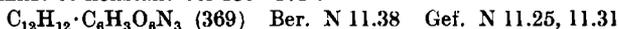
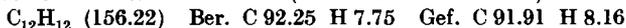


üblichen Weise mit 85-proz. Phosphorsäure abgetrennt und nach entsprechender Aufbereitung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Brockmann) chromatographiert. Es destilliert mit rein blauer Farbe bei  $\text{Sdp.}_{18}$  145–152°. Das Destillat wird mit der berechneten Menge Trinitrobenzol in wenig Feinsprit aufgekocht, wobei das Trinitrobenzolat in Form schwarzer Nadeln erhalten wird. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus  $\frac{1}{4}$  mit Trinitrobenzol gesättigtem Methanol schmilzt es konstant bei 150–151°.



Nach der chromatographischen Zerlegung des reinen Trinitrobenzolats erstarrt das Azulen zu stahlblauen Nadeln, die nach Aufpressen auf Ton und anschließender kurzer Kühlung bei 66–68° konstant schmelzen (Kofler-Block = 66–74°).



Das sichtbare Spektrum (s. Abbild. und Tafel) wurde mit dem Zeiß-Opton-Spektralphotometer mit Monochromator M4Q bei Schichtdicke von 1 cm einer  $1.923 \cdot 10^{-3}$  molaren Lösung in Petroläther (30–50°) aufgenommen.

## 241. Otto Dann und Michael Kokorudz: Über den Ringschluß von Aryl-thioglykolsäuren zu 3-Oxy-thionaphthenen in Fluorwasserstoff (Mehrkernige Thiophene, I. Mittel.)

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 4. Juni 1953)

Es wird die Umsetzung einiger Aryl-thioglykolsäuren in technischer, wasserfreier Flußsäure zu Oxy-thionaphthenen beschrieben und der Einfluß der Reaktionsbedingungen studiert.

In dem ausführlichen amerikanischen Patent 2174118<sup>1)</sup> werden die Vorzüge beim Ringschluß von aromatischen Verbindungen mittels Fluorwasserstoffs<sup>2)</sup> am Beispiel der *S*-Naphthyl-(2)-thioglykolsäure unter anderem auch für die Herstellung von 3-Oxy-thionaphthenen beansprucht. Später haben anscheinend nur mehr D. S. Tarbell und D. K. Fukushima<sup>3)</sup> ihre Zufucht bei dieser Methode gesucht, um den Ringschluß der *S*-*m*-Tolyl-thioglykolsäure befriedigend durchzuführen.

Gegenüber den für diesen Zweck sonst üblichen Kondensationsmitteln wie Schwefelsäure, Chlorsulfonsäure u. dergl. zeichnet sich Fluorwasserstoff dadurch aus, daß er leicht durch Abdestillieren zurückzugewinnen ist, und daß mit ihm keine unerwünschten Oxydationen oder Sulfonierungen auftreten können, welche gelegentlich bei der Herstellung von Thioindigo-Farbstoffen die Friedel-Crafts-Reaktion mit dem Säurechlorid oder andere Umwege notwendig gemacht haben. Angesichts dieser offensichtlichen Vorzüge des Fluorwasserstoffes für den direkten Ringschluß von Aryl-thioglykolsäuren zum Aufbau kondensierter Thiophen-Ringsysteme haben wir die Reaktion bei einigen weiteren Aryl-thioglykolsäuren geprüft.

<sup>1)</sup> C. 1940 I, 3450; Amer. Pat. vom 30. Sept. 1936, ausgegeben am 26. Sept. 1939 an E. I. du Pont de Nemours & Comp.

<sup>2)</sup> Verwendung von Fluorwasserstoff für organisch-chemische Reaktionen siehe z. B. J. H. Simons, Ind. Engng. Chem. **32**, 178 [1940]; K. Wiechert, Angew. Chem. **56**, 333 [1943].

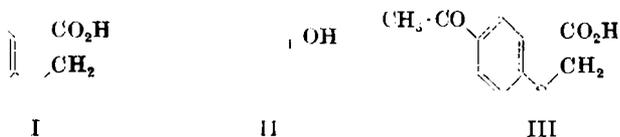
<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. **68**, 1456 [1946].

Die Versuche wurden in einfachen Druckgefäßen aus Gußstahl bei Zimmertemperatur durchgeführt, und zwar ausschließlich mit „technischer, wasserfreier Flußsäure von 96 bis 100%“<sup>4)</sup>, welche in dieser Arbeit fortan mit „HF“ bezeichnet sei.

