Säure bislang immer nur aus natürlichem Cystin erhalten wurde, eröffnet unser Verfahren einen neuen, ergiebigen Weg für die Synthese dieser Säure und — soweit wir aus unseren seitherigen Versuchen schließen können — auch für deren N-Alkylamino- und 5-Alkyl-Derivate.

Zunächst haben wir uns eingehender mit den Umsetzungen von Thioharnstoff mit α , β -ungesättigten Carbonsäuren beschäftigt. Wie H. Erlennmeyer und F. Heitz⁴⁾ am Beispiel der Zimtsäure

¹⁾ E. Fackler, Diplomarbeit, München 1946; vgl. H. Behringer, Ber. 81, 326 (1948).

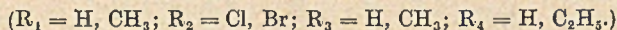
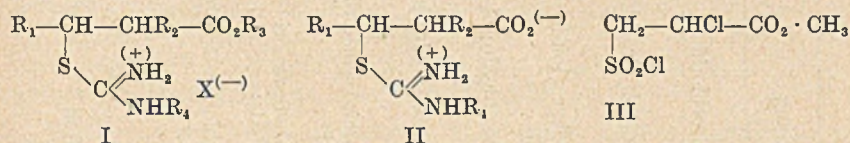
²⁾ H. 78, 28 (1912).

³⁾ Ber. 84, 571 (1951).

⁴⁾ Helv. 25, 832 (1942).

und der Methyl-atropasäure gefunden haben, kann sich Thioharnstoff einerseits mit der Aminogruppe an die olefinische Doppelbindung α , β -ungesättigter Säuren anlagern, wobei die Carboxylgruppe gleichzeitig mit der zweiten Aminogruppe unter Bildung von Mercapto-dihydropyrimidin-Derivaten in Reaktion tritt. Andererseits fand R. Andreasch⁵⁾ schon vor langer Zeit, daß die Addition von Thioharnstoff an ungesättigte Dicarbonsäuren, wie Fumarsäure oder Citraconsäure, aus der Isoform, mit Schwefel als Brückenglied, erfolgt; unter weiterer Beteiligung der diesem benachbarten Carboxylgruppe erhält man bei dieser Reaktion schließlich 2-Imido-thiazolidon-4-essigsäuren-5. Die Anlagerung von Thioharnstoff an α , β -ungesättigte Monocarbonsäuren war Andreasch jedoch nicht gelungen*).

Wir haben nun festgestellt, daß mit den mineralischen Salzen des Thioharnstoffs und auch des N-Aethylthioharnstoffs in dafür geeigneten Lösungsmitteln eine glatte Anlagerung auch an ungesättigte Monocarbonsäuren und deren Ester unter Bildung der entsprechenden Isothiuroniumsalze (I) erfolgt. Acrylsäure und α -Chlor-acrylsäure, nicht aber Crotonsäure und α -Chlor-crotonsäure, lagern auch freien Thioharnstoff an die Kohlenstoff-Doppelbindung an. Die letzteren Additionsprodukte fassen wir als innere carbonsaure Salze des Isothioharnstoffs (II) auf (neutrale Reaktion wäßriger Lösungen, Titration als „Aminosäuren“, wechselseitiger Übergang zwischen den inneren Salzen und den Hydrochloriden):



Wie die in Tab. I zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, sind für die Reaktionsbereitschaft der ungesättigten Säuren und ihrer Ester offensichtlich strukturelle, vielleicht auch sterische Gegebenheiten bestimmend, während keine eindeutige Beziehung zu ihren Dissoziationskonstanten erkennbar ist. α -Brom- β , β -dimethyl-acrylsäure war selbst nicht mit dem chlor- oder bromwasserstoffsäuren Salz des Thioharnstoffs in Reaktion zu bringen.

⁵⁾ Monatsh. 16, 789 (1895); 18, 56 (1897).

*) Auch Acrylnitril ließ sich nicht an Thioharnstoff selbst anlagern. Ch. D. Hurd und L. L. Gershbein, Amer. Chem. Soc. 69, 2328 (1947). Im Addukt aus Acrylnitril und N-Phenylthioharnstoff erfolgt die Verknüpfung über das phenylsubstituierte Stickstoffatom. K. Faber und R. Wegler, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zit. bei O. Bayer, Angew. Chemie 61, 229 (1949).

Tab. I

Anlagerungs-Verbindung	hergestellt	
	aus	und
S-(β -Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ = H)	Thioharnstoff- hydrochlorid	Acrylsäure bzw. Acrylsäuremethylester
S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₃ , R ₄ = H, R ₂ = Cl)	„	α -Chlor-acrylsäure
S-(β -Chlor- β -carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₄ = H, R ₂ = Cl, R ₃ = CH ₃)	„	α -Chlor-acrylsäuremethylester
S-(β -Brom- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₃ , R ₄ = H, R ₂ = Br)	„	α -Brom-acrylsäure
S-(α -Methyl- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ = CH ₃ , R ₂ , R ₃ , R ₄ = H)	„	Crotonsäure
S-(α -Methyl- β -chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ = CH ₃ , R ₂ = Cl, R ₃ , R ₄ = H)	„	α -Chlor-crotonsäure
S-(β -Chlor- γ -oxopropyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₄ = H, R ₂ = Cl, statt -CO ₂ R ₃ : -CHO)	„	α -Chlor-acrolein bzw. α -Chlor-acrolein-diäthylacetal
S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-N-äthyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, R ₁ , R ₃ = H, R ₂ = Cl, R ₄ = C ₂ H ₅)	Äthylthioharn- stoff-hydrochlorid	α -Chlor-acrylsäure
S-(β -Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff (II, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H)	Thioharnstoff	Acrylsäure
S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff (II, R ₁ , R ₄ = H, R ₂ = Cl)	„	α -Chlor-acrylsäure

