

104. Richard Kuhn, Ernst Friedrich Möller, Gerhard Wendt und Helmuth Beinert: 4,4'-Diamino-benzophenon und andere schwefelfreie Verbindungen mit Sulfonamidwirkung.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 30. März 1942.)

Im Anschluß an die Isolierung von krystallisiertem *p*-Amino-benzoesäuremethylester aus Hefe¹⁾ und die Feststellung der dem Massenwirkungsgesetz folgenden Konkurrenz zwischen *p*-Amino-benzoësäure und Sulfanilsäure²⁾ haben wir Derivate der *p*-Amino-benzoësäure dargestellt, um sie an Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum*) auf Vitamin H'-Wirksamkeit zu prüfen. Es war dabei notwendig, die als Wuchsstoff unwirksamen Verbindungen auch daraufhin zu untersuchen, ob sie nicht das Bakterienwachstum hemmen. Wenn nämlich die für den Antagonismus von Sulfanilsäure und *p*-Amino-benzoësäure sowie von Sulfopantothensäure und Pantothensäure gegebene Deutung³⁾ richtig ist, wonach das Antivitamin in der Zelle dadurch wirkt, daß es den Platz nicht aber die Funktion des Vitamins übernimmt, so war damit zu rechnen, daß eine spezifische Sulfonamidwirkung, d. h. eine durch *p*-Amino-benzoësäure aufhebbare Hemmung des Bakterienwachstums, gar nicht auf Sulfonamide bzw. Aminosulfone beschränkt sein würde, wie es bisher der Fall zu sein schien, sondern auch bei anderen Verbindungen, deren molekularer Bau dem des natürlichen Wuchsstoffes ähnlich ist, in Erscheinung treten könnte.

Das Ergebnis unserer Versuche ist: 1) Jede bisher vorgenommene Veränderung am Molekül der *p*-Amino-benzoësäure setzt deren ungeheure Wirkung als Wuchsstoff (für optimales Wachstum genügt eine Verdünnung von $\sim 1:100000000000$) um Zehnerpotenzen herab oder läßt sie ganz erloschen. 2) Unter den bis jetzt untersuchten Derivaten der *p*-Amino-benzoësäure gibt es verschiedene schwefelfreie Verbindungen, die nach Art der Sulfonamide hemmend wirken, wobei die Hemmung durch *p*-Amino-benzoësäure wieder aufgehoben werden kann.

Der Methylester, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_3$ (Schmp. 112°), besitzt, wie bereits angegeben^{1,2)}, nur noch $\sim 1/50$ der Aktivität der freien Säure. Man kann annehmen, daß der Methylester durch das *Streptobacterium* ganz langsam enzymatisch gespalten wird⁴⁾. Der Äthyl- (Schmp. 92°), Butyl- (Schmp. 56°), Lauryl- (Schmp. 83°) und Cetylester (Schmp. 87°), die in Wasser schwer löslich sind, zeigen keine bakteriostatischen Eigenschaften. Dasselbe gilt von der *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure (Schmp. 304—305°) und der *trans*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure (Schmp. 486—488°) sowie von *cis*- und *trans*-Hexahydro-*p*-oxy-benzoësäure, die alle bis zu einer Konzentration von 0,025% untersucht worden sind.

¹⁾ R. Kuhn u. K. Schwarz, B. **74**, 1617 [1941]; Isolierung der *N*-Benzoyl-*p*-amino-benzoësäure: S. D. Rubbo u. J. M. Gillespie, Nature [London] **146**, 838 [1940]; Isolierung der freien Säure: K. C. Blanchard, Journ. biol. Chem. **140**, 919 [1941].

²⁾ E. F. Möller u. K. Schwarz, B. **74**, 1612 [1941]; Konkurrenz mit Sulfonamiden: D. D. Woods, u. P. Fildes, Chem. and Ind. **59**, 133 [1940]; D. D. Woods, Brit. Journ. exp. Pathol. **21**, 74 [1940]; P. Fildes, Lancet **238**, 935 [1940]; A. Lwoff u. Mitarb., Ann. Inst. Pasteur **67**, 9, 94, 173 [1941].

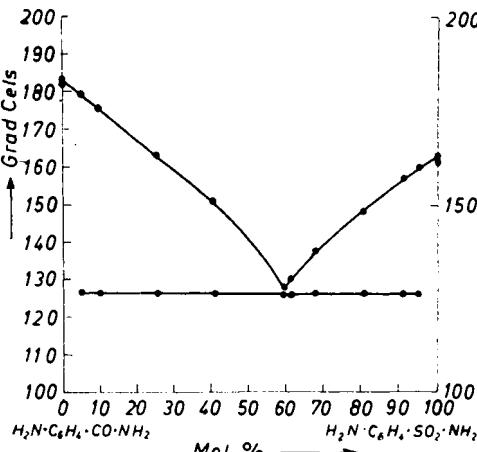
³⁾ R. Kuhn, Die Chemie **55**, 1 [1942].

