

5. 2-(p-Aminobenzolsulfon-methylamido)-thiazol (III).

2,6 g 2-Bromthiazol und 3,6 g p-Acetyl-aminobenzolsulfon-methylamid wurden mit 2,2 g Pottasche und 0,15 g Kupferbronze in einem Mörser innig vermengt und hierauf 40 Minuten auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmasse pulverisiert und mit 50-proz. Essigsäure ausgekocht unter Zusatz von etwas Norit. Beim Abkühlen krystallisierten 1,9 g des Acetyl-derivates von III, die roh bei 103—105° schmolzen. Durch alkalische Verseifung in verdünntem Alkohol wurde III erhalten. Smp. 108—110° nach Umrystallisieren aus Methanol. Mischschmelzpunkt mit dem in der vorläufigen Mitteilung beschriebenen Präparat gleich.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

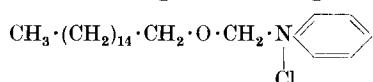
Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

**XXV. Zur Kenntnis der Umsetzung von Methylol-carbonsäure-amiden
und deren funktionellen Derivaten mit Hydroxylverbindungen**

von O. Albrecht, J. Frei und R. Sallmann.

(30. X. 41.)

Methylolverbindungen und deren funktionelle Derivate, die insbesondere gleichzeitig einen hochmolekularen aliphatischen Rest enthalten, wie z. B. Verbindungen von folgendem Typus



haben in der jüngsten Zeit eine steigende Bedeutung für die Veredlung von Fasermaterialien erlangt. Sie stellen eine relativ unstabile Verbindungsklasse dar, die sich von Methylolverbindungen in dem Sinne ableiten, dass durch Addition von tertiären Aminen an deren Chloride quaternäre Ammoniumsalze gebildet werden, die wasserlöslich sind und die ursprünglich zur Verwendung als Netz- und Färbereihilfsmittel vorgeschlagen worden sind¹⁾.

In der Folge hat sich jedoch die auffallende Eigenschaft derartiger Verbindungen gezeigt, dass sie, auf Texilfasern aufgebracht und einer thermischen Zersetzung unterworfen, die Fähigkeit be-

¹⁾ Deutsche Hydrierwerke A.-G., E.P. 394196 (1933); Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, E.P. 390553 (1933).

sitzen, den Alkylrest waschecht auf der Textilfaser zu fixieren¹⁾, was die Grundlage zur Schaffung einer Reihe interessanter und wichtiger Produkte zur Veredlung von Textilien gebildet hat.

Der erste Vorschlag, Cellulose mit Halogenmethyläthern oder mit den entsprechenden Additionsprodukten an tertiäre Amine in der Wärme zu behandeln, dürfte 1932 erfolgt sein²⁾. Erst 1935 ist jedoch die Bedeutung der thermischen Nachbehandlung der mit Lösungen von solchen höhermolekularen Additionsprodukten getränkten und getrockneten Materialien erkannt worden, die auf diese Weise waschecht wasserabstossend gemacht werden konnten¹⁾³⁾.

In der Folge sind sodann in zahlreichen Patentschriften eine Reihe neuer Vorschläge bezüglich der Herstellung, Verwendungsmaßnahmen, Variation der quaternären Ammoniumgruppe u. a. gemacht worden, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

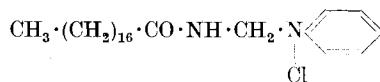
Während die bisher genannten Verbindungstypen als Derivate von Oxymethyläthern aufzufassen sind, gelingt es auch, mit freien Methylolverbindungen, z. B. solchen, die sich von hochmolekularen Aminen ableiten, insbesondere jedoch mit Carbonsäure-methylolamiden der Formel:



den Fettsäurerest durch Nachbehandlung der damit imprägnierten Textilien in der Hitze zu fixieren⁴⁾.

Es zeigt sich aber auch bei dieser Gruppe, dass die wertvollen Produkte nicht die im allgemeinen in Wasser schwer oder unlöslichen freien Methylol-amide darstellen, sondern dass die funktionellen Derivate derselben, in denen die an der Methylenbrücke haftende Hydroxylgruppe durch eine quaternäre Ammoniumgruppe oder durch eine andere geeignete wasserlöslichmachende Gruppe ersetzt ist, technische Bedeutung erlangt haben.

Als typisches Beispiel eines solchen quaternären Acyl-amino-methyl-ammoniumsalzes sei das Einwirkungsprodukt von Pyridinhydrochlorid auf Stearinsäure-methylol-amid angeführt, dem folgende Formel zukommt:



¹⁾ Vgl. *Imperial Chemical Industries Ltd.* (im folgenden als I.C.I. bezeichnet), E.P. 466817 (1937).

²⁾ *Deutsche Hydrierwerke A.-G.*, D.R.P. 613735 (1935).

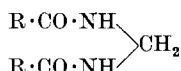
³⁾ Vgl. *Färberei A.-G. vorm. Stolte Nachf. und Missy*, F.P. 819945 (1937).

⁴⁾ Herstellung und Eigenschaften von Methylol-amiden: *A. Einhorn*, A. 343, 207 u. ff. (1905); 361, 113 u. ff. (1908).

Hydrophobieren mittels Methylolderivaten von höhermolekularen Verbindungen, die mit Formaldehyd reagieren, wie Amiden und Aminen, vgl. z. B. *I.G. Farbenindustrie A.-G.*, F.P. 806170 (1936) und Zusatz 47692 (1937).

und das insbesondere zum waschechten Wasserabstossend- und Weichmachen von Textilfasern aus Cellulose verwendet werden kann¹⁾. Für ähnliche Zwecke sind an Stelle dieses einfachen Fettsäureamidderivats analoge Produkte aus Urethanen, Hydraziden, Amidinen usw. empfohlen worden. Bezüglich der Anwendungsverfahren für derartige Verbindungen sei auf die ausgedehnte Patentliteratur hingewiesen.

