

Über Alkylamino- und Aralkylaminothioschwefelsäuren.

(Zugleich 10. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine¹.)

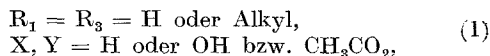
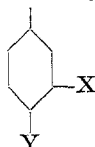
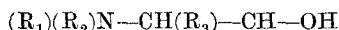
Von

H. Bretschneider

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck².

(Eingelangt am 21. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Anlaß zu der folgenden Arbeit war der Wunsch, Verbindungen kennenzulernen, die sich von dem therapeutisch wichtigen Typ der Phenylalkanolamine (1) durch Ersatz des alkoholischen Hydroxyls der



Seitenkette durch verschiedene Thioester, wie $-S \cdot SO_3H$, $-SH$ bzw. $-S-S-$ ableiten. Für Vergleichszwecke war auch die Kenntnis von einigen rein aliphatischen Analogen erwünscht.

Trotz der großen Anzahl von Phenyl-äthylaminderivaten verschiedenster Art und Abwandlung, die seit der Entdeckung des Adrenalins hergestellt wurden³, sind Verbindungen der von uns angestrebten Art unseres Wissens nicht bearbeitet worden. Dies ist eigentlich überraschend,

¹ 9. Mitteilung, Mh. Chem. 81, 31 (1950).

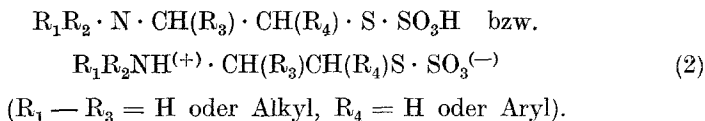
² Der Hauptteil des experimentellen Materials dieser Arbeit, über welche auszugsweise auf der Tagung des Vereines Österr. Chemiker vom 28. Mai 1949 in Linz a. D. referiert werden sollte, war in einem Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein, in den Jahren 1941 bis 1944 erarbeitet worden. Es sei der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt. — In einem sei auch an dieser Stelle Fräulein Friedl Metzler, Ingelheim, für die geschickte Mithilfe bei den Versuchen der Dank ausgesprochen.

³ Vgl. Guggenheim, Die biogenen Amine. Basel: S. Karger-Verlag. 1940.

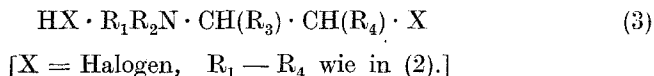
weil die pharmakologische Untersuchung des aliphatischen Stammkörpers der geplanten *arylierten* Verbindungen des Cystamins bzw. Cysteamins, welches ein Decarboxylierungsprodukt der wichtigen Aminosäure Cystein bzw. Cystin ist, als solches aber im Körper nur in Form seines Oxydationsproduktes, der Aminoäthylsulfonsäure, aufgefunden wurde, recht interessante Ergebnisse lieferte⁴.

Eine einzige Arbeit ist uns bekanntgeworden, die aber nur in entfernterem Zusammenhang mit unserem Thema steht: V. Prelog und Mitarbeiter⁵ stellten in jüngster Zeit Schwefelanalogue von β -Oxy- β -aryläthylaminen her, in welchen aber das Schwefelatom nicht den Platz des Hydroxyls der Seitenkette, sondern den des Stickstoffatoms einnimmt und als Thioäther oder Sulfoniumsalz vorliegt.

In dieser Arbeit sei nun die Darstellung und Eigenschaften von einigen Alkylamino- und Aralkylaminothioschwefelsäuren der allgemeinen Formel (2) besprochen, die einen unseres Wissens noch nicht beschriebenen neuen Typ innerer Salze vorstellen:



Die Darstellung der Verbindungen erfolgt durch Umsatz der entsprechenden β -Halogenalkylamin- bzw. β -Halogenaralkylaminsalze von Formel (3), über deren Gewinnung, soweit sie nicht schon bekannt waren, in der 5. Mittlg.⁶ neue Wege angegeben wurden, mit der äquivalenten Menge Natriumthiosulfat in wäßriger Lösung.



Der Umsatz wird bei erhöhter Temperatur (80 bis 100°) vorgenommen und ist je nach der Reaktivität des organisch gebundenen Halogenatoms in (3), die bekanntlich bei Gleichheit des Halogens von der Art des Restes R_4 (H, Alkyl, Phenyl, m-Oxyphenyl, p-Oxyphenyl, m,p-Dioxyphenyl) konstitutionell abhängig ist und in der genannten Reihenfolge ansteigen dürfte (vgl. 5. Mittlg.), in Zeiten von etwa 2 Stdn. bis zu wenigen Min. beendet. Das Ende der Reaktion kann an dem Ausbleiben der S-Abscheidung in einer Probe auf verdünnten Mineralsäurezusatz erkannt werden, weil die gebildeten Thioschwefelsäuren von diesen nicht wie unverändertes Natriumthiosulfat unter Schwefelabscheidung

⁴ Betreffs der Pharmakologie des Cystamins und der hier und in der nächstfolgenden Arbeit hergestellten Verbindungen siehe diese.

⁵ Prelog und Mitarbeiter, *Helv. chim. Acta* **27**, 1209 (1944).

