

Dimeres Biphenylen-äthylen

Aus den bei Sauerstoffausschluß belichteten Lösungen des reinen Biphenylen-äthylens wurde zunächst die gebildete geringe Menge Polymerisat durch Zusatz von der 20 Mol. entsprechenden Menge Methanol gefällt. Nachdem sie stark eingeengt und mit weiteren Mengen Methanol versetzt waren, konnte aus ihnen eine Verbindung vom Schmp. 187° isoliert werden.

0.0692 g Sbst. in 17.04 g Benzol: $\Delta = 0.06^\circ$; Mol.-Gew. 340. 0.034 g Sbst. in Eisessig nahmen mit 0.00335 g Platinoxyd nach Adams in 2 Stdn. bei 21° 2.0 ccm Wasserstoff entsprechend 0.88 Mol auf. Die abfiltrierte und eingeengte Lösung ergab nach Behandlung mit Benzol/Methanol eine Verbindung vom Schmp. 169°.

Biphenylen-äthylen-peroxyd

Beim Einleiten eines starken Stromes von Sauerstoff während der Belichtung einer Benzol-Lösung des reinen Biphenylen-äthylens wurde ein Niederschlag vom Schmp. 153° erhalten.

$C_{14}H_{10}O_2$ (210.2) Ber. C 80.0 H 4.75 Gef. C 79.6 H 4.9

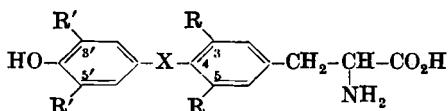
0.0845 g Sbst. (ber. auf 100% Peroxyd) verbr. nach Zusatz von Kaliumjodid-Stärke-Eisessig ccm $n/10 Na_2S_2O_3$: nach 24 Stdn. 1.45, nach 48 Stdn. 0.645, nach 72 Stdn. 0.12.

93. Leopold Horner und Heinz H. G. Medem: Die Synthese brücken-analoger Thyroninverbindungen*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.]
(Eingegangen am 21. Januar 1952)

Es wurden die 3 thyronin-analogen Derivate III, IV und V (siehe die Formeln im Text) nach dem Verfahren von G. Ehrhart aufgebaut. Es werden die Ursachen für das Scheitern der Synthese der entsprechenden thyroxin-analogen Verbindungen diskutiert.

Seit der Aufklärung der Struktur des Thyroxins (I)¹⁾ hat man sich immer wieder bemüht, durch Abwandlung des Aufbaus dieser Molekel Einblick in den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirksamkeit zu erhalten.



I: X = O, R = R' = J

II: X = S, R = R' = J

III: X = SO₂, R = H, R' = J

IV: X = CO, R = H, R' = J

V: X = CH₂, R = H, R' = J

Wie C. Niemann u. Mitarb.²⁾ zeigen konnten, hängt die physiologische Wirkung weitgehend von der Stellung der Substituenten ab. Auch der schrittweise Austausch der Jod-Atome durch Chlor und Brom³⁾ bzw. Fluor⁴⁾ führt immer zu einem Wirkungsabfall

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland zum 75. Geburtstag in dankbarer Erinnerung an die Münchener Zeit.

¹⁾ Ch. R. Harington, Biochen. Journ. 20, 293, 300, 21, 169 [1927].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 63, 1549, 2685 [1941]; vergl. a. P. Block u. G. Powell, Journ. Amer. chem. Soc. 64, 1070 [1942].

³⁾ K. Schuegraf, Helv. chim. Acta 12, 405 [1929].

⁴⁾ C. Niemann, Journ. Amer. chem. Soc. 63, 609, 2204 [1941].

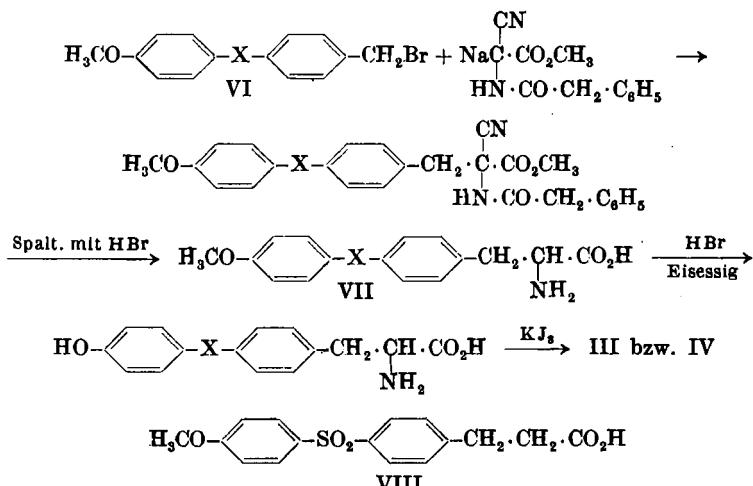
bzw. Wirkungsverlust. Einbau von *p*-Oxy-3,5-dijod-phenyl über eine Ätherfunktion in die 4'-Stellung von I⁶) sowie die direkte Verknüpfung von zwei 2,6-Dijod-phenolrümpfen in 4-Stellung mit der β -Position des Alanins⁶) vernichtet die Wirkung völlig. Verkürzung der Seitenkette im Thyroxin um eine CH₂-Gruppe zum Glycin-Derivat⁷) reduziert die Aktivität auf ein Drittel. Auch die dem Thyroxin entsprechende α -Ketosäure hat nur eine Wirkung von 30%⁸). Vollkommen wirkungslos sind auch die von K. H. Slotta u. K. H. Soremba⁹) dargestellten Verbindungen (X = O, R = R' = H und in 4'-Stellung: H, NH₂, J).

1937 wurde von den Japanern Zen'ichi Horii und Mitarbeitern¹⁰⁾ erstmalig für X die Thioätherfunktion eingeführt ($X = S$, $R = R' = H$, in 4'-Stellung: H). Wie uns erst kurz nach Abschluß unserer Untersuchung bekannt wurde, hat Ch. R. Harington 1948 das schwefelanaloge Thyroxin (II) dargestellt¹¹⁾. Die Verbindung besitzt nur eine geringe Thyroxinwirkung.

