

1225. Josef Klosa, Berlin-Altglienicke

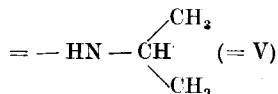
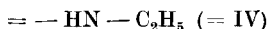
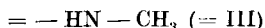
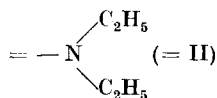
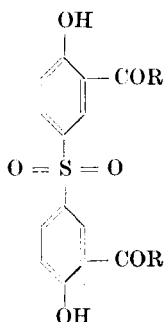
Über einige Derivate des Disalicylosulfons, des Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfons

2. Mitteilung über Synthese tuberkulostatischer Körper

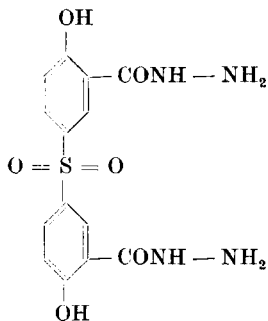
(Eingegangen am 11. Februar 1953)

In einer früheren Arbeit¹⁾ haben wir über die Isolierung von Disalicylosulfid aus *Penicillium notatum*-Kulturen, wenn diesen Salizylsäure zum Nährmedium in bestimmten Konzentrationen zugefügt wurde, berichtet. Das Disalicylosulfid geht durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in das Disalicylosulfon, das Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfon, über. Die letztere Substanz diente uns nun als Ausgangsmaterial zum Aufbau weiterer Substanzen, die von tuberkulostatischem bzw. bakteriostatischem Interesse sein könnten.

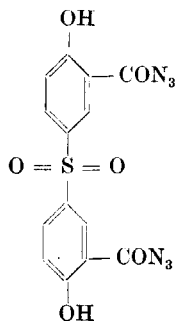
Der Methylester des Disalicylosulfons, das Bis-(3-carbo-methoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon setzt sich mit Ammoniak und Alkylaminen zu den entsprechenden Amiden um (I—V):



Mit Hydrazin setzt sich Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon zu dem entsprechenden Hydrazid (VI) um, das mit Natriumnitrit ein Azid (VII) ergibt:



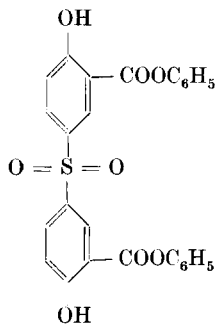
VI



VII

¹⁾ J. Klosa, Z. Naturforsch. 7b, 415—416 (1952).

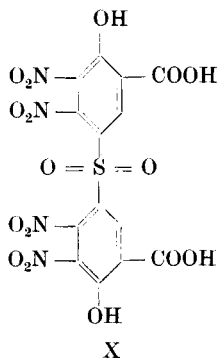
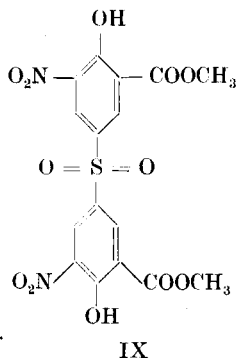
Mit Phenol bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid wird Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfon zum Bis-(carbophenoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon (VIII) verestert:



