

säurelösung ausgefällt. Als sich nach Umkristallisieren aus Wasser weder Schmp. noch spezifische Radioaktivität der Pikrate wesentlich geändert hatten, wurden sie bis zur Entfärbung in wäßriger Suspension mit Dowex 2-Carbonat behandelt. Die resultierenden Galegin-Carbonate wurden mit wenig HCl angesäuert und bei Raumtemperatur 30 Min. mit Platinoxid katalytisch hydriert. In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß sich das entstandene Dihydrogalegin besser für die nachfolgende alkalische Hydrolyse eignet als das leicht zu Nebenreaktionen neigende ungesättigte Galegin. Die spezifische Aktivität des Moleküls wurde durch die Hydrierung nicht wesentlich verändert, die Radioautographie der PC zeigte ausschließlich radioaktives Dihydrogalegin.

Inaktives Dihydrogaleginsulfat bildeten wir aus Isoamylaminhydrochlorid und Methylisouroniumsulfat.

Für die alkalischen Hydrolysen wurden genau abgemessene Mengen Dihydrogalegin (stets gegen 100  $\mu$ Mol) mit je 150  $\mu$ Mol inaktivem Dihydrogaleginsulfat verdünnt. Mit carbonatfreier, gesättigter Barytlauge wurde das Dihydrogalegin unter  $\text{CO}_2$ -Ausschluß im Glycerinbad (130°) 3 Std. hydrolysiert, indem das freigesetzte Isopentylamin im Stickstoffstrom über einen absteigenden Kühler kontinuierlich abdestilliert und in *n* HCl aufgenommen, das abdestillierte Wasser laufend aus einem aufgesetzten Trichter mit Druckausgleich ergänzt wurde. Das Destillat haben wir i. Vak. zur Trockne eingeeengt, das Isopentylaminhydrochlorid mit Chloroform extrahiert, nach Verdampfen des Chloroforms in wenig Wasser gelöst, mit einer gesättigten Natriumpikratlösung ausgefällt und bis zur konstanten spezifischen Radioaktivität aus Wasser umkristallisiert. Das aus der Amidin-Gruppe abgespaltene und als Bariumcarbonat vorliegende  $\text{CO}_2$  wurde mit Phosphorsäure freigesetzt und mit Stickstoff in eine carbonatfreie *n* NaOH übertragen, aus der es unter Stickstoff bei 45° mit einer Lösung von 0,5 *n*  $\text{BaCl}_2$  in 0,4 *n*  $\text{NH}_4\text{Cl}^{11)}$  als Bariumcarbonat gefällt, nach Übersichten mit Äther abzentrifugiert und gewaschen wurde. Alle Hydrolysen lieferten gegen 20 mg, die laufend durchgeführten Leerwert-Hydrolysen 3 mg  $\text{BaCO}_3$ .

Alle Radioaktivitätsmessungen erfolgten im Methandurchflußzähler.

<sup>10)</sup> G. Reuter, *Planta medica* 10, 226 (1962).

<sup>11)</sup> G. Boeckh-Behrens, Dissertation Tübingen 1960, S. 45.

Anschrift: Dr. G. Reuter, Halle/Saale, Weinbergweg.

2259. W. Groebel

## Zum Nachbargruppeneffekt des Schwefelatoms

(Eingegangen am 2. April 1963)

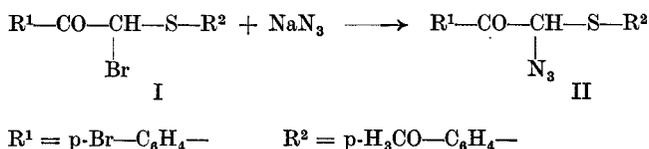
Im Laufe meiner Untersuchungen über  $\omega$ -Brom- $\omega$ -aryl(alkyl)-mercapto-acetophenone<sup>1)</sup> interessierte die Frage, ob das  $\omega$ -Bromatom dieser Verbindungen in einer Reaktion mit Natriumazid gegen den Azidrest ausgetauscht werden kann.