Wie Harington bereits in seinen klassischen Arbeiten über die Synthese des Thyroxins mitteilt, bestand deren besondere Schwierigkeit im Einbau der beiden 3- und 5ständigen Jodatome. Die Jodatome in 3' und 5' sind dagegen leicht einzuführen. Diese Erfahrungen fand er bei der Synthese von II vollauf bestätigt^{11).} Bei unseren Versuchen, die SO₂- bzw. CO- bzw. CH₂-brückenanalogen Verbindungen aufzubauen, begegneten wir den gleichen Schwierigkeiten^{12).}

Dagegen gelingt es leicht, die in 3- und 5-Stellung nicht substituierten brückenanalogen Thyroninverbindungen III, IV und V darzustellen.

Die Synthese von III und IV gelingt nach einem von G. Ehrhart¹³⁾ angegebenen Verfahren recht glatt. Danach werden Verbindungen mit reaktionsfähigem Halogen mit Natrium-*N*-phenacetyl-amino-cyanessigsäuremethyl-ester umgesetzt und das substituierte Cyanessigsäureester-Derivat sauer gespalten. In unserem Fall nimmt die Synthese folgenden Verlauf:



⁵⁾ M. Bovarnick, K. Block u. G. L. Foster, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2472 [1939].

⁶⁾ Ch. R. Harington u. W. McCartney, Journ. chem. Soc. London 1929, 892.

⁷⁾ E. Frieden u. R. J. Winzler, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 3511 [1948].

⁸⁾ A. Canzanelli, R. Guild u. Ch. R. Harington, Biochem. Journ. **29**, 1617 [1935].

⁹⁾ B. 69, 566 [1936]. ¹⁰⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 57, 128 [1937].

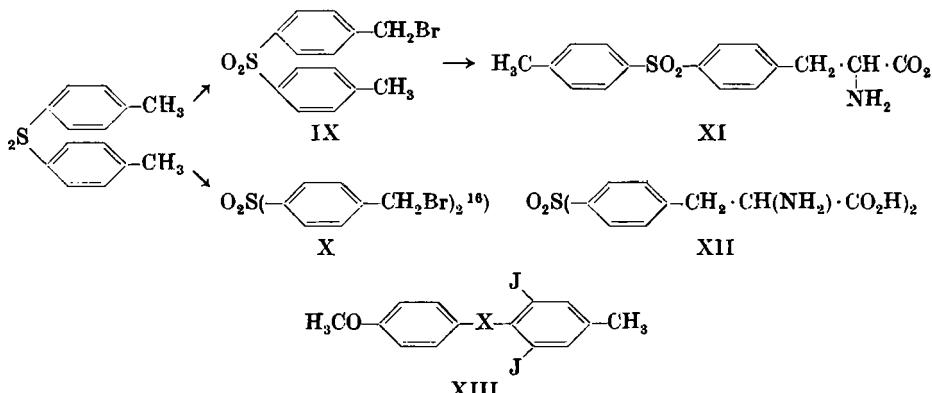
¹¹) Biochem. Journ. 43, 434 [1948].

¹²⁾ Wir führen das Scheitern unserer Versuche auf das Zusammenwirken sterischer und polärer Effekte zurück (vergl. A. 574, 202 [1951]). ¹³⁾ B. 82, 60, 387 [1949].

Die *p*-substituierten Benzylbromide VI werden mit Vorteil durch Einwirkung von Brom auf die zugehörigen *p*-substituierten Toluol-Derivate in siedendem Äthylenbromid als Lösungsmittel gewonnen. Die Spaltung des sulfonanalogen Methyl-thyronins VII ($X = SO_2$) bereitete zunächst Schwierigkeiten. Schmelzen mit Pyridin-hydrochlorid nach V. Prey¹⁴⁾ sowie die Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr¹⁵⁾ versagten. Die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure führte zu einer weitgehenden Zerstörung der Molekel, wobei die Sulfonbrücke teilweise bis zum Schwefelwasserstoff reduziert wurde. Erst die Anwendung eines großen Überschusses von 48-proz. Bromwasserstoffsäure in der gleichen Menge Eisessig führte zum Erfolg.

In sinngemäß analoger Weise lässt sich durch Umsetzung von VI ($X = SO_2$ mit Natrium-malonester die entsprechende Propionsäure VIII gewinnen.

Auf dem gleichen Wege erhält man durch einseitige Bromierung von *p*-Tolylsulfon und Umsetzung mit dem Ehrhartschen Reagens (*N*-Phenacetyl-amino-cyanessigsäuremethylester) die Aminosäure XI und durch symmetrische Bromierung der Methylgruppen die Diamino-dicarbonsäure XII.



Die thyronin-analoge Verbindung mit einer Methylenbrücke lässt sich durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor auf IV im Bombenrohr erhalten. Reduktion nach Clemensen sowie katalytische Hydrierung in den verschiedensten Lösungsmitteln mit Raney-Nickel führten nicht zum Erfolg. Der Einbau von Jod in die Nachbarstellung zur phenolischen Gruppe gelingt leicht mit KJ_3 in ammoniakalischer Lösung.

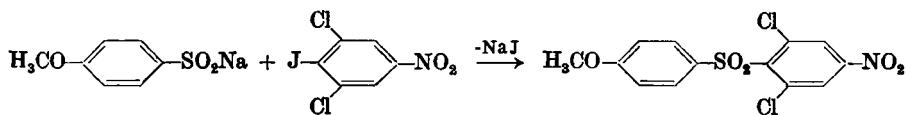
Wie wir schon andeuteten, gelang uns die Synthese der *o,o'*-Dihalogenverbindungen, z.B. XIII, noch nicht. Ja wir sind vorläufig sogar der Meinung, daß sich die Verbindung XIII mit $X = SO_2$ grundsätzlich nicht darstellen lässt¹⁷⁾. So ist es z.B. nicht möglich gewesen, nach dem sonst sehr zuverlässigen Verfahren von F. Ullmann und Mitarb.¹⁸⁾ trotz weitgehender Variation der Reaktionsbedingungen die nachstehende *o,o'*-Dichlorverbindung durch Umsetzung von *p*-Anisyl-sulfinsäure mit 3,5-Dichlor-4-jod-nitrobenzol zu erhalten:

¹⁴⁾ B. 74, 1219 [1941]. ¹⁵⁾ A. Lüttringhaus, A. 528, 181, 211, 223 [1937].