⁴⁾ Auch Biotinmethylester ist in unserem Test viel weniger wirksam als freies Biotin: E. F. Möller, Ztschr. physiol. Chem. **260**, 246 [1939].

Von Interesse war die Prüfung des *p*-Amino-benzamids, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot NH_2$ (Schmp. 110°), im Hinblick darauf, daß die wachstumshemmende Wirkung der Sulfanilsäure von derjenigen des therapeutisch bereits anwendbaren Sulfanilamids, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot NH_2$, wesentlich übertroffen wird. Das Amid der *p*-Amino-benzoësäure ließ jedoch weder wachstumsfördernde, noch wachstumshemmende Wirkung in nennenswertem Ausmaß erkennen⁵⁾.

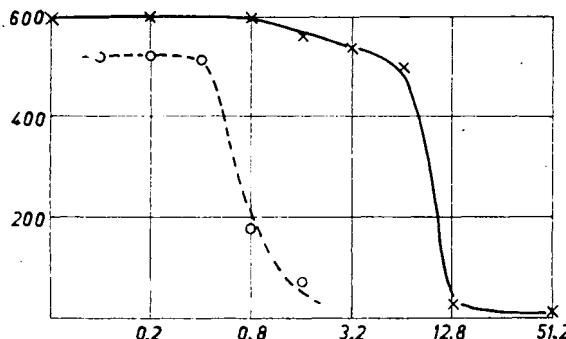
Die Analyse des Auftau-Schmelzdiagramms (Abbild. 1) hat ergeben, daß das Carbonamid auch im Krystallgitter nicht befähigt ist, das Sulfonamid zu vertreten.

Als recht stark bakteriostatisch hat sich dagegen das *p*-Amino-thio-benzamid (Schmp. 173°) erwiesen, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CS \cdot NH_2$, von dem 2 mg in 100 ccm Nährösung genügen, um die Wachstums geschwindigkeit von *Streptobacterium plantarum*, unter den von uns eingehaltenen Bedingungen, auf 50% herabzusetzen. Es handelt sich aber dabei nicht um eine „Sulfonamidwirkung“, da es nicht gelingt, die durch das Thioamid bewirkte



Abbild. 1. Auftau-Schmelz-Diagramm des Stoffpaars: *p*-Amino-benzamid — *p*-Amino-sulfanilamid.

Hemmung durch Zugabe von mehr *p*-Amino-benzoësäure wieder aufzuheben. Das *p*-Amino-thiobenzamid konkurriert nicht mit dem Vitamin H' in den



Abbild. 2. Abhängigkeit der Wachstumshemmung durch *p*-Amino-thiobenzamid vom Eisengehalt der Nährösung.

Abszissen: ccm $1/_{320}$ -proz. *p*-Amino-thiobenzamidlösung in 6 ccm Nährösung.
Ordinaten: Trübungswerte nach 90 Std.

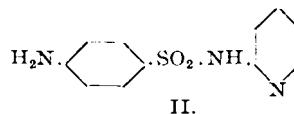
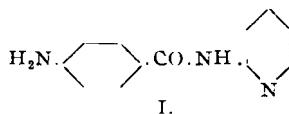
—○— Ohne Eisenzusatz
—×— 4.2 \times 10 $^{-6}$ g Ferricitrat/ccm. *p*-Amino-benzoësäure je 2×10^{-8} g/ccm.

⁵⁾ Als Wuchsstoff wirkte das Amid mit 10^{-6} g/ccm optimal, schon bei der doppelten Konzentration trat Hemmung auf halboptimales Wachstum ein; vollständige Hemmung wurde auch bei sehr hohen Dosen (10^{-3} g/ccm) nicht erreicht.

Zellen, sondern wirkt vermutlich als Komplexbildner auf andere Art. Es gibt, wie wir gefunden haben, noch in hoher Verdünnung ein braunes, schwer lösliches komplexes Kupfersalz und mit Ferrichlorid in der Wärme eine leuchtend rote Lösung, deren Farbe derjenigen des Ferrirhodanids vergleichbar ist.

In der tautomeren Form $-\text{C}(\text{:NH})\text{.SH}$ erinnert das Thioanid an die Rhodanwasserstoffsäure. Daß es im Wachstumstest mit den Milchsäurebakterien um das in der Nährösung enthaltene Eisen konkurriert, ersieht man daraus, daß die Hemmung durch *p*-Amino-thiobenzamid etwa 10-mal stärker wird, wenn man das Ferricitrat aus der Nährösung wegläßt (Abbildung 2).