Bedenkt man, daß sich die  $\omega$ -Brom- $\omega$ -aryl(alkyl)-mercaptoacetophenone sowohl als  $\omega$ -Bromacetophenone wie auch als  $\alpha$ -halogenierte Thioäther auffassen lassen, so sollte man einen leichten Ablauf der genannten Reaktion zu sehr stabilen Endprodukten erwarten.  $\alpha$ -Halogen-thioäther bilden nämlich mit Natriumazid in guter Ausbeute  $\alpha$ -Azido-thioäther, die sich i. Vak. destillieren lassen, selbst beim Kochen

<sup>1)</sup> W. Groebel, *Chem. Ber.* 93, 896 (1960).

mit Wasser nicht zersetzt werden und erst beim Erhitzen auf 190° unter Abspaltung von Stickstoff zerfallen<sup>2)</sup>). Ebenso sind auch die leicht aus  $\omega$ -Brom-acyl-ketonen und Natriumazid zugängigen  $\omega$ -Azido-ketone sehr beständig. So spaltet beispielsweise Phenacylazid erst beim Erhitzen auf 200° unter Bildung von 2-Benzoyl-4(5)-phenyl-imidazol Stickstoff ab<sup>3)</sup>.

Entsprechend diesen Erwartungen konnte ich auch bei der Umsetzung von  $\omega$ -Brom- $\omega$ -(4-methoxy-phenylmercapto)-4-bromacetophenon (I) mit Natriumazid in acetonisch-wäßriger Lösung den Ablauf einer Reaktion beobachten, doch enthielt das aus Äthanol umkristallisierte Reaktionsprodukt keinen Stickstoff. Seine Konstitution blieb zunächst unklar. Im IR-Spektrum des Rohproduktes zeigte sich aber einwandfrei eine Azidbande, und es gelang durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Benzin das erwartete  $\omega$ -Azido- $\omega$ -(4-methoxyphenylmercapto)-4-brom-acetophenon (II) in reiner Form zu erhalten.



Ebenso wie aus  $\alpha$ -Halogen-thioäthern und  $\omega$ -Halogen-acetophenonen kann man also auch aus  $\omega$ -Brom- $\omega$ -(4-methoxy-phenylmercapto)-4-brom-acetophenon und Natriumazid die entsprechende  $\omega$ -Azidoverbindung herstellen, die aber im Gegensatz zu den  $\alpha$ -Azido-thioäthern und  $\omega$ -Azido-acetophenonen thermisch instabil ist. Das bei der Untersuchung angefallene stickstofffreie Produkt entsteht offenbar beim Zerfall des Azides.

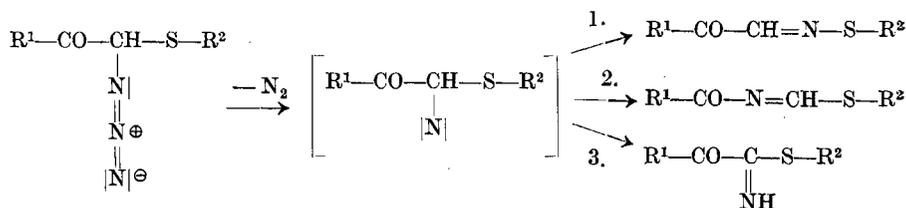
Nimmt man an, daß dieses Azid (II) Stickstoff abspaltet, so kann sich der verbleibende Rest mit einem Elektronensextett am Stickstoffatom — einer Anordnung, die auch beim Curtiusschen Abbau diskutiert wird<sup>4)</sup> — rein formal in mehrfacher Weise stabilisieren:

1. Der Arylmercaptorest kann mitsamt seinem bindenden Elektronenpaar zum Stickstoffatom wandern; dabei würde eine Art Schiffscher Base aus Phenylglyoxal und Sulfenamin entstehen.
2. Der Benzoylrest könnte die Elektronenlücke am Stickstoffatom auffüllen und auf diese Weise ein benzyliertes Imin gebildet werden.
3. Es besteht auch die Möglichkeit, daß das  $\omega$ -Wasserstoffatom als Hydridion zum Stickstoff wandert, und so ein Imin resultiert:

<sup>2)</sup> H. Böhme und D. Morf, Chem. Ber. 90, 446 (1957).

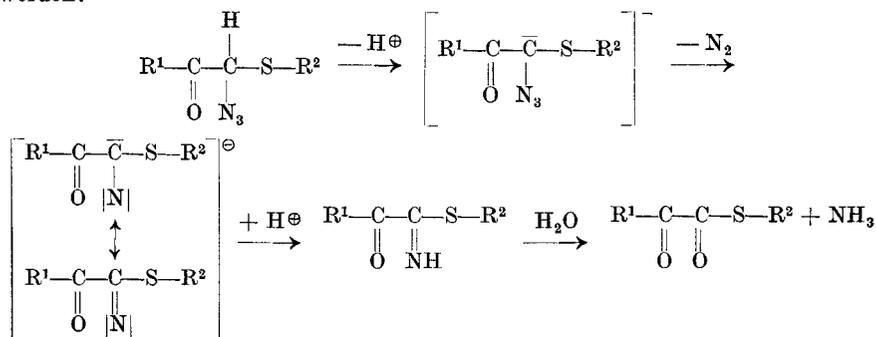
<sup>3)</sup> J. H. Boyer und D. Straw, J. Amer. chem. Soc. 74, 4506 (1952).

