

# Synthesen höherer aliphatischer Verbindungen

Von Dozent Dr. phil. nat. habil. TH. A. LENNARTZ

Chemotherapeutisches Forschungsinstitut „Georg Speyer-Haus“ zu Frankfurt a. M.

Fortsetzung aus Heft 1, S. 16

- II. Alkohole
- III. Ester
  - 1. Ester aus höheren Carbonsäuren
  - 2. Mono-, Di- und Triglyceride
  - 3. Ester aus höheren Alkoholen und Lactone
- IV. Äther, Aldehyde, Ketone
- V. Halogenide
  - 1. Alkylhalogenide
  - 2. Carbonsäurehalogenide
- VI. Schwefel-haltige Verbindungen
  - 1. Sulfonsäuren und Alkohol-Sulfonate
  - 2. Langkettige Sulfonamide
  - 3. Thiole, Thioäther, Disulfide
  - 4. Alkyl-Rhodanide und-Senfole

- 5. Alkyl-Thioharnstoffe, -Isothioharnstoffe, -Thiocarbamate
- 6. Höher-N-acylierte Sulfanilamide, höher-C-alkylierte Benzothiazole und Thiodiazole
- VII. Stickstoff-haltige Verbindungen
  - 1. Nitro-Alkyle
  - 2. Amine, Nitrile, Amide
  - 3. Quartäre Ammonium-Salze
  - 4. Alkyl-Harnstoffe und -Barbitursäuren
  - 5. Höher-substituierte Heterocyclen
- VIII. Phosphor-haltige Verbindungen
  - 1. Phosphonsäuren
  - 2. Phosphonium- und Arsonium-Salze
  - 3. Phosphatidsäuren, Phosphatide
  - 4. Phosphorsäureester
- IX. Ungesättigte und gesättigte Kohlenwasserstoffe

## II. Alkohole

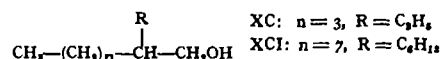
Die Darstellung höherer gesättigter und ungesättigter Alkohole erfolgt im organischen Laboratorium vornehmlich nach der klassischen Methode von *Bouveault-Blanc* durch Reduktion der Fettsäureester. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von katalytischen Reduktionsverfahren bekannt, die wegen ihrer z. T. theoretischen Ausbeuten besonders in der Industrie Eingang gefunden haben. Einen zusammenfassenden Überblick über die Reduktion von Fettsäuren und ihren Estern zu Alkoholen mit *Adkins*chemen Cu-Cr-Oxyd-Katalysator findet man bei *Ch. Grundmann* in dieser Zeitschrift<sup>89</sup>. Auch Zn-, Cu- oder Mo-Sulfid oder -Selenid wurden als Reduktionskatalysatoren empfohlen<sup>90</sup>. Da aber bei der Reduktion ungesättigter Säuren mit derartigen Katalysatoren die C-C-Doppelbindung mehr oder weniger mit hydriert wird, behält die Reduktion mit Na und Alkohol, bei der Doppelbindungen (außer  $\alpha,\beta$ -ständigen und konjugierten) unberührt bleiben, für solche Ester ihren Wert. Nach japanischen Angaben sollen auch ungesättigte höhere Ester bei der katalytischen Reduktion in Gegenwart von ZnO, Zn-Cr-Oxyd-, Co-Cr-Oxyd- oder Cd-Cr-Oxyd-Katalysatoren bei 330° und 100 atü die ungesättigten Alkohole in 90% Ausbeute ergeben<sup>91</sup>. Linoleylalkohol entsteht aus Linolsäuremethylester mit Na und Alkohol. In Butanol ergab die Reduktion ein Gemisch von  $\Delta^{9,12}$ -Octadienol-(1) und  $\Delta^{10,12}$ -Octadienol-(1). Diese Alkohole haben biologisches Interesse als Heilmittel bei gewissen Ausfallerscheinungen<sup>92</sup>. In Butanol wurde 2-Methyltetradecanol-(1) aus dem entsprechenden Ester hergestellt<sup>93</sup>. Auch Säureanhydride können in Gegenwart von unedlen Metallen bei 120° und 10 atü zu Alkoholen reduziert werden<sup>94</sup>. Laurinaldehyd wurde mit pyrophorem Ni und H<sub>2</sub> bei 55° zu Dodecanol reduziert<sup>95</sup>.

Unlängst wurde ein neuartiger Weg zur Erzeugung höherer Alkohole eingeschlagen. Die Polykondensation von Crotonaldehyd in Gegenwart von Morpholinacetat und anschließende katalytische Hydrierung ergab n-Octanol und Laurylalkohol<sup>96</sup>. Crotonaldehyd kann in Gegenwart von aktiviertem H<sub>2</sub> und Salzen sekundärer Amine auch in einem Gang zu höheren Alkoholen kondensiert werden<sup>97</sup>. Ein vielseitig anwendbares, ergiebiges Verfahren zur Herstellung primärer Alkohole besteht in der Einwirkung der *Grignard*-Verbindungen von Halogenalkylen auf Form-aldehyd<sup>98</sup> oder Äthylenoxyd<sup>99</sup>. Mit Äthylenoxyd reagieren auch höhere Alkohole. Dabei bilden sich um 2 C-Atome verlängerte primäre Alkohole, deren Alkyl-Ketten eine Äther-Brücke enthalten<sup>99</sup>.

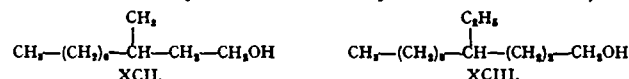
*E. Späth* hat die von ihm an aromatischen Aldehyden aufgefundene Methode des Ersatzes einer -CHO-Gruppe durch -OH bei der Einwirkung von Ozon oder äther. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung auf Aldehyde und nachfolgende Behandlung mit kochendem Wasser auf höhere aliphatische Aldehyde übertragen können und so z. B. Nonanol (C<sub>9</sub>) aus Caprinaldehyd (C<sub>10</sub>) erhalten<sup>100</sup>.

Gemäß einem USA-Patent lassen sich höhere Amine mit Na-Nitrit in saurer Lösung in guter Ausbeute zu den entsprechenden Alkoholen umsetzen<sup>101</sup>.

Erhitzt man lineare Alkohole unter Druck mit KOH und Metallen (Mg, Al, Zn oder Cu) auf 250°, so findet in > 60% Ausbeute eine Dimerisierung durch Kondensation in der Weise statt, daß ein H des dem Hydroxyl benachbarten C-Atoms mit dem Hydroxyl einer zweiten Alkohol-Molekel unter H<sub>2</sub>O-Abspaltung reagiert. Es entstehen also in 2-Stellung verzweigte Alkohole, z. B. aus Butanol  $\rightarrow$  2-Äthylhexanol-(1) (XC), aus n-Octanol  $\rightarrow$  2-Hexyldecanol-(1) (XCI)<sup>102</sup>.



3-Methyl-decanol (XCII) bzw. 4-Äthyl-octanol (XCIII) entstanden aus 1-Methyl-octylbromid bzw. 2-Äthyl-hexylbromid durch Malonester-Synthese und katalytische Reduktion<sup>51</sup>.



Höhere sekundäre Alkohole sind aus Aldehyden und Alkyl-MgBr zugänglich, z. B. Methyl-nonyl-carbinol<sup>103</sup>. Erhitzt man Önanthaldehyd mit Acetylen in Gegenwart von Cu-, Ag- oder Hg-Acetylenid im Stahlautoklaven auf 130°, so kann man etwas des sekundären Alkohols Nonin-(8)-ol-(7) gewinnen<sup>103</sup>. Wegen der Synthese des tertiären Alkohols Dihexadecyl-heptadecyl-carbinol, C<sub>50</sub>H<sub>102</sub>O, vgl.<sup>104</sup>. Über die Spaltung der  $\alpha$ -Naphthylurethane von höheren Alkoholen mit paariger und unpaariger C-Kette durch methanolisches KOH vgl.<sup>105</sup>.

Die Gewinnung von  $\alpha$ -Glykolen durch Anlagerung eines J-Ag-Benzoat-Komplexes an Olefine<sup>106</sup> war auch bei höheren Olefinen erfolgreich durchführbar. Octadecan-diol-(1,2) und Eikosan-diol-(1,2) wurden so über die Dibenzoate aus den entsprechenden 1-Alkylenen dargestellt<sup>107</sup>.

## III. Ester

### 1. Ester aus höheren Carbonsäuren

In höheren Estern können entweder nur die Säure- oder nur die Alkohol-Komponente oder auch beide höhermolekular sein. Die besten Ausbeuten bei der Veresterung höherer aliphatischer Säuren sollen erzielt werden (95—98%), wenn man diese mit absolutem Alkohol und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1/5 Mol je Mol zu entfernendes H<sub>2</sub>O) in Toluol erhitzt und das Wasser als ternäres azeotropes Gemisch

<sup>89</sup> Diese Ztschr. 54, 474 [1941]; Neuere Methoden d. präparat. organ. Chemie, I, S. 117, Verlag Chemie 1943.