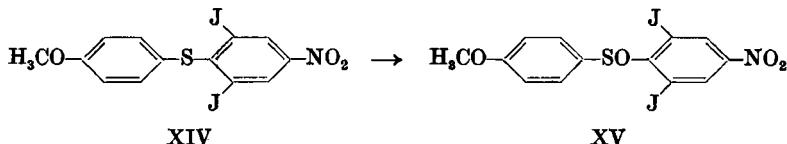
¹⁶⁾ Im Gegensatz zu den Angaben von M. P. Genyresse (Bull. Soc. chim. France [3] 9, 707 [1879]), (Schmp. 108°) fanden wir den Schmp. 148°.

¹⁷⁾ Hierauf soll in einem anderen Zusammenhang später eingegangen werden.

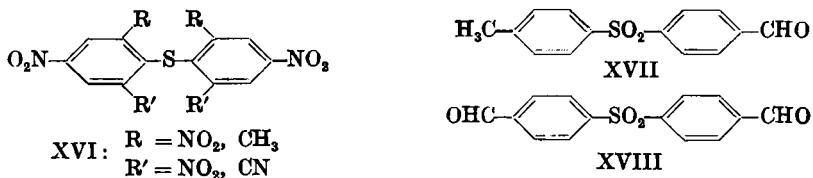
¹⁸⁾ B. 34, 1154 [1901].



Wir waren weiter sehr überrascht, als es uns nicht gelang, das erstmalig von Harington dargestellte Diphenylsulfid-Derivat XIV¹¹⁾ mit Kaliumpermanganat oder 35-proz. Wasserstoffperoxyd zum Sulfon zu oxydieren. Wir erhielten immer nur das Sulfoxid XV.



Wir machen für dieses anomale reaktive Verhalten sterische Gründe verantwortlich. Unsere Vermutung wird noch durch Befunde von M. J. J. Blanksma¹⁹⁾ gestützt, der gezeigt hat, daß Verbindungen des Typs XVI weder zum Sulfoxid noch zum Sulfon oxydiert werden können.



Bevor wir den oben skizzierten Weg beschritten, hatten wir uns bemüht, die Aminosäure XI über den Aldehyd XVII und das Azlacton aufzubauen. Trotz vielfältiger Variation der Versuchsbedingungen gelang uns die Kondensation zum Azlacton nicht. Wir sind der Meinung, daß diese Reaktionsminderung in erster Linie auf die elektronenanziehende Wirkung der Sulfongruppe zurückzuführen ist.

Der Aldehyd XVII und der Dialdehyd XVIII wurden nach der eleganten Methode von F. Kröhnke²⁰⁾ aus IX bzw. X über die Pyridinium-Salze dargestellt.

Über die physiologische Wirkung der dargestellten Stoffe soll später an anderer Stelle berichtet werden.

Den Farbwerken Hoechst, vor allem Hrn. Prof. Dr. G. Ehrhart und Hrn. Dr. E. Fischer, danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

A) Darstellung von III

a) *p*-Tolyl-[*p*-methoxy-phenyl]-sulfon: 200 g *p*-Toluol-sulfochlorid, in 200 bis 300 ccm Anisol gelöst, werden unter Rühren zu 170 g in 200 ccm Anisol aufgeschlämmt, gepulvertem Aluminiumchlorid in mäßigem Tempo zugetropft. Die Temperatur steigt bis etwa 60° an. Nach dem Zutropfen röhrt man noch $\frac{1}{2}$ Stde. weiter. Anschließend wird noch vorhandenes Aluminiumchlorid durch Zusatz von Wasser zerstört, die Reaktions-Lösung hierauf mit Natronlauge alkalisch gemacht und das überschüss. Anisol mit

¹⁹) Rec. Trav. chim. Pays-Bas [2] 20, 425 [1901].

²⁰) B. 69, 2086 [1936], 71, 2583 [1938].

Wasserdampf abgeblasen. Den Destillationsrückstand läßt man so lange stehen, bis die anfangs schmierige Substanz fest geworden ist. Das Sulfon läßt sich hieraus durch Umlösen aus Methanol und Klären mit Tierkohle in Form farbloser Nadelchen isolieren. Schmp. 108°; Ausb. 45%.

Trotz Abwandlung der Reaktionsbedingungen ließ sich die Ausbeute nicht steigern. Wir vermuten, daß das Sulfon durch überschüss. Aluminiumchlorid eine Ätherspaltung erleidet.

$C_{14}H_{14}O_3S$ (262.3) Ber. C 64.1 H 5.3 Gef. C 64.2 H 5.4

p-Tolyl-*p*-veratryl-sulfon: In analoger Weise läßt sich das Veratrol-Derivat darstellen. Man löst 95 g *p*-Toluol-sulfochlorid in der gerade ausreichenden Menge Veratrol und läßt diese Lösung unter Röhren zu 100 g gepulvertem Aluminiumchlorid, das in 200 g Veratrol suspendiert ist, zutropfen. Erst bei vorsichtigem Erwärmen tritt eine lebhafte Entwicklung von Chlorwasserstoff ein, wobei der Kolbeninhalt zu einem festen Kristallbrei erstarrt. Der Ansatz wird, wie oben geschildert, aufgearbeitet. Aus Methanol erhält man in einer Ausbeute von 15–20% farblose Nadeln vom Schmp. 131°.

$C_{15}H_{16}O_4S$ (292.3) Ber. C 61.6 H 5.5 Gef. C 61.7 H 5.5

b) *p*-Methoxy-*p*'-brommethyl-diphenylsulfon (VI; X = SO₂): 68.3 g (0.25 Mol) *p*-Tolyl-[*p*-methoxy-phenyl]-sulfon werden in 150 ccm Äthylenbromid gelöst und in einem Dreihalskolben im Ölbad unter Röhren, Rückfluß und Lichteinwirkung auf 120–130° (mäßiges Sieden) erhitzt. Dann läßt man langsam 45 g Brom in 20 g Äthylenbromid zutropfen und reguliert die Zugabe derart, daß sich nach Möglichkeit kein freies Brom im Gasraum befindet. Nach Beendigung des Zutropfens läßt man das Reaktionsprodukt mehrere Stunden stehen, bis der Kolbeninhalt weitgehend erstarrt ist. Man saugt ab und engt das Filtrat auf $\frac{1}{4}$ seines Volumens ein. Hierbei scheiden sich noch 25 g des Bromids ab. Man vereinigt die beiden Anteile und kristallisiert aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle um. Farblose Nadelchen vom Schmp. 150°; Ausb. 55 g (70% d.Th.).