⁶ 5. Mitteilung, *Mh. Chem.* **78**, 82 (1948).

zersetzt werden. Zum Umsatz von hydrolytisch besonders empfindlichen Halogenaralkylaminen, wie sie z. B. diacetoxylierte Vertreter vorstellen, wurde zur Schonung der Phenacetoxygruppe statt Wasser 1%ige Essigsäure als Lösungsmittel benutzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, das nur aus Alkali-halogenid und dem Reaktionsprodukt besteht, richtet sich nach der Löslichkeit desselben und ist infolge der ausgezeichneten *Kristallisationsfreudigkeit* in dieser Verbindungsreihe einfach. Während die niedermolekularen rein aliphatischen Vertreter von Formel (2), $R_1 - R_4 = H$ oder Alkyl, in Wasser ziemlich leicht löslich sind und auf Grund ihrer nicht großen, aber immerhin vorhandenen Löslichkeit in niederen Alkoholen vom Alkalihalogenid getrennt werden müssen, sind die Aralkylverbindungen ($R_4 = \text{Phenyl- oder Acetoxyphenyl}$) in Wasser schwer bis schwerst löslich und kristallisieren aus dem Reaktionsgemisch.

Alkylamino- und Aralkylaminothioschwefelsäuren sind wie die seit langem bekannten und ähnlich dargestellten, nach ihrem Entdecker „Bunte“ Salze⁷ benannten N-freien alkyl- bzw. aralkylthioschwefelsauren Na-Salze $R \cdot CH_2 \cdot S \cdot SO_3Na$ in Wasser mit neutraler Reaktion löslich. Im Gegensatz zu den aus den *Bunte*-Salzen in Freiheit gesetzten Säuren sind die Salze und auch die hier beschriebenen Aminothioschwefelsäuren, die man als „innere *Bunte*-Salze“ bezeichnen könnte, auch in kochendem Wasser relativ beständig und können ohne besondere Zersetzungserscheinungen daraus umgelöst werden. Die relativ große Stabilität der Reaktionsprodukte im Vergleich zu den N-freien Alkyl- und Aralkylthioschwefelsäuren spricht für den inneren Salzcharakter (Zwitteroincharakter) der Verbindungen. Von einem entfernten Analogen, dem sauren Ephedrinschwefelsäureester, wird eine ähnliche überraschende Stabilität beschrieben⁸.

An den Phenolgruppen acetylierte Vertreter, welche ebenfalls aus Wasser umgelöst werden können, werden dabei freilich in geringem Ausmaß zu den um vieles leichter löslichen phenolischen Derivaten verseift.

Für die planmäßige Darstellung solcher *nicht an den Phenolhydroxylen acetylierten Vertreter*, die für die pharmakologischen Untersuchungen wegen ihrer besseren Wasserlöslichkeit und Beständigkeit gegen Hydrolyse wünschenswert waren:

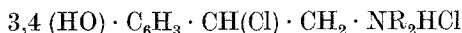
VIIIa Methylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure,

IXa Dimethylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure,

Xa Isopropylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure, wurde nicht der Weg über die noch unbekannten und vermutlich sehr instabilen Chlorhydrochloride vom allgemeinen Typ:

⁷ *Bunte*, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 646 (1874).

⁸ *Emde*, Helv. chim. Acta 12, 402 (1929).



gewählt, sondern die schonende *Ablösung* der Acetylreste aus den acetylierten Thioschwefelsäuren VIII, IX und X.

Es gelang diese etwas heikle Reaktion durch *Umesterung* mit *Alkohol* unter dem Einfluß von katalytischen Mengen Mineralsäure, wie sie an einfachen Typen, z. B. Acetaten des Brenzcatechins, Naphthols, von *Baltzly* und *Buck*⁹ beschrieben wurde. Daß bei dieser Methode keine Veränderung an der ebenfalls durch Säurekatalyse hydrolytisch angreifbaren —S—SO₃H-Gruppe erfolgt, war freilich nicht vorherzusehen. Die Isolierung der durch Behandlung aus VIII, IX gebildeten Verseifungsprodukte VIIIa, IXa und Xa kann am einfachsten durch Tieftemperaturkonzentration erfolgen, da die Reaktionsprodukte sich sehr gut kristallisiert aus den eingeeengten Lösungen abscheiden. Die Reaktionsprodukte können aus Wasser oder Methylalkohol umgelöst werden und stellen im markanten *Gegensatz* zu den Stammverbindungen der 3,4-Dioxyphenylklasse, welche, wie das Adrenalin, in Lösung und Substanz infolge ihrer Sauerstoffempfindlichkeit sich sehr leicht *verfärben*, in *rein weißer Farbe* haltbare Verbindungen vor; auch die wäßrigen Lösungen der Verbindungen, welche ein pH 5 zeigen, verfärben sich nicht beim offenen Stehen, geben aber die für Brenzcatechin typische tiefgrüne Eisenchloridreaktion. Die auffallende Beständigkeit der Verbindungen VIII, IX, X dürfte auf eine durch die Verbindung selbst oder eventuelle Umwandlungsprodukte bewirkte Maskierung von Metallspuren zurückführbar sein.

Die Darstellung der opt.-akt. (—)-Methylaminoäthylbenzylthioschwefelsäure (V) in — wie wir annehmen — opt. reiner Form aus einem an (—)-Chlorephedrin-HCl nur angereichertem Gemisch mit (+)-Chlorpseudoephedrin-HCl (vgl. 5. Mittlg.⁶) war möglich durch die *Schwerlöslichkeit* des Reaktionsproduktes und seine große *Beständigkeit* gegen Erhitzen mit Wasser. Es konnte so durch wiederholtes Umlösen aus heißem Wasser die (—)-Verbindung bis zur konstanten Drehung von $[\alpha]_D = -201^\circ$ herausgereinigt werden. Das in Wasser viel leichter lösliche (+)-Diastereomere (IV) wurde aus dem leicht zugänglichen opt. reinen (+)-Chlorpseudoephedrin-HCl bequem in reinem Zustand gewonnen. Durch diese Trennmöglichkeit der beiden Thioschwefelsäuren kann man die Reindarstellung des nicht leicht zugänglichen (—)-Chlorephedrin-hydrochlorid umgehen.