<sup>90</sup> Alessandro Baroni, It. Pat. 391304 [1941]; Chem. Zbl. 1943 I, 1935.

<sup>91</sup> S. Komori, J. Soc. chem. Ind. Japan, suppl. Bind. 41, 219 B [1938]; 42, 246 B [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 38, II, 200.

<sup>92</sup> B. Moldawski u. T. Nisowkina, J. Chim. gén. [russ.] 10 (72), 653 [1940]; Chem. Zbl. 1940 II, 2876.

<sup>93</sup> K. Lindblad u. E. Stenhagen, J. Amer. chem. Soc. 63, 3539 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 2014.

<sup>94</sup> O. Schmidt, D. R. P. 597060 (1930, I. G.); Chem. Zbl. 1938 II, 2841.

<sup>95</sup> J. K. Siskow u. N. W. Nowikowa, J. Chim. appl. [russ.] 13, 1272 [1940]; Chem. Zbl. 1941 I, 3146.

<sup>96</sup> I. G. Farbenindustrie, Franz. Pat. 879559 [1942]; Chem. Zbl. 1943 II, 1335.

<sup>97</sup> V. S. Websler u. A. E. Schäfer, Proc. South Dakota Acad. Sci. 19, 124 [1939]; Chem. Zbl. 1940 II, 2450.

<sup>98</sup> Gute Arbeitsvorschrift in: Organ. Synthesen, Verlag Vieweg, Braunschweig 1937, S. 302.

<sup>99</sup> Th. Goldschmidt A.-G., Franz. Pat. 879689 [1942]; Chem. Zbl. 1943 II, 1335.

<sup>100</sup> E. Späth, M. Pailer u. M. Schmid, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1552 [1941].

<sup>101</sup> Armour & Co., Amer. Pat. 2086239 [1936]; Chem. Zbl. 1938 I, 1455. — Brit. Pat. 494666, Chem. Zbl. 1939 I, 3799.

<sup>102</sup> W. Querfurth, D. R. P.-Anm. D 80241 (1939, Degussa, Frankfurt a. M.).

<sup>103</sup> W. Reppe u. E. Keyssner, D. R. P. 726714 (1937, I. G.).

<sup>104</sup> W. W. Korschak, J. Chim. gén. [russ.] 9 (70), 1470 [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 1822.

<sup>105</sup> J. Tischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 291 [1939].

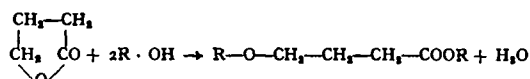
<sup>106</sup> Ch. Prevost, C. R. heb. Séances Acad. Sci. 196, 1129; 197, 1661; Chem. Zbl. 1933 I, 3696, 1934 I, 1309.

<sup>107</sup> C. Niemann u. Ch. D. Wagner, J. org. Chemistry 7, 227 [1942]; Chem. Zbl. 1943 I, 2581.

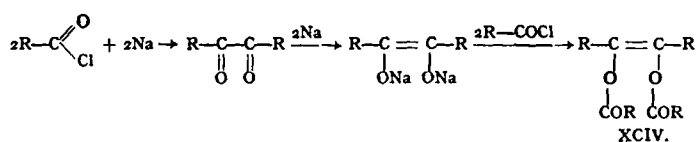
(W. + Alk. + Tol.) laufend abdestilliert<sup>108</sup>). Vielfach geht man vom Säurechlorid aus und setzt dieses mit einem Alkohol um, oft in Gegenwart von Pyridin. Auf diese Weise ist praktisch jede beliebige Ester-Kombination möglich und eine große Anzahl auch schon hergestellt worden<sup>109</sup>).

In den letzten Jahren sind aber noch andere, meist katalytische Verfahren zur Ester-Bereitung mitgeteilt worden. Es ist z. B. möglich, die Carboxyl-Gruppe der Stearinsäure an ein Olefin wie Propylen in Anwesenheit von  $\text{BF}_3$  und Ni, Ag und Cu bei 110° im Cu-Autoklaven anzulagern. Man bekommt so in guter Ausbeute Stearinsäureisopropylester<sup>110</sup>). Oder man kann die katalytische Reduktion höherer Fettsäuren mit Cu-Cr-Oxyd durch Regulatoren dahin leiten, daß statt der Alkohole die Ester dieser mit den entsprechenden Säuren anfallen, die als Wachsester Verwendung finden. Ein derartiger Regulator ist mit Schwefel erhitztes Chinolin<sup>111</sup>). Bei Gegenwart dieses Regulators soll auch bei ungesättigten Verbindungen die C-C-Doppelbindung großenteils erhalten bleiben.

Durch Säuren wie  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , p-Toluol-sulfosäure u. a. werden  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Lactone so aufgespalten, daß mit Alkoholen verästerte Oxycarbonsäureester entstehen<sup>112</sup>):



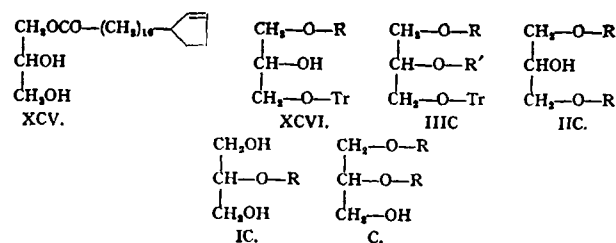
Schwefelsäure katalysiert auch die Anlagerung von Essigsäure an Isopren zu Prenylacetat<sup>113</sup>), wobei durch gleichzeitige Polymerisation u. a. auch die Acetate von Terpenalkoholen (Geraniol<sup>114</sup>), Sesqui- (Farnesol<sup>115</sup>) und Diterpenalkoholen gebildet werden.  $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ -Säurechloride reagieren mit Na unter Bildung der Diester (XCIV) der ungesättigten Diole. Für die Reaktion wird folgender Mechanismus angenommen<sup>116</sup>):



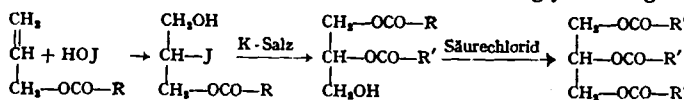
## 2. Mono-, Di- und Triglyceride

Einigen Glycerinestern gebührt im Hinblick auf die Synthese von Phosphatidsäuren und Phosphatiden (Kap. VIII, 3) besondere Beachtung. Während die Veresterung von Glycerin zu Triglyceriden meist leicht zu erreichen ist, bedarf es bei der Synthese von Mono- und Diglyceriden, die unumgängliche Zwischenstufen für Glycerinester mit verschiedenartigen Säurekomponenten sind, besonderer Verfahren.

$\alpha$ -Monohydnocarpin (XCV) konnte aus Acetonglycerin mit Hydnocarpylchlorid und Entbindung vom Aceton durch Säure hergestellt werden<sup>116</sup>). Aus  $\alpha$ -Chlorhydrin und hydnocarpusäurem Na entstand stets Di-hydnocarpin<sup>116</sup>). Für die Einführung eines zweiten Acyl-Restes in  $\beta$ -Stellung muß das  $\gamma$ -Hydroxyl geschützt werden. Dies kann durch Tritylierung geschehen (XCVI)<sup>117</sup>). XCVI ist aus  $\alpha$ -Monoglycerid durch Tritylierung oder aus Monotritylglycerin und Säurechlorid in Gegenwart von Chinolin erhältlich. Bei der Detritylierung von IIIC mit HCl-Gas und kaltem Äther findet aber Acyl-Wanderung statt, und es entsteht IIC<sup>118</sup>).  $\alpha,\gamma$ -Dichaulmoogrin (IIC) war aus 1,3-Dibrompropanol und Pb-Chaulmoograt zugänglich<sup>119</sup>).  $\beta$ -Monoglyceride (IC) sind aus  $\beta$ -Acyl- $\alpha,\gamma$ -ditrityl-glycerinäther durch katalytische Detritylierung mit  $\text{H}_2$  erhalten worden<sup>120</sup>). Nach diesem Detritylierungsverfahren konnten auch  $\alpha,\beta$ -Diglyceride gewonnen werden (C)<sup>121</sup>



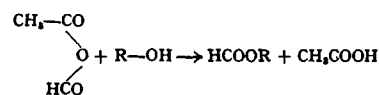
In einer russischen Publikation wurde ein elegantes Verfahren zum stufenweisen Aufbau von Triglyceriden beliebiger Fettsäure-Komponenten mitgeteilt<sup>122</sup>). Nach Anlagerung von HOJ an Allyl-ester höherer Fettsäuren gelangt man durch Umsetzung mit dem K-Salz einer anderen Fettsäure zu dem gewünschten  $\alpha,\beta$ -Diglycerid, das mit einem weiteren Säurechlorid ein Triglycerid ergibt:



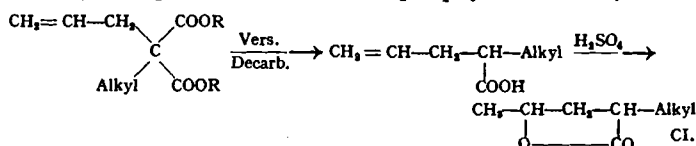
## 3. Ester aus höheren Alkoholen und Lactone.

