

Zusammenfassung

1. Es wurde über die Darstellung einer Reihe von o- und p-Hydroxyphenylalkylketon- β -D-glucopyranosiden berichtet.

2. Während die p-Hydroxyphenylalkylketon- β -D-glucopyranoside durch Mandel-emulsin nur mit wenig unterschiedlicher Geschwindigkeit gespalten werden, sinkt bei den o-Isomeren mit Verlängerung und Verzweigung des Alkylrestes die Spaltbarkeit durch Mandel-emulsin.

Fräulein Hößler danke ich für Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Anschrift: Doz. Dr. Günther Wagner, Pharmazeutisch-chemisches Institut d. Univ. Greifswald, Soldt-mannstraße 23.

1631. K. Lempert, D. Beke, A. Borovansky*) und F. Herr

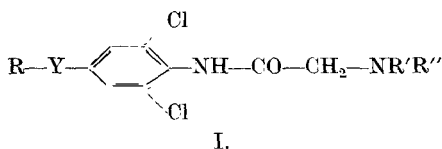
Untersuchungen über Lokalanästhetika

VII.**) Alkylaminoacetyl-2,6-dichlor-4-alkylmercaptoanilide

Aus dem Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für experimentelle Medizin, dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest und dem Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 13. Juli 1957)

In der V. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben wir die Darstellung und die pharmakologischen Eigenschaften von einigen Alkylaminoacetyl-2,6-dichlor-4-alkoxyaniliden der allgemeinen Formel Ia beschrieben. Im Hinblick darauf, daß in



R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉

NR'R'' = N(C₂H₅)₂, NH(n-C₄H₉)

a) Y = O

b) Y = S

mehreren Fällen der Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel zu einer Steigerung der lokalanästhetischen Aktivität führt (siehe z. B. Profft und Mitarbeiter²⁾), erschien es uns von Interesse, auch die Schwefelanaloga Ib dieser Verbindungen darzustellen; über unsere diesbezüglichen Versuche möchten wir hier berichten.

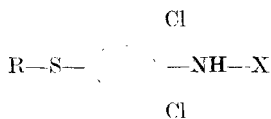
Als Ausgangssubstanzen für die Darstellung der Verbindungen Ib kamen in erster Linie das 3,5-Dichlor-4-aminothiophenol (IIa), bzw. seine S-Alkylderivate (IIc) oder die entsprechenden N-acylierten Verbindungen (IId, e) in Frage.

*) Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Brno, Tschechoslowakei.

**) VI. Mitteilung: s. ⁵⁾.

¹⁾ K. Lempert, D. Beke und F. Herr, Acta chim. Acad. Sci. hung., im Druck; Magyar. Kem. Folyóirat. 62, 352 (1956).

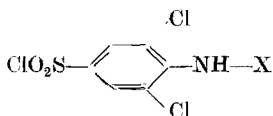
²⁾ E. Profft und Mitarbeiter, J. prakt. Chem. (4) 1, 57 (1954).



II.

- a) $\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{H}$
 b) $\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{CH}_3\text{CO}$
 c) $\text{R}=\text{Alkyl}$, $\text{X}=\text{H}$
 d) $\text{R}=\text{Alkyl}$, $\text{X}=\text{CH}_3\text{CO}$
 e) $\text{R}=\text{Alkyl}$, $\text{X}=\text{ClCH}_2\text{CO}$

Nachdem wir zu den gewünschten Verbindungen II weder durch Chlorierung von p-Acylaminophenyl-thioäthern. noch ausgehend von N₁-Acyl-2,6-dichlor-p-phenylendiaminen, noch durch die *Mieschersche* Reduktion³⁾ des leicht zugänglichen 3,5-Dichlorsulfanilamids⁴⁾ oder seiner N₄-Acylderivate gelangen konnten⁵⁾, ist uns ihre Darstellung endlich durch Reduktion des 3,5-Dichlorsulfanilylchlorids IIIa oder seiner N-Acylderivate IIIb und c mit Hilfe von Zink und Salzsäure in essigsaurer Lösung gelungen.



III.