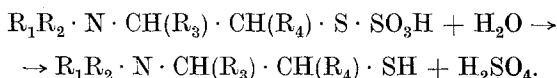
Die „Schmelzpunkte“ der bisher dargestellten Verbindungen liegen alle über 100° und stellen Zersetzungspunkte vor.

Die Größe der Bildungstendenz der neuen Verbindungen zeigt sich an der Reaktion des Methylamino-methyl-3,4-diacetoxyphenyl-chlor-methanhydrochlorids [Formel (3), R₁ = CH₃, R₂ — R₃ = H, R₄ = Di-

⁹ *Baltzly*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2022 (1941).

acetoxyphenyl] und ähnlicher Verbindungen, deren ungemein reaktionsfähiges, organisch gebundenes Halogen vor seiner hydrolytischen Abspaltung in Wasser den Umsatz mit Natriumthiosulfat eingeht.

Von den Reaktionen der Thioschwefelsäuren sei als wichtigste ihre saure Hydrolyse genannt, die zu den entsprechenden Thiolen und Schwefelsäure in der Hauptreaktion führt:



Der Nachweis der beiden gelösten Hydrolyseprodukte, die mit *konzentrierter* Salzsäure in der Kälte, mit *verdünnter* in der Wärme gebildet werden, kann bezüglich des Thiols durch Natriumnitroprussid und Alkali geführt werden und gestattet die Erkennung der Aminoalkyl- bzw. Aminoaralkyl-thioschwefelsäuren. Diese hydrolytische Reaktion, geeignet zur präparativen Darstellung der *Thiole* und aus ihnen der entsprechenden *Disulfide*, soll gemeinsam mit anderen Reaktionen Gegenstand der nächstfolgenden Mitteilung sein.

Dargestellt wurden folgende Alkylamino- bzw. Aralkylaminothioschwefelsäuren:

Subst.	Name
I	Aminoäthyl-thioschwefelsäure,
II	Diäthylamino-äthylthioschwefelsäure,
III	Methylaminomethyl-benzylthioschwefelsäure,
IV	Dimethylaminomethyl-benzylthioschwefelsäure,
V	(+)-Methylaminoäthyl-benzylthioschwefelsäure,
VI	(-)-Methylaminoäthyl-benzylthioschwefelsäure,
VII	Methylaminomethyl-3-acetoxybenzylthioschwefelsäure,
VIII	Methylaminomethyl-4-acetoxybenzylthioschwefelsäure,
IX ¹⁰	Dimethylaminomethyl-4-acetoxybenzylthioschwefelsäure,
X	Methylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzylthioschwefelsäure,
Xa	Methylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure,
XI	Dimethylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzylthioschwefelsäure,
XIa	Dimethylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure,
XII	Isopropylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzylthioschwefelsäure,
XIIa	Isopropylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure.

In nachfolgender Tabelle 1 seien die Formeln der eben erwähnten Verbindungen, deren Zersetzungspunkte, die Ausbeute, bezogen auf das eingesetzte β -Halogenalkylamino- bzw. β -Halogen- β -phenylalkylaminosalz, sowie der übliche Name der diesen beiden Verbindungen zugrunde liegenden Stammsubstanz zusammengefaßt:

¹⁰ Die Darstellung dieser Verbindung soll in anderem Zusammenhang beschrieben werden.

Tabelle 1.

Nr.	Formel	Zersetzungspunkt °C	Ausbeute %	Stammsubstanz
I	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{SO}_3\text{H}$	184	74	Aminoäthanol, Colamin
II	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{SSO}_3\text{H}$	154	90	Diäthylamino- äthanol
III	$\begin{array}{c}\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\end{array}$	204	88	Methylamino- methyl-phe- nyl-carbinol
IV	$\begin{array}{c}(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\end{array}$	206	90	Dimethylami- nomethyl- phenylcarbi- nol
V	$\begin{array}{c}\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\end{array}$	181 $[\alpha]_D = +218$	48	d-Pseudo- ephedrin
VI	wie oben	235 $[\alpha]_D = -201$	—	l-Ephedrin
VII	$\begin{array}{c}\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O}_2\text{CCH}_3 \text{ (m)}\end{array}$	163	55	rac. Adrianol (m-Synephrin)
VIII	$\begin{array}{c}\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O}_2\text{CCH}_3 \text{ (p)}\end{array}$	166	55	Sympatol (p-Synephrin)
IX	$\begin{array}{c}(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O}_2\text{CCH}_3 \text{ (p)}\end{array}$	216	—	Oxyhordenin
X	$\begin{array}{c}\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{OR})_2 \text{ (m, p)} \\ \text{wie oben, jedoch}\end{array}$	R = CH ₃ CO— 197 R = H 150	40—50	Adrenalin
Xa			—	Adrenalin
XI	$\begin{array}{c}(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{OR})_2 \text{ (m, p)} \\ \text{wie oben, jedoch}\end{array}$	R = CH ₃ CO— 172 R = H 150	83	Metadren
XIa			—	
XII	$\begin{array}{c}(\text{CH}_3)_2\text{CHNH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{SSO}_3\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{OR})_2 \text{ (m, p)} \\ \text{wie oben, jedoch}\end{array}$	R = CH ₃ CO— 202 R = H 167	75	Aludrin
XIIa			—	

Experimenteller Teil.

Aminoäthyl-thioschwefelsäure (I).

*Bromäthylaminhydrobromid*¹¹. 10,4 ccm 66%ige Bromwasserstoffsäure wurden mit 40 ccm Äther überschichtet und 2,5 ccm Äthylenimin unter Kühlung tropfenweise eingetragen. Dann wurde auf 30° erwärmt, darauf der Äther und anschließend das Wasser im Vak. vertrieben. Der kristalline Eindampfrest wurde aus Alkohol-Äther unter Kohlezusatz umgelöst. 4,47 g vom Schmp. 169 bis 173°. Ausbeute zirka 45%.

