Liebigs Ann. Chem. **734**, 23–45 (1970)

Mehrkernige Thiophene, VIII[1]

Trypanocide Diamidine des 2-Phenyl-thionaphthens

von *Otto Dann, Eugen Hieke*[2], *Herbert Hahn*[3], *Hans-Hermann Miserre*[4], *Gerd Lürding*[5] und *Richard Rößler*[6]

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, D-852 Erlangen

Eingegangen am 11. November 1969

Die Diamidine des 2-Phenyl-thionaphthens mit den Amidinogruppen in 4′.6- (**7**), 4′.5- (**19e**), 3′.6- (**12g**) und 3′.5-Stellung (**14g**) werden synthetisiert. Vom 4′.6- und vom 4′.5-Diamidin werden die 1.1-Dioxide (**20b**, **22b**) sowie deren 2.3-Dihydro-Derivate (**21b**, **23b**) hergestellt. — Das 4′.6- und das 4′.5-Diamidin zeigen im Mäuseversuch ein ausgezeichnetes trypanocides Wirkungsspektrum (Tab. 1), worin die 4′.6-Verbindung **7** die höchste Wirksamkeit gegen *T. gambiense* aufweist.

Polynuclear Thiophenes, VIII[1]*. Trypanocidal Diamidines of 2-Phenyl-thionaphthene*

The diamidines of 2-phenyl-thionaphthene with the amidino groups in the positions 4′,6 (**7**), 4′,5 (**19e**), 3′,6 (**12g**) and 3′,5 (**14g**) are synthesized. The 1.1-dioxides **20b** and **22b** of the 4′,6- and of the 4′,5-diamidines are also prepared as well as the corresponding 1,1-dioxides hydrogenated in 2,3-position (**21b**, **23b**). — Both the 4′,6- and the 4′,5-diamidine exhibit in mice a general and outstanding trypanocidal activity which culminates for the 4′,6-compound **7** in the highest activity against *T. gambiense*.

Gegen die westafrikanische, durch *Trypanosoma gambiense* verursachte menschliche Schlafkrankheit wirken im ersten, haemo-lymphatischen Infektionsstadium sowie prophylaktisch die Arzneimittel Pentamidin® (**1**) und Germanin® (Bayer 205). Gegen das zweite, meningo-encephalitische Infektionsstadium sind bisher nur die Arsen-haltigen, genügend liquorgängigen Arzneimittel Tryparsamid und Mel B wirksam[7]. Gegen die ostafrikanische, durch *Trypanosoma rhodesiense* verursachte menschliche Schlafkrankheit, bei welcher die

[1] VII. Mitteilung: *O. Dann* und *P. Nickel*, Liebigs Ann. Chem. **667**, 101 (1963).

[2] *E. Hieke*, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1961.

[3] *H. Hahn*, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1965.

[4] *H.-H. Miserre*, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1966.

[5] *G. Lürding*, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

[6] *R. Rößler*, Dissertation Univ. Erlangen 1959.

[7] *Expert Comittee on Trypanosomiasis, WHO*, Technical Report Ser. No. 247, Genova 1962.

beiden Infektionsstadien rascher aufeinander folgen, wird Germanin zusammen mit Mel B angewandt[7]. Zur Bekämpfung der Infektion von Rindern mit *Trypanosoma congolense* und *Trypanosoma vivax* (tropisches Afrika) sind besonders Antrycide®, Berenil® (**2**), Ethidium®, Prothidium® und zuletzt Samorin® angewandt worden[7] (Übersichten[8–13]).

Dem Bauprinzip nach sind die gegen Trypanosomen wirkenden Arzneimittel *Pentamidin*® (**1**), *Berenil*® (**2**) und *Antrycide*® (4-Amino-6-[2-amino-6-methyl-4-pyrimidylamino]-1.2-dimethyl-chinolinium-Salz) längliche, flache Moleküle mit *zwei* stark kationischen, N-haltigen Flanken an oder in aromatischen Sechsringen. *Ethidium*® (3.8-Diamino-5-äthyl-6-phenyl-phenanthridinium-Salz) mit vier in einer Ebene liegenden aromatischen Sechsringen ist ein mehr kreisrundes, flaches Molekül mit nur *einem* arylischen, stark kationischen Zentrum. Sowohl *Prothidium*® (entstanden durch Anbau des Pyrimidinium-Teils von Antrycide an Ethidium), sowie *Samorin*® (Isometamidium, gebildet durch Angliederung einer Hälfte von Berenil **2** an *Ethidium*) stellen wieder längliche, flache Moleküle mit *zwei* arylischen, verschieden umfangreichen, stark kationischen Flanken dar.

Als arylische, stark kationische Flanke erzielt die *para*- oder *meta*-ständige *Amidinium-Gruppe* am Benzol-Ring eine besonders hohe trypanocide Wirksamkeit, wie die Entwicklung von *Stilbamidin*® (**3**) und von *Pentamidin*® (**1**) zuerst zeigte[8,10], während die „Brücke" zwischen den beiden Amidinobenzol-Flanken (Z in den Formeln **1**—**5**) in weiten Grenzen variiert werden kann[8,10,12,13].

Eine besondere Rolle hat die Äthylen-Brücke gespielt, wie sie in einem Salz des 4.4'-Diamidino-*trans*-stilbens (Stilbamidin®, **3**) vorkommt. Als Stilbenderivat wird das fluoreszierende Stilbamidin® (**3**) durch Lichteinwirkung[14] sowohl dimerisiert als auch zum 4.4'-Diamidino-*cis*-stilben (**4**)[15] umgelagert, welches keine nennenswerte trypanocide Wirksamkeit mehr besitzt. Deshalb machte *Henry*[16] den offenbar nicht wieder aufgegriffenen Vorschlag, das stark trypanocide 4.4'-Diamidino-α-methyl-stilben (**5**) durch Ringschluß zum 6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-inden[17] (**6**) zu stabilisieren.

---

[8] *G. M. Findlay*, Recent Advances in Chemotherapy, 3. Aufl., Bd. 1, S. 359, J. & A. Churchill, Ltd., London 1950.

[9] *L. Goldman*, in *A. Burger*, Medicinal Chemistry, 2. Aufl., S. 997, Interscience Publ. Inc., New York 1960.

[10] *L. P. Walls*, in *G. P. Ellis* und *G. B. West*, Progress in Medicinal Chemistry, Bd. 3, S. 52, Butterworths, London 1963.

[11] *R. J. Schnitzer* und *F. Hawking*, Experimental Chemotherapy, Bd. 1, S. 129, Academic Press, New York 1963.

[12] *G. Ehrhart* und *H. Ruschig*, Arzneimittel, Bd. 2, S. 1189, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1968.

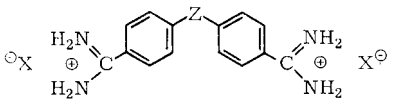
[13] *O. Dann*, Dtsch. Apotheker-Ztg. **108**, 1595 (1968).

[14] *A. Schönberg*, Präparative organische Photochemie, S. 23, Springer-Verlag, Berlin 1958.

[15] *S. Bance, H. J. Barber* und *A. M. Woolman*, J. chem. Soc. [London] **1943**, 1.

[16] *A. J. Henry*, Nature [London] **152**, 690 (1943).

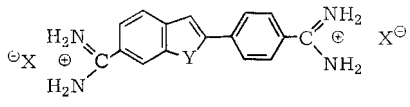
[17] In der hiesigen Dissertation *E. Demant*, Univ. Erlangen-Nürnberg 1968, ist diese Verbindung inzwischen beschrieben worden.



1: Z = $-O-(CH_2)_5-O-$ **4:** Z =

2: Z = $-N=N-NH-$ **5:** Z =

3: Z =



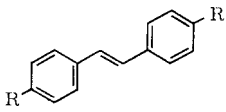
6: Y = CH_2 **7:** Y = S

Im Zuge unserer Arbeiten über 2-Phenyl-thionaphthene beschlossen wir, die *trans*-Form des *Stilbamidins*® (**3**) durch Ringschluß über eine Schwefelbrücke zu stabilisieren. Das so entworfene *6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen* (**7**) besitzt im Umriß dieselbe Gestalt wie **3**, **5** und **6**. Die Darstellung von **7** mit der Methode von *Pinner*[18] setzte das Dinitril **10e** voraus. Es wurde von uns anfänglich aus *6-Methyl-2-[4'-methyl-phenyl]-thionaphthen* (**10a**) durch Verwandlung der Methyl- in Cyan-Gruppen erhalten. Die Brauchbarkeit der Reaktionsfolge **10a** → **10e** ließ sich bei der Herstellung des zum Vergleich erwünschten, nicht mehr käuflichen **3** aus 4.4'-Dimethyl-*trans*-stilben (**8a**) erproben.

4.4'-Diamidino-*trans*-stilben (3)

Das Ausgangsmaterial **8a** ist mit der *Wittig*-Reaktion[19] aus 4-Methyl-benzylchlorid über Triphenyl-[4-methyl-benzyl]-phosphoniumchlorid[20] und 4-Methyl-benzaldehyd zugänglich:

$$[(CH_3\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2)P(C_6H_5)_3]^{\oplus}\ Cl^{\ominus} + CH_3\text{-}C_6H_4\text{-}CHO \xrightarrow{NaOCH_3}$$



8a: R = CH_3

8	R
b	CH_2Br
c	CHO
d	CH=NOH
e	CN

Die Folgereaktionen, **8a** mit *N*-Brom-succinimid[21] zu **8b** und weiter mit einer *Sommelet*-Reaktion[22] zum Dialdehyd **8c** waren bekannt[23]. Dessen Dioxim **8d** wird mit Acetanhydrid glatt zu **8e**[15] dehydratisiert, das sich in bekannter Weise[18,24] in **3** verwandeln läßt.

[18] *R. Roger* und *D. G. Neilson*, Chem. Reviews **61**, 179 (1961).

[19] Übersicht bei *A. Maercker*, Org. Reactions **14**, 270 (1965).

[20] *G. Witschard* und *C. F. Griffin*, Spectrochim. Acta [London] **19**, 1905 (1963) [C. A. **59**, 13482 (1963)].

[21] Übersicht bei *L. Horner* und *E. H. Winkelmann*, Angew. Chem. **71**, 349 (1959).

[22] Übersicht bei *S. J. Angyal*, in *R. Adams*, Org. Reactions **8**, 197 (1954).

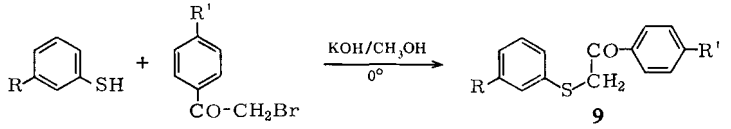
[23] *G. Drefahl* und *G. Plötner*, Chem. Ber. **93**, 990 (1960).

[24] May & Baker Ltd. (Erf. *A. J. Ewins* und *J. N. Ashley*), Engl. Pat. 510097 v. 27. 7. 1939 [C. A. **34**, 4079 (1940)].