Während der Eintritt des Schwefels in β -Stellung zur Carboxyl- bzw. Carboxymethyl-Gruppe im Falle der Acrylsäure und ihres Methylsters feststand — Anlagerung von Thioharnstoff-hydrochlorid an die ungesättigten Verbindungen und die Umsetzung von Thioharnstoff mit β -Jodpropionsäure führen nach dem Abstumpfen zum gleichen S-(β -Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff⁶⁾ —, war für das noch unbekannt Additionprodukt aus α -Chloracrylsäure bzw. α -Chloracrylsäure-methylester, das als Zwischenprodukt für eine Cystin-Synthese dienen sollte, wegen des α -ständigen Substituenten und im Hinblick auf die angeführten unterschiedlichen Ergebnisse von Erlenmeyer und Andreasch, die Konstitution noch zu erhärten. Wir führten es in das nach der Methode von B. Johnson und J. M. Sprague⁷⁾ durch Chlorieren des Hydrochlorids (I, $R_1 = H$; $R_2 = Cl$; $R_3 = CH_3$; $R_4 = H$) erhältliche Sulfochlorid (III) über. Diese Sulfohalogenierung von Isothioharnstoffsalzen gelingt hingegen nicht, wenn eine zum Schwefel α -ständige, freie oder veresterte Carboxylgruppe vorhanden ist⁸⁾. Durch Behandeln mit Barytwasser wird III unter Hydrolyse der Sulfochlorid- und der Ester-Gruppierung und gleichzeitiger Chlorwasserstoffabspaltung in das von H. J. Backer⁹⁾ dargestellte Bariumsalz der *cis*- β -Sulfoacrylsäure verwandelt. Letzteres wurde in das saure Anilinsalz übergeführt und mit dem nach der Vorschrift von Backer aus α -Chloracrylsäure und Ammoniumbisulfit hergestellten sauren Anilinsalz der *cis*- β -Sulfoacrylsäure hinsichtlich Kristallform, Analyse und Zersetzungspunkt als identisch befunden. Jedoch erwies sich die Verbindung in beiden Fällen als kristallwasserfrei mit einem Zersetzungspunkt von 148/149° und nicht, wie Backer angibt, mit 1 Mol H₂O kristallisierend und dem Zersetzungspunkt 152 bis 158°.

Läßt man auf das Sulfochlorid (III) Anilin unter guter Kühlung einwirken, so erhält man ein Sulfanilid, in dem die Ester-Gruppierung unverändert vorliegt, das α -ständige Chloratom aber durch den Phenylaminorest ersetzt sein mußte. Es handelt sich hier also um ein Derivat der N-Phenylcysteinsäure. Von III ausgehend sollte sich deshalb auch ein Weg zur Cysteinsäure selbst finden lassen, die bisher nur aus der natürlichen Aminosäure erhalten wurde.

Diese Anlagerung von Thioharnstoffsalzen ist nicht auf α , β -ungesättigte Carbonsäuren und deren Ester beschränkt. Z. B. führt die Umsetzung mit dem gut zugänglichen α -Chloracrolein oder seinem Diäthylacetal zu einem entsprechenden Additionprodukt. Versuche Thiosemicarbazid-hydrochlorid einer analogen Addi-

⁶⁾ R. Andreasch, Monatsh. 6, 832 (1885).

⁷⁾ Amer. Chem. Soc. 58, 1348 (1936); 59, 1837 (1937).

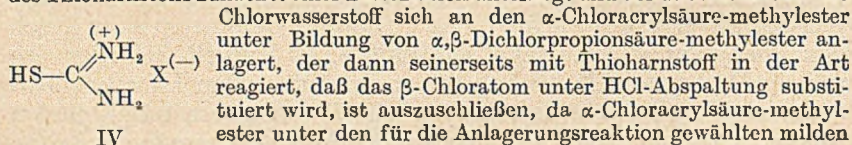
⁸⁾ J. M. Sprague und B. Johnson, Amer. Chem. Soc. 59, 2438 (1937).

⁹⁾ Rec. 54, 200, 523 (1935).

tionsreaktion zu unterwerfen, haben bisher nicht zum Erfolg geführt, während die Umsetzung der freien Halogenacrylsäuren mit Ammoniumdithiocarbaminat zu einem halogenfreien Produkt vom Zersetzungspunkt 190° und der Zusammensetzung $C_4H_4O_2NS_2$ führt, welches isomer mit der von Sir Jan Heilbron und Mitarbeitern¹⁰⁾ dargestellten 2-Mercapto-thiazolincarbonsäure-4 ist. Mit der näheren Untersuchung der beiden genannten Verbindungen und der sich dabei in mancherlei Hinsicht ergebenden Fragen sind wir beschäftigt.

Wir glauben kaum fehlzugehen, wenn wir den Verlauf der neu gefundenen Anlagerungsreaktionen der Salze des Thioharnstoffs den Additionsreaktionen anderer Thiolverbindungen an die Seite stellen. Nach allgemeiner Ansicht formuliert man die Thioharnstoff-Salze als sich von der Isoform ableitend, mit freier Thiol-Gruppe (IV). Diese werden sich daher weitaus leichter als die freien Thioharnstoffe, bei denen die „Isoform“ mit viel weniger Gewicht an der Mesomerie beteiligt ist, somit ohne vorhergehende Prototropie, an die Doppelbindung der α , β -ungesättigten Säuren, Ester und Carbonylverbindungen im Sinne der Formel I anlagern können. Für den Fall der Acrylsäure und der α -Chlor-acrylsäure, die, wie angegeben, in wässriger Lösung auch freien Thioharnstoff addieren, könnte deren Acidität allein schon hinreichend für die SH-Reaktionsform sein, wobei die besonderen Strukturverhältnisse der beiden Säuren den Eintritt der Reaktion begünstigen. Der eigentliche Mechanismus — ob radikalisch oder kryptoionisch — bleibt dabei noch offen.

Für einen derartigen Reaktionsverlauf unter Beteiligung des Thiol-Kations von IV spricht auch die Beobachtung, daß bei der Umsetzung des Esters der α -Chlor-acrylsäure mit freiem Thioharnstoff in einer Nebenreaktion erst Chlorwasserstoff abgespalten wird, der zunächst Thioharnstoff-hydrochlorid bilden kann, dessen Anlagerung an noch vorhandenen α -Chlor-acrylsäureester zu dem in geringer Menge faßbaren Hydrochlorid des S-(β -Chlor- β -carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoffs führt, während bei Anwendung von Thioharnstoff-hydrochlorid das Isothiuronium-Salz nahezu quantitativ entsteht. Die andere Möglichkeit, daß das salzsaure Salz des Thioharnstoffs zunächst einer Dissoziation unterliegt und der dabei freiwerdende

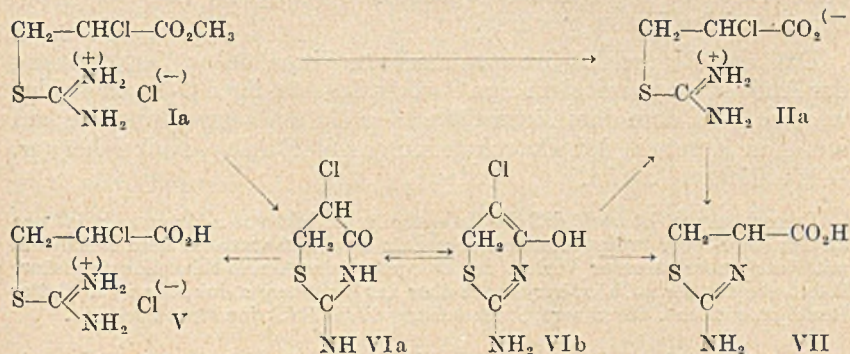


Chlorwasserstoff sich an den α -Chloracrylsäure-methylester unter Bildung von α , β -Dichlorpropionsäure-methylester anlagert, der dann seinerseits mit Thioharnstoff in der Art reagiert, daß das β -Chloratom unter HCl-Abspaltung substituiert wird, ist auszuschließen, da α -Chloracrylsäure-methylester unter den für die Anlagerungsreaktion gewählten milden Bedingungen Chlorwasserstoff ohne vorher verseift zu werden nicht addiert*). Zudem setzt sich α , β -Dibrompropionsäure-äthylester mit freiem Thioharnstoff erst bei erhöhter Temperatur und dann nicht unter Bildung einer dem Anlagerungsprodukt (I, $R_1 = H$; $R_2 = Br$; $R_3 = C_2H_5$; $R_4 = H$; $HX = HBr$) entsprechenden Verbindung oder zu 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4(VII), sondern in anderer, noch nicht geklärter Weise, um.

