

Auch bei der Apozymase-Gärung wurden mit den bei der Beschreibung der Methodik erwähnten Versuchsbedingungen Hemmungen von gleicher Größenordnung beobachtet wie in Dehydrase-Systemen. Ohne hier auf die Art und Konzentrationsfunktion dieser Hemmungen einzugehen, geben wir nur einige diesbezügliche Ergebnisse an.

Zusatz	Konzentration des Zusatzes im Gärungsgemisch	% Hemmung der CO ₂ -Entwicklung/Stunde
Trigonellin	2×10^{-3}	12
Adenosin	3×10^{-3}	45
Adenosin-3-phosphat	5×10^{-3}	47
Cocarboxylase	2×10^{-2}	15
Zimtaldehyd	5×10^{-4}	60

Die hier an einigen Beispielen behandelten Hemmungen, Enthemmungen und Verdrängungen sind nicht nur von reaktionskinetischem Interesse. Beeinflussungen von Coenzymbildungen aus Vitaminen und verwandte Vorgänge dürften für die Regulierung der Lebensvorgänge in den Zellen von wesentlicher Bedeutung sein.

Bis jetzt hat sich an einigen Systemen gezeigt, daß, besonders im Fall der Pyridinsulfonsäure, Hemmungen am Dehydrasesystem eintreten, welche sich als Verdrängung von Cozymase deuten lassen. Es ist deshalb möglich, daß die an Mikroorganismen beobachteten Wachstumshemmungen ebenso aufgefaßt werden können. Dennoch bleibt die Möglichkeit durchaus offen, daß die Wirkung der Pyridinsulfonsäure im Aufbau der Cozymase einsetzt. Weitere Versuche an isolierten Enzymsystemen werden zeigen, in welchem Grade dieser Hemmungsmechanismus eine Rolle spielt.

258. Paul Pfeiffer und Heinrich Jäger: Halochromie nitrierter Thiophenoläther.

[Aus d. Chem. Institut Bonn.]

(Eingegangen am 16. November 1942.)

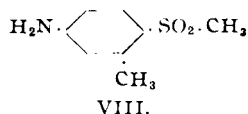
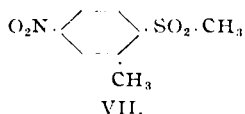
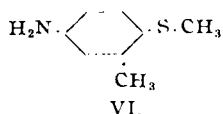
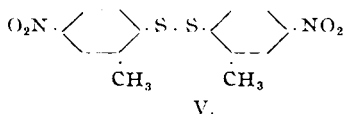
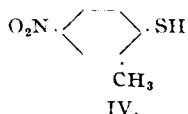
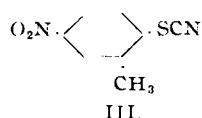
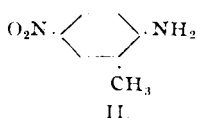
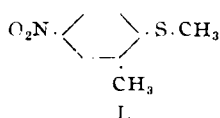
Als wir bei einer Untersuchung über aromatische Sulfone und Sulfonsäuren den nitrierten Thiophenoläther I darstellten, machten wir die Beobachtung, daß er eine sehr charakteristische Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure gibt. Wir haben uns diese Halochromieerscheinung etwas näher angesehen.

Man erhält den Thiophenoläther recht bequem ausgehend vom 3-Nitro-6-amino-toluol (II)¹⁾, indem man das Amin in das 3-Nitro-6-rhodan-toluol (III) überführt²⁾ und dieses mit methylalkoholischer Kalilauge behandelt. Es entstehen so zwei Produkte, der oben erwähnte 4-Nitro-2-methyl-thiophenol-methyläther (I) und das Mercaptan IV, welches sich mit Ferricyankalium glatt zum Disulfid V oxydieren läßt. Aus dem Disulfid wurde mit rauchender

¹⁾ Diese Verbindung wurde uns liebenswürdigerweise von der I. G. Farbenindustrie, Werk Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

²⁾ Siehe zu dieser Verbindung Fr. Challenger u. A. Th. Peters, Journ. chem. Soc. London 1928, 1364.

Salpetersäure die entsprechende Sulfonsäure dargestellt, die durch ihren Äthyl-ester (Schmp. 85—86°) und ihr Amid (Schmp. 157°) näher charakterisiert wurde.