Dinitrile des 2-Phenyl-thionaphthens

Ringschlüsse von Aryl-phenacyl-sulfiden

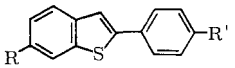
6-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**10e**): Als *erstes Ausgangsmaterial* diente 4-Methyl-ω-[3-methyl-phenylmercapto]-acetophenon (**9a**), welches vorteilhaft aus 4-Methyl-ω-brom-acetophenon und 3-Methyl-thiophenol mit Kaliumhydroxid in Methanol unter Kühlung gewonnen wird. Nach neuerlichen Erfahrungen[3-5] ist bei der Darstellung von Aryl-phenacyl-sulfiden diese Umsetzung in der Kälte[3] den früher ausgeübten[6] Verfahren mit höherer Reaktionstemperatur überlegen.



9

9	R	R'	mit $AlCl_3$	
a	CH_3	CH_3	⟶	**10a**
b	CH_3	Br	⟶	**10f**
c	Br	Br	⟶	**10m**

9	R	R''	mit $AlCl_3$	
d	CH_3	H	⟶	**10l**
e	H	Br	⟶	**10n**



10	R, R'
a	CH_3
b	CH_2Br
c	CHO
d	CH=NOH
e	CN

10	R	R'
f	CH_3	Br
g	CH_2Br	Br
h	CHO	Br
i	CH=NOH	Br
k	CN	Br
l	CH_3	H
m	Br	Br
n	H	Br

Für den Ringschluß von **9a** mit anschließender Arylwanderung[25] zu **10a** haben wir $AlCl_3$ in Chlorbenzol[2,6] bevorzugt und dem Ringschlußprodukt die Formel **10a** zugeschrieben. Das isomere 4-Methyl-2-[4'-methyl-phenyl]-thionaphthen ließ sich nie fassen.

Bei der anschließenden Bromierung von **10a** bewährte sich *N*-Brom-succinimid[21] (frisch hergestelltes[26], nicht umgelöstes, in dünner Schicht bei ca. 20° getrocknetes Präparat) in 20proz. Überschuß. Es wurde so die Bromierung aller Methylgruppen zu CH_2Br (**10b**) gewährleistet, jedoch war eine teilweise weitergehende Bromierung (zu $CHBr_2$) nicht zu vermeiden. Für die Verarbeitung von **10b** zu **10c** blieb der Gehalt an $CHBr_2$-Gruppen aber belanglos, da sich diese bei der Sommelet-Reaktion ebenfalls zu $-CHO$ umsetzen.

[25] *O. Dann* und *M. Kokorudz*, Chem. Ber. **91**, 172 (1958).
[26] *K. Ziegler* und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **551**, 80 (1942).

Die Hälfte an *N*-Brom-succinimid ist einzusparen, wenn man als *zweites Ausgangsmaterial* 4-Brom-ω-[3-methyl-phenylmercapto]-acetophenon (**9b**) für die Darstellung des Dinitrils **10e** benutzt. Das Ausmaß von dessen wohlerprobter[4] Ringschlußreaktion mit Aluminiumchlorid hängt von der Reaktionstemperatur, der Reaktionszeit und der Menge an $AlCl_3$ ab. Dasselbe gilt für die nachfolgend beschriebenen Ringschlußreaktionen weiterer Aryl-phenacyl-sulfide (mit CH_3- oder Br-Substituenten in *para*- oder *meta*-Stellung).

Die Ergebnisse[3,4] erklären sich dadurch, daß Aluminiumchlorid alle nachfolgend angeführten, mit abnehmender Geschwindigkeit verlaufenden Teilreaktionen katalysiert, wobei das Verhältnis der Teilreaktionsgeschwindigkeiten noch von Ort und Art des Substituenten abhängt: Ringschluß zum 3-Phenyl-thionaphthen > Phenyl-Wanderung in die 2-Stellung > Methyl-Wanderung von 5- in 6-Stellung > Entbromierungen in 5-Stellung > in 6-Stellung > in 4'-Stellung. So ist bei der Ringschlußreaktion von **9b** mit $AlCl_3$ neben **10f** auch das entbromierte **10l** isoliert worden, und bei der entsprechenden Reaktion mit dem Dibromid **9c** ist es erst durch Verzicht auf einen vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials gelungen, als Hauptprodukt das Dibromid **10m** an Stelle des in 6-Stellung entbromierten **10n** zu erlangen[4].

Nach Umwandlung der Methylgruppe von **10f** in die Cyangruppe (**10k**) erfolgte der bewährte[15] Austausch von Bromid gegen Cyanid mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin (gelegentlich auch in Dimethylformamid oder Pyridin), welcher sowohl halbseitig mit **10k** als auch doppelseitig mit **10m** glatt zu **10e** führte. Bei diesem Austausch ist uns in den anderen hier beschriebenen Beispielen niemals ein Stellungswechsel aufgefallen, wie er sich für die Naphthalin-Reihe vermerkt findet[27].

In orientierenden Vorversuchen haben wir uns davon überzeugt, daß das Dinitril **10e** aus der Dimethyl-Verbindung **10a** mit Ammoniak und Sauerstoff in der Dampfphase bei 400 bis 450° entsteht[28].

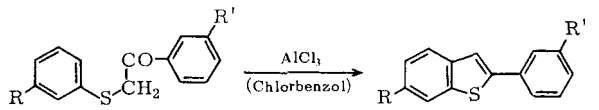
6-Cyan-2-[3'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**12f**): Es wurde aus **11**, dessen Ringschlußreaktion wenig kritisch war, auf dem üblichen Wege (**12a** → **12f**) dargestellt.

Bei der Herstellung von 5-Cyan-2-[3'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**14f**) gab die Ringschlußreaktion von **13** mit Aluminiumchlorid neben **14a** rasch auch das durch Methyl-Wanderung entstandene **12a**, dessen Bildung sich durch Verminderung der Menge an $AlCl_3$ (1.45 Mol statt 2—3 Mol) weitgehend verhindern ließ[4]. Die Geschwindigkeit solcher Folgereaktionen zu den unerwünschten, stabileren Endprodukten erhöhte sich bei der Substitution mit CH_3 oder Br in *para*-Stellung so weit, daß bei der Ringschlußreaktion von **15a** bzw. **b** mit $AlCl_3$ nur **10a** bzw. **10f** (unter Methylgruppen-Wanderung) und aus **15c** nur **10n** (unter Entbromierung) zu erhalten waren.

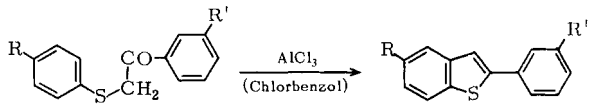
---

[27] *H. King* und *E. V. Wright*, J. chem. Soc. [London] **1939**, 253.

[28] Herrn Dr. *W. Dimmling* danken wir herzlich für Beratung vor den Versuchen und für Literaturhinweise.

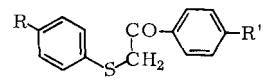


11: R = CH_3, R' = Br **12**



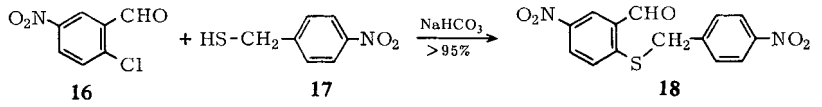
13: R = CH_3, R' = Br **14**

12 bzw. **14** für **a**: R = CH_3, R' = Br; **b**: R = CH_2Br, R' = Br;
c: R = CHO, R' = Br; **d**: R = CH=NOH, R' = Br;
e: R = CN, R' = Br; **f**: R,R' = CN; **g**: R,R' = $[C(NH_2)_2]^{\oplus}Cl^{\ominus}$

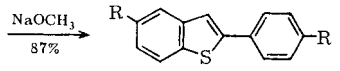


15	R	R' mit $AlCl_3$
a	CH_3	CH_3 → **10a**
b	CH_3	Br → **10f**
c	Br	Br → **10n**

5-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**19d**): Als Schlüsselverbindung diente 5-Nitro-2-[4'-nitro-phenyl]-thionaphthen[6] (**19a**), das man durch Alkylierung von 4-Nitro-benzylmercaptan (**17**) mit 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (**16**) zu **18** und dessen alkalische Kondensation erhielt:



16 **17** **18**



19

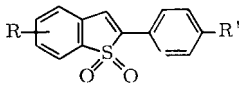
R für **a**: NO_2, **b**: NH_2,
c: Br, **d**: CN,
e: $[C(NH_2)_2]^{\oplus}X^{\ominus}$

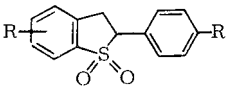
Unter den wohl ausgesuchten[5] Bedingungen verlaufen die Reaktionsschritte durchweg mit ausgezeichneten Ausbeuten. Die Reduktion **19a** → **19b** erfolgt glatt mit $SnCl_2$ (vgl. S. 40), während bei Verwendung von Eisen-Pulver[5] dafür zu sorgen ist, daß das Reduktionsprodukt möglichst eisenfrei wird, da Fe-Spuren das Ergebnis der Sandmeyer-Reaktion **19b** → **19c** beeinträchtigen. Der Umweg über das Dibromid **19c**, welches mit CuCN in Chinolin **19d** liefert, hat sich durch direkte Sandmeyer-Reaktion von **19b** → **19d** nicht befriedigend abkürzen lassen.

Ähnliches ist bei der Herstellung des Dinitrils **8e** aus 4.4'Diamino-*trans*-stilben beobachtet worden[29,15] und trifft auch für die von uns[2] in dieser Weise erfolglos versuchte Herstellung von **20a** aus 6-Amino-2-[4'-amino-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid zu.

Dinitrile von 2-Phenyl-thionaphthen-1.1-dioxid

Die Dinitrile **10e** und **19d** sind durch konz. Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Propionsäure zu den stark fluoreszierenden Dioxiden **20a** und **22a** oxydiert worden. Diese ließen sich mittels $Pd(OH)_2/BaSO_4$ in Dimethylformamid zu den nicht-fluoreszierenden Dihydro-Verbindungen **21a** und **23a** hydrieren.



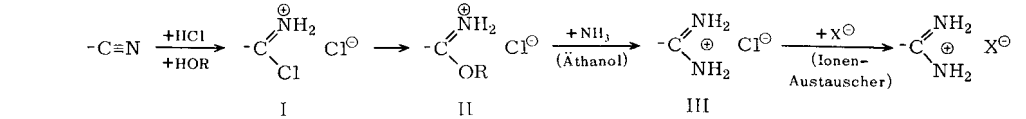


10e $\xrightarrow[(CH_3CO_2H)]{H_2O_2}$ **20a**: R = CN; **b**: R = $[C(NH_2)_2]^{\oplus}Cl^{\ominus}$ $\xrightarrow[Pd(OH)_2/BaSO_4]{H_2}$ **21a**: R = CN; **b**: R = $[C(NH_2)_2]^{\oplus}Cl^{\ominus}$

19d $\xrightarrow[(C_2H_5CO_2H)]{H_2O_2}$ **22a**: R = CN; **b**: R = $[C(NH_2)_2]^{\oplus}Cl^{\ominus}$ ⟶ **23a**: R = CN; **b**: R = $[C(NH_2)_2]^{\oplus}Cl^{\ominus}$

Diamidine des 2-Phenyl-thionaphthens

Die bewährte[18,29] Überführung von Nitrilen in Amidiniumchloride (III) nach *Pinner*[30] erfolgt in zwei Arbeitsstufen:



Die erste, zu II führende Stufe, bei welcher das Nitril in HCl-gesättigten Alkoholen umgesetzt wird, erfordert bei schwerlöslichen Dinitrilen Glykolmonomethyläther als Suspensions- oder Lösungsmittel[31]. Die Umsetzung gelingt, wie wir gefunden haben, am besten, wenn man das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur so lange mechanisch schüttelt, bis im Niederschlag IR-spektroskopisch die starke Nitril-Bande (im Gebiet von 2230 cm^{-1}) nicht mehr zu erkennen ist. Man erhält feste Reaktionsprodukte, die im wesentlichen aus Iminoäther-hydrochlorid (II), dem noch etwas Imidchlorid-hydrochlorid (I) beigemengt ist[3], bestehen. Sie werden zur Realisierung der zweiten Stufe als Suspension in NH_3-gesättigtem Äthanol oder Methanol bei Raumtemperatur

[29] *J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery* und *A. D. H. Self*, J. chem. Soc. [London] **1942**, 103.
[30] *A. Pinner*, Die Imidoäther und ihre Derivate, Verlag Oppenheim, Berlin 1892.
[31] *H. Jensch*, Medizin und Chemie, Bd. VI, S. 134, Verlag Chemie, Weinheim 1958.

geschüttelt. Die Endprodukte bestehen im wesentlichen aus Amidin-hydrochloriden (III) mit wenig NH_4Cl. Aus deren gesättigter, wäßriger Lösung (evtl. nach Zugabe von Dioxan oder Aceton) fällt mit konz. Salzsäure reines III, welches nach Trocknen (über P_4O_{10} und NaOH i. Vak. bei 100°) kein Kristallwasser enthielt.