Die Herstellung derartiger quaternärer Ammoniumsalze ausgehend von Carbonsäure-amiden ist auf verschiedenen Wegen durchführbar. Ein bequemes Verfahren, das wir ausgearbeitet haben, besteht darin, dass Carbonsäure-amide mit α, α' -Dichlordimethyläther²⁾ oder mit Chlormethyläthern niedrigmolekularer Alkohole³⁾ in N-Halogenmethylderivate übergeführt werden, die durch Addition von tertiären Basen in quaternäre Salze oder durch anderweitige Umsatzreaktionen in wasserlösliche Derivate übergeführt werden können. Es ist dabei bemerkenswert, dass die primären Carbonsäure-amide bei der Einwirkung von α, α' -Dichlordimethyläther vorerst die symmetrischen Diacyl-methylendiamine folgender Formel liefern:



die dann durch weitere Einwirkung des α, α' -Dichlordimethyläthers in deren N-Chlormethylderivate übergehen.

Dass symmetrische Diacyl-methylendiamine in üblicher Weise, z. B. durch Einwirkung von Formaldehyd und Chlorwasserstoffsäure, in entsprechende Halogenmethylderivate und durch Addition von tertiären Aminen in quaternäre Salze übergeführt werden können, ist auch von anderer Seite gezeigt worden⁴⁾.

Ausser der bisher hauptsächlich genannten quaternären Ammoniumsalzgruppe, die zur Gewinnung wasserlöslicher funktioneller Derivate von Methylolverbindungen verwendet worden ist, sind in neuerer Zeit auch andere Gruppierungen herangezogen worden, um letzteren die gewünschte Wasserlöslichkeit zu verleihen. Es sei in diesem Zusammenhang insbesondere auf die Isothioharnstoffsalze, die sich leicht aus Methylolverbindungen, resp. den Chlormethyl-derivaten und Thioharnstoffen bilden, hingewiesen⁵⁾. Diese Derivate sind sowohl aus Chlormethyläthern, als auch aus Methylol-amiden herstellbar, und besitzen wegen der leichten Zugänglichkeit des Thioharnstoffs und ihrer Eignung für die thermische Zersetzung er-

¹⁾ I.C.I., E.P. 477991 (1938).

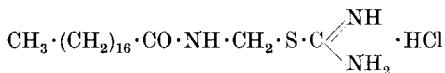
²⁾ Ges. f. chem. Industrie, F.P. 860582 (1941).

³⁾ Ges. f. chem. Industrie, Schw. P. 216302 (1941).

⁴⁾ I.C.I., E.P. 517474 (1940).

⁵⁾ I.G. Farbenindustrie A.G., F.P. 847372 (1939); Ges. f. chem. Industrie, F.P. 849146/47 (1939).

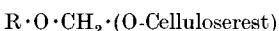
höhtes Interesse. Zur Veranschaulichung eines einfachen Repräsentanten dieser Gruppe soll das Kondensationsprodukt aus Methylol-stearinsäure-amid und Thioharnstoff genannt werden, dem folgende Formel zugeschrieben wird:



Schliesslich soll noch erwähnt werden, dass in einer grossen Zahl von Patentschriften Methylolverbindungen und deren funktionelle Derivate der oben gekennzeichneten Art empfohlen worden sind, um die verschiedensten Effekte auf Textilien, wie Wollähnlichmachen, Knitterfestmachen, Animalisieren etc., zu erzeugen.

Das wesentlichste Merkmal und die Bedeutung dieser ganzen Körperklasse liegt, wie weiter oben schon angedeutet worden ist, in der Fähigkeit dieser Verbindungen, durch thermische Zersetzung derselben auf Textilien die waschechte Fixierung der verschiedenartigsten Reste auf der Faser zu ermöglichen. Über den dabei sich abspielenden Reaktionsmechanismus dieser technisch wichtigen Umsetzung ist verhältnismässig wenig bekannt geworden, und wir haben im folgenden versucht, die Kenntnisse bezüglich der thermischen Zersetzung von Carbonsäure-methylol-amiden, resp. deren funktionellen Derivaten bei Gegenwart von Hydroxylverbindungen als Modellbeispiel in Analogie zur Cellulose, zu fördern.

Bezüglich des Reaktionsverlaufs bei der Einwirkung von Halogenmethyläthern oder deren Additionsprodukten mit terciären Aminen auf Cellulose ist bereits in einer Patentschrift der *Deutschen Hydrierwerke*¹⁾ darauf hingewiesen worden, dass möglicherweise diese Verbindungen mit der Cellulose Acetale der allgemeinen Formel



bilden, wobei Halogenwasserstoff bzw. ein Aminsalz abgespalten wird²⁾.

A. Chwala³⁾ hält diese Formulierung für zutreffend, da er aus Leinengewebe, welches mit einem als Octadecyl-oxymethyl-pyridiniumchlorid angesprochenen Handelsprodukt hydrophobiert worden war, Formaldehyd abspalten konnte. Ferner wird die obige Auffassung durch die Versuche von W. Cocker, A. Lapworth und A. Walton⁴⁾ gestützt, die beim Erhitzen von Methoxymethyl-pyridiniumchlorid mit Alkoholen die entsprechenden Methoxymethyläther erhalten haben.