¹⁰⁾ Chem. Soc. 1948, 1339.

*) α -Chlor-acrylsäure reagiert erst bei 100° im Einschlußrohr mit rauchender Salzsäure unter Bildung von α , β -Dichlorpropionsäure. (Werigo und Melikow, Ber. 10, 1499 (1877); R. Otto und H. Bekurts, Ber. 18, 244 (1895)).

Eine erfolgreiche Durchführung der beabsichtigten Ringschlußreaktion der halogensubstituierten Carboxy- bzw. Carbomethoxyisothiuronium-Salze (I bzw. II) zu Amino-thiazolincarbonsäuren machte wegen der bekanntlich leicht erfolgenden Alkalisplaltung zu Mercaptanen¹¹⁾ vorher ein genaues Studium ihres Verhaltens gegenüber basisch reagierenden Stoffen erforderlich. Es ergab sich zunächst, daß das chlorwasserstoffsäure Salz des Methylresters (Ia) mit heißer, verdünnter Natronlauge mit 68-proc. Ausbeute oder durch Einwirkung von konz. Salzsäure und darauf folgende Behandlung mit Natriumacetat in 96-proc. Ausbeute in das innere Isothiuronium-Salz der Carbonsäure (IIa) umgewandelt werden kann, das auch unmittelbar aus freiem Thioharnstoff und α -Chloracrylsäure entsteht. Werden Lösungen von Ia dagegen mit 1 Mol konz. Natronlauge oder festem Natriumacetat im Überschuß bei gew. Temperatur versetzt, so resultiert, ebenfalls unter Freisetzung von Methylalkohol, eine Substanz, die noch fest gebundenes Chlor enthält und wegen ihrer Aufspaltung mit Salzsäure zum Chlorhydrat (V) einerseits und ihrer Umwandlung in das innere Isothiuronium-Salz (IIa) beim Umkristallisieren aus verd. Essigsäure andererseits als das noch nicht bekannte 2-Amino-4-oxy-5-chlorthiazin (VIa \rightleftharpoons VIb) angesprochen werden muß. Auch die nicht halogensubstituierten 4-Oxo-2-alkylimino-tetrahydro-1.3-thiazine erleiden nach Langlet¹²⁾ diese leichte hydrolytische Ringaufspaltung und haben wie jenes nur schwach basische Eigenschaften.



Der erwähnte Übergang eines Isothiuroniumsalzes in ein Thiazinderivat ließ sich ferner auch am Anlagerungsprodukt von N-Aethyl-thioharnstoff-hydrochlorid an α -Chloracrylsäuremethyl-ester durch Behandeln mit verdünntem Ammoniak bewerkstelligen;

¹¹⁾ Vgl. hier R. Andreasch, Ber. 12, 1385 (1879) und ⁶⁾.

¹²⁾ Beilstein, 4. Aufl., Bd. 27, 247.

es entsteht das VI entsprechende 2-N-Aethylamino-4-oxy-5-chlor-1.3-thiazin, dessen halogenfreie Stammkörper von Langlet¹²⁾ aus β -Jodpropionsäure und N-Alkylthioharnstoffen mit Essigsäureanhydrid dargestellt wurden*).

Ein Ersatz des Chloratoms durch die Aminogruppe in den genannten Thiazin-Abkömmlingen ist uns bislang noch nicht geglückt.

Während diese Cyclisierung zum hydrierten Thiazinsystem bisher nur bei den veresterten Derivaten des Isothioharnstoffs beobachtet wurde, gelang der geplante Ringschluß zum Thiazolin sowohl ausgehend vom Chlorhydrat des Isothiuronium-esters (Ia), wie vom inneren Salz des Isothioharnstoffs (IIa). Wird Ia mit Alkaliacetat in der Hitze behandelt, so entsteht — wohl über die Stufe des Thiazins und des daraus hydrolytisch sich bildenden inneren Salzes — die 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 (VII), also unter gleichzeitiger Verseifung der Estergruppierung, in 30-proc. Ausbeute neben anderen Produkten. In 70-proc. Ausbeute entsteht VII, wenn man zur heißen, wässrigen Suspension von IIa verd. Natronlauge, verd. Ammoniak, am besten Natriumbicarbonat langsam zusetzt.

Für die präparative Darstellung der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 ist die Isolierung der genannten Zwischenprodukte nicht erforderlich. Im Versuchsteil geben wir eine Vorschrift an, nach der man sie, ausgehend von α -Chlor-acrylsäureester und Thioharnstoff, ohne Wechsel des Reaktionsgefäßes in 68,5-proc. Ausbeute, bezogen auf den Ester, gewinnt.

Daß der Ringschluß im gewünschten Sinne unter Verknüpfung der Aminogruppe mit dem zum Carboxyl α -ständigen C-Atom erfolgt war, ging bei dem damaligen Stand der Untersuchung überzeugend aus dem Ergebnis der Entschwefelung mit Raney-Nickel hervor. Wir erhielten Alanin.

Bemerkenswert ist noch, daß das Anlagerungsprodukt von α -Bromacrylsäure an das chlor- oder bromwasserstoffsäure Salz des Thioharnstoffs beim Behandeln mit Natriumacetat unter Verlust des Halogens keine Amino-thiazolincarbonsäure liefert, die aus der α -Chlor-acrylsäure über das Zwischenprodukt IIa in so glatter Reaktion entsteht. Die nähere Untersuchung dieser Reaktion steht noch aus.

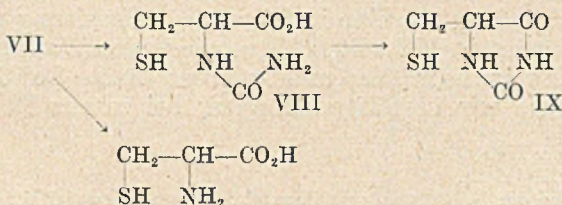
Unsere synthetische 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4, welche mit 3 Mol Kristallwasser kristallisiert, liegt konfiguratív als Racemform vor. Wir haben sie mit aus Haar-Cystin nach den Angaben von A. Schöberl und R. Hamm¹³⁾ hergestellter „ α -Amino- β -rhodanpropionsäure“ verglichen. Eine Kristallwasser-Bestimmung ergab

*) Bezüglich der Substituenten-Stellung an den Stickstoffatomen schließen wir uns vorläufig Langlet an.

