

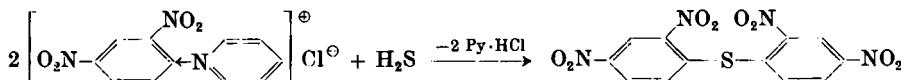
## 78. Hans-Joachim Bielig und Arno Reidies<sup>1)</sup>: Darstellung von Thioäthern über Pyridiniumsalze

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg]  
(Eingegangen am 11. November 1955)

*Herrn Professor Dr. Karl Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet*

2.4- und 2.6-Dinitro-phenyl-pyridiniumsalze bilden mit Mercapanen und Thiophenolen in siedendem Pyridin oder Äthanol innerhalb von 3–10 Min. mit 70–90-proz. Ausbeute Thioäther. An Stelle der Pyridiniumsalze lassen sich auch die *p*-Toluolsulfoester von dinitrierten Phenolen oder Dinitro-halogenaryl-Verbindungen in Pyridin umsetzen. Die Reaktion stellt eine zweimalige nucleophile Substitution ( $S_N^2$ -Typus) dar. Beziehungen zwischen der Ätherbildung aus Pyridiniumsalzen und der Ätherspaltung durch Pyridiniumsalze und Pyridin werden an analogen Beispielen aus der Reihe der Phenoläther und der Diphenylsulfide aufgezeigt. Zunehmende Substitution mit negativ elektromeren Nitrogruppen bewirkt, daß die nucleophile Entstehung der Äther in deren nucleophile Zersetzung übergeht. Dieser Zustand wird, entsprechend dem elektro-negativeren Verhalten des Sauerstoffs, bei den Phenoläthern eher erreicht als bei den Thiophenoläthern.

Nach Th. Zincke und G. Weißpfennig<sup>2)</sup> reagiert Schwefelwasserstoff mit *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid<sup>3)</sup> in wässriger Lösung bei Raumtemperatur zu 2.4.2'.4'-Tetranitro-diphenylsulfid:



Wir haben diese Reaktion auf alkyl- und arylsubstituierten Schwefelwasserstoff, RSH, übertragen und in glatter Reaktion unsymmetrische Thioäther erhalten:



An Stelle von *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid (X = Cl) lassen sich auch das *p*-Toluolsulfonat (X = Tosyl) und 2.6-Dinitro-aryl-pyridiniumsalze (z. B. XII) verwenden.

Als Lösungsmittel sind Pyridin und Äthanol besonders geeignet; bei wasserlöslichen oder niedrig siedenden Thiolen hat sich die Reaktion vorteilhaft auch in Wasser oder in überschüssiger Mercaptoverbindung ausführen lassen. Im siedenden Reaktionsgemisch verläuft die Thioätherbildung in Reaktionszeiten von wenigen Minuten; im allgemeinen haben wir 10 Min.

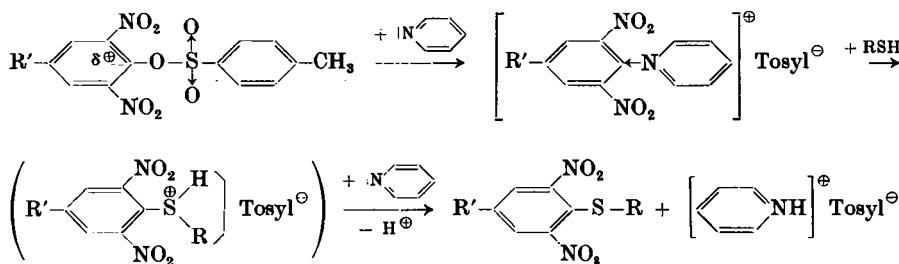
<sup>1)</sup> Aus der Diplomarb. A. Reidies, Freiburg/Br. 1954; vorgetragen auf der Chemie-Dozententagung in Erlangen am 30. April 1954; Angew. Chem. 66, 337 [1954].

<sup>2)</sup> J. prakt. Chem. [2] 85, 211 [1912].

<sup>3)</sup> Th. Zincke, G. Heuser u. W. Möller, Liebigs Ann. Chem. 388, 296 [1904].

unter Rückfluß erhitzt und mit einem 10-proz. Überschuß an der Pyridiniumsalz-Komponente Ausbeuten zwischen 70 und 90 % d.Th. erhalten. Um die oxydationsempfindlichen SH-Verbindungen dabei vor Disulfidbildung zu schützen, empfiehlt es sich, bei Ansätzen mit mehr als 2 g Thiolkomponente unter Reinstickstoff zu arbeiten.

Es ist nicht einmal notwendig, das Pyridiniumsalz als solches in die Reaktion einzusetzen. Man kann sich dieses auch erst aus dem *p*-Toluolsulfoester eines dinitrierten Phenols in pyridinischer Lösung bilden lassen, um es „im Eintopfverfahren“ mit der zu veräthernden Thiolkomponente zum Thiolaether umzusetzen. Wir haben es dann offenbar mit einer zweimaligen, nucleophilen Substitution zu tun, die vermutlich bimolekular ist ( $S_N2$ -Mechanismus):



Eine noch weiter gehende Vereinfachung, die darin bestehen würde, daß man sich auch den Toluolsulfoester aus dem jeweiligen Dinitrophenol und Toluolsulfochlorid mittels Pyridins noch im gleichen Ansatz bilden ließe, ist nicht ratsam. H. Gilman und Mitarbb.<sup>4)</sup> haben nämlich gefunden, daß Sulfochloride Thiole über die Stufe der Disulfoxide zu Disulfiden oxydieren.

Das neue Verfahren zur Darstellung von Thioäthern ist vielseitiger Anwendung fähig. Es steht anderen Bildungsweisen nitrierter unsymmetrischer Thioäther, z. B. aus Halogenaryl-Verbindungen mit Alkali-<sup>5, 6)</sup>, Blei(II)-<sup>7)</sup> oder Kupfer(I)-mercaptiden<sup>8)</sup> unter Abspaltung von Metallhalogenid; aus Alkalimercaptiden und Nitroverbindungen unter Eliminierung von Natriumnitrit<sup>9)</sup>, aus Kohlenwasserstoffen und Dinitro-arylsulfonsäurechlorid mit Aluminiumchlorid<sup>10)</sup> und aus Thiophenolaten mit Diazoniumsalzen<sup>11, 12)</sup>, ebenbürtig zur Seite. Tafel 1 enthält bisher unbekannte nach der Pyridiniummethode gewonnene Thioäther, deren Darstellung im Versuchsteil angegeben ist.