Eine große Zahl von Estern mit höheren Alkoholen ist dargestellt worden. Grundsätzlich sind dieselben Methoden geeignet wie zur Veresterung höherer Säuren. Ester aus höheren Alkoholen und p-Nitro-benzoesäure, 4-Nitro-phthalsäure, o-Chlor- und o-Amino-p-nitro-benzoesäure sind von sehr hoher baktericider Wirkung gegen Pneumococci<sup>123</sup>). Sie übertreffen hier die bekannten Sulfonamide um ein Vielfaches.

Oleyl- und Hydnocarpyl-ameisensäureester sind in guter Ausbeute aus Acetameisensäureanhydrid und dem betreffenden Alkohol erhältlich<sup>124</sup>):

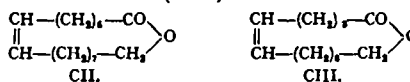


Einige höhere Lactone finden Verwendung in der Riechstoff-industrie. Gesättigte Lactone wie  $\alpha$ -Alkyl- $\gamma$ -valerolactone (CI) wurden aus n-Alkyl-allyl-malonester durch Verseifung, Decarboxylierung und Erhitzen mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  synthetisiert<sup>125</sup>):



Das Studium derartiger Lactone hat gezeigt, daß bezüglich der Geruchsintensität ein Maximum bei den Lactonen mit 11 C-Atomen liegt. Von entscheidendem Einfluß auf die Geruchsstärke erwies sich auch der Verzweigungsgrad. Z. B. besitzt das [3,7-Dimethyl-octyl]- $\gamma$ -valerolacton entgegen dem isomeren Lacton mit unverzweigter C-Kette, dem n-Decyl-valerolacton, deutlichen Geruch.

Bei Versuchen, durch Dehydratisierung von geeigneten Dioxy-säuren zu ungesättigten  $\omega$ -Oxy-säuren und ihren Lactonen, also zu Verbindungen nach Art des Ambrettolids (CII), zu gelangen, wurde ein Gemisch von Isomeren des Ambrettolids erhalten, aus dem  $\Delta^8$ -Isoambrettolid (CIII) rein isoliert werden konnte<sup>126</sup>).



## IV. Äther, Aldehyde, Ketone

Höhere Äther kommen durch Umsetzung von höheren Na-Alkoholaten mit Halogeniden zustande. Die höheren Na-Alkoholate bereitet man vorteilhaft aus dem höheren Alkohol durch Erhitzen mit methanolischer Na-Methylat-Lösung, bis kein Methylalkohol mehr zugehen ist<sup>127</sup>). Auch durch katalytische Anlagerung von Alkoholen an Olefine sind Äther erzeugbar<sup>128</sup>).

Die Tetraacetate von Hexyl-, n-Octyl-, Nonyl-, Decyl- und Dodecyl-glucosid entstanden durch Konsensation von Acetobrom-glucose mit den betreffenden Alkoholen. Mit Na-Methylat-

<sup>108</sup>) V. M. Mitchevitch, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 4, 1661 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 2156.

<sup>109</sup>) S. a. Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lennartz, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 32 [1941].

<sup>110</sup>) K. Vierling, D. R. P. 728530 (1936, I. G.).

<sup>111</sup>) W. Normann u. G. v. Schuckmann, D. R. P. 659495 (1933, I. G.).

<sup>112</sup>) H. Krzikalla u. O. Dornheim, D. R. P. 745312 (1941, I. G.).

<sup>113</sup>) Th. Lennartz, Ber. Dtsch. chem. Ges. 76, 831 [1943].

<sup>114</sup>) Th. Wagner-Jauregg, Liebigs Ann. Chem. 496, 52 [1932]. S. a. Fußnote 113.

<sup>115</sup>) Ralston u. Selby, J. Amer. chem. Soc. 61, 1019 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 835.

<sup>116</sup>) H. Arnold, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1736 [1941].

<sup>117</sup>) P. E. Verkade u. J. van der Lee, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 55, 267 [1936]; Chem. Zbl. 1937 II, 559.

<sup>118</sup>) Verkade, v. d. Lee u. Meerburg, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 56, 365, 613 [1937].

<sup>119</sup>) Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1459 [1937].

<sup>120</sup>) B. F. Daubert, J. Amer. chem. Soc. 62, 1713 [1940]; Chem. Zbl. 1941 I, 356.

<sup>121</sup>) P. E. Verkade, W. D. Cohen u. A. K. Vroege, Resuelt Trav. chim. Pays-Bas 59, 1123 [1940]; Chem. Zbl. 1941 I, 357.

<sup>122</sup>) W. P. Golendjew, Chem. Zbl. 1937 II, 2670.

<sup>123</sup>) W. Meiser, D. R. P. 722337, 722338 [1939], D. R. P.-Anm. I. 63549, 64154 (1941, I. G.).

<sup>124</sup>) Th. Lennartz, unveröffentlicht.

<sup>125</sup>) J. v. Braun, E. Anton u. W. May, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1250 [1937].

<sup>126</sup>) Ch. Collaud, Helv. chim. Acta 25, 965 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 2592.

<sup>127</sup>) Th. Lennartz, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 836 [1942].

51

## V. Halogenide

### 1. Alkylhalogenide

Unter den höheren aliphatischen Verbindungen mit funktionellen Gruppen nehmen die Alkylhalogenide eine bevorzugte Stellung ein, da sie eines der wichtigsten Ausgangsprodukte für Synthesen sind. Schon lange weiß man, daß die Chlorierung aliphatischer Kohlenwasserstoffe mit Chlor keine einheitlich verlaufende Reaktion ist, sondern daß man dabei neben Di- und Poly-chlor-kohlenwasserstoffen stets ein Gemisch primärer und sekundärer (gegebenenfalls auch tertiärer) Chloride bekommt. *F. Asinger* ist es neuerdings gelungen, die Zusammensetzung der durch Begasung des Dodecans und Hexadecans mit Chlor im ultravioletten Licht hergestellten Monochlor-Produkte aufzuklären und aus den daraus gewonnenen Erkenntnissen allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten abzuleiten<sup>150</sup>. *Asinger* hat das Monochlorid-Gemisch der von ihm entwickelten Dechlorierung mit Silberstearat unterworfen, wobei eine Isomerisierung der Doppelbindung vermieden wird, sodann das Olefin-Gemisch ozonisiert, die Ozonide mit alkalischer  $\text{Ag}_2\text{O}$ -Suspension quantitativ gespalten<sup>151</sup> und die Ausbeute an Fettsäuren entsprechend ihren C-Zahlen durch Zerlegung in viele sehr kleine Fraktionen bestimmt. Dabei stellte er fest, daß im Falle der Monochlorododecane die Fettsäuren von  $\text{C}_8$ - $\text{C}_{10}$  im annähernd äquimolaren Verhältnis, von jeder etwa 18 Mol-%, und die  $\text{C}_{11}$ -Säure in wesentlich geringerer Menge als die übrigen, nämlich nur 9 Mol-%, entstanden waren. Da die einzelnen Säuren in etwa äquimolarem Verhältnis vorhanden waren, muß dies auch bei den Olefinen und Chloriden der Fall gewesen sein; denn bei der HCl-Abspaltung entsteht, wie *Asinger* nachweisen konnte, stets ein äquimolares Gemisch zweier Olefine (vergl. IX), ausgenommen beim 2-Chlor-Kohlenwasserstoff.

Das bedeutet, daß bei den Monochlor-Substitutionsprodukten von Paraffinen die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten von primären : sekundären Wasserstoff-Atomen sich wie 1 : 3,25 verhalten, wie dies *H. B. Hass* u. Mitarb. an niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffen dargetan hatten. Die Reaktionsfähigkeit der endständigen Methylene ist also prozentual geringer als die der  $\text{CH}_2$ -Gruppen. Der Substituent verteilt sich gleichmäßig über alle Methylen-Gruppen, an keinem innenständigen C-Atom der Molekel ist also die Substitution besonders begünstigt oder gehemmt. Weder durch Katalysatoren noch verschiedene Temperaturen oder ultraviolettes Licht wurde das Chlor anders verteilt.

Diese statistische Verteilung des Substituenten über die ganze Molekel hat sich als eine Gesetzmäßigkeit erwiesen, die auch bei anderen Substitutionsreaktionen zutrifft; außer bei der Chlorierung ist sie bei der Sulfochlorierung und Nitrierung bereits bewiesen worden (s. VI,1 und VII,1).

Höhere lineare Alkylchloride, in denen das Chlor statistisch verteilt ist, gewinnt man auch, wenn man durch die Einwirkung von  $\text{SO}_2$  und Chlor auf Paraffine unter dem Einfluß von kurzweiligem Licht hergestellte Sulfochloride auf Temperaturen knapp unterhalb ihres Siedepunktes erhitzt, wobei  $\text{SO}_2$  entweicht<sup>151</sup>.