<sup>4)</sup> J. Hine, Reaktivität und Mechanismus in der Organischen Chemie, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1960, S. 310.



Alle hier diskutierten Reaktionsprodukte besitzen eine empfindliche C=N-Bindung, die unter dem Einfluß von Wasser leicht gespalten werden kann, so daß in jedem Fall stickstofffreie Endprodukte resultieren sollten. Da die erhaltene Verbindung aber sowohl Schwefel als auch Brom enthält, scheiden die unter 1. und 2. aufgeführten Möglichkeiten der Umlagerung aus, weil ihre Hydrolyseprodukte nur jeweils eines der beiden genannten Atome enthalten. Die unter 3. angenommene direkte Wanderung eines Hydridions erscheint dagegen in Nachbarstellung zu einer elektronenanziehenden Carbonylgruppe ohne vorherige Anlagerung eines Hydroxidions unwahrscheinlich.

Für den Ablauf der Reaktion ergibt sich nun der folgende wichtige Hinweis. Die Umwandlung des  $\omega$ -Azido- $\omega$ -(4-brom-phenylmercapto)-4-brom-acetophenons (II) zu dem unbekanntem Produkt (III) erfolgt, wie ich beobachten konnte, sehr leicht und vollständig unter Entwicklung von Stickstoff, wenn man die Lösung des Azides (II) in Aceton mit einer wäßrigen Lösung von Natriumcarbonat versetzt, d. h. die Zersetzung wird deutlich basisch katalysiert. Es liegt nun nahe anzunehmen, daß sich das  $\omega$ -Wasserstoffatom unter dem Einfluß der Base als Proton abspaltet und, nachdem der verbleibende Rest gasförmigen Stickstoff abgegeben hat, wieder an das dritte Stickstoffatom anlagert. Durch Hydrolyse könnte dann nach der folgenden Gleichung Ammoniak und ein stickstoffreies Endprodukt gebildet werden:

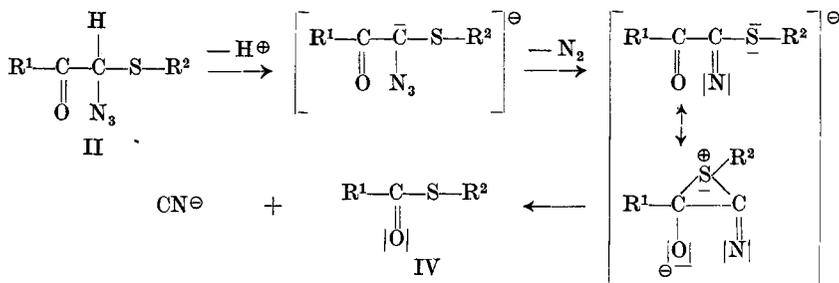


Die Annahme eines solchen Reaktionsablaufes erscheint um so wahrscheinlicher als auch bei anderen  $\omega$ -Azidoketonen basisch katalysierte Zersetzungen beobachtet und mit einem ähnlichen Mechanismus interpretiert worden sind<sup>5)</sup>. Das hier er-

<sup>5)</sup> J. H. Boyer und F. C. Canter, Chem. Reviews 54, 1 (1954).

haltene Reaktionsprodukt III sollte also 4-Brom-phenylthioglycolsäure-S-(4-brom-phenyl)-ester sein.

Im IR-Spektrum von III zeigte sich auch eine Carbonylbande, die einem Thioester zugeordnet werden kann; für eine zweite Carbonylbande aber findet sich kein Anzeichen. Mit diesem Befund stimmt auch überein, daß die Substanz III nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert. Da die Elementaranalyse des Reaktionsproduktes die Summenformel  $C_{14}H_{11}BrOS$  ergab, kann also nicht der Thioester der 4-Brom-phenylthioglycolsäure sondern nur der 4-Brom-phenylthiobenzoessäure-S-(4-methoxyphenyl)-ester (IV) entstanden sein. Durch die Synthese dieses Esters auf anderem Wege, Vergleich der IR-Spektren und die Bestimmung des Mischschmelzpunktes wurde dies bewiesen. Die Umwandlung des Azides II in den Thioester IV unter der Einwirkung der Base läßt sich über die folgenden Gleichungen formulieren:



Die gleichzeitige Abspaltung des Cyanidions und der nucleophile Angriff des Schwefels auf das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe, der zur Ausbildung der neuen Kohlenstoff-Schwefel-Bindung führt, läßt sich leicht erklären, wenn man einen Nachbargruppeneffekt des Schwefels annimmt und zu dessen Verdeutlichung ein cyclisches Sulfoniumion formuliert.