- <sup>4)</sup> H. Gilman, L. E. Smith u. H. H. Parker, J. Amer. chem. Soc. **47**, 851 [1925].
- <sup>5)</sup> F. Mauthner, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3593 [1906].
- <sup>6)</sup> R. W. Bost, J. O. Turner u. R. D. Norton, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1985 [1932].
- <sup>7)</sup> E. Bourgeois, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 2312 [1895].
- <sup>8)</sup> H.-J. Bielig u. K. Schröder, Chem. Ber. **89** [1956], im Druck.
- <sup>9)</sup> H. H. Hodgson u. E. R. Ward, J. chem. Soc. [London] **1948**, 2017.
- <sup>10)</sup> Ch. M. Buess u. N. Kharasch, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3529 [1950].
- <sup>11)</sup> J. H. Ziegler, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 2469 [1890].
- <sup>12)</sup> G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1526 [1929].

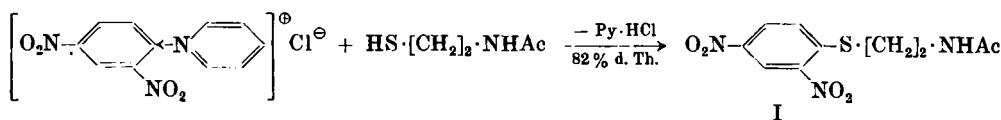
Tafel 1. Aus Pyridiniumsalzen und Thiolen neu dargestellte Thioäther<sup>13)</sup>

Formel Nr.	Thioäther	Ausgangsmaterialien	Ausbeute %	Schmp. °C	Aussehen
		Pyridiniumsalz-Komponenten:	B (XII) <sup>13)</sup>		
I	$O_2N-C_6H_3(S-[CH_2]_2-NHAc)_2-NO_2$	A + Acetyl cysteamin <sup>15)</sup>	82	128–130	kurze, sechseitige Prismen (Benzol-Benzin)
II	$H_3C-C_6H_3(S-[CH_2]_2-NHAc)_2-NO_2$	B + Acetyl cysteamin <sup>15)</sup>	87	123–125	fast farblose, dünne Nadeln (Benzol-Benzin)
III	$H_3C-C_6H_3(S-C_6H_5)_2-NO_2$	B + Thiophenol <sup>16)</sup>	79	117–118	kaum gelbe, nadelige Prismen (Athanol-Benzol)
IV	$H_3C-C_6H_3(S-C_6H_4-NO_2)_2-NO_2$	B + <i>p</i> -Nitrothiophenol <sup>17)</sup>	77	153–154	schwach gelbe, dünne Nadeln (Benzol-Cyclohexan)
V	$H_3C-C_6H_3(S-C_6H_4-NO_2)_2-NO_2$	B + 2,4-Dinitro-thiophenol <sup>18)</sup>	78	227–228	gelbe Blättchen (verd. Essigsäure)

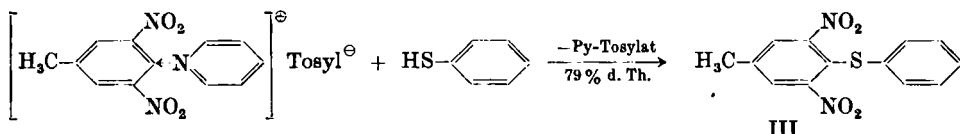
VI		B + <i>p</i> -Methoxythiopheno <sup>19)</sup> oder IX + Dimethylsulfat <sup>24)</sup>	90	142–143	orangegelebe Blättchen (Äthanol-Benzol)
VII		B + 4-Methoxy-3,5-dimethylthiophenol <sup>20, 21)</sup>	74	140–141	lange dünne Nadeln (Äthanol)
VIII		X + Diazomethan <sup>22)</sup>	87	176–178	gelbe Blättchen (90-proz. Essigsäure)
IX		B + Monothiohydrochinon <sup>23)</sup>	86	171–173	gelbe Blättchen (Dioxan-Wasser)
X		B + 3,5-Dinitro-4-hydroxy-thiophenol <sup>23)</sup>	70	240–241	kurze gelbe Nadeln (90-proz. Essigsäure)

<sup>19)</sup> S. den Versuchsteil dieser Arbeit.<sup>20)</sup> F. Ullmann u. G. Nádai, Ber. dtach. chem. Ges. 41, 1870 [1908].<sup>21)</sup> R. Kuhn u. G. Quadbeck, Chem. Ber. 84, 844 [1951].<sup>22)</sup> W. R. Waldron u. E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. 45, 2399 [1923].<sup>23)</sup> C. Willgerodt, Ber. dtach. chem. Ges. 17, Ref. 352 [1884].<sup>19)</sup> K. Ch. Roberts, L. A. Wiles u. B. A. S. Kent, J. chem. Soc. [London] 1932, 1792.<sup>20)</sup> H.-J. Bielig, A. Reides u. K. Schröder, Angew. Chem. 65, 599 [1953].<sup>21)</sup> H.-J. Bielig u. K. Schröder, Chem. Ber. 89 [1956], im Druck.<sup>22)</sup> R. Leuckart, J. prakt. Chem. [2] 41, 179 [1890].<sup>23)</sup> H.-J. Bielig, G. Lützel u. A. Reides, Chem. Ber. 89 [1956], im Druck.