*Asinger* hat die Umsetzungsgeschwindigkeit der isomeren Hexadecylbromide mit Cyclohexylamin bei 90° untereinander verglichen und gefunden, daß das 2-Brom-hexadecan doppelt so schnell unter Bildung von N-Hexadecyl-cyclohexylamin reagiert wie die übrigen sekundären Bromide, das primäre Hexadecylbromid sogar 100mal so rasch und 50mal so rasch wie das 2-Brom-Derivat<sup>152</sup>. Etwa die gleichen Verhältnisse ergaben sich aus Messungen an den Chlor-Isomeren. Diese Ergebnisse liefern Anhaltspunkte für die Verwendungsmöglichkeiten höherer Alkylhalogenide zu Synthesen. Die höheren Chloride kommen wegen ihrer relativ geringen Reaktionsgeschwindigkeit zur Umsetzung mit Verbindungen von der Art des Amino-cyclohexans nicht in Betracht. Obwohl die sekundären Bromide etwa so reaktionsfähig sind wie die primären Chloride, so kommt bei den sekundären die große Neigung zur Olefin-Bildung als Störung hinzu. Deshalb ist auch der Temperatursteigerung bei sekundären Chloriden eine enge Grenze gesetzt.

Will man Halogenalkyle herstellen, welche das Halogen an einer bestimmten Stelle in der Molekel tragen, so ist man in der

Regel an den Austausch von Hydroxyl-Gruppen gegen Halogen nach bekannten Verfahren gebunden. Für die Halogenierung mit Halogenwasserstoff werden Katalysatoren wie Zn-, Cd-, Fe-, Cu-, Sb-, Bi- und Hg-Halogenide empfohlen<sup>153</sup>.

Primäre Alkylbromide können durch Brom-Abbau fettsaurer Ag-Salze gewonnen werden:  $\text{R-COOAg} + \text{Br}_2 \rightarrow \text{R-Br} + \text{AgBr} + \text{CO}_2$ . Es entstehen Bromide, die um 1 C-Atom kürzer sind als die Ausgangssäuren<sup>154</sup>. Ein ähnliches Verfahren wurde in der englischen Literatur beschrieben. Zur Darstellung gesättigter Alkyljodide werden höhere Silber-Salze mit überschüssigem Jod gekocht<sup>155</sup>. Die englischen Autoren nehmen an, daß das aus dem Ag-Salz und Jod  $[\text{3R-COOAg} + 3\text{J}_2 \rightarrow 3\text{AgJ} + \text{J(O-CO-R)}_3]$  entstandene Jod-triacyl in Lösung beim Erwärmen nach dem Schema  $\text{J(O-CO-R)}_3 \rightarrow \text{J(O-CO-R)} + 2\text{R-COO-} \rightarrow \text{J} + 3\text{R-COO-}$  die Säure-Radikale in Freiheit setzt, die unter dem Jod-Überschuß Decarboxylierung erleiden:  $\text{R-COO-} + \text{J}_2 \rightarrow \text{RJ} + \text{J} + \text{CO}_2$ . Die C-Kette des Jodids hat wie bei deutschen Verfahren gegenüber der Säure 1 C-Atom verloren. Dieser Abbau höherer Silber-Salze ist insbes. auch geeignet zur Erzeugung der oft schwer zugänglichen  $\omega$ -Halogen-fettsäuren<sup>156</sup>, die zu den im Zusammenhang mit Kunstfasern interessierenden  $\omega$ -Amino- und  $\omega$ -Oxy-fettsäuren führen. Die  $\omega$ -Halogen-fettsäuren sind auch ein wesentliches Ausgangsprodukt für die Synthese von [ $\omega$ -Halogen-acyl]-essigestern<sup>144</sup>.

Für die Synthese von  $\text{CH}_3\text{O-CHBr-CHBr-(CH}_2)_7\text{-Cl}$  (I,2) ist das Ozonisationsprodukt von Oleylchlorid als einzig brauchbares Ausgangsmaterial angegeben<sup>72</sup>.

1,8-Dibrom-octan wurde aus Sebacinsäure über das Dichlorid, Diamid, Diamin und das Dibenzoyl-diamino-octan und daraus mit  $\text{PBr}_3$  erhalten<sup>156</sup>. 1,10-Dibrom-decan entstand aus 1,10-Dekamethylen-glykol und HBr bei 135° in 90% Ausbeute<sup>158a</sup>.

Bei der Darstellung von ungesättigten Alkylhalogeniden aus Alkoholen ergeben sich Schwierigkeiten, die in der gleichzeitigen Anlagerung von Halogen an die C-C-Doppelbindung bestehen. Es ist uns z. B. nur in seltenen Fällen gelungen, analysenreines Oleyl- oder Chaulmoogrylbromid zu bekommen<sup>157</sup>. Hier gilt es noch, zweckdienliche Verfahren ausfindig zu machen.

Das Alkinhalogenid Dehydro-undecylenyl-bromid,  $\text{CH} \equiv \text{C-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{Br}$ , wurde aus Undecansäure durch Bromierung, Abspaltung von 2HBr mit KOH und Austausch des durch Reduktion gewonnenen alkoholischen Hydroxyls gegen Br mit  $\text{PBr}_3$  und Pyridin erzeugt<sup>158</sup>. Octadecynyl-MgBr,  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_{16}\text{-C} \equiv \text{C-MgBr}$ , entstand aus 1,2-Octadecin und  $\text{CH}_3\text{-MgBr}$ <sup>159</sup>.

Lineare  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-paraffine unter Verdopplung der Anzahl von C-Atomen entstehen, wenn man Mg in 4-5 Mol Dihalogenid bei -14° löst und die entstandene Mono-Grignard-Verbindung in Toluol auf 120° erhitzt, z. B. 1,12-Dibrom-dodecan aus 1,6-Dibrom-hexan<sup>160</sup>. Nach *J. v. Braun* können  $\alpha,\omega$ -Dibromide mit doppelter Anzahl von C-Atomen auch durch Würtzsche Synthese von  $\alpha$ -Oxaryl- $\omega$ -brom-alkylen und Spaltung der  $\alpha,\omega$ -Diaryl-äther mit verdoppelter Anzahl von Methylen-Gruppen durch HBr, also nach folgender Synthese gewonnen werden<sup>161</sup>:

<sup>150</sup> Amer. Pat. 2124605 [1934]; Chem. Zbl. 1938 II, 3862. — *A. Guyer, A. Bieler u. E. Hardmeier*, Helv. chim. Acta 20, 1462 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 866.

<sup>151</sup> *H. Hunsdiecker u. Cl. Hunsdiecker*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 291 [1942]. — *Cl. u. H. Hunsdiecker, E. Vogt*, Franz. Pat. 803941 [1936]; Chem. Zbl. 1937 I, 2258. — *A. Lüttringhaus u. D. Schade*, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1565 [1941].

<sup>152</sup> *Oldham u. Ubbelohde*, J. chem. Soc. [London] 1941, 368; Chem. Zbl. 1942 II, 881. Über Würtzsche Reaktion bei Herstellung von Grignard-Lösungen aus höheren Halogeniden s. ibid. 1938, 201; Chem. Zbl. 1938 I, 3612.

<sup>153</sup> *A. Müller u. L. Kindlmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 416 [1941].

<sup>154</sup> *W. L. Mc. Even*, Org. Syntheses 20, 24 [1940]; Chem. Zbl. 1942 II, 995.

<sup>155</sup> Vgl. *Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Hippen*, J. prakt. Chem. 155, 220 [1940]. — *Buu-Hoi, P. Cagniant u. J. Janicaud*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 212, 1105 [1941]. — *F. E. Deatherage u. H. S. Olcott*, J. Amer. chem. Soc. 61, 630 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 369. — Selbst bei Produkten mit berechnetem Brom-Gehalt, die durch HBr-Einwirkung bei über 100° auf die Alkohole bereitet wurden, um eine Abspaltung des an der Doppelbindung angelagerten Halogens zu erreichen, ist noch ungeklärt, wieviel an isomeren Olefinbromiden im Sinne von *Asinger* (vgl. IX) bei der Dehalogenierung entstanden waren. Für eine Isomerisierung spricht die Beobachtung, daß die optische Aktivität bei Hydronocarylbromid nur noch eine sehr geringe war, s. *Th. Lennartz*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 845 [1942]. — Über Chaulmoogrylchlorid s. Fußnote 46.

<sup>156</sup> *A. Oskerkko*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 55 [1937].

<sup>157</sup> *K. H. Meyer u. P. Streuli*, Helv. chim. Acta 20, 1179 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 3611.

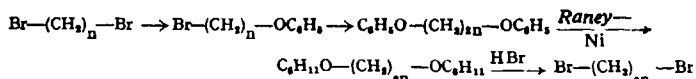
<sup>158</sup> *A. Müller u. A. F. Schütz*, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 689 [1938].