Das erste Augenmerk richtete sich auf das Mengenverhältnis HF zu Aryl-thioglykolsäure. Bei der als Beispiel herangezogenen *S-p*-Tolyl-thioglykolsäure erfolgte der Ringschluß zum 3-Oxy-5-methyl-thionaphthen bei Raumtemperatur in 24 Stdn. vollständig, wenn die 30fache Menge HF, d. h. 150 ccm HF für 5 g Säure, angewandt wurde. Unter denselben Bedingungen schlossen gleichfalls vollständig den 3-Oxy-thionaphthen-Ring die *S*-[4-Chlor-2.5-dimethyl-phenyl]- und die *S*-[8-Chlor-naphthyl-(1)]-thioglykolsäure.

Dagegen lieferte die *S*-Phenyl-thioglykolsäure (I), genau so in der 30fachen Menge HF bei Raumtemperatur 24 Stdn. lang umgesetzt, nur 25 % d. Th. an 3-Oxy-thionaphthen (II). Nebenher entstand ein braunes, in Aceton lösliches, zähes Harz, ferner wenig Thiophenol und eine nicht wasserdampf-flüchtige, wohlkristallisierte Carbonsäure, welche ein Dinitrophenylhydrazon, ein Semicarbazon und ein Oxim bildete. Dieses in einer Menge von 10 % d. Th. entstandene Nebenprodukt gab sich schließlich bei der Mischschmelzpunktprobe als *S*-[*p*-Acetyl-phenyl]-thioglykolsäure<sup>5)</sup> (III) zu erkennen.

Diese Verbindung entsteht aus zwei Molekülen Phenyl-thioglykolsäure, welche sich in HF vermutlich zunächst durch *para*-Kondensation vereinigen zu  $C_6H_5 \cdot S \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot S \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ ; darauf dürfte eine Thioätherspaltung folgen, deren Verlauf durch weitere im Gange befindliche Versuche geklärt werden soll:



Während die bevorzugte *para*-Kondensation für HF charakteristisch ist<sup>2)</sup>, schränkt die beobachtete Thioätherspaltung die frühere Auffassung<sup>2)</sup> ein, wonach Thioäther allgemein gegen HF beständig seien.

Das Verhältnis von intramolekularer *ortho*-Kondensation, welche durch Verdünnung begünstigt wird, zu intermolekularer *para*-Kondensation, welche bei Konzentrationserhöhung bevorzugt abläuft, läßt sich bei der Phenyl-thioglykolsäure eindrucksvoll verändern: Wendet man statt der 30fachen bloß die 10fache Menge (HF) an, dann entstehen nur mehr Spuren von 3-Oxy-thionaphthen, während *S*-[*p*-Acetyl-phenyl]-thioglykolsäure mit einem Anteil von 40 % d. Th. zum kristallisierten Hauptprodukt aufrückt. Auch hierbei verwandelt sich wieder etwa die Hälfte der eingesetzten Phenyl-thioglykolsäure in braunes, zähes Harz. Dasselbe kann nicht aus der *S*-[*p*-Acetyl-

<sup>4)</sup> Den Farbwerken Hoechst, insbesondere Herrn Dr. O. Scherer, und den Farbenfabriken Bayer, Anorgan. Abt., danken wir für die Überlassung dieses Produktes.

<sup>5)</sup> E. Riesz u. W. Frankfurter, *Mh. Chem.* 50, 68 [1928], zitiert nach C. 1928 II, 1323.

phenyl]-thioglykolsäure entstanden sein, da diese von HF unter den Versuchsbedingungen nicht verändert wird. Auch spielt das Gefäßmaterial keine Rolle bei der Harzbildung, wie durch Vergleichsversuche bei 0° in einer Gußstahl- und einer Polyäthylenflasche<sup>6)</sup> bewiesen wird. Jedoch erfolgt die Umsetzung in letzterer langsamer. Diese Beobachtung deckt sich mit der Angabe von Simons<sup>2)</sup>, wonach in Eisengefäßen sich bildendes Eisenfluorid katalytisch wirksam sein soll.

Schließlich sei noch die *S*-[2.3.4-Trichlor-phenyl]-thioglykolsäure erwähnt als eine Verbindung, welche in der 30fachen Menge HF unter den üblichen Bedingungen, 24 Stdn. bei Raumtemperatur, überhaupt nicht reagiert. Auch bei 5stdg. Erhitzen auf 100° setzt sich höchstens die Hälfte zum 3-Oxy-5.6.7-trichlor-thionaphthen um. Die Ausbeute hängt so sehr vom Wassergehalt der HF ab, daß man eine jeweilige Lieferung HF geradezu am Gelingen des Ringschlusses der 2.3.4-Trichlor-phenyl-thioglykolsäure prüfen kann.