Auf die skizzierte Art wurden die Diamidin-dihydrochloride **7**, **12g**, **14g**, **19e**, **20b**, **21b**, **22b**, **23b** hergestellt.

Die Dihydrochloride der außergewöhnlich trypanociden Diamidine **7** und **19e** sind nur zu 1.55 bzw. 0.7% wasserlöslich. Zur Injektion waren daher besser lösliche Salze anderer Säuren erforderlich. Zu ihrer Herstellung aus den Hydrochloriden haben sich Anionenaustauscher bewährt, so daß man nicht den Weg über die in organischen Lösungsmitteln löslichen Diamidin-Basen[32] gehen mußte. 2-Hydroxy-äthan-sulfonsäure-(1), welche sich für denselben Zweck beim Stilbamidin® (**3**) und Pentamidin® (**1**) eingeführt hat, eignete sich nicht zum Austausch, wohl aber Hydroxy-carbonsäuren, von denen Milchsäure bevorzugt wurde. Das **7**-dilactat gibt eine 6.5proz. und das **19e**-dilactat eine 31.5proz., hochviskose, wäßrige Lösung bei Raumtemperatur. Die Salze zwei- und mehrbasischer Säuren zeichnen sich, wohl infolge ionischer Verkettung, durch Schwerlöslichkeit aus. Die lokale Verträglichkeit der Diamidine im Gewebe (Injektionsstelle) und die Verweilzeit im Organismus werden sicher von der Löslichkeit der verwendeten Salze beeinflußt.

Trypanocide Wirksamkeit

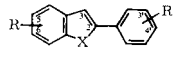
Im Mäuseversuch[33] (Infektion mit einem Laboratoriumsstamm von *Trypanosoma gambiense*) ergab *6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid* (**7**) bei einmaliger subkutaner Applikation eine *Dosis curativa minima* (DCM), welche alle Handelspräparate unterbot (Tab. 1). Gegen einen älteren Laboratoriumsstamm von *Trypanosoma congolense* war **7** nur verhältnismäßig wenig wirksam. Verwendete man hier aber die entsprechende *5-Amidino-Verbindung* **19e**, so verbesserte sich die Wirksamkeit, ging allerdings gegenüber *T. gambiense* in demselben Verhältnis zurück. In ausgedehnteren Vergleichsversuchen mit verschiedenen Arten von Trypanosomen an Mäusen hat sich **7** sowohl hinsichtlich Wirkungsintensität, Wirkungsdauer, Wirkungsspektrum als auch hinsichtlich der akuten Toxizität dem Pentamidin® (**1**) als durchweg überlegen erwiesen.

Alle weiteren, in Tab. 1 demonstrierten konstitutiven Veränderungen haben die Wirkungsspezifität vermindert: z. B. 4'Amidino → 3'-Amidino, $\rangle S \rightarrow \rangle SO_2$ (aus der Molekülebene herausragende O-Atome). Die Hydrierung der 2.3-Doppelbindung scheint die trypanocide Wirkung nicht wesentlich zu beeinflussen.

[32] May & Baker Ltd. (Erf. *H. J. Barber*), Engl. Pat. 559015 v. 1. 2. 1944 [C. A. **40**, 2164 (1946)].

[33] Herrn Dr. *H. Goeth* von der Biologischen Forschung (Mikrobiologie) der Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riß, verdanken wir die hier mitgeteilten Ergebnisse der biologischen Prüfung, über welche er ausführlich in der Z. Tropenmed. Parasitol. berichten wird.

Tabelle 1. Vergleich der Dosis curativa minima (DCM) an Mäusen bei einmaliger subkutaner Applikation nach der Infektion mit Trypanosomen

Nr.	X	 R = -[C(NH$_2$)$_2$]$^{\oplus}$Cl$^{\ominus}$		DCM in mg/kg Maus bei Infektion mit *T. gambiense*	*T. congolense*
7	S	4′	6	0.5	64
12g	S	3′	6	>32	100>20
14g	S	3′	5	>80	>80
19e	S	4′	5	4	8
20b	SO_2	4′	6	>10	
22b	SO_2	4′	5	50>10	50>10
21b[a]	SO_2	4′	6	>32	>100
23b[b]	SO_2	4′	5	100>10	>50
1	Pentamidin®			1	>64
2	Berenil®			4	8
	Germanin®			3	64
	Antrycide®			1	8
	Prothidium®			>16	0.5

[a] 2.3-Dihydro-**20b**. — [b] 2.3-Dihydro-**22b**.

Das Studium der Abhängigkeit der trypanociden Wirksamkeit von der Stellung der beiden Amidinogruppen an den flankierenden Benzol-Ringen lehrt, daß 4′.6- und 4′.5-Kombinationen nahezu gleichwertig sowie besser als die Kombinationen 3′.6 und 3′.5 sind. Dies stimmt mit den Verhältnissen bei Diamidinen vom Typ des Stilbamidins® (**3**)[29], Pentamidins® (**1**)[29] und Berenils® (**2**)[31] überein. Auch hier sind die Kombinationen 4.4′ und 4.3′ nahezu gleich gut und besser als die Kombination 3.3′. Diese Abhängigkeit der trypanociden Wirkung von der Stellung der beiden Amidinogruppen an den flankierenden Benzol-Ringen spricht für mindestens eine gleichartige, wirkungsentscheidende Teilreaktion. Die unterschiedlichen Wirkungsschwerpunkte der geprüften Diamidine gegen menschen- und tierpathogene Trypanosomen sowie gegen andere Mikroorganismen und Zellen werden durch die Unterschiede in der Brücke zwischen den beiden flankierenden Benzol-Ringen bedingt, so daß synthetischen Variationen ein weiter Spielraum gegeben ist. Inwieweit unterschiedliche Brücken eine Kreuzresistenz zwischen solchen Diamidinen verhindern können, wird sich noch zeigen müssen.

Für das zu **7** isomere Diamidin **19e** ist eine gleichmäßige, gute Wirksamkeit gegen alle Arten von Trypanosomen charakteristisch[33]. In orientierenden Versuchen an Rindern in Afrika hat sich die Wirksamkeit von **19e** gegen *T. congolense* und *T. vivax* bestätigt[34].

[34] Die Rinderversuche verdanken wir dem freundlichen, zu Dank verpflichtenden Entgegenkommen folgender Stellen: Herrn Dr. *E. Wiesenhütter*, Central Veterinary Laboratory, Dar es Salaam/Tanzania; den Herren Dr. *F. W. Brückle* und Dr. *H.-P. Fay*, Mokwa Cattle Ranch, Mokwa via Jebba/Northern Nigeria, sowie der *Veterinary Field Station of the Tsetse & Trypanosomiasis Division of the Ministry of Animal & Forest Resources*, Kaduna/Northern Nigeria.

Beschreibung der Versuche

Das verwendete *N-Brom-succinimid* muß entweder frisch durch Bromierung von Succinimid in Wasser[26] bereitet und auf Filtrierpapier bei Raumtemperatur 12 Stdn. getrocknet, oder sonst stets frisch aus Eisessig umkristallisiert worden sein. — Unter den Lösungsmitteln wurden Chloroform DAB 7 (stabilisiert mit 1% absol. Äthanol), Äthanol (96proz. Äthylalkohol, vergällt mit 1% Petroläther), Petroläther (Sdp. 40—60°), Benzin (Sdp. 60—70°) und Ligroin (Sdp. 90—100°) verwendet. — Als *Kohle* diente Carbo medicinalis DAB 7 (Merck). — Für *Dünnschichtchromatogramme* (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel-G nach Stahl (Merck) mit Benzol als Fließmittel, sofern nicht anders vermerkt, gebraucht. Die Angaben über die Fluoreszenz wurden im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes bei 254 oder 360 nm ermittelt. — Für die *Säulenchromatographie* wurde neutrales Aluminiumoxid verwendet. — Die *Schmelzpunkte*, bis 360° im Kupferblock nach Lindström und oberhalb 360° in einem Aluminiumblock bestimmt, sind nicht korrigiert. — Die *IR-Spektren* wurden, sofern nicht anders vermerkt, in KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, aufgenommen. — Die *Elementaranalysen* wurden bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt. — Zur *Brom-Bestimmung* wurde in der Wurzschmitt-Bombe aufgeschlossen und, nach der Reduktion mit Zink in schwefelsauerer Lösung, mit 0.1 *n* $AgNO_3$ unter Verwendung des Universal-pH-Meters 22 (Radiometer, Kopenhagen) potentiometrisch titriert.

4.4'-Dicyan-*trans*-stilben

4.4'-Dimethyl-trans-stilben (**8a**). — Zur Lösung von 205 g (0.46 Mol) *Triphenyl-[4-methylbenzyl]-phosphoniumchlorid*[20] in 600 ccm Methanol gab man 55 g (0.46 Mol) käuflichen *4-Methyl-benzaldehyd* und ließ unter Rühren und Stickstoff innerhalb 2 Stdn. die Lösung von 10.6 g (0.46 g-At.) *Natrium* in 150 ccm *Methanol* tropfen. Nach 10 Stdn. wurde abgenutscht, der Niederschlag im Mörser mit Wasser behandelt, abgesaugt und in 200 ccm Methanol suspendiert. Perlmutterglänzende Kristallschuppen vom Schmp. 180°.