- a) $\text{X}=\text{H}$
 b) $\text{X}=\text{CH}_3\text{CO}$
 c) $\text{X}=\text{ClCH}_2\text{CO}$

Das Sulfonsäurechlorid IIIa wurde durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf 2,6-Dichloranilin oder sein N-Acetylderivat bei 125–130° dargestellt; wegen der energischen Reaktionsbedingungen spaltet sich dabei die N-Acetylgruppe ab. Interessanterweise erwies sich IIIa trotz der gleichzeitigen Anwesenheit einer freien Aminogruppe und einer Sulfochloridgruppe als durchaus stabil, was natürlich mit der sterischen Hinderung der Aminogruppe und der Herabsetzung ihrer Basizität durch die drei negativen Substituenten zusammenhängt.

Die Chloracetylierung von IIIa gelang nach einem von uns für die Chloracetylierung schwach basischer aromatischer Amine ausgearbeiteten Verfahren⁶⁾ durch Erhitzen mit Chloracetylchlorid in Chloressigsäure; wurde statt letzterer Eisessig als Lösemittel verwendet, so entstand das N-Acetylderivat IIIb, welches übrigens auch durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf IIIa dargestellt werden konnte.

Obwohl während des nächstfolgenden Schrittes, nämlich der Reduktion der SO₂Cl-Gruppe, die N-Acylgruppe, wieder abgespalten wurde, war es dennoch von Vorteil, IIIa vor der Reduktion zu acylieren, denn die Reduktion von IIIb und

³⁾ K. Miescher *Helv. chim. Acta* 22, 601 (1939).

⁴⁾ M. Seikel, *Org. Syntheses* 24, 47 (1944).

⁵⁾ K. Lempert, D. Beke und A. Borovansky, *Magyar. Kem. Folyóirat* 62, 373 (1956).

⁶⁾ D. Beke, K. Lempert und J. Gyermek, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 5, 151 (1954).

IIIc lieferte viel bessere Ausbeuten an dem Aminothiophenol IIa als die Reduktion von IIIa (rund 80 statt 35%)* **).

Die nächste Aufgabe bot die selektive S-Alkylierung des 3,5-Dichlor-4-aminothiophenols (IIa). Dies wurde einerseits mit Hilfe von Diazomethan — unseres Wissens wurde damit das Diazomethan zum ersten Male für die selektive S-Methylierung eines Aminothiophenols angewandt —, anderseits durch Einwirkung von Alkyljodid in Gegenwart von Alkali im entsprechenden Alkohol als Lösemittel nach *Hinsberg*⁷⁾ erreicht. Daß wirklich eine selektive S-Alkylierung stattgefunden hatte, wurde außer den Analysendaten durch das Ausbleiben der Jodreaktion auf die SH-Gruppe (Entfärbung einer alkoholischen Jodlösung) bewiesen.

Die so erhaltenen Alkyl-(3,5-dichlor-4-aminophenyl)thioäther IIc, welche, abgesehen von der Methylverbindung bei Zimmertemperatur flüssig sind, wurden durch Wasserdampfdestillation gereinigt und als kristallinische Chloracetylverbindungen Iie charakterisiert. Bei der Wasserdampfdestillation blieb in jedem Falle ein kristallinischer Rückstand zurück, welcher sich auf Grund der Analysendaten und des Mischschmelzpunktes mit einer synthetisch dargestellten authentischen Probe als das entsprechende N-Acetylderivat IId erwies. (Vgl. Anm. **).

Die Chloracetylierung von IIc erfolgte nach unserer oben erwähnten Methode, die Umsetzung der Chloracetylverbindungen Iie mit aliphatischen Aminen zu den Verbindungen Ib nach der Methode von *Löfgren*⁸⁾; weiteres siehe im Versuchsteil.

Die physikalischen Eigenschaften, sowie Analysendaten der Alkylaminoacetyl-2,6-dichlor-4-alkylmercaptoanilide Ib bzw. ihrer Salze sind in der Tabelle I, die der Alkyl-(3,5-dichlor-4-acetamino- bzw. 4-chloracetamino-phenyl)-thioäther (IId und e) in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

Die in der Tabelle 1 angeführten Alkylaminoacetyl-2,6-dichlor-4-alkylmercapto-anilidsalze sind in Wasser sämtlich schwer bis kaum löslich (höchstens bis 1% in der Wärme), was die Ausführung der pharmakologischen Untersuchungen erschwerte und auch ihre Genauigkeit beeinträchtigte. Soviel ist aus den erhaltenen Ergebnissen jedenfalls festzustellen, daß die hier beschriebenen Verbindungen weniger aktiv und toxischer sind als ihre früher¹⁾ beschriebenen 4-Alkoxy-analoga.