Nach Isttd. Erhitzen von 10,24 g Bromäthylamin-HBr mit 12,4 g Natriumthiosulfat (1 Mol) in gleicher Menge Wasser auf dem Wasserbad ist kein Thiosulfat mit Salzsäure mehr nachweisbar. Nach einer weiteren 1/2 Std. versetzte man die während des Erhitzens etwas eingeeengte klare Lösung zur Kristallisation mit 120 ccm heißem 95%igem Alkohol. 5,6 g Kristalle (74% d. Th.) vom Schmp. 184° wurden nochmals aus der 100fachen Menge heißen Methylalkohols unter Filtration vom Ungelösten und starkem Einengen umkristallisiert. 3,6 g vom konst. Schmp. 189° u. Z. Die Verbindung ist im Wasser leicht löslich. Die Lösung in 5%igem Silbernitrat ist ebenfalls zunächst klar, färbt sich aber allmählich, besonders beim Erwärmen, gelb, dann dunkel, ohne aber eine Fällung zu geben.

$C_2N_7O_3NS_2$ (151,21). Ber. N 8,91, S 40,79. Gef. N 8,37, S 40,1.

Diäthylaminoäthyl-thioschwefelsäure (II).

*β-Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid*¹². 57 ccm Diäthylaminoäthanol (Sdp.₁₈ 55 bis 60°), mit 150 ccm abs. Äther verdünnt, wurden mit 72 ccm zirka 6,4 n alkohol. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Das anfallende Hydrochlorid wird mit Äther gewaschen. 59,4 g vom Schmp. 130 bis 131°.

25 g Hydrochlorid des Diäthylaminoäthanol wurden in 12,5 ccm Chloroform suspendiert und 15,5 ccm Thionylchlorid unter Kühlung zugegeben. Die entstandene Lösung wird 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Der darauf im Vak. hergestellte Trockenrest des Ansatzes (28 g) wurde aus 60 ccm Chloroform und viel Äther umgelöst. 27,4 g vom Schmp. 210 bis 211°.

$C_6H_{15}NCl_2$ (172,10). Ber. Cl 41,22. Gef. Cl 40,97.

2,5 g Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid wurden auf dem Wasserbad mit 3,6 g Natriumthiosulfat in 2 ccm Wasser 1 Std. erhitzt. Nach Kühlung wird vom ausgeschiedenen NaCl abgesogen. Der Trockenrest des Filtrats lieferte nach dem Auskochen mit 40 ccm Methylalkohol, Filtration und starkem Einengen des Filtrats 2,8 g der Thioschwefelsäure in Form derber Prismen, die mit Aceton und Äther gewaschen wurden. In Wasser ist die Verbindung leicht löslich. Auch nochmaliges Umlösen aus der 25fachen Menge abs. Alkohol erhöht den Schmp. 154° u. Z. nicht mehr.

$C_6H_{15}O_3NS_2$ (213,32). Ber. N 6,57, S 30,06. Gef. N 6,34, S 29,1.

Methylaminomethyl-benzyl-thioschwefelsäure (III).

Methylaminomethyl-phenylchlormethan-hydrochlorid. Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte über die literaturbeschriebenen Vorstufen des Amino-

¹¹ Vgl. *Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1054 (1888).

¹² *Gough* und *King*, J. chem. Soc. (London) **1928**, 2437.

ketons¹³ bzw. Aminocarbinols¹⁴, deren Gewinnung nach den Angaben aber nur in sehr schlechter Ausbeute möglich ist. Folgendes Verfahren erscheint rationeller:

ω-Methylamino-acetophenon-hydrochlorid. 100 g rohes *ω*-Bromacetophenon (zirka 6% feucht) wurden in 100 ccm Benzol gelöst und in 1½ Stdn. in eine kräftig turbinierte 40%ige wäßr. Methylaminlösung (200 ccm, zirka 3 Mol) eingetragen, deren Temp. auf 10° gehalten wurde. Nach ¼stünd. Nachrühren wurde in Äther aufgenommen und die Ätherschicht durch gründliches Waschen vom Methylamin befreit. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wird mit 1/10 ihres Volums an abs. Alkohol versetzt und trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wodurch das reine Chlorhydrat zur Abscheidung kommt. Das Einleiten ist beim Auftreten einer Farbänderung und beginnendem Verschmieren des Chlorhydrats sofort zu unterbrechen, ungeachtet, daß die Lösung noch nicht mit Chlorwasserstoff neutralisiert ist und auf feuchtes Kongopapier noch keine Reaktion anzeigt. An mit Aceton gewaschenem Chlorhydrat werden zirka 22 g erhalten. (Bei Fortsetzen des Einleitens tritt Abscheidung teeriger, acetonlöslicher Harze ein.) Umlösbar aus 3,5 Teilen abs. Alkohol. Schmp. 200 bis 205°, laut *Beilstein* 219°.

Methylaminomethyl-phenylcarbinol. 52 g Aminoketon-HCl, in 100 ccm Wasser gelöst, wurden an dem aus 12,5 ccm 2% Palladiumchlorür auf 2,25 g Kohle in 10 ccm Wasser bereitetem Pd-Katalysator unter ständigem Erwärmen auf 80° hydriert. Erst nach 2½ Tagen war die Wasserstoffaufnahme beendet. Die durch starke Lauge aus dem Katalysatorfiltrat abgeschiedene, mit Äther isolierte Carbinolbase kristallisiert aus der scharf getrockneten, eingeeengten Ätherlösung unter Kühlung auf — 20°. 35 g vom Schmp. 76° (Literaturang. 76°). Das in Alkohol-Ätherlösung dargestellte Chlorhydrat zeigt einen Schmp. 106 bis 107° (Literaturang. 105 bis 106°).