4.4'-Dicyan-trans-stilben (**8e**). — Zu dem unter Rückfluß im Luftbad kochenden Gemisch von 10.4 g (50 mMol) **8a**, 18.2 g (0.10 Mol) fein zerriebenem *N-Brom-succinimid*, 100 ccm Chloroform und 100 ccm CCl_4 gab man 0.2 g *Dibenzoylperoxid* und 0.2 g *α.α'-Azoisobuttersäure-dinitril*, dessen Zusatz nach 20 Min. sowie nach 60 Min. wiederholt wurde. Nach 90 Min. Kochzeit wurde heiß abgenutscht. Das sich ausscheidende rohe *4.4'-Bis-brommethylstilben* (**8b**) schmolz um 161—171° und wog 11 g (60%). — Die Lösung von 25 g (68 mMol) rohem **8b** in 300 ccm Chloroform + 40 g (285 mMol) *Hexamethylentetramin* ließ man 0.5 Stdn. unter Rückfluß kochen. Das beim Erkalten abgeschiedene Addukt (40 g) vom Zers.-P. 213—215° wurde in 100 ccm 70proz. Essigsäure 2 Stdn. lang gekocht. Das ausgeschiedene, aus Äthanol umgelöste *4.4'-Diformyl-trans-stilben* (**8c**) schmolz bei 165—170° (Lit.[23] 170—171°) und wog 6.8 g (42%). — Die Lösung von 4.5 g (19 mMol) **8c** ließ man mit 13 g (19 mMol) *Hydroxylammoniumchlorid* in einer Mischung von 40 ccm *Pyridin* und 100 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß kochen. Aus der heiß filtrierten Lösung schieden sich 4 g (89%) *4.4'-Bis-oximinomethyl-trans-stilben* (**8d**) vom Zers.-P. 213° ab. — Nachdem die Lösung von 4 g dieses Dioxims in 150 ccm *Acetanhydrid* 4.5 Stdn. gekocht hatte, wurde in 300 ccm heißes Wasser eingerührt, wobei 3 g (87%) **8e** vom Schmp. 287—290° (Lit.[15] 289—291°) anfielen.

Ringschlüsse von Aryl-phenacyl-sulfiden

Aryl-phenacyl-sulfide

[3-Methyl-phenyl]-[4'-brom-phenacyl]-sulfid (**9b**). – 56 g (0.2 Mol) *4-ω-Dibrom-acetophenon* wurden in 800 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst. Zu dieser auf 45–50° abgekühlten Lösung I gab man allmählich unter Rühren die im Eisbad abgekühlte Lösung II von 13.5 g (0.24 Mol) *Kaliumhydroxid* und 25 g (0.2 Mol) *m-Thiokresol*. Zur vollständigen Kristallisation des sofort ausfallenden Thioäthers beließ man 2–3 Stdn. im Eisbad, saugte die rötliche Flüssigkeit vom farblosen Thioäther ab, wusch diesen gut mit Wasser und trocknete an der Luft. Ausbeute 57 g (88%) vom Schmp. 87–89°. Zweimaliges Umlösen einer Probe von 1 g aus 11 ccm Methanol ergab **9b** vom Schmp. 88–89°. Analyse in Tab. 2.

Analog **9b** wurden die in Tab. 2 (S. 34) aufgeführten *weiteren Aryl-phenacyl-sulfide* dargestellt.

Dinitrile

6-Methyl-2-[4'-methyl-phenyl]-thionaphthen (**10a**). – a) *Aus* **9a**: Zur Suspension von 80 g (0.6 Mol) wasserfreiem, pulverförmigem *Aluminiumchlorid* in 250 ccm Chlorbenzol gab man unter Rühren die Lösung von 77 g (0.3 Mol) *[3-Methyl-phenyl]-[4'-methyl-phenacyl]-sulfid* (**9a**) in 250 ccm Chlorbenzol und hielt 2 Stdn. bei 80–90°. Nach dem Abkühlen auf etwa 50° wurde in eine Lösung von 100 ccm konz. Salzsäure + 300 ccm Wasser eingerührt. Die wäßr. obere Schicht wurde dekantiert und die Chlorbenzolphase nach Zusatz von ca. 300 ccm Wasser eingedampft. Dabei blieben Wasser und Reaktionsprodukt zurück. Dieses wurde aus der etwa vierfachen Menge Glykolmonomethyläther umgelöst. Ausbeute 33 g (46%) **10a** vom Schmp. 183–185°.

$C_{16}H_{14}S$ (238.3) Ber. C 80.63 H 5.92 Gef. C 81.26 H 6.08

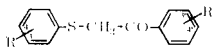
b) *Aus* **15a**: Wie bei a) wurden aus 67 g (0.5 Mol) $AlCl_3$ in 120 ccm Chlorbenzol mit 51.2 g (0.2 Mol) *[4-Methyl-phenyl]-[4'-methyl-phenacyl]-sulfid* (**15a**) in 120 ccm Chlorbenzol nach 5stdg. Reaktion bei 80–90° und Umlösen des Reaktionsprodukts aus Glykolmonomethyläther unter Zusatz von Kohle 18.5 g (39%) **10a** vom Schmp. 186–189° erhalten.

Weitere 2-Aryl-thionaphthene, die durch Ringschluß von Aryl-phenacyl-sulfiden (Tab. 2) mit $AlCl_3$ gewonnen wurden, enthält Tabelle 3 (S. 34).

6-Formyl-2-[4'-formyl-phenyl]-thionaphthen (**10c**). – Die Suspension von 19.2 g (80 mMol) **10a** (voranstehend), 38 g (0.21 Mol) *N-Brom-succinimid* und 1 g *Dibenzoylperoxid* in 1 *l* CCl_4 wurde nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß heiß durch eine vorgewärmte Nutsche gesaugt. Aus dem Filtrat kristallisierten 24.8 g (78%) *Bromierungsprodukt* **10b** vom Schmp. 170–172°.

48 g (0.12 Mol) **10b** gab man zu einer warmen Lösung von 84 g (0.6 Mol) *Hexamethylentetramin* in 1 *l* Chloroform und ließ 20 Min. unter Rückfluß kochen. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms i. Vak. erhaltene, trockene Rückstand wurde mit 200 ccm 65proz. Essigsäure 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten (12 Stdn.) hatten sich 30 g Rohprodukt abgeschieden, welches bei 163–165° (Sintern ab 155°) schmolz. Gelbe, schuppige Kristalle von **10c** (3mal aus n-Butanol); Schmp. 178°, Erstarren bei weiterem Erhitzen und erneuter Schmp. bei 205–207°.

$C_{16}H_{10}O_2S$ (266.4) Ber. C 72.16 H 3.78 Gef. C 72.39 H 4.12

Tabelle 2. Dargestellte Aryl-phenacyl-sulfide 

	Substituenten R	R′	Schmp. [°C]	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C	H
9a	3-CH_3	4′-CH_3	55–57	$C_{16}H_{16}OS$ (256.3)	—	—
9b	3-CH_3	4′-Br	88–89	$C_{15}H_{13}BrOS$ (321.2)	Ber. 56.08 Gef. 55.76	4.08 4.16
9c[a]	3-Br	4′-Br	90–98	$C_{14}H_{10}Br_2OS$ (386.1)	Ber. 43.55 Gef. 43.51	2.61 2.61
9d[a]	3-CH_3	H	41–43	$C_{15}H_{14}OS$ (242.3)	Ber. 74.34 Gef. 73.61	5.82 5.69
9e	H	4′-Br	64–65	$C_{14}H_{11}BrOS$ (307.2)	Ber. — Gef. —	— —
11[a]	3-CH_3	3′-Br	64–65	$C_{15}H_{13}BrOS$ (321.2)	Ber. — Gef. —	— —
13	4-CH_3	3′-Br	88–89	$C_{15}H_{13}BrOS$ (321.2)	Ber. 56.08 Gef. 56.38	4.08 4.05
15a[a]	4-CH_3	3′-CH_3	112–115	$C_{16}H_{16}OS$ (256.3)	Ber. — Gef. —	— —
15b	4-CH_3	4′-Br	115–116	$C_{15}H_{13}BrOS$ (321.2)	Ber. 56.08 Gef. 55.64	4.08 4.01
15c[a]	4-Br	4′-Br	143–144	$C_{14}H_{10}Br_2OS$ (386.1)	Ber. — Gef. —	— —

[a] Bei der Herstellung betrug die Temperatur der Lösung I bei **9c** etwa 40°, bei **9d** etwa 5°, bei **11** und **15a** etwa −5°, bei **15c** etwa 20°.

Tabelle 3. Dargestellte 2-Aryl-thionaphthene aus Aryl-phenacyl-sulfiden (Tab. 2) mit Aluminiumchlorid in Chlorbenzol

Aryl-phenacyl-sulfid	$AlCl_3$ [Moläquivv.]	Reakt.-Temp. [°C]	Reakt.-Zeit [Stdn.]	Aryl-thio-naphthen	Ausbeute [%d.Th.]
9a	2	80–90	2	**10a**	46
9b	2.5	70–75	2	**10f**	47
	2.5	90–95	2	**10f** + **l**	23
9c	4.5	55	5.5	**10m**	36
	6	57–60	8	**10m** + **n**	35
	3	62	5	**10n**	21
9d	2	80–85	2	**10l**	65
11	2	80–90	2	**12a**	46
13	1.5	95	2	**14a**	38
	3	95	1.5	**12a** + **14a**	66
15a	2.5	95	2	**10a**	34
15b	2	85	2	**10f**	55[a]
15c	2.1	90	1.25	**10n** + **m** + **19c**	15

[a] Der Ringschluß von **15b** in *Polyphosphorsäure* bei 200° (3.5 Stdn.) ergab 10% d. Th. an **10f**.

6-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**10e**). — a) *Aus* **10c**: Die siedende Mischung von 90 ccm *Pyridin*, 180 ccm Äthanol und 26.6 g (0.1 Mol) *Rohprodukt von* **10c** (voranstehend) wurde nach Zusatz von 18 g (0.26 Mol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Eindampfen i. Vak. verbliebene Rückstand wurde mit 300 ccm Wasser durchmischt. Das abgesaugte *Dioxim* **10d** (Zers.-P. 270—272°) wurde noch feucht in 250 ccm *Acetanhydrid* aufgenommen und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Der während 12 Stdn. bei Raumtemperatur auskristallisierte, graue Niederschlag wog 18 g und schmolz bei 256—260° (nach Sintern ab 250°). Aus dem Filtrat erhielt man nach dem Zersetzen mit Wasser weitere 5 g (Schmelzbereich 185—195°, nach dem Sintern ab 125°), die chromatographisch an *Aluminiumoxid* mit Toluol/Chlorbenzol (1 : 1) gereinigt wurden. Schwach gelbstichiges Dinitril **10e** vom Schmp. 261—265° (2mal aus Eisessig). — *IR-Spektrum* (KBr)[35]: 2230 cm^{-1} (C≡N).