¹⁾ D.R.P. 613735 (1935).

²⁾ Ähnliche Formulierungen: *Färberei A.-G. vorm. Stolte Nachf. und Missy*, F.P. 819945 (1937); A. Chwala, *Melliand's Textilber.* **19**, 906 u. ff. (1938); *Chas. E. Mullin*, *Textile Colorist* **60**, 163/64 (1938).

³⁾ a. a. O., S. 910.

⁴⁾ Soc. **1930**, S. 451 u. ff.

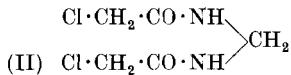
Bei der Einwirkung von Methylol-amiden oder deren funktionellen Derivaten auf die Cellulose in der Hitze wäre die Bildung von Methylenverbindungen und deren Einlagerung in die Faser denkbar, da Carbonsäure-methylol-amide durch Erhitzen oder durch Einwirkung wasserabspaltender Mittel leicht in acylierte Methylen-diamine übergehen¹⁾. Dem steht allerdings entgegen, dass Cellulose durch Imprägnieren mit Lösungen von hochmolekularen Methylen-amiden nicht waschecht hydrophobiert werden kann.

Wir haben daher versucht, an verhältnismässig einfachen Modellen eine begründete Vorstellung über diesen Reaktionsverlauf zu gewinnen, indem wir das Verhalten von Methylol-amiden und von den entsprechenden Acyl-aminomethyl-isothioharnstoffsalzen, die zum Teil als Animalisierungsmittel²⁾ empfohlen worden sind, gegenüber Benzylalkohol als hydroxylhaltigem Substrat geprüft haben.

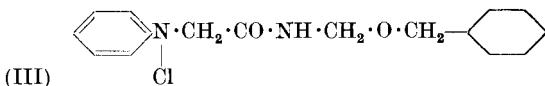
Wir haben vorerst das Verhalten von Methylol-chloracetamid



gegenüber Benzylalkohol unter Bedingungen, wie sie bei der Umsetzung von Methylol-amiden mit der Cellulose eingehalten werden, untersucht, indem wir die beiden Komponenten bei Gegenwart von wenig Ameisensäure bei 115—120° aufeinander einwirken liessen. Die Reaktion verläuft jedoch nicht einheitlich; wir erhielten ein Reaktionsgemisch, aus welchem wir einerseits Methylen-chloracetamid³⁾



und andererseits, nachdem wir zur besseren Trennung und Charakterisierung der weiteren Reaktionsprodukte letztere mit Pyridin in die quaternären Pyridiniumsalze übergeführt hatten, das erwartete Pyridinadditionsprodukt des Chloracetyl-aminomethyl-benzyläthers isolieren konnten, dem folgende Formel zukommt:



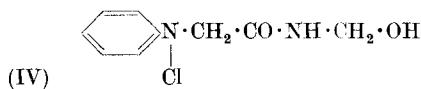
Daneben ist noch die Bildung von geringen Mengen anderer Produkte, deren Konstitution nicht aufgeklärt ist, beobachtet worden. Es ergibt sich jedoch aus diesem Versuch, dass zweifellos die Methylol-amidgruppe des Chloracetamids, wenn auch nicht in glatter Weise, befähigt ist, durch Erhitzen mit Alkoholen unter Bildung eines Äthers zu reagieren.

¹⁾ A. Einhorn, A. 343, 213—215 (1905); Farb- und Gerbstoffwerke Carl Flesch jr., F.P. 782330 (1935); I.G. Farbenindustrie A.G., F.P. 792589 (1936).

²⁾ I.C.I., F.P. 840004 (1939); Ges. f. chem. Industrie, F.P. 853670 (1940), 855432 (1940).

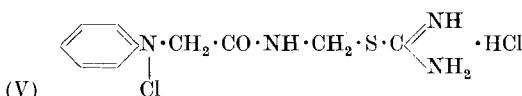
³⁾ A. Einhorn und Th. Mauermayer, A. 343, 282 (1905).

Zur Erweiterung der Reaktionsaufklärung haben wir sodann die Einwirkung der quaternären Verbindung aus Methylol-chloracetamid und Pyridin, des Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorids



auf Benzylalkohol untersucht, und auch hier wieder die Bildung des Pyridinadditionsproduktes des Chloracetyl-aminomethyl-benzyläthers beobachten können.

Endlich haben wir, in Anlehnung an die weiter oben angeführten Darlegungen, dass insbesondere die funktionellen Derivate von Methylolverbindungen, in denen die Hydroxylgruppe durch einen wasserlöslich machenden Rest ersetzt ist, für die Veredelungsprozesse von Bedeutung sind, als Modellversuch auch die Umsetzung des Additionsproduktes von Pyridin an das Chloracetyl-aminomethyl-iso-thioharnstoff-hydrochlorid