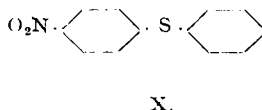
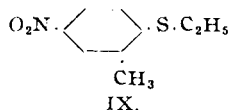


Der Nitro-methyl-thiophenol-methyläther krystallisiert in tiefgelben Nadelchen vom Schmp. 83°, die sich in konz. Schwefelsäure ($\frac{1}{8000}$ Mol. in 2 ccm) mit tieferer Farbe und violettrottem Ablauf lösen. Auf Zusatz von Wasser verschwindet die Farbe wieder, und es scheidet sich unveränderter Thiophenol-äther aus, ein Zeichen, daß es sich hier um eine echte Halochromieerscheinung handelt.

Damit diese Farbreaktion auftritt, muß sowohl die unveränderte Nitrogruppe als auch die unveränderte Thioäthergruppe vorhanden sein. Weder das Amin VI, noch das Nitrosulfon VII und das Aminosulfon VIII geben eine charakteristische Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure; sie lösen sich in diesem Reagens farblos auf. Daß die *C*-Methyl-Gruppe mit der Farbreaktion nichts zu tun hat, war vorausszusehen. Der einfache *p*-Nitro-thiophenol-methyläther³⁾ (gelbe Blättchen vom Schmp. 71°) zeigt das gleiche Verhalten gegen konz. Schwefelsäure wie sein Methyl-Derivat; Wasser und Eisessig bringen die tiefrote Lösungsfarbe zum Verschwinden.

Wie verhalten sich nun *o*- und *m*-Nitro-thiophenol-methyläther gegen konz. Schwefelsäure? Während sich die *m*-Verbindung⁴⁾ (hellgelbes Öl) in konz. Schwefelsäure nur mit grünstichig gelber Farbe löst, also ohne wesentliche Farbänderung, gibt die *o*-Verbindung⁵⁾ (citronengelbe Nadeln vom Schmp. 64°) mit konz. Schwefelsäure eine tiefviolette Lösung mit blauvioletttem Ablauf, die noch tiefer farbig als die H_2SO_4 -Lösung der *p*-Verbindung ist. Die Lösung der *o*-Verbindung verblaßt sehr schnell. Wird die frische Lösung auf Eis gegossen, so scheidet sich unveränderter Thioäther aus.

Von den Thiophenol-äthyläthern und den Thiophenol-phenyläthern wurden



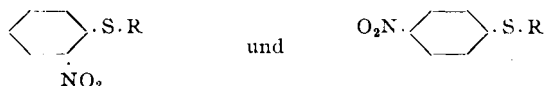
³⁾ Darst. siehe Fr. Mayer, B. **42**, 3050 [1909].

⁴⁾ Darst. siehe L. Leuckart u. W. Holtzapfel, Journ. prakt. Chem. [2] **41**, 197 [1890].

⁵⁾ Darst. siehe K. Brand, B. **42**, 3465 [1909].

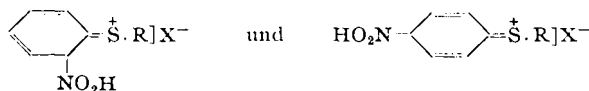
noch die beiden Verbindungen IX und X auf ihr Verhalten gegen konz. Schwefelsäure untersucht. Die Lösungsfarbe der Verbindung IX (Schmp. 78°) ist von der des Methyläthers I nicht zu unterscheiden. Der Phenyläther X, das *p*-Nitro-diphenyl-sulfid⁹⁾ löst sich in konz. Schwefelsäure ($\frac{1}{8000}$ Mol in 2 ccm) mit intensiv roter Farbe und braunrotem Ablauf.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß sich sowohl die *o*- als auch die *p*-Nitro-thiophenoläther gegen konz. Schwefelsäure ausgesprochen halo-



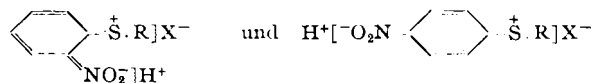
chrom verhalten, wobei die Natur des Restes R keine wesentliche Rolle spielt. Durch die Reduktion der Nitrogruppe und die Oxydation der Thioäthergruppe werden die halochromen Eigenschaften vernichtet.

Für diesen Tatbestand erhalten wir dann eine einfache Deutung, wenn wir annehmen, daß sich die Schwefelsäure an die Nitro-thioäther salzartig unter Herausbildung chinoider Gruppierungen addiert, etwa im Sinne der Formeln:

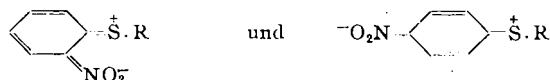


Diese Formeln erklären ohne weiteres die tiefen Farben der H_2SO_4 -Lösungen der Nitrothioäther. Auch der Befund, daß der *m*-Nitro-thiophenol-methyläther keine Halochromie zeigt und daß die *o*-Verbindung eine tiefere Farbe als die *p*-Verbindung gibt, findet so eine einfache Deutung.