<sup>159</sup> *J. v. Braun u. E. Kamps*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 973 [1937]. — *J. v. Braun u. A. v. Friedrich-Liebenberg*, ebenda 70, 1598 [1937].

<sup>150</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 668 [1942].

<sup>151</sup> *F. Asinger*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 77, 191 [1944]. — *H. Herold u. F. Asinger*, D. R. P. 740677 (1940, I. G.).

<sup>152</sup> *F. Asinger, H. Eckoldt*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 579 [1943].



Die von v. Braun benutzten  $\alpha,\omega$ -Diphenoxy-paraffine sind bei den höheren Gliedern (von  $\text{C}_{20}$  ab) schwer verseifbar. Ziegler u. Mitarb. gelang es, durch geeignete Wahl der Aryle (Hydrochinonmonomethyläther) diese Schwierigkeit zu überwinden und Verbindungen mit 40 C-Atomen in gerader Kette aufzubauen<sup>162</sup>). Dabei zeigte sich, daß die Polymethylenglykol-bis-[p-methoxy-phenyl]-äther mit gerader Anzahl  $\text{CH}_2$ -Gruppen von  $\text{C}_{18}$  ab alle bei 124° schmelzen.

Die Einführung von Brom in Dihydrochaulmoograsäure mittels Brom und rotem Phosphor nach Hett-Volhard-Zelinsky verläuft bei 100° anscheinend nur unter Bildung der  $\alpha$ -Brom-säure<sup>160</sup>). Höhere Fluorfettsäuren können durch Anlagerung von HF an ungesättigte Säuren dargestellt werden<sup>163</sup>).

## 2. Carbonsäurehalogenide

Die Synthese höherer Säurehalogenide gestaltet sich nach den bekannten klassischen Methoden<sup>140</sup>). Durch Behandlung von gesättigten und ungesättigten  $\text{C}_{18}$ -Fettsäuren mit Phosgen bei 150° in Gegenwart von aktiven Kohlen<sup>164</sup>) oder tertiären Aminen oder ihren Salzen<sup>165</sup>) sollen die betreffenden Fettsäurechloride quantitativ und in sehr reiner Form erhältlich sein.

Läßt man auf aliphatische Kohlenwasserstoffe unter Belichtung CO und  $\text{Cl}_2$  einwirken, so sollen nach Kharash u. Brown Carbonsäurechloride entstehen<sup>166</sup>). Diese Synthese, die zur Einführung von Carboxyl-Gruppen in Paraffine dienen kann, ist der Sulfochlorierungs-Reaktion nahe verwandt (vgl. V, I und VI, I).

## VI. Schwefel-haltige Verbindungen

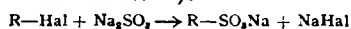
### 1. Sulfonsäuren und Alkohol-sulfonate

Besonders die höheren Schwefel-Verbindungen sind wegen ihrer ausgeprägten capillaraktiven Eigenschaften für die organische Industrie unvergleichlich wertvoll geworden. Dieser Umstand gab der Entwicklung der synthetischen Herstellungsverfahren für solche Stoffe in den letzten Jahren einen starken Antrieb. Vor allem sind es die höheren Alkylsulfonsäuren,  $\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$ , und die Alkohol-sulfonate (Alkylsulfate, Alkohol- $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Ester,  $\text{R}-\text{OSO}_3\text{H}$ ), die als Austauschstoffe für unsere natürlichen Seifen Anwendung finden. In mancher Hinsicht sind sie diesen überlegen, z. B. zeichnen sie sich durch große Stabilität gegen Säuren aus.

Langkettige Alkylsulfonsäuren,  $\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$ , entstehen bei der Hydrolyse der durch gemeinsame Einwirkung von  $\text{SO}_2$  und Chlor auf Paraffine im ultravioletten Licht gewinnbaren Alkylsulfochloride<sup>167, 168</sup>). Die Sulfochlorierung der Paraffine ist ein technisch durchführbarer Prozeß, welcher als statistisch verlaufende Substitutionsreaktion zu einer gleichmäßigen Verteilung der  $\text{SO}_2\text{Cl}$ -Reste über alle Methylen-Gruppen führt und wobei die Substitution an der endständigen Methyl-Gruppe prozentual geringer ist. Asinger konnte nachweisen, daß also im Falle der Sulfochlorierung die gleichen Gesetzmäßigkeiten walten wie bei der Halogenierung, indem er die Sulfochloride einer thermischen Desulfurierung unterwarf und die erhaltenen Chloride wie früher<sup>169</sup>) analysierte<sup>169</sup>).

Die auf diese Weise über die Sulfochloride gewonnenen Alkylsulfonsäuren enthalten in einem bestimmten Verhältnis alle theoretisch isomeren Sulfonsäuren als untrennbares Gemisch, das für viele technische Zwecke geeignet ist. Wenn dagegen einheitliche, bestimmte Sulfonsäuren gefordert werden, so muß man sich anderer Verfahren bedienen.

Eine auch bei ungesättigten Verbindungen erfolgreiche Methode ist die Umsetzung von Alkyl-halogeniden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  bei erhöhter Temperatur und unter Druck<sup>170</sup>):



<sup>162</sup>) K. Ziegler, H. Weber u. H. G. Gellert, ebenda 75, 1715 [1943].

<sup>163</sup>) O. Scherer, C. Platz, D. R. P. 721180 (1933, I. G.).

<sup>164</sup>) I. G. Farbenindustrie, D. R. P. 687670 [1936].

<sup>165</sup>) Ch. Gräniacher, C. Rossi, D. R. P.-Anm. G 101458 (1940, Ges. f. Chem. Industrie in Basel).

<sup>166</sup>) J. Amer. chem. Soc. 62, 454 [1940].

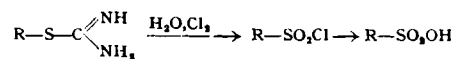
<sup>167</sup>) K. Brodersen u. M. Quaedvlieg, D. R. P.-Anm. 1 69158 (1941, I. G.).

<sup>168</sup>) Vgl. auch J. H. Helberger: Über die direkte Einführung der Sulfo-Gruppe in aliphatische Verbindungen mit Hilfe von Chlor- $\text{SO}_2$ -Gemischen und mittels Sulfurylchlorid, diese Ztschr. 55, 172 [1942].

<sup>169</sup>) F. Asinger, Ber. dtsch. Chem. Ges. 77, 191 [1944].

<sup>170</sup>) Th. Wagner-Jauregg u. Mitarb., ebenda 75, 376 [1942]. — Th. Lennartz, ebenda 75, 852 [1942]. — Deutsche Hydrierwerke A.-G., D. R. P. 738815, bekanntgem. 29. 7. 1943.

Auch die Oxydation einiger Verbindungen des zwertigen Schwefels kommt für die Darstellung von Alkylsulfonsäuren in Frage. So wurde in Amerika ein Verfahren entwickelt, wonach Alkylisothioharnstoffe in wäßriger Lösung mit Chlor zu Alkylsulfochloriden oxydiert werden, die in bekannter Weise in die entsprechenden Sulfonsäuren überführt werden können<sup>171</sup>):



Bei dieser oxydativen Spaltung wird aus einfachen Isothioharnstoffen der Stickstoff als  $\text{NH}_2\text{-CN} \cdot \text{HCl}$  abgelöst, bei N-substituierten Isothioharnstoffen wird er als substituiertes Cyanamid ( $\text{R-NH-CN-HCl}$ ) aufgefunden und bei N,N'-disubstituierten wird das N-haltige Reaktionsprodukt sekundär weiter umgewandelt<sup>172</sup>). Bei dieser Reaktion muß ein Überschuß von Chlor möglichst vermieden werden, da sich gelegentlich schwere Explosionen ereigneten die auf die Bildung von  $\text{NCl}_3$  zurückgeführt werden<sup>173</sup>). Auch gesättigte höhere Alkylrhodanide,  $\text{R-SCN}$ , können mit Chlor und Wasser in die Sulfochloride und diese in die Alkylsulfonsäuren überführt werden<sup>174</sup>). Die Methode dürfte sinngemäß auch auf höhere Alkyl-thiocarbamate (-thiourethane),  $\text{R-SCONH}_2$ , anwendbar sein, welche in vielen Reaktionen den Isothioharnstoffen nahe verwandt sind<sup>175, 176</sup>). Zu Sulfonsäuren kann man auch die freien Thiole oder die Disulfide oxydieren. Behandelt man z. B. Di-pentadecyl-8-disulfid mit 70%iger  $\text{HNO}_3$  bei 90°, so bekommt man die sekundäre Pentadecan-8-sulfonsäure<sup>176</sup>).

Höhere Sulfonsäuren vom Typus  $\text{R-CO-NH-CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ , deren lange Ketten ihrerseits polare Gruppen enthalten, entstehen, wenn man höhere Säureamide, auch ungesättigte, und Formaldehydbisulfit bei 155° aufeinander einwirken läßt<sup>177</sup>). Höhere Alkylamino-äthansulfonsäuren (höhere Taurine,  $\text{R-NH-(CH}_2)_2-\text{SO}_3\text{H}$ ) werden am besten aus (2-Brom-äthyl)-natriumsulfonat und dem betreffenden höheren Alkylamin dargestellt<sup>178</sup>).