$C_{16}H_8N_2S$ (260.3) Ber. C 73.83 H 3.10 Gef. C 73.65 H 3.35

b) *Aus* **10k**: Das fein verriebene Gemisch von 7.85 g (25 mMol) **10k** (S. 37) und 7.85 g (100 mMol) *Kupfer(I)-cyanid* wurde mit 24 ccm *Chinolin* auf etwa 300° (Luftbad) erhitzt (unter anfänglichem Durchmischen mit dem Thermometer; Siedesteinchen). Nach 20 Min. bei 240—260° (Innentemperatur) goß man die heiße Lösung vorsichtig in 1.5 *l* kräftig gerührte 2*n* HCl von 50°, hielt noch 0.5 Stdn. bei dieser Temperatur, saugte den braunflockigen Niederschlag ab und wusch ihn mit Wasser. Den bei 100° getrockneten Niederschlag kochte man mit 800 ccm Chlorbenzol auf, setzte 2 g Kohle zu und saugte ab (Hartfilter Düren Nr. 637, vorgewärmte Nutsche und Saugflasche). Das rötliche Filtrat wurde i. Vak. auf etwa 100 ccm eingeengt (Rotationsverdampfer). Nach 1 Stde. bei Raumtemperatur wurde abgenutscht, der gelbe Filterkuchen mit 50 ccm kaltem Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute im Durchschnitt 5.2 g (80%) **10e** vom Roh-Schmp. 257—265°; gelbstichige Kristalle vom Schmp. 266—267° (aus Eisessig). Das DC zeigte einen blau fluoreszierenden Fleck (R_F ca. 0.35), der nach Besprühen mit 0.04proz. wäßr. Natrium-fluorescein-Lösung kräftig gelb fluoreszierte.

c) *Aus* **10m**: Nach der unter b) beschriebenen Verfahrensweise wurden 0.5 g (1.4 mMol) **10m** (S. 37) und 1 g (11 mMol) *Kupfer(I)-cyanid* in 3 ccm *Chinolin* 1 Stde. gekocht (Reagenzglas). Den erkalteten Ansatz zertrümmerte man in der Reibschale, kochte 2mal mit je 30 ccm Chloroform aus und filtrierte. Das Filtrat wurde 2mal mit je 50 ccm 2*n* HCl und mit Wasser extrahiert. Der beim Eindampfen der Chloroformlösung anfallende Rückstand wurde aus 25 ccm Eisessig + Kohle umgelöst. Ausbeute 300 mg **10e**; Schmp. 264—266° [Mischprobe mit nach b) erhaltenem Präparat].

d) *Aus* **10a**: In einem auf 450—500° geheizten Luftbad befand sich ein kleiner Destillationskolben mit 0.5—5 g **10a** (S. 33). Durch eine Glaskapillare, die bis fast auf den Kolbenboden reichte, wurde ein Luft/NH_3-Gemisch (10 : 1 Vol.) bei Normaldruck geleitet. Das seitliche Ableitungsrohr des Kolbens ging in ein Supremax-Glasrohr (75 × 1.2 cm) über, welches in einem 60 cm langen, auf 400—450° erhitzten elektrischen Ofen lag. Als Füllmaterial dienten Quarzsand, Korund oder Aluminiumoxid mit einem Überzug von Wismut-Molybdän-Kieselsäure-Katalysator[36]. Das Reaktionsprodukt schied sich am hinteren Ende

[35] Die Aufnahme mit einem Beckmann-IR-12-Spektrophotometer im Institut für Organische Chemie, Univ. Erlangen-Nürnberg, verdanken wir Herrn Univ.-Doz. Dr. *H. Hofmann*.

[36] Österreichische Stickstoffwerke AG (Erf. *H. König*), Österr.-Pat. 235264 v. 25. 8. 1964 [C. A. **61**, 11899 (1964)].

des Glasrohres außerhalb des Ofens ab. Darin ließ sich IR-spektroskopisch die C≡N-Gruppe nachweisen. Dünnschichtchromatographisch war wenig Dinitril **10e** zu erkennen. Daneben trat ein größerer fluoreszierender Fleck auf, der einen höheren R_F-Wert als **10e** besaß und nach dem Besprühen mit 0.04proz. wäßr. Natrium-fluorescein-Lösung gelb fluoreszierte (Mononitril). Im Blindversuch (ohne Reaktionsgas und ohne Katalysator) wurde sichergestellt, daß **10a** und **10e** das Rohr von 400—450° ohne nennenswerte Zersetzung passierten.

Als **10f** (nachstehend) eingesetzt wurde, ließ sich dünnschichtchromatographisch **10k** ($R_F \approx 0.2$) gut nachweisen.

6-Methyl-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen (**10f**). — a) *Aus* **9b**: In einem Dreihalskolben wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 40 g (0.3 Mol) wasserfreies, pulverförmiges *Aluminiumchlorid* mit 300 ccm Chlorbenzol (über wasserfreiem $CaCl_2$ getrocknet) versetzt. Zur Suspension kam unter Rühren die Lösung von 38.4 g (0.12 Mol) **9b** (S. 33) in 0.4 g getrocknetem Chlorbenzol; dann wurde 2 Stdn. bei 70—75° (Innentemperatur) gehalten. Nach dem Abkühlen auf 50° rührte man eine Lösung von 150 ccm konz. Salzsäure in 400 ccm Wasser ein. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde abgenutscht und so lange mit Wasser gewaschen, bis der Ablauf nicht mehr sauer reagierte. Das Filtrat trennte sich in zwei Schichten. Die untere, chlorbenzol. Phase wurde i. Vak. (Rotationsverdampfer) auf etwa 50 ccm eingeengt. Das hierbei ausfallende Reaktionsprodukt wurde ebenfalls abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Präparate (22.5 g, lufttrocken) gaben nach Umlösen aus 600 ccm Benzol 17 g (47%) schwach grünstichiges Kristallisat vom Schmp. 261—263°. Reines **10f** schmolz bei 265—267° (2mal aus Benzol). — *DC:* $R_F \approx 0.9$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_{11}BrS$ (303.2) Ber. C 59.41 H 3.66 Gef. C 59.75 H 3.68

b) *Aus* **15b**: Ein 2 Stdn. bei 85° gehaltener Ansatz von 8 g (60 mMol) $AlCl_3$, 175 ccm Chlorbenzol und 9.6 g (30 mMol) **15b** lieferte, nach viermaligem Umlösen des Reaktionsproduktes aus je 200 ccm n-Butanol, 5 g (55%) **10f** vom Schmp. 265—267° [Mischprobe mit dem nach a) hergestellten Präparat].

6-Formyl-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen (**10h**). — Die Suspension des fein verriebenen Gemischs von 18 g (60 mMol) **10f** und 15 g (84 mMol) *N-Brom-succinimid* in 750 ccm CCl_4 wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Zu Beginn des Siedens und 10 Min. später wurde mit je 1 g *Dibenzoylperoxid* versetzt. Das heiße Gemisch hat man in einer auf 60° vorgewärmten Nutsche abgesaugt. Beim Stehenlassen des Filtrats (zuletzt im Kühlschrank) schieden sich 21 g Reaktionsprodukt (Schmp. 164—170°) ab, das aus der 35fachen Menge CCl_4 umgelöst wurde. Ausbeute 18 g (79%) schwach gelbes, krist. *6-Brommethyl-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen* (**10g**) vom Schmp. 180—184°. *DC:* $R_F \approx 0.5-0.7$ (blau fluoreszierend), einwandfrei unterscheidbar vom Ausgangsmaterial **10f** ($R_F \approx 0.9$).

20 g (52 mMol) so dargestelltes **10g** gab man zu einer warm hergestellten Lösung von 10 g (71 mMol) *Hexamethylentetramin* in 400 ccm Chloroform und kochte 30 Min. unter Rückfluß. Der nach dem Abdampfen i. Vak. erhaltene Rückstand wurde, in 250 ccm 65proz. Essigsäure suspendiert, 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die klar gewordene Lösung blieb nach Versetzen mit 700 ccm Wasser 12 Stdn. stehen. Der abgenutschte, mit Wasser gewaschene und bei 90° getrocknete Niederschlag wog 15.5 g und schmolz bei 174—178°. Eine aus der

25fachen Menge Eisessig zweimal umgelöste Probe ergab gelbliche, glänzende Kristalle von **10h** mit dem Schmp. 176–177°. *DC:* $R_F \approx 0.6$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_9BrOS$ (317.2) Ber. C 56.80 H 2.86 Gef. C 57.48 H 3.00

6-Cyan-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen (**10k**). – Die siedende Mischung von 100 ccm *Pyridin*, 200 ccm Äthanol und 16 g (50 mMol) getrocknetem **10h** (voranstehend) wurde nach Zusatz von 15 g (210 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* 80 Min. unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Abkühlen (zuletzt im Kühlschrank) auskristallisierte, gelbliche *Oxim* **10i** wog nach dem Trocknen bei 90° 16 g (95%) und schmolz bei 230–234°. *DC:* $R_F \approx 0.2$ (blau fluoreszierend).

16 g (48 mMol) **10i** wurden in 400 ccm *Acetanhydrid* 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wurde allmählich in 1.5 *l* Wasser eingerührt. Das ausgeschiedene, mit Wasser gewaschene und bei 90° getrocknete Rohprodukt (14 g) schmolz bei 176–182°. Eine aus der 15fachen Menge Eisessig umgelöste Probe ergab farbloses, krist. **10k** vom Schmp. 181–183°. *DC:* $R_F \approx 0.75$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_8BrNS$ (314.2) Ber. C 57.35 H 2.57 Gef. C 57.35 H 2.69

6-Methyl-2-phenyl-thionaphthen (**10l**). – Ein 2 Stdn. bei 80–85° gehaltener Ansatz von 15.8 g (120 mMol) $AlCl_3$, 180 ccm Chlorbenzol und 14 g (60 mMol) *[3-Methyl-phenyl]-phenacyl-sulfid* (**9d**) lieferte 9 g (65%) aus Eisessig kristallisiertes **10l** vom Schmp. 184–186°. *DC:* $R_F \approx 0.9$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_{12}S$ (224.3) Ber. C 80.31 H 5.39 Gef. C 79.69 H 5.38

6-Brom-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen (**10m**). – Zur Suspension von 6 g (45 mMol) $AlCl_3$ in 50 ccm Chlorbenzol gab man unter Rühren eine Lösung von 3.9 g (10 mMol) *[3-Brom-phenyl]-[4'-brom-phenacyl]-sulfid* (**9c**) in 30 ccm Chlorbenzol. Dann wurde 5.5 Stdn. bei genau 55° (Innentemperatur) gehalten. Danach rührte man in 20 ccm konz. Salzsäure + 100 ccm Wasser ein. Die untere, chlorbenzol. Schicht wurde i. Vak. eingedampft (Rotationsverdampfer) und dem Rückstand mit 100 ccm heißem Methanol nicht-umgesetztes **9c** (2 g) entzogen. Den nach Absaugen erhaltenen Filterkuchen löste man aus 25 ccm Eisessig + wenig Kohle um. Ausbeute 0.65 g (36%) **10m** als farblose, glitzernde Kriställchen vom Schmp. 215 bis 217°. *DC* (Fließmittel Benzol/Cyclohexan = 1:1): $R_F \approx 0.9$ (schwach blau fluoreszierend).

$C_{14}H_{18}Br_2S$ (368.1) Ber. Br 43.4 Gef. Br 42.8

2-[4'-Brom-phenyl]-thionaphthen (**10n**). – a) *Aus* **9c**: Ein 5 Stdn. bei 60° gehaltener Ansatz von 4 g (30 mMol) $AlCl_3$, 80 ccm Chlorbenzol und 3.9 g (10 mMol) **9c** (S. 34) lieferte nach dem Umlösen des Reaktionsproduktes aus Eisessig **10n** vom Schmp. 211–213° [Mischprobe mit dem nach b) erhaltenen Präparat]. *DC:* $R_F \approx 0.95$ (blau fluoreszierend).

$C_{14}H_9BrS$ (289.2) Ber. Br 27.63 Gef. Br 27.00

b) *Aus* **9e**: Ein 1 Stde. bei 100° gehaltener Ansatz von 15 g (114 mMol) $AlCl_3$, 200 ccm Chlorbenzol und 9 g (30 mMol) **9e** (S. 34) lieferte nach dem Umlösen des Reaktionsproduktes aus Eisessig mit etwas Kohle 4.2 g (54%) Rohprodukt vom Schmp. 209–212°. Eine Probe, erneut aus Eisessig umgelöst und in benzol. Lösung an Al_2O_3 chromatographiert, ergab reines **10n** vom Schmp. 212–213°.

