

Über Aminoalkyl- und Aminoaralkyldisulfide.

(Zugleich 11. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine¹.)

Von

H. Bretschneider.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck².

(Eingelangt am 21. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Während in der vorhergehenden Mitteilung¹ über die Darstellung und Eigenschaften einiger Vertreter der neuen Klasse der Aminoalkylthioschwefelsäuren bzw. Aminoaralkylthioschwefelsäuren [Formel (2)] berichtet wurde, handelt diese hauptsächlich von einer neuen und allgemein anwendbaren Darstellung des lange bekannten *Cystamins*³ ($\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$)₂ und seiner noch nicht bekannten arylierten bzw. oxy-arylierten Analogen [Formel (4)], ausgehend von den entsprechenden Aminothioschwefelsäuren. — Am Schlusse sei eine kurze Übersicht der pharmakologischen Ergebnisse der Untersuchung der in beiden Arbeiten dargestellten Vertreter gebracht.

Versuche zur Reindarstellung der dem Cysteamin ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{SH}$) entsprechenden *Aminoaralkylthiole* [Formel (3)] wurden zunächst aus experimentellen Gründen zurückgestellt und sollen Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein.

¹ 10. Mitteilung, Mh. Chem. **81**, 372 (1950).

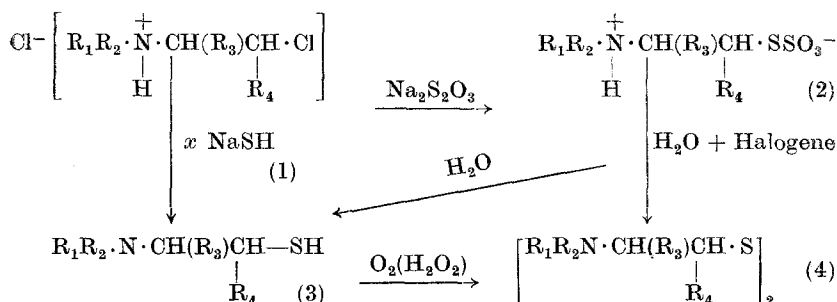
² Der Hauptteil des experimentellen Materials dieser Arbeit, über welche auszugsweise auf der Tagung des Vereines Österr. Chemiker am 28. Mai 1949 in Linz a. D. referiert werden sollte, war in einem Laboratorium der Firma *C. H. Boehringer Sohn*, Ingelheim a. Rhein, in den Jahren 1941 bis 1944 erarbeitet worden. Es sei der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt. — In einem sei auch an dieser Stelle Fräulein *Friedl Metzler*, Ingelheim, für die geschickte Mithilfe bei den Versuchen der Dank ausgesprochen.

³ *Gabriel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 1110 (1891); **31**, 2837 (1898); **45**, 1643 (1912). — *Bogert*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2361 (1941). — *Barnett*, J. chem. Soc. London **1944**, 6. — *Wada*, Biochem. Z. **260**, 47 (1933).

Möglichkeiten zur Synthese phenylierter Cystamine.

Von den für das Cystamin beschriebenen Synthesen³ besitzt keine die für die Synthese der geplanten Verbindungen nötige breite Anwendbarkeit und ferner bewiesen auch Vorversuche bald, daß von den sehr zahlreichen Methoden, die zur Herstellung N-freier Disulfidsysteme angegeben sind, nur wenige sich eignen.

Formelschema.



Weg (2)—(4): Wasser-Jod 100° (A); Wasser-Eisessig-Brom 10° (A₁).

Weg (2)—3—4): HCl konz. 20° (B); HCl verd. 100° (C).

Das rationellste Ausgangsmaterial für das Synthesziel stellen β -Phenyl- β -halogenalkylaminsalze [Formel (1)] vor.

Die Frage, mit welcher zweiwertigen anorganischen Schwefelverbindung die Verbindungen des Typs (1) umgesetzt werden sollen, richtet sich nach den konstitutionellen Eigenheiten der einzelnen Vertreter, über deren Darstellung und Reaktionen in der 5. Mittlg.⁴ dieser Arbeitsreihe berichtet wurde. Es ist hier einerseits die Reaktivität des Chloratoms gegen *Hydrolyse-* und *Alkoholyse*reaktionen in Betracht zu ziehen; diese ist allem Anschein nach bei 4- bzw. 3,4-hydroxyliertem- bzw. acetoxyliertem Kern erhöht. Zweitens besteht bei Anwesenheit primärer und sekundärer Aminogruppen die Möglichkeit zu unter HCl-Austritt vor sich gehenden inter- und intramolekularen Reaktionen (Beispiele in 5. Mittlg. dieser Arbeitsreihe). Un erwünschte Nebenreaktionen dieser Art in dem zum Umsatz mit zweiwertigem anorganischen S-Verbindungen notwendigen Lösungsmittel *Wasser* sind bei gesteigerter *Temperatur* und *Alkalität* vorauszusehen, und dieselben Bedingungen sind auch der Stabilität der schwefelhaltigen Reaktionsprodukte abträglich. Dies sind die Gründe, daß der kürzeste Syntheseweg, der Umsatz der Chlor-chloride (1) mit dem alkalischen Natriumhydrosulfid zum Thiol und dessen anschließende Oxydation nur bei relativ stabilen, *nicht im Kern* hydroxylierten Vertretern mit tertiärer Aminogruppe gut gelang, wogegen bei Einsatz eines Vertreters mit *sekundärer* Aminogruppe die Ausbeuten, wie nach Vorstehendem zu erwarten, absanken (Weg 1—3—4 des Formelschemas).

⁴ Mh. Chem. 78, 82 (1947).

Aralkylaminodisulfide aus Chlorhydrochloriden vom Typ (1) durch NaSH-Umsatz und Oxydation der nicht isolierten Thiole (Weg 1—3—4 des Formelschemas).

Das *Bis-(dimethylaminomethyl-benzyl)-disulfid* (Formel III) wurde auf diesem Weg in 59%iger Ausbeute hergestellt. Dazu wurde die Lösung des Dimethylaminomethyl-phenylchlormethan-hydrochlorids in überschüssige Natriumhydrosulfidlösung eingetragen und die nicht rein dargestellte Mercaptobase in alkoholischer Lösung mit Sauerstoff zum Disulfid oxydiert.

Das isomere (+)-Methylamino-äthyl-phenyl-chlormethan-hydrochlorid mit *sekundärer* Aminogruppe, dessen Base von *Emde*⁵ infolge ihrer Instabilität nicht analysiert werden konnte, läßt sich aber nur mit viel schlechterer Ausbeute unter den gleichen Bedingungen zur (+)-Disulfidbase (IV), welche Verbindung als (+)-Pseudoephedrindisulfid bezeichnet werden kann, umsetzen. Die schlechten Ausbeuten erklären sich durch Bildung eines wasserdampfflüchtigen Nebenproduktes von charakteristischem Geruch und abschwellender Wirkung auf Nasenschleimhäute, das wir auch bei einem anderen Versuch der Einwirkung von *Alkalien*, z. B. *Diäthylamin*, auf die Chlorbase erhielten⁴. Wir vermuten, daß in dem Nebenprodukt das nicht beschriebene opt.-akt. Phenyläthyl-iminderivat $C_6H_5-CH-CH(CH_3)NCH_3$ vorliegt. Die Bildung dieser Verbindung kann bei der Darstellung der isomeren *Tertiär*base natürlich nicht eintreten. Das schön kristallisierte Hydrochlorid des Bis-(methylaminoäthylbenzyl)-disulfids schmilzt bei 215° u. Z. und ist stark rechtsdrehend. $[\alpha]_D = +261^\circ$ in Wasser. — Bezüglich der sterischen Einheitlichkeit dieser Verbindungen und ihrer charakteristischen Reaktionen siehe das unten Gesagte.

Umwandlung von Alkylamino- und Aralkylaminothioschwefelsäuren in die entsprechenden Disulfide.

Nachdem Vorversuche zur Umwandlung der in der 5. Mittlg.⁴ beschriebenen β -Rhodan- β -phenyläthylaminhydrochloride in Thiole bzw. Disulfide nach den in der Literatur beschriebenen Methoden Schwierigkeiten aufgezeigt hatten, wurde die Umformung der auch aus sehr labilen Chlorhydrochloriden leicht zugänglichen Aminothioschwefelsäuren¹ bearbeitet. Als Modell zur Darstellung eines empfindlichen Vertreters wurde die Methylaminomethyl-4-acetoxybenzylthioschwefelsäure gewählt. Es wurden folgende Wege zur Überführung dieser Verbindungsklasse in Alkylamino- und Aralkylaminodisulfide als gangbar befunden:

⁵ *Emde*, Helv. chim. Acta 12, 384 (1929).