Die Zahl der für Herstellungsverfahren saurer Alkylschwefelsäureester erteilten Patente wächst ständig. Allgemein gelingt die Veresterung höherer Alkohole mit 100%iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei 7 bis 30°<sup>179</sup>). Auch die Umsetzung von Alkoholen mit flüssigen Sulfonierungsmitteln wie  $\text{NaClSO}_3$  oder  $\text{NaCl}(\text{SO}_3)_2$ , die aus  $\text{SO}_3$  oder  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  mit NaCl oder -acetat erhältlich sind, wurde empfohlen<sup>180</sup>). Diese Verfahren sind auch bei zahlreichen Variationen in der C-Kette anwendbar, z. B. wenn diese Äther-Gruppen<sup>181</sup>), Acetal-Gruppen<sup>182</sup>) oder Disulfid-Brücken<sup>183</sup>) enthalten. Bei Zimmertemperatur verläuft auch die Veresterung höherer Alkohole mit p-Toluolsulfonylchlorid glatt. p-Brom-benzolsulfonate können für weitere Umsetzungen wertvoll sein<sup>184</sup>).

Die Anlagerung von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  an höhere Olefine wurde von H. Baumgarten eingehender untersucht<sup>185</sup>). Er bewies, daß bei der Behandlung von Dodecen-(1) mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  hauptsächlich Alkyl-2-sulfat entsteht und fand, daß gleichzeitig auch Sulfate gebildet werden, in denen der  $\text{OSO}_3\text{H}$ -Rest an den C-Atomen 3,4 und 5 haftet, primäres Alkylsulfat dagegen überhaupt nicht auftritt. Baumgarten erklärt diesen Reaktionsverlauf, indem er durch alternierende Anlagerung und Abspaltung von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eine Verschiebung der Doppelbindung nach der Mitte der C-Kette hin annimmt (vgl. IX).

Durch Na-Laurylsulfonat können denaturierte Proteine, Campher und Cholesterin in Lösung übergeführt werden. Injektion in den Lymphsack des Frosches bewirkt Lähmung. Recalcifiziertes Oxalat-plasma gerinnt in seiner

<sup>171</sup>) T. B. Johnson u. J. M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. 58, 1348 [1936] (Chem. Zbl. 1937 I, 1921); 59, 1837 [1937].

<sup>172</sup>) T. B. Johnson u. J. M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. 61, 176 [1939]; Chem. Zbl. 1939 I, 3157.

<sup>173</sup>) K. Folkers, A. Russel u. R. W. Bost, J. Amer. chem. Soc. 63, 3530 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 2357.

<sup>174</sup>) Röhm u. Haas, Philadelphia, Amer. Pat. 2174856 [1938]; Chem. Zbl. 1940 I, 936.

<sup>175</sup>) Mit Niedermolekularen liegen Versuche vor, Battegay u. Krebs, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 206, 1262 [1938]; Chem. Zbl. 1940 I, 697.

<sup>176</sup>) Pont de Nemours, Amer. Pat. 2204210 [1938]; Chem. Zbl. 1940 II, 3292.

<sup>177</sup>) I. G. Farbenindustrie, Franz. Pat. 853845 [1938]; Chem. Zbl. 1940 II, 1671.

<sup>178</sup>) P. Rumpf, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 212, 83 [1941]; Chem. Zbl. 1941 I, 2653.

<sup>179</sup>) Röhm u. Haas, Philadelphia, Amer. Pat. 2204323 [1937]; Chem. Zbl. 1940 II, 3128.

<sup>180</sup>) H. Berisch u. H. Stöber, D. R. P. 689484 (1935, Böhme Fettchemie-Chemnitz); Chem. Zbl. 1940 I, 3726. — Procter u. Gamble, Amer. Pat. 2214254 [1939]; Chem. Zbl. 1941 I, 2859.

<sup>181</sup>) W. Henrich u. F. Schlegel, D. R. P. 694944 (1937, Deutsche Hydrierwerke).

<sup>182</sup>) H. Berisch, D. R. P. 730226 (1933, Böhme Fettchemie-Chemnitz).

<sup>183</sup>) H. Lederer, D. R. P.-Anm. L 90014 [1936].

<sup>184</sup>) C. S. Marvel u. V. C. Sekna, Org. Syntheses 20, 50 [1940]; Chem. Zbl. 1942 II, 145.

<sup>185</sup>) H. Baumgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 977 [1942].



Gegenwart nicht. Plasma und Erythrocyten hemmen die hämolytische Wirkung der Alkylsulfate stark, während Saponin durch Proteine nur wenig abgeschwächt wird<sup>186)</sup>.

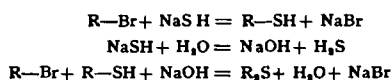
Sulfinsäuren, R-SOOH, sind durch Einwirkung von SO<sub>2</sub> auf Olefine in Gegenwart von *Friedel-Crafts*-Katalysatoren und NaCl zugänglich<sup>187)</sup>. Sulfinsäuren in Form ihrer Mg-Salze (von C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>) sind auch erhältlich durch Anlagerung von SO<sub>2</sub> an die betreffenden *Grignard*-Verbindungen<sup>188)</sup>.

## 2. Langkettige Sulfonamide

Für chemotherapeutische Versuche wurden auch ungesättigte Alkylsulfonamide, R-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, nämlich Hydnocarpyl- und Oleylsulfonamide, herangezogen. Oleylsulfonamid konnte aus der Säure nach Überführung in das Sulfochlorid mittels POCl<sub>3</sub> und dessen Umsetzung mit NH<sub>3</sub> in analysenreiner Form gewonnen werden<sup>189)</sup>. Die Bereitung des Hydnocarpylsulfochlorids mit PCl<sub>5</sub> dagegen ergab ein stets chlor-haltiges Sulfonamid<sup>190)</sup>. In derartigen Sulfonamiden kann der Stickstoff ein- oder doppelt substituiert sein. Je nach der Natur der eingeführten Substituenten können diese wasserlöslich gemacht werden<sup>191)</sup>. Hydnocarpylsulfonamid bewirkt bei Rattenlepra eine verzögerte Entwicklung der Leprone.

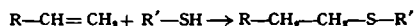
## 3. Thiole, Thioäther, Disulfide

Für die Synthese höherer Thiole (Mercaptane) haben sich folgende Verfahren als geeignet erwiesen. Bei der Umsetzung höherer Alkylbromide mit NaSH in absolutem Alkohol<sup>192)</sup> muß jede Spur von Feuchtigkeit vermieden werden, da sonst Dialkylsulfide R<sub>2</sub>S neben nur wenig Thiol entstehen. Diese Reaktionsabweichung ist so zu erklären, daß eine geringe Wassermenge Natriumhydrosulfid hydrolysiert und die dabei entstandene Natronlauge die Reaktion zwischen Alkylthiol und Alkylbromid unter Abspaltung von NaBr und Bildung von Dialkylthioäther bewirkt im Sinne folgender Gleichungen<sup>193)</sup>:



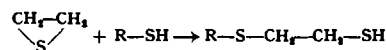
Auch α-Thiol-carbonsäuren können durch Umsetzung von α-Bromsäuren mit NaSH gewonnen werden<sup>194)</sup>. In guter Ausbeute fallen die Mercaptane bei der Verseifung von Isothioharnstoff mit NaOH an<sup>195)</sup>. Auch die Reduktion höherer Alkylrhodanide mit Zink und Salzsäure ist ein präparativer Weg zur Darstellung von Thiolen<sup>196)</sup>. Verseift man Rhodanide alkalisch, so entstehen Dialkyl-disulfide, die ihrerseits mit Zn und HCl zu Thiolen reduzierbar sind. Die katalytische Anlagerung von H<sub>2</sub>S an endständig ungesättigte Olefine durch Peroxyde und Metallchloride ergibt primäre Mercaptane<sup>195, 196)</sup>. Dem widerlichen Mercaptan-Geruch begegnet man bei den höheren nicht.

An Olefine kann man in Gegenwart von Peroxyden und Metallchloriden auch Alkylthiole anlagern, wobei Thioäther entstehen nach der Gleichung:



Die Addition des Schwefels erfolgt also, in Abweichung von der *Markownikowschen* Regel, an dem C-Atom, das den meisten Wasserstoff besitzt<sup>195)</sup>. Ohne Peroxyde wird der Schwefel an das wasserstoff-ärmste Kohlenstoff-Atom addiert. In sehr glatter Reaktion führt auch die Umsetzung höherer Mercaptide mit Alkyl-

sulfaten oder -phosphaten zu Thio-äthern<sup>197)</sup>. Gibt man höhere Thiole in absolut-alkoholischer Na-Äthylat-Lösung mit einem Alkylbromid zusammen, so erhält man ebenfalls sofort die entsprechenden Thioäther<sup>198)</sup>. Erhitzt man höhere Thiole mit Äthylensulfid in Anwesenheit von Cu-Borat auf 120–160°, so entstehen Thioäther-mercaptane<sup>199)</sup>:



Oleyl-thiobenzyläther und Hydnocarpyl-thiocinnamyläther haben eine schwache Wirksamkeit gegen Rattenlepra gezeigt<sup>197)</sup>. Die freien Thiole üben starke Gewebsreizungen an Tieren aus und sind deshalb für Versuche in vivo nicht geeignet.