$C_{14}H_9BrS$ (289.2) Ber. C 58.14 H 3.13 Gef. C 58.12 H 2.93

c) *Aus* **15c**: Ein 75 Min. bei 90° gehaltener Ansatz von 5 g (38 mMol) $AlCl_3$, 90 ccm Chlorbenzol und 5.8 g (16 mMol) *[4-Brom-phenyl]-[4'-brom-phenacyl]-sulfid* (**15c**, Tab. 2) lieferte 2.3 g Reaktionsprodukt (Schmp. 206—212°), das 2mal aus 50 ccm Eisessig umgelöst wurde; Schmp. 210—212° [Mischprobe mit dem nach b) erhaltenen **10n**].

6-Methyl-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen (**12a**). — Ein 2 Stdn. bei 80—90° gehaltener Ansatz von 53.3 g (0.4 Mol) $AlCl_3$, 1.2 *l* Chlorbenzol und 64.2 g (0.2 Mol) *[3-Methyl-phenyl]-[3-brom-phenacyl]-sulfid* (**11**, Tab. 2) lieferte, nach dem Umlösen des Reaktionsproduktes aus 700 ccm Eisessig, 28 g (46%) rohes **12a** (Schmp. 152—154°). Die farblose reine Substanz zeigte den Schmp. 157—159° (2mal aus Eisessig).

$C_{15}H_{11}BrS$ (303.2) Ber. C 59.41 H 3.65 Gef. C 59.26 H 3.91

6-Cyan-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen (**12e**). — Nach der bei **10h** (S. 36) beschriebenen Verfahrensweise lieferte ein 17 Min. lang gekochter Ansatz von 30.3 g (0.1 Mol) **12a** (voranstehend) 24 g (0.135 Mol) *N-Brom-succinimid* und 2 g *Dibenzoylperoxid* in 300 ccm CCl_4 26 g bei 126—134° schmelzendes Rohprodukt von *6-Brommethyl-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen* (**12b**).

Ein 20 Min. lang gekochter Ansatz von 40 g (0.29 Mol) *Hexamethylentetramin* und 38.2 g (0.1 Mol) *Rohprodukt von* **12b** in 650 ccm Chloroform lieferte 50 g Rückstand, der nach 2stdg. Kochen in 150 ccm 65proz. Essigsäure einen Niederschlag von *6-Formyl-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen* (**12c**) ergab. Rohausbeute 25.4 g (80%); Schmp. 203—220°. *DC* (Besprühen mit konz. Schwefelsäure): $R_F \approx 0.7$ (gelb).

Der 5 Stdn. lang gekochte Ansatz von 35 g (0.11 Mol) *Rohprodukt von* **12c** in 300 ccm *Pyridin* + 700 ccm Äthanol und 60 g (0.87 Mol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* ergab das *Oxim* **12d**. Rohausbeute 23 g (63%); Schmp. 194—197°.

Ein 5 Stdn. lang gekochter Ansatz von 30 g (90 mMol) *Rohprodukt von* **12d** in 500 ccm *Acetanhydrid* führte zu 26 g (91%) **12e**; Schmp. 157—159° (2mal aus Eisessig). *DC:* $R_F \approx 0.6$ (blau fluoreszierend; mit 0.04proz. Natrium-fluorescein-Lösung gelb fluoreszierend).

$C_{15}H_8BrNS$ (314.2) Ber. C 57.35 H 2.57 Gef. C 57.39 H 2.35

6-Cyan-2-[3'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**12f**). — Nach der bei **10e** unter b) beschriebenen Verfahrensweise lieferte ein Ansatz von 10 g (32 mMol) *Rohprodukt von* **12e** und 10 g (110 mMol) *Kupfer(I)-cyanid* in 30 ccm Chinolin nach 1stdg. Kochen eine braune Masse. Die daraus mit 100 ccm siedendem Toluol erhaltene Lösung wurde bei 90° *chromatographiert*. Das eingedampfte Eluat ergab 2.5 g farbloses **12f** (Schmp. 215—217°). Eine aus viel Äthanol umgelöste Probe ergab reines **12f** vom Schmp. 216—218°. *DC:* $R_F \approx 0.45$ (blau fluoreszierend; nach Besprühen mit 0.04proz. Natrium-fluorescein-Lösung gelbe Fluoreszenz). — *IR-Spektrum* (KBr)[35]: 2230 cm^{-1} (C≡N).

$C_{16}H_8N_2S$ (260.3) Ber. C 73.83 H 3.10 Gef. C 74.09 H 3.08

5-Methyl-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen (**14a**). — Ein 2 Stdn. bei 95° gehaltener Ansatz von 48 g (0.36 Mol) $AlCl_3$, 1.2 *l* Chlorbenzol und 80 g (0.25 Mol) *[4-Methyl-phenyl]-[3'-brom-phenacyl]-sulfid* (**13**; Tab. 2) lieferte nach dem Auskochen des Reaktionsproduktes mit 225 ccm Eisessig 29 g kristallisiertes **14a** vom Schmp. 115—118°. Umlösen einer Probe aus

der 8fachen Menge Eisessig ergab farbloses **14a** vom Schmp. 118–120°. *DC:* $R_F \approx 0.8$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_{11}BrS$ (303.2) Ber. C 59.41 H 3.66 Gef. C 59.41 H 3.48

5-Cyan-2-[3'-brom-phenyl]-thionaphthen (**14e**). – Nach der bei **10h** beschriebenen Verfahrensweise lieferte ein 30 Min. lang gekochter Ansatz von 18 g (60 mMol) **14a**, 13.5 g (75 mMol) *N-Brom-succinimid* und 2 g *Dibenzoylperoxid* in 800 ccm CCl_4 16 g (69%) Rohprodukt von **14b** (Schmelzbereich 113–125°).

Ein 20 Min. lang gekochter Ansatz von 20 g (140 mMol) *Hexamethylentetramin* und 20 g (52 mMol) *Rohprodukt von* **14b** in 300 ccm Chloroform lieferte 24 g Rückstand, der nach 2stdg. Kochen in 60 ccm 65proz. Essigsäure einen Niederschlag von 7 g Rohprodukt von **14c** gab (Schmelzbereich 95–112°). *DC:* $R_F \approx 0.7$ (blau fluoreszierend).

Ein 5 Stdn. lang gekochter Ansatz von 14 g (44 mMol) *Rohprodukt von* **14c** in 120 ccm *Pyridin* und 400 ccm Äthanol mit 40 g (580 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* ergab 9 g bei 170–174° schmelzendes Rohprodukt von **14d**.

Ein 5 Stdn. lang gekochter Ansatz von 30 g (90 mMol) *Rohprodukt von* **14d** in 250 ccm *Acetanhydrid* führte zu 13 g Rohprodukt von **14e**. Farblose Kriställchen vom Schmp. 165 bis 166° (aus Eisessig). *DC:* $R_F \approx 0.75$ (blau fluoreszierend).

$C_{15}H_8BrNS$ (314.2) Ber. C 57.35 H 2.57 Gef. C 57.28 H 2.51

5-Cyan-2-[3'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**14f**). – Nach der bei **10e** unter b) beschriebenen Verfahrensweise lieferte ein Ansatz von 10 g (32 mMol) *Rohprodukt von* **14e** und 10 g (110 mMol) *Kupfer(I)-cyanid* in 30 ccm Chinolin eine braune Masse. Die bei deren Kochen mit 100 ccm Toluol erhaltene Lösung wurde bei 80° chromatographiert. Das eingedampfte Eluat ergab 2.8 g farbloses Produkt von **14f**; Schmp. 190–191° (aus Eisessig). *DC:* $R_F \approx 0.4$ (blau fluoreszierend). – *IR-Spektrum* (KBr)[35]: 2230 cm^{-1} (C≡N).

$C_{16}H_8N_2S$ (260.3) Ber. C 73.83 H 3.10 Gef. C 73.36 H 3.28

5-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen (**19d**). – 1) *5-Amino-2-[4'-amino-phenyl]-thionaphthen* (**19b**). – Zu der unter Rühren und Erwärmen (Wasserbad) bereiteten klaren Lösung von 56 g (0.3 Mol) *2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd* (**16**) in 800 ccm Äthanol gab man nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur eine Lösung von 32 g (0.38 Mol) $NaHCO_3$ in 200 ccm Wasser. Anschließend setzte man 61.2 g (0.37 Mol) frisch bereitetes *4-Nitro-benzyl-mercaptan*[37] (**17**) in Portionen von 2–3 g zu und rührte 1 Stde. bei 60° (Wasserbad). Der nach dem Erkalten abgenutschte Niederschlag wurde mit 50 ccm Methanol gewaschen, auf der Nutsche 2mal mit je 100 ccm Wasser verrührt, wiederum mit 50 ccm Methanol gewaschen und bei 90° getrocknet. Ausbeute 95 g hellbrauner *5-Nitro-2-[4'-nitro-benzyl-mercapto]-benzaldehyd* (**18**) vom Schmp. 140–155° (nach Sintern ab 125°). *DC* (Fließmittel Benzol/Eisessig = 10:1; Besprühen mit der Lösung von 0.1 g 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazin in 100 ccm Methanol + 1 ccm konz. Salzsäure): $R_F \approx 0.65$ (gelb; **18**), ≈ 0.85 (schwach, gelb fluoreszierend; **19a**).

Zur Suspension von 31.8 g (0.1 Mol) **18** in 740 ccm Methanol ließ man unter Rühren bei ca. 100° (Wasserbad) innerhalb 2 Stdn. eine Lösung von 2.3 g (0.1 g-At.) *Natrium* in 120 ccm *Methanol* tropfen, rührte noch 0.5 Stdn. bei gleicher Temperatur und ließ auf Raum-

[37] *T. S. Price* und *D. F. Twiss*, J. chem. Soc. [London] **95**, 1725 (1909).

temperatur abkühlen. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde abgenutscht, der gelbe Niederschlag mit Wasser alkalifrei gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute 26.1 g *5-Nitro-2-[4'-nitro-phenyl]-thionaphthen* (**19a**), das nach Umlösen aus Eisessig mit wenig Kohle den Schmp. 245–246° zeigte. *DC* (mit Benzol/Eisessig = 10:1): $R_F \approx 0.85$ (gelb fluoreszierend; nach Besprühen mit 0.04proz. Natrium-fluorescein-Lösung dunkel).

Zur Suspension von 10 g (33 mMol) **19a** in 200 ccm Eisessig gab man eine Lösung von 50 g (222 mMol) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ in 200 ccm konz. Salzsäure und ließ 20 Min. unter Rückfluß kochen. Nach dem Erkalten wurde das graubraune *Hexachlorostannat* abgenutscht, mit wenig Eisessig gewaschen und in 200 ccm Wasser suspendiert. Nach Erwärmen auf 40–60° goß man dazu eine Lösung von 100 g (417 mMol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 200 ccm Wasser + 100 ccm konz. Ammoniak und ließ 20 Min. bei 40–60° weiterrühren. Das abgenutschte, mit Wasser gewaschene hellgelbe Rohprodukt von **19b** wurde i. Vak. über P_4O_{10} bei Raumtemperatur getrocknet (8 g). *DC* (Fließmittel Chloroform/Aceton = 8:2): $R_F \approx 0.5$ (blau fluoreszierend). Nach Umlösen aus Äthanol (mit Kohle) lag ein farbloses Kristallisat vom Schmp. 210–213° vor, das sich an der Luft bald braun färbte. Einleiten von *HCl-Gas* in die mit siedendem Äthanol bereitete Lösung der Substanz ergab beim Abkühlen **19b**-*dihydrochlorid* als hellgraue Kriställchen, die sich ab 250° zersetzten.