Versuchsteil***)

3,5-Dichlorsulfanilylchlorid (IIIa)

a) Eine Lösung von 14,1 g (69 Millimol) 2,6-Dichloracetanilid in 32 ml Chlorsulfonsäure wurde im Ölbad langsam auf 125° erwärmt, wobei eine ziemlich starke Salzsäure-

*) Die Acylierung von IIIa zu IIIb oder c selbst liefert nahezu quantitative Ausbeuten.

**) Wie die nähere Untersuchung des rohen Aminothiophenols IIa zeigte (s. weiter unten), ist dieses immer durch sein N-Acetylderivat IIb verunreinigt, auch dann, wenn wir bei der Reduktion von dem N-Chloracetyl-3,5-dichlor-sulfanilylchlorid IIIc ausgingen. Wie der Austausch der N-Chloracetylgruppe gegen die N-Acetylgruppe erfolgt, nämlich ob durch Herausreduktion des Chloratoms oder infolge einer Umacylierung, wird zur Zeit noch untersucht.

***) Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁷⁾ *Hinsberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2427 (1906).

⁸⁾ *N. Löfgren*, Arkiv Kemi, Mineral. Geol. 22 A, No 18.1 (1946).

Tabelle I

Alkylaminoacetyl-2,6-dichlor-4-alkylmercapto-anilide



R	NR'R''	HA	Aus- beute ¹⁾	Umkristallisiert aus	Schmp. ²⁾ C°	Formel	Mol. Gew.	Berechnet/Gefunden	
								C°/o	N°/o
CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	HNO ₃	64°/o	Abs. Alkohol	128,5 ³⁾	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N ₃ Cl ₂ S	384	40,6 41,04	4,95 4,92
C ₂ H ₅	„	HCl	52°/o	Alkoholhaltigem Methyläthylketon	164—165	C ₁₄ H ₂₁ ON ₂ Cl ₃ S	371,5	45,28 44,86	5,66 5,35
n-C ₃ H ₇	„	„	49°/o	Methyläthylketon	126—128	C ₁₅ H ₂₃ ON ₂ Cl ₃ S	385,5	46,75 46,55	5,97 5,12
n-C ₄ H ₉	„	„	57°/o	Methyläthylketon	115—116	C ₁₆ H ₂₅ ON ₂ Cl ₃ S	399,5	48,1 47,8	6,26 5,70
CH ₃	NHC ₄ H ₉ (n)	— ⁴⁾	90°/o	Alkoholhaltigem Benzin	93—94	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂ Cl ₂ S	321	48,6 48,1	5,60 5,41
CH ₃	„	HCl	75°/o	Alkoholhaltigem Methyläthylketon	230—232	C ₁₃ H ₁₉ ON ₂ Cl ₃ S	357,5	— —	— —
C ₂ H ₅	„	— ⁴⁾	90°/o	Alkoholhaltigem Benzin	80—81	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ Cl ₂ S	335	50,15 49,97	5,97 5,99
C ₃ H ₅	„	C ₄ H ₉ O ₄ ²⁾	71°/o	Alkoholhaltigem Methyläthylketon	144—145	C ₁₈ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl ₂ S	453	47,7 47,7	5,62 5,51
n-C ₃ H ₇	„	„	60°/o	Alkoholhaltigem Methyläthylketon	129—131	C ₁₉ H ₂₈ O ₆ N ₂ Cl ₂ S	467	48,8 49,09	5,99 6,02
n-C ₄ H ₉	„	„	69°/o	Alkoholhaltigem Methyläthylketon	125—127	C ₂₀ H ₃₀ O ₆ N ₂ Cl ₂ S	481	49,9 50,2	6,24 6,14

¹⁾ Bezogen auf das entsprechende Chloracetylderivat. ²⁾ Unkorr.³⁾ Unter Zersetzung. ⁴⁾ Freie Base.⁵⁾ Saures Succinat.

entwicklung einsetzte, sodann 2 Stunden lang bei 125—130° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, der pulverförmige Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Natronlauge getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Chlorbenzol betrug die Ausbeute 11—12 g (60—65%); hellgelbe Nadeln, Schmp.: 130—132°.