ω-Methylaminomethyl-phenylchlormethan-hydrochlorid. 2,3 g *ω*-Methylaminomethyl-phenylcarbinol-hydrochlorid (Mol.-Gew. 187,67) wurden in eine eisgekühlte Mischung von 6,3 ccm Chloroform und 5 ccm Thionylchlorid eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stengelassen. Sodann wurde der Ansatz im Vak. etwas eingeeengt, wobei sofort Kristallisation einsetzte, die durch Zugabe von 60 ccm Äther vervollständigt wurde. Die mit Methanol-Äther (1 : 4), dann mit reinem Äther gewaschenen Kristalle schmelzen bei 175° u. Z. Zur Analyse aus Methanol kristallisiert, Zersp. 177°.

$C_9H_{13}NCl_2$ (206,10). Ber. Cl 34,40. Gef. Cl 34,10.

ω-Methylaminomethyl-benzylthioschwefelsäure. 1,8 g Chlorhydrochlorid und 2,8 g (1,3 Mol) Natriumthiosulfat wurden in 4,5 ccm Wasser am siedenden Wasserbad in Lösung gebracht. 20 Min. nach Beginn der Kristallisation wurde vom Wasserbad entfernt, auf Eis gestellt, abgesaugt und mit Eiswasser und Äther gewaschen. Aus Wasser umgelöst 1,9 g (88% d. Th.); Kristalle vom Schmp. 204° u. Z.

$C_9H_{13}O_3NS_2$ (247,32). Ber. S 25,9. Gef. S 25,6.

¹³ *Rumpel*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **237**, 237 (1899). — *Busch*, J. prakt. Chem. (2) **83**, 429 (1911). — *Gabriel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1337 (1914). — *Almström*, Liebigs Ann. Chem. **409**, 300 (1915). — *Adams*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2287 (1928).

¹⁴ *Adams*, l. c.

Dimethylaminomethyl-benzyl-thioschwefelsäure (IV).

Dimethylaminomethyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid (Darstellung vgl. 5. Mittlg.⁶).

73,7 g des Chlorhydrochlorids wurden mit 110,5 g Natriumthiosulfat (1,2 Mol) und 175 ccm Wasser auf dem siedenden Wasserbad in Lösung gebracht. Als bald setzte Kristallisation ein, welche nach etwa 20 Min. Erhitzen durch Einstellen in Eis vervollständigt wird. 82,9 g vom Schmp. 201°, gewaschen mit Eiswasser, Aceton, Äther, bei 100° im Vak. getrocknet. Zur Analyse wurden 2,9 g nochmals aus 48 ccm siedendem Wasser umgelöst. 2,5 g vom Schmp. 206° u. Z. Die Verbindung ist bei Zimmertemp. zu etwa 1/2% in Wasser löslich.

$C_{10}H_{15}O_3NS_2$ (251,35). Ber. N 5,36, S 24,53. Gef. N 5,34, S 23,8.

(+)-Methylaminoäthyl-benzyl-thioschwefelsäure (V).

(+)-Chlor-pseudo-ephedrin-hydrochlorid ($[\alpha]_D = +107^\circ$, Darstellung nach Emde¹⁵).

19 g (+)-Chlorhydrochlorid wurden zu 21,4 g Natriumthiosulfat in 40 ccm heißem Wasser eingetragen (Lösung, dann Ölabscheidung). Nach 1stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und die darauf entstandene Kristallisation nach dem Erkalten isoliert und mit Eiswasser nachgewaschen. 21,3 g Rohprodukt, welches zur Erzielung optischer Reinheit 4mal aus heißem Wasser (zirka 5fache Menge) umgelöst wurde. Die Spitzenfraktion 10,5 g (47% d. Th.) zeigte einen Schmp. von 181° und ein $[\alpha]_D^{20} = +208^\circ$. Nochmaliges Umlösen erhöht den Zersp. nicht, hingegen vielleicht etwas den Drehwert (Fehlermöglichkeit: geringe Einwaage wegen Schwerlöslichkeit). Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +218^\circ$ (57,3 mg ad 25 ccm Wasser, 2-dm-Rohr, $\alpha = +1,00^\circ$). Aus den Mutterlaugen erzielbare Kristallisationen sind viel schwächer rechtsdrehend und vermutlich durch die isomere (—)-Verbindung verunreinigt. Da von einem sterisch einheitlichen Chlorhydrochlorid ausgegangen wurde, ist es auf Grund dieses Befundes nicht ausgeschlossen, daß der Umsatz mit Thiosulfat sterisch nicht einheitlich verläuft, sondern unter teilweiser *Walden*-Inversion.

$C_{10}H_{15}O_3NS_2$ (261,35). Ber. N 5,35, S 24,53. Gef. N 5,35, S 25,15.

(—)-Methylaminoäthyl-benzyl-thioschwefelsäure (VI).

Bezüglich der Darstellung von an (—)-Chlorephedrinhydrochlorid angereicherten Gemischen aus (+)-Pseudoephedrin-Base und Thionylechlorid vgl. 5. Mittlg.⁶.

58,6 g optisch unreines (—)-Chlorephedrin-HCl vom $[\alpha]_D^{20} =$ zirka $+30^\circ$, wurde in die heiße Lösung von 66 g Natriumthiosulfat in 250 ccm Wasser eingetragen und der Ansatz 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wurde die bald nach Beginn einsetzende Kristallabscheidung durch Abkühlen in Eiswasser vervollständigt. Man erhält 57 g Rohprodukt, das durch Umlösen aus heißem Wasser (jeweils zirka 26- bis 30fachen Menge) weiter gereinigt wird. Nach 2 Umkristallisationen resultierten 20,5 g glashelle Stäbchen der (—)-Methylaminoäthyl-benzylthioschwefelsäure vom Schmp. 235° u. Z. und einem $[\alpha]_D^{20} = -201^\circ$. Der Wert kann infolge der Schwerlöslichkeit

¹⁵ Emde, Helv. chim. Acta 12, 384 (1929).

der Verbindung nicht als allzu genau betrachtet werden (39,8 mg ad 25 ccm Wasser, 2-dm-Rohr, $\alpha = -0,64^\circ$). Die Löslichkeit ist bei Zimmertemp. zirka $\frac{1}{4}\%$ in Wasser, in organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung äußerst schwer löslich.