Das Bromid läßt sich auch aus Benzol umkristallisieren, ist dann jedoch noch nicht ganz rein.

$C_{14}H_{13}O_3SBr$ (341.2) Ber. C 49.5 H 3.8 Br 23.4 Gef. C 49.0 H 3.8 Br 24.0

3-[4-Methoxy-diphenylsulfon]-propionsäure-(4') (VIII): Zur Prüfung, ob die Bromierung in der Seitenkette erfolgt war, wurde das oben dargestellte Bromid zunächst mit Natriummalonester umgesetzt.

Aus 0.4 g feinverteiltem Natrium und 2.7 g Malonester stellt man sich in 40 ccm trockenem Benzol durch Kochen unter Rückfluß Natriummalonester her. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung setzt man 5.2 g Bromid VI zu und kocht 4 Stunden. Die Reaktionslösung wird anschließend mit Wasser verdünnt und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Benzols bleibt ein dickes, gelbes Öl zurück. Die Verseifung gelingt durch Kochen mit 10 ccm konz. Salzsäure in 15 ccm Eisessig. Nach 3 Std. setzt man nochmals 5 ccm konz. Salzsäure hinzu und erhitzt bis zur Beendigung der Entwicklung von Kohlendioxyd (etwa 2 Std.). Der Kolbeninhalt wird unter Röhren in Wasser gegossen. Es scheiden sich farblose Flocken ab, welche isoliert und hierauf mit 2n Na₂CO₃ durchgearbeitet werden. Es bleibt ein Öl zurück, welches beim Erkalten erstarrt. Der weitaus größte Teil geht jedoch in Lösung. Aus der alkal. Lösung läßt sich mit verd. kalter Salzsäure die freie Säure in Flocken ausfällen. Aus wenig Methanol unter Zusatz von Tierkohle erhält man Kristalle, die bei 172° schmelzen; Ausb. 2.1 g (40% d.Th.) an reiner Säure.

$C_{16}H_{16}O_5S$ (320.3) Ber. C 60.0 H 5.0 Gef. C 60.2 H 5.0

c) 4-[4-Methoxy-phenyl-sulfonyl]-phenyl-alanin (VII, X = SO₂): Die Darstellung dieser Säure bereitete zunächst einige Schwierigkeiten. Zuerst wurde versucht, analog dem vorigen Präparat, den *N*-Phenacetyl-amino-cyanessigester mit Natriumstaub in Benzol umzusetzen. Dies gelingt aber nur sehr unvollkommen, da unter diesen Bedingungen das saure Wasserstoffatom des Esters nur sehr langsam und unvollständig reagiert. Die Reaktion verläuft jedoch dann glatt, wenn das Natrium in Form von Natriumäthylat i. Ggw. von wenig Alkohol angewandt wird.

0.23 g Natrium werden in 4 ccm absol. Alkohol gelöst. Hierzu werden in der Kälte sofort 2.3 g ($1/100$ Mol) *N*-Phenacetyl-amino-cyanessigsäure-methylester zugesetzt und der Kolbeninhalt mit einem Glasstab so lange umgerührt, bis der Inhalt gallertartig erstarrt. Zu dieser Lösung werden unmittelbar 3.4 g ($1/100$ Mol) *p*-Methoxy-*p*-brommethyl-diphenylsulfon (VI; $X = SO_2$) gegeben und 1 Stde. im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Bei 60° wird die Reaktion lebhaft; man steigert die Temperatur auf 100 bis 120° . Nach Ablauf einer Stunde wird mit etwa 50 ccm Wasser versetzt und umgerührt. Die wäßr. Lösung reagiert wohl noch alkalisch, aber zur Neutralisation werden nur 0.4 ccm $n/10$ HCl verbraucht. Die Substanz, die sich beim Zugeben von Wasser abscheidet, ist anfangs bräunlich rot, schmierig und wird später fest. Sie wird mit etwa 10 ccm Methanol aufgekocht. Dabei gehen schmierige Anteile in Lösung und das farblose Kondensationsprodukt vom Schmp. 200° bleibt zurück. Durch Umkristallisieren aus Eisessig ändert sich der Schmelzpunkt nicht mehr; Ausb. 4 g = 80% d. Theorie.

$C_{26}H_{24}O_6N_2S$ (492.5) Ber. C 63.4 H 4.9 N 5.7 Gef. C 63.9 H 5.1 N 5.4

d) Verseifung zu VII ($X = SO_2$): 38 g des Kondensationsproduktes vom Schmp. 200° werden 2 Stdn. mit 75 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure zum gelinden Sieden erhitzt. Die Reaktion setzt unter lebhafter Kohlendioxyd-Entwicklung ein, wobei die Substanz schaumig aufquillt. Nach 2 Stdn. hat sich fast alles bis auf eine geringe Menge eines braunen Öls gelöst; beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt. Es wird abgesaugt und mehrere Male zur Entfernung der Phenylessigsäure mit Äther gut durchgearbeitet. Der schmierige Rückstand löst sich im warmen Wasser. Nach dem Filtrieren wird die Lösung noch warm und unter Umschütteln so lange mit Natriumacetat versetzt, bis die freie Methoxy-aminoäure (VII; $X = SO_2$) sich plötzlich abscheidet. Sie ist in Wasser schwer löslich und schmilzt hieraus umkristallisiert bei 235° (Zers.). Ausb. 12.5 g (50% d.Th.); die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{16}H_{17}O_5NS$ (335.4) Ber. C 57.3 H 5.1 N 4.2 OCH₃ 9.3

Gef. C 56.9 H 5.3 N 4.1 OCH₃ 9.7

e) Ätherspaltung: 5 g des nach c) erhaltenen Kondensationsproduktes vom Schmp. 200° werden 2 Stdn. mit einer Mischung aus 120 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure und 120 ccm Eisessig unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der kristalline Rückstand mit 250 ccm Wasser aufgekocht und von Verunreinigungen abfiltriert. Das Filtrat wird zum Sieden erhitzt und vorsichtig mit Natriumacetat versetzt. Es scheidet sich ein körniger Niederschlag ab, welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in einer Mischung von 40 ccm Alkohol und 20 ccm n NaOH gelöst wird. Nachdem diese Lösung kurz aufgekocht und vorsichtig mit Essigsäure auf pH 5 gebracht ist, scheidet sich die Oxy-aminoäure rein ab. Ausb. 2.9 g (58% d.Th.); Schmp. 279° (Zers.). Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{15}H_{18}O_5NS$ (321.3) Ber. C 56.1 H 4.7 N 4.4 Gef. C 56.5 H 4.6 N 4.4

Die Ätherspaltung mit dem nach d) erhaltenen Verseifungsprodukt VII ($X = SO_2$) durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$) i. Ggw. von rotem Phosphor führt nur zu einer partiellen Ätherspaltung. Gleichzeitig entsteht deutlich Schwefelwasserstoff.