Berücksichtigt man nun noch, daß die Nitronsäuren starke Säuren sind, der Rest $= \text{NO}_2\text{H}$ in der Lösung also weitgehend in die Ionen $= \text{NO}_2^-$ und H^+ gespalten sein muß, so nehmen unsere Formeln die Gestalt:



an, oder unter Weglassung der H^+ und X^- -Ionen, die ja die Farbe nicht beeinflussen können, die Gestalt:



Danach haben wir also in den tieffarbigen Lösungen der Nitro-thiophenoläther in konz. Schwefelsäure chinoiden, dipolartige Gebilde vor uns, die mesomer mit den gewöhnlichen benzoiden Formen dieser Verbindungen sind. Die benzoiden und die dipolartigen Formeln der Nitro-thiophenoläther stellen nach der Theorie von Eistert Grenzzustände dar, zwischen denen zahlreiche

⁹⁾ Darst. über das *p,p'*-Dinitro-diphenylsulfid und das *p,p'*-Nitroamino-diphenylsulfid siehe R. Nietzki u. H. Bothof, B. **27**, 3261 [1894], und F. Kehrman u. E. Bauer, B. **29**, 2364 [1896].

Übergänge existieren. In der konz. Schwefelsäure geht der gewöhnliche benzoide Zustand weitgehend in den dipolartigen über.

Da unsere Dipolformeln der tieffarbigen Formen elektrisch geladene, koordinativ ungesättigte Atome enthalten, so stehen sie in Übereinstimmung mit den Folgerungen der Dilthey-Wizingerschen Farbentheorie.

In ihren Halochromieerscheinungen schließen sich den Nitrothiophenol-äthern weitgehend die Nitrophenoläther an, nur sind die Lösungsfarben der letzteren weniger tief als die der entsprechenden Thioverbindungen.

Beschreibung der Versuche.

1) 4-Nitro-2-methyl-thiophenol-methyläther.

Man stellt zunächst das 3-Nitro-6-rhodan-toluol⁷⁾ her. Hierzu schlämmt man 15.2 g ($\frac{1}{100}$ Mol) 3-Nitro-6-amino-toluol in 100 ccm 30-proz. Schwefelsäure auf, diazotiert das Gemisch mit einer Lösung von 7.2 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser bei 4—5°, filtriert, fügt eine konz. wäßr. Lösung von 10.5 g Rhodankalium hinzu und versetzt das Gemisch unter Rühren mit einer Paste von KupferI-rhodanid, die man aus 30 g Kupfervitriol, 60 g Eisenvitriol und 14 g Rhodankalium hergestellt hat. Dann turbiniert man das Reaktionsgemisch noch etwa 1 Stde., läßt über Nacht stehen erwärmt noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad, läßt erkalten, nimmt die braune Reaktionsmasse aus dem Gefäß heraus, zerkleinert sie und entzieht ihr den gesuchten Rhodankörper durch 2-maliges Auskochen mit je 100 ccm Benzol. Die Benzollösung wird heiß filtriert, mit 5-proz. Sodalösung, dann mit Wasser durchgeschüttelt und mit Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Abdampfen des Benzols hinterbleibt der Rhodankörper als krystallinische, braune Masse, die aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wird. Blaßgelbe Nadelchen vom Schnmp. 117°. Ausb. 65% d. Theorie.

Zur Umwandlung in den Thiophenoläther fügt man zu 5 g des Rhodankörpers (im Mörser fein pulverisiert) eine Lösung von 5 g KOH in 5 g Wasser und 40 g Methanol, kocht das tiefbraunrote Gemisch etwa $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler und gießt die noch warme Lösung in 500 ccm Wasser. Es bildet sich ein reichlicher Niederschlag des gesuchten Thiophenoläthers. Das Filtrat enthält das Kaliumsalz des 4-Nitro-2-methyl-thiophenols; es wird auf die entsprechende Sulfonsäure verarbeitet (siehe unter 6). Der rohe Thiophenoläther wird gut mit heißem Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen aus Ligroin umkrystallisiert. Tiefgelbe Nadelchen vom Schnmp. 83°; Ausb. etwa 40% d. Theorie. Sie lösen sich in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, besonders gut in Eisessig. Konz. Schwefelsäure löst mit tieferer Farbe und violettrotem Ablauf; auf Zusatz von Wasser fällt der unveränderte Thioäther aus.