Höhere Sulfonium-Salze, z.B. Alkyl-S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>J<sup>-</sup>, sind äußerst hygroskopische Substanzen, deren wäßrige Lösungen sich durch starke Oberflächenaktivität auszeichnen, worin der Lauryl-Verbindung ein ausgeprägtes Maximum zukommt<sup>200)</sup>. Sie entstehen quantitativ aus Thioäthern und Jodmethyl in *Schlenk*-Röhren. Für ihre Darstellung in Lösung hat sich Methanol als bestgeeignetes Lösungsmittel erwiesen<sup>200)</sup>. Ihr Vermögen, Bakterien zu töten, ist gleichartig aber schwächer als das der entsprechenden Ammonium-Verbindungen (VII,3).

Höhere Sulfone, R-SO<sub>2</sub>R', können aus Thioäthern durch Oxydation, z. B. mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, erhalten werden<sup>200, 201)</sup>. Die zur Oxydation gelangenden Sulfide können auch durch Hydroxyl- oder Sulfonsäure-Gruppen substituiert sein<sup>202)</sup>.

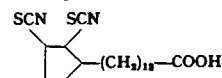
Glucose-diolel-mercaptal entstand glatt aus Glucose und Oleylthiol bei Gegenwart von HCl-Gas<sup>203)</sup>.

Höhere Alkylhalogenide können mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> zu Dialkyl-disulfiden, R-S-S-R, umgesetzt werden. Die alkalische Verseifung der Rhodanide zu Disulfiden wurde schon erwähnt (s. o. dieser Abschnitt). n-Alkyl-disulfide sind neuerdings in guter Ausbeute aus Alkylthiosulfaten durch Reaktion mit Jod und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erhalten worden<sup>204)</sup>.

## 4. Alkylrhodanide und -senföle

Höhere Alkyl-rhodanide, R-SCN, entstehen beim Erhitzen von Alkylbromiden mit NaSCN<sup>205)</sup>. Einige ungesättigte Alkylthiocyanwasserstoffsäureester, besonders Chaulmoogrylrhodanid, haben sich als wirksam bei der Behandlung der experimentellen Mäuse- und Rattenlepra erwiesen<sup>206)</sup>. Die höheren Rhodanide lagern sich durch Erhitzen nicht in die isomeren Senföle, R-NCS, um, wie dies von den niederen Gliedern bekannt ist. *Wagner-Jauregg*, *Arnold* u. *Rauen* ist die Synthese höherer Senföle aus höheren Aminen und CS<sub>2</sub> dadurch in befriedigender Ausbeute gelungen, daß sie den dabei freiwerdenden Schwefelwasserstoff durch Hg-acetat banden; alle nachgearbeiteten anderen Verfahren ergaben keine Ausbeute an Senfölen<sup>207)</sup>. Eine einfache Reaktion zur Unterscheidung dieser Senföle von Rhodaniden besteht in der Behandlung mit Na-Plumbit-Lösung<sup>208)</sup>. Aus den Senfölen wird dabei der Schwefel als Bleisulfid (schwarzer Niederschlag) abgespalten, während die Rhodanide zu Thiolen hydrolysiert werden, welche als gelbe Pb-Mercaptide ausfallen.

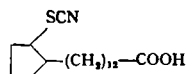
Dirhodan konnte an die Doppelbindung der Chaulmoograsäure zu Dirhodan-dihydrochaulmoograsäure,



angelagert werden<sup>209)</sup>. Monorhodan-dihydrochaulmoograsäure,

- <sup>186)</sup> J. Godeaux, Bull. Soc. roy. Sci. Liège 12, 579, 586 [1943]; Chem. Zbl. 1944 I, 294, 295.  
<sup>187)</sup> R. Wegler u. O. Bayer, D. R. P.-Anm. 1 63156 (1938, I. G.).  
<sup>188)</sup> P. Allen jr., J. org. Chemistry 7, 23 [1942]; Chem. Zbl. 1943 II, 2234.  
<sup>189)</sup> Th. Lennartz, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 853 [1942].  
<sup>190)</sup> Th. Wagner-Jauregg u. Mitarb., ebenda 75, 376 [1942].  
<sup>191)</sup> L. Orthner, H. Schild, G. Balle, W. Langbein, D. R. P. 738703 (1938, I. G.). — L. Orthner, G. Balle, K. Horst, H. Schild, D. R. P.-Anm. 1 62183 (1938, I. G.). — L. Orthner, G. Balle u. K. Horst, D. R. P.-Anm. 1 63619 (1939, I. G.).  
<sup>192)</sup> Th. Lennartz, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 833 [1942].  
<sup>193)</sup> Th. Wagner-Jauregg u. Th. Lennartz, ebenda 74, 27 [1941].  
<sup>194)</sup> G. G. Urquhart, J. W. Gates jr. u. R. Connor, Org. Syntheses 21, 36 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 645.  
<sup>195)</sup> J. M. Hoeffelmann, R. Berkenbosch, D. R. P. 740247 (1940, Baatafsche Petroleum Maatschappij in Den Haag).  
<sup>196)</sup> Über charakteristische Derivate von Thiolen s. a. D. Fore jr. u. R. W. Bost, J. Amer. chem. Soc. 59, 2557 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 2528.

- <sup>197)</sup> E. Elbel, E. L. Müller, D. R. P. 672434 (1932, Henkel & Cie.).  
<sup>198)</sup> W. Reppe, A. Freytag, D. R. P.-Anm. 1 56628 (1936, I. G.).  
<sup>199)</sup> R. Kuhn u. O. Dann, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1092 [1940].  
<sup>200)</sup> R. W. Bost u. J. E. Everett, J. Amer. chem. Soc. 62, 1753 [1940]; Chem. Zbl. 1941 II, 3179.  
<sup>201)</sup> D. Fore jr. u. R. W. Bost, ebenda 59, 2557 [1937]; Chem. Zbl. 1938 I, 2528.  
<sup>202)</sup> A. Kirstahler, W. J. Kaiser, D. R. P. 68524 (1932, Henkel & Cie.).  
<sup>203)</sup> Th. Lennartz, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 837, 838 [1942].  
<sup>204)</sup> H. E. Westlake jr. u. G. Dougherty, J. Amer. chem. Soc. 64, 149 [1942]; Chem. Zbl. 1943 I, 2484.  
<sup>205)</sup> Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Hippchen, J. prakt. Chem. 155, 216, 260 [1940].  
<sup>206)</sup> Th. Wagner-Jauregg, diese Ztschr. 55, 195 [1942].  
<sup>207)</sup> Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold, H. Rauen, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1372 [1941].  
<sup>208)</sup> Th. Lennartz, ebenda 75, 839 [1942]. — Mit Na-Plumbit-Lösung, die aus Na-Acetat, NaOH u. Alkohol bereitet ist, bleiben die geprüften langkettigen Rhodanide bei 1–2 min langem Erhitzen unverändert. Mit alkal. Pb-Tartrat-Lösung fallen dagegen schon nach kurzem Kochen die gelben Mercaptide aus. — Eine Farbreaktion auf Senföle gab W. E. Kemp an. Analyst 64, 648 [1939]; Chem. Zbl. 1940 I, 1083.  
<sup>209)</sup> H. Arnold, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 277, 206 [1939].



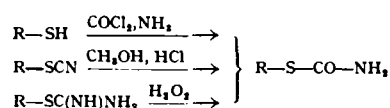
entstand durch Umsetzung von Monobromchaulmoograsäure mit NaSCN<sup>209)</sup>.

### 5. Alkylthioharnstoffe, -isothioharnstoffe und -thiocarbamate

Die Bereitung höherer Dialkylthioharnstoffe, R-NH-CS-NH-R, ist eine geeignete Reaktion zur Charakterisierung höherer Amine. Sie gelingt leicht durch Erhitzen der Basen mit CS<sub>2</sub> in Alkohol, bis kein H<sub>2</sub>S mehr entweicht<sup>207)</sup>.

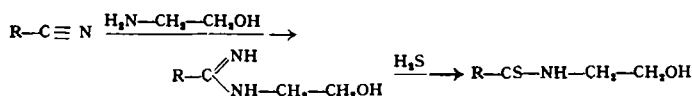
Alkylisothioharnstoffe, R-S-C(NH)NH<sub>2</sub>, entstehen aus Alkylbromiden und Thioharnstoff als bromwasserstoffsäure Salze. Aus den Lösungen der Salze – die wäßrigen schäumen wie Seifenlösung und sind kolloidal – können die freien Basen mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> leicht in Freiheit gesetzt werden<sup>203)</sup>. Die antilepröse Wirkung des Oleylisothioharnstoffs ist etwas geringer als die des Oleyl-rhodanids<sup>203, 80)</sup>.