$C_{10}H_{15}O_3NS_2$ (261,35). Ber. N 5,36, S 24,53. Gef. N 5,29, S 24,2.

Die Mutterlauge der Darstellung enthält sicher das (+)-drehende Isomere, welches daraus gut kristallisiert, aber nicht leicht in opt. Reinheit erhältlich sein dürfte, wie Vorversuche zeigten.

Methylaminomethyl-3-acetoxybenzyl-thioschwefelsäure (VII).

Bezüglich Darstellung von Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylchlormethan-HCl vgl. 5. Mittlg.⁶.

23,33 g Methylaminomethyl-3-acetoxyphenylchlormethan-HCl (Schmp. 143 bis 146°) wurden in die heiße Lösung von 22,7 g Natriumthiosulfat (5% Überschuß) in 40 ccm 1%iger Essigsäure eingetragen und der Ansatz 20 Min. auf 80 bis 90° erhitzt. Das auf Impfen sich aus dem Reaktionsgemisch abscheidende kristalline Rohprodukt wurde abgesogen und vorsichtig mit Eiswasser und Aceton gewaschen. Es wurde zur völligen Reinigung aus derselben Menge $\frac{1}{2}\%$ iger Essigsäure oder aus der 20fachen Menge Methanol umgelöst und zeigte einen Schmp. 163 bis 164° u. Z. Ausbeute zirka 12 g. Die mit warmem Wasser bereitete 2%ige Lösung schied bei Zimmertemp. keine Kristalle ab.

$C_{11}H_{15}O_5NS_2$ (305,36). Ber. S 21,00. Gef. S 21,11.

Methylaminomethyl-4-acetoxybenzyl-thioschwefelsäure (VIII).

Bezüglich der Darstellung von Methylaminomethyl-4-acetoxyphenylchlormethanhydrochlorid vgl. 5. Mittlg.⁶.

65 g des Chlorhydrochlorids wurden im Laufe von 8 Min. in die zirka 80° heiße Lösung von 57 g Natriumthiosulfat (= 10% Überschuß) in 100 ccm 1%iger Essigsäure eingetragen und der Ansatz weitere 10 Min. auf 80 bis 90° erhitzt. Man ließ durch Einstellen in heißes Wasser langsam auf Zimmertemp. erkalten und sog nach mehreren Stunden den dicken Kristallbrei ab, der mit Eiswasser salzfrei und mit 50%igem Alkohol, Aceton und Äther schließlich trocken gewaschen wurde. 43 g (57% d. Th.) Kristalle, analysenrein nach Umlösen aus derselben Menge 1%iger Essigsäure. Schmp. 166° u. Z.

$C_{11}H_{15}O_5NS_2$ (305,36). Ber. N 4,59, S 21,00. Gef. N 4,53, S 20,65.

Die Verbindung ist in heißem Methanol weniger löslich als in Wasser, noch etwas schwerer in 95%igem Alkohol und sehr wenig in Aceton. Die wäßr. Lösung der Verbindung reagiert auf Lackmus neutral, gibt mit Pikrinsäure keine Fällung und reagiert mit alkalischer Plumbitlösung sofort unter Schwarzfärbung.

Methylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzyl-thioschwefelsäure (X).

Bezüglich der Darstellung von Methylaminomethyl-3,4-diacetoxyphenylchlormethanhydrochlorid vgl. 5. Mittlg.⁶.

32,1 g des Chlorhydrochlorids wurden in die Lösung von 25,85 g Natriumthiosulfat in 80 ccm 1%igem Eisessig eingetragen. Nach 20 Min. Erhitzen auf 90° und Animpfen erfolgt die Kristallisation. Nach Isolierung mit Wasser,

Aceton und Äther gewaschen und bei 80° Vak. getrocknet: 17,3 g (49% d. Th.) vom Schmp. 192 bis 193°. Zur Analyse kann aus der etwa 10fachen Menge schwach essigsauren Wassers oder der 100fachen Menge Methanol umgelöst werden. Schmp. 197 bis 199° u. Z. Die warm bereitete, bei Zimmertemp. keine Kristalle absetzende Lösung der Substanz ist zirka 1/2%ig.

$C_{13}H_{17}O_7NS_2$ (363,4). Ber. N 3,85, S 17,65. Gef. N 3,85, S 17,60.

Methylamino-methyl-3,4-dioxybenzyl-thioschwefelsäure (Xa).

a) 2,0 g X vom Schmp. 199° werden in 200 ccm Methanol heiß gelöst und mit 1,5 ccm 1,43 n alkohol. HCl versetzt und bei Zimmertemp. 16 Stdn. stehen gelassen. Man neutralisiert mit der entsprechenden Menge Natrium-methylat, dampft im Vak. zur Trockene, nimmt mit 10 ccm abs. Alkohol auf, filtriert vom ungelösten NaCl und stellt neuerlich den Trockenrest her. Nach Wiederholung dieser Maßnahme wird schließlich aus 3 ccm Methanol kristallisiert. Nach Waschen mit eiskaltem Methanol, Aceton und schließlich Äther 1,12 g Kristalle vom Schmp. 148 bis 149° u. Z. und Braunfärbung (73% d. Th.). Eine nochmalige Kristallisation des Produktes aus Methyl-alkohol erhöht den Zersp. fast gar nicht (149 bis 150°). — Die Substanz ist in Wasser von 20° zu etwas über 2% löslich und zeigt in dieser Lösung ein pH von 5 bis 5,2 (Lyphanpapier). Mit Eisenchloridlösung versetzt, tritt eine tiefgrüne Färbung auf. In der Kälte mit verd. HCl angesäuert und mit Bariumchlorid versetzt, tritt keine Fällung auf, wohl aber, wenn die angesäuerte Lösung längere Zeit gekocht wurde.