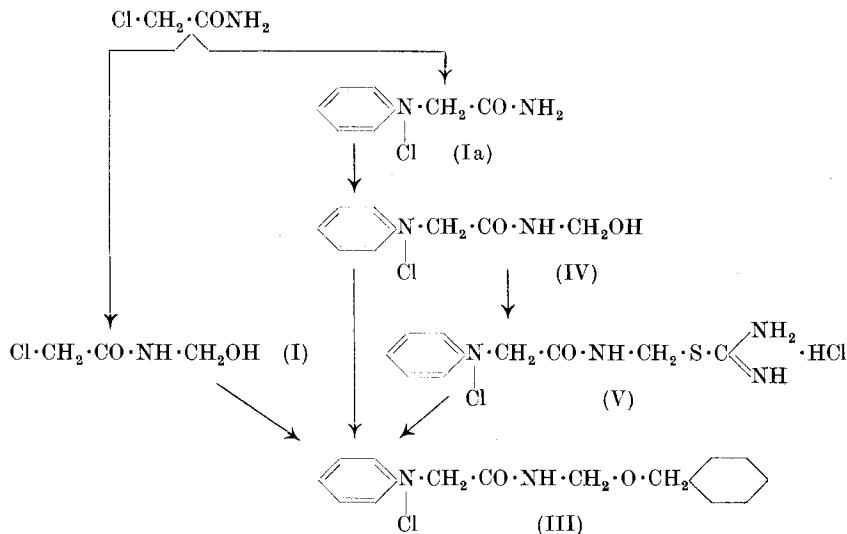


mit Benzylalkohol verfolgt. Das angeführte Isothioharnstoffsalz kann durch Einwirkung von Thioharnstoff auf das quaternäre Salz aus Methylol-chloracetamid und Pyridin in Gegenwart von alkoholischer Salzsäure leicht gewonnen werden¹⁾. Bei der thermischen Zersetzung desselben bei Gegenwart von Benzylalkohol und Natriumacetat — wiederum Bedingungen, die mit den bei der Einwirkung auf Cellulose einzuhaltenden durchaus vergleichbar sind — ist auch wieder als Reaktionsprodukt das Pyridiniumsalz des Chloracetyl-aminomethyl-benzyläthers (Formel III) erhalten worden.

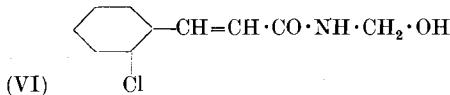
Wir sind somit ausgehend von drei verschiedenen Methylolamidderivaten, und zwar sowohl unter Verwendung von Verbindungen mit freier Methylol-amidgruppe wie auch von einem funktionellen Derivat, dem Isothioharnstoffsalz, zum Benzyläther gelangt. Aus folgendem Formelschema, aus welchem auch hervorgeht, auf welche Weise die einzelnen Zwischenprodukte hergestellt worden sind, ergeben sich die erwähnten Zusammenhänge.

Das Endziel unserer Untersuchungen war die Durchführung dertiger Modellversuche an einfachen Kohlehydraten, um einen tieferen Einblick in die Reaktionsprodukte bei Polyoxyverbindungen zu erhalten. Vorversuche haben jedoch gezeigt, dass die in obiger Versuchsreihe verwendeten Derivate des Chloracetamids bei der

¹⁾ *Ges. f. chem. Industrie*, F.P. 849146/47 (1939).



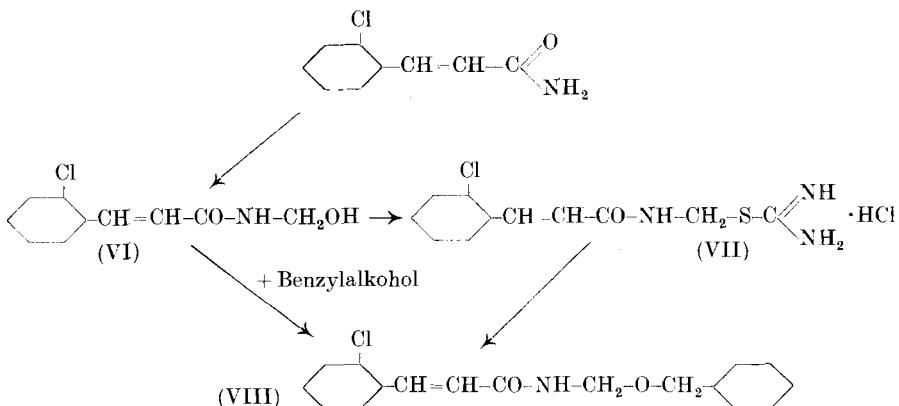
Einwirkung auf Glucose zu undefinierbaren, nicht krystallisierenden Reaktionsgemischen führen, aus denen es sehr schwer sein dürfte, reine Umsetzungsprodukte zu isolieren. Es wurde infolgedessen nach anderen Methylol-amiden resp. Methylol-amidderivaten gesucht, die sich bezüglich der Löslichkeit und Krystallisationsfähigkeit der Umsetzungsprodukte günstiger verhalten. In dieser Hinsicht haben wir unsere Versuche auf die Verwendung eines Glieds der aromatischen Reihe, nämlich des o-Chlorzimtsäure-methylol-amids



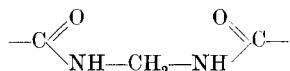
ausgedehnt, von dem wir gut krystallisierende und durch Analyse leicht aufzuklärende Derivate erwarteten.

Entsprechend obiger Versuchsreihe haben wir einerseits o-Chlorzimtsäure-methylol-amid (VI) und andererseits auch das funktionelle Derivat, das o-Chlorcinnamoyl-aminomethyl-isothiolarnstoff-hydrochlorid (VII) zunächst wieder auf Benzylalkohol einwirken lassen und auch hier in beiden Fällen den gut krystallisierenden o-Chlorcinnamoyl-aminomethyl-benzyläther (VIII) erhalten. Die folgende Übersicht veranschaulicht die Reaktionszusammenhänge (S. 240 E).