A. *Oxydative Hydrolyse* in wäßriger Lösung durch Jod bei 100° (A) bzw. Brom bei 10° (A₁) (Weg 1—2—4 des Formelschemas).

Dieses zur Umwandlung der N-freien alkyl- und aralkylthioschwefelsauren Natriumsalze (*Buntesche Salze*) geeignete erstgenannte Verfahren⁶ erwies sich trotz seiner wenig milden Bedingungen für die Modells substanz und zahlreiche andere Verbindungen gut anwendbar und weder die oxydierende Wirkung des Halogens, noch die am Ende beträchtlich saure Reaktion der beiden Lösungen vereitelten seine Durchführung. Aus dem Jodwasserstoff, Schwefelsäure und im Falle acetoxylierter Thioschwefelsäuren auch Essigsäure enthaltenden Reaktionsgemisch werden die Disulfidbasen durch Alkalien entsprechender Stärke abgeschieden und womöglich als solche durch Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln gereinigt, weil ihre Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte charakteristischer sind als die ihrer Salze, an welchen vornehmlich die Hydrochloride und Sulfate hergestellt wurden. Jedoch sind die *oxyphenylierten* Vertreter als Basen recht empfindlich und trotz großer Vorsicht können Zersetzungserscheinungen beim Umkristallisieren (H₂S-Bildung) nicht ganz vermieden werden. Bei Basen, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten (Beispiel VIII) erfolgte die Reinigung über die stabilen Salze bis zu deren einheitlichem Aussehen und konstantem Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt. Zur Frage der sterischen Einheitlichkeit der arylierten Disulfidbasen siehe unten.

A₁. Eine *Variante der Methode* der oxydativen Hydrolyse mit Halogen, die aber noch nicht allgemein ausgearbeitet wurde, fanden wir in der bei Zimmertemperatur schon einsetzenden Einwirkung von in Eisessig gelöstem Brom auf die in wäßriger Lösung befindliche Methylaminomethyl-4-acetoxy-benzyl-thioschwefelsäure. Nach Entfernung der in theoretischer Menge gebildeten Schwefelsäure mit Ba-Acetat konnte aus dem Trockenrückstand des Filtrats das schon fast reine Hydrobromid der Disulfidbase (VII) kristallin gewonnen werden.

Insgesamt wurden nach dem Verfahren der oxydativen Hydrolyse die am Schluß der Arbeit tabellarisch zusammengefaßten Verbindungen Nr. I bis V und VII hergestellt.

B. *Hydrolyse der Aminoalkyl- bzw. Aminoaralkylthioschwefelsäuren durch kalte konz. Salzsäure und anschließende Oxydation der nicht isolierten Thiole* (Weg 1—2—3—4 des Formelschemas).

So allgemeiner Anwendung auch das eben beschriebene Verfahren sich fähig erwies, versagte es doch leider bei Versuchen, auf diese Weise das dem wichtigsten Phenylalkanolamin, dem *Adrenalin*, entsprechende Disulfid herzustellen (Formel VIII). Die Empfindlichkeit der ange-

⁶ *Bunte*, Ber. dtsh. chem. Ges. 7, 646 (1874). — *T. S. Price*, J. chem. Soc. London 95, 1489, 1725 (1909). — *Westlake*, J. Amer. chem. Soc. 63, 658 (1941); 64, 149 (1942).

strebt Verbindung verlangte eine Methode, welche die Anwendung von *Halogen* und höheren Temperaturen vermeidet. Die Beobachtung, daß Aralkylamino-thioschwefelsäuren in *kalter konz.* Salzsäure allmählich unter quantitativer Bildung von Schwefelsäure in Lösung gehen, zeigte, daß die Hydrolyse der Thioschwefelsäuren zu den Thiolen schon bei Zimmertemperatur erzielbar ist (Weg 2—3 des Formelschemas).

Von einer Isolierung und Reindarstellung des zweiten Spaltstückes der Hydrolyse, der *Thiolverbindung*, nahmen wir nach einigen Versuchen Abstand, weil besonders die oxy-substituierten Aralkylamino-thiole eine ziemliche Labilität, sowohl was die Oxydierbarkeit zu den Disulfiden als auch was unerwünschte, unter Abspaltung von H_2S und SO_2 verlaufende Zersetzungen anlangt, zeigten. Beide Reaktionen, besonders die Oxydation, werden durch steigendes pH beschleunigt. Deshalb wurde nach Entfernung der überschüssigen Hydrolysensäure (und der im Falle acetylierter Ausgangsmaterialie gebildeten Essigsäure) durch Tieftemperaturverdampfung die Menge der gebildeten Thiolverbindung durch jodometrische Titration in saurer Lösung nach *Lucas* und *King*⁷ bestimmt und die Thiole mit der darnach berechneten Menge Oxydationsmittel oxydiert. Die schwefelfreien phenolischen Stammsubstanzen (Sympatol, Adrenalin) zeigten unter gleichen Bedingungen keinen Jodverbrauch. Die Titrationswerte einzelner Versuche zeigten je nach der Verbindung und Aufarbeitung des Hydrolysegemisches das Vorliegen von 60 bis 90% an Thiolverbindung an.

Die Oxydation der Thiolverbindungen zu den Disulfiden kann nun entweder in Gegenwart des hydrolytisch entstandenen SO_4 -Ions oder nach Entfernung desselben durch Erdalkalichlorid vorgenommen werden, wobei als geeignete milde Oxydationsmittel Sauerstoff oder verdünntes Wasserstoffsuperoxyd verwendet werden. Wird das SO_4 -Ion entfernt, so können aus dem Eindampfrest der Oxydation direkt die Hydrochloride der Aralkylamino-disulfidbasen *ohne Isolierung* der letzteren abgetrennt werden. Die Oxydation wird am besten bei einem pH von 1,5 bis 5 vorgenommen und durch Spuren von Kupfersalzen beschleunigt. Im stärker sauren Gebiet verläuft sie zu langsam, im stärker alkalischen Gebiet scheinen Nebenreaktionen, besonders bei den kernhydroxylierten Vertretern, einzutreten. Wird die hydrolytisch entstandene Schwefelsäure nicht entfernt, muß nach der Oxydation über die *Base* aufgearbeitet werden.

Die Ausarbeitung der Methode erfolgte an den Beispielen zweier bereits durch oxydative Hydrolyse (A) in die entsprechenden Aminodisulfide umgewandelten Amino-thioschwefelsäuren, und zwar der (—)-Methylamino-äthyl-benzyl-thioschwefelsäure und der Methylamino-methyl-

⁷ *Lucas* und *King*, *Biochemic. J.* **26**, 2076 (1932); *Chem. Zbl.* **1933 II**, 2862.

4-acetoxybenzyl-thioschwefelsäure. Die so erhaltenen Verbindungen (—)-Bis-(methylamino-äthyl-benzyl)-disulfid-bis-hydrochlorid (Formel V) und Bis-(methylamino-methyl-4-oxybenzyl)-disulfid-bis-hydrochlorid (Formel VII) erwiesen sich nach ihren Eigenschaften (Löslichkeit, Reaktionen, Drehung) und der Mischprobe als völlig ident mit den nach dem Verfahren der oxydativen Hydrolyse mit Jod erhaltenen. Neu dargestellt wurde auf diese Weise das Bis-(methylamino-methyl-3-oxybenzyl)-disulfidsulfat (Formel VI, „Adrianoldisulfid“).

Nach Ausarbeitung dieses Verfahrens an den genannten, weniger empfindlichen Vertretern gelang es endlich, ausgehend von der Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-benzyl-thioschwefelsäure, eine Verbindung in allerdings nicht sicher kristalliner Beschaffenheit als Base zu erhalten, welche nach sorgfältiger Reinigung in ein umkristallisierbares Sulfat übergeführt werden konnte, dessen Analyse die Werte des gesuchten *Adrenalindisulfids* (Formel VIII) gab. Die besondere Empfindlichkeit der freien Base erklärt die erfolglosen Versuche, sie nach der im vorigen Abschnitt beschriebenen heißen, oxydativen Hydrolyse zu erhalten; andererseits zwang ihre Zersetzlichkeit, die von der Thiolform noch übertroffen wird, zu besonderen Reinigungsmaßnahmen, durch welche die Anwesenheit von denkbaren, durch Hydrolyse entstandenen Umwandlungsprodukten, wie Adrenalin bzw. Adrenalon, ausgeschlossen werden sollte. Das aus der gereinigten und schonend getrockneten Base hergestellte kristalline Sulfat hingegen ist relativ stabil und kann aus Wasser umgelöst werden. Die Base ist in Ammoniak und Soda löslich im Gegensatz zum Adrenalin.

