

Wissenschaftlicher Teil.

623. K. Brand: Beiträge zur Kenntnis des Einflusses von Alkyl- und Alkylmercaptogruppen auf die therapeutische Wirkung organischer Verbindungen.

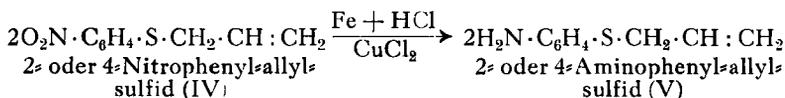
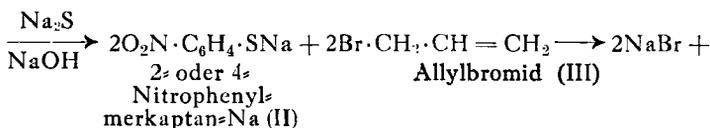
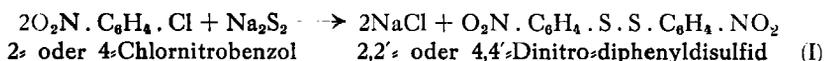
III. K. Brand und Walter Bausch: Über einige Allylmerkapto-Verbindungen.

(Mitteilungen aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn.)

Eingegangen am 28. Dezember 1934.

Vor einiger Zeit wurde über die Untersuchungen von Methylmerkapto-atophanen (1) und von Methylmerkapto-antipyrim (2) berichtet. Im Anschluß an diese Arbeiten haben wir die 6- und die 8-Allylmerkapto-2-phenylchinolinkarbonsäure-4 sowie einige andere Allylmerkapto-Verbindungen hergestellt, um deren therapeutische Wirkung kennenzulernen.

Die beiden bei unseren Versuchen verwandten Allylmerkapto-aniline, das 2- und das 4-Aminophenylallylsulfid (Va und Vb), stellten wir nach dem Verfahren her, welches K. Brand und Mitarbeiter (3) für die Gewinnung von 2- und von 4-Aminophenylalkylsulfiden ausgearbeitet haben, und welches im vorliegenden Falle durch die folgenden Formeln gekennzeichnet ist:



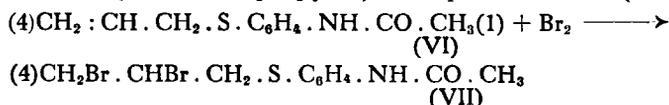
Wir erhielten das 2-Nitrophenylallylsulfid (analog IV) in gelben Tafeln mit dem Fp. 38—39°, das 4-Nitrophenylallylsulfid (analog IV) in großen, gelben Nadeln mit dem Fp. 41°, während nach den Angaben von Duncan Graham Foster und E. Emmet Reid (4) das 2-Nitrophenylallylsulfid in Nadeln mit dem Fp. 54°, das 4-Nitrophenylallylsulfid in Tafeln mit dem Fp. 38 bis 39° kristallisieren soll.

Die Reduktion der beiden Nitrophenylallylsulfide (IV) zu dem 2- und zu dem 4-Aminophenylallylsulfid (Va und Vb) gelang ohne Schwierigkeiten mit Eisen und Salzsäure in Gegenwart einer geringen Menge von Kupferchlorid, doch mußte vorderhand auf die Reindarstellung der beiden Allylmerkaptoaniline verzichtet werden, da sie nur unter stark vermindertem Drucke unzersetzt destilliert werden konnten. Die beiden Amine wurden daher ohne besondere Reinigung zur Herstellung ihrer Salze und ihrer anderen Abkömmlinge benutzt. Die Salze — hergestellt wurden die Chlorhydrate, Sulfate und Pikrate — zeigten normales Verhalten und werden im Versuchsteil beschrieben werden. 4-Aminophenylallylsulfid (Vb) wurde von Essigsäureanhydrid ohne irgendwelche Schwierigkeiten in ganz normaler Weise in das 4-Allylmerkaptoazetanilid (VI), das gutes Kristallisationsvermögen und scharfen Schmelzpunkt zeigt, verwandelt:

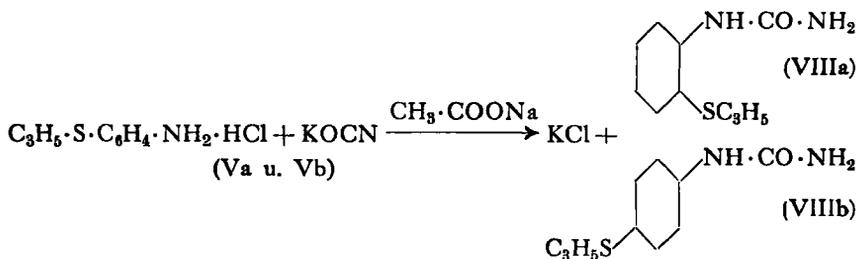


Nicht so verhielt sich das isomere 2-Aminophenylallylsulfid (Va). Bisher konnte beim Azetylieren des 2-Aminophenylallylsulfids (Va) unter verschiedenen Bedingungen immer nur ein Öl erhalten werden, das im Vakuum rektifiziert wurde und das nach der Analyse annähernd die Zusammensetzung des 2-Diazetylamino-phenylallylsulfids der Formel (1) $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CO} \cdot \text{CH}_3)_2$ (2) besaß. Es wird später auf dieses Öl zurückgekommen werden.