Durch Kondensation von *p*-Nitro-benzoylchlorid mit α -Amino-pyridin und anschließende Hydrierung haben wir das *p*-Amino-benzoyl- α -amino-pyridin (I, Schmp. 168°) dargestellt, das als Carbonylanalogon des Sulfa-pyridins (Eubasins, II) erscheint. Das „Carbopyridin“ (I) wirkt dem Sulfa-pyridin ähnlich, aber rund 1000-mal schwächer. Man benötigt eine 0.15-proz. Lösung, um das Wachstum von *Streptobacterium plantarum* unter den von uns eingehaltenen Bedingungen^{1,2)} auf $\frac{1}{2}$ des maximalen Wertes herab-



zusetzen. Als praktisch wirkungslos erwiesen sich *p*-Ureido-benzoësäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ (bis 0.4%), *p'*-Amino-benzoyl-*p*-amino-benzoësäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, und *p''*-Nitro-benzoyl-*p*-amino-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester, $\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$.

4.4'-Diamino-benzophenon (III), das dem therapeutisch wichtigen 4.4'-Diamino-diphenylsulfon (IV) analog gebaut ist, hat sich wie dieses als

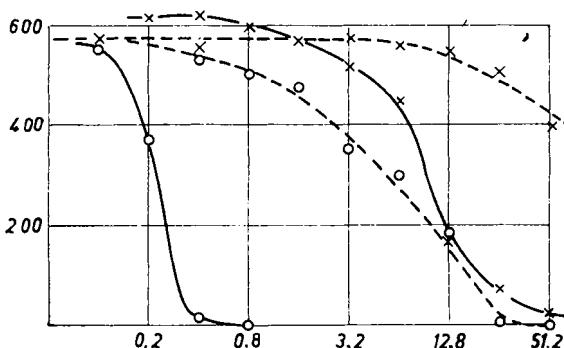


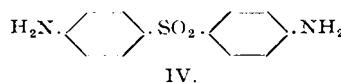
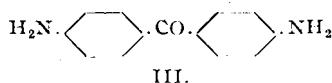
Abbildung 3. Hemmung durch 4.4'-Diamino-benzophenon und durch 4.4'-Diamino-diphenylsulfon bei verschiedenem Gehalt der Nährösung an *p*-Amino-benzoësäure.

Abszissen: ccm $1/_{320}$ -proz. Lösung von Diaminoketon III bzw. Diaminosulfon IV in 6 ccm.

Ordinaten: Trübungswerte nach 48 Std.

- Sulfon bei 2×10^{-8} g/ccm *p*-Amino-benzoësäure
- Sulfon bei 160×10^{-8} g/ccm *p*-Amino-benzoësäure
- ×---×- Keton bei 2×10^{-8} g/ccm *p*-Amino-benzoësäure
- ×---×- Keton bei 160×10^{-8} g/ccm *p*-Amino-benzoësäure

Hemmstoff erwiesen. Beide Verbindungen entfalten eine spezifische Sulfonamidwirkung, die durch Zusatz von *p*-Amino-benzoësäure aufgehoben wird.

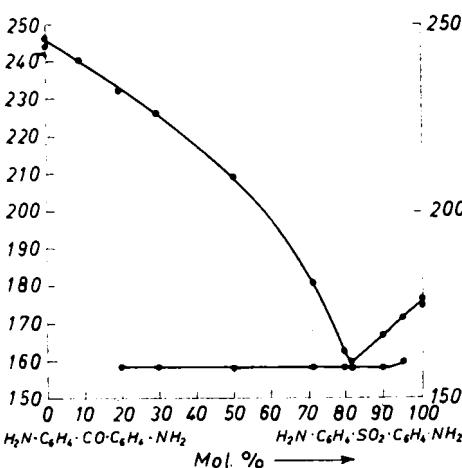


Dasselbe gilt vom 4-Nitro-acetophenon, dessen Wirksamkeit auffallenderweise die des 4-Amino-acetophenons erheblich übertrifft. 4,4'-Diamino-benzophenon war durchschnittlich 15-mal weniger wirksam als Sulfanilamid.

Einen Vergleich mit 4,4'-Diamino-diphenylsulfon geben die Wachstumskurven der Abbild. 3.

Die Bestimmung des Auftau-Schmelz-Diagramms hat ergeben, daß das Keton III mit dem Sulfon IV ein Eutektikum ohne Anzeichen von Mischbarkeit gibt (Abbild. 4).