¹³⁾ Ber. 81, 210 (1948).

auch für letztere 3 Mol, wie dies auch für die synthetische nach der Methode von K. Fischer¹⁴⁾ gefunden wurde, während Mauthner und Schöberl nur 1 Mol angeben. Jedoch verliert die 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 2 Mol Kristallwasser ziemlich leicht, das letzte nach Mauthner²⁾ erst bei 100° i. V.. Wasserfrei ist sie, wie wir feststellen können, jedoch außerordentlich hygroskopisch, so daß von der Analyse der wasserfreien Substanz abgesehen wurde. Im übrigen können wir die Beobachtungen Mauthners und Schöberls hinsichtlich der Polymorphie und der chemischen Eigenschaften der Amino-thiazolincarbonsäure bestätigen, insbesondere ihr Verhalten bei der Aminostickstoff-Bestimmung nach van Slyke, bei der auch wir zu hohe Werte fanden. Die elektrometrische Titration des basischen Stickstoffs mit Überchlorsäure ergibt jedoch Übereinstimmung mit dem berechneten Wert. Ferner gelang es uns auch ein Acetyl-Derivat der 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4, sowohl mit Essigsäureanhydrid wie mit Acetylchlorid zu erhalten.

Als wir im Verlauf dieser Arbeit die Identität der „Rhodanaminopropionsäure“ mit der auf dem angegebenen Wege erhaltenen 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 erkannt hatten, erschien uns zunächst ihre Überführung in Cystein bzw. Cystin als aussichtslos. Aus den Arbeiten S. Gabriels¹⁵⁾ war bekannt, daß das Amino-thiazolin-Ringsystem sich gegen Säureeinwirkung außerordentlich resistent verhält; insbesondere trifft dies für die „Rhodanaminopropionsäure“ zu¹³⁾. Beim Versuch, den heterocyclischen Ring dieser Säure mit starkem Alkali aufzuspalten, wird der schwefelhaltige Ring zwar geöffnet, wobei intermediär wohl die entsprechende Ureidosäure (VIII) entsteht¹³⁾, bei anschließender Säurezersetzung erfolgt aber ein neuer Ringschluß zum Cystein-hydantoin (IX), das seinerseits bisher noch nicht hydrolytisch zur Aminosäure verseift werden konnte. Nachdem auch unsere dahingehenden Versuche, selbst unter extremen Bedingungen, fehlgeschlagen waren, richteten sich unsere Bemühungen darauf, die Aminogruppe

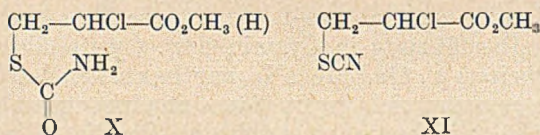


¹⁴⁾ Angew. Chemie 48, 394 (1935).

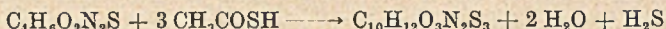
¹⁵⁾ Z. B. Ber. 22, 1139 (1889); 28, 2936 (1895).

in der Thiazolin-carbonsäure bzw. ihrer Vorstufen durch Sauerstoff oder Schwefel zu ersetzen, da nach Arbeiten von Heilbron und Mitarbeitern^{16,10)} die entsprechenden Thiazolidone und Mercapto-thiazolin-carbonsäuren leicht hydrolytisch zu den zugehörigen α -Amino- β -mercapto-carbonsäuren aufgespalten werden können.

In dieser Absicht wurde zuerst versucht, die Isothiuronium-Verbindungen (Ia bzw. IIa) mit Hydroperoxyd nach der von Th. Lennartz¹⁷⁾ angegebenen Methode zu desaminieren, wobei sich jedoch die zugehörigen Thiocarbamate (X) nicht erhalten ließen. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure in essigsaurer Lösung auf I, sowie auf die 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 erhielten wir aus dem Isothioharnstoff-Derivat eine Verbindung, bei welcher es sich nicht um den gewünschten Thiocarbaminsäure-S-ester (X), ihrer Zusammensetzung nach vielmehr um den Methyl-ester der α -Chlor- β -rhodan-propionsäure (XI) handelt, während im Falle der Amino-thiazolin-carbonsäure neben Ausgangsmaterial kein identifizierbares Reaktionsprodukt zu fassen war.



In diesem Zusammenhang war es weiter nicht ausgeschlossen, daß mit Hilfe von Thioessigsäure ein Austausch der Imidogruppe in VII gegen doppelt gebundenen Schwefel hätte gelingen können*). Jedoch handelt es sich dabei um eine verwickeltere Reaktionsfolge, die nach der Bruttogleichung



verläuft. Ihre Aufklärung und die Prüfung des Verhaltens anderer Verbindungen der Thiazolin-Reihe und verwandter Heterocyclen gegenüber Thiosäuren möchten wir uns vorbehalten**).

Schließlich gelang uns eine hydrierende Aufspaltung des heterocyclischen Ringes in VII mit Hilfe naszierenden Wasserstoffs, und zwar in alkalischem Medium, während nach Schöberl und Hamm¹³⁾, wie wir bestätigen können, bei saurer Reaktion die

¹⁶⁾ Chem. Soc. 1948, 1062.

¹⁷⁾ Ber. 75, 839 (1942).

*) Vgl. hierzu den Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel bei Thiazolonen, H. Behringer und H. W. Stein, Ber. 82, 200 (1949).

**) Vgl. auch die Vorstellungen von W. N. Aldridge, Biochem. J. 43, 271 (1951) über die Umsetzung von am Ringstickstoff acylierten Abkömmlingen von Amino-thiazolincarbonsäuren mit Thiolverbindungen.

Hydrogenolyse des Aminothiazolinringes nicht gelingt. So erhielten wir bei der Reduktion von VII mit Natriumamalgam in wässriger Lösung unter Methylaminbildung Cystein, das über sein HgCl_2 -Addukt, nach Zerlegen mit Schwefelwasserstoff und Oxydation in üblicher Weise, als Cystin isoliert wurde (Ausbeute 62,5 Proc. d. Th.). Um das Natriumamalgam zu umgehen, haben wir die Reduktion der 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 endlich auf elektrolytischem Wege durchgeführt, wobei die alkalische Reaktion im Kathodenraum durch geeignete Wahl des Anolyten von sich aus gegeben ist. Die dabei bisher erreichten Ausbeuten von rund 70 Proc. d. Th. an Cystin lassen sich durch systematische Versuche zweifellos noch erhöhen.

Für die kostenlose Ausführung eines großen Teiles der Analysen haben wir den Chemischen Werken der Gewerkschaft Rheinpreußen, insbesondere dem Leiter der dortigen Analytischen Abteilung, Herrn Dr. Heinrich Schmitz, sehr zu danken. Herr Hans Geyer in unserem Mikroanalytischen Laboratorium hat die Arbeit durch mehrere Mikroanalysen unterstützt.