$C_{14}H_{14}Cl_2NS_2$ (313.3) Ber. Cl 22.6 Gef. Cl 22.7

Diacetat: Erhalten aus der Base **19b** durch Kochen in *Acetanhydrid* und Umlösen aus 50proz. Essigsäure sowie aus n-Butanol; Schmp. 297–298°. *DC* (Fließmittel Chloroform/Aceton = 8:2): $R_F \approx 0.3$ (blauviolett fluoreszierend).

2) *5-Brom-2-[4'-brom-phenyl]-thionaphthen* (**19c**). – Zu einer Lösung von 22 g (83 mMol) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ und 18.5 g (130 mMol) $NaBr \cdot 2H_2O$ in 72 ccm dest. Wasser gibt man die Lösung von 11.2 g (44 mMol) $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$ in 19 ccm Wasser. Nach dem Abkühlen dekantiert man die überstehende Lösung und wiederholt das Dekantieren 4mal nach jeweiliger Zugabe von etwa 150 ccm Wasser. Der Niederschlag wird in 95 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* gelöst. Die so erhaltene luftempfindliche Lösung von *Kupfer(I)-bromid* muß jeweils frisch bereitet und im Eisbad auf 0° abgekühlt werden.

Die Suspension von 8 g (33 mMol) *Rohprodukt von* **19b** und 36 ccm siedender 48proz. *Bromwasserstoffsäure* wurde nach Zusatz von 40 ccm Wasser in Eis/NaCl (Bad) unter Rühren mit einem Magnetrührer auf 0° abgekühlt. Dann wurde innerhalb 45 Min. die Lösung von 4.65 g (67 mMol) *Natriumnitrit* in 27 ccm Wasser zugetropft, wobei die Temperatur zwischen 0 und 3° gehalten wurde. Man ließ 5 Min. weiterrühren, fügte 500 mg Harnstoff hinzu und rührte noch 10 Min. Diese Diazoniumsalz-Lösung wurde während 10 Min. portionsweise in die auf 0° abgekühlte Lösung von *Kupfer(I)-bromid* gegossen und das Gemisch noch 10 Min. unter Rühren bei ca. 100° (Wasserbad) gehalten. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wurde abgesaugt (Hartfilter Düren Nr. 637). (Bei der Destillation des Filtrates lieferte die bei 126–130° übergehende Fraktion Bromwasserstoffsäure zurück.) Der mit Wasser gewaschene gelblichbraune Filterkuchen wurde bei 80° getrocknet (Ausbeute bis 11 g). – 20 g dieser Substanz wurden mit 3 g Kohle in 300 ccm Chlorbenzol 15 Min. gekocht, bevor man die heiße Suspension wie oben abnutschte. Das rotbraune Filtrat wurde i. Vak. auf 10–20 ccm eingeengt (Rotationsverdampfer), der Rückstand in 50 ccm Methanol suspendiert, abgesaugt, mit 20 ccm Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 12–16 g (60–78%) gelbliches

19c, das nach zweimaligem Umlösen aus der 40fachen Menge Eisessig farblos anfiel; Schmp. 182–183°. *DC:* $R_F \approx 0.9$ (blau fluoreszierend).

$C_{14}H_8Br_2S$ (368.1) Ber. Br 43.42 Gef. Br. 42.90

3) *Überführen von* **19c** *in* **19d**: Nach der bei **10e** unter b) beschriebenen Verfahrensweise lieferte ein Ansatz von 20 g (54 mMol) **19c** bei 20 min. Kochen mit 30 g (336 mMol) *Kupfer(I)-cyanid* in 50 ccm *Chinolin* eine braune Lösung, die noch heiß in 1.5 *l* 20proz. Salzsäure von etwa 50° eingerührt wurde. Jeweils 10 g des mit Wasser gewaschenen und dann getrockneten Niederschlags kochte man mit 3 g Aktivkohle in 400 ccm Chlorbenzol und nutschte ab. Das Filtrat wurde auf etwa 50 ccm i. Vak. eingeengt (Rotationsverdampfer), das ausgeschiedene gelbliche **19d** abgenutscht, mit 20 ccm Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute 9 g (64%); Schmp. 257–258° (2mal aus viel Eisessig). *DC:* $R_F \approx 0.4$ (blau fluoreszierend; nach Besprühen mit 0.04proz. wäßr. Natrium-fluorescein-Lösung kräftig gelbe Fluoreszenz). – *IR-Spektrum* (KBr)[35]: 2230 cm^{-1} (C≡N).

$C_{16}H_8N_2S$ (260.3) Ber. C 73.83 H 3.10 Gef. C 73.84 H 3.20

6-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid (**20a**). – In die siedende Suspension von 7 g (27 mMol) **10e** in 500 ccm Eisessig ließ man rasch 50 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid* tropfen und anschließend noch 10 Min. sieden. Aus der klaren Lösung schieden sich beim Erkalten gelbe Nadeln ab, die so lange mit Wasser gewaschen wurden, bis der Geruch nach Peressigsäure verschwunden war. Man erhielt 5.6 g (71%) trockenes **20a** vom Schmp. 314 bis 319°. *DC* (Fließmittel Chloroform/Aceton = 9:1): $R_F \approx 0.7$ (hellblau fluoreszierend).

$C_{16}H_8N_2O_2S$ (292.3) Ber. C 65.74 H 2.76 Gef. C 65.83 H 3.08

6-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-2.3-dihydro-thionaphthen-1.1-dioxid (**21a**). – Nach der bei **23a** beschriebenen Verfahrensweise lieferte die Hydrierung von 10 g **20a** in 250 ccm Dimethylformamid mit 3 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$[38] 6 g **21a** vom Schmp. 208–215° (nach Sintern ab 200°).

5-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid (**22a**). – In einem 1-*l*-Rundkolben (mit Dimroth-Kühler) löste man 6.5 g (25 mMol) **19d** in 600 ccm siedender *Propionsäure*. Durch den Kühler goß man innerhalb 1 Min. 140 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid* (124 mMol) zu und kochte weiter, bis im DC (Fließmittel Benzol/Aceton = 95:5) kein Ausgangsmaterial **19d** ($R_F \approx 0.65$) mehr nachzuweisen war (15 Min.). Im Kühlschrank kristallisierte rohes **22a** aus, das mit Wasser sowie Methanol gewaschen wurde (Ausbeute 6 g). Gelbe Nädelchen vom Schmp. 325–327° (aus sehr viel Aceton). *DC* (Fließmittel Benzol/Aceton = 95:5): $R_F \approx 0.4$ (kräftig blau fluoreszierend).

$C_{16}H_8N_2O_2S$ (292.3) Ber. C 65.75 H 2.76 Gef. C 64.84 H 2.66

5-Cyan-2-[4'-cyan-phenyl]-2.3-dihydro-thionaphthen-1.1-dioxid (**23a**). – Eine unter gelindem Erwärmen aus 2.92 g (10 mMol) **22a** in 150 ccm Dimethylformamid bereitete Lösung wurde nach Zusatz von 2 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$[38] in einer Parr-Apparatur unter 3 at *Wasserstoff* während 3.5 Stdn. bei Raumtemperatur hydriert. Die über eine 3 cm hohe Schicht von neutralem *Aluminiumoxid* abgenutschte Lösung wurde allmählich mit 1.5 *l* Wasser verdünnt. Das nach mehreren Stdn. abgesaugte und getrocknete rohe **23a** (2.7 g) wurde zweimal aus Benzol umgelöst. Schmp. 196–197°; keine UV-Fluoreszenz in benzol. Lösung.

[38] *R. Kuhn* und *H. J. Haas*, Angew. Chem. **67**, 785 (1955).

Herstellung der Diamidine

6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**7**, *X = Cl*). — Im 1-*l*-Rundkolben (Fritten-Einleitungsrohr, $CaCl_2$-Rohr) gab man zu 600 ccm Chloroform, worin 13 g (50 mMol) fein gepulvertes **10e** suspendiert waren, 65 ccm (1.12 Mol) absol. Äthanol und leitete 2.5 Stdn. lang trockenen *Chlorwasserstoff* ein. Die dunkelgrüne Suspension wurde in einer druckfesten Glasflasche bei Raumtemperatur geschüttelt, bis in einer Niederschlagsprobe IR-spektroskopisch keine Nitril-Bande (bei 2230 cm^{-1}) mehr zu erkennen war (7 Tage). Der Niederschlag wurde abgesaugt (Hartfilter Düren Nr. 637), durch 30 min. Rühren (Magnetrührer) in 1 *l* Äther fein suspendiert und abgenutscht. Das grünlich-gelbe Produkt (22.5 g), welches in der Hauptsache aus *6-Äthoxycarbimino-2-[4'-äthoxycarbimino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid* (Schmelzbereich 330—340°, Zers.; nach vorherigem Sintern) bestand, wurde gleich weiterverarbeitet.

650 ccm mit trockenem NH_3-Gas gesättigtes *Methanol* goß man in eine druckfeste Glasflasche, die 67.5 g des frischen, *voranstehenden Dihydrochlorids* enthielt, und ließ verschlossen 1 Woche mechanisch schütteln. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt (Hartfilter Düren Nr. 637), mit 100 ccm 18proz. *Salzsäure* angeteigt, erneut abgenutscht und entweder gleich weiterverarbeitet oder i. Vak. bei Raumtemperatur über P_4O_{10}/NaOH 24 Stdn. lang getrocknet. Ausbeute 54 g (98%) gelbes **7** (*X = Cl*), welches sich beim Erhitzen bis 365° nicht veränderte. *DC* (Fließmittel: Ameisensäure/Ameisensäuremethylester oder Ameisensäure/Methyläthylketon, jeweils 8 : 2): $R_F \approx 0.8$ (kräftig blau fluoreszierend).

Analyse: a) 63.2 mg **7** (*X = Cl*) in etwa 100 ccm 1.6proz. Lösung von *Quecksilber(II)-acetat* in wasserfreiem *Eisessig* verbrauchten 3.31 ccm 0.1 *n* $HClO_4$ (F = 1.02) in wasserfreiem Eisessig (Indikator: 6proz. benzol. Lösung von α-Naphtholbenzein).

b) Die 1 Stde. gekochte Lösung von 90.6 mg Substanz in 50 ccm dest. Wasser + 10 ccm 30proz. *Natronlauge* verbrauchte nach dem Ansäuern mit konz. *Schwefelsäure* bei der potentiometrischen Titration 4.83 ccm 0.1 *n* $AgNO_3$ (F = 1.03).

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$ (367.3) Ber. Äquiv.-Gew. 183.6 Cl 19.3 Gef. Äquiv.-Gew. 187.2 Cl 19.5

Herstellung verschieden löslicher Salze: Von der bei 20° gesättigten wäßr. Lösung des **7**-*dichlorids* [1.55% (g/g)] wurden Proben auf Säulen (30 × 2 cm) mit *Anionenaustauscher III* (Merck) gegossen, die vorher mit den nachstehenden Anionen beladen worden waren. Entstandene leichter lösliche Salze von **7** erschienen vollständig im Durchlauf, während schwerer lösliche sich teilweise auf der Säule ausschieden. Nach abnehmender Löslichkeit geordnet ergab sich folgende Reihe: Gluconat ≫ Lactat > Formiat ≈ Acetat ≈ Chlorid ≈ Propionat > Glykolat ≈ 2-Hydroxy-äthansulfonat ≈ Bromid > Tartrat ≈ Sulfat ≈ Phosphat.