$C_9H_{13}O_5NS_2$ (279,32). Ber. N 5,02, S 22,96. Gef. N 5,00, S 22,99.

6,2 g der Verbindung vom Schmp. 150°, aus 10 ccm heißem Wasser umgelöst, ergaben 5,24 g vom Schmp. zirka 100° unter Aufschäumen, aber ohne Braunfärbung. Dieser Zersp. wird auch nach dem Konstanttrocknen bei 100° und 0,5 mm beobachtet. Wird 1 g dieses vermutlichen Hydrats aus zirka 60 ccm Methanol umkristallisiert, so erhält man die oben beschriebene Verbindung vom Schmp. 149 bis 150° u. Z. und Braunfärbung zurück.

b) Umesterung ohne anschließende Neutralisation der Salzsäure:

2,0 g X wurden in 200 ccm abs. Methanol kochend gelöst und heiß mit 1,5 ccm 1,43 n alkohol. HCl versetzt. Nach 18stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde die Methanollösung bei einer 30° nicht übersteigenden Innentemp. sehr stark im Vak. eingengt. Auf Impfen erfolgt langsame Kristallisation des Verseifungsproduktes, welches, wie oben beschrieben, isoliert wurde. 0,95 g vom Schmp. 148 bis 150° u. Z. 62% d. Th.

Dimethylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzyl-thioschwefelsäure (XI).

Die Darstellung des schon lange bekannten, aber nicht gut beschriebenen Dimethylaminomethyl-3,4-dioxyphenylcarbinols¹⁶ und seine Überführung in das entsprechende Chlorderivat nahmen wir auf folgende Weise vor:

Dimethylamino-3,4-dioxyacetophenon: 190 g ω -Chlor-3,4-dioxyacetophenon wurden in 500 ccm abs. vergälltem Alkohol suspendiert und unter starkem Rühren 500 ccm wäßr., zirka 40%iger Dimethylaminlösung während 1 Std. bei maximal 40° eingetragen (Kühlung). Nach 1 1/4 Stdn. wurde bei Wasserbadtemp. und 20 Torr. bis auf ein Rückstandsgewicht von 325 g eingengt,

¹⁶ *Dziergowsky*, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, Ref. 812; Frdl. **3**, 858; Höchster Farbwr., D. R. P. 157 300; Chem. Zbl. 1905 I, 315.

unter guter Kühlung 160 ccm zirka 6 n alkoholische Salzsäure zugesetzt (kongosaure Reaktion) und nun mit 100 ccm Alkohol verrührt. Die isolierten Kristalle wurden mit 95%igem Alkohol, dann mit Aceton und Äther gewaschen. Mit Aufarbeitung der Mutterlauge erhält man zirka 122 g des Hydrochlorids (50% d. Th.), die, aus der etwa 5fachen Menge Methanol umkristallisiert, ein völlig reines Produkt ergaben. Schmp. 236 bis 237° u. Z.

Amorphes Dimethylaminomethyl-3,4-dioxyphenylcarbinol-hydrochlorid. 47,4 g Aminoketonchlorhydrat wurden in 80 ccm Wasser gelöst und die mit Aktivkohle geschüttelte und filtrierte Lösung zu der in 20 ccm Wasser aushydrierten Pd-Kohlesuspension (entsprechend 1 g Pd-Metall) gegeben und mit 70 ccm Wasser nachgewaschen. Unter ständigem Warmhalten des Kolbens wurde die ber. Gasmenge ohne Überdruck in 12 Stdn. aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vak. der Wasserstrahlpumpe bei 80° bis zum Sirup eingeengt und dieser zur Entfernung von Säureresten mit Aceton digeriert, in Lösung gegangenes Chlorhydrat mit Äther gefällt und die überstehende Lösung verworfen. Nach neuerlichem Trocknen ist das hochviskose Harz zum Umsatz mit Acetylchlorid bereit.

Dimethylaminomethyl-3,4-diacetoxyphenylchlormethan-hydrochlorid. Der farblose Sirup des Carbinolhydrochlorids wurde durch mehrstündiges Schütteln mit 150 ccm HCl-Gas gesättigtem Eisessig gelöst und 100 ccm Acetylchlorid zugesetzt. Nach Stehen über Nacht negative Eisenchloridreaktion einer verdampften Probe. Der bei 60° Badtemp. und 20 Torr. hergestellte harzartige Trockenrest (63 g) kristallisierte nach dem Übergießen mit 60 ccm warmem Aceton sofort. Nach gutem Abkühlen wurde abgesogen und mit eiskaltem Aceton und Äther gewaschen. 46,9 g exsikkatorgetrocknetes Produkt vom Schmp. 170 bis 171°. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals mit Aceton verrieben, abgesogen und gewaschen, wodurch ein Schmp. von 175° u. Z. erhalten wurde.

$C_{14}H_{19}O_4NCl_2$ (336,2). Ber. N 4,17. Gef. N 4,20.

Dimethylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzyl-thioschwefelsäure (XI).