Der Arbeitsgemeinschaft für die Chemische Industrie sei für eine Sachbeihilfe gedankt.

### Beschreibung der Versuche<sup>7,8)</sup>

Mit *S-p*-Tolyl-thioglykolsäure: 5.0 g Säure wurden in einer trockenen, auf mindestens 0° vorgekühlten Gußstahlbombe von 350 ccm Inhalt mit 150 ccm HF übergossen. Die verschlossene Bombe schüttelte man mehrmals kräftig um und ließ sie 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Hierauf kühlte man die verschlossene Bombe auf eine Temperatur unter 15° ab, öffnete und rührte den Inhalt in die etwa 10fache Menge Eiswasser ein. Bei der anschließenden Wasserdampfdestillation schieden sich im Destillat 2.9 g (64% d.Th.) reines 3-Oxy-5-methyl-thionaphthen in langen, watteähnlich verfilzten Nadeln vom Schmp. 101–102° ab. Andere Reaktionsprodukte oder Ausgangsmaterial waren nicht festzustellen.

Ein genau so mit nur 50 ccm HF durchgeführter Vergleichsversuch lieferte bloß Spuren 3-Oxy-5-methyl-thionaphthen neben Ausgangsmaterial; ein anderer Vergleichsversuch mit 75 ccm HF ergab 0.4 g und ein solcher mit 200 ccm HF ergab 2.5 g 3-Oxy-5-methyl-thionaphthen.

Mit 4-Chlor-2.5-dimethyl-phenyl]-thioglykolsäure<sup>9)</sup>: Der Ansatz von 5.0 g Säure<sup>10)</sup> in 150 ccm HF, welcher 24 Stdn. bei Raumtemperatur gestanden hatte, lieferte nach dem Einrühren in Eiswasser 4.5 g (97% d.Th.) watteähnliches, gelbliches 5-Chlor-3-oxy-4.7-dimethyl-thionaphthen<sup>11)</sup>. Aus Eisessig, der mit etwas Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> versetzt war, kristallisierten hellgelbe Nadeln, welche sich an der Luft rot färbten, und welche bei 140–142° unter vorheriger Rotfärbung schmolzen.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OClS (212.6) Ber. C 56.46 H 4.26 Gef. C 56.36 H 4.29

<sup>6)</sup> Von dem Kautex-Werk, Hangelar.

<sup>7)</sup> Für praktische, einführende Hinweise zur Handhabung von HF sind wir Herrn Dr. O. Scherer, Farbwerke Hoechst, und Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Wiechert, Universität Greifswald, sehr verbunden.

<sup>8)</sup> Schmelzpunktangaben unkorrigiert, im Thiele-Apparat oder im Berl-Block bestimmt.

<sup>9)</sup> C. 1912 I, 1679 (Dtsch. Reichs-Pat. 246265); C. 1930 II, 1135 (Schmp. 96°) (Dtsch. Reichs-Pat. 495879, Engl. Pat. 299327); C. 1932 II, 1694 (Dtsch. Reichs-Pat. 555140); C. 1934 II, 1690 u. C. 1935 I, 798 (Schweiz. Pat. 166788); C. 1935 II, 1963 (Amer. Pat. 1988501).

<sup>10)</sup> Das technische Ausgangsprodukt verdanken wir Herrn Prof. Dr. W. Zerweck, Cassella Farbwerke Mainkur.

<sup>11)</sup> C. 1928 I, 1721 u. 2012 (Amer. Pat. 1655697, Engl. Pat. 282805); C. 1929 I, 1750 u. II, 1226 (Engl. Pat. 300114 u. 309379); C. 1932 II, 1084 (Engl. Pat. 354716); C. 1934 I, 3131 (Französis. Pat. 758261) u. II, 2608 (Dtsch. Reichs-Pat. 599915).

Durch Oxydation mit  $K_3[Fe(CN)_6]$  in verd. Natronlauge erhielt man bei Raumtemperatur den 5.5'-Dichlor-4.4'.7.7'-tetramethyl-thioindigo, welcher sich aus Nitrobenzol als rotes Kristallpulver abschied.

$C_{20}H_{14}O_2S_2Cl_2$  (421.2) Ber. C 56.98 H 3.35 Gef. C 56.94 H 3.52

Mit *S*-[8-Chlor-naphthyl-(1)]-thioglykolsäure<sup>12)</sup>: Die Säure lag als technisches Produkt vom Schmp. 150° vor<sup>13)</sup>; nach Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol erhielten wir farblose Nadeln und Blättchen vom Schmp. 159–160°.