VIII

Im Gegensatz zum Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfid²⁾ läßt sich das entsprechende Sulfon mit Salpetersäure glatt nitrieren. Auch der entsprechende Methylester des Disalicylsulfons läßt sich nitrieren. Die Analyse ergibt, daß im Falle des Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfons nur zwei Nitrogruppen ins Molekül eintreten, während bei der Säure, dem Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfon, 4 Nitrogruppen eintreten. Wegen der Stabilität der Nitroprodukte ließen sich vorerst keine Abbauprodukte fassen, so daß der Eintritt der Nitrogruppen in den Methylester des Disalicylsulfons zunächst in o-Stellung zu der phenolischen Hydroxylgruppe erklärt wird, denn wäre es anders, daß die Sulfongruppe den Eintritt der Nitrogruppe bevorzugt dirigieren würde, dann müßten auch in den Ester mindestens 4 Nitrogruppen eintreten, und zwar sämtliche Nitrogruppen in o-Stellung zur Sulfongruppe. Das ist aber nicht der Fall, außerdem dirigiert die Sulfongruppe nach den bisherigen Erfahrungen nicht ausschließlich nach der o-Stellung, sondern zu gleichen Teilen auch nach der m- und p-Stellung. Die Zuweisung der eingetretenen 4 Nitrogruppen in die Säure des Disalicylsulfons ergibt sich aus dem Nitrierungsprodukt des zugehörigen Methylesters, demnach würde in die Säure zunächst die Nitrogruppe in o-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe und gleichzeitig in o-Stellung zur eingetretenen Nitrogruppe eine zweite Nitrogruppe eintreten, so daß durch Nitrierung von Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon das Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-5-nitro-phenyl)-sulfon (IX) und aus der entsprechenden Säure das Bis-(3-carboxy-4-oxy-5,6-dinitro-phenyl)-sulfon (X) resultieren würde:

²⁾ N. W. Hirwe, G. V. Jadhav und Y. M. Chakoradeo, J. Amer. chem. Soc. 57, 101 (1935).

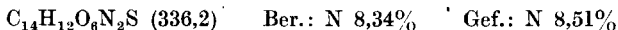


Die Disalicylosulfone sind sehr stabil, sie lassen sich nicht wie die entsprechenden Disalicylosulfide mit verdünnter Salpetersäure oder starken Alkalien in Salicylsäure bzw. Salicylsäurederivate spalten. Mit Halogenen (wie Chlor, Brom, Jod) ergeben sie Halogenderivate, von denen sich allerdings eine große Zahl bildet und deren Stellungseintritt noch nicht genau ermittelt werden konnte. Die Überführung der Disalicylosulfone in die Säurechloride gelang weder mit Phosphor-pentachlorid noch Phosphortrichlorid noch Thionylchlorid, selbst unter engerischen Bedingungen, nicht. Ebenso verliefen alle Versuche negativ, den Methyl-ester des Disalicylosulfons einer *Grignard*-Reaktion zu unterwerfen oder denselben analog der Reaktion nach *H. Pauly* und *K. Lockemann*³⁾ mittels metallischem Natrium zu einem schwefelhaltigen 4-Oxycumarinderivat zu kondensieren.

Beschreibung der Versuche

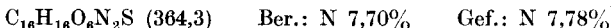
Bis-(3-carbaminoyl-4-oxy-phenyl)-sulfon (I)

1 g Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon wurden mit wäßrigem Ammoniak (23%ig) drei Tage geschüttelt. Es trat Lösung der Kristalle ein. Nach weiterem eintägigem Stehen wurde mit dem 10fachen Volumen Wasser verdünnt. Nach einigen Stunden schieden sich schöne weiße Kristalle ab. Schmp. 245° C aus Alkohol:

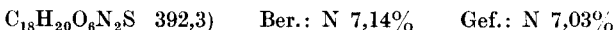


Analogue dargestellt wurden:

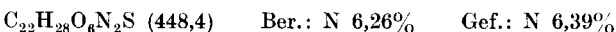
aus Monomethylamin das Bis-(3-monomethylcarbaminoyl-4-oxy-phenyl)-sulfon (III) vom Schmp. 257° C aus Alkohol:



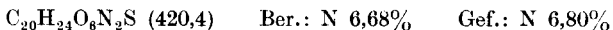
aus Monoäthylamin das Bis-(3-monoäthylcarbaminoyl-4-oxy-phenyl)-sulfon (IV) vom Schmp. 249/251° C aus Alkohol:



aus Diäthylamin das Bis-(3-diäthylcarbaminoyl-4-oxy-phenyl)-sulfon (II) vom Schmp. 178° C aus Alkohol:



aus Isopropylamin das Bis-(3-isopropylcarbaminoyl-4-oxy-phenyl)-sulfon (V) aus Alkohol und Wasser Schmp. 258/260° C;



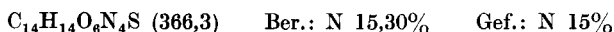
³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 31 (1915).