4-Allylmerkaptoazetanilid (VI) lagert 1 Mol Brom an und geht in das 4-(2,3-Dibrompropyl-1-)merkaptoazetanilid (VII) über:

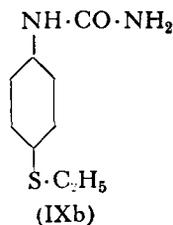
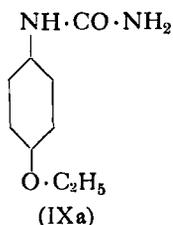


Die Chlorhydrate beider Aminophenylallylsulfide (Va und Vb) gaben mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Natriumazetat die entsprechenden Harnstoffabkömmlinge, den 2-Allylmerkapto-phenylharnstoff (VIIIa) und den 4-Allylmerkapto-phenylharnstoff (VIIIb):

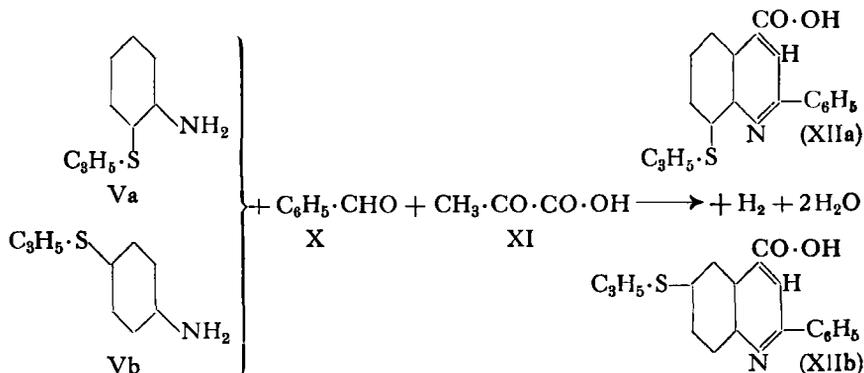


Im Gegensatz zu dem 4-Äthoxyphenylharnstoff, dem Dulzin (IXa), und zu dem 4-Äthylmerkapto-phenylharnstoff (IXb),

welche beide süß schmecken, zeigten die beiden Allylmerkapto-phenyl-harnstoffe (VIIIa und VIIIb) keinen charakteristischen Geschmack.



Sowohl das 2- als auch das 4-Aminophenylallylsulfid (Va und Vb) konnten in normaler Weise mit Benzaldehyd (X) und Brenztraubensäure (XI) in das entsprechende Allylmerkapto-atophan, also in die 8-Allylmerkapto- (XIIa) und in die 6-Allylmerkapto-chinolinkarbonsäure-4 (XIIb) übergeführt werden:



Das 6-Methylmerkapto-atophan (XIIb) wurde in zwei Formen erhalten: in langen, wolligen, sehr leichten, gelben Nadeln mit dem Fp. 168° und in kleinen, wesentlich hellerfarbigen, prismatischen Blättchen, welche ebenfalls bei 168° schmolzen. Beide Formen konnten in einander übergeführt werden und zeigten beim Verreiben mit einem Glasstabe auf einer Glasunterlage ein merkwürdiges Verhalten: sie zerliefen zu einer schmierigen, rötlichgelben, amorphen Masse.

Bei der Herstellung des 6-Allylmerkapto-atophans (XIIb) wurde als Nebenprodukt eine in Alkohol schwer lösliche Verbindung vom Fp. 138 bis 139° erhalten, die auf Grund der Analyse als das 4-Allylmerkapto-anil des 1-(4-Allylmerkapto-phenyl)-2-phenyl-4,5-diketopyrro-

4. 4-Allylmerkapto-phenyl-harnstoff.

Dieses Präparat besitzt keine antipyretische Wirkung, sondern führte bei Katzen bei einer Dosis von 0.2 g/kg per os zu Erbrechen und Steigerung der Körpertemperatur. Bei fiebernden Kaninchen ist sie ohne Einfluß auf das Fieber. Nach intravenöser Injektion traten ebenfalls Störungen im Blutdruck auf, aber keine Wirkungen auf die glattmuskeligen Organe.

5. 8-Allylmerkapto-2-phenyl-chinolin-4-karbonsäure.