4.859 mg SbSt.: 9.370 mg CO₂, 2.110 mg H₂O. — 3.254 mg SbSt.: 0.216 ccm N (22°, 758 mm). — 31.2 mg SbSt.: 39.6 mg BaSO₄.
C₈H₉O₂NS. Ber. C 52.42, H 4.95, N 7.63, S 17.48. Gef. C 52.62, H 4.85, N 7.66, S 17.43.

2) 4-Nitro-2-methyl-thiophenol-äthyläther.

Ersetzt man in der Darstellung des Methyläthers bei der Zersetzung des Rhodankörpers mit Kalilauge den Methylalkohol durch Äthylalkohol und

⁷⁾ Siehe hierzu Fr. Challenger u. A. Th. Peters, Journ. chem. Soc. London **1928**, 1368.

arbeitet im übrigen das Reaktionsgemisch wie unter 1) auf, so erhält man den Äthyläther in Form gelber Krystalle vom Schmp. 78°, die sich in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe lösen.

5.030 mg Sbst.: 10.240 mg CO₂, 2.600 mg H₂O.

C₉H₁₁O₂NS. Ber. C 54.82, H 5.63. Gef. C 55.53, H 5.79.

3) [4-Nitro-2-methyl-phenyl]-methyl-sulfon.

Verfahren 1: Man dampft 0.2 g des Nitro-methyl-thiophenol-methyläthers mit 3 ccm rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbad zur Trockne ein und krystallisiert den Rückstand mehrfach aus Eisessig um. Farblose Nadelchen vom Schmp. 146°. Ausb. 80% d. Theorie. Konz. Schwefelsäure löst farblos.

Verfahren 2: Man löst 2 g Thioäther in einem Gemisch von 10 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser und leitet bis zur Sättigung Chlor ein; die Oxydation geht dann unter Wärmeentwicklung schnell vonstatten. Dampft man nun etwa ein Drittel des Lösungsmittels ab, so krystallisiert das Sulfon in fast farblosen Nadeln aus, die nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Eisessig analysenrein sind. Schmp. 146°; Mischprobe mit dem nach 1) dargestellten Präparat gibt keine Schmelzpunktserniedrigung.

5.118 mg Sbst.: 8.465 mg CO₂, 1.990 mg H₂O. — 3.110 mg Sbst.: 0.172 ccm N (24°, 750 mm). — 32.2 mg Sbst.: 35.7 mg BaSO₄.

C₈H₉O₄NS. Ber. C 44.65, H 4.21, N 6.51, S 14.90. Gef. C 45.11, H 4.35, N 6.27, S 15.23.

4) 4-Amino-2-methyl-thiophenol-methyläther.

Man erwärmt 1.8 g des entsprechenden Nitrokörpers so lange mit 4 g Zinn und 25 ccm konz. Salzsäure, bis er völlig in Lösung gegangen ist, leitet in die Lösung Schwefelwasserstoff ein, erlützt, um das Hydrochlorid desamins in Lösung zu halten, filtriert und dampft das Filtrat etwas ein. Beim Erkalten scheidet sich das salzsaure Amin in farblosen Nadelchen ab, die aus wenig salzsäurehaltigem Wasser umkrystallisiert werden. Waschen mit Äther. Leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol. Konz. Schwefelsäure löst farblos. Bei 215° tritt Bräunung ein, oberhalb 250° spontane Zersetzung.

3.200 mg Sbst.: 0.196 ccm N (24°, 766 mm).

C₈H₁₂NSCl. Ber. N 7.39. Gef. N 7.10.

Das freie Amin, das in Alkohol leicht löslich ist, schmilzt bei 67°.

5) [4-Amino-2-methyl-phenyl]-methyl-sulfon.

Man erwärmt 2.2 g Nitrosulfon (s. unter 3) mit 4 g Zinn und 25 ccm konz. Salzsäure, bis alles gelöst ist, entzinnt die salzsaure Lösung mit Schwefelwasserstoff, filtriert und dampft das Filtrat auf ein kleines Volumen ein. Dann kühlt man die Lösung mit Eis ab und fällt das Amin mit Natronlauge aus. Aus Wasser lange, farblose Nadeln vom Schmp. 155°, aus Benzol derbe, undurchsichtige Krystalle von gleichem Schmelzpunkt. Gut löslich in Wasser, Aceton und Alkohol, verhältnismäßig schwer löslich in Benzol. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist farblos.