Mit Dimethylamin wurden nur schmierige Produkte erhalten, die nicht weiter untersucht worden sind.

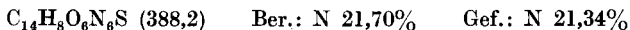
Disalicylosulfonhydrazid (VI) (Bis-(3-carboxyhydrazid-4-oxy-phenyl)-sulfon

3 g Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon wurden in 30 ccm Methanol gelöst, teils suspendiert. In diese Lösung wurden 8 ccm Hydrazinhydrat (80%ig) eingetragen. Es trat eine sofortige Lösung ein, und das Reaktionsgut färbte sich braun. Hierauf wurde noch 10 Min. auf dem Dampfbade auf 35–40° C erwärmt und zwei Stunden das Ganze bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen. Es wurde mit dem 20fachen Volumen Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat genau auf 6,5–7 eingestellt. Das Hydrazid fiel zunächst in amorphen Flocken aus, die nach längerem Stehen schön kristallin wurden. Schmp. 173° C aus wäbrigem Alkohol.

Das Hydrazid ist löslich in Wasser, schwer löslich in absol. Alkohol, aus 80%igem Alkohol läßt es sich umkristallisieren. Es ist sowohl in Säuren wie Alkalien gut löslich, in Benzol und solchen organischen Lösungsmitteln, die nicht mit Wasser mischbar sind, ist es schwer löslich bis unlöslich.



Azid (VII): 0,6 g VI wurden in 7 ccm Wasser gelöst, teils suspendiert. Es wurde auf 0–5° C abgekühlt und bei dieser Temperatur eine 10%ige Natriumnitrit-Lösung tropfenweise zugesetzt. Es fiel sofort ein Niederschlag aus. Die Natriumnitritzugabe wurde so lange fortgesetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Schmp. 107–109° C. Aus wenig Alkohol in der Kälte rasch umkristallisiert Schmp. 111° C unter starker Verpuffung.

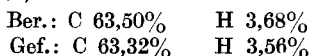


Durch Kochen mit Benzaldehyd in Alkohol ließ sich VI in das zugehörige Benzaldehydazid überführen: 0,4 g VI wurden mit 0,6 g Benzaldehyd in Alkohol gekocht. Es wurde heiß filtriert und stehengelassen. Nach einigen Stunden schieden sich grauweiße Kristalle aus. Schmp. 285° C, aus Alkohol 290° C unter Zersetzung. Mit Glukose wurden teils körnige, teils schmierige, schwer zu reinigende Produkte erhalten. Azetylierungsversuche mit Essigsäureanhydrid führten zu rosafarbenen amorphen Produkten, auf deren Weiteruntersuchung vorläufig verzichtet wurde.

Bis-(3-carbophenoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon (VIII)

1 g Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfon wurden in 5 g Phenol bei 130–150° C gelöst. In diese Lösung wurden innerhalb einer Stunde 2,5 g Phosphoroxchlorid tropfenweise zugesetzt und noch 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Es entstand ein viskoses Produkt, das nach dem vollständigen Abkühlen mit wenig Eisessig aufgenommen wurde. Nach einigen Stunden kristallisierten hieraus drusenartige Kristalle. Schmp. 207–213° C, aus Benzol Schmp. 217° C. Ausbeute 0,4 g.

Der Ester ist unlöslich in Äther, schwer löslich in Benzol, mäßig löslich in Eisessig, schwer löslich in Alkohol und unlöslich in Wasser.