$C_6H_4O_2NCl_3S$ (260,5) Ber.: C 27,6% H 1,54% N 5,38%
Gef.: „ 27,3% „ 1,40% „ 5,54%

Methyl-(3.5-dichlor-4-acetaminophenyl)-thioäther (II.d, R=CH₃)

a) Der Rückstand obiger Wasserdampfdestillation bestand aus einer größtenteils kristallinen Masse, welche, aus Benzol umkristallisiert, 0,46 g weiße Nadeln ergab. Schmp.: 170—171°. Das Produkt enthält weder eine SH-Gruppe (eine alkoholische Jodlösung wird nicht entfärbt), noch eine freie aromatische Aminogruppe (keine Azokupplung mit alkalischer R-Salz-Lösung nach Behandlung mit Nitrosylschwefelsäure) und gibt mit nach b.) dargestelltem authentischem II.d (R=CH₃) keine Schmp.-Depression.

b) 0,17 g (0,82 Millimol) II.c (R=CH₃) wurden mit 1 ml Eisessig und 0,2 ml Essigsäureanhydrid 30 Minuten lang gekocht, sodann auf Wasser gegossen und filtriert. Schmp. nach Umkristallisieren aus Benzol: 170°. Analysendaten: s. Tabelle 2.

Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-(3.5-dichlor-4-aminophenyl)-thioäther (II.e) und ihre N-Acetylderivate (II.d)

Die Darstellung erfolgte mit Hilfe des entsprechenden Alkyljodids analog der Darstellungsweise b.) des Methyl-thioäthers. Ausbeuten: Äthyl-thioäther: 78,2%, n-Propyl-thioäther: 65,1%, n-Butyl-thioäther: 62,4%, hellgelbe bis rötliche Öle, die als N-Chloracetylderivate charakterisiert wurden (s. weiter unten). Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde durch Umkristallisieren aus Benzol auch in diesen Fällen das entsprechende N-Acetylderivat II.d gewonnen, s. Tabelle 2.

Tabelle 2
Alkyl-(3.5-dichlor-4-acetaminophenyl)-thioäther, II. d

R	Formel	Schmp.	Mol.-Gewicht	Berechnet / Gefunden		
				C %	H %	N %
CH ₃	C ₉ H ₉ ONCl ₂ S	170°	250	43,20	3,6	5,6
				42,49	3,28	5,37
C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₁ ONCl ₂ S	130°	264	45,45	4,17	5,30
				45,88	3,77	5,39
n—C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₃ ONCl ₂ S	145°	278	47,47	4,67	5,04
				47,69	4,32	5,08
n—C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₅ ONCl ₂ S	141°	292	49,35	5,14	4,79
				49,63	5,00	4,81

Tabelle 3
Chloracetyl-2.6-dichlor-4-alkylmercaptoanilide, II. e

R	Formel	Schmp.	Mol.-Gewicht	Berechnet / Gerunden		
				C %	H %	N %
CH ₃	C ₉ H ₈ ONCl ₃ S	180—181°	284,5	37,97	2,81	4,92
				38,45	3,10	5,07
C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₀ ONCl ₃ S	164—166°	298,5	40,2	3,35	4,69
				40,11	3,64	4,58
n—C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₂ ONCl ₃ S	168°	312,5	42,2	3,84	4,48
				42,36	3,91	4,96
n—C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₄ ONCl ₃ S	148—149°	326,5	44,1	4,29	4,29
				44,16	4,18	4,76

Chloracetyl-2.6-dichlor-4-äthylmercaptoanilid (II.e, $R=C_2H_5$)

4,3 g (19,35 Millimol) durch Wasserdampfdestillation gereinigtes II.c ($R=C_2H_5$) wurden mit 8,2 g Chloressigsäure und 2,2 ml (29,2 Millimol) Chloracetylchlorid im Ölbad 1 Stunde lang auf 110–120° erhitzt, sodann noch warm in 400 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum bei 70° getrocknet. Ausbeute: 5,43 g (94,1%), weiße Nadeln (aus Alkohol), Schmp.: 164–166°.