Nachbargruppeneffekte<sup>6)</sup> mit Schwefel als funktionellem Atom sind auch von anderer Seite zur Erklärung ungewöhnlicher Reaktionsabläufe und Geschwindigkeiten herangezogen worden; so unter Annahme eines cyclischen Sulfoniumions bei der überraschend schnell verlaufenden Solvolyse des  $\beta$ -Chloräthylsulfides<sup>7)</sup> und bei der Hydrolyse der cis-2-Chlorcyclopentyl- und -hexyl-arylsulfide, die  $10^5$  bis  $10^6$  mal so schnell Chlor abspalten wie die entsprechenden trans-Verbindungen.

Ein sehr sicherer Beweis für den Nachbargruppeneffekt des Schwefelatomes wurde durch die Untersuchungen von Owen erbracht, der fand, daß bei der milden alkalischen Hydrolyse der O-Acetyl-Derivate einfacher vicinaler Hydroxythiole wie beispielsweise 2-Mercaptoäthanol nicht nur die freien Hydroxythiole selbst, sondern auch die entsprechenden Episulfide gebildet werden, die aus den freien Hydroxythiolen unter den gleichen Bedingungen nicht entstehen<sup>8)</sup>.

<sup>6)</sup> Übersicht: W. Lwowski, *Angew. Chem.* 70, 488 (1958); L. N. Owen, in *Organic Sulfur Compounds*, New York 1961, S. 205.

<sup>7)</sup> H. Böhme und K. Sell, *Chem. Ber.* 81, 123 (1948).

<sup>8)</sup> P. S. Fitt und L. N. Owen, *J. chem. Soc. (London)* 1952, 817.

Erst in jüngster Zeit hat *Gundermann*<sup>9)</sup> den Nachbargruppeneffekt der Thioäthergruppe bei der Addition von Alkenylsulfenylchloriden an Acrylsäure-Derivate diskutiert, bei der neben den nach der Polarität der Reaktionspartner zu erwartenden  $\alpha$ -Alkylmercapto- $\beta$ -chlor-propionsäure-Derivaten auch die isomeren  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -alkylmercapto-Verbindungen gebildet werden.

Ebenso wie  $\omega$ -Brom- $\omega$ -(4-methoxy-phenylmercapto)-4-brom-acetophenon ließen sich die anderen im Versuchsteil aufgeführten  $\omega$ -Brom- $\omega$ -arylmercapto-4-brom-acetophenone und auch  $\omega$ -Brom- $\omega$ -n-dodecylmercapto-4-brom-acetophenon durch die Umsetzung mit Natriumazid und eine basisch katalysierte Zersetzung in die entsprechenden Thiolester umlagern.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Düsseldorf, danke ich sehr herzlich für die Unterstützung meiner Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

#### $\omega$ -Azido- $\omega$ -(4-methoxy-phenylmercapto)-4-brom-acetophenon (II)

4,16 g (0,01 Mol) I wurden in 50 ml Aceton gelöst und unter Rühren zu einer auf  $-5^{\circ}$  abgekühlten, gesättigten Lösung von Natriumazid getropft, die mit 10 ml Aceton versetzt worden war. Die Temperatur wurde dabei unter  $0^{\circ}$  gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Std. weiter gerührt, mit 150 ml Wasser versetzt, die ausgefallene feste Substanz abgesaugt, getrocknet und aus Benzin umkristallisiert. Ausbeute 2,96 g (78,4% d. Th.) Schmp. 66 bis  $67^{\circ}$ . Azidbande bei  $2092\text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ (378,3)	Ber.: C 47,62	H 3,20
	Gef.: C 47,61	H 3,37

#### 4-Brom-thiobenzoessäure-S-(4-methoxy-phenyl)-ester (IV)

1,4 g II wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0,5 g Natriumcarbonat sowie einigen Tropfen Wasser versetzt. Dabei trat eine Gasentwicklung ein. Nach 2 Std. wurden 150 ml Wasser hinzugegeben. Es fiel eine feste Substanz aus, die abgesaugt und getrocknet wurde. Ausbeute 0,69 g (85,5% d. Th.) Schmp.  $130,5\text{--}131,5^{\circ}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$ (323,2)	Ber.: C 52,03	H 3,43	Br 24,73	S 9,92
	Gef.: C 52,12	H 3,44	Br 24,68	S 10,38

Das IR-Spektrum stimmte mit dem aus 4-Brom-benzoylchlorid und 4-Methoxy-thiophenol hergestellten Ester überein. Im Filtrat der Reaktionslösung konnten Cyanidionen durch die Berlinerblau-Reaktion nachgewiesen werden.