24 g des Chlorhydrochlorids und 17,8 g Natriumthiosulfat wurden mit 20 ccm 1%iger Essigsäure vermischt. Die noch kalte, nicht ganz klare Lösung wurde auf dem siedenden Wasserbad 5 Min. erhitzt. Nach vorübergehender Ausbildung einer öligen Abscheidung wurde die klare Lösung vom Wasserbad genommen, worauf nach Animpfen Kristallisation erfolgte. Die nach Stehen im Eis isolierten Kristalle wurden mit Eiswasser digeriert und gewaschen, schließlich mit Aceton und Äther anhaftendes Wasser entfernt. Vakuumtrocken 26,0 g vom Schmp. 168 bis 169°. Die in organischen Lösungsmitteln sehr wenig lösliche Substanz wurde aus der etwa 8fachen Menge heißen Wassers zur Analyse umgelöst. Schmp. 172° u. Z.

$C_{14}H_{19}O_7NS_2$ (377,4). Ber. N 3,71, S 16,99. Gef. N 3,60, S 16,92.

Wie bei der Verbindung VIII zeigte die warm bereitete, bei Zimmertemp. etwa 1/2%ige Lösung keine Eisenchloridreaktion und ein pH von 4,5 bis 4,8 gegen Lyphanpapier. Nach mehrtägigem Stehen jedoch ist die Lösung saurer geworden und mit Eisenchlorid eine teilweise Verseifung nachweisbar.

Dimethylaminomethyl-3,4-dioxybenzyl-thioschwefelsäure (XIa).

10,0 g XI, Schmp. 172°, wurden in 1000 ccm Methanol heiß gelöst und mit 7,5 ccm 1,43 n alkohol. HCl noch heiß versetzt. Nach 16stünd. Stehen

bei Zimmertemp. wurde die Lösung möglichst schonend eingeeengt und in dem Konzentrat die Kristallisation durch Impfen eingeleitet. Nach längerem Stehen hatten sich 6,27 g Kristalle, welche mit eiskaltem Methanol, Aceton und Äther gewaschen worden waren, isolieren lassen (80% d. Th.). Die aus Methylalkohol kristallisierte Substanz enthält anscheinend Kristalllösungsmittel, denn man beobachtet bei 100 bis 108° ein Aufschäumen und erst bei 147 bis 150° eine unter Braunfärbung eintretende Zersetzung. Die warm bereitete Lösung der Verbindung in Wasser, die auch bei Zimmertemp. stabil ist, ist zirka 1%ig. pH der Lösung zirka 4,5 (Lyphanpapier).

$C_{10}H_{15}O_5NS_2$ (293,35). Ber. N 4,78, S 21,86. Gef. N 4,38, S 22,19.

Isopropylaminomethyl-3,4-diacetoxymethyl-thioschwefelsäure (XII).

Bezüglich der Darstellung des Isopropylaminomethyl-3,4-diacetoxymethyl-chlormethanhydrochlorids vgl. 5. Mittlg.⁶.

34 g Chlorhydrochlorid wurden in der Lösung von 26,4 g Natriumthiosulfat in 90 ccm 1%iger Essigsäure eingetragen und 10 Min. auf 90° erhitzt. Das zunächst sich abscheidende Öl geht in Kristalle über. Nach insgesamt 20 Min. Erhitzen wurde unterbrochen. Die vollendete Kristallisation wurde mit Eiswasser in der Reibschale verrieben und schließlich auf der Nutsche mit Aceton und Äther gewaschen. 29,4 g vom Schmp. 199° u. Z. (77% d. Th.). Zur Analyse wurde 2mal aus der fast 100fachen Menge heißen Wassers umgelöst. Schmp. 215°.

$C_{15}H_{21}O_7NS_2$ (391,45). Ber. S 16,38. Gef. S 16,75.

Die Verbindung erwies sich in Wasser und organischen Lösungsmitteln als äußerst schwer löslich.

Isopropylaminomethyl-3,4-dioxybenzyl-thioschwefelsäure (XIIa).

7,8 g XII wurden in 1000 ccm siedendem Methanol gelöst und die noch warme Lösung mit 7,5 ccm 1,43 n alkohol. HCl versetzt. Da nach dem Abkühlen der Lösung geringe Kristallisation (vermutlich Ausgangsmaterial) eintrat, wurde nochmals bis zur Lösung kurz erwärmt. Nach 16stünd. Stehen bei Raumtemp. wurde die klargebliebene Lösung im Vak. stark eingeeengt, wobei Kristallisation eintrat. Das abgesogene Produkt wurde mit eiskaltem Methanol, Aceton und Äther gewaschen. 5,05 g vom Schmp. 153° u. Z. und Braunfärbung. Ausbeute 84% d. Th. Durch nochmalige Kristallisation aus der etwa 100fachen Menge Methylalkohol konnte der Zersp. auf 165 bis 167° gesteigert werden. Warm bereitete Lösungen von etwa 1/2% scheiden auch nach längerem Stehen bei Zimmertemp. keine Kristalle ab. pH der wäßr. Lösung 4,8 (Lyphanpapier).

$C_{11}H_{17}O_5NS_2$ (307,38). Ber. S 20,86. Gef. S 20,05.

Qualitative Reaktionen der Thioschwefelsäuren. Die wäßr. Lösungen der dargestellten Verbindungen geben nach dem Ansäuern mit schwacher HCl in der Kälte keine Fällung mit Bariumchlorid. Mit verd. HCl erwärmt oder mit kalter konz. HCl längere Zeit auf 20° belassen, ist in den erkalteten bzw. mit Wasser verdünnten Lösungen mit Bariumchlorid sofort Sulfat nachweisbar. Das zweite Spaltstück der Hydrolyse, das gebildete Thiol, kann durch Eintragen eines Probetropfens in überschüssige Sodalösung und Versetzen mit Natriumnitroprussidlösung an der entstehenden Violett-färbung erkannt werden.