Lagert man an Oleylrhodanid bei 0° Methanol in Gegenwart von HCl an und erhitzt das Anlagerungsprodukt auf 100°, so erhält man unter Verlust von CH<sub>3</sub>Cl Oleylthiocarbaminat (R-S-CO-NH<sub>2</sub>)<sup>203)</sup>. Phosgen tritt mit höheren Alkylthiolen halbseitig zu Alkyl-thiokohlensäurechloriden in Reaktion, die mit NH<sub>3</sub>-Gas in die entsprechenden Thiocarbamate übergehen<sup>203)</sup>. Alkylthiocarbamate sind auch aus Isothioharnstoffen zugänglich. Läßt man auf Isothioharnstoffe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Eisessig einwirken, so findet partielle Desaminierung zu Thiocarbaminaten statt<sup>203)</sup>. Diese Reaktion verläuft quantitativ und stellt eine einfache und ergiebige Methode zur Synthese von Thiocarbaminaten vor und dürfte auch auf niedere Homologe übertragbar sein. Für die Darstellung höherer Thiocarbamate stehen demzufolge 3 brauchbare Wege zur Verfügung:

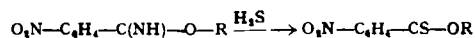


Sowohl die höheren Isothioharnstoffe als auch Thiocarbamate bilden mit Na-Plumbit gelbes Bleimercaptid. Diese Reaktion ist spezifisch für die Bindung des Alkyl-Restes am Schwefel<sup>210)</sup>. Einige Thiourethane haben anästhetische Eigenschaften, Thioharnstoffe dagegen nicht<sup>211)</sup>.

Thiosäureamide, z. B. Thiostearamid, R-CS-NH<sub>2</sub>, werden durch Erhitzen der Nitrile mit alkoholischer NH<sub>4</sub>-Sulfid-Lösung auf 160° unter Druck dargestellt<sup>212)</sup>. Polar-N-substituierte Thioamide, z. B. R-CS-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, erhält man aus Nitrilen, β-Äthanolamin und H<sub>2</sub>S bei 100°<sup>213)</sup>. Die letzte Reaktion durchläuft wohl die Anidin-Stufe, bei welcher der Imino-Stickstoff gegen S ausgetauscht wird:



Läßt man auf Dodecyl-p-nitro-benzimidäther H<sub>2</sub>S einwirken, so gelangt man zu dem entsprechenden Thioester:

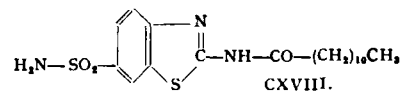
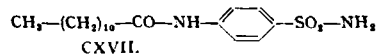


Diese und andere höhere Thioester sind, wie die entsprechenden Carbonsäureester, für die durch Pneumococcen hervorgerufenen Erkrankungen von überragender Bedeutung<sup>214)</sup>.

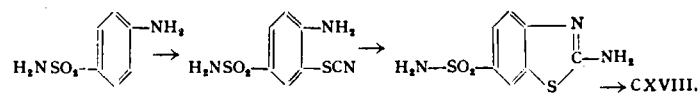
- <sup>207)</sup> Bezüglich der Konstitution des N-Cinnamylthiocarbaminsäure-S-cinnamylesters (Wagner-Jauregg, Arnold, Hippchen, J. prakt. Chem. 155, 219 [1939]) vgl. Th. Lennarz, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 840 [1942].  
<sup>208)</sup> Th. F. Wood u. J. H. Gardner, J. Amer. chem. Soc. 63, 2741 [1941]; Chem. Zbl. 1942 II, 393.  
<sup>209)</sup> A. W. Ralston, R. J. van der Wal u. M. R. McCorkle, J. org. Chemistry 4, 68 [1932]; Chem. Zbl. 1940 I, 1009. — Amer. Pat. 2168847 [1936]; Chem. Zbl. 1939 II, 3344.  
<sup>210)</sup> Pont de Nemours, Amer. Pat. 2201171 [1938]; Chem. Zbl. 1940 II, 2234.  
<sup>211)</sup> W. Meiser, D. R. P. 725883, 739039 (1939, I. G.).

### 6. Höher-N-acylierte Sulfanilamide, höher-C-alkylierte Benzthiazole und Thiodiazole

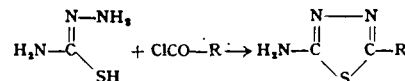
Für Arzneimittelstudien sind Acyl-Reste verschiedener Kettenlänge auch in die Amino-Gruppe des Sulfanilamids eingeführt worden. Kohl u. Flynn fanden, daß längere Acyl-Reste rascher durch Leberbrei abgespalten werden als kürzere<sup>215)</sup>. Den günstigen Einfluß, den die Acylierung mit höheren Säureresten auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit einiger Heilmittel ausübt, hat Wagner-Jauregg zum Gegenstand einer therapeutischen Untersuchung gemacht. Er stellte fest, daß N<sup>4</sup>-Dodecanoyl-sulfanilamid (CXVII) die gleiche, wenn nicht überlegene Wirksamkeit gegen experimentelle Pneumococcen- und Streptococceninfektionen entfaltet wie das unsubstituierte Prontalbin, während N<sup>4</sup>-Acetyl-sulfanilamid therapeutisch unwirksam ist. Die Wirkungssteigerung des 2-Dodecanoyl-benzthiazolsulfonsäure-6-amids (CXVIII)<sup>216)</sup>, welches diejenige des Prontalbins erreicht, gegenüber dem ziemlich giftigen Grundkörper mit freier Amino-Gruppe wird hauptsächlich der besseren Verträglichkeit der acylierten Verbindung, die eine höhere Dosierung ermöglicht, zugeschrieben<sup>217)</sup>.



CXVIII wurde gewonnen durch Rhodanierung von p-Sulfanilamid, welches sich in siedendem Alkohol leicht zu dem 2-Amino-6-sulfonamino-benzthiazol isomerisiert, und Acylierung<sup>218)</sup>.

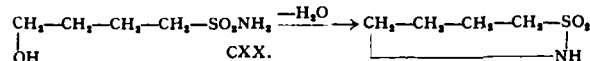
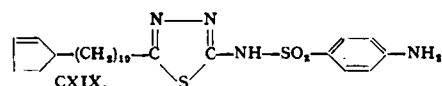


Nach H. Arnold können auch höhere Säurechloride mit Thiosemicarbazid zur Reaktion gebracht werden, wobei höher-C-alkylierte 2-Amino-thiodiazole entstehen<sup>219)</sup>:



Diese 2-Amino-thiodiazol-Derivate sind dem Globucid, einem hervorragenden Heilmittel gegen Pneumococceninfektionen, im chemischen Bau sehr ähnlich. Das 2-[ω-Δ<sup>2</sup>-cyclopentenyl-decyl]-5-[p-amino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol (CXIX)<sup>216)</sup> war eine Spur wirksam gegen Meerschweinchentuberkulose<sup>80)</sup>, bei Rattenlepra dagegen unwirksam<sup>217)</sup>. Die höher-C-alkylierten 2-Amino-thiodiazole reduzieren Fehlingsche Lösung nicht, ihre Hydrochloride schmelzen tiefer als die Basen<sup>216)</sup>.

Destilliert man Alkylsulfonamide, die am γ, δ- oder ε-C-Atom ein Hydroxyl tragen, so findet unter Wasseraustritt Ringschluß zu einer neuen Klasse von Heterocyclen statt, die Sultame genannt wurden<sup>219)</sup>, z. B. δ-Butyl-sultam (CXX).



Diese Reaktion dürfte auch mit langkettigen δ-Oxy-sulfonamiden erfolgreich durchführbar sein und zu C-alkylierten Sultamen führen.

(Schluß folgt)

- <sup>215)</sup> Proc. Soc. exp. Biol. Med. 44, 455 [1940].  
<sup>216)</sup> H. Arnold, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 279, 181 [1941]; s. a. H. P. Kaufmann u. H. J. Bückermann, ebenda, S. 149.  
<sup>217)</sup> Th. Wagner-Jauregg, R. Prigge u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 369 [1942]. — Benisch, Mietzsch, Klarer, Brit. Pat. 474423 (1936, I. G.), D. R. P. 725537; Chem. Zbl. 1938 I, 1828. — Miller, Rock u. Moore, J. Amer. chem. Soc. 61, 1198 [1939]; Chem. Zbl. 1939 II, 1047. — S. a. Dewing, Gray, Platt u. Stephenson, J. chem. Soc. [London] 1942, 239; Chem. Zbl. 1942 II, 2470.  
<sup>218)</sup> H. Arnold, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 87 [1942].  
<sup>219)</sup> F. Asinger, F. Ebeneder, D. R. P. 740814 (1942, I. G.).