C. *Hydrolyse der Aminoalkyl- bzw. Aminoaralkylthioschwefelsäuren durch heiße verd. Salzsäure und anschließende Oxydation der nicht isolierten Thiole.*

Eine andere Ausführung der Hydrolyse mit Salzsäure wurde für *nicht* im Kern hydroxylierte Aminoaralkyl-thioschwefelsäuren als bequemer gefunden und besteht im kurzen Rückflußkochen derselben mit etwa 10 vol.-%iger Salzsäure und anschließende Oxydation der gebildeten Thiole. Es konnte auf diese Weise das schon oben erwähnte (—)-Bis-(methylamino-äthyl-benzyl)-disulfid-bis-hydrochlorid (Formel V) in guter Ausbeute erhalten werden. — Das Bis-(methylamino-methyl-4-oxy-benzyl)-disulfid (Formel VII) konnte zwar auch nach der Aufarbeitung eines solchen Versuches isoliert werden, doch waren die Ausbeuten um die Hälfte schlechter, als nach der vorher beschriebenen Ausführung (B) der Hydrolyse. Es wurden infolge anderweitiger Zersetzungserscheinungen auch nur 70% an hydrolytisch entstandener Schwefelsäure gefunden.

Zur Frage der sterischen Einheitlichkeit der dargestellten Disulfidbasen.

Bei allen Disulfidbasen der Formel (4) mit $R_3 = H$, $R_4 = \text{Aryl}$ ist theoretisch die Bildung von zwei Formen vor auszusehen, einer Meso- und einer Racemform. Da uns der große Unterschied (1 : 100) in der physiologischen Wirksamkeit von Meso- und Racemformen durch Arbeiten über synthetische Östrogene der Diphenyläthanreihe⁸ bekannt war, verwendeten wir einig es Augenmerk auf das Auftreten zweier Formen, konnten aber aus den Mutterlaugen, die beträchtliche Mengen Substanz enthalten mußten, bislang noch keine zweite rein herausarbeiten. Es kann angenommen werden, daß die dargestellten Disulfidbasen sterisch einheitlich sind, nicht aber kann gesagt werden, ob sie die Meso- oder Racemform vorstellen. In den Vertretern der Disulfidbasen, die ausgehend von 2 opt.-akt. Methylamino-äthyl-benzyl-thioschwefelsäuren mit 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen hergestellt wurden, liegen 4 asymmetrische Kohlenstoffatome vor, von welchen je ein Paar einander gleichwertig sind (Formel 4 $R_3 = CH_3$, $R_4 = C_6H_5$). In dieser Arbeit wurden, ausgehend von der dem (+)-Pseudoephedrin entsprechenden Thioschwefelsäure vom $[\alpha]_D = +218^\circ$ und der dem l-Ephedrin entsprechenden Thioschwefelsäure $[\alpha]_D = -201^\circ$, zwei Disulfidbasen (IV und V) als Hydrochloride mit den Drehungen $[\alpha]_D = +216^\circ$ bzw. $[\alpha]_D = -168^\circ$ erhalten. — Eine gewisse Stütze für die Annahme, daß es sich zumindest im Falle des dem (+)-Pseudoephedrin entsprechenden Disulfids (IV) um eine sterisch einheitliche Verbindung handelt, kann darin erblickt werden, daß sowohl der direkte Umsatz des Chlorpseudoephedrin-hydrochlorids mit NaSH und anschließende Oxydation, wie die oxydative Hydrolyse der entsprechenden Thioschwefelsäure zu Disulfidhydrochloriden mit ganz identen Eigenschaften (Schmelzpunkt und Drehung) führten. Bezüglich der nicht sehr ausführlich bearbeiteten Stereochemie der Disulfidssysteme sei auf Arbeiten von *Schöberl*^{9a}, *Ahlberg*^{9b} und *Toennies*^{9c} hingewiesen.

Reaktionen der Aminodisulfidbasen.

In Übereinstimmung mit seinerzeit gemachten Beobachtungen über die Erhöhung der Reaktivität des Seitenkettenhydroxyls in Phenylalkanolaminen durch 4- oder 3,4-ständige Oxy- bzw. Methoxygruppen (Sympatol und Adrenalin¹⁰) zeigen auch die von diesen Verbindungen

⁸ *Bretschneider, de Jonge-Bretschneider, Ajtai*, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 571 (1941).

⁹ a) *Schöberl*, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1548 (1934). — b) *Ahlberg*, J. prakt. Chem. **138**, 128 (1933). — c) *Toennies*, J. biol. Chemistry **111**, 61 (1935); Chem. Zbl. **1936 I**, 4149.

¹⁰ Vgl. 5. und 9. Mittlg. dieser Untersuchungsreihe.

sich ableitenden *Disulfide* eine von allen anderen dargestellten Verbindungen sich deutlich abhebende Labilität (vgl. Unbeständigkeit der Basen) bzw. Reaktionsfreudigkeit. Zum qualitativen Vergleich der Reaktivität, die auf der mehr oder weniger leicht erfolgenden Aufspaltung der —C—S—S—C— -Kette beruht, wurden 2 Reaktionen herangezogen:

1. Die Natriumnitroprussid-Reaktion in *alkalischer Lösung*;
2. die Silbersalz-Reaktion in neutraler bis saurer Lösung.

Die *rein aliphatischen* Aminodisulfide (I und II) sowie die *nicht kernhydroxylierten* Aralkyl-amino-disulfide (III, IV und V) geben erst nach dem Kochen mit 5%iger Kalilauge, Abkühlen und Zugabe des Reagens eine Farbreaktion; Soda erwies sich als zu schwaches Alkali. (Bei den Verbindungen III bis V mußte Methylalkohol als Lösungsvermittler zugegeben werden.) In der Reihe der oxy-phenylierten Aralkylamino-disulfide hingegen geben VII und VIII schon nach dem gelinden Erwärmen mit *verd. Sodalösung* und Abkühlen auf Natriumnitroprussid-Zugabe eine intensive Farbreaktion, VIII sogar nach Lösen in 10% NaOH in der Kälte. VI reagiert nach dem Erwärmen mit Soda kaum, nach kurzem Erwärmen mit NaOH aber deutlich. — Zum Vergleich der Amino-disulfide nach der *Silbersalzreaktion* wurden gleichmolare wäßrige Lösungen der Chloride oder Sulfate derselben (letztere unter Zugabe der äquivalenten Menge NaCl) mit der zum Umsatz des Halogens und des Schwefels nötigen Menge Silbersulfat versetzt. Der erhaltene Silbersalzniederschlag war bei den Verbindungen I bis V rein weiß und verfärbte sich erst bei längerem Kochen. VII und VIII hingegen reagierten kalt unter Bildung eines braunen, rasch schwarz werdenden Niederschlages. Bei VII wurde eine annähernd quantitative Abspaltung des Sulfidschwefels durch Erwärmen der Base in essigsaurer Lösung mit Silberazetat festgestellt. VI gibt kalt eine weiße, nach gelindem Erwärmen braune Silbersalzfällung.

Auf Grund der eben beschriebenen Reaktionen kann man annehmen, daß die Stabilität der C—S—S—C— -Kette bei den Aminodisulfiden der Reihe (I) bis (V) recht beträchtlich im Vergleich zu der von (VII) und (VIII) ist. Verbindung VI nimmt eine Mittelstellung ein.

Zum Vergleich untersuchten wir das Verhalten von *Cystin* und *Insulin*, von welchen uns aber nur eine kleine Menge zur Verfügung stand. Beide gaben keine Silbersalzreaktion. Vom isomeren *Isocystin* wird hingegen berichtet, daß es in ähnlicher Weise mit CuSO_4 in saurer Lösung behandelt, sofort unter Sulfidbildung reagiert¹¹.