Mit Essigsäureanhydrid ergab VIII durch Erwärmen auf 70° C ein Azetylierungsprodukt vom Schmp. 164° C aus Alkohol.

Bis-(3-carbomethoxy-4-oxy-5-nitro-phenyl)-sulfon (IX)

2 g (Bis-3-carbomethoxy-4-oxy-phenyl)-sulfon wurden unter Kühlung portionsweise in 20 ccm rauchende Salpetersäure eingetragen. Es wurde 13 Stdn. stehengelassen. Hierauf wurde das Nitrierungsgemisch portionsweise in die 20fache Menge eiskalten Wassers

eingegossen. Das Nitroprodukt fiel nach kurzem Stehen vollständig aus. Schmp. 260 bis 262° C nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol.

$C_{16}H_{12}O_{12}N_2S$ (456,3)	Ber.: C 42,20%	H 2,66%	N 6,15%
	Gef.: » 42,32%	» 2,57%	» 5,93%

IX wurde auch erhalten, wenn zur Nitrierung ein Nitriergemisch aus konz. Schwefelsäure und konz. Salpetersäure verwendet wurde.

IX ist unlöslich in Wasser und Äther, aber gut löslich in Alkoholen und Eisessig.

Bis-(3-carboxy-4-oxy-5,6-dinitro-phenyl)-sulfon (X)

Erhalten durch analoge Nitrierung von Bis-(3-carboxy-4-oxy-phenyl)-sulfon. Aus Alkohol gelbliche Nadeln vom Schmp. 253° C.

$C_{14}H_8O_{16}N_4S$ (520,2)	Ber.: C 32,40%	H 1,55%	N 10,75%
	Gef.: » 32,15%	» 1,53%	» 10,58%, 10,73%

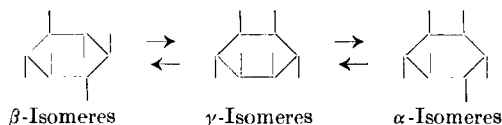
X ist unlöslich in Äther und Wasser, in Eisessig gut löslich, ebenso gut löslich in Alkoholen.

1226. Josef Klosa, Berlin-Altglienicke

Über die Stabilität des „Gammexans“

(Eingegangen am 20. März 1953)

Das γ -Isomere des Hexachlorcyklohexans, kurz „Gammexan“ genannt, ist als Insektizid die stärkst wirksamste Komponente der Isomeren des Hexachlorcyklohexan-Gemisches. Die Industrie bemüht sich, die Verfahren so zu lenken, daß eine möglichst hohe Ausbeute an diesem Isomeren erzielt wird.¹⁾ Über die Bildung des γ -Isomeren sind zwar einige Theorien aufgestellt worden, aber experimentell kaum unterbaut worden. Wenn die Vorstellungen²⁾ zutreffen sollten, daß das γ -Isomere durch größere innermolekulare Spannungen eine geringere Stabilität als die weiteren Isomeren des Hexachlorcyklohexans, wie des α , β und δ -Isomeren besitzen sollen, so müßte es möglich sein, durch Zufuhr entsprechender Energiemengen (z. B. durch Bestrahlung und gleichzeitige Temperaturerhöhung) die innermolekularen Spannungen zu sprengen und das γ -Isomere in die nächst stabilere Isomerenstufe umzuwandeln. Dann könnte man theoretisch vorhersehen, daß sich während der Chlorierung tatsächlich zunächst das energiereichste γ -Isomere bilden würde und dieses die Muttersubstanz einer Reihe weiterer Isomeren darstellen müßte:



¹⁾ R. Riemschneider, Zur Kenntnis der Kontaktinsekticide. Pharmazie 1950, S. 742, 1. Erg.-Bd., 9. Beiheft.

²⁾ Vgl. W. Langenbeck, W. Losse und H. Fürst, Chem. Techn. 3, 247 (1952).