5 g der umkristallisierten, trockenen Säure blieben, in 150 ccm HF gelöst, 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Hierauf rauchte man vorsichtig durch Einstellen der Gußstahlbombe in ein Wasserbad ab, welches durch Zugießen von warmem Wasser allmählich von 17° auf etwa 30° gebracht wurde. Der Rückstand ließ sich mit etwa 250 ccm heißem Aceton herausspülen. In die filtrierte, von den anorgan. Verunreinigungen befreite Aceton-Lösung rührte man etwa 750 ccm Wasser ein. In Form gelbbrauner, sehr luftempfindlicher Flocken fielen 4.2 g (89% d.Th.) rohes 3'-Chlor-3-oxy-[benzo-1'.2':6.7-thionaphthen]<sup>14)</sup> an. Das Produkt schmolz unter vorheriger Dunkelfärbung gegen 168°.

Mit *S*-Phenyl-thioglykolsäure (I): Ein Ansatz von 5 g Säure in 150 ccm HF, welcher 24 Stdn. bei Raumtemperatur gestanden hatte, wurde, um die Oxydation zu verhindern, unter Einleiten von  $CO_2$  abgeraucht. Den Rückstand spülte man mit etwa 500 ccm Wasser, dann mit etwa 150 ccm Aceton heraus und destillierte das Gemisch mit Wasserdampf nach Zugabe von etwas  $Na_2S_2O_4$ . Bis eine Probe des Destillates mit natronalkalischer  $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung keine Rotfärbung mehr ergab, gingen etwa 1200 ccm über. Um das mit Wasserdampf übergegangene 3-Oxy-thionaphthen quantitativ zu erfassen, wurde das gesamte gelbliche, nach Thiophenol riechende Destillat mit einem Überschuß  $K_3[Fe(CN)_6]$  zum Thioindigo oxydiert, von welchem 1.15 g (25% d.Th.) ausfielen.

Den Rückstand im Wasserdampfdestillationskolben filtrierte man kochend heiß. Auf dem Filter blieben 1.7 g eines dunkelbraunen, zähen Harzes, welches sich in Aceton leicht löste. Das schwachgelbe Filtrat, etwa 400 ccm, entfärbte man durch Kochen mit wenig Aktivkohle. Beim Abkühlen schied sich aus der filtrierten Lösung 0.33 g farbloser Nadeln vom Schmp. 156–158° ab. Ihr Gemisch mit einer nach Riesz und Frankfurter<sup>5)</sup> dargestellten Probe von *S*-[*p*-Aceto-phenyl]-thioglykolsäure (III)<sup>5)</sup> (Schmp. 156–158°) schmolz unverändert bei 156–158°.

$C_{10}H_{10}O_3S$  (210.2) Ber. C 57.14 H 4.76 Gef. C 57.13, 57.23 H 4.78, 4.80

Zur weiteren Charakterisierung wurden folgende Derivate hergestellt:

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Nadeln (aus Eisessig) vom Schmp. 219°.

$C_{16}H_{14}O_6N_4S$  (390.2) Ber. N 14.35 Gef. N 14.55

Semicarbazon: Farblose Nadeln (aus 25-proz. Methanol) vom Schmp. 193–194°.

$C_{11}H_{13}O_3N_3S$  (267.3) Ber. N 15.72 Gef. N 15.48

Die nachfolgend aufgeführten Ansätze von je 5 g Phenyl-thioglykolsäure wurden wie oben angegeben aufgearbeitet:

HF ccm	Stunden	Tempe- ratur	Thioindigo	<i>p</i> -Aceto-phenyl- thioglykolsäure
150	24	20°	1.15 g	0.33 g
100	24	20°	0.6 g	0.45 g
50	48	20°	Spuren	1.24 g
50	72	0°	—	1.2 g
50*)	72	0°	Spuren	0.7 g <sup>1)</sup>

\*) im Polyäthylen-Gefäß<sup>6)</sup>.

<sup>12)</sup> C. 1931 I, 2809 (Dtsch. Reichs-Pat. 519747).

<sup>13)</sup> Den Farbwerken Hoechst verdanken wir das technische Ausgangsprodukt.

<sup>14)</sup> C. 1934 II, 3052 (Franzö. Pat. 765744); C. 1939 II, 952 (Engl. Pat. 494904).