Beschreibung der Versuche

Das für die Anlagerungsreaktionen benötigte Thioharnstoff- bzw. N-Äthylthioharnstoff-hydrochlorid wird entweder nach H. P. Stevens¹⁸⁾ durch Auflösen des Thioharnstoffs (TH) in warmer, konzentrierter Salzsäure und anschließendem Abddestillieren des Überschusses i. V. oder nach A. Hantzsch¹⁹⁾ durch Sättigen der alkohol. Lösung des TH mit Chlorwasserstoff dargestellt. Im ersteren Falle wird das im Kolben zurückbleibende TH-HCl mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel aufgenommen, im zweiten Falle stört der überschüssige Chlorwasserstoff die Reaktion nicht.

S-(β -Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (I, $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H}$)

3,8 g TH als TH-HCl werden in Alkohol oder Eisessig mit 3,6 g Acrylsäure bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach kurzer Zeit Abscheidung einer farblosen Substanz, die aus Eisessig umkristallisiert den Schmp. 145° zeigt. Ausb. 96,5 Proc. d. Th.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{SCl}$ (184,63)	Ber. C 26,02	H 4,91	N 15,17	S 17,36	Cl 19,20
	Gef. » 26,45	» 4,80	» 15,62	» 17,25	» 19,14

Die Umsetzung von TH-HCl mit Acrylsäuremethylester führt unter Verseifung zum gleichen Produkt.

¹⁸⁾ Chem. Soc. 1902, 79.

¹⁹⁾ A. 296, 94 (1897).

S-(β -Brom- β -carboxy- α thyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R₁, R₃, R₄ = H, R₂ = Br)

4 g α -Brom-acrylsäure mit 2 g TH als Hydrochlorid in Eisessig einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, der Überschuß des Lsm. i. V. abgedampft und der hinterbleibende, zähe Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Die analysenreine Substanz zersetzt sich bei 145°.

C ₄ H ₈ O ₂ N ₂ SBrCl (263,53)	Ber. C 18,22	H 3,05	S 12,16	Halogen 43,77
	Gef. » 18,57	» 3,05	» 12,38	» 43,89

S-(β -Chlor- β -carboxy- α thyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R₁, R₃, R₄ = H, R₂ = Cl)

2,3 g TH als Hydrochlorid mit 3,2 g α -Chlor-acrylsäure wie vorher umgesetzt. Die Reaktion verläuft quantitativ. Das entstandene Hydrochlorid wurde nicht als solches analysiert, sondern in Wasser gelöst, mit Natriumacetat abgestumpft, wobei das innere Salz (II, R₁, R₄ = H, R₂ = Cl) in 80- bis 90-proc. Ausbeute erhalten wird. Aus Wasser Zersp. 161/163°.

C ₄ H ₇ O ₂ N ₂ SCl (182,61)	Ber. C 26,30	H 3,86	N 15,34	S 17,55	Cl 19,41
	Gef. » 26,58	» 3,80	» 15,30	» 17,87	» 19,28

S-(β -Chlor- β -carboxy- α thyl)-*N*- α thyl-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R₁, R₃ = H, R₂ = Cl, R₄ = C₂H₅)

Aus 4,2 g *N*- α thyl-thioharnstoff als Chlorhydrat in Alkohol und 4,2 g α -Chlor-acrylsäure wie oben. Rohausbeute 95% d. Th. Nach Umfällen aus Eisessig/Essigester farblose Kristalle vom Zersp. 115°.

C ₆ H ₁₂ O ₂ N ₂ SCl ₂ (247,13)	Ber. C 29,16	H 4,89	N 11,33		
	Gef. » 29,38	» 5,00	» 11,59		

S-(β -Chlor- β -carboxymethoxy- α thyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, R₁, R₄ = H, R₂ = Cl, R₃ = CH₃)

Aus 7,6 g TH als Hydrochlorid in Alkohol und 12 g α -Chlor-acrylsäuremethyl-ester wie vorher. Ausbeute 85 Proc. Nach Umkristallisieren aus Eisessig farblose Kristalle vom Zersp. 178/180°.

C ₅ H ₁₀ O ₂ N ₂ SCl ₂ (233,11)	Ber. C 25,76	H 4,32	N 12,02	S 13,75	Cl 30,42
	Gef. » 26,04	» 4,37	» 11,86	» 13,73	» 30,75
	Ber. OCH ₃ 13,3				
	Gef. » 13,3				

S-(α -Methyl- β -carboxy- α thyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R₁ = CH₃, R₂, R₃, R₄ = H)

Wie vorher aus 3,5 g TH als Chlorhydrat und 4 g Crotonsäure in Alkohol mit 85-proc. Ausb. Das Reaktionsprodukt wurde zur Analyse in das innere Salz (II) durch Abstopfen der wässrigen Lösung mit 80-proc. Ausbeute übergeführt. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 167°.

C ₅ H ₁₀ O ₂ N ₂ S (162,2)	Ber. C 37,02	H 6,21	S 19,76		
	Gef. » 36,78	» 6,12	» 19,43		

S-(α -Methyl- β -chlor- β -carboxy- α thyl)-isothioharnstoff(-hydrochlorid)
(I, R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃, R₄ = H)

12 g α -Chlor-crotonsäure werden mit 8 g TH als Chlorhydrat in Eisessig 3 bis 4 Tage auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdampfen des Lsm. i. V. wird die

honigartige Masse mit Äther angerieben, wobei nicht umgesetzte α -Chlor-croton-säure zurückerhalten wird. Auch hier wurde das gebildete Hydrochlorid in wäßriger Lösung mit Natriumazetat in das innere Salz (II) verwandelt. Ausbeute 55 Procent d. Th. Aus Wasser farblose Kristalle vom Zersp. 164°.

$C_4H_5O_2N_2S$ (196,64)	Ber. C 30,53	H 4,61	N 14,24	S 16,30	Cl 18,03
	Gef. » 30,41	» 4,83	» 14,24	» 16,26	» 17,58

Bei der Titration mit Formaldehyd nach Soerensen (n/5-NaOH) werden 2 Äquivalente verbraucht, wobei neben der Absättigung der Carboxylgruppe noch HCl abgespalten wird, wie eine anschließende Halogenbestimmung nach Volhard zeigt:

Ber. Äquivalentgew.	98,32	Ber. Cl	18,03
Gef. »	» 103,5	Gef. »	» 19,50

S-(β -Chlor- γ -oxopropyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid
(I, $R_1, R_4 = H, R_2 = Cl$, statt $-CO_2R_3: -CHO$)

Aus 1,6 g TH als Hydrochlorid und 3,2 g α -Chlor-acrolein-diäthylacetal (aus α -Chloracrolein²⁰) mit Diäthylsulfid erhalten) in Alkohol unter guter Kühlung wie oben in 85-proc. Ausbeute. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Zersp. 140°.