Im Gegensatz zu *p*-Amino-phenylarsinsäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ (Atoxyl), und *p*-Amino-phenylstibinsäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SbO}(\text{OH})_2$ (Neostibosan), die auf das Wachstum von *Streptobacterium plantarum* ohne hemmenden Einfluß sind²⁾, fanden wir in der von H. Bauer⁶⁾ synthetisierten Phosphanilsäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{PO}(\text{OH})_2$ eine weitere schwefelfreie Verbindung, die wie die Sulfanilsäure mit der *p*-Amino-benzoësäure beim Wachstum der Milchsäurebazillen in Konkurrenz tritt. *N*-Acetyl-phosphanilsäure hemmt nicht bis zu einer Konzentration von 0.025 %.



Abbild. 4. Auftau-Schmelz-Diagramm des Stoffpaars: 4,4'-Diamino-benzophenon — 4,4'-Diamino-diphenylsulfon

Um bei einem Gehalt der Nährlösung von 2×10^{-8} g/ccm *p*-Amino-benzoësäure das nach 48 Stdn. erzielbare Wachstum von *Streptobacterium plantarum* auf 50% herabzusetzen, sind erforderlich:

Absolute Konzentration	Mole auf 1 Mol <i>p</i> -Amino-benzoësäure
$\sim 1500 \times 10^{-6}$ g/ccm Carbopyridin (I)	48000
$\sim 300 \times 10^{-6}$ g/ccm Phosphanilsäure	12000
$\sim 250 \times 10^{-6}$ g/ccm <i>p</i> -Amino-acetophenon	12700
$\sim 100 \times 10^{-6}$ g/ccm Sulfanilsäure	5000
$\sim 70 \times 10^{-6}$ g/ccm <i>p</i> -Nitro-acetophenon	2900
$\sim 50 \times 10^{-6}$ g/ccm <i>p,p'</i> -Diamino-benzophenon	1600
$\sim 3 \times 10^{-6}$ g/ccm Sulfanilamid	150
$\sim 2 \times 10^{-6}$ g/ccm Sulfapyridin	63
$\sim 1.5 \times 10^{-6}$ g/ccm Sulfathiazol	35
$\sim 1 \times 10^{-6}$ g/ccm 4,4'-Diamino-diphenylsulfon	28

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 2137 [1941].

Um das durch einen Gehalt der Nährösung von 0.0160 % Sulfanilsäure praktisch ganz unterdrückte Wachstum von *Streptobacterium plantarum* wieder auf 50 % des maximalen 96-Stunden-Wertes hinaufzusetzen, waren nötig:

<i>p</i> -Amino-benzoësäure	0.25×10^{-8} g/ccm
<i>p</i> -Amino-benzoësäuremethylester	80×10^{-8} g/ccm
Novocain $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CO_2 \cdot C_2H_5$	2×10^{-8} g/ccm
Tutocain	15×10^{-8} g/ccm
Pantocain	500×10^{-8} g/ccm
Cocain	$> 1000000 \times 10^{-8}$ g/ccm
Psicain	$> 1000000 \times 10^{-8}$ g/ccm
<i>N</i> -Acetyl- <i>p</i> -amino-benzoësäure	16×10^{-8} g/ccm
<i>N</i> - <i>p</i> -Amino-benzoyl- <i>p</i> -amino-benzoësäure	1500×10^{-8} g/ccm
<i>N</i> - <i>p</i> -Amino-benzoyl-glykokoll	16×10^{-8} g/ccm
<i>N</i> - <i>p</i> -Amino-benzoyl- α -alaninäthylester	250×10^{-8} g/ccm
Trimethylbetain der <i>p</i> -Amino-benzoësäure	2000×10^{-8} g/ccm
Trimethylbetain der Sulfanilsäure*	$\sim 500000 \times 10^{-8}$ g/ccm
<i>p</i> -Amino-benzoyl-5-oxyäthyl-4-methyl-thiazol	100×10^{-8} g/ccm
<i>p</i> -Amino-phenylarsinsäure (Atoxyl)	$> 100000 \times 10^{-8}$ g/ccm
<i>p</i> -Amino-phenylstibinsäure (Neostibosan)*	15000×10^{-8} g/ccm