Es interessierte ferner das Verhalten einer bei der Silbersalzreaktion reaktiven Verbindung wie (VII) gegenüber H_2S in saurer Lösung, wodurch die S—S-Brücke im 2,2'-Diaminodiphenyldisulfid¹² unter Schwefelabscheidung gesprengt wird. Wahrscheinlich beruht auch die Inaktivierung des Insulins durch H_2S ¹³ auf einer ähnlichen Reaktion, obwohl Cystin selbst

¹¹ Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 637 (1905).

¹² A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 2364 (1879).

¹³ Freudenberg, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **233**, 159 (1935). — Vigneaud, J. biol. Chemistry **94**, 233 (1933). — Wintersteiner, dortselbst **102**, 473 (1933).

nicht angegriffen wird. Die hier dargestellte Verbindung wird aber durch H_2S nicht verändert.

Nachfolgende Tabelle (S. 394) der dargestellten Aminodisulfide enthält in Spalte 1: Formelbilder der nachstehend verzeichneten Aminodisulfide, unter deren Namen die Namen der *Carbinol-Stammsubstanzen* gesetzt sind:

- (I) Bis-(β -aminoäthyl)-disulfid, Cystamin (Stammsubstanz Colamin);
- (II) Bis-(β -diäthylamino-äthyl)-disulfid (Stammsubstanz Diäthylamino-äthanol);
- (III) Bis-(β -dimethylamino-methyl-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz Dimethylamino-methyl-phenyl-carbinol);
- (IV) (+)-Bis-(methylamino-äthyl-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz (+)-Pseudoephedrin);
- (V) (—)-Bis-(methylamino-äthyl-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz (—)-Ephedrin);
- (VI) Bis-(methylamino-methyl-3-oxy-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz Adrianol-Synephrin);
- (VII) Bis-(methylamino-methyl-4-oxy-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz Sympatol);
- (VIII) Bis-(methylamino-methyl-3,4-dioxy-benzyl)-disulfid (Stammsubstanz Adrenalin);

Spalte 2: Konstanten der Disulfidbasen bzw. ihrer Salze;

Spalte 3: das Ausgangsmaterial: Chlorhydrochlorid des Formeltyps (1), das mit Natriumhydrosulfid umgesetzt wurde, oder Amino-thioschwefelsäure des Formeltyps (2);

Spalte 4: das Verfahren der Umwandlung der Aminothioschwefelsäure (2), und zwar A oxydative Hydrolyse mit Jod, A_1 dieselbe mit Brom, B Hydrolyse mit konz. HCl bei 20° , C Hydrolyse mit verd. HCl bei 100° ; H_2O_2 -Oxydation der Thiole mit diesem, O_2 -Oxydation der Thiole mit reinem Sauerstoff;

Spalte 5: Ausbeute, bezogen auf eingesetztes (1) bzw. (2) an *analysenreinem Produkt*, dessen sterische Einheitlichkeit aber nicht völlig sichergestellt ist.

Zur Pharmakologie der Alkylamino- bzw. Aralkylamino-disulfide bzw. der entsprechenden Thioschwefelsäuren¹.

Wir verdanken den Untersuchern weiland Prof. Rößler, Dr. v. Warsberg und Doz. Konzett (Wien), Prof. Schäfer (Nauheim) und Doz. Dr. Sarre (Frankfurt) folgende Mitteilungen:

Alkylamino- und nicht kernhydroxylierte Aralkalaminodisulfide sind ähnlich wie der Stammkörper Cystamin¹⁴ hinsichtlich der Blutdruckwirkung (Kaninchen, Katze) *depressorisch* wirkend; eine Wirkungssteigerung durch

¹⁴ a) Ackermann und Heinsen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **235**, 115 (1935). — b) Robbers, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Phar-

Tabelle I.

I.	$(\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{S})_2$	Bishydrochlorid, Schmp. 210°	(1)	A	60%
II.	$[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{S}]_2$	Bishydrochlorid, Schmp. 219°	(2)	A	60%
III.	$[(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{S}]_2$ C_6H_5	Base, Schmp. 85°	(1)	A	60%
		Sulfat, Schmp. 146°	(2)		40%
IV.	$(\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CHCH} \cdot \text{S})_2$ \ \ \ $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	Bishydrochlorid, Schmp. 215°	(1)	A	26%
		$[\alpha]_{\text{D}} = + 258^\circ$	(2)		42%
V.	wie oben	Bishydrochlorid, Schmp. 232° $[\alpha]_{\text{D}} = - 168^\circ$	(2)	A C	46% 57%
VI.	$(\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{S})_2$ $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \text{ (m)}$	Base, Schmp. 167° Sulfat, Schmp. 185°	(2)	B/H ₂ O ₂	36%
VII.	$(\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{S})_2$ $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \text{ (p)}$	Base, Schmp. 156°	(2)	A	44% Base
		Bishydrochlorid, Schmp. 219°		A ₁	41% Hydrobromid
		Bishydrobromid, Schmp. 186°		B/H ₂ O ₂	40% Hydrochlorid
				B/O ₂	45% Hydrochlorid
		C/O ₂	25% Hydrochlorid		
VIII.	$(\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{S})_2$ $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{OH})_2 \text{ (m} \cdot \text{p)}$	Base, Schmp. zirka 138° Sulfat, Schmp. 182 bis 190°	(2)	B/H ₂ O ₂	23% Sulfat

die Phenylierung ist ausgeprägt. Kernhydroxylierte Aralkylaminodisulfide sind jedoch viel weniger depressorisch wirksam. An gesunden Hunden zeigten Oxyaralkylaminodisulfide unmittelbar nach der Injektion rasch vorübergehende allergische Erscheinungen. Auf den *Blutzucker* wirkt das Dimethylaminomethylbenzylidisulfid III im Sinne einer mehrere Stunden anhaltenden *Steigerung*, ganz im Gegensatz zum Cystamin.

makol. 185, 461 (1937); Klin. Wschr. 1937, 917. — c) Broglie und Heinsen, daselbst 188, 279 (1938).

Alkyl- und Aralkylaminothioschwefelsäuren¹.

Die *Alkylamino- und nicht acetoxylierten* Aralkylaminothioschwefelsäuren erwiesen sich in Dosen bis 10 mg als völlig wirkungslos im Blutdruckversuch, während die mono-acetoxylierten Vertreter in 10 bis 50 mg Dosen schwach *depressorisch* wirksam waren.

Die Isopropylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzylthioschwefelsäure (XII) fiel durch ihre starke *depressorische* Wirksamkeit auf, während die broncholytische Wirksamkeit ihres Verseifungsproduktes (XIIa) am *Konzett-Röfler*-schen Präparat nur $\frac{1}{10}$ der Adrenalinwirkung betrug. Hinsichtlich des *Blutzuckereffektes* zeigten die 3,4-Dioxyaralkylaminothioschwefelsäuren adrenalinähnliche, $1\frac{1}{2}$ Stdn. anhaltende Blutzuckeranstiege.

Die Methylaminomethyl-3,4-dioxybenzylthioschwefelsäure (Xa) zeigte in Dosen von 4 mg/kg eine deutliche Blutdrucksteigerung, die aber lange nicht so ausgeprägt war, als die zunächst großes Interesse erregende Wirkung ihres Diacetylderivates (X).

Diese Verbindung (X) (N_{14}) zeigte an Kaninchen, Katzen und Hunden in Dosierungen von 3 bis 4 mg/kg enorme und langanhaltende *Blutdrucksteigerung*, die auf eine Kontraktion der peripheren Gefäße zurückgeht, vielleicht aber auch durch eine pervitinähnliche Herzwirkung mitbedingt ist. Besonders auffallend war die Tatsache, daß im akuten Versuch stehende Tiere die Operation bis zu 20 Stdn. überstanden, so daß von einer markanten Herabsetzung der postoperativen Kollapsbereitschaft gesprochen werden kann. Gleichsinnig ist auch die Wirkung letaler Dosen eine ganz andere, was deren *Größe* (100 bis 200 mg/kg) im Vergleich zu Adrenalin (4 bis 8 mg/kg), aber auch *Wirkungsart* anlangt. Die Tiere gehen nicht rasch an Herzkrämpfen, sondern langsam im Verlaufe eines Tages an einer Herzschädigung zugrunde. Am Menschen in etwa $\frac{1}{10}$ der Hunden gegebenen Dosierung intravenös verabfolgt (10 bis 25 mg), zeigt das Präparat jedoch nur kurzdauernde Blutdruckwirkung, während eine dem Tierversuch entsprechende höhere Dosierung (rund 200 mg) infolge übler Nebenwirkungen, wie Blässe, Übelkeit und Herzklopfen, nicht gewählt werden konnte. Man kann aus den klinischen Versuchen nur den Schluß ziehen, daß einzelne Gefäßprovinzen bei Menschen viel stärker selektiv als beim Tier ansprechen.