Bei Anwendung des freien Aldehyds an Stelle des Acetals wird die gleiche Substanz erhalten. Bisher gelang es noch nicht, die Carbonyl-Funktion mit Semicarbazid, Hydroxylamin, Phenyl-hydrazin oder 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nachzuweisen.

$C_4H_5ON_2S$ (203,08)	Ber. C 23,65	H 3,97	N 13,79	S 15,78	Cl 34,92
	Gef. » 23,73	» 3,73	» 13,72	» 16,37	» 35,19

S-(β -Carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, $R_1, R_2, R_4 = H$)

2,4 g Acrylsäure werden mit 2,5 g TH in Dioxan, Alkohol, Eisessig oder Wasser kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit Abscheidung farbloser Kristalle vom Zersp. 170/172°. Die Umsetzung verläuft quantitativ.

Diese Substanz gibt mit der nach Andreasch⁹⁾ hergestellten Vergleichssubstanz bei der Mischprobe keine Depression. Zur Analyse wurde bei 100° i. V. getrocknet.

$C_4H_5O_2N_2S$ (148,17)	Ber. C 32,42	H 5,43	N 18,91	S 21,63
	Gef. » 32,60	» 5,47	» 18,61	» 21,75

S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff
(II, $R_1, R_4 = H, R_2 = Cl$)

Aus 2,1 g α -Chlor-acrylsäure und 1,6 g TH in Dioxan, Alkohol, Eisessig oder Wasser wie oben. Farblose Kristalle aus Wasser vom Zersp. 158/161°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

Versuche, TH an Acrylsäuremethylester anzulagern, lieferten quantitativ TH zurück. Wird dagegen TH mit α -Chlor-acrylsäuremethylester im Molverhältnis 1:1 oder 1:2 in alkoholischer Lösung unter gleichen Bedingungen wie oben umgesetzt, so resultiert neben einem nicht näher untersuchten, gelben, hochschmelzenden Reaktionsprodukt *S*-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid, jedoch nur in 10- bzw. 20-proc. Ausbeute.

Bei der Formoltitration des *S*-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoffs nach Soerensen mit n/5-NaOH werden 2 Äquivalente Alkali verbraucht, eines für

²⁰⁾ A. Berlande, Bull. (4) 37, 1385 (1925); H. Schulz und H. Wagner, Angew. Chemie 62, 109 (1950).

die Neutralisation der Carboxylgruppe, das zweite für die Abspaltung des Chloratoms, wie eine im Anschluß an die Formoltitration sofort vorgenommene Halogenbestimmung nach Volhard ergibt:

$C_4H_7O_2N_2SCl$ (182,61)	Ber. Äquivalentgew. 91,3	Cl 19,41
	Gef. » 90,6	» 19,35

2-Chlor-propan-carbonsäure-1-methylester-sulfosäure-3-chlorid (III)

50 g des Isothioharnstoff-hydrochlorids (I, $R_1, R_4 = H$, $R_2 = Cl$, $R_3 = CH_3$) in 400 ccm Wasser aufgeschlämmt, werden bei 8 bis 10° 6 bis 8 Stunden chloriert. Das entstandene gelbliche Öl wird in Äther aufgenommen und mit 5-proc. Natriumbisulfid-Lösung, Sodalösung und Wasser gewaschen und der Hochvakuum-Destillation unterworfen. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 88—93° 0,01 mm Hg. Ausbeute 57 Proc. d. Th.

$C_4H_6O_2SCl_2$ (221,05)	Ber. Cl 32,08	S 14,50	OCH ₃ 14,04
	Gef. » 31,75	» 14,69	» 13,47

N-Phenyl-cysteinsäure-methylester-sulfanilid

Zu einer Lösung von III in Alkohol wird unter guter Kühlung tropfenweise Anilin gegeben und die ausfallenden farblosen Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 177,5°.

$C_{16}H_{18}O_4N_2S$ (334,37)	Ber. C 57,47	H 5,42	N 8,37	OCH ₃ 9,28
	Gef. » 57,47	» 5,62	» 8,30	» 9,65
	Molgew. (Rast)	326,7		

Bariumsalz der cis-β-Sulfo-acrylsäure

20 g des Sulfochlorids (III) werden mit 60 g Bariumhydroxyd in 800 ccm Wasser unter Rühren eine Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen durch Einleiten von Kohlendioxyd den Überschuß an Bariumhydroxyd entfernen; aus dem Filtrat kristallisiert das Bariumsalz aus. Ausbeute 31 g (91 Proc. d. Th.). Zur Analyse dreimal aus Wasser umkristallisiert.

$C_3H_2O_5SBa \cdot 5 H_2O$ (377,54)	Ber. C 9,54	H 3,20	S 8,49	H ₂ O 23,86	Ba 36,39
	Gef. » 9,66	» 3,60	» 8,82	» 22,51	» 38,50

Das Salz verwittert leicht an der Luft, daher der etwas zu niedrig gefundene Wassergehalt und der zu hohe Ba-Wert.

Saures Anilinsalz der cis-β-Sulfo-acrylsäure

31 g des Barium-sulfacrylats werden mit 8,1 g konz. Schwefelsäure in Wasser zersetzt und nach Filtrieren 7,6 g Anilin zugegeben. Nach dem Entfernen des Wassers i. V. wird die resultierende Salzmasse in der eben notwendigen Menge warmen Wassers gelöst und in eine Kältemischung gebracht. Zuerst kristallisiert eine Fraktion vom Zersp. 260° (neutrales Anilinsalz?), dann das saure Salz in charakteristischen rhombischen Kristallen vom Zersp. 146/148°.

$C_9H_{11}O_3NS$ (245,23)	Ber. C 44,08	H 4,52	N 5,71	S 13,07
	Gef. » 43,97	» 4,60	» 5,48	» 13,10

Zum Vergleich wurde das saure Anilinsalz auch nach Backers Vorschrift⁹⁾ hergestellt, das ebenfalls den Zersp. 146/148° zeigt und bei der Mischprobe keine Depression ergibt.

Gef. C 44,50	H 4,58	N 5,49.
--------------	--------	---------

Beide Präparate wurden im lufttrockenen Zustand erst mehrere Tage nach ihrer Herstellung analysiert. Nur das aus dem Isothioharnstoff-Derivat hergestellte saure Anilinsalz ergab nach dem Trocknen i. V. bei 100° noch einen Wassergehalt von 0,47%, der bei Berechnung der obigen Analyse nicht in Abzug gebracht wurde.

*Umsetzung von α -Chlor- und α -Brom-acrylsäure
mit Ammoniumdithiocarbaminat*

Zu einer wässrigen Lösung von 1,4 g Ammonium-dithiocarbaminat gibt man unter guter Kühlung 1,26 g α -Chloracrylsäure oder die äquivalente Menge α -Bromacrylsäure. Man erhält 1,1 g einer schwach rosa gefärbten Substanz, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser in schönen, farblosen Kristallen vom Zersp. 190/194° erhalten wird.