Bei der Übertragung obiger Erfahrungen auf Versuche zur Umsetzung des o-Chlorzimtsäure-methylol-amids mit Glucose stiessen wir jedoch auch hier infolge der für die Isolierung und Kennzeichnung äusserst ungünstigen Eigenschaften der Reaktionsprodukte auf Schwierigkeiten, die es uns bisher nicht ermöglicht haben, ein definierbares Produkt mit Sicherheit isolieren zu können.



Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Versuche jedoch, dass die Methylol-amidgruppe des Chloressigsäure- und o-Chlorzimtsäure-methylol-amids in der Hitze in Gegenwart von Säuren verhältnismässig leicht eine Verätherung erfährt, und aus den gefundenen Resultaten darf die Vermutung ausgesprochen werden, dass die Annahme eines derartigen Reaktionsvorganges allgemein auf Methylol-carbonsäure-amide und deren funktionelle Derivate übertragen werden darf. Während Carbonsäure-methylol-amide in der Hitze in Abwesenheit von Alkoholen, insbesondere unter der Einwirkung von Säuren, bekanntlich leicht in Diacyl-methylen diamine mit der Brücke



übergehen¹⁾, ergibt sich die interessante Beobachtung, dass die Methylol-amide und deren funktionelle Derivate unter denselben Bedingungen offenbar die Neigung besitzen, sich in Gegenwart von Alkoholen unter Bildung von Ätherbrücken



zu stabilisieren. Das Ergebnis lässt den Schluss zu, dass mit grosser Wahrscheinlichkeit bei der thermischen Zersetzung von Carbonsäure-methylol-amidderivaten, wie sie zur waschechten Veredelung von Textilien durchgeführt wird, derartige Ätherbrücken mit dem Hydroxylgruppen enthaltenden Textil gebildet werden.

¹⁾ A. Einhorn, A. 343, 213—215 (1905); Farb- und Gerbstoffwerke Carl Flesch jr., F.P. 782330 (1935); I.G. Farbenindustrie A.G., F.P. 792589 (1936).

Experimenteller Teil.

I. Derivate des Carbamyl-methyl-pyridiniumchlorids.

Carbamyl-methyl-pyridiniumchlorid (Formel Ia).

46 g Chloracetamid und 50 g Pyridin wurden unter Röhren langsam im Wasserbad erwärmt. Die klare Lösung trübe sich bei 85° und es setzte unter starker Wärmeentwicklung heftige Reaktion ein. Der Kolbeninhalt wurde nach kurzer Zeit fest. Nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol wurden gelbliche Prismen (54 g) vom Smp. 199—201° erhalten.

Die noch zweimal aus absolutem Alkohol umkrystallisierten schwach gelblichgefärbten Krystalle schmolzen bei 202—203⁰) und wurden zur Analyse während 15 Stunden im Vakuum bei 70° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Die Verbindung ist in Wasser sehr leicht löslich und ist stark hygroskopisch; sie ist schwerlöslich in kaltem absolutem Alkohol, unlöslich in Äther.

4,310; 5,339 mg Subst. geben	7,71; 9,53 mg CO ₂ und	1,93; 2,34 mg H ₂ O
C ₇ H ₉ ON ₂ Cl	Ber. C 48,7	H 5,26%
	Gef. „ 48,84; 48,69	„ 5,01; 4,91%

Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorid (Formel IV).

a) Aus Methylol-chloracetamid.

60 g Methylol-chloracetamid wurden unter Röhren auf dem siedenden Wasserbad geschmolzen und im Verlauf von 1½ Stunden tropfenweise mit 40 g Pyridin versetzt. Nach zweistündiger Reaktionsdauer wurde das Wasserbad entfernt und die rotbraune klare Schmelze mit 60 cm³ Methanol vermischt, worauf sich sehr bald feine, weisse Krystalle ausschieden. Nach sechzehnstündigem Röhren bei Raumtemperatur wurden die Krystalle abgenutscht, mit wenig eiskaltem Méthanol gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die Ausbeute betrug 40—50 g. Aus den Mutterlaugen wurden keine krystallisierten Produkte mehr erhalten.

Die Reinigung erfolgte durch Auflösen in siedendem Methanol und Zufügen von absolutem Äther bis zur beginnenden Trübung. Die Substanz krystallisierte dann rasch in grossen, farblosen Prismen vom Smp. 154—156°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren hinterliess das Präparat bei der Verbrennung noch wesentliche Mengen Rückstand. Durch weiteres Umkrystallisieren aus verdünnterer Lösung stieg der Smp. auf 162—164⁰) und nach zehnstündigem

¹⁾ Vgl. I. C. I., F.P. 839470.

Trocknen im Vakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd ergaben sich folgende Analysenwerte:

4,809; 5,322 mg Subst. gaben 8,38; 9,28 mg CO ₂ und 2,35 mg H ₂ O
1,221; 1,261 mg Subst. gaben 0,151; 0,156 cm ³ N ₂ (27°, 743 mm; 25°, 739 mm)
C ₈ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl Ber. C 47,55 H 5,49 N 13,86%
Gef. „, 47,52; 47,54 „, 5,48 „, 13,76; 13,78%

b) Aus Carbamyl-methyl-pyridiniumchlorid.

17,2 g Carbamyl-methyl-pyridiniumchlorid (fein pulverisiert) und 3,3 g Paraformaldehyd wurden mit 100 cm³ absolutem Alkohol, welchem 3 cm³ Pyridin zugefügt worden waren, während 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die braunrote, klare Lösung wurde nach dem Abkühlen bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt, worauf ein gelblichgefärbtes Pulver auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol und Äther schmolzen die erhaltenen gelblichen Krystalle bei 157—159° und zeigten im Mischschmelzpunkt mit der aus Methylol-chloracetamid erhaltenen Verbindung keine Erniedrigung.