Auch dieses Präparat ist praktisch ohne antipyretische Wirksamkeit. Die Eingabe von 0.2 g/kg führte zu einem Schwanken der Körpertemperatur von Katzen nach oben und unten um die Normaltemperatur, doch wurde kein Einfluß auf das künstliche Fieber von Kaninchen beobachtet. Bei peroraler Eingabe ist das Präparat recht ungiftig. Kaninchen vertragen 0.5 g/kg. Bei intravenöser Injektion hingegen traten bei Kaninchen nach Dosen von 2 bis 10 mg/kg Blutdrucksenkung, bisweilen auch Störungen im Rhythmus der Herzstätigkeit ein. Bei den glattmuskeligen Organen wurden ebenfalls keine Wirkungen beobachtet.

Außer den oben angeführten Versuchen haben wir bei sämtlichen Präparaten die Wirkung auf Eingeweidewürmer geprüft. Keine der Substanzen war imstande, Schweineaskariden in vitro in angemessenen Konzentrationen zu schädigen.

Versuchsteil.

2-Nitrophenyl-allylsulfid.

Zu der am Rückflußkühler kochenden Aufschlammung von 6,5 g (entspr. 1 Mol) 2,2'-Dinitro-diphenyl-disulfid (6) in 25 ccm Alkohol wurde unter häufigem Umschütteln allmählich eine Lösung von 2,78 g (entspr. 10% mehr als 0,5 Mol) Natriumsulfid ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) und 1,7 g (entsprechend 2 Mol) Ätznatron in 20 ccm Wasser gegeben, und die nach kurzem Kochen entstandene rotbraune Lösung von 2-Nitrophenylmercaptan-natrium nach einer der beiden im folgenden beschriebenen Methoden auf 2-Nitrophenyl-allylsulfid verarbeitet.

a) Die Lösung wurde sofort mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt, sorgfältig filtriert und nach Zusatz von 5 g (entspr. 1 Mol) Allylbromid zwei Stunden lang auf der Maschine geschüttelt. Das ausgeschiedene gelbe 2-Nitrophenyl-allylsulfid wurde abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Rohausbeute betrug 4,3 g, das sind 52,2%. Sie konnte weder durch Ausäthern der Mutterlauge noch durch Erhöhung der Menge des angewandten Allylbromids vergrößert werden.

b) Die auf dem Wasserbade kochende rotbraune Lösung von 2-Nitrophenylmercaptan-natrium wurde durch den Rückflußkühler mit 5 g Allylbromid versetzt und noch zwei bis drei Stunden im Sieden gehalten. Aus der abgekühlten Reaktionsflüssigkeit schied sich das 2-Nitrophenyl-allylsulfid beim Verdünnen mit Eisstückchen sofort kristallin ab. Ausbeute: ähnlich wie bei a.

Zur Reinigung wurde das rohe 2-Nitrophenyl-allylsulfid in wenig Alkohol gelöst, die filtrierte Lösung bis zur beginnenden Trübung tropfenweise mit Wasser versetzt und dann bis zur vollkommenen Klärung erwärmt. Beim Erkalten schied die Flüssigkeit gelbe Tafeln ab, die nach dreimaligem Umkristallisieren bei 38 bis 39° schmolzen,

während nach Foster und Reid (4) das 2-Nitrophenylallylsulfid Nadeln vom Fp. 54° bilden soll.

0.1589 g; 0.1729 g Sbst.: 0.1878 g; 0.2051 g BaSO₄.
C₉H₉O₂NS. Ber.: S 16.4. Gef.: S 16.2; 16.3.

2-Nitrophenylallylsulfid löste sich sehr leicht in Äther, Azeton, Essigester, Dioxan, Eisessig, Benzol und in Chloroform, leicht in Methanol und Äthanol und schwer in Petroläther.

2-Aminophenylallylsulfid.

Die Verbindung wurde aus dem rohen, lediglich getrockneten 2-Nitrophenylallylsulfid in der weiter unten beim 4-Aminophenylallylsulfid beschriebenen Weise durch Reduktion mit Eisenpulver und Salzsäure in Gegenwart von etwas Kupferchlorid gewonnen. Das in einer Ausbeute von 84% erhaltene dunkle Öl, das sich bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck zersetzte, wurde ohne weitere Reinigung für die folgenden Versuche verwandt.

2-Aminophenylallylsulfidchlorhydrat.

Die Mischung von einigen Gramm des rohen 2-Aminophenylallylsulfids mit einigen ccm Wasser und etwas mehr als der berechneten Menge 10%iger Salzsäure wurde kurze Zeit auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, durch ein feuchtes Filter filtriert und dann auf dem Wasserbade möglichst weit eingeengt. Die beim Erkalten völlig erstarrte Masse wurde mehrmals aus Essigester umkristallisiert, wobei das Chlorhydrat in farblosen breiten Nadelchen erhalten wurde, die in Wasser und den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther und Äther leicht, in Essigester aber schwerer löslich sind. Das 2-Aminophenylallylsulfidchlorhydrat sinterte bei 138° etwas zusammen und schmolz dann scharf bei 143.5 bis 144°.