Ebenso und ebenfalls in fast theoretischer Ausbeute wurden die Homologen gewonnen, s. Tabelle 3.

Mit den Analysendaten, welche auf die Abspaltung der N-Acetylgruppe während der Chlorsulfonierung hinweisen, steht auch die positive Reaktion auf die freie aromatische Aminogruppe im Einklang: das Reaktionsprodukt liefert, in konzentrierter schwefelsaurer Lösung diazotiert und mit alkalischer R-Salz-Lösung gekuppelt, einen roten Azofarbstoff.

Zum Beweis der Stellung der Sulfochloridgruppe wurde das Reaktionsprodukt bei Zimmertemperatur mit konzentriertem Ammoniak umgesetzt. Das entstandene Sulfonamid erwies sich auf Grund seines Schmelzpunktes und des Mischschmelzpunktes als identisch mit dem von Seikel beschriebenen 3.5-Dichlorsulfanilamid⁹).

b) 11,2 g (69 Millimol) 2.6-Dichloranilin wurden vorsichtig in 32 ml Chlorsulfonsäure eingetragen; sodann wurde die Lösung wie oben behandelt. Die Ausbeute an aus Chlorbenzol umkristallisiertem 3.5-Dichlorsulfanilylchlorid betrug 8,45 g (47%), Schmp.: 129–131°.

N-Chloracetyl-3.5-dichlor-sulfanilylchlorid (III c)

10,42 g (40 Millimol) III a wurden mit 34 g Chloressigsäure und 4,6 ml (60 Millimol) Chloracetylchlorid 1 Stunde lang auf 110–120° erhitzt; während dieser Zeit hörte die Salzsäureentwicklung auf, und es entstand eine homogene Schmelze, die noch warm in 400 ml Wasser gegossen wurde. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Natronlauge getrocknet. Ausbeute: 12,5–13,0 g (91–96%); das Rohprodukt war schon fast ganz rein. Aus Benzol-Chloroform kristallisierte es in weißen Nadeln, Schmp.: 194–195°.

$C_8H_5O_3NCl_4S$ (337)	Ber.: C 28,5%	H 1,48%	N 4,15%
	Gef.: „ 28,86%	„ 1,47%	„ 4,12%
	28,78%	1,44%	4,18%

N-Acetyl-3.5-dichlor-sulfanilylchlorid (III b)

a) 5,2 g (20 Millimol) III.a wurden mit 20 ml Eisessig und 2,1 ml (22 Millimol) Essigsäureanhydrid 15 Minuten lang am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde darauf in Wasser gegossen, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,2 g (86%); weißes Pulver (aus Chlorbenzol), welches bis 300° nicht schmilzt, sich aber unter Bräunung zersetzt.

$C_8H_6O_3NCl_3S$ (302,5)	Ber.: N 4,63%	Gef.: N 4,65 und 4,71%
---------------------------	---------------	------------------------

Zur weiteren Identifizierung wurden 0,5 g des Produktes mit 5 ml konzentrierter Ammoniaklösung bei Zimmertemperatur 2 Tage lang stehen gelassen, wobei eine klare Lösung entstand. Nach Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren mit Salzsäure wurde der dabei entstandene Niederschlag (0,4 g) filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Chloroform-Alkohol-Gemisch kristallisiert. Auf Grund seines Schmelzpunktes und des Mischschmelzpunktes erwies sich das Produkt als N-Acetyl-3.5-dichlor-sulfanilamid⁹).

b) 2,6 g (10 Millimol) III a wurden mit 10 ml Eisessig und 1,15 ml (15 Millimol) Chloracetylchlorid 1 Stunde lang am Rückflußkühler gekocht, sodann wie oben aufgearbeitet. Ausbeute: 2,3 g (76%), weißes Pulver (aus Chlorbenzol), welches bis 300° nicht schmilzt, sich aber unter Bräunung zersetzt.