Bei den mit dem Zeichen $>$ versehenen Werten kann nicht von Enthemmung gesprochen werden. Alle übrigen Verbindungen vermögen, wenn auch meist erst in verhältnismäßig hohen Konzentrationen, die *p*-Amino-benzoësäure im Enthemmungstest zu ersetzen und die durch 0.016 % Sulfanilsäure bewirkte Wachstumshemmung, wenn nur genug Substanz angewandt wird, völlig (bei den mit * versehenen Substanzen teilweise) aufzuheben⁷⁾. Bei allen angeführten Verbindungen, die Ester oder Amide der *p*-Amino-benzoësäure darstellen, ist mit der Möglichkeit einer teilweisen Verseifung (nicht nur durch Fermente der Bakterien) zu rechnen, zumal die geprüften Substanzen beim Sterilisieren der Nährösung in dieser bereits enthalten waren. Auffallend, weil kaum durch Spuren von *p*-Amino-benzoësäure erkärbbar, ist es, daß das Trimethylbetain der Sulfanilsäure im Enthemmungstest positiv wirkt, und daß auch die *p*-Amino-phenylstibinsäure, allerdings erst in 60000-mal höheren Konzentrationen, das Vitamin H' im Enthemmungstest teilweise zu ersetzen vermag. Nachdem die Nährösung im Enthemmungstest stets etwa die optimale Menge *p*-Amino-benzoësäure enthielt, ist es denkbar, daß manche der positiv wirksamen Verbindungen die Aktivität des vorhandenen Vitamins steigern, ohne seine Funktion zu übernehmen⁸⁾, oder daß sie die Synthese des Vitamins in der Zelle anregen⁹⁾.

In diesem Zusammenhang sei an die schon vielfach festgestellte Gewöhnung von Bakterien an Sulfonamide erinnert, die von den meisten Forschern auf vermehrte Bildung von *p*-Amino-benzoësäure zurückgeführt wird. Damit könnte auch die Erscheinung zusammehängen, daß in unserem

⁷⁾ Über die Antisulfonamid-Wirkung verschiedener Derivate der *p*-Amino-benzoësäure bei *Streptococcus haemolyticus* vergl. D. D. Woods, a. a. O., Fußn. 2, bei *Proteus* u. a. vergl. A. Lwoff u. Mitarbeiter, a. a. O., Fußn. 2.

⁸⁾ Vergl. die Erscheinungen bei der Prüfung von Aneurinderivaten im Tierversuch, F. Schulz, Ztschr. physiol. Chem. **272**, 29 [1941].

⁹⁾ Vergl. G. Ivánovics, Ztschr. Immunitätsforsch. **101**, 58 [1941]; C. M. McLeod, Journ. exp. Med. **72**, 217 [1940].

eigentlichen Wachstumstest bei steigender Konzentration an Sulfanilsäure, kurz bevor man in das Gebiet der Hemmung kommt, d. h. bei etwa 0.0001 %, die Sulfanilsäure schwach wachstumsfördernd wirkt. Im übrigen sei hervorgehoben, daß alle im Enthemmungstest von uns als wirksam befundenen Verbindungen eine entsprechende Aktivität auch im eigentlichen Wachstumstest gezeigt haben.

Von *p*-Oxy-benzoësäure und *p*-Oxy-benzoësäuremethylester benötigt man 0.25 %, um das Wachstum auf 50 % des Maximalwertes herabzusetzen. Diese Hemmung kann durch *p*-Amino-benzoësäure nicht aufgehoben werden, auch wenn man 1.65×10^{-6} g/ccm anwendet, d. h. 700-mal mehr *p*-Amino-benzoësäure, als zur Aufhebung der Sulfanilsäurewirkung nötig ist.

4.4'-Diamino-benzophenon ist in größeren Mengen toxisch; seine Giftigkeit ist annähernd ebenso groß, jedenfalls nicht geringer, wie die des 4.4'-Diamino-diphenylsulfons. Es treten in beiden Fällen zunächst Krämpfe, dann Lähmungen, namentlich der hinteren Extremitäten, und schließlich der Tod ein. Als tödliche Dosis wurden für das Diaminoketon 7 mg/20 g Maus, für das Diaminosulfon 9 mg/20 g Maus ermittelt, wenn die Hydrochloride in 10-proz. Glucoselösung subcutan gespritzt wurden.

Wir haben geprüft, ob die toxische Wirkung des 4.4'-Diamino-benzophenons am Säugetier durch *p*-Amino-benzoësäure aufgehoben werden kann. Zu diesem Zweck erhielten 3 Mäuse zunächst je 10 mg *p*-Amino-benzoësäure als Natriumsalz in wässr. Lösung subcutan und nach 2 Stdn. je 15 mg 4.4'-Diamino-benzophenon als Dihydrochlorid in 10-proz. Glucose. Alle 3 Tiere waren nach 6—7 Stdn. tot, so wie die Kontrolltiere, die keine *p*-Amino-benzoësäure erhalten hatten.