Der Chlorwasserstoffgehalt wurde mit $n/10$ Natronlauge und Phenolphthalein titrimetrisch bestimmt.

0.1054; 0.1015 g Sbst.: 5.13; 5.00 ccm $n/10$ NaOH (F. = 0.989).
C₉H₁₁NS.HCl. Ber.: HCl 18.1. Gef.: HCl 17.6; 17.7.

2-Aminophenylallylsulfidpikrat.

Die heiße, filtrierte Lösung von etwa 1 g rohem 2-Aminophenylallylsulfid in der erforderlichen Menge kalt gesättigter Pikrinsäurelösung schied beim Erkalten das gesuchte Pikrat in langen, breiten, gelben Nadeln ab, welche mehrmals aus heißem Wasser umkristallisiert wurden und dann bei 137.5° schmolzen.

0.0298 g; 0.0262 g Sbst.: 3.68 ccm N (19° und 751 mm); 3.267 ccm N (20° und 752 mm).

C₁₅H₁₄O₇N₄S. Ber.: N 14.2. Gef.: N 14.3; 14.4.

Das Pikrat löste sich sehr leicht in Azeton, leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Dioxan, gut in siedendem Chloroform, mäßig in kaltem Chloroform, in siedendem Eisessig, Benzol und Wasser, schwer in kaltem Eisessig und Benzol, sehr schwer in Äther, Petroläther und in kaltem Wasser.

2-Allylmerkapto-phenyl-harnstoff.

6.5 g (entspr. 1 Mol) rohes 2-Aminophenyl-allylsulfid wurden unter Umschwenken mit 6.5 g (entspr. 10% mehr als 1 Mol) 25%iger Salzsäure versetzt. Das ausgeschiedene salzsaure Salz wurde unter gelindem Erwärmen in 30 ccm Wasser gelöst und eine etwa vorhandene starke Trübung durch Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure beseitigt. Die durch ein angefeuchtetes Filter filtrierte Lösung wurde bis zum Auftreten einer Trübung mit kristallisiertem Natriumazetat in kleinen Gaben versetzt und in einer Kältemischung auf 0° abgekühlt. Ohne die Kühlung zu unterbrechen, wurde nun zu der Lösung unter gutem Umschütteln nach und nach eine Lösung von 6.5 g (entspr. 2 Mol) Kaliumcyanat in 30 ccm Wasser gegeben. Das zunächst ölig abgeschiedene Reaktionsprodukt erstarrte nach kurzem Reiben mit dem Glasstabe. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch Abpressen auf Ton gut getrocknet. Ausbeute 4.1 g, das sind 50% der Theorie.

Der trockene, leicht grünlich gefärbte 2-Allylmerkapto-phenyl-harnstoff wurde zur Reinigung aus 150 ccm heißem Benzol umkristallisiert und in farblosen Blättchen vom Fp. 139 bis 139.5° gewonnen.

25.8 mg Sbst.: 3.09 ccm N (19° und 756 mm); 29.2 mg Sbst.: 3.53 ccm N (18° und 750 mm).

$C_{10}H_{12}ON_2S$. Ber.: N 13.5. Gef.: N 13.9, 14.05.

2-Allylmerkapto-phenyl-harnstoff war sehr leicht löslich in Methanol, Äthanol, Azeton, Essigester, Dioxan und Eisessig, leicht löslich in Chloroform, gut löslich in siedendem Benzol, mäßig löslich in siedendem Wasser, schwer löslich in kaltem Benzol und kaltem Wasser und sehr schwer löslich in Äther und Petroläther.

8-Allylmerkapto-2-phenyl-chinolin-karbonsäure-4.

Zu der auf dem Wasserbade am Rückflußkühler siedenden Lösung von 4.5 g (entspr. 1 Mol) Benzaldehyd und 3.7 g (entspr. 1 Mol) Brenztraubensäure in 20 ccm absol. Alkohol wurde im Verlaufe von einer halben Stunde eine Lösung von 7 g (entspr. 1 Mol) rohem 2-Aminophenyl-allylsulfid in 35 ccm absol. Alkohol in kleinen Anteilen gegeben. Da die noch fünf Stunden lang im Sieden gehaltene Reaktionsmischung nach dem Abkühlen und mehrstündigem Stehen keinerlei Abscheidungen zeigte, wurde sie durch Destillation vom Alkohol befreit. Die zurückgebliebene dunkelbraune Schmiere lieferte nach dem Umlösen aus 60 bis 70 ccm heißem Eisessig die 8-Allylmerkapto-2-phenyl-chinolin-karbonsäure-4 in kleinen, gelben Nadeln, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 212° schmolzen. Die Ausbeute betrug 2.2 g, das sind 16.1% der Theorie. Im Gegensatz zu ihrem weiter unten beschriebenen Isomeren konnte die 8-Allylmerkapto-2-phenyl-chinolin-karbonsäure-4 bisher nur in einer Form erhalten werden.