Auch Erhitzen der Methoxyverbindung mit der 15fachen Menge konstant siedender Bromwasserstoffsäure auf 200° führt zu einer weitgehenden Zerstörung.

Nicht besser waren die Erfahrungen der Spaltung nach Prey¹⁴⁾. 3 g der Methoxyäure (VII; $X = SO_2$) wurden mit 9 g Pyridin-hydrochlorid 6 Stdn. auf 220° im Ölbad erhitzt. Aus dem Ansatz konnten nur 10% einer Substanz vom Zersp. 278° herausgearbeitet werden.

f) Einführung von Jod in die 3'.5'-Stellung zu III: 0.5 g der nach e) dargestellten Oxy-aminoäure werden in 18 ccm konz. Ammoniak-Lösung gelöst und tropfenweise unter dauerndem Umschwenken mit einer wäßr. Lösung von 3 g Jod in 5 g Kaliumjodid versetzt. Gegen Ende der Reaktion wird die Jodaufnahme, die zu Beginn augenblicklich erfolgt, langsamer. Zum Schluß der Jodzugabe beginnt sich das Ammoniumsalz kristallin auszuscheiden. Man läßt noch einige Stunden stehen und filtriert dann ab. Das Salz wird in verd. Natronlauge gelöst, filtriert, aufgekocht und mit Eisessig vorsichtig angesäuert. Es scheidet sich dann augenblicklich die freie Säure als ein farbloses

Kristallpulver ab; Ausb. 0.2 g. Einen weiteren Anteil der Säure erhält man aus der Mutterlauge des Ammoniumsalzes, wenn man die Lösung mit Wasser verdünnt und durch Kochen das Ammoniak vertreibt. Das Produkt, welches sich dann abscheidet, wird isoliert und soweit als möglich in kochender 0.5-proz. Soda-Lösung gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich das Natriumsalz der Säure III ab. Dieses wird abgesaugt und wie das Ammoniumsalz weiter behandelt. Auf diese Weise werden nochmals 0.1 g erhalten, so daß die Gesamtausbeute 0.3 g (50% d.Th.) beträgt; Schmp. 251° (Zers.).

$C_{15}H_{13}O_5NJ_2S$ (573.2) Ber. N 2.4 J 44.4 Gef. N 2.3 J 42.0

B) Darstellung von IV

a) *p*-Tolyl-[*p*-methoxy-phenyl]-keton: 17 g ($1/10$ Mol) Anisoylchlorid werden bei Zimmertemperatur in 100 ccm Toluol gelöst und tropfenweise unter lebhaftem Turbinieren zu einer Suspension von 20 g gepulvertem Aluminiumchlorid in 50 ccm Toluol gegeben, wobei die Innentemperatur 30° nicht übersteigen darf. Nach beendeter Umsetzung, d.h. nach Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung gießt man das Reaktionsgemisch unter lebhaftem Umrühren auf Eis, macht mit Natronlauge alkalisch und bläst mit Wasserdampf das überschüss. Toluol ab. Der schmierige, beim Erkalten fest werdende Rückstand liefert aus Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 92°; Ausb. 13.5 g (55% d.Th.).

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.3) Ber. C 79.6 H 6.2 Gef. C 79.3 H 6.1

Arbeitet man bei dieser Reaktion ohne Eiskühlung oder zerstört man das überschüss. Aluminiumchlorid mit Wasser an Stelle von Eis, so genügt die dabei auftretende Reaktionswärme, um die Methoxygruppe abzuspalten. Das Phenol ist in Natronlauge löslich und läßt sich hieraus mit Säure wieder ausfällen. Aus Alkohol umkristallisiert, liegt der Schmp. bei 175°. Mit Dimethylsulfat und Alkali erhält man hieraus das *p*-Methyl-*p*'-methoxy-benzophenon. Es handelt sich demnach bei dem Phenol um *p*-Oxy-*p*'-methyl-benzophenon.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212.2) Ber. C 79.2 H 5.6 Gef. C 79.0 H 5.5

b) *p*-Methoxy-*p*'-brommethyl-benzophenon (VI; X=CO): 11.8 g *p*-Tolyl-[*p*-methoxy-phenyl]-keton werden in 20 ccm Äthylen in einem Dreihalskolben gelöst, der in einem Ölbad steht und mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehen ist. In die siedende Lösung werden im Sonnenlicht 8 g Brom in 10 g Äthylenbromid eingetropft und die Tropfenfolge so reguliert, daß sich nach Möglichkeit kein freies Brom im Gasraum befindet. Nachdem alles Brom hinzugefügt ist, läßt man noch etwa $1/2$ Stde. nachreagieren, engt i. Vak. auf etwa $1/4$ des Volumens ein und läßt über Nacht auskristallisieren. Man saugt ab, arbeitet das Rohprodukt mit Petroläther durch und kristallisiert aus wenig Methanol um. Farblose Blättchen vom Schmp. 62°; Ausb. 10 g (60% d.Th.).

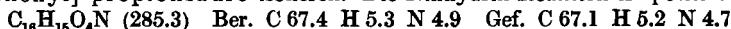
$C_{15}H_{13}O_2Br$ (305.2) Ber. C 59.0 H 4.3 Br 26.2 Gef. C 58.8 H 4.1 Br 25.9

c) Kondensation von VI(X=CO) mit *N*-Phenacetyl-amino-cyanessigsäure-ester. Wie bereits in der Vorschrift A, c) angegeben, wird aus 0.46 g Natrium und 4.6 g *N*-Phenacetyl-amino-cyanessigsäure-methylester das Natriumsalz hergestellt. Zu dieser Lösung werden 6 g *p*-Methoxy-*p*'-brommethyl-benzophenon (VI; X=CO) zugegeben und 1 Stde. im Ölbad bei 120–130° unter Rückfluß gekocht. Nach beendigter Reaktion wird mit etwa 50 ccm Wasser versetzt und durchgeführt. Es scheidet sich dabei eine anfangs schmierige, später fester werdende Substanz ab. Diese wird mit etwa 10 ccm Methanol aufgekocht, wobei die schmierigen Anteile in Lösung gehen und das reine Kondensationsprodukt vom Schmp. 172° zurückbleibt; Ausb. 7 g (78% d.Th.).

