

Über Aralkylaminothiole und deren Umsatz mit Schwermetallsalzen.

(Zugleich 12. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine¹).

Von

H. Bretschneider und W. Klötzer.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 12. Nov. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Nov. 1949.)

In einer vorangehenden Mitteilung² war von uns über die Darstellung einer Reihe von Aralkylaminodisulfiden berichtet worden, bei welchen die Stufe der Aralkylaminothiole durchlaufen wurde. Die leicht oxydablen Aralkylaminothiole wurden zunächst nicht näher untersucht, da deren Zersetzlichkeit besonders in der oxyarylierten Reihe und dort besonders bei Vertretern mit nicht tertiärer Aminogruppe größere Schwierigkeiten bei der Reindarstellung und Befreiung von Nebenprodukten erwarten ließ. Für die Reindarstellung der Aralkylaminothiole aus Gemischen mit ihren Oxydationsprodukten (Disulfiden) kamen vornehmlich zwei Methoden in Frage:

1. Salzbildung der Thiole mit Schwermetallen und Zerlegung derselben mit H_2S (vgl. Isolierung von Glutathion mit Cu_2O)³.

2. Abtrennung der leichter flüchtigen Thiolbasen durch Vakuumdestillation. Diese Methode führte bei den anschließend beschriebenen, nicht hydroxylierten Aralkylaminothiolen am raschesten zum Ziel, kam aber für die Darstellung der 4-oxyarylierten Verbindungen von vornherein nicht in Frage, da bei diesen schon die Stammcarbinole, wie Sympatol und Adrenalin, auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar sind.

¹ 11. Mittlg., Mh. Chem. 81, 385 (1950).

² 10. Mittlg., Mh. Chem. 81, 372 (1950).

³ G. Hopkins, Biochemic. J. 15, 286 (1921); J. biol. Chemistry 84, 657 (1929).

Bei Versuchen hingegen, aus Lösungen der rohen *Oxyaralkylaminothiole* mit Schwermetallverbindungen, wie Sublimat, Fällungen zu erzielen, resultierten aber nur Fällungen des $