0.1684 g, 0.1622 g Sbst.: 0.1219 g, 0.117 g $BaSO_4$; 0.1432 g, 0.1619 g Sbst.: 0.3762 g, 0.4247 g CO_2 , 0.064 g, 0.072 g H_2O .

$C_{18}H_{18}O_2NS$. Ber.: C 71.0, H 4.7, S 10.0.
Gef.: C 71.65, 71.5, H 5.0, 5.0, S 9.9, 9.9.

Die 8-Allylmerkapto-2-phenylchinolin-karbonsäure-4 löste sich leicht in Azeton, Essigester, Dioxan, Chloroform und in verdünnten Alkalilaugen, gut in siedendem Methanol, Athanol, Äther, Eisessig und Benzol, mäßig in kaltem Methanol, Athanol, Äther und Benzol, schwer in kaltem Eisessig und in Petroläther und sehr schwer in Wasser und verdünnten Säuren.

4-Nitrophenylallylsulfid.

Die am Rückflußkühler siedende Aufschlammung von 6.5 g (entspr. 1 Mol) fein gepulvertem 4,4'-Dinitro-diphenyl-disulfid (7) in 25 ccm Alkohol wurde unter häufigem Umschütteln in kleinen Gaben mit einer Lösung von 2.78 g (entspr. 10% mehr als 0.5 Mol) Natrium-sulfid ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) und 1.7 g (entspr. 2 Mol) Ätznatron in 20 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Kochen war das gesamte Dinitro-diphenyl-disulfid als 4-Nitrophenylmerkaptan-natrium mit braun-roter Farbe in Lösung gegangen. Die mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnte und dann sorgfältig filtrierte Flüssigkeit wurde in einer geräumigen Flasche mit 5 g (entspr. 1 Mol) Allylbromid auf der Maschine geschüttelt. Bereits nach einer halben Stunde hatte sich gelbes 4-Nitrophenylallylsulfid abgeschieden. Es wurde abgessaugt, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 5.3 g, das sind 64.4% der Theorie; sie konnte weder durch Ausäthern der Mutterlauge noch durch Erhöhung der angewandten Allylbromidmenge verbessert werden.

4-Nitrophenylallylsulfid kristallisierte aus nicht zuviel heißem Alkohol in großen, gelben Nadeln, die nach dreimaligem Umkristallisieren bei 41° schmolzen, während Foster und Reid (4) den Schmelzpunkt der Verbindung zu 38 bis 39° angeben. Aus der alkoholischen Mutterlauge kristallisierte auf Zusatz von etwas Wasser noch eine weitere Menge von 4-Nitrophenylallylsulfid aus.

0.1322 g, 0.1833 g Sbst.: 0.1565 g, 0.2185 g BaSO_4 .

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{NS}$. Ber.: S 16.4. Gef.: S 16.3, 16.4.

4-Nitrophenylallylsulfid löste sich sehr leicht in Azeton, Äther, Essigester, Dioxan, Eisessig, Benzol und in Chloroform, leicht in Methanol und Athanol und schwer in Petroläther.

4-Aminophenylallylsulfid.

In einem für die spätere Wasserdampfdestillation geeigneten und mit einem Kühlrohr versehenen Langhalskolben wurden 10 g 4-Nitrophenylallylsulfid mit 100 ccm Wasser und einer kleinen Messerspitze voll Kupfer-2-chlorid versetzt. Zu der auf dem Wasserbade erwärmten Mischung wurden 15 bis 20 g Eisenpulver und 100 ccm 25%ige Salzsäure in kleinen Gaben abwechselnd unter häufigem guten Durchschütteln gegeben. Nach etwa drei Stunden war die Reduktion beendet und die gesamte Menge 4-Nitrophenylallylsulfid in Lösung gegangen. Die klare, nur noch wenig ungelöstes Eisenpulver enthaltende Reaktionsmischung wurde mit Natronlauge übersättigt und aus ihr das 4-Aminophenylallylsulfid mit Wasserdampf abgetrieben. Das mit Kochsalz gesättigte Destillat wurde ausgeäthert und der abgetrennte Ätherauszug mit Natriumsulfat getrocknet. Er hinterließ beim Abdestillieren des Äthers, das zum Schluß unter vermindertem Druck vorgenommen wurde, ein gelbbraunes Öl, welches ohne weitere

Reinigung für die im Folgenden beschriebenen Versuche benutzt wurde. Die Ausbeute betrug 7.1 g, das sind 83.9% der Theorie. Bei einem anderen Versuche wurde folgendermaßen verfahren:

Die in der oben beschriebenen Weise aus 10 g 4-Nitrophenyl-allylsulfid erhaltene Reduktionsflüssigkeit wurde noch heiß von dem ungelösten Eisen abfiltriert. Das Filtrat schied beim Erkalten das 4-Aminophenyl-allylsulfid-chlorhydrat in großen, farblosen Blättchen ab, die nach mehrstündigem Stehen abgesaugt und im Vakuum möglichst getrocknet wurden. Ausbeute: 7.2 g.