$C_{27}H_{24}O_6N_2$ (456.5) Ber. 71.0 H 5.3 N 6.1 Gef. 70.6 H 5.3 N 6.0

d) Verseifung und Ätherspaltung des Kondensationsproduktes: Die Spaltung führt man zweckmäßig, wie oben unter A, e) beschrieben, mit einem Überschuß von Bromwasserstoffsäure i. Ggw. von Eisessig durch. Man erreicht so gleichzeitig eine Ätherspaltung. Aus 6 g des nach B, c) erhaltenen Kondensationsproduktes vom Schmp.

172° lassen sich nach dem Kochen in 140 ccm Bromwasserstoffsäure ($d = 1.48$) und 140 ccm Eisessig 2.5 g (67% d.Th.) der bei 215° schmelzenden α -Amino- β -[4-(4-oxy-benzoyl)-phenyl]-propionsäure isolieren. Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

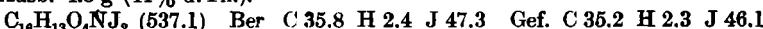


4-Anisoyl-phenyl-alanin (VII; X = CO): Die Ätherspaltung unterbleibt, wenn man in Abwesenheit von Eisessig und mit einem geringen Überschuß von Bromwasserstoffsäure arbeitet. 4.5 g des Kondensationsproduktes vom Schmp. 172° werden mit 10 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt. Die Reaktion tritt unter lebhafter Kohlendioxyd-Entwicklung ein, wobei die Substanz schaumig und voluminos aufquillt. Innerhalb von 2 Stdn. hat sich alles gelöst. Der Kolbeninhalt wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der teilweise kristalline Rückstand mit Äther zur Entfernung der Phenylessigäure durchgearbeitet, hierauf mit 100 ccm Wasser aufgekocht und von Verunreinigungen abfiltriert. Das Filtrat wird noch warm unter Umrühren so lange mit Natriumacetat versetzt, bis die freie Aminosäure sich abscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser (unter Zusatz von Tierkohle) erhält man 2.1 g (72% d.Th.) der reinen Methoxy-aminosäure VII (X = CO) vom Schmp. 191°; die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.



Im 4-Anisoyl-phenyl-alanin lässt sich durch Kochen unter Rückfluß mit konstant siedender Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor leicht die Äthergruppe abspalten. Die Oxyaminosäure schmilzt bei 215° und gibt mit der mit HBr-Eisessig dargestellten Aminosäure keine Schmp.-Erniedrigung.

e) Einführung von Jod zu IV: 6 g der nach B, d) dargestellten α -Amino- β -[4-(4-oxy-benzoyl)-phenyl]-propionsäure werden in 150 ccm konz. Ammoniak-Lösung gelöst und in der Kälte unter lebhaftem Rühren mit einer Lösung von 15 g Jod und 20 g Kaliumjodid in 50 ccm Wasser versetzt. Die Jodaufnahme, die zu Beginn der Reaktion augenblicklich erfolgt, verläuft gegen Ende langsamer. Nach 1 stdg. Stehenlassen wird die Lösung i. Vak. zur Trockne gedampft und der schon teilweise kristalline Rückstand in 1000 ccm kochender $n\text{Na}_2\text{CO}_3$ gelöst. Ein geringer unlöslicher Anteil wird abfiltriert und das Filtrat im Sieden mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die sich abscheidende rohe Aminosäure wird nach dem Abkühlen abgesaugt und in einer Mischung von 100 ccm Äthanol und 40 ccm $n\text{NaOH}$ gelöst. Die Lösung wird wieder zum Sieden erhitzt und vorsichtig mit Eisessig versetzt. Kurz vor dem Neutralpunkt scheidet sich ein gefärbter, flockiger Niederschlag ab, der so schnell als möglich abfiltriert wird. Das Filtrat wird erneut aufgekocht und die Neutralisation beendet. Die Dijod-aminosäure IV kristallisiert in Nadelchen und schmilzt bei 223° (Zers.). Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv; Ausb. 4.3 g (41% d.Th.).



C) Darstellung von V

a) Reduktion von 4-[*p*-Oxy-benzoyl]-phenyl-alanin mit Jodwasserstoffsäure im Bombenrohr: 4 g 4-[*p*-Oxy-benzoyl]-phenyl-alanin werden mit 10 ccm konstant siedender Jodwasserstoffsäure und 0.5 g rotem Phosphor 6 Stdn. im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Der Rohrinhalt wird in Wasser gegossen, zum Sieden erhitzt, abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der schon teilweise kristalline Rückstand wird mit 200 ccm Wasser aufgekocht und dann abfiltriert. Das Filtrat wird in der Hitze und unter Kratzen an der Gefäßwand so lange mit Natriumacetat versetzt, bis sich 4-[*p*-Oxy-benzyl]-phenyl-alanin abzuscheiden beginnt. Durch Einengen der Mutterlauge können noch weitere Anteile der reduzierten Aminosäure isoliert werden. Diese wird aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert; Ausb. 1.2 g (22% d.Th.). Die Substanz färbt sich bei 215° gelb und schmilzt bei 241° (Zers.); die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.



Die Reduktion der Ketosäure nach Clemmensen und die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel verliefen erfolglos.

b) Die Einführung von Jod geht glatt, wenn man die unter B, e) angegebenen Bedingungen einhält. Aus 0.5 g 4-[*p*-Oxy-benzyl]-phenylalanin erhält man 0.3 g der hellgrauen, kristallinen Verbindung V vom Zersp. 251°; die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{18}H_{16}O_3N_2J_2$ (523.1) Ber. C 36.7 H 2.8 J 48.6 Gef. C 35.9 H 2.7 J 47.5