#### $\omega$ -Azido- $\omega$ -n-dodecylmercapto-4-brom-acetophenon (V)

7,98 g (0,02 Mol) 4-Brom-phenacyl-n-dodecyl-sulfid wurden mit 0,02 Mol N-Bromsuccinimid in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff 15 Min. gelinde erwärmt. Das Succinimid wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 40 ml Aceton aufgenommen und wie oben beschrieben mit Natriumazidlösung umgesetzt.

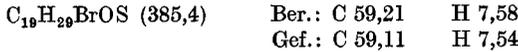
Ausbeute 7,7 g (87,5% d. Th.), Schmp.  $38\text{--}39^{\circ}$  (Äthanol), Azidbande bei  $2088\text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{BrOS}$ (440,5)	Ber.: C 54,53	H 6,87
	Gef.: C 54,62	H 6,86

<sup>9)</sup> K. D. *Gundermann*, Chem. Ber. 87, 325 (1957); Angew. Chem. 74, 391 (1962).

## 4-Brom-thiobenzoessäure-S-n-dodecyl-ester (VI)

4,4 g (0,01 Mol) V wurden entsprechend der für IV gegebenen Vorschrift unter der Einwirkung von Natriumcarbonat umgelagert. Ausbeute 2,14 g (56,5% d. Th.), Schmp. 34,5 bis 35,5°.



Das IR-Spektrum stimmte mit dem aus 4-Brom-benzoylchlorid und n-Dodecylmercaptan gewonnenen Ester überein.

Die folgenden 4-Brom-thiobenzoessäure-ester wurden in einem Zuge aus dem entsprechenden Phenacyl-sulfid hergestellt, indem wie bei V angegeben zunächst mit N-Bromsuccinimid bromiert<sup>1)</sup> und mit Natriumazidlösung umgesetzt wurde. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach 2 Std. mit Natriumcarbonat zersetzt und nach weiteren 2 Std. der Ester durch Wasser ausgefällt.

4-Brom-thiobenzoessäure-S-(4-methyl-phenyl)-ester (VII), Ausbeute 72,5%, Schmp. 123 bis 124°.



4-Brom-thiobenzoessäure-S-(4-Chlor-phenyl)-ester (VIII), Ausbeute 74,5%, Schmp. 145 bis 146°.



Anschrift: Priv.-Doz. Dr. W. Groebel, Wuppertal-Elberfeld, Kronprinzenallee 168.

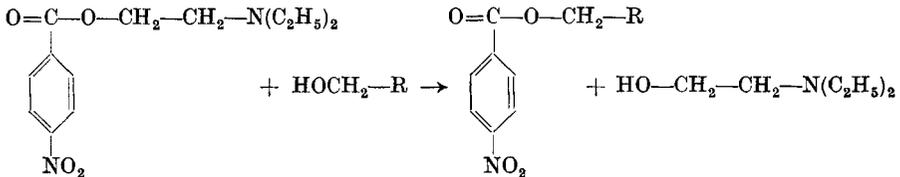
2260. Th. Eckert

## Die Acylierung primärer Alkohole durch basenkatalysierte Alkohololyse des 4-Nitrobenzoessäure-diäthylaminoäthylesters

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt (Main)

(Eingegangen am 19. März 1963)

Primäre Alkohole werden ohne weiteren katalytischen Zusatz durch den 4-Nitrobenzoessäure-diäthylaminoäthylester (im folgenden Esterbase genannt) acyliert:



In der Summengleichung erscheint die Umsetzung als Umesterungsreaktion. Sie dürfte über intermediär gebildete N,N,N-Trialkylcarbonamidium-Verbindungen laufen, die dann alkohololytisch gespalten werden. Klages und Zange<sup>1)</sup>, die solche N,N,N-Trialkyl-carbonamidium-Verbindungen auf völlig anderem Wege synthetisiert haben, berichten auch über deren Acylierungseigenschaften (siehe dazu auch Aktivierungsmechanismus).

<sup>1)</sup> F. Klages und E. Zange, Liebigs Ann. Chem. 607, 35 (1957).