Das Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorid ist in Wasser sehr leicht löslich, leicht löslich in Methylalkohol, unlöslich in Äther.

Additionsprodukt von Pyridin an Chloracet-aminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (Formel V).

10 g Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorid und 4 g Thioharnstoff wurden in 30 cm³ Methanol bei 50—60° suspendiert, worauf man unter Röhren eine etwa 10-proz. methylalkoholische Salzsäurelösung (enthaltend 1,9 g HCl) im Verlauf von ½ Stunde zutropfte. Die klare, gelbliche Lösung wurde darauf bei Zimmertemperatur tropfenweise mit 100 cm³ absolutem Dioxan versetzt und über Nacht weiter gerührt. Die abgeschiedenen, feinen, weissen Krystalle waren stark hygroskopisch und schmolzen nach dem Trocknen über Calciumchlorid bei etwa 171° (unter Zers.). Die Ausbeute betrug 10,5 g. Zur Reinigung wurde 1 g Substanz in 40 cm³ Methanol gelöst und mit 60 cm³ Dioxan versetzt, worauf rasch farblose Prismen auskristallisierten. Der Schmelzpunkt stieg nach dreimaligem Umlöpfen auf 173—174° (Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat im Vakuum während 20 Stunden bei 60° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Das so erhaltene Isothioharnstoffsalz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, schwerlöslich in Petroläther, Äther und Dioxan.

4,902; 3,725 mg Subst. gaben 6,56; 4,986 mg CO ₂ und 2,01; 1,538 mg H ₂ O
2,490 mg Subst. gaben 0,436 cm ³ N ₂ (26°, 741 mm)
5,964 mg Subst. gaben 5,824 mg AgCl
C ₉ H ₁₄ ON ₄ Cl ₂ S Ber. C 36,35 H 4,75 N 18,86 Cl 23,87%
Gef. „, 36,51; 36,53 „, 4,59; 4,62 „, 19,49 „, 24,16%

Die Bildung des Pyridiniumsalzes des Chloracetyl-amino-methyl-benzyläthers (Formel III).

1. Aus Methylol-chloracetamid, Benzylalkohol und Pyridin.

21,5 g Benzylalkohol und 26 g Methylol-chloracetamid wurden mit 0,3 cm³ 85-proz. Ameisensäure versetzt und unter Röhren während 7 Stunden auf 115—120° erhitzt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde bei 90—100° dreimal nacheinander mit je 50 cm³ Wasser ausgezogen und abgetrennt.

Aus der wässrigen Lösung krystallisierte ein weisses Pulver vom Smp. 165°, welches nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol bei 175—176° schmolz und mit Methylen-dichloracetamid¹⁾ (Formel II) keine Erniedrigung gab.

Der benzylalkoholische Rückstand wurde mit 20 cm³ Pyridin versetzt und während einer Stunde auf 80° erwärmt. Darnach wurde das Pyridin unter verminderter Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äther verrührt. Nach dem Abdekantieren des Äthers wurde die weiche, bröcklige Masse in heissem Isopropylalkohol aufgenommen. Beim Stehen in Eis krystallisierten lange Spiesse vom Smp. 165—167° aus. Beim weiteren Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol stieg der Smp. auf 168—180°, doch waren immer deutlich zweierlei Krystalle zu unterscheiden. Durch Krystallisierenlassen aus verdünnter Lösung bei Zimmertemperatur und nachher bei —5° konnten 2 Fraktionen erhalten werden.

Die erste Fraktion, welche nur einige Centigramm beträgt, schmilzt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol, worin sie sehr schwer löslich ist, bei 237—239° und ergab folgende Analysenwerte:

4,984; 6,065 mg Subst. gaben 8,15; 9,99 mg CO₂ und 2,20; 2,70 mg H₂O
 3,045; 1,362 mg Subst. gaben 0,386; 0,172 cm³ N₂ (24°, 726 mm; 24°, 727 mm)
 4,780; 5,460 mg Subst. gaben 3,48; 3,99 mg AgCl

Spuren Rückstand

Gef. C 44,92; 44,91 H 4,98; 4,98 N 13,92; 13,89 Cl 17,97; 18,01%

Die Konstitution der Verbindung ist jedoch noch nicht aufgeklärt worden.

Die zweite Fraktion wurde noch dreimal aus einem Gemisch von Isopropylalkohol und Di-isopropyläther (1 : 1) umkrystallisiert, wobei schliesslich schwach gelblich gefärbte, lange Spiesse vom Smp. 170 bis 172° erhalten worden sind.

Die neue Verbindung, die das erwartete Additionsprodukt von Pyridin an den Chloracetyl-aminomethyl-benzyläther darstellt, ist hygroskopisch und in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Äthyl- und Isopropyläther schwer löslich.

¹⁾ A. Einhorn und Th. Mauermayer, A. 343, 282 (1905).