Für $C_4H_5O_2NS_2$ (163,20)	Ber. C 29,43	H 3,08	N 8,58	S 39,29	
	Gef. » 29,66	» 3,04	» 8,53	» 38,93	
					Äquivalentgew. ($\frac{1}{2}n$ NaOH): 85,5.

S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff

(II, $R_1, R_4 = H, R_2 = Cl$) aus I ($R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3$)

- a) Zu 3 g I in Wasser werden 0,515 g Ätznatron (1 Mol) gegeben und 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisieren 1,6 g des inneren Salzes (II) vom Zersp. 162° aus. Ausbeute 68 Proc. d. Th.
- b) 18,6 g I werden mit 50 cem konz. Salzsäure $\frac{3}{4}$ Stunden unter Rückfluß gekocht, der Salzsäureüberschuß i. V. entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen, hierauf mit Natriumacetat abgestumpft. Man erhält (II) in 96-proc. Ausbeute.

2-Amino-4-oxy-5-chlor-1.3.-thiazin (VIb bzw. VIa)

12 g I ($R_1, R_4 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3$) werden in wässriger Lösung unter Kühlung langsam mit 2,7 g Ätznatron (1 Mol) versetzt. Die ausfallende farblose Substanz wird aus Wasser umkristallisiert. Bei 178° fällt sie zu einer braunen Masse zusammen, die sich bei 220° vollends zersetzt. Ausbeute 95 Proc. d. Th.

Die gleiche Verbindung kann auch durch Zugabe eines Überschusses von Natriumacetat zu der kalten wässrigen Lösung von I mit 80-proc. Ausbeute erhalten werden.

Für $C_4H_5ON_2S_2Cl$ (164,60)	Ber. C 29,15	H 3,06	N 17,02	S 19,47	Cl 21,54
	Gef. » 29,19	» 3,09	» 17,16	» 19,16	» 21,63

S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff

(II, $R_1, R_4 = H, R_2 = Cl$)

Entsteht aus VIb bzw. VIa bei kurzem Kochen mit verd. Essigsäure. Das salzsaure Salz von II bildet sich aus VIb bzw. VIa beim Aufkochen mit verd. Salzsäure, das beim Abstumpfen mit Natriumacetat wieder in II übergeführt werden kann.

2-N-Äthylamino-4-oxy-5-chlor-1.3.-thiazin

Zu 9,2 g I ($R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = CH_3, R_4 = C_2H_5$) in Wasser wird langsam unter Reiben mit dem Glasstab verdünntes Ammoniak gegeben. Das Thiazin scheidet sich in farblosen Kristallen ab, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig einen Zersp. von 158° zeigen. Ausbeute 70 Proc. d. Th.

Für $C_8H_9ON_2S_2Cl$ (192,65)	Ber. C 37,40	H 4,70	N 14,54	S 16,64	Cl 18,40
	Gef. » 37,66	» 5,05	» 14,34	» 16,09	» 18,28

Versuche, mit flüssigem Ammoniak, Natriumamid, Urotropin und Phtalimidkalium in geeigneten Lösungsmitteln das Chloratom in den dargestellten Thiazinen durch die Aminogruppe zu ersetzen, schlugen fehl.

2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 (VII)

- a) Zur warmen wässerigen Lösung von S-(β -Chlor- β -carboxymethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid gibt man Natriumacetat im Überschuß und erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen kann VII mit 30-proc. Ausbeute erhalten werden.
- b) 13,9 g S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff werden in 35 ccm Wasser aufgeschlämmt und gerührt. Bei 80° wird in die Suspension langsam verd. Ammoniak, verd. Natronlauge, am besten festes Natriumbicarbonat portionsweise gegeben, bis eine klare Lösung vorliegt. Sie wird evtl. mit Tierkohle behandelt. Nach dem Abkühlen scheidet sich VII als farblose Kristallisation in 70-proc. Ausbeute ab.
- c) Zur präparativen Darstellung werden 8 g TH in 100 ccm Alkohol aufgeschlämmt, bis zur Auflösung Chlorwasserstoff eingeleitet und zu dieser Lösung 12 g α -Chloracrylsäuremethylester gegeben. Es wird eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen, worauf der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand anschließend mit konz. Salzsäure 45 Minuten lang unter Rückfluß verseift wird. Die überschüssige Salzsäure zieht man i. V. ab und nimmt den honigartigen Rückstand mit Wasser auf, neutralisiert unter Kühlung mit festem Natriumbicarbonat, worauf sich S-(β -Chlor- β -carboxy-äthyl)-isothioharnstoff abscheidet. Die weitere Verarbeitung auf 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4 geschieht wie unter b) angegeben.

Auf die Tierkohlebehandlung läßt sich fast stets verzichten und somit kann die Umsetzung in ein und demselben Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Gesamtausbeute bezogen auf α -Chloracrylsäure-methylester rund 70 Proc. d. Th. Zersp. nach Umkristallisieren aus Wasser bei langsamem Erhitzen 205—210°, nach Braunfärbung ab 180°.

$C_4H_6O_2N_2S \cdot 3H_2O$ (200,19) Ber. C 24,00 H 6,04 N 14,00 S 16,02 H_2O 27,00
Gef. » 24,40 » 6,01 » 14,06 » 15,99 » 26,80

Amino-Stickstoff nach van Slyke: Ber. 7,00 Gef. 10,00.

Elektrometrische Titration des Amino-Stickstoffs mit Überchlorsäure:
Ber. 7,00 Gef. 6,90.

Hydrochlorid von VII²), aus Eisessig/konz. Salzsäure (1:1), Schmp. 177°.

$C_4H_7O_2N_2S \cdot Cl$ (182,61) Ber. C 26,30 H 3,86 N 15,34 S 17,55 Cl 19,41
Gef. » 26,33 » 3,81 » 15,19 » 17,46 » 19,70

Acetylverbindung

- a) VII mit überschüssigem Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad bis zur eben erfolgten Lösung erwärmt. Der Überschuß Essigsäureanhydrid wird i. V. abgezogen und der Rückstand mit sehr wenig Wasser verrieben. Zur Reinigung wird das rötlich gefärbte Kristallpulver mehrfach mit Eisessig ausgekocht. Ausbeute 50 Proc. der eingesetzten VII; Zersp. 239°.
- b) Mit Acetylchlorid in Pyridin läßt sich VII ebenfalls acetylieren. Reinigung des stark rotgefärbten Rohprodukts wie unter a). Zersp. 235°.
Das Acetylderivat löst sich wie die Ausgangsverbindung sowohl in verd. Ammoniak, wie in verd. Salzsäure.