Beschreibung der Versuche.

p-Amino-benzoësäureester: Es wurde je $\frac{1}{20}$ Mol *p*-Nitro-benzoylchlorid mit $\frac{1}{20}$ Mol handelsüblichem Butyl-, Lauryl- und Cetylalkohol bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung erhitzt und das Reaktionsprodukt aus Alkohol umkristallisiert. Die so gewonnenen *p*-Nitro-benzoësäureester wurden in Eisessig mit Platin katalytisch hydriert, die *p*-Amino-benzoësäureester durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt. Die von Hrn. L. Birkof er und Frau R. Winkler dargestellten Präparate zeigten die folgenden Schmelzpunkte:

<i>p</i> -Nitro-benzoësäure- butylester	<i>p</i> -Amino-benzoësäure- butylester
34—35°	56—57°
laurylester	laurylester
cetylester	cetylester
43—44°	81—83°
53—55°	86—87°

p-Nitro-benzoyl- α -amino-pyridin: 2 g α -Amino-pyridin wurden in 10 ccm trocknem Chloroform mit 4 g *p*-Nitro-benzoylchlorid versetzt und nach Zugabe von 5 ccm trocknem Pyridin, wobei unter Erwärmung das Reaktionsprodukt schon auszufallen begann, 50 Min. im Ölbad auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 244°, Ausb. 3.5 g.

2.790 mg Sbst.: 0.431 ccm N₂ (23°, 751 mm).

C₁₂H₉O₃N₃ (243.1). Ber. N 17.28. Gef. N 17.60.

p-Amino-benzoyl- α -amino-pyridin (I): 2 g *p*-Nitro-benzoyl- α -amino-pyridin wurden in 50 ccm Eisessig mit 200 mg aushydriertem

Platinoxyd und Wasserstoff geschüttelt. Nach 10 Min. waren 590 ccm H_2 (20°, 760 mm) verbraucht (ber. für 3 Mol. H_2 597 ccm). Es wurde vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne verdampft und der Rückstand nach Behandlung mit Tierkohle in alkohol. Lösung unter 2×10^{-3} mm bei 200° destilliert. Das Destillat erstarrte strahlig und wurde durch Krystallisation aus Chloroform-Petrolbenzin bzw. aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 168° erhalten.

3.905 mg Sbst.: 9.695 mg CO_2 , 1.81 mg H_2O (mit V_2O_5 verbrannt). — 1.944 mg Sbst.: 0.336 ccm N_2 (23°, 750 mm).

$C_{12}H_{11}ON_3$ (213.1). Ber. C 67.57, H 5.21, N 19.71. Gef. C 67.72, H 5.19, N 19.67.

Der Stoff löst sich nicht in verd. Natronlauge und gibt beim Kochen mit Wasser und Kupfercarbonat kein komplexes Kupfersalz. Durch diese beiden Eigenschaften unterscheidet er sich auffällig vom Eubasin (II).

Das aus Alkohol auf Zusatz von konz. Salzsäure auskrystallisierende Dihydrochlorid wurde mit Äther gewaschen und zur Analyse bei 80°/3 mm über Phosphorpentooxyd getrocknet.

3.865 mg Sbst.: 7.155 mg CO_2 , 1.585 mg H_2O . — 2.988 mg Sbst.: 0.379 ccm N_2 (22°, 750 mm).

$C_{12}H_{11}ON_3 \cdot 2HCl$ (286.1). Ber. C 50.33, H 4.58, N 14.68. Gef. „ 50.49, „ 4.59, „ 14.48.

p'-Nitro-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester: Zu der Lösung von 2.6 g *p*-Amino-benzoësäuremethylester in 20 ccm methanolfreiem, trocknem Chloroform gibt man die Lösung von 2.9 g *p*-Nitrobenzoylchlorid in 10 ccm Chloroform und außerdem 5 ccm absol. Pyridin. Hierbei beginnt unter Erwärmung die Ausscheidung eines hellgelben Stoffs. Nach 15 Stdn. (20°) saugt man ab. Ausb. 4.6 g (98% d. Th.). Durch Aufarbeitung der Mutterlauge lässt sich die Ausbeute noch steigern. Nach einmaligen Umkrystallisieren aus Essigester ist die in Stäbchen krystallisierende Verbindung rein. Schmp. 244°. Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/2 mm über P_2O_5 getrocknet.

3.940 mg Sbst.: 8.625 mg CO_2 , 1.490 mg H_2O . — 3.231 mg Sbst.: 0.273 ccm N_2 (24°, 754 mm).