5.074 mg Sbst.: 9.650 mg CO₂, 2.770 mg H₂O. — 2.910 mg Sbst.: 0.195 ccm N (25°, 765 mm).

C₈H₁₁O₂NS. Ber. C 51.89, H 6.00, N 7.57. Gef. C 51.87, H 6.11, N 7.74.

6) 4,4'-Dinitro-2,2'-dimethyl-diphenyldisulfid.

Die unter 1) bei der Darstellung des 4-Nitro-2-methyl-thiophenol-methyläthers erwähnte tief braunrote Mutterlauge dieser Verbindung, welche das Kaliumsalz des 4-Nitro-2-methyl-thiophenols enthält, wird so lange unter Umschütteln mit einer 20-proz. Ferricyankaliumlösung versetzt, bis die Farbe nach Schmutziggelb umgeschlagen ist. Dann werden die ausgeschiedenen gelben Flocken abfiltriert und mehrmals aus Eisessig unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert. Hellgelbe, flache Nadelchen vom Schmp. 188°. Ausb. etwa 45% d. Theorie.

5.109 mg Sbst.: 9.370 mg CO₂, 1.650 mg H₂O. — 3.024 mg Sbst.: 0.224 ccm N (26°, 737 mm). — 31.6 mg Sbst.: 42.7 mg BaSO₄.
C₁₄H₁₂O₄N₂S₂. Ber. C 50.00, H 3.60, N 8.34, S 19.05. Gef. C 50.02, H 3.61, N 8.20, S 18.56.

7) 4-Nitro-2-methyl-benzol-sulfonsäure-(1).

Man übergießt 3.4 g Disulfid (s. unter 6) in einem langhalsigen Kolben vorsichtig mit 15 ccm rauchender Salpetersäure, erwärmt das Gemisch nach Beendigung der stürmischen Reaktion noch 20 Min. über kleiner Flamme, fügt 40 ccm Wasser hinzu, filtriert von geringen Resten unveränderten Disulfids ab und dampft das hellgelbe Filtrat auf dem Wasserbad bis zur Trockne ein. Es hinterbleibt die Sulfonsäure als gelbliche, bröcklige Masse, die zur Weiterverarbeitung genügend rein ist.

Chlorid: Man verreibt die rohe Säure mit der 1½-fachen Gewichtsmenge Phosphorpentachlorid. Die Reaktion setzt sofort ein; sie wird durch Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbad beendet. Dann wird die Reaktionsmasse mit 50 g Eis vermischt und das ausgeschiedene, blaßgelbe Pulver abfiltriert und über Phosphorpentoxyd getrocknet. Aus Ligroin lange, farblose Nadeln vom Schmp. 106°. Ausb. 51% d. Theorie.

26.4 mg Sbst.: 15.8 mg AgCl.

C₇H₆O₄NSCl. Ber. Cl 15.06. Gef. Cl 14.80.

Äthylester: Aus dem Chlorid (3.4 g) durch Erwärmen mit absol. Alkohol (5 ccm) auf dem Wasserbad und Eindampfen der Lösung zur Trockne. Aus Alkohol glänzende, farblose, schuppige Krystalle vom Schmp. 85—86°. Ausb. 90% d. Theorie.

4.756 mg Sbst.: 7.675 mg CO₂, 1.890 mg H₂O. — 3.084 mg Sbst.: 0.157 ccm N (24.5°, 757 mm).

C₉H₁₁O₆NS. Ber. C 44.08, H 4.53, N 5.72, S 13.06. Gef. C 44.01, H 4.45, N 5.81, S 12.99.

Amid: 2.4 g Chlorid werden mit 20 ccm 25-proz. wäßr. Ammoniak bis zur eben beginnenden Krystallisation eingedampft. Beim Erwärmen scheidet sich das Amid in farblosen, seidigen, verfilzten Nadelchen ab; aus Wasser umkrystallisiert: Schmp. 157°. Die wäßr. Lösung neigt sehr zur Übersättigung. Erwärmt man die übersättigte Lösung kurz, so zeigen sich auf der Oberfläche kleine Nadelchen; beim Erkalten krystallisiert dann das Amid aus.

4.844 mg Sbst.: 6.925 mg CO₂, 1.620 mg H₂O. — 2.950 mg Sbst.: 0.329 ccm N (25°, 757 mm).

C₇H₈O₄N₂S. Ber. C 38.89, H 3.73, N 12.97. Gef. C 38.99, H 3.74, N 12.73.