Mit *S*-[2.3.4-Trichlor-phenyl]-thioglykolsäure<sup>15</sup>): Die Gußstahlbombe mit 5 g Säure<sup>10</sup>) vom Schmp. 147°, gelöst in 200 ccm HF, stellte man 5 Stdn. ins siedende Wasserbad. Der nach dem Abrauchen hinterbliebene Rückstand (3-Oxy-5.6.7-trichlorthionaphthen<sup>16</sup>) wurde in verd. Natronlauge aufgeschlämmt und mit einem Überschuß  $K_3[Fe(CN)_6]$  oxydiert. Das schmutzige violette Reaktionsprodukt kochte man mit Methanol aus, um die Ausgangssäure abzutrennen. Die noch enthaltenen anorgan. Verunreinigungen blieben zurück, als das Rohprodukt nunmehr mit 50 ccm Nitrobenzol ausgekocht wurde. Im heißen Nitrobenzol lösten sich dabei 2.7 g des entspr. Thioindigos (5.5'.6.6'.7.7'-hexachlor-thioindigo); beim Erkalten kristallisierten 1.2 g wieder aus.

## 242. Kurt Heyns und Karl-Heinz Meinecke: Über Bildung und Darstellung von *d*-Glucosamin aus Fructose und Ammoniak

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 27. August 1953)

Bei der Umsetzung von Fructose mit wäßrigem Ammoniak sowie insbesondere auch mit wasserfreiem flüssigen Ammoniak entsteht *d*-Glucosamin. Die Identifizierung erfolgte durch das analytische und chromatographische Verhalten sowie durch Darstellung des nach Kupplung mit Phenylisocyanat und Ringschluß mit Essigsäure erhaltenen 1-Phenyl-4-[*d*-arabo-tetraoxybutyl]-imidazolons-(2) und durch Überführung in die *N*-Carbobenzoxy-Verbindung. Die biochemischen Zusammenhänge der Hexosamin-Bildung werden erörtert.

Die Aminozucker sind als Bausteine vieler bedeutungsvoller biologischer Strukturen wie der Insekten- und Pilzchitine, von Mucopolysacchariden und immunspezifischen Bakterienpolysacchariden, der Hyaluronsäure, der Mucoitin- und Chondroitinschwefelsäuren, des Heparins und eines neuerdings von R. Kuhn<sup>1)</sup> beschriebenen Bifidus-Faktors der Frauenmilch weit verbreitet, ohne daß man bisher hinreichend begründete Vorstellungen von der biochemischen Entstehung dieser Stoffgruppe entwickeln konnte. Auch aus Abbauprodukten, die die überraschend große chemische Instabilität des freien Glucosamins unter physiologischen Bedingungen zeigten, konnten K. Heyns, Ch.-M. Koch und W. Koch<sup>2)</sup> keine schlüssigen Hinweise über eine etwaige Umkehrung derartiger Umwandlungen für den Hexosamin-Aufbau entnehmen. Aus diesen Untersuchungen wird jedoch verständlich, in welchem Ausmaß das Glucosamin-Molekül durch die in allen vorstehend aufgeführten Strukturen vorliegende *N*-Acetylierung stabilisiert wird.

Für die Aminozucker stehen zwei Aufbauwege chemisch und biochemisch im Vordergrund der gegebenen Möglichkeiten, und zwar einmal der Aufbau aus kleineren Kohlenstoffketten wie aus  $C_4$ - und  $C_3$ - oder aus  $C_3$ - und  $C_2$ -Anteilen, z. B. aus Triose und Serin, wobei dann immer die Aminogruppe aus einer  $\alpha$ -Aminosäure in die 2-Stellung der  $C_6$ -Kette gelangen würde. Anhaltspunkte für derartige Umsetzungen konnten wir nicht auffinden; auch war bisher die dann irgendwie doch noch als Zwischenprodukt zu erwartende Glucosaminsäure weder bei Aufbau- noch bei Abbauprodukten nachweisbar. Ein anderes wahrscheinlicheres Aufbauprinzip ist mit der Annahme gegeben, daß eine Aminogruppe in eine bereits vorhandene  $C_4$ -Kette einer Hexose eingeführt wird.

Es ergab sich daraus die Frage, in welchem Umfang Carbonylgruppen in Verbindungen der Kohlenhydratreihe enzymatischen Transaminierungen zugänglich sind. Wir konnten feststellen, daß weder Glucosamin noch Glucosaminsäure mit  $\alpha$ -Ketoglutaräure noch

<sup>15</sup>) C. 1929 II, 352 (Engl. Pat. 287 858).    <sup>16</sup>) C. 1927 I, 1227 (Amer. Pat. 1590 685).

<sup>1)</sup> Angew. Chem. 64, 493 [1952].

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., im Druck.