$C_{15}H_{12}O_5N_2$ (300.1). Ber. C 59.98, H 4.03, N 9.33. Gef. C 59.70, H 4.23, N 9.63.

p'-Amino-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester: Die warme Lösung von 4.6 g *p'*-Nitro-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester in 200 ccm Eisessig wird mit 390 mg PtO_2 , das vorher in 40 ccm Eisessig aushydriert wurde, unter H_2 geschüttelt; dabei geht die Verbindung in Lösung. Die Aufnahme der ber. Menge H_2 erfolgt innerhalb von 8 Minuten. Man verdampft den Eisessig im Vak. und krystallisiert den Rückstand aus Aceton-Wasser um. Stäbchen vom Schmp. 235°. Ausb. 3.3 g (80% d. Th.). Zur Analyse wurde 1 Stde. über P_2O_5 bei 100°/2 mm getrocknet.

3.865 mg Sbst.: 9.430 mg CO_2 , 1.810 mg H_2O . — 3.180 mg Sbst.: 0.289 ccm N_2 (23°, 758 mm).

$C_{15}H_{14}O_4N_2$ (270.1). Ber. C 66.64, H 5.22, N 10.37. Gef. C 66.54, H 5.24, N 10.45.

p''-Nitro-benzoyl-*p'*-amino-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester: Die Lösung von 1.6 g *p'*-Amino-benzoyl-*p*-amino-benzoësäuremethylester in 100 ccm Aceton (p. a.) wird mit der Lösung von 1.1 g *p*-Nitro-benzoylchlorid in 5 ccm getrocknetem methanolfreiem Chloroform versetzt. Hierbei beginnt sofort die Ausscheidung der Nitroverbindung.

Nach der Zugabe von 5 ccm absol. Pyridin läßt man das Reaktionsgemisch noch 15 Stdn. bei $\sim 20^\circ$ stehen, saugt dann ab und wäscht die schneeweisse, krystalline Verbindung mit Alkohol, danach mit Äther. Schmp. 365 $^\circ$ (Zers.). Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die Verbindung ist in heißem Pyridin, Dioxan, Tetrahydrofuran, Eisessig und dem Gemisch von Eisessig-Dekalin (1:1) praktisch unlöslich.

3.860 mg Sbst.: 8.895 mg CO₂, 1.420 mg H₂O. — 3.490 mg Sbst.: 0.315 ccm N₂ (27 $^\circ$, 756 mm).

C₂₂H₁₇O₆N₃ (419.1). Ber. C 62.99, H 4.08, N 10.02. Gef. C 62.85, H 4.12, N 10.22.

4,4'-Diamino-benzophenon: Die aus Acetanilid und Tetrachlorkohlenstoff nach H. E. Fierz und H. Koechlin⁷⁾ gewonnene Base wurde durch Sublimation im Hochvak. (6×10^{-4} mm) in schwach gelbstichigen Prismen vom Schmp. 246.5—247.5 $^\circ$ erhalten. In der Literatur werden 241¹⁰⁾ und 244—245 $^\circ$ angegeben.

Leichter in Wasser löslich als die Base ist das Dihydrochlorid, das man aus der alkohol. Lösung auf Zusatz von konz. Salzsäure und Äther in Blättchen erhält, die unter Braunfärbung bei 250 $^\circ$ sintern.

3.810 mg Sbst.: 7.660 mg CO₂, 1.640 mg H₂O. — 4.422 mg Sbst.: 0.399 ccm N₂ (24 $^\circ$, 740 mm).

C₁₃H₁₂ON₂, 2HCl, (285.1). Ber. C 54.72, H 4.95, N 9.82. Gef. „, 54.83, „, 4.82, „, 10.10.

p-Amino-acetophenon: 0.80 g *p*-Nitro-acetophenon (Schmp. 81 $^\circ$) wurden in 50 ccm Isopropylalkohol mit 0.2 g 5-proz. Pd-Bariumsulfat katalytisch hydriert. H₂-Aufnahme 350 ccm (ber. für 3 Mol. H₂ 352 ccm) nach 80 Min. (Endwert). Das *p*-Amino-acetophenon destillierte unter 6×10^{-3} mm bei 110—120 $^\circ$ und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Petrolbenzin bei 106 $^\circ$. Ausb. 65% d. Theorie.

p-Nitro-benzoyl-5-oxyäthyl-4-methyl-thiazol.

Man läßt das Gemisch von 5.2 g *p*-Nitro-benzoylchlorid in 50 ccm methanolfreiem Chloroform, 4 g 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol und 5 ccm absol. Pyridin 40 Stdn. bei $\sim 20^\circ$ unter Feuchtigkeitsausschluß stehen; danach wäscht man das Chloroform 3-mal mit Wasser, trocknet es über Na₂SO₄ und versetzt mit Petroleum bis zur beginnenden Trübung. Nadeln vom Schmp. 123 $^\circ$. Ausb. 7.5 g = 92% d. Theorie.