Die Analyse des Produktes (im Vakuum während 20 Stunden bei 60° über Phosphorpentoxyd getrocknet) ergab folgende Werte:

4,431 mg Subst. gaben 9,98 mg CO₂ und 2,37 mg H₂O
 3,310; 3,803 mg Subst. gaben 0,296; 0,331 cm³ N₂ (28°, 739 mm; 24°, 742 mm)
 $C_{15}H_{17}O_2N_2Cl$ Ber. C 61,5 H 5,86 N 9,57%
 Gef. „ 61,42 „ 5,98 „ 9,86; 9,77%

2. Aus Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorid (Formel IV) und Benzylalkohol.

2,0 g Oxymethylcarbamyl-methyl-pyridiniumchlorid und 5,5 g Benzylalkohol wurden mit 4 Tropfen konz. Ameisensäure versetzt und während 5 Stunden unter Rühren auf 115—120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braunrote Lösung mit Wasser und Äther geschüttelt. Die ätherische Schicht hinterliess beim Eindampfen 3,8 g Benzylalkohol. Die wässrige Schicht wurde bei 30—40° im Vakuum eingeengt und längere Zeit über Calciumchlorid getrocknet. Der Rückstand, 3,7 g, bildete ein braunes Öl, das in 10 cm³ einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther (1:1) gelöst worden ist. Daraus krystallisierten nach längerem Stehenlassen schliesslich die gleichen in Gruppen angeordneten, gelblichen Spiesse, wie sie nach 1 aus Methyl-chloracetamid, Benzylalkohol und Pyridin erhalten worden sind.

3. Aus dem Additionsprodukt von Pyridin an Chloracetylaminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (Formel V) und Benzylalkohol.

2,8 g des Additionsproduktes von Pyridin an Chloracetylaminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid, 5 g Benzylalkohol und 2,5 cm³ 4-n. Natriumacetatlösung wurden auf 50° erwärmt, worauf aus dem Reaktionsgemisch unter Rühren bei verminderter Druck das Wasser abdestilliert und der Rückstand dann während einer Stunde auf 110—120° erhitzt worden ist. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei gelb und wurde nach dem Erkalten mit Wasser und Äther ausgeschüttelt. Die wässrige, im Vakuum bei 40—50° eingeengte Schicht hinterliess ein gelbes Harz, das mit 30 cm³ absolutem Alkohol aufgekocht wurde. Die vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltrierte Lösung schied beim Abkühlen ein gelbes, dickes Öl aus. Durch wiederholtes Lösen in absolutem Alkohol und Ausfällen mit Äther wurde schliesslich eine flockige Fällung erhalten, die sich absaugen liess und aus Isopropylalkohol auskrystallisierte. Die von gleichzeitig ausgefallenem gelbem Harz möglichst sorgfältig durch Herauslesen aus der Mutterlauge abgetrennten Krystalle wurden zweimal aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther (1:1) umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt der schwach gelblich gefärbten Spiesse lag dann bei 167—169°. Der

Mischschmelzpunkt mit dem gemäss 1. aus Methylol-chloracetamid, Benzylalkohol und Pyridin erhaltenen Präparat vom Smp. 170° war 168—170°.

II. Derivate des o-Chlorzimtsäure-amids.

o-Chlorzimtsäure-methylol-amid (Formel VI).

90 g o-Chlorzimtsäure-amid¹⁾ und 16 g Paraformaldehyd wurden mit 25 g Pyridin unter Röhren während 1 Stunde in einem Ölbad von 110—115° erhitzt. Der unter vermindertem Druck bei 90—100° von Pyridin befreite Rückstand wurde in 700 cm³ 30-proz. Alkohol aufgenommen. Nach dem Filtrieren der heißen Lösung krystallisierte das Methylolamid in stark verfilzten feinen, weissen Nadeln vom Smp. 98—100° aus.

Ausbeute 95 g.

Das Methylolamid wurde durch zweimaliges Umkristallisieren aus 40-proz. Alkohol gereinigt. Smp. 107—109°. Zur Analyse wurde das Präparat während 20 Stunden im Vakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Das so erhaltene Methylol-amid ist in Wasser schwer, dagegen in Alkohol leicht löslich.

4,920; 4,650 mg Subst. gaben 10,24; 9,60 mg CO₂ und 2,10: 2,03 mg H₂O

$C_{10}H_{10}O_2NCl$	Ber. C 56,70	H 4,77%
Gef. „	56,75; 56,66	„ 4,78; 4,89%

o-Chlorcinnamoyl-aminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (Formel VII).

42 g o-Chlorzimtsäure-methylol-amid und 16 g Thioharnstoff wurden in 80 cm³ absolutem Benzylalkohol suspendiert, worauf unter Röhren bei 50—60° eine konzentrierte methylalkoholische Salzsäurelösung, enthaltend 8,5 g HCl, zugefügt worden ist. Nach einer Reaktionsdauer von 20—30 Minuten war eine Probe der nunmehr klaren Reaktionslösung in Wasser löslich. Nach Abkühlung auf 20—30° wurde der Benzylalkohol im Vakuum abdestilliert. Es hinterblieb ein zähes, fast farbloses Harz, welches mit 200 cm³ Essigester über Nacht verrührt, in eine krystallinische Form überging. Das Rohprodukt war in Wasser löslich und zeigte nach dem Trocknen den Schmelzpunkt 156—159° (unter Zersetzung). Durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol, bzw. durch Lösen in kaltem Benzylalkohol und Versetzen der Lösung mit Essigester bis zur beginnenden Krystallisation, wurde die neue Verbindung als klare, schön ausgebildete Prismen erhalten. Das analysenreine Präparat schmilzt bei 159—160° (unter Zersetzung). Zur Analyse wurde dasselbe im Vakuum während 12 Stunden bei 60° über Phosphorpentoxyd ge-

¹⁾ G. Lasch, M. 34, 1655 (1913).

trocknet. Das neue Isothioharnstoffsalz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, unlöslich in Essigester und Äther, leicht löslich in Methylalkohol.