Experimenteller Teil.*Bis-(β -aminoäthyl)-disulfid-hydrochlorid (I), Cystamin.*

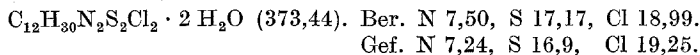
Die nach vorherg. Mittlg.¹ durch 2stünd. Erhitzen (100°) von 11,05 g Bromäthylamin-HBr und 13,35 g Natriumthiosulfat in 15 ccm W. gebildete, nicht isolierte Thioschwefelsäure wurde durch Zugabe von 6,85 g Jod in 100 ccm Alkohol (in Anteilen von 5 bis 10 ccm) unter weiterem Erhitzen und Verdampfen des Alkohols oxydiert (nach 50 Min. Verbrauch von 90% der ber. Jodmenge). Nach Wegnahme eines kleinen, nicht mehr reagierenden Jodüberschusses durch wenige Tropfen schwefliger Säure und Herstellung des Vakuumindampfrestes wurde aus diesem die Base durch Übergießen mit 30%iger KOH und Ausäthern isoliert. 3,63 g. Das in wenig Alkohol und durch Zusatz von ätherischer HCl hergestellte und durch öfteres Umlösen aus 95% Alkohol gereinigte Chlorhydrat schmolz bei 208 bis 210° u. Z. (Literaturangaben für Schmp. schwanken von 200 bis 217¹⁵.) Das Hydro-

¹⁵ Vgl. Chem. Zbl. 1942 I, 3207.

chlorid erwies sich nach der Mischprobe ident mit einem gleichhoch schmelzenden Präparat, gewonnen durch O_2 - oder H_2O_2 -Oxydation von β -Mercaptoäthylaminbase.

Bis-(β -diäthylaminoäthyl)-disulfid-bishydrochlorid (II).

8,52 g Diäthylaminoäthyl-thioschwefelsäure¹, gelöst in 12 ccm W., wurden bei Wasserbadtemp. mit der Auflösung von 5,08 g Jod in 90 ccm Alkohol in Anteilen von je 5 ccm im Laufe 1 Std. versetzt (etwa 90%iger Verbrauch des Oxydationsmittels). Die pottaschegesättigte Lösung gab an Äther 4,16 g ölige Base ab, welche bei 5 mm Hg und 125 bis 135° Luftbadtemp. als helles Öl destillierte. Das mit alkohol. HCl unter Zugabe von reichlich Äther erhaltene Hydrochlorid (5,13 g) wurde zur Analyse aus 10 ccm Alkohol unter Zugabe von Äther umgelöst. Schmp. 219° u. Z. Der Analyse nach liegt das Dihydrat vor.



Bis-(dimethylaminomethyl-benzyl)-disulfid-sulfat (III).

a) Aus dem entsprechenden Chlorhydrochlorid: 14,7 g Dimethylaminomethyl-phenylchlormethan-HCl⁴ vom Schmp. 203°, gelöst in 80 ccm warmem Methanol, wurde in Anteilen zu der heißen Lösung von 37,3 g Natriumhydrosulfid (zirka 10 Mole) in 40 ccm W. gefügt und das Gemisch 30 Min. erhitzt. Aus der erkalteten, mit fester Pottasche alkalisch. Lösung wurde mit Äther 11,1 g öligere Base gewonnen, welche in 20 ccm Alkohol gelöst, bei Wasserbadtemp. (Ersatz des verdampften Alkohols) durch Einleiten von Sauerstoff (Fritte) oxydiert wurde. Nach 5 Stdn. wurde der in 30 ccm Methanol aufgenommene Trockenrest mit 61,1 ccm 1 n Schwefelsäure versetzt (schwach lackmussaure Reaktion). Nach dem Vertreiben des Methanols wurde mit Kohle geklärt und wiederum verdampft. Umkristallisation aus der etwa 3fachen Menge heißen abs. Alkohol, Konzentration des Kohlefiltrats und Zusatz von etwa der 3fachen Menge heißen Essigesters, Waschen mit Aceton, dann Äther, ergab 9,74 g Sulfat, das, zur Analyse noch einmal aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 146° u. Z. schmolz. Nach Analyse liegt trotz längerem Trocknen (80°, 1 mm) ein Dihydrat vor. Trocknen bei höherer Temp. führt wohl zu weiterem Gewichtsverlust, aber auch zu deutlichen Zersetzungserscheinungen¹⁶:



b) Aus der entsprechenden Thioschwefelsäure durch oxydative Hydrolyse mit Jod: Zur erhitzten Lösung von 0,90 g Dimethylaminomethylbenzylthioschwefelsäure¹ in 25 ccm W. wurde während $\frac{3}{4}$ Stdn. die Auflösung von 0,48 g Jod in 10 ccm Alkohol allmählich gefügt. Die farblose Lösung gab mit Pottasche alkalisiert 0,4 g Rohbase an Äther, welche wie in a) in das neutrale Sulfat übergeführt wurde. 0,34 g Kristalle des Disulfid-sulfats vom Schmp. 143° u. Z. Nach der Mischprobe ident mit vorstehender Verbindung.

¹⁶ Später (vgl. eine folgende Mittlg. über Aralkylaminothiole) gelang es, die dem Sulfat, Schmp. 146°, entsprechende Base zu kristallisieren (Kristalle vom konst. Schmp. 85°) und wieder in das Sulfat gleichen Schmp. zurückzuverwandeln. Dadurch ist die sterische Einheitlichkeit des oben erwähnten Sulfats sehr wahrscheinlich gemacht.

(+)-Bis-(methylaminoäthyl-benzyl)-disulfid-bishydrochlorid (IV).

a) Darstellung aus dem Chlorhydrochlorid: Die Lösung von 8,8 g (+)-Chlorpseudo-ephedrin-chlorhydrat (dargestellt nach *Emde*⁶), in 40 ccm W., wurde in Anteilen zu der auf dem Wasserbad erhitzten Lösung von 22,4 g Natriumhydrosulfid in 20 ccm W. gegeben und die Mischung offen noch 30 Min. erwärmt. Zur Abtrennung eines wasserdampf-flüchtigen Nebenproduktes wird bei 15 Torr. stark eingeengt und dies nach Wasserzugabe wiederholt. Die mit Pottasche und Äther isolierte ölige Rohbase (2 g) wurde in abs. Alkohol bei 20° mit fein verteiltem Sauerstoff behandelt, das Oxydat wiederum in Äther gebracht und mit äther. HCl in das Bishydrochlorid verwandelt (2,28 g). Durch Umfällen (8 ccm heiß. abs. Alkohol und 60 ccm Essigester) resultierten 1,07 g Hydrochlorid. Nochmals umgelöst, Schmp. 215° u. Z. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +261^{\circ}$ (0,1002 g Sbst. ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = +2,61^{\circ}$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$ (443,49). Ber. N 6,46, S 14,8, Cl 16,36.

Gef. N 6,36, S 14,45, Cl 16,4.

b) Darstellung aus der entsprechenden Thioschwefelsäure durch oxydative Hydrolyse mit Jod: 15,4 g (+)-Methylaminoäthyl-benzylthioschwefelsäure¹ (Schmp. 176°, $[\alpha]_{\text{D}} = +219^{\circ}$), gelöst in 250 ccm heißem W., wurden auf dem Wasserbad mit der Auflösung von 7,5 g Jod in 150 ccm Alkohol während 3 Stdn. tropfenweise versetzt (Eintragen unter Flüssigkeitsspiegel). Die mit Pottasche alkalis. Lösung gab an Äther 6,06 g einer öligen Disulfidbase, welche in äther. Lösung in das Chlorhydrat übergeführt wurde. Dieses wurde wie oben gereinigt und so 5,37 g vom Schmp. 214° u. Z. und einem $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +257^{\circ}$ (0,1545 g ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr, $\alpha = +3,97^{\circ}$) erhalten. Auch nach Mischprobe ident mit der nach a) erhaltenen, gleichstark drehenden Verbindung.