⁹ M. Seikel, J. Amer. chem. Soc. 70, 3344 (1948).

3,5-Dichlor-4-aminothiophenol (II a)

a) In eine zum Sieden erhitzte Suspension von 2,6 g (10 Millimol) III a und 4,95 g (75 Milligrammatom) Zink-Grieß in 38 ml Eisessig wurde unter fortwährendem Rühren trockenes Salzsäuregas hineingeleitet, bis eine klare Lösung entstand. Nach dem Abkühlen wurde aus der Lösung das Reaktionsprodukt durch Hinzugabe von 110 ml Wasser abgeschieden. Ausbeute: 0,60—0,72 g (31—37%), weißes Pulver; nach Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol schmolz es bei 74—75°.

b) Aus 3,37 g (10 Millimol) III c wurde II a wie oben in einer Ausbeute von 74—84% gewonnen. Schmp. nach Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol: 74—75°.



Ber.: C 37,1%	H 2,58%	N 7,22%
Gef.: „ 37,12%	„ 1,69%	„ 7,51%

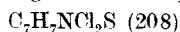
Eine alkoholische Jodlösung wird durch das Reaktionsprodukt entfärbt.

c) Aus 2,4 g (7,93 Millimol) III b wurde II a wie oben in einer Ausbeute von 81% gewonnen.

Methyl-(3,5-dichlor-4-aminophenyl)-thioäther (II c, R = CH₃)

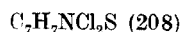
a) Zu einer Lösung von 3,26 g (16,75 Millimol) rohem II a in 60 ml Äther wurde unter Eiskühlung und Umschütteln eine aus 2,54 g (24,6 Millimol) Nitrosomethylharnstoff gewonnene ätherische Diazomethanolösung hinzugegeben. Nach Stehen über Nacht wurde der Überschuß des Diazomethans mittels wenig Salzsäure beseitigt, sodann die ätherische Lösung getrocknet und das Lösemittel abgejagt. Der Rückstand erstarrte beim Abkühlen zu einer kristallinen, gelben Masse. Ausbeute: 3,1 g (89%).

Zwecks weiterer Reinigung wurde diese der Wasserdampfdestillation*), das im Kühler erstarrte Destillat der Umkristallisation aus Benzin unterworfen. Schmp.: 54—56°, schwach gelbes Kristallpulver.



Ber.: C 40,40%	H 3,37%	N 6,73%
Gef.: „ 40,36%	„ 3,33%	„ 7,28%
	40,57%	3,17%

b) 1,94 g (10 Millimol) rohes II a, 0,616 g (11 Millimol) Kalilauge und 0,623 ml (10 Millimol) Methyljodid wurden in 40 ml Methylalkohol gelöst und einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, sodann 5 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach Abdestillieren des Lösemittels wurde der Rückstand der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es gingen 1,27 g (61%) Methyl-(3,5-dichlor-4-aminophenyl)-thioäther mit dem Dampf hinüber; weiße Nadeln (aus Benzin), Schmp.: 59—61°, mit dem nach a) gewonnenen Produkt keine Schmp.-Depression.



Ber.: C 40,40%	H 3,37%	N 6,73%
Gef.: „ 40,54%	„ 3,67%	„ 6,85 und 6,90%

Die Stellung der Methylgruppe wird dadurch bewiesen, daß das Reaktionsprodukt eine alkoholische Jodlösung nicht mehr entfärbt.

n-Butylglycyl-2,6-dichlor-4-methylmercaptoanilid (I.b, R = CH₃, R' = n-C₄H₉, R'' = H).

1,75 g (6,16 Millimol) II.e (R = CH₃) wurden mit 1,58 ml (16 Millimol) n-Butylamin und 20 ml Benzol 7 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen zwecks Entfernung des Butylaminhydrochlorids 3mal mit je 10 ml Wasser gewaschen, dann durch ein trockenes Filter filtriert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Es blieben 1,78 g (90%) eines hellbraunen Öles zurück, welches beim Abkühlen bald zu einer Kristallmasse erstarrte. Nach zweimaligem Kristallisieren aus alkoholhaltigem Benzin bildete es weiße Nadeln, die bei 93—94° schmolzen. Analysendaten: s. Tabelle 1.