D) Darstellung der Aldehyde XVII und XVIII nach Kröhnke

a) *p,p'*-Ditolyl-sulfon: Nachstehende Vorschrift ist der von H. Beckurts und R. Otto²¹⁾ angegebenen Arbeitsweise überlegen: Zu einer Suspension von 20 g feingepulvertem Aluminiumchlorid und Toluol lässt man in mäßigem Tempo eine Lösung von 20 g *p*-Toluolsulfochlorid in 100 ccm Toluol zutropfen. Die Reaktion ist beendet, wenn sich auf Zusatz weiterer Mengen Aluminiumchlorid kein Chlorwasserstoff mehr entwickelt. Zur Zerstörung von vorhandenem Aluminiumchlorid wird das beim Erkalten kristallin erstarrende Reaktionsprodukt mit Wasser versetzt und anschließend mit Wasserdampf das überschüss. Toluol abgetrieben. Das Rohprodukt wird mit Alkohol gut durchgearbeitet und ist dann zur weiteren Umsetzung verwendbar.

b) Bromierung des *p,p'*-Ditolyl-sulfons: Zu 50 g des geschmolzenen Ditolylsulfons lässt man bei einer Ölbadtemperatur von 150° langsam 32 g Brom zutropfen. Es ist zweckmäßig, die Reaktion im Sonnenlicht durchzuführen. Nach dem Verbrauch des Broms gießt man die Schmelze direkt in eine Reibschale und entfernt den überschüssigen Bromwasserstoff mit Wasser. Die Substanz schmilzt aus Alkohol umkristallisiert bei 124° und stellt ein Gemisch aus Ausgangsmaterial, Mono- und Dibromid dar; Ausb. 53 g (80% d. Th.).

c) Trennung von Mono- und Dibromid über die Pyridinium-Salze: Eine Trennung des Monobromids vom Dibromid gelingt weder durch Umkristallisieren noch durch Destillation. Deshalb wurde das rohe Bromierungsprodukt direkt mit Pyridin ungesetzt. Hierzu löst man 53 g Bromid in 100 ccm Alkohol, gibt 25 g Pyridin hinzu und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Danach wird der Alkohol und überschüss. Pyridin i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Hierbei bleiben 12.3 g nicht bromiertes Produkt vom Schmp. 158° zurück. Aus der wäsr. Lösung scheiden sich nach 1tätig. Stehen 29 g Mono-pyridinium-bromid vom Schmp. 180° ab. Die Mutterlauge wird auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Es bleiben 18.2 g Di-pyridinium-bromid zurück, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 247° schmilzt.

Mono-pyridinium-bromid

$C_{19}H_{18}O_2NSBr$ (404.3) Ber. C 56.4 H 4.5 N 3.5 Gef. C 56.3 H 4.5 N 3.5

Di-pyridinium-bromid

$C_{24}H_{22}O_2N_2SBr_2$ (562.3) Ber. C 51.2 H 3.9 Gef. C 51.2 H 4.2

Di-pyridinium-perchlorat: 0.5 g Di-pyridinium-bromid werden in möglichst wenig Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur mit 5 ccm Überchlorsäure versetzt. Der augenblicklich ausfallende Niederschlag schmilzt aus Methanol umkristallisiert bei 280 bis 290°; Ausb. 90%.

$[C_{24}H_{22}O_2N_2S]ClO_4$ (601.4) Ber. C 47.9 H 3.7 N 4.6 Gef. C 47.8 H 3.8 N 4.5

d) *p*-Methyl-*p*'-formyl-diphenylsulfon (XVII): 20 g Pyridinium-mono-bromid (0.05 Mol) werden in 200 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 10 g Nitroso-dimethylanilin-hydrochlorid (0.05 Mol) in 50 ccm Alkohol und 50 ccm 2nNaOH versetzt. Das Nitron scheidet sich in schönen Kristallen ab und wird nach kurzem Stehen abfiltriert. Die Spaltung mit 2nHCl verläuft bei Einhaltung der von Kröhnke angegebenen Bedingungen glatt. Es scheiden sich 14 g roher Aldehyd ab, der getrocknet und durch anschließende Ätherextraktion rein erhalten wird. Schmp. 147 bis 149°; Ausb. 8.6 g.

$C_{14}H_{12}O_5S$ (260.2) Ber. C 64.6 H 4.6 Gef. C 64.4 H 4.7

²¹⁾ B. 11, 2066 [1878].¹⁾

Semicarbazon: Das Semicarbazon schmilzt aus wäsr. Alkohol umkristallisiert bei 254°.

$C_{15}H_{15}O_3N_3S$ (317.4) Ber. N 13.3 Gef. N 13.2

Thiosemicarbazon: Schmp. 270°.

$C_{15}H_{15}O_2N_3S_2$ (333.4) Ber. N 12.6 Gef. N 12.3

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon wird in üblicher Weise dargestellt und schmilzt bei 281° (Zers.).

$C_{20}H_{16}O_6N_4S$ (440.4) Ber. N 12.7 Gef. N 12.4

p,p'-Diformyl-diphenylsulfon (XVIII): 20 g Pyridinium-dibromid werden in 200 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 20 g Nitroso-dimethylanilin-hydrochlorid in 100 ccm Alkohol und 50 ccm 2nNaOH versetzt. Bereits bei Zimmer-temperatur scheidet sich das Nitron ab, das nach kurzem Stehen abgesaugt wird. Die Verbindung wird mit 2nHCl zerlegt, abfiltriert, getrocknet und mit Äther extrahiert. Ausb. an reinem Sulfon XVIII 4.3 g (Rohprodukt 16 g); Schmp. 173–175°.

$C_{16}H_{10}O_4S$ (274.3) Ber. C 61.3 H 3.6 Gef. C 61.1 H 3.6

Di-semicarbazon: Schmp. 346°.

$C_{16}H_{16}O_4N_6S$ (388.4) Ber. N 21.6 Gef. N 21.7

Di-thiosemicarbazon: Schmp. 259° (Zers.).

$C_{16}H_{16}O_2N_6S_2$ (420.5) Ber. N 20.0 Gef. N 19.7

Bis-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Schmp. 288° (Zers.).

$C_{26}H_{16}O_10N_8S$ (634.5) Ber. N 17.7 Gef. N 17.6

E) Darstellung der Monoaminosäure XI

a) **p-Methyl-p'-brommethyl-diphenylsulfon:** Da der Umweg über den Aldehyd XVII, dessen Reduktion zum Alkohol und anschließende Umwandlung in das Halogenid zu umständlich schien, wurde versucht, auf direktem Wege ein einigermaßen einheitliches Monobromid zu bekommen. Es werden 123 g *p,p'-Ditoly*-sulfon in 300 g Äthylenbromid gelöst und in einem Dreihalskolben im Ölbad unter Rückfluß, Rühren und Lichteinwirkung zum Sieden erhitzt. Dann lässt man langsam 8.5 g Brom in 50 g Äthylenbromid in der Weise zutropfen, daß der Tropftrichter in die Reaktions-Lösung eintaucht. Die Tropfenfolge wird so reguliert, daß alles Brom sofort verbraucht wird. Nach Stehen über Nacht erstarrt der Kolbeninhalt. Man saugt ab und dampft das Filtrat auf $\frac{1}{4}$ seines Volumens ein. Die 2. Fraktion wird mit der ersten vereinigt und aus wenig Methanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 124°; Ausb. 82 g (50% d.Th.).