(—)-Bis-(methylaminoäthylbenzyl)-disulfid-bishydrochlorid (V).

a) Darstellung aus der entsprechenden Thioschwefelsäure durch oxydative Hydrolyse mit Jod: Zu der wasserbaderhitzten und turbinierten Lösung von 6,38 g (—)-Methylaminoäthyl-benzylthioschwefelsäure¹ in 500 ccm heißem W. wurde die Auflösung von 3,16 g Jod in 100 ccm abs. Alkohol während 3 Stdn. tropfenweise unter die Flüssigkeitsoberfläche eingetragen. Infolge noch starker Abscheidung des Ausgangsmaterials nach Erkalten wurde nach Zugabe von 200 ccm heißem W. weiter mit 1,58 g Jod in 50 ccm Alkohol während 4 Stdn. oxydiert. Nach Abtrennung von 2,2 g kristall. Ausgangsmaterial durch Filtration gab die pottaschealkalis. Mutterlauge an Äther 1,94 g öliger Base ab, welche mit äther. HCl in das Hydrochlorid verwandelt wurde. Umkristallisation aus Methanol-Äther lieferte 1,60 g des analysenreinen Chlorhydrats vom Schmp. 232° u. Z. und einem $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -163^{\circ}$ (0,1786 mg ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr, $\alpha = -2,92^{\circ}$). Die Analyse lieferte Zahlen, die für ein Monohydrat passen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (451,5). Ber. N 6,21, S 14,20, Cl 15,71.

Gef. N 6,31, S 13,95, Cl 15,85.

b) Darstellung durch Hydrolyse der Thioschwefelsäure mit heißer verd. HCl und Oxydation des Thiols mit Sauerstoff: 5,22 g der Thioschwefelsäure wurden mit 12 ccm 10 vol.-%iger HCl 1 $\frac{3}{4}$ Stdn. rückflußerhitzt (nach

1 Std. Lösung und etwas SO_2 , später H_2S im Gasraum bemerkbar). Laut einer jodometr. Probetitration des auf 50 ccm mit Wasser justierten Ansatzes lagen zirka 80% d. Th. Thiolhydrochlorid vor. Die auf Grund einer azidimetr. Titration ermittelte Menge 1 n NaOH zur Erreichung eines pH von 4,8 bis 5 wurde bei 0° zugesetzt, die Lösung auf 100 ccm justiert, mit 1 ccm 4%iger Kupferacetatlösung versetzt und mit Sauerstoff durchströmt, wobei durch Zugabe von Natriumbikarbonat die allmählich gestiegene Acidität der Lösung (pH 3,9) wieder rückgängig gemacht wurde, bis zum beginnenden Ausfall des basischen Reaktionsproduktes. Mehrmalige Probe- nahme und Thioltitration nach Kohleklärung zeigten nach 7stünd. Durch- leiten völlige Oxydation an. Die nach Pottaschzugabe mit Äther isolierte Base (2,67 g viskoses Öl) wurde sofort in äther. Lösung in das Hydrochlorid überführt (3,29 g). Aus Methanol-Äther umgelöst, Schmp. 230° u. Z. und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -168^\circ$ (0,1486 g Sbst. ad 10 ccm W., 1-dm-Rohr, $\alpha_{\text{D}} = -2,5^\circ$). Auch nach Mischprobe ident mit dem nach a) erhaltenen Hydrochlorid (Aus- beute an analysenreinem Produkt zirka 57% d. Th.).

Bis-(methylaminomethyl-3-oxybenzyl)-disulfid-sulfat (VI).

10,0 g Methylaminomethyl-3-acetoxybenzyl-thioschwefelsäure¹ blieben mit 12 ccm konz. HCl 16 Stdn. bei 20° stehen. Man engt im Vak. von 12 und schließlich 5 Torr und 30 bis 40° Badtemp. zum Sirup ein und justiert auf 40 ccm mit Eiswasser. Laut jodometr. Titration einer Probe waren im ganzen Ansatz 6,37 g Thiolhydrochlorid vorhanden. 38 ccm der Lösung wurden mit 10% mehr als für gefundenes Thiolhydrochlorid berechnet, an 3%igem H_2O_2 , sowie 0,2 ccm einer 4%igen Kupferacetatlösung versetzt und nach dem Abstumpfen der freien Säure mit 3,8 g Natriumbicarbonat auf ein pH 3,9 1½ Stdn. im Eiswasser stehen gelassen. Nach Zugabe von festem NaHCO_3 bis zur Neutralität fällte man durch NaHCO_3 -Lösung die Base aus. Zur völligen Ausfällung wird mit Stickstoff durchströmt, die ab- gesogene Rohbase mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 und KOH getrocknet (5,6 g). Aus der etwa 10fachen Menge heißen Alkohols umgelöst, wurden nach starkem Konzentrieren im Vak. 2,2 g an mit Aceton und Äther ge- waschener Reinbase erhalten. Schmp. 165 bis 167°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ (364,51). Ber. N 7,69, S 17,59. Gef. N 7,80, S 17,6.

Sulfat der Base: 2,26 g bei 50° und 0,1 mm Hg über P_2O_5 konstant ge- trocknete Base, in 15 ccm Methanol aufgeschlämmt, wurden mit 12,3 ccm 1 n Schwefelsäure versetzt (klare, schwach lackmussaure Lösung). Zur Kristallisation wurde der im Vak. hergestellte Trockenrest mit Aceton digeriert, welches verworfen wurde, und darauf mit 95%igem Alkohol so- lange gekocht, bis völlige Umwandlung in Kristalle eingetreten war. 1,87 g Sulfat vom Schmp. 185° u. Z.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_3$ (462,59). Ber. N 6,06, S 20,79. Gef. N 6,20, S 20,6.

Das in Wasser leicht lösliche Sulfat reagiert neutral gegen Lackmus, gibt eine Fällung mit Natriumpikratlösung, zeigt jedoch keine Reaktion mit Eisenchlorid. Es ist in kalter 5%iger Sodalösung im Überschuß löslich, zeigt jedoch darin weder kalt noch nach dem Aufkochen mit Natriumnitro- prussid eine Reaktion. Die Lösung in 10%iger NaOH ist nach dem Nitro- prussidzusatz in der Kälte gelb. Die *aufgekochte* alkalische Lösung färbt sich hingegen nach dem Zusatz des Reagenses kirschrot [deutlicher Unter- schied gegenüber dem später beschriebenen Disulfid-sulfat des Adrenals (VIII)].

Bis-(methylaminomethyl-4-oxybenzyl)-disulfid (VII).

a) Vorversuch der Hydrolyse der Methylaminomethyl-4-acetoxy-benzylthioschwefelsäure¹: 0,916 g Sbst. wurden mit 2,5 ccm rauch. HCl 12 Stdn. bei Zimmertemp. belassen und dann im mit Schwefelsäure und KOH beschickten Exsikkator im Vak. eingedunstet. Die wäßr. Lösung des Eindampfrestes zeigte auf Bleiacetatpapier schwache Reaktion. Man fällte die kongosauer reagierende Lösung mit 766 mg Bariumacetat in der Wärme und erhielt 719 mg Bariumsulfat, welches aber nach dem Erwärmen mit verd. HCl noch etwas lösliche Stoffe abgab (699 mg Bariumsulfat ber.).

b) Bis-(methylaminomethyl-4-oxybenzyl)-disulfid-bis-hydrochlorid durch oxydative Hydrolyse mit Jod: In die erhitzte Lösung von 11,5 g Thioschwefelsäure in 50 ccm W. wurde, nach dem Verbrauch sich richtend, eine Jodlösung (5,18 g Jod in 100 ccm Alkohol) in Anteilen von 10 ccm in etwa 1½ Stdn. eingetragen. In der erkalteten Lösung wurde durch 8,1 g festes KHCO₃ und allmählichem Zusatz von 50 ccm gesättigter Lösung dieses Salzes die anscheinend amorphe Base gefällt, abgesogen und mit Eiswasser gründlich gewaschen. Die bei 20° (Vak., Kieselgel) getrocknete Rohbase wurde in reichlich warmem Aceton gelöst und aus der filtrierten und stark eingeeengten Lösung durch Zusatz von Äther die Base kristallin abgeschieden. 3,0 g vom Schmp. 155° u. Z., nach Umkristallisieren aus Methanol 159 bis 160°. Vermutlich infolge von Zersetzungserscheinungen beim Umlösen (Gelbfärbung und H₂S-Entwicklung) wurde der Schwefelgehalt zu niedrig gefunden.