4,654; 4,138 mg Subst. gaben 7,33; 6,54 mg CO ₂ und 1,71; 1,55 mg H ₂ O			
4,540; 0,928 mg Subst. gaben 0,583; 0,119 cm ³ N ₂ (27°, 749 mm; 28°, 740 mm)			
4,231 mg Subst. gaben 4,856 mg AgCl			
C ₁₁ H ₁₃ ON ₃ Cl ₂ S	Ber. C 43,12	H 4,28	N 13,73
	Gef. „ 42,95; 43,10	, 4,11; 4,19	, 14,40; 14,16 „ 22,97%

Dieses Thioharnstoffderivat ist leicht zersetzblich. Eine wässrige, neutrale Lösung der reinen Verbindung ist anfänglich klar, beginnt sich aber nach einiger Zeit zu trüben und scheidet schliesslich flockige Gebilde aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, bilden letztere feine, weisse Blättchen vom Smp. 166—169°, welche alle Eigenschaften des o-Chlorzimtsäure-amids besitzen und mit letzterem auch keine Schmelzpunktserniedrigung geben.

o-Chorecinnamoyl-aminomethyl-benzyläther (Formel VIII).

1. Aus Chlorzimtsäure-methyloyl-amid und Benzylalkohol.

Eine Mischung aus 2,1 g o-Chlorzimtsäure-methyloyl-amid, 10 g Benzylalkohol und 2 Tropfen konz. Ameisensäure wurde unter Röhren während 4 Stunden auf 110—120° erhitzt. Hierauf ist der Überschuss an Benzylalkohol unter verminderterem Druck abdestilliert worden, worauf das zurückbleibende gelbe Öl in Alkohol aufgelöst und die Lösung tropfenweise mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt worden ist. Nach dem Stehen über Nacht kry-stallisierten feine Blättchen vom Smp. 88—91° aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren der letzteren aus 60-proz. Alkohol wurde der Smp. 105—107° erreicht. Die Substanz ergab mit dem bei 107—109° schmelzenden o-Chlorzimtsäure-methyloyl-amid eine Schmelzpunktserniedrigung von etwa 15°. Zur Analyse wurde der so erhaltene o-Chorecinnamoyl-aminomethyl-benzyläther im Vakuum während 15 Stunden bei 50—60° über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd getrocknet.

Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, leicht löslich dagegen in Alkohol und Äther.

5,126; 5,308 mg Subst. gaben 12,63; 13,10 mg CO ₂ und 2,35; 2,50 mg H ₂ O			
2,215; 2,420 mg Subst. gaben 0,099; 0,107 cm ³ N ₂ (24°, 728 mm; 23°, 740 mm)			
C ₁₇ H ₁₆ O ₂ NCl	Ber. C 67,4	H 5,44	N 4,67%
	Gef. „ 67,19; 67,32	, 5,13; 5,27	, 4,91; 4,96%

2. Aus o-Chorecinnamoyl-aminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid (Formel VII) und Benzylalkohol.

Eine Lösung von 3,1 g frisch dargestelltem o-Chorecinnamoyl-aminomethyl-isothioharnstoff-hydrochlorid, 5 g Benzylalkohol und 1,4 g Natriumacetat in 10 cm³ Wasser wurde unter Röhren im Vakuum

auf 40—50° erwärmt. Nachdem das Wasser abdestilliert war, ist die Badtemperatur noch während etwa 30 Minuten auf 100° gehalten worden, worauf das in der Kälte teilweise krystallinisch erstarrte Reaktionsprodukt mit Äther und Wasser ausgeschüttelt worden ist. Die mit verdünnter Ammoniaklösung und dann mit Wasser gewaschene ätherische Schicht hinterliess nach dem Abdestillieren des Äthers 2 g eines gelben Öls, welches in Alkohol gelöst und mit Wasser versetzt, rasch krystallisierte. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren wurde der Smp. 105° erreicht. Die Mischprobe mit dem unter 1 beschriebenen Präparat vom Smp. 105—107° ergab keine Erniedrigung.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Textilhilfsmittelabteilung.

XXVI. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe¹⁾.

54. Mitteilung²⁾.

**Trennungsmethoden, Isolierung von Substanz U und ihre
Teilsynthese aus Substanz E**
von T. Reichstein und J. von Euw.

(30. X. 41.)

Nachdem aus Nebennierenextrakten eine Reihe von über 20 nahe verwandten Steroiden isoliert worden war, stiess die Abtrennung weiterer in dem Gemisch vorhandener Vertreter dieser Körperklasse, die aus verschiedenen Gründen Interesse besitzt, auf steigende Schwierigkeiten. Diese konnten durch verschärzte Trennungsmethoden teilweise überwunden werden. Vor allem bewährte sich die chromatographische Trennung nach vorheriger Acetylierung. Diese Methode ist bisher vor allem zu Trennungen in der C₂₁O₃- und der C₂₁O₄-Gruppe benutzt worden³⁾. Inzwischen wurde sie auch auf einzelne Fraktionen, die besonders Vertreter der C₂₁O₅-Gruppe enthalten, übertragen. Sie liefert auch hier sehr gute Ergebnisse, die allerdings teilweise durch erheblichen Arbeitsaufwand erkauft werden

¹⁾ Diese Mitteilung dient als Ersatz des ursprünglich für den Fasciculus extraordinarius bestimmten Artikels, dessen experimentelle Bearbeitung nicht mehr rechtzeitig abgeschlossen werden konnte.

²⁾ 53. Mitteilung, vgl. J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **24**, 1140 (1941).

³⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 546 (1938); T. Reichstein, J. von Euw, Helv. **21**, 1197 (1938); **22**, 1222 (1939) u. a.