3.895 mg Sbst.: 7.655 mg CO₂, 1.450 mg H₂O. — 2.870 mg Sbst.: 0.242 ccm N₂ (23 $^\circ$, 747 mm). — 3.907 mg Sbst.: 3.140 mg BaSO₄.

C₁₃H₁₂O₄N₂S (292.1). Ber. C 53.41, H 4.14, N 9.59, S 10.97. Gef. „, 53.60, „, 4.17, „, 9.49, „, 10.04.

p-Amino-benzoyl-5-oxyäthyl-4-methyl-thiazol.

Zu der Lösung von 1 g *p*-Nitro-benzoyl-5-oxyäthyl-4-methyl-thiazol in der Mischung von 16.5 ccm konz. Salzsäure und 85 ccm Wasser setzt man tropfenweise unter Umschütteln 33 ccm etwa 15-proz. Titantrichloridlösung zu und läßt die Lösung 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Hierauf gibt man 80 g festes Natriumacetat zu, wodurch \sim p_H 6.5 erreicht wird, und

¹⁰⁾ Helv. chim. Acta 1, 218 [1918].

extrahiert 15 Stdn. mit Chloroform im Apparat. Nach dem Waschen mit Bicarbonatlösung und Wasser wird das Chloroform im Vak. verdampft. Das Rohprodukt (5.5 g, 62% d. Th.) reinigt man durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhält man den Ester vom Schmp. 126—127°. Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 65°/2 mm über P_2O_5 getrocknet.

3.860 mg Sbst.: 8.405 mg CO_2 , 1.890 mg H_2O , — 2.900 mg Sbst.: 0.282 ccm N_2 (30° , 750 mm).

$C_{13}H_{14}O_2N_2S$ (262.1). Ber. C 59.52, H 5.38, N 10.68.
Gef. „, 59.39, „, 5.48, „, 10.81.

105. Gustav Wanag: Kondensation primärer Di- und Polyamine mit Phthalsäureanhydrid in Eisessig.

[Aus d. Organ. Laborat. d. Universität Riga, Lettland.]
(Eingegangen am 22. April 1942.)

Vor einiger Zeit habe ich gezeigt¹⁾, daß die Darstellung *N*-substituierter Phthalimide aus entsprechenden primären Aminen und Phthalsäureanhydrid oder Phthalsäure besonders glatt in Eisessig-Lösung verläuft. Nimmt man einen Überschuß an Phthalsäureanhydrid (1.5—2 Mol. auf 1 Mol. Amin), so kann man alles Amin zur Umsetzung bringen, wobei diese ebenso gut in konzentrierten wie in verdünnten Lösungen verläuft. Mit Hilfe von Bindon, das mit aromatischen primären Aminen in Eisessig eine blaue oder bei größerer Verdünnung eine grüne Färbung, mit aliphatischen aber eine violette Färbung gibt²⁾, kann man den Endpunkt der Reaktion gut erkennen und somit auch die Geschwindigkeit der Reaktion auf einfache Weise verfolgen. Die Geschwindigkeit ist abhängig von Substituenten und dessen Stellung im Molekül; die Schwankungen sind aber nicht sehr groß. Im allgemeinen verläuft die Kondensation mit aliphatischen Aminen langsamer als mit aromatischen.

Da die *N*-substituierten Phthalimide fast immer scharfe Schmelzpunkte besitzen, so können die aus primären Aminen nach dem oben beschriebenen Verfahren darstellbaren Phthalimide zur Charakterisierung der Amine dienen. Und da sekundäre und tertiäre Amine, wenigstens in nicht sehr konzentrierten Lösungen, sich mit Phthalsäureanhydrid nicht kondensieren, so kann man diese Reaktion auch zur Trennung primärer Amine von sekundären und tertiären verwenden.

In der genannten Arbeit¹⁾ sind nur primäre Monoamine verwendet worden. Es wurde nun auch die Kondensation von Di- und Polyaminen mit Phthalsäureanhydrid in Eisessig untersucht. Es zeigte sich, daß sich alle drei Phenylendiamine leicht mit Phthalsäureanhydrid unter Bildung normaler Kondensationsprodukte umsetzen, wobei die Reaktion am schnellsten mit *o*-, am langsamsten mit *p*-Phenylendiamin verläuft. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist von dem Gehalt an Amin in der Lösung ziemlich wenig

¹⁾ G. Wanag, Latvijas Univ. Raksti [Acta Univ. Latviensis], chem. Ser. 4, 405 [1939] (C. 1939 II, 3815).

²⁾ G. Wanag, Ztschr. analyt. Chem. 113, 21 [1938].