Als Beispiel für die Umsetzung von Mercaptanen haben wir das von R. Kuhn und G. Quadbeck<sup>15)</sup> beschriebene, schwer flüchtige *N*-Acetyl-cysteamin gewählt. In wässriger Lösung oder in einem Überschuß der SH-Komponente entsteht, z. B. mit *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid, das  $[\beta$ -Acetamino-äthyl]-[2.4-dinitro-phenyl]-sulfid (I):



Eingehend untersucht wurde die Bildung nitrosubstituierter Diphenylsulfide aus Thiophenolen, wie sie sich im einfachen Falle mit Thiophenol und z. B. dem *N*-Pyridinium-*p*-toluolsulfonat XII in Pyridin verwirklichen läßt:



Wie das Thiophenol selbst reagieren dessen Substitutionsprodukte, z. B. mit Nitrogruppen (IV, V), Alkylresten (VII) oder Methoxyl (VI, VII, VIII). Es lassen sich aber weiterhin auch solche Thiophenol-Komponenten umsetzen, die, wie Monothiohydrochinon, noch eine freie phenolische Hydroxygruppe tragen (Beispiel IX), und sogar solche, in denen, wie beim 3.5-Dinitro-4-hydroxy-thiophenol, der negative elektromere Einfluß durch die benachbarten Nitrogruppen auf das phenolische Hydroxyl besonders groß ist (Beispiel X).

In den beiden letztgenannten Fällen haben wir die Konstitution noch durch Methylieren der freien phenolischen Hydroxygruppe sichergestellt. Wir erhielten aus dem Thioäther IX mit Dimethylsulfat VI, das auch aus *p*-Methoxy-thiophenol und dem Pyridiniumsalz XII entstanden war. Ebenso ging der Thioäther X mit Diazomethan in VIII über.

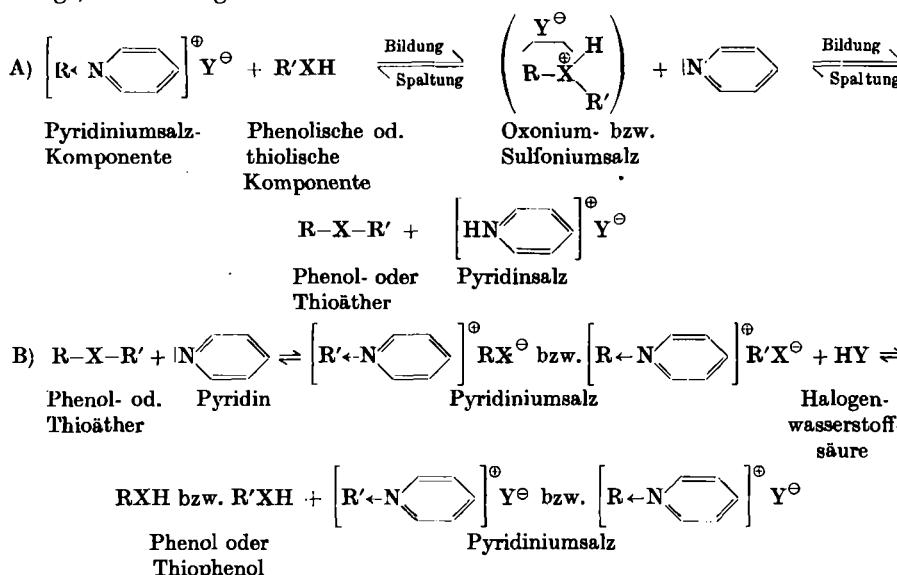
Die Bevorzugung der Mercaptogruppe zur Ätherbildung ist deshalb bemerkenswert, weil E. T. Borrows und Mitarbb.<sup>24)</sup> gefunden haben, daß auch die Toluolsulfoester mehrfach nitrierter Phenole mit freien Phenolen unter dem Einfluß tertiärer Basen Phenoläther zu bilden vermögen. Wie gemeinsam mit G. Lützel und K. Schröder<sup>25)</sup> bei der Darstellung von gemischten Thio- und Phenoläthern festgestellt wurde, macht sich die Reaktion der phenolischen Hydroxygruppe eines Monothiohydrochinons mit dem Pyridiniumsalz oft erst bemerkbar, wenn die Entstehung des Thioäthers schon beendet ist. Begründet liegt dieses Verhalten im Reaktionsmechanismus.

<sup>24)</sup> E. T. Borrows, J. C. Clayton, B. A. Hems u. A. G. Long, J. chem. Soc. [London] 1949, 190.

<sup>25)</sup> H.-J. Bielig, G. Lützel u. K. Schröder, Chem. Ber. 89 [1956], im Druck.

### Die Beziehungen zwischen Ätherbildung und Ätherspaltung

Durch die bereits erwähnten Untersuchungen von E. T. Borrows, J. C. Clayton, B. A. Hems und A. G. Long<sup>24)</sup> ist bekannt geworden, daß tertiäre Basen wie Pyridin die Bildung von Phenoläthern aus freien Phenolen und Polynitro-chlorarylen oder *p*-Toluolsulfoestern mehrfach nitrierter Phenole zu bewirken vermögen. In dieser Arbeit wird beschrieben, daß sich analog Mercaptane und Thiophenole mit den *p*-Toluolsulfoestern von Dinitrophenolen in Anwesenheit von Pyridin zu Thioäthern verbinden. Andererseits haben insbesondere M. Kohn und Mitarb.<sup>25-28)</sup> sowie R. S. Cahn<sup>29)</sup> gezeigt, daß sich Phenoläther stark saurer Phenole, z. B. 2,6-Dinitro- und 2,4,6-Trinitro-anisol, durch siedendes Pyridin spalten lassen, wobei die *N*-Methyl-pyridiniumsalze der entsprechenden Phenole und daraus mit starken Säuren die freien Phenole entstehen. Nach V. Prey<sup>30)</sup> gelingt es ferner, mit Pyridinsalzen starker Säuren, z. B. Pyridin-hydrochlorid, auch Phenolalkyläther zu zerlegen, denen „elektronensaugende“ *o*- und *p*-ständige Nitrogruppen im Arylrest fehlen, z. B. Anisol<sup>31)</sup>. Offenbar sind in den genannten Fällen sowohl bei der Bildung wie bei der Spaltung der Äther Pyridiniumsalze beteiligt, so daß folgende umkehrbare Reaktionen bestehen können:



$\text{R}$  = Arylrest, geeignet substituiert

$\text{R}'$  = Arylrest, substituiert oder unsubstituiert bzw. Alkylrest

$\text{X}$  = Sauerstoff oder Schwefel  $\text{Y}$  = Halogen oder *p*-Tosyl

<sup>24)</sup> M. Kohn u. F. Grauer, Mh. Chem. 34, 1751 [1913].

<sup>25)</sup> M. Kohn u. G. Löff, Mh. Chem. 45, 605 [1924].