C₁₈H₂₄O₂N₂S₂ (364,5). Ber. N 7,69, S 17,59. Gef. N 7,71, S 15,40.

Zersetzung der Disulfidbase in essigsaurer Lösung durch Silberacetat. 0,1822 g Base, aufgelöst in 10 ccm 5%iger Essigsäure, wurden mit 0,455 g Silberacetat und 5 ccm 5%iger Essigsäure (sofortige Dunkelfärbung) 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein schwarzer Niederschlag abschied. Man sog ab, wusch mit heißem 1%igem Eisessig, Wasser, Aceton und Äther und trocknete bei 100° zur Konstanz: erhalten 0,223 g, das ist etwa 90% der für die Überführung beider Schwefelatome in das Metallsulfid berechneten Menge. — Ein Blindversuch mit der Methylaminomethyl-4-oxyphenylcarbinolbase ergab unter denselben Verhältnissen wohl eine Dunkelfärbung der Lösung, aber keinen in siedender Essigsäure unlöslichen Niederschlag.

O,N-Diacetylderivat der Base. 1,0 g der Base wurden mit 4 ccm Pyridin und 2 ccm Essiganhydrid bei Zimmertemp. acetyliert. Der im Vak. hergestellte Trockenrest wurde mit W. zersetzt und die essigesterlöslichen Anteile von eventuell vorhandener Base befreit. 1,58 g Sbst., die aus wenig Essigester unter Ätherzusatz kristallisiert erhalten wurde. Nach nochmaliger Kristallisation aus Essigester Kristalle vom Schmp. 149 bis 150°. Nach dem Aufkochen in 10%iger Sodaaflösung unter Methanolzusatz und Abkühlen zeigte Nitroprussidzugabe eine deutliche Reaktion.

C₂₆H₃₂O₆N₂S₂. Ber. N 5,26, S 12,04. Gef. N 5,32, S 11,80.

Hydrochlorid der Base. Aus Base in Methanol + alkohol. HCl, durch Aceton abgeschiedene Kristalle vom Schmp. 219° (u. Z.). Der Zersp. erscheint nicht nur von der Geschwindigkeit des Erhitzens, sondern auch vom Trocknungsgrad des Salzes abhängig. So zeigten nicht genügend getrocknete Präparate einen um 10° tieferen Zersp. Die Annahme, der tiefere Schmp. sei durch Verunreinigung mit einem Isomeren bedingt, konnte nicht erhärtet werden.

$C_{18}H_{26}O_2N_2Cl_2S_2$ (437,44). Ber. N 6,41, S 14,66, Cl 16,21.

Gef. N 6,60, S 14,2, Cl 16,15.

Zerlegung des Hydrochlorids durch Silbersalz. 0,219 g Hydrochlorid, gelöst in 50 ccm 5%iger Essigsäure, wurden mit 0,91 g Silberacetat versetzt. Nach 10 Min. Rückflußerhitzen der schwarzen Lösung konnten 0,38 g an Silbersalzniederschlag nach Waschen mit heißer 1%iger Essigsäure, Wasser, Aceton und Äther erhalten werden. Für das Gemisch aus Silbersulfid und Silberchlorid sind 0,39 g berechnet.

Beständigkeit des Disulfidhydrochlorids gegen H_2S . 0,44 g Chlorhydrat wurden in mit HCl angesäuerter heißer wäbr. Lösung mit H_2S behandelt. Das zur Trockene verdampfte Filtrat ergab aus Alkohol-Essigester umgelöst 0,35 g des Ausgangsmaterials zurück (Mischprobe).

Sulfat der Base. Das in Methanol durch Zugabe von wäbr. Schwefelsäure dargestellte Sulfat wurde aus dem Eindampfst durch Umlösen aus Methanol-Äthanol kristallisiert erhalten. Zur Reinigung aus wäbr. Aceton kristallisiert, Schmp. 218° u. Z.

$C_{18}H_{26}O_6N_2S_3$ (462,6). Ber. N 6,06, S 20,8.

Gef. N 5,83, S 20,1.

Natriumnitroprussidreaktion. In einer Lösung des Hydrochlorids oder Sulfats wird durch Soda zunächst die Base gefällt, die aber im Überschuß löslich ist. Die sodaalkalische Lösung zeigt kalt keine, nach dem Aufkochen starke Natriumnitroprussidreaktion; die kalt bereitete, natronalkalische Lösung reagiert negativ mit diesem Reagens.

c) Bis-(methylaminomethyl-4-oxybenzyl)-disulfid-bishydrochlorid durch Hydrolyse mit konz. HCl: Nach 20stünd. Einwirkung von 12 ccm konz. HCl auf 6,1 g der Thioschwefelsäure bei 20° (Lösung), wurde die überschüssige Säure bei 10 Torr und 40 bis 50° Badtemp. verdampft, zweckmäßig unter Kondensation auf Eis [vgl. Jantzen und Schmalfuß, Chem. Fabrik 2 (1929)]. — Der Eindampfst wurde mit Eiswasser auf 25 ccm justiert und in der fast ganz klaren, bei 0° gehaltenen Lösung einerseits die Menge des gebildeten Thiols (3,3 g), andererseits die Menge der noch überschüssigen Säure bestimmt. Die bei 0° gehaltene Lösung wurde mit 50% der zur Neutralisation der überschüssigen Säure berechneten Menge festen $NaHCO_3$ und 0,1 ccm einer 4%igen Kupferacetatlösung versetzt. Nach Zusatz von 1,5 Atomen Sauerstoff (ber. auf Thiol) in Form 3%iger H_2O_2 -Lösung wurde noch so viel $NaHCO_3$ eingetragen, bis ein pH von zirka 4 erreicht ist und zirka 1 Std. bei 0° stehen gelassen (völlige Oxydation, gelegentlich H_2S -Entwicklung bemerkbar). Man versetzt mit 50 ccm gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und durchströmt zur Vervollständigung der Fällung mit Stickstoff. Ausbeute an mit Wasser gewaschener und schonend getrockneter Rohbase über 70% d. Th. Überführung der Rohbase in das Hydrochlorid ergab in zirka 40 bis 45%iger Ausbeute ein bei 215° u. Z. schmelzendes Produkt, welches nach einmaligem Umlösen den vorhin angegebenen Zersp. von 219° erreichte.

d) Direkte Darstellung des Chlorhydrats *ohne Isolierung der Base.* 3,05 g der Thioschwefelsäure wurden mit 6 ccm konz. HCl wie oben zur Reaktion und Aufarbeitung gebracht. Nach der Titration lagen im Reaktionsprodukt zirka 60% d. Th. Thiolhydrochlorid vor. Man versetzte mit 0,1 ccm 4%iger Kupferacetatlösung und mit der zur Ausfällung des Sulfats notwendigen Menge an kristallisiertem Calciumchlorid. Durch die bei 0° gehaltene Lösung wurde ein fein verteilter Sauerstoffstrom geleitet und die zur Neutralisation der vorher durch Probetitration bestimmten freien Säure nötige Menge an 1 n

NaOH zufließen gelassen (End-pH von 4,5). Nach 2stünd. Durchströmen wurde mit dem gleichen Vol. Alkohol versetzt, nach Stehen über Nacht von anorganischem Salz filtriert und der in der Mutterlauge verbliebene Rest durch nochmalige Behandlung des Trockenrestes mit heißem abs. Alkohol abgetrennt. Der neuerlich hergestellte Eindampfrest gab aus Alkohol-Essigester kristallisiert in einer Ausbeute von 62% d. Th. ein bei 204° sich zersetzendes Rohprodukt. Das reine Chlorhydrat vom Schmp. 215° wurde durch nochmalige Kristallisation aus demselben Lösungsmittel und anschließend aus Methanol-Aceton in einer Ausbeute von 45% d. Th. erhalten (Mischprobe).