Aus dem Chlorhydrat wurde das Amin mit Natronlauge abgeschieden und dann in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieben 5.1 g 4-Aminophenyl-allylsulfid. Die von dem Chlorhydrat abgesaugte Mutterlauge lieferte nach dem Übersättigen mit Natronlauge bei der Wasserdampfdestillation noch weitere 1.9 g 4-Aminophenyl-allylsulfid, so daß die Gesamtausbeute an letzterem 7 g, das sind 82.7% betrug.

Der letzte Versuch zeigt, daß die Wasserdampfdestillation die Ausbeute an 4-Aminophenyl-allylsulfid nicht vermindert, daß dieses dabei also keine Zersetzung erleidet. Deshalb stellten wir später 4-Aminophenyl-allylsulfid in der zuerst beschriebenen Weise her.

4-Aminophenyl-allylsulfid-chlorhydrat.

Das in der eben beschriebenen Weise erhaltene Chlorhydrat des 4-Aminophenyl-allylsulfids wurde aus möglichst wenig Wasser umkristallisiert und nach dem Absaugen auf Ton getrocknet. Hierauf wurde es in wenig Alkohol gelöst, die erhaltene Lösung filtriert und dann mit viel Äther versetzt. Das ausgeschiedene Chlorhydrat wurde abgesaugt und aus viel Essigester zweimal umkristallisiert. Es bildete glänzende Blättchen, welche sich bei 140° gelb färbten, bei 180° zu sintern begannen und bei 193° zu einer rotgelben Schmelze zusammenfloßen.

Zur Bestimmung des Chlorwasserstoffgehalts wurden etwa 0.1 g des Chlorhydrats in etwa 30 ccm Wasser gelöst und mit $n/10$ Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert.

0.1108 g, 0.1157 g Sbst.: 5.5, 5.8 ccm $n/10$ NaOH (F = 0.989).

$C_9H_{11}NS \cdot HCl$. Ber.: HCl 18.1. Gef.: HCl 17.9, 18.1.

Das 4-Aminophenyl-allylsulfid-chlorhydrat löste sich leicht in Wasser, Methanol, Äthanol, gut in siedendem Dioxan und Eisessig, mäßig in siedendem Azeton und Essigester, schwer in kaltem Azeton, Dioxan und Eisessig, sehr schwer in Äther, kaltem Essigester, Benzol, Petroläther und in Chloroform.

4-Aminophenyl-allylsulfid-sulfat.

Einige Tropfen des rohen 4-Aminophenyl-allylsulfids wurden mit etwas mehr als der erforderlichen Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und das ausgeschiedene Sulfat durch Zusatz von heißem Wasser gelöst. Die heiße, filtrierte Lösung schied beim Erkalten das Sulfat in großen langgestreckten Blättchen ab, die sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei etwa 200° gelb färbten und nach kurzem vorherigem Sintern bei 233 bis 234° schmolzen.

Der Schwefelsäuregehalt wurde durch Titration gegen Phenolphthalein bestimmt.

0.1132 g, 0.105 g Sbst.: 5.25, 4.9 ccm n_{10} NaOH (F = 0.989).

$(C_9H_{11}NS)_2 \cdot H_2SO_4$. Ber.: H_2SO_4 22.9. Gef.: H_2SO_4 22.5, 22.7.

Das Sulfat löste sich mäßig in siedendem Wasser, Eisessig, Methanol und Athanol; in den übrigen Lösungsmitteln war es sehr schwer löslich und in Dioxan erlitt es Zersetzung.

4-Aminophenylallylsulfid-pikrat.

Etwa 1 g des rohen 4-Aminophenylallylsulfids wurde unter Erwärmen in der erforderlichen Menge kalt gesättigter Pikrinsäurelösung gelöst und die erhaltene Lösung filtriert. Aus dem Filtrat schied sich beim Erkalten das Pikrat in kleinen, verfilzten gelben Nadelchen aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 144 bis 146° schmolzen.

Der Pikrinsäuregehalt wurde gegen Eupitton (8) mit n_{10} Natronlauge bestimmt.

0.1148 g, 0.1138 g Sbst.: 2.95, 2.9 ccm n_{10} NaOH (F = 0.989).

$C_9H_{11}NS \cdot C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$. Ber.: $C_6H_3O_7N_3$ 58.1.

Gef.: $C_6H_3O_7N_3$ 58.2, 57.7.

Das 4-Aminophenylallylsulfid-pikrat löste sich sehr leicht in Methanol, Athanol, Azeton, Essigester, Dioxan, leicht in Eisessig und in Chloroform, gut in siedendem Benzol, mäßig in kaltem Benzol und siedendem Wasser und schwer bzw. sehr schwer in Äther, kaltem Wasser und Petroläther.

4-Allylmerkaptoazetanilid.