<sup>26)</sup> M. Kohn u. R. Kramer, Mh. Chem. 49, 146 [1928].

<sup>27)</sup> J. chem. Soc. [London] 1931, 1121.

<sup>28)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1219 [1941]; 75, 350, 445, 537 [1942].

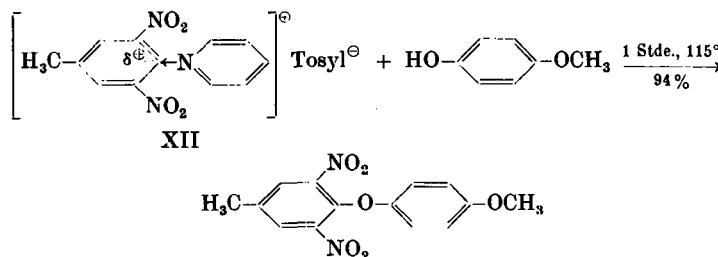
<sup>29)</sup> Über Ätherspaltungen mit anderen Basen (z. B. Ammoniak, Hydrazin, Anilin, Dimethylanilinen, Piperidin) und Aminsalzen (Anilin-hydrochlorid, Chinolin-hydrojodid u. a.) s. R. L. Burwell jr., The Cleavage of Ethers, Chem. Reviews 54, 615 [1954], sowie A. Lüttringhaus u. G. v. Säaf, Angew. Chem. 51, 915 [1938].

Obwohl kinetische Untersuchungen über die hier betrachteten Typen der Ätherbildung und -spaltung noch ausstehen, erscheint es nach den gegenwärtigen Kenntnissen über die nucleophile Substitution<sup>32)</sup> kaum zweifelhaft, daß diese Reaktionen im Sinne obiger Formulierungen nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus erfolgen.

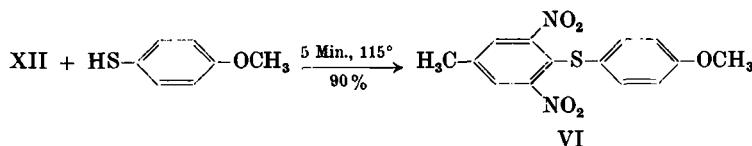
Die nach Reaktionsschema A verlaufende Ätherbildung tritt ein, wenn: 1. eine Pyridiniumsalz-Komponente eingesetzt wird, in der das bindende Kohlenstoffatom (C<sub>R'</sub>) des Restes R' durch den negativen elektromeren Effekt mindestens zweier *o*- oder *o*- und *p*-ständiger Nitrogruppen positiviert wird; 2. die positive Partialladung ( $\delta^+$ ) am bindenden C-Atom des Restes R, deren Größe durch die elektromeren Substituenteneffekte und den induktiven Effekt von X bestimmt wird, den entsprechenden ( $\delta^+$ )-Wert am C<sub>R'</sub> nicht übertrifft.

Hierher gehört einerseits die Bildung von Phenoläthern aus 2.4- bzw. 2.6-Dinitro-phenyl-pyridiniumsalzen und phenolischen Komponenten, in denen R = Phenyl, *p*-Anisyl, *p*-Hydroxyphenyl und dgl. ist<sup>24)</sup>; andererseits die Entstehung der in Tafel 1 zusammengestellten Thioäther.

Die unterschiedliche Tendenz zur Bildung von Phenol- und von Thiophenoläthern, die sich z. B. in der größeren Bildungsgeschwindigkeit der letzteren äußert, ist durch den geringeren Energieinhalt und die damit zusammenhängende erhöhte Bildungstendenz der Sulfoniumsalz- gegenüber den Oxoniumsalz-Zwischenprodukten erklärbar. *N*-[2.6-Dinitro-toluyl]-pyridinium-*p*-tosylat (XII) (aus dem *p*-Tosylester des 3.5-Dinitro-*p*-kresols und Pyridin) reagiert in siedendem Pyridin mit Hydrochinon-monomethyläther innerhalb 1 Stde. zu 2.6-Dinitro-4-methyl-4'-methoxy-diphenyläther<sup>24)</sup>:



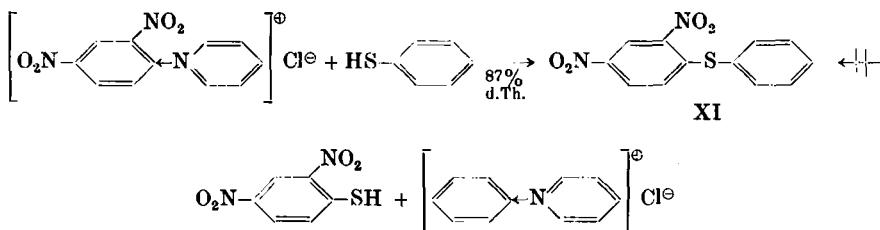
Entsprechend, aber wenigstens 20mal rascher, verläuft die Umsetzung mit *p*-Methoxy-thiophenol zum Thioäther VI:



Borrows und Mitarbb.<sup>24)</sup> hatten bereits die Frage nach dem Verhalten solcher Arylpyridiniumsalze bei der Phenoläthersynthese aufgeworfen, die, wie *N*-[4-Nitro-phenyl]- oder *N*-[4-Methoxy-phenyl]-pyridiniumchlorid, nur

<sup>32)</sup> Vergl. J. F. Bunnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 [1951].

schwach oder gar nicht positivierend wirkend substituiert sind. In keinem solchen Falle konnten nach der üblichen Methode die erwarteten Phenoläther erhalten werden. Wir vermögen jetzt hinzuzufügen, daß auch Thio-phenole trotz ihrer größeren Reaktionsfähigkeit nicht befähigt sind, sich mit solchen Pyridiniumsalzen zu Thioäthern umzusetzen, die sich, entgegen den 2.4- und 2.6-Dinitro-phenyl-Analoga, nicht mehr spontan aus den Komponenten, Pyridin und z. B. Chlorbenzol, bilden. Wir benutzten als Pyridiniumsalz *N*-Phenyl-pyridiniumchlorid, das wir nach Th. Zincke und Mitarbb.<sup>3)</sup> aus *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid und Anilin dargestellt und über das Eisen(III)-chlorid-Doppelsalz<sup>33)</sup> gereinigt haben (Ausb. 43 % d.Th.). Als thiolische Komponenten waren 4-Nitro- und 2.4-Dinitro-thiophenol zur Umsetzung gewählt worden. Weder in Pyridin oder Äthanol beim Siedepunkt (10 Min. bis 4 Std.), selbstverständlich unter Reinstickstoff, noch bei 2 stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 180° haben wir die erwarteten Thioäther, 4-Nitro-diphenylsulfid und 2.4-Dinitro-diphenylsulfid (XI), erhalten können. Es ist jedoch als Bestätigung des oben angegebenen Reaktionsmechanismus anzusehen, daß sich XI nach der Pyridiniumsalzmethoden glatt umgekehrt aus *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid und Thiophenol gemäß den Angaben des Versuchsteiles darstellen läßt:



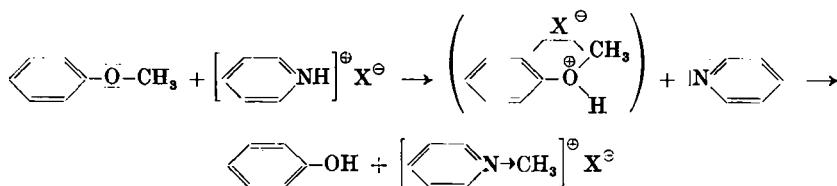
Die Verbindung stimmt nach Schmp. und Misch-Schmp. 121° mit der von R. W. Bost und Mitarbb.<sup>6)</sup> auf anderem Wege gewonnenen überein. Das 4-Nitro-diphenylsulfid läßt sich natürlich erst recht nicht aus *N*-Phenyl-pyridiniumchlorid und *p*-Nitro-thiophenol bereiten; es entsteht jedoch bei der Entaminierung von 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfid über dessen Diazoniumsalz<sup>34)</sup>.

Die Spaltungsreaktion nach dem Schema A haben wir selbst nicht untersucht. Hier dürfte indessen die Zerlegung von Aryl-alkyl-äthern mit Pyridiniumsalzen starker Säuren einzuordnen sein. Diese enthalten ja das Proton an den Basenstickstoff zur Kationsäure  $C_5H_5NH^+$  addiert und vermögen dadurch analog den Halogenwasserstoffsäuren zu reagieren, mit denen die Ätherspaltung bekanntlich über Hydroniumsalze verläuft. Die Spaltung des Anisols durch Pyridin-hydrochlorid bei 220° in Phenol und *N*-Methyl-pyridiniumchlorid<sup>30)</sup> geht danach primär auf eine Anlagerung von  $HX$  an

<sup>33)</sup> E. Weitz, Th. König u. L. v. Wistinghausen, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 166 [1924].

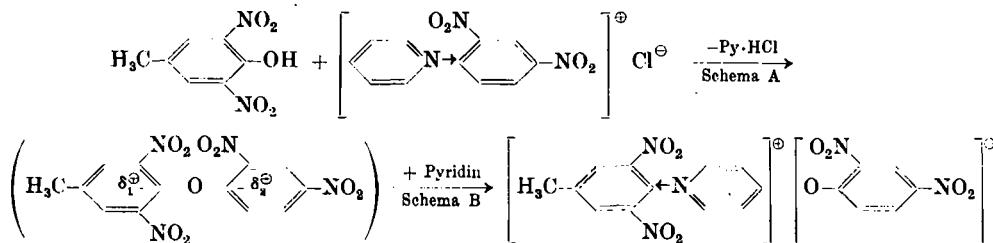
<sup>34)</sup> F. Kehrmann u. E. Bauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2362 [1896].

den Äthersauerstoff zum Oxoniumsalz zurück, das durch Vereinigung des Methylkations mit Pyridin zerlegt wird:



Beim Thioanisol ist entsprechend dem elektropositiveren Charakter des Schwefels das entstehende Sulfoniumsalz zu beständig, als daß Pyridin allein noch ausreichte, um spaltend wirken zu können. Hierzu bedarf es der Umsetzung mit Natriummetall und Pyridin, wobei Natriumthiophenolat entsteht<sup>35)</sup>.

Bei Reaktionen, die in das Reaktionsschema B einzuordnen sind, also nicht über Oxonium- oder Sulfoniumsalze als Zwischenstufe verlaufen, ist das Ergebnis von der Höhe des  $\delta^\ominus$ -Wertes abhängig, die sich durch Summation aus negativ elektromeren Substituenteneffekten in den Resten R und R' und dem vom Äthersauerstoff bzw. Ätherschwefel ausgehenden induktiven Effekt ergibt. In Grenzfällen kann, wie das folgende Beispiel zeigt, der an sich geringe Unterschied im induktiven Effekt zwischen -O- und -S- darüber entscheiden, ob ein Schwefeläther in Pyridin noch entsteht, während der entsprechende Sauerstoffäther bereits gespalten wird. *N*-[2.4-Dinitro-phenyl]-pyridiniumchlorid und 3.5-Dinitro-*p*-kresol lassen sich nach Borrows und Mitarbb.<sup>24)</sup> in siedendem Pyridin präparativ nicht mehr zum 2.6.2'.4'-Tetranitro-4-methyl-diphenyläther vereinigen. Vielmehr wird dieser auf anderem Wege dargestellte Phenoläther durch Pyridin zum *N*-[2.6-Dinitro-4-methyl-phenyl]-pyridinium-2.4-dinitro-phenolat gespalten. Da das selbe quartäre Salz auch bei obigem Verätherungsversuch entsteht, liegt seiner Bildung die folgende Reaktion mit intermediärer Entstehung des Diphenyläthers zugrunde:

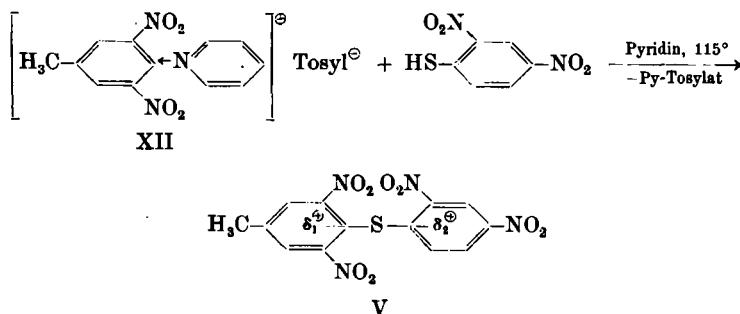


Nachträgliche Zerlegung des Pyridiniumsalzes mit Mineralsäure liefert das Ausgangsphenol, 3.5-Dinitro-*p*-kresol, zurück. Das Beispiel zeigt zugleich, daß der negativ elektromere Effekt zweier *o*-ständiger Nitrogruppen in seiner