$C_6H_8O_3N_2S$ (188,19) Ber. C 38,29 H 4,28 N 14,88 S 17,03 CH_3CO 22,87
Gef. » 38,32 » 4,07 » 15,11 » 17,00 » 22,35
22,75

Äquivalentgew. (n/10-NaOH): 185.

2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 („ α -Amino- β -rhodan-propionsäure“) aus Haarcystin¹³⁾, umkristallisiert aus Wasser, Zersp. 205—210°, nach Braunfärbung ab 180°. Bei der Mischprobe mit synth. VII keine Depression. Die Substanz wurde wie oben lufttrocken analysiert:

$C_4H_6O_2N_2S \cdot 3 H_2O$ (200,19)	Ber. C 24,00	H 6,04	N 14,00	S 16,02	H ₂ O 27,00
	Gef. » 24,20	» 5,76	» 13,85	» 16,42	» 26,10

Alanin aus 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 2 g VII werden mit 10 g Raney-Nickel in wässriger Lösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Filtration und Eindampfen i. V. hinterbleibt Alanin, das als Benzoyl-alanin durch die Mischprobe (Schmp. 162°) identifiziert wurde. Ausbeute an Alanin 60 Proc. d. Th.

Beim Behandeln des Isothioharnstoff-hydrochlorids (Ia) und des inneren Isothiuronium-salzes (IIa) mit Perhydrol in Eisessig konnte nur Ausgangsmaterial zurückerhalten werden. Dagegen gibt 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 unter denselben Bedingungen eine aus Alkohol schön kristallisierende Verbindung vom Schmp. 131°, die schwefelfrei und explosiv ist.

Umsetzung von S-(β -Chlor- β -carbomethoxy-äthyl)-isothioharnstoff-hydrochlorid (Ia) mit Natriumnitrit. 83 g von Ia werden in wässriger Lösung mit 28 g Natriumnitrit unter Kühlung portionsweise versetzt und drei Tage sich selbst überlassen. Unter Gasentwicklung scheidet sich ein braunes Öl ab, das nach dem Waschen der Hochvakuum-Destillation unterworfen wurde. Siedep. 79—80° 0,01 mm Hg. Zur Reinigung mehrmals im Hochvakuum destilliert.

Für $C_5H_6O_2NSCl$ (XI) (179,6)

Ber. C 33,43	H 3,36	N 7,79	S 17,85	Cl 19,74	OCH ₃ 17,28
Gef. » 33,59	» 3,55	» 7,63	» 16,89	» 19,39	» 17,20

Molgew. (Beckmann) 202, 203.

Umsetzung von 2-Amino-thiazolincarbonsäure-4 mit Thioessigsäure. 4 g von VII werden mit Thioessigsäure übergossen und auf dem Wasserbad zwei Stunden erwärmt. Die überschüssige Thioessigsäure wird i. V. abgedampft und der Rückstand zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 3 g gelber Kristalle vom Schmp. 149°. Die Substanz ist in Wasser und verd. Salzsäure unlöslich, aber in konz. Salzsäure löslich. Mit Natriumbicarbonat keine CO₂-Entwicklung, keine Reaktion mit Ninhydrin.

Für $C_{10}H_{12}O_3N_2S_3$ (304,38)	Ber. C 39,46	H 3,97	N 9,20	S 31,60
	Gef. » 39,40	» 4,00	» 9,05	» 32,13

Molgew. (Rast): 299, 296.

Acetylbestimmung: für 3 CH₃CO Ber. 42,42 Gef. 42,40

Cystin aus 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-4

a) 4 g von VII werden in Wasser mit 180 g 5-proc. Natriumamalgam portionsweise, ohne zu erwärmen, im Verlaufe von 6 bis 8 Stunden versetzt. Nach beendeter Reduktion wird mit konz. Salzsäure schwach angesäuert und mit gesättigter Sublimat-Lösung das gebildete Cystein als Quecksilber-Verbindung ausgefällt. Diese wird in üblicher Weise mit Schwefelwasserstoff zerlegt und anschließend mit Hydroperoxyd, Jodlösung oder Luftsauerstoff, wie bekannt, zu Cystin dehydriert. Ausbeute: 1,5 g Cystin (62,5 Proc. d. Th.). Nach zweimaligem Umfällen Zersp. 223°. Hiernach handelt es sich um ein Gemisch von rac.- und meso-Cystin.

$C_6H_{12}O_4N_2S_2$ (240,28)	Ber. C 29,99	H 5,03	N 11,66	S 26,69
	Gef. » 29,95	» 5,14	» 11,44	» 27,02

b) 10 g von VII in 100 ccm Wasser als Katholyt und eine Lösung von 5 g Natriumchlorid in 100 ccm Wasser als Anolyt werden unter Verwendung eines Diaphragmas mit 4 bis 5 Amp. und 6 bis 10 Volt insgesamt mit 62 Amp.-Stunden elektrolysiert. Als Anode dient ein Platin-Blech, als Kathode Quecksilber. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) beschrieben. Ausbeute an Cystin rund 70 Proc. d. Th.

Die Isolierung der Aminosäure kann hierbei, wie auch bei der unter a) angegebenen Reduktion, mit verminderter Ausbeute auch unter Umgehung des HgCl_2 -Additionsprodukts erfolgen.

Abgeschlossen am 31. Oktober 1951

FRIEDRICH CRAMER

Papierchromatographie

Monographie Nr. 64

zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“

81 Seiten mit 47 Abbildungen

Kart. DM 9.80

Das in zahlreichen Veröffentlichungen behandelte neue Gebiet der Papierchromatographie erfährt hier eine zusammenfassende Darstellung, die bei aller Kürze doch so ausführlich gehalten ist, daß sich ein Nachschlagen der Originalliteratur in der Regel erübrigt. Zahlreiche Abbildungen erklären den Aufbau der Apparaturen und die Durchführung der Methode. Auch für die Auswertung der Analysenresultate sind Anleitungen gegeben. Dies wird besonders demjenigen willkommen sein, der diese Methode erstmalig anwendet.

Ausführlicher Prospekt auf Wunsch.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Amerikanische Fachliteratur

<i>R. Adams</i> , Organic Reactions	Band I (1942)	DM 30.25
	Band II (1944)	DM 30.25
	Band III (1946)	DM 33.00
	Band IV (1948)	DM 38.50
	Band V (1949)	DM 38.50
	Band VI (1951)	DM 44.00
<i>R. J. Williams</i> , The Biochemistry of B Vitamins (1950)		DM 60.00
<i>E. R. de Ong</i> , Chemistry and Uses of Insecticides (1948)		DM 37.15
<i>F. F. Nord</i> , Advances in Enzymology	Band X (1950)	DM 49.30
	Band XI (1951)	DM 52.20
Methods of Vitamin Assay (herausgegeben von Assoc. of Vitamin Chemists)		DM 31.90
Organic Syntheses	Band XXX (1950)	DM 13.75
Band XXXI in Kürze lieferbar		

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Abt. Sortiment und Antiquariat