e) Darstellung des Bis-hydrochlorids durch heiße Hydrolyse mit verd. HCl: 3,05 g der Thioschwefelsäure wurden mit 4,5 ccm 10%iger HCl 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. In der erkalteten, von etwas Schwefel filtrierten Lösung wurde an Thiol zirka 24% d. Th., in einer anderen Probe an gebildeter H_2SO_4 66% d. Th. gefunden und schließlich bestimmt, daß 15,6 ccm 1 n NaOH zur totalen Neutralisation der Restlösung erforderlich seien. Man versetzte mit 13,7 ccm 1 n NaOH bei 0°, wodurch ein pH von 3,5 erreicht wird (H_2S -Entwicklung). Nach Filtrieren von neuerlich ausgeschiedenem Schwefel wurden 0,5 ccm 4%iger Kupferacetatlösung zugegeben und bei 0° ein kräftiger Sauerstoffstrom durch die Lösung geleitet. Nach 1stünd. Gang wurde H_2S eingeleitet, vom Metallsulfid filtriert und durch festes und gelöstes Natriumbikarbonat die Disulfidbase gefällt. 0,62 g Rohbase, welche, in das Chlorhydrat überführt, 0,45 g an noch nicht ganz reinem (Schmp. 208°), jedoch nach der Mischprobe mit dem oben erhaltenen Hydrochlorid identen Salz ergaben (25% d. Th.). Längeres Kochen des oben genannten Ansatzes erhöht wohl die Menge der fällbaren Schwefelsäure, die Ausbeute am Endprodukt sinkt aber weiterhin ab.

f) Nebenprodukt bei der Hydrolyse der Thioschwefelsäure mit konz. HCl: Manchmal wurde bei der Hydrolyse der Thioschwefelsäure mit konz. HCl die Bildung eines schwer löslichen Körpers beobachtet. Die Verbindung schmilzt, aus der 60fachen Menge heißen W. umgelöst, bei 193° und enthält Stickstoff und Schwefel. Sie ist in NaOH löslich und zeigt kalt keine, warm jedoch eine starke Nitroprussidreaktion, enthält also noch eine labile Schwefelgruppierung. In kalter Sodalösung ist sie nicht löslich. Aus der alkalischen Lösung wird durch Schwefelsäure ein Niederschlag abgeschieden, der aber im Überschuß wieder löslich ist. Mit Silbersulfatlösung tritt beim Erwärmen Abscheidung von Silbersulfid ein.

g) Bis-(methylaminomethyl-4-oxybenzyl)-disulfid-bishydrobromid durch oxydative Hydrolyse der Thioschwefelsäure mit Brom: 1,53 g Thioschwefelsäure, in 4 ccm W. suspendiert, wurden mit 7,2 ccm einer Brom-Eisessiglösung (ber. 5,96) bei Eiskälte versetzt, wobei ziemlich rasch Lösung der Substanz und jeweils momentane Entfärbung auch nach dem Eintragen des Überschusses eintrat. Die klare farblose Lösung wurde mit 5 ccm 66%iger Bromwasserstoffsäure versetzt und 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. In dem mit W. wieder aufgenommenen Vakuum eindampfrest wurde mit der ber. Menge Bariumacetat gefällt (1,15 g, ber. 1,17 g $BaSO_4$). Das zur Trockene verdampfte Filtrat gab aus Alkohol-Äther 0,54 g eines bei 183° sich zersetzenden Bromhydrats (41% d. Th.). Zur Analyse wurde in 60 ccm Aceton gelöst, die heiß filtrierte Lösung eingengt und mit Äther gefällt. 0,32 g vom Schmp. 186° u. Z.

$C_{18}H_{26}O_2N_2S_2Br_2$ (526,36). Ber. N 5,32, S 12,18, Br 30,37.
Gef. N 5,43, S 11,95, Br 29,8.

Bis-(methylaminomethyl-3,4-dioxybenzyl)-disulfid-sulfat (VIII).

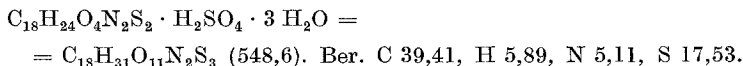
10,0 g Methylaminomethyl-3,4-diacetoxybenzyl-thioschwefelsäure¹ vom Schmp. 199° wurden mit 15 ccm konz. HCl 17 Stdn. bei 20° belassen. Darauf wurde im Vak. von 20 Torr (Badtemp. stets 30°) der Überschuß der Säure entfernt und anschließend bei 5 Torr bis auf 11,6 g konzentriert. Nach Justierung auf 30 ccm mit Eiswasser zeigte die jodometr. Probetitration 4,6 g Thiolhydrochlorid in 28 ccm an, eine acidimetr. das Vorliegen von 71,4 ccm 1 n Säure. Darauf gab man zu der auf 0° abgekühlten Lösung 12 ccm einer 3%igen H₂O₂-Lösung und 1/10 ccm 4%iger Kupferacetatlösung. Nach Zugabe von 3 g festem NaHCO₃ war nach 1 Stdn. Stehen noch kein H₂S zu bemerken; es wurde nun noch 1 g NaHCO₃ zugegeben, wodurch ein pH 4,5 (Lyphan) erreicht wurde. Nach 1 1/2 Stdn. Stehen gab man den Rest der für die freie Säure ber. Menge an NaHCO₃ (2 g) zu (Dunkelfärbung und H₂S-Entwicklung). Die auf Zugabe von 50 ccm frisch gesättigter NaHCO₃ entstandene, durch N₂-Durchströmen vervollständigte Basenfällung wurde isoliert und mit Eiswasser salzfrei gewaschen. 3,75 g Rohbase über P₂O₅ im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung der dunklen Rohbase und Befreiung von Hydrolyseprodukten (Adrenalin- und Adrenalonbase) wurde bei 25° in 80 ccm Methanol gelöst und filtriert, bei 20 Torr und 30° Badtemp. auf 50 ccm eingeeengt, nochmals filtriert und durch Eintropfen der schwach gelblichen Lösung in 1/2 l Äther die amorphe Base abgeschieden. Die mit Äther gewaschene Fällung betrug nach Vakuumtrocknung bei 20° über P₂O₅ und KOH 2,7 g Base vom Schmp. 135 bis 138° u. Z. Nach der Analyse liegt ein Tetrahydrat der Base vor.



Gef. N 6,07, S 13,90.

Die gegen Alkalien und höhere Temperaturen auch in Substanz sehr empfindliche Base zeigt alle Reaktionen, die unten beim Sulfat besprochen sind.

Zur Darstellung des Sulfats wurden 2,722 g der Base in 15 ccm W. suspendiert, auf zirka 5° gekühlt und mit der auf das Tetrahydrat berechneten Menge 1 n Schwefelsäure in kleinem *Unterschuß* versetzt. Nach kurzem Umschütteln erfolgt klare Lösung, die auf Lackmus und Kongo neutral reagierte (pH = 6, Lyphan). Man fällte durch tropfenweises Eintragen in 600 ccm Aceton und wusch die entstandene amorphe Fällung mit Aceton und Äther. 3,18 g vom Schmp. 142 bis 144° u. Z. — 1,6 g des amorphen Sulfats wurden in 15 ccm laues W. eingetragen (zunächst Lösung, alsbald Kristallisation). Nach neuerlicher Lösung unter Zugabe von etwas W. in gelinder Wärme wurde unter Kohlezusatz filtriert, im Vak. bis auf etwa 4 ccm eingeeengt und zur Kristallisation gestellt. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Eiswasser, Aceton und Äther wurden 835 mg an bei 70° getrockneten Kristallen erhalten, die nach langem Trocknen bei 100° und 5 mm Hg über P₂O₅ endlich 775 mg gewichtskonstante Kristalle vom Zersp. 181 bis 182° ergaben. Nach der totalen Analyse liegt trotz der scharfen Trocknung ein Trihydrat vor:



Gef. C 39,65, H 5,95, N 5,00, S 17,59.

Das Sulfat ist in Wasser zunächst trüb, bei weiterer Zugabe aber völlig klar löslich und zeigt gegen Lackmuspapier *neutrale* Reaktion, eine stark grüne *Eisenchlorid*reaktion und gibt mit Natriumpikrat eine deutliche Fällung. 5%ige Sodalösung fällt zunächst, löst bei weiterer Zugabe aber völlig klar. Natriumnitroprussid, zu der kalt bereiteten Sodalösung gegeben, zeigt keine Farbreaktion. Einer aufgekochten, gelb gewordenen Probe zugesetzt, tritt aber eine stark violette, bald verblassende Färbung auf. In kaltem Ammoniak gelöst, ergibt sich mit Natriumnitroprussid eine beginnende, in kalter 10%iger Lauge gelöst (Gelbfärbung), eine starke Thiolreaktion.