2 g rohes 4-Aminophenylallylsulfid wurden mit 6 bis 8 g Essigsäureanhydrid versetzt, wobei sich die Mischung erwärmte. Sie wurde noch 10 bis 15 Minuten lang am Rückfluszkühler erwärmt und dann abgekühlt. Die unter Abscheidung farbloser Kriställchen von 4-Allylmerkaptoazetanilid erstarrte Reaktionsmasse wurde zur Zerstörung des unverbrauchten Essigsäureanhydrids mehrmals aus siedendem Wasser umkristallisiert. Das 4-Allylmerkaptoazetanilid kristallisierte in farblosen Plättchen, welche bei 121° schmolzen. Die Ausbeute betrug 2.1 g, d. s. 83.7% der Theorie.

0.1429 g, 0.1791 g Sbst.: 0.1594 g, 0.1977 g $BaSO_4$.

$C_{11}H_{13}ONS$. Ber.: S 15.5. Gef.: S 15.3, 15.2.

Die Verbindung löste sich sehr leicht in Chloroform, leicht in Methanol, Athanol, Azeton, Essigester, Dioxan und Eisessig, gut in siedendem Benzol, mäßig in siedendem Wasser, sehr schwer in kaltem Wasser und Benzol sowie in Petroläther.

4-(2,3-Dibrompropyl)-merkaptoazetanilid.

Die Lösung von 4 g (entspr. 1 Mol) 4-Allylmerkaptoazetanilid in 50 ccm Chloroform wurde unter dauerndem Umschütteln tropfenweise mit einer Lösung von 3.25 g Brom (entspr. 5% mehr als 1 Mol) in 25 ccm Chloroform versetzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde hierauf zur Entfernung des unverbrauchten Broms mit Natriumthiosulfatlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Chlorkalzium getrocknet. Nach dem Versetzen der vom Chlorkalzium abfiltrierten Lösung mit kleinen Gaben von Petroläther bis zur beginnenden Trü-

bung schied sich das 4-Dibrompropylmerkaptosazetanilid in kleinen farblosen Kriställchen (Blättchen) ab, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Chloroform und Petroläther bei 111° schmolzen. Die Ausbeute betrug 5.7 g, d. s. 84.3% der Theorie.

0.1364, 0.1547 g Sbst.: 0.1404, 0.1596 g AgBr.

$C_{11}H_{13}ONSBr_2$. Ber.: Br 43.55. Gef.: Br. 43.8, 43.9.

Die Verbindung löste sich sehr leicht in Azeton, Essigester, Dioxan, Chloroform, leicht in Methanol, Athanol, Eisessig, gut in siedendem Benzol, mäßig in Äther und kaltem Benzol und sehr schwer in Petroläther und Wasser.

4-Allylmerkaptophenylharnstoff.

Die filtrierte Lösung von etwa 9 g 4-Aminophenylallylsulfidchlorhydrat (entspr. etwa 1 Mol) in Wasser wurde mit einer wässrigen Lösung von 7.5 g Kaliumcyanat (entspr. etwa 2 Mol) versetzt. Der 4-Allylmerkaptophenylharnstoff schied sich sofort ab. Er wurde abgesaugt und bildete nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser große, glänzende Blättchen vom Fp. 93.5°. Die Ausbeute an im Vakuum getrockneter Verbindung betrug 5.6 g, d. s. etwa 60%.

Für die Analyse wurde die Verbindung in der Trockenpistole über Phosphorpentoxyd bei 50° mehrere Stunden lang im Vakuum getrocknet.

0.1807 g, 0.1671 g Sbst.: 0.1975 g, 0.1671 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{12}ON_2S$. Ber.: S 15.4. Gef.: S 15.15.

4-Allylmerkaptophenylharnstoff löste sich sehr leicht in Methanol, Athanol, Azeton, Essigester, Dioxan, Eisessig, leicht in siedendem Benzol und in Chloroform, mäßig in siedendem Wasser, schwer in Äther und kaltem Benzol und sehr schwer in Petroläther und in kaltem Wasser.

6-Allylmerkaptos-2-phenylchinolinkarbonsäure-4.

Zu der auf dem Wasserbade am Rückflußkühler kochenden Lösung von 4.5 g (entspr. 1 Mol) Benzaldehyd und 3.7 g (entspr. 1 Mol) Brenztraubensäure in 30 ccm absolutem Alkohol wurde im Verlaufe einer halben Stunde eine Lösung von 7 g (entspr. 1 Mol) 4-Aminophenylallylsulfid in 35 ccm absolutem Alkohol gegeben. Die noch fünf Stunden im Sieden erhaltene Mischung schied nach dem Erkalten bei mehrstündigem Stehen kleine, schwach gelbliche, zu Drusen vereinigte Nadelchen ab, die abgesaugt und nach dem Waschen mit kaltem Alkohol aus viel heißem Alkohol umkristallisiert wurden. So wurden farblose Nadelchen vom Fp. 138 bis 139° erhalten, welche in verdünnten Alkalilaugen unlöslich sind, und die sich nach der Analyse als 4-(4-Allylmerkapt-)anil des 1-(4-Allylmerkaptophenyl)-2-phenyl-4,5-diketo-pyrrolidins erwiesen.