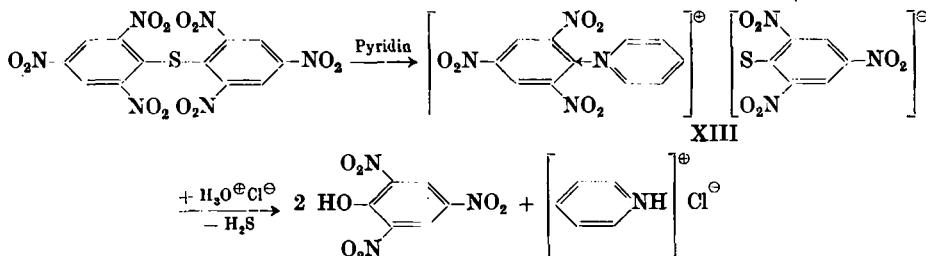
<sup>35)</sup> G. K. Hughes u. E. O. P. Thompson, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 82, 262 [1950].

positivierenden Wirkung auf C-Atom 1 ( $\delta_1^+$ ) denjenigen von *o*- + *p*-ständiger Nitrogruppe auf C-Atom 1' ( $\delta_2^+$ ) übertrifft<sup>36)</sup>. Die nucleophile Komponente greift an der  $\delta_1^+$ -Seite an, aus dem 2.4-Dinitro-phenyl-pyridinium-Kation entsteht über den Phenoläther das 2.6-Dinitro-phenyl-pyridinium-Kation.

Anders verhält sich der entsprechende Thioäther, das 2.6.2'.4'-Tetranitro-4-methyl-diphenylsulfid (V). Er ist gegen siedendes Pyridin beständig, so daß wir ihn aus 2.4-Dinitro-thiophenol und dem Pyridiniumsalz XII in 78-proz. Ausbeute gewinnen konnten:



Daß aber auch die Thioätherbildung mittels mehrfach nitrosubstituierter Phenyl-pyridiniumsalze eine Grenze hat, läßt sich an folgendem Beispiel zeigen. Thiopikrinsäure, dargestellt nach C. Willgerodt<sup>37)</sup>, und *N*-Pikryl-pyridiniumchlorid<sup>38)</sup> ergeben, in Pyridin umgesetzt, keinen Dipikryl-thioäther. Diese Verbindung, welche wir uns nach C. F. van Duin und B. C. R. van Lenne<sup>39)</sup> bereitet haben, wird nämlich durch den nucleophilen Angriff des Pyridins in das *N*-[2.4.6-Trinitro-phenyl]-pyridinium-2.4.6-trinitro-phenyl-thiolat (XIII) verwandelt, was sich an der bereits bei Raumtemperatur entstehenden tiefroten Farbe der Reaktionslösung erkennen läßt. Bei dessen Zerlegung durch verd. Salzsäure entsteht sowohl aus dem Kation wie aus dem Anion – hier unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff – Pikrinsäure, die wir isoliert haben:



<sup>36)</sup> Über kinetische Untersuchungen nucleophiler Phenolätherbildungen aus verschiedenen substituierten 2.4- und 2.6-Dinitro-chlorbenzolen siehe J. Miller u. V. A. Williams, J. chem. Soc. [London] 1958, 1475.

<sup>37)</sup> Ber. naturforsch. Ges. Freiburg i. Br. 8, 302 [1884]; Ber. dtsch. chem. Ges. 17 Ref., 353 [1884]. <sup>38)</sup> E. Wedekind, Liebigs Ann. Chem. 828, 257 [1903].

<sup>39)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas 89, 145 [1920].

Herr A. Reidies dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ihre Unterstützung. Herrn Dr. H. A. Staab sind wir für die Diskussion der Reaktionsmechanismen zu besonderem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche

#### a) Allgemeine Vorschrift zur Verätherung

Das Dinitro-phenyl-pyridiniumsalz und die thiolische Komponente werden im Mol.-Verhältnis 1:0.8 durch die 15-20fache Gewichtsmenge Pyridin gelöst und unter Reinstickstoff 10 Min. unter Rückfluß gekocht. An Stelle von Pyridin läßt sich vielfach absolut. Äthanol als Lösungsmittel verwenden; auch Wasser oder die überschüss. SH-Verbindung sind in einigen Fällen brauchbar. Statt das fertige Pyridiniumsalz einzusetzen, kann man sich dieses auch vor der Zugabe der Mercaptoverbindung aus der entsprechenden Dinitro-chloraryl-Verbindung oder einem Dinitro-phenyl-p-toluolsulfonat durch 10 Min. langes Erwärmen auf dem Wasserbad in pyridinischer Lösung bereiten.

Nachdem das Reaktionsgemisch unter Stickstoff abgekühlt ist, gibt man unter Umrühren soviel Wasser hinzu, daß sich der Ansatz trübt. Durch Anreiben wird die krist. Abscheidung des Thioäthers eingeleitet und dann behutsam weiter mit Wasser verdünnt, bis alles abgeschieden ist. Das abgesaugte Kristallisat wäscht man mit Wasser, trocknet auf Ton und kristallisiert, gegebenenfalls mit etwas Kohle, um. Die Ausbeuten an den reinen Thioäthern liegen in der Regel zwischen 70 und 90% d. Theorie.