6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dilactat [**7**, $X = CH_3-CH(OH)CO_2$]. — Die aus 200 g *Milchsäure* (DAB 7) und 800 ccm konz. *Ammoniak* unter schwachem Sieden bereitete und danach abgekühlte NH_4-lactat-Lösung wurde auf eine Säule (36 × 5 cm; Glassinterplatte und Hahn) von 200 g neutral gewaschenem *Anionenaustauscher III* (Merck) gegossen und die Säule wieder mit Wasser neutral gewaschen. Durch zwei so bereitete Säulen (gleiche Tropfgeschwindigkeit) wurde die klare, filtrierte Lösung von 54 g **7**-*dichlorid* in 11.5 *l* Wasser (pH = 1; evtl. mit konz. Salzsäure eingestellt) gegeben und jede Säule mit 500 ccm Wasser gewaschen. Es wurden 6—8 Fraktionen (je etwa 200 ccm) i. Vak. (Rotations-

verdampfer) bei höchstens 50–60° eingedampft. Den Rückstand schlämmte man mehrmals in Aceton (insgesamt 400 ccm) auf und nutschte jeweils die hellgelben Chargen ab. Sie wurden fein verrieben und bei 60–70° (Trockenschrank) 1 Stde. getrocknet. Die Titration jeder Probe mit 0.1 *n* $HClO_4$ in Eisessig, wie voranstehend beim 7-dichlorid beschrieben (aber ohne Quecksilberacetat), ergab folgende Werte[39]:

$C_{22}H_{26}N_4O_6S$ (474.6) Ber. Äquiv.-Gew. 237.3 Gef. Äquiv.-Gew. 235–242

Die vereinigten Chargen mit Äquiv-Gewichten von 235–242 lieferten 69.5 g (100%) **7**-*dilactat* vom Schmp. 245–251° (Zers.). Die bei Raumtemperatur gesättigte wäßr. Lösung enthielt 6.5% (g/g).

6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-digluconat (**7**, $X = C_6H_{11}O_7$). – Die Lösung von 50 g (0.112 Mol) *Calciumgluconat*·H_2O in 500 ccm Wasser versetzte man mit einer heißen Lösung von 11 g (0.104 Mol) wasserfreiem *Natriumcarbonat* in 25 ccm Wasser. Die abgekühlte, filtrierte Lösung gab man, nach der beim **7**-dilactat voranstehend beschriebenen Verfahrensweise, auf eine mit 15 g *Anionenaustauscher III* (Merck) beschickte Säule (30 × 2 cm) und danach eine Lösung von 1 g **7**-*dichlorid* in 150 ccm Wasser. Den gelben Eindampfrückstand des Filtrats trocknete man i. Vak. über P_4O_{10} bei 20°. Ausbeute 1.6 g (85%) **7**-*digluconat* vom Schmp. 154–157° (Zers.). Gehalt der bei Raumtemperatur gesättigten wäßr. Lösung: 34% (g/g).

$C_{28}H_{38}N_4O_{14}S$ (686.7) Ber. Äquiv.-Gew. 343.4 Gef. Äquiv.-Gew. 342.5

6-Amidino-2-[3'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**12g**). – Nach der beim **7**-dichlorid beschriebenen Verfahrensweise (S. 42) wurden 15.6 g (60 mMol) **12f** mit 1 *l* Chloroform + 100 ccm absol. Äthanol angesetzt. Es fielen 9.5 g gelbes Produkt vom Zers.-P. 195–200° an.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$ (367.3) Ber. Äquiv.-Gew. 183.6 Gef. Äquiv.-Gew. 190.3

5-Amidino-2-[3'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**14g**). – Darstellung analog dem 7-dichlorid (S. 42) aus 4 g (15 mMol) **14f** mit 100 ccm Chloroform und 20 ccm (0.36 Mol) absol. Äthanol. Ausbeute 3.7 g (65%) fast farbloses **14g** vom Zers.-P. 250–255° (nach Sintern ab 230°).

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$ (367.3)	Ber.	C 52.32	H 4.39	N 15.25	Äquiv.-Gew.	183.6
	Gef.	51.75	4.58	14.96		181.8

5-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**19e**, $X = Cl$). – Nach der beim **7**-dichlorid beschriebenen Verfahrensweise (S. 42) wurden 5.2 g (20 mMol) **19d** mit 600 ccm Chloroform und 25 ccm (430 mMol) absol. Äthanol angesetzt; der abgenutschte Niederschlag wurde 12 Stdn. an der Luft getrocknet (17 g). Zwei derartig bereitete Chargen (34 g) wurden mit 500 ccm *NH_3-gesättigtem Methanol* weiter umgesetzt; den abgenutschten Niederschlag teigte man mit 50 ccm 18proz. *Salzsäure* an. Ausbeute 14.5 g (99%) gelbes,

[39] Gelegentlich beobachtete niedrigere Äquivalentgewichte beruhen auf einem Gehalt an Chlorid (zu hohe Durchlaufgeschwindigkeit oder Erschöpfung des Ionenaustauschers). Höhere Äquivalentgewichte können durch Beimengungen von Säureamid bedingt sein (bei zu hohen Eindampftemperaturen aus den Amidino-Gruppen entstanden); derartige Chargen lassen sich durch 1 stdg. Rühren in der 100–200fachen Menge Aceton reinigen.

feinpulveriges **19e**-*dichlorid*, das bei 360–370° (Zers.) schmolz. *DC* (Fließmittel: Ameisensäure/Ameisensäuremethylester oder Ameisensäure/Methyläthylketon, jeweils 8 : 2): $R_F \approx 0.8$ (kräftig blau fluoreszierend).

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$ (367.3) Ber. C 52.32 H 4.39 N 15.25 Äquiv.-Gew. 183.6
Gef. 51.90 4.46 14.90 (Kjeldahl) 182.9
13.95 (Dumas)

5-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-dilactat [**19e**, $X = CH_3-CH(OH)CO_2$]. – Nach der bei **7**-dilactat beschriebenen Verfahrensweise (S. 42) wurde nur auf *eine* mit 200 g Anionenaustauscher beschickte Säule die Lösung von 14.5 g **19e**-*dichlorid* in 6 *l* Wasser gegeben. – Die vereinigten Chargen mit Äquiv.-Gewichten von 234–242 ergaben 17.2 g (91%) hellgelbes **19e**-*dilactat*, das bei 235–241° unter Zersetzung schmolz. Gehalt der bei Raumtemperatur gesättigten wäßr. Lösung: 31.5% (g/g).

5-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-digluconat (**19e**, $X = C_6H_{11}O_7$). – Nach der beim **7**-digluconat beschriebenen Verfahrensweise (S. 43) wurde 1 g **19e**-*dichlorid* in 200 ccm Wasser umgesetzt. Ausbeute 1.4 g (75%) hellgelbes **19e**-*digluconat* vom Schmp. 130–135° (Zers.); Äquiv.-Gew. 347.3. Die bei Raumtemperatur gesättigte wäßr. Lösung enthielt 60% (g/g).

6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid-dihydrochlorid (**20b**). – Ein nichtgeschüttelter Ansatz von 7 g (24 mMol) **20a**, 1.2 *l* Nitrobenzol und 150 ccm absol. Äthanol ergab nach 1wöchigem Stehenlassen im Kühlschrank einen Niederschlag, der mit 350 ccm *NH_3-gesättigtem absol. Äthanol* 2 Wochen aufbewahrt wurde. Ausbeute 3 g (31%) gelbes **20b**, das bei 340–350° (Zers.) schmolz.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_2S$ (399.3) Ber. N 14.03 Gef. N 12.77

6-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-2.3-dihydro-thionaphthen-1.1-dioxid-dihydochlorid (**21b**). – Die filtrierte Lösung von 8 g (27 mMol) **21a** in 180 ccm Chloroform wurde mit 30 ccm (0.52 Mol) absol. Äthanol versetzt und mit *HCl-Gas* gesättigt. Als nach 10tägigem Stehenlassen kein Reaktionsprodukt ausgefallen war, wurde i. Vak. bei 20° (Rotationsverdampfer) eingedampft. Den Rückstand ließ man in 120 ccm *NH_3-gesättigtem absol. Äthanol* 4 Tage lang schütteln. Den abgetrennten Niederschlag löste man weitgehend in Dioxan/Wasser (1 : 1), filtrierte und fällte mit etwa 2 ccm konz. *Salzsäure*. Der gelbliche Niederschlag wurde mit wenig Dioxan sowie Äther gewaschen, 12 Stdn. an der Luft und anschließend bei 100° (Trokkenschrank) getrocknet. Ausbeute 2.5 g **21b**, das bei 312–324° (Zers.) schmolz und sehr leicht wasserlöslich war. Aus konz. wäßr. Lösungen fällte konz. Salzsäure das **21b** aus.

$C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2S$ (401.3) Ber. Äquiv.-Gew. 200.7 Gef. Äquiv.-Gew. 202.6

5-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid-dihydrochlorid (**22b**). – Nach der beim **7**-dichlorid beschriebenen Verfahrensweise (S. 42) wurden 2.9 g (10 mMol) **22a** mit 550 ccm Chloroform und 20 ccm (360 mMol) absol. Äthanol angesetzt. Der ausgeschiedene, mit Petroläther gewaschene Niederschlag wurde mit 150 ccm *NH_3-gesättigtem absol. Äthanol* weiter umgesetzt. Die resultierende Lösung wurde filtriert und i. Vak. bei höchstens 35° (Wasserbad) eingedampft. Den gelben Rückstand schlämmte man in 50 ccm 2*n* HCl auf, nutschte ab, löste den Niederschlag in 400 ccm kaltem Wasser, rührte ihn in 200 ccm konz.

Salzsäure ein und saugte nach 15 Min. ab. Ausbeute 0.9 g (22%) getrocknetes **22b**, das bei 345–355° (Zers.) schmolz.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_2S$ (399.3) Ber. Äquiv.-Gew. 199.7 Gef. Äquiv.-Gew. 202.8

5-Amidino-2-[4'-amidino-phenyl]-2.3-dihydro-thionaphthen-1.1-dioxid-dihydrochlorid (**23b**). – Nach der beim 7-dichlorid beschriebenen Verfahrensweise (S. 42) wurden 2.94 g (10 mMol) **23a** mit 50 ccm Chloroform und 13 ccm (280 mMol) absol. Äthanol angesetzt. Der ausgeschiedene, mit etwas Äther gewaschene gelbliche Niederschlag (3.6 g) wurde mit 50 ccm *NH_3-gesättigtem absol. Äthanol* weiter umgesetzt. Den entstandenen farblosen Niederschlag ließ man 12 Stdn. an der Luft trocknen (1.3 g), rührte ihn während 2 Stdn. in 200 ccm Aceton und saugte ab. Ausbeute 1.2 g (30%) **23b** vom Schmp. 355–360° (Zers.).

$C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2S$ (401.3) Ber. Äquiv.-Gew. 200.7 Gef. Äquiv.-Gew. 203.0