0.1006 g, 0.1002 g Sbst.: 0.098 g, 0.0968 g $BaSO_4$.

$C_{28}H_{26}N_2OS_2$. Ber.: S 13.6. Gef.: S 13.4, 13.2.

Der Pyrrolidonabkömmling löste sich sehr leicht in Chloroform, leicht in Azeton, Essigester, Dioxan und Benzol, gut in siedendem Eisessig, mäßig in kaltem Eisessig, siedendem Methanol, Athanol und Äther, sehr schwer in kaltem Methanol, Athanol, Äther und Petroläther.

Die von dem Pyrrolidonabkömmling abgesaugte Flüssigkeit hinterließ nach dem Abdestillieren des Alkohols einen braunen, schmierigen Rückstand, der mehrmals mit heißer, verdünnter Natronlauge aus-

gezogen wurde. Hierbei hinterblieb in erheblicher Menge eine braune Schmiere, die nicht näher untersucht wurde. Der von dieser abgetrennte alkalische Auszug wurde nach dem Erkalten filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Das 6-Allylmerkapto-atophan schied sich zunächst schmierig ab, erstarrte aber allmählich, und die Flüssigkeit klärte sich. Das 6-Allylmerkapto-atophan wurde abfiltriert, vorsichtig getrocknet und mehrmals aus wenig Alkohol umkristallisiert. Das 6-Allylmerkapto-atophan wurde so in langen, wolligen, sehr leichten Nadeln vom Fp. 168° erhalten. Die Ausbeute betrug 1.3 g, d. s. 9.6% der Theorie.

0.1531 g, 0.1557 g Sbst.: 0.1094 g, 0.1087 g BaSO₄.
C₁₀H₁₅O₂NS. Ber.: S 10. Gef.: S 9.8, 9.6.

Das 6-Allylmerkapto-atophan löste sich leicht in verdünnten Alkalien, in Azeton, Essigester, Dioxan, gut in siedendem Methanol, Athanol, Äther, Eisessig, Benzol und Chloroform, mäßig in kaltem Methanol, Athanol, Äther, Eisessig, Benzol und Chloroform, sehr schwer in Petroläther, verdünnten Säuren und in Wasser. Die Lösungen fluoreszierten.

Bei einigen in derselben Weise durchgeführten Versuchen wurde das 6-Allylmerkapto-atophan nicht mehr in gelben langen Nadeln erhalten, sondern in kleinen, wesentlich hellerfarbigen prismatischen Blättchen, die aber gleichfalls bei 168° schmolzen. Eine Mischprobe mit den zuerst erhaltenen gelben Nadeln zeigte keine Schmelzpunktsdepression und die Analyse gab Werte für 6-Allylmerkapto-atophan.

0.1434 g, 0.191 g Sbst.: 0.1059 g, 0.1467 g BaSO₄.
C₁₀H₁₅O₂NS. Ber.: S 10. Gef.: S 10.1, 10.6.

Beide Formen des 6-Allylmerkapto-atophans konnten durch Impfen ihrer gesättigten alkoholischen Lösungen mit der jeweils gewünschten Form ineinander übergeführt werden. Beiden Formen war eine merkwürdige Eigenschaft gemeinsam: Sowohl die gelben Nadeln als auch die hellerfarbigen prismatischen Blättchen des 6-Allylmerkapto-atophans zerliefen, wenn sie mit einem Glasstabe auf einer Glasplatte verrieben wurden, zu einer schmierigen, rötlichen, anscheinend amorphen Masse.

Die in prismatischen Blättchen kristallisierende Form des 6-Allylmerkapto-atophans zeigte ähnliche Löslichkeit wie die in Nadeln kristallisierende Form, doch löste sie sich leichter in Chloroform, gut in siedendem und mäßig in kaltem Azeton und Essigester. Ihre Lösungen zeigten ebenfalls Fluoreszenz.

Literatur.

1. K. Brand und E. Völcker, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 257 (1934).
2. K. Brand und W. Bausch, ebenda S. 269 (1934).
3. Literatur s. ebenda, S. 257, Anm. 2 (1934).
4. Chem. Ztrbl. 1924, II, 1685; Journ. Amer. chem. Soc. 46, 1936 (1924).
5. Vgl. W. Borsche, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 3884 (1908); 42, 4072 (1909).
6. Th. Wohlfahrt, Journ. prakt. Chem. (2) 66, 553 (1902).
7. Th. Wohlfahrt, ebenda (2) 66, 551 (1902).
8. K. Brand und Ed. Peruche, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 75, 8 bis 13 (1934).