#### b) Spezielle Beispiele\*

[ $\beta$ -Acetamino-äthyl]-[2,4-dinitro-phenyl]-sulfid (I): Die Lösung von 1 g N-[2,4-Dinitro-phenyl]-pyridinium-p-toluolsulfonat<sup>14)</sup> in 3 ccm heißem Wasser wird mit 0.3-0.4 g N-Acetyl-cysteamin<sup>15)</sup> versetzt, 2-3 Min. gekocht und mit 100 ccm kaltem Wasser verdünnt. Die entstandene voluminöse Fällung wird abzentrifugiert und in heißem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen scheidet sich ein filtrierbares Kristallisat ab, das, nach Trocknen auf Ton, aus Benzol-Benzin umkristallisiert wird: 0.55 g (82% d.Th.) kurze sechseckige, gelbe Prismen vom Schmp. 128-130°. Die Verbindung ist in kaltem Benzol und in Benzin ziemlich schwer löslich, besser in Äther und Äthanol.

$C_{10}H_{11}O_5N_3S$  (285.3) Ber. C 42.10 H 3.89 N 14.72 S 11.21  
Gef. C 42.57 H 3.96 N 14.68 S 11.70

[ $\beta$ -Acetamino-äthyl]-[2,6-dinitro-4-methyl-phenyl]-sulfid (II): Wird analog I aus dem Pyridiniumsalz XII und N-Acetyl-cysteamin dargestellt. Man kann aber auch ohne Lösungsmittel arbeiten, wenn 1 g XII, in 3 g N-Acetyl-cysteamin gelöst, einige Min. auf 100° erwärmt wird. Bei langsamem Verdünnen mit Wasser fällt der Thioäther aus, der, wie bei I angegeben, aufgearbeitet wird. Aus Benzol-Benzin umgeschieden, erscheinen 0.6 g (87% d.Th.) fast farblose, dünne Nadeln vom Schmp. 123-125°; leicht löslich in Benzol und Äthanol, mäßig in Äther, schwer in Benzin.

$C_{11}H_{13}O_5N_3S$  (299.3) Ber. C 44.10 H 4.34 N 14.04 S 10.70  
Gef. C 44.56 H 4.23 N 14.30 S 10.43

2,6-Dinitro-4-methyl-diphenylsulfid (III): Wird nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (s. oben) aus 5 g XII und 1 g Thiophenol in Pyridin dargestellt. Aus Alkohol-Benzol umkristallisiert, erhält man 2.1 g (79% d.Th.) schwach gelbe zugespitzte Prismen vom Schmp. 117-118°. Die Verbindung löst sich leicht in Benzol und Chloroform, noch gut in Äther, schwer in Benzin.

$C_{13}H_9O_4N_2S$  (289.3) Ber. C 53.90 H 3.12 N 9.69 S 11.09  
Gef. C 53.80 H 3.51 N 9.70 S 10.87

2,6,4'-Trinitro-4-methyl-diphenylsulfid (IV): Aus 1.5 g Pyridiniumsalz XII und 0.45 g 4-Nitro-thiophenol<sup>17)</sup> erhält man nach den allgemeinen Verätherungs-

\*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Wegen der Verpuffungsneigung der Nitrokörper empfiehlt sich, bei der CH-Analyse mit Quarzsand gemischt zu verbrennen, bei der Schwefelbestimmung das Verfahren von Carius anzuwenden.

bedingungen (S. 560) in 50 ccm absol. Äthanol 0.75 g (77% d.Th.) der aus Benzol-Cyclohexan in langen, dünnen Nadeln vom Schmp. 153–154° kristallisierenden Substanz. Das Sulfid ist in Benzol leicht, in Äther und heißem Äthanol mäßig, in Benzin und Cyclohexan kaum löslich.

$C_{13}H_9O_6N_3S$  (335.3) Ber. C 46.60 H 2.70 N 12.55 S 9.55  
Gef. C 46.58 H 2.95 N 12.39 S 9.79

2.6.2'.4'-Tetranitro-4-methyl-diphenylsulfid (V): 2 g Pyridiniumsalz XII und 0.75 g 2,4-Dinitro-thiophenol<sup>18)</sup> ergeben nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560) in 10 ccm Pyridin 1.1 g (78% d.Th.) des Thioäthers, der aus verd. Essigsäure in gelben Blättchen, aus wäßrigem Dioxan in langen dünnen Nadeln vom Schmp. 227–228° anfällt. Die Verbindung löst sich in heißem Eisessig und Dioxan, ist aber schwer löslich in Benzol, Äther und Äthanol.

$C_{13}H_8O_8N_4S$  (380.3) Ber. C 41.10 H 2.12 N 14.73 S 8.42  
Gef. C 41.18 H 2.28 N 14.70 S 8.31

#### 2.6-Dinitro-4-methyl-4'-methoxy-diphenylsulfid (VI)

Über das Pyridiniumsalz: 3 g des Pyridiniumsalzes XII und 0.9 g *p*-Methoxythiophenol<sup>19)</sup> bilden nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560) in Pyridin 1.85 g (90% d.Th.) Thioäther; aus Äthanol-Benzol orangegelbe Blättchen vom Schmp. 142–143°, die in Benzol, Chloroform und heißem Alkohol leicht, in Äther wenig, in Benzin schwer löslich sind.

$C_{14}H_{12}O_5N_2S$  (320.4) Ber. C 52.42 H 3.64 N 8.73 S 9.98  $OCH_3$  9.67  
Gef. C 52.50 H 3.53 N 8.95 S 10.20  $OCH_3$  9.02

Aus IX mit Dimethylsulfat: 1 g 2,6-Dinitro-4-methyl-4'-hydroxy-diphenylsulfid (IX) löst man in soviel 80° warmer 1*n* NaOH, daß eine klare rote Lösung des Natriumsalzes entsteht. Hinzugefügt wird bei gleicher Temperatur unter Rühren solange tropfenweise frisch dest. Dimethylsulfat, bis sich die rote Lösung entfärbt und die gebildete Methoxyverbindung nahezu quantitativ auskristallisiert. Umkristallisiert wird aus 50-proz. Essigsäure; gelbe Blättchen vom Schmp. 141–142°. Der Misch-Schmp. mit der aus XII und Methoxythiophenol dargestellten gleichen Verbindung zeigt keine Depression.