*) Der Thioäther destilliert ziemlich langsam mit dem Wasserdampf hinüber.

Ähnlich stellten wir die anderen Butylglycyl-2.6-dichlor-4-alkylmercapto-anilide, unter denen aber nur das 4-Äthylmercaptoderivat bei Zimmertemperatur kristallinisch ist dar.

Zwecks Charakterisierung der öligen Basen, bzw. für die pharmakologische Untersuchung wurden einige Salze dargestellt. Die Hydrochloride gewannen wir durch Behandeln der alkoholischen Lösung der Basen mit einer äquivalenten Menge von n/l Salzsäure, Ausfällen mittels Äther und Umkristallisieren aus Alkohol; sie zeigten eine große Tendenz, sich in gelartigem Zustande abzuscheiden, und sind in Wasser schwer löslich. Die sauren Succinate stellten wir durch Behandeln der Basen in siedendem Methyläthylketon mit der äquimolaren Menge Bernsteinsäure dar *). Beim Abkühlen schied sich das saure Succinat, eventuell erst nach Zugabe von Äther, kristallinisch ab. Auch die Succinate sind in Wasser schwer löslich. — Schmelzpunkte und Analysendaten: siehe in Tabelle 1.

Diäthylglycyl-2.6-dichlor-4-äthylmercaptoanilid-hydrochlorid

(I. b, $R=R'=R''=C_2H_5$)

1,88 g (6,3 Millimol) II. e ($R=C_2H_5$) wurden mit 1,68 ml (16,4 Millimol) Diäthylamin und 30 ml Benzol 7 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das entstandene Diäthylaminhydrochlorid filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene verdampft und der ölige Rückstand (2,08 g) in 40 ml n/5-Salzsäure aufgenommen. Der größte Teil des Öles ging in Lösung, ein kleinerer Teil wandelte sich aber in eine weiße kristallinische Masse um, welche sich als nicht umgesetzte Ausgangsverbindung erwies. Die von ihr abfiltrierte Lösung wurde unter Eiskühlung mit 2n-Natronlauge alkalisch gemacht, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, nach dem Abjagen des Lösemittels in 15 ml absolutem Äthylacetat gelöst und unter Eiskühlung und dauerndem Rühren mit trockenem Salzsäuregas behandelt, bis erneut eine klare Lösung entstand. Aus dieser wurde das Hydrochlorid durch langsames Zutropfen von 30 ml absolutem Äther gefällt, unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit filtriert, im Vakuum über Phosphorpentoxid und Natriumhydroxyd getrocknet und aus alkoholhaltigem Methyläthylketon umkristallisiert.

Ähnlich wurden die übrigen Diäthylglycyl-2.6-dichlor-4-alkylmercaptoanilid-hydrochloride I. b dargestellt. In einigen Fällen war es vorteilhafter, statt diesen das Hydro-nitrat darzustellen. Dies geschah durch Umsetzen der aus der rohen Base mittels verdünnter Salzsäure gewonnenen neutralen Hydrochloridlösung mit Silbernitrat, Abfiltrieren des entstandenen Silberchlorid-Niederschlags, Eindampfen des Filtrates im Vakuum zur Trockene und Umkristallisieren aus Methyläthylketon. — Schmelzpunkte und Analysendaten: siehe in Tabelle 1.

Die Mikroanalysen wurden von Frl. Diplomchemiker I. Batta und Frau Ing.-Chem. C. Simon-Ormai, die pharmakologischen Untersuchungen unter der Mitwirkung von Frau Zs. Jobbágyi ausgeführt, wofür wir ihnen unseren aufrichtigen Dank aussprechen.

*) Eventuell war ein geringer Zusatz von Methylalkohol notwendig, um eine klare Lösung zu bekommen.

Anschrift: Karl Lempert. Budapest VIII, Korányi Sándor u. 2/a, Ungarn.

Abgeschlossen am 30. November 1957

© Verlag Chemie, GmbH. 1957

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. Dr. med. h. c. Fr. v. Bruchhausen, Braunschweig, Pharm.-chem. Institut der Techn. Hochschule; für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. — Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photoprint, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers — III-18-127-KB-5000/245/55