$C_{14}H_{12}O_2Br_2S$ (404.1) Ber. C 41.6 H 2.9 Br 39.6 (Dibromid)

$C_{14}H_{18}O_2BrS$ (325.2) Ber. C 51.7 H 4.0 Br 24.6 (Monobromid)

Gef. C 49.9 H 4.1 Br 28.0

Das Reaktionsprodukt besteht also zur Hauptsache aus Monobromid, enthält aber etwa 15% Dibromid, welches jedoch die weitere Umsetzung nicht stört.

b) Die Kondensation des rohen Monobromids mit *N*-Phenacetyl-amino-cyanessigester erfolgt nach der Vorschrift A, c). Die schmierigen Anteile des Rohproduktes werden mit Methanol entfernt und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 207°; Ausb. 50%.

c) Die Verseifung mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure verläuft nach der Vorschrift A,d) erfolgreich. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser erhält man die reine Aminosäure XI als Monohydrat. Die Ausbeute, bez. auf das Kondensationsprodukt, beträgt 40%; Schmp. 245°. Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{16}H_{17}O_4NS \cdot H_2O$ (337.4) Ber. C 57.0 H 5.6 N 4.2 Gef. C 57.1 H 5.4 N 4.2

F) Darstellung der Diaminosäure XII

a) **ω,ω'-Dibrom-*p,p'*-ditoly-sulfon:** Das Dibromid ist nach dem Verfahren E,a) nicht zugänglich. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Alkohol ein Substanzgemisch vom Schmp. 125°.

Günstiger verläuft die Bromierung nach Genvresse. Man erhält zunächst ein Rohprodukt, welches bei 118–122° schmilzt. Nach Genvresse²²⁾ sollte das Dibromid bereits bei 108° schmelzen. Die Analyse zeigt, daß auch das Produkt vom Schmp. 118 bis 122° noch uneinheitlich ist (A_1). Hieraus läßt sich mit Methanol in der Hitze eine leicht lösliche Fraktion abtrennen, die nach 2 maligem Umkristallisieren aus Methanol schließlich bei 148° schmilzt und auf Grund der Verbrennung sowie der weiteren Umsetzungen als reines Dibromid angesprochen werden kann (A_2).

$C_{14}H_{12}O_2SBr_2$ (404.1) Ber. C 41.6 H 2.9 Br 39.6 Gef. C 47.9 H 3.9 Br 29.9 (Präp. A_1)
Gef. C 41.4 H 3.1 Br 40.0 (Präp. A_2)

b) Die Kondensation des Dibromids mit *N*-Phenacetyl-cyanessigsäure methylester verläuft nach A,c). Man erhält nach dem Auskochen mit Methanol ein Produkt, welches bereits sehr rein ist, bei 180° (Zers.) schmilzt und seinen Zersetzungspunkt auch nach dem Umkristallisieren aus Eisessig nicht mehr ändert; Ausb. 50% d.Theorie.

$C_{38}H_{34}O_8N_4S$ (706.7) Ber. C 64.5 H 4.8 N 7.9 Gef. C 64.3 H 4.8 N 7.6

c) Die Verseifung führt mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure zum Erfolg. Die Aufarbeitung verläuft zweckmäßig nach A,d). Zur Reinigung wird das mit Natriumacetat abgeschiedene Rohprodukt aus viel heißem Wasser umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 257° (Zers.); die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

$C_{18}H_{20}O_6N_2S$ (392.4) Ber. C 55.1 H 5.1 N 7.1 Gef. C 55.6 H 5.0 N 7.0

G) Oxydation des Thioäthers XIV

a) Mit 35-proz. Wasserstoffperoxyd in Eisessig: 1.5 g Thioäther vom Schmp. 140° werden in der Wärme in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 10 ccm 35-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Man erhitzt 4 Stdn. auf dem Wasserbad und versetzt nochmals mit Wasserstoffperoxyd. Dann läßt man so lange bei Zimmertemperatur stehen, bis der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man gelbe Nadelchen vom Schmp. 153°; Ausb. 1.5 g. Mit der Ausgangssubstanz tritt eine Schmp.-Erniedrigung auf 128–129° ein.

$C_{13}H_9O_3J_2NS$ (513.1)	Ber. C 30.4	H 1.8	N 2.7	O 9.4 (Thioäther)
$C_{13}H_9O_3J_2NS$ (529.1)	Ber. C 29.5	H 1.7	N 2.7	O 12.1 (Sulfoxyd)
$C_{13}H_9O_5N_2S$ (545.1)	Ber. C 28.6	H 1.7	N 2.6	O 14.7 (Sulfon)

Gef. C 29.2, 29.4 H 1.9, 1.9 N 2.7, 2.8 O 10.9, 11.0

b) Mit Kalium-Permanganat in Aceton: 2 g Thioäther werden in möglichst wenig Aceton kalt gelöst und vorsichtig mit einer Lösung von 0.5 g gepulvertem Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur 1 Stde. geschüttelt. Nach Stehenlassen über Nacht filtriert man von dem reichlich ausgeschiedenen Mangandioxyd ab. Das Filtrat wird eingedampft und der gelbbraune Rückstand aus wenig Eisessig und Tierkohle umkristallisiert. Es scheiden sich gelbe Nadelchen ab, die bei 148° schmelzen und nach nochmaligem Umkristallisieren aus Eisessig den Schmp. 153° aufweisen; Misch-Schmp. mit Substanz G,a 153°.

Gef. C 29.7, 29.6 H 2.0, 2.3 N 2.6, 2.7 O 10.9, 11.4

Die Analysen wurden in dankenswerter Weise zum großen Teil in der analytischen Abteilung der Farbwerke Hoechst durchgeführt.

²²⁾ Bull. Soc. chim. France [3] 9, 707 [1879].