$C_{14}H_{12}O_5N_2S$  (320.4) Ber.  $OCH_3$  9.67 Gef.  $OCH_3$  10.16

2.6-Dinitro-4.3'.5'-trimethyl-4'-methoxy-diphenylsulfid (VII): Erhält man aus 1 g Pyridiniumsalz XII und 0.3 g 4-Methoxy-3,5-dimethyl-thiophenol<sup>21)</sup> in 10 ccm Pyridin nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560). Beim Umkristallisieren aus Äthanol fallen 0.46 g (74% d.Th.) lange dünne Nadeln vom Schmp. 140–141° an, die in Chloroform leicht, in Äther und heißem Alkohol wenig, in Benzin schwer löslich sind.

$C_{16}H_{16}O_5N_2S$  (348.4) Ber. C 55.10 H 4.63 N 8.04 S 9.18  $OCH_3$  8.89  
Gef. C 55.39 H 4.47 N 8.21 S 9.37  $OCH_3$  8.59

2.6.3'.5'-Tetranitro-4-methyl-4'-methoxy-diphenylsulfid (VIII): 0.5 g des Thioäthers X werden, in 10 ccm Aceton gelöst, unter Eiskühlung mit einer aus 1 g Nitrosomethylharnstoff bereiteten, ätherischen Lösung von Diazomethan methyliert. Die Stickstoffentwicklung ist in 5 Min. beendet. Aus dem Abdampfrückstand erhält man beim Umkristallisieren aus 90-proz. Essigsäure 0.45 g (87% d.Th.) gelbe Blättchen vom Schmp. 176–178°, die sich in Benzol und heißem Alkohol gut, in Äther ziemlich schwer lösen.

$C_{14}H_{10}O_6N_4S$  (410.3) Ber. C 40.90 H 2.44 N 13.66 S 7.79  $OCH_3$  7.56  
Gef. C 41.37 H 2.19 N 13.49 S 8.16  $OCH_3$  7.28

2.6-Dinitro-4-methyl-4'-hydroxy-diphenylsulfid (IX): Entsteht aus 3 g des Pyridiniumsalzes XII und 0.7 g Monothiohydrochinon<sup>22)</sup> nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560) in einer durch Umkristallisieren nur schlecht zu reinigenden Form. Zweckmäßig reinigt man wie folgt über das Natriumsalz: Das krist. Rohprodukt in 50 ccm Äther aufnehmen und mit 25 ccm 1*n* NaOH gut durchschütteln.

Das dabei anfallende, fast farblose Salz in Wasser suspendieren und mit frischem Äther Nebenprodukte entfernen. Beim Ansäuern der wässrigen Suspension mit 2 n  $H_2SO_4$  scheiden sich 1.4 g (86% d.Th.) des freien Thioäthers ab, die aus Dioxan oder Äthanol-Benzol umkristallisiert werden: gelbe Blättchen vom Schmp. 171–173°; leicht löslich in Alkohol und Äther, weniger in Benzol, kaum in Benzin.

$C_{13}H_{10}O_5N_2S$  (306.3) Ber. C 50.90 H 3.26 N 9.13 S 10.44  
Gef. C 51.05 H 3.56 N 8.82 S 10.74

2.6.3'.5'-Tetranitro-4-methyl-4'-hydroxy-diphenylsulfid (X): Bildet sich aus 1 g des Pyridiniumsalzes XII und 0.41 g 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (3.5-Dinitro-4-hydroxy-thiophenol)<sup>23)</sup> in 10 ccm Pyridin unter den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560). Umkristallisiert werden 0.53 g (70% d.Th.) aus 90-proz. Essigsäure: kurze gelbe Nadelchen vom Schmp. 240–241°; löslich in heißem Eisessig und Dioxan, schwer löslich in Äther, Äthanol und Benzin.

$C_{13}H_8O_6N_2S$  (396.3) Ber. C 39.40 H 2.04 N 14.16 S 8.07  
Gef. C 39.70 H 2.01 N 14.37 S 8.76

2.4-Dinitro-diphenylsulfid (XI): 1.1 g Thiophenol und 2.7 g 2.4-Dinitro-phenyl-pyridiniumchlorid<sup>3)</sup> in 50 ccm Äthanol nach den allgemeinen Verätherungsbedingungen (S. 560) umsetzen. Aus der abkühlenden Reaktionslösung kristallisiert der gebildete Thioäther direkt aus. Umgeschieden wird aus 75 ccm frischem Äthanol: 2.3 g (87% d.Th.) zitronengelbe Stäbchen vom Schmp. 120–121°; Misch-Schmp. mit der nach R. W. Bost und Mitarb.<sup>4)</sup> auf anderem Wege gewonnenen, gleichen Substanz 121°.

$C_{12}H_8O_4N_2S$  (276.3) Ber. C 52.17 H 2.92 N 10.14 S 11.61  
Gef. C 52.38 H 2.78 N 9.96 S 11.83

N-[2.6-Dinitro-4-methyl-phenyl]-pyridinium-p-toluolsulfonat (XII): Das als Ausgangsmaterial dienende 3.5-Dinitro-p-kresol erhält man, füllend auf den kurzen Angaben von P. Frische<sup>40)</sup> und W. Staedel<sup>41)</sup>, wie folgt: 100 g (0.925 Mol) p-Kresol in 100 ccm Eisessig lösen und unter lebhaftem Rühren bei Eiskühlung ein Gemisch aus 150 g konz. Salpetersäure ( $d = 1.50$ ) und 150 g Eisessig langsam zutropfen lassen. Die Temperatur hält man zwischen 20 und 30°. Es wird noch 30 Min. bei Raumtemperatur weiter gerührt, das Reaktionsgemisch auf 2 kg Eis gegossen und das abgeschiedene Rohprodukt nach Waschen mit Wasser aus Äthanol + Kohle umkristallisiert: 110 g (55% d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 80–81°.

Aus dem 3.5-Dinitro-p-kresol stellt man den p-Toluolsulfoester (aus Äthanol, Schmp. 152°) mit p-Toluolsulfochlorid nach Ullmann und Nádaï<sup>42)</sup> in 60-proz. Ausbeute dar. Umgewandelt in das N-Pyridiniumsalz wird nach W. Borsche und E. Feske<sup>43)</sup>: Ausb. 64% d.Th., Schmp. 179° nach Umkristallisation aus Äthanol.

<sup>40)</sup> Liebigs Ann. Chem. 224, 137 [1884].

<sup>41)</sup> Liebigs Ann. Chem. 217, 153 [1883].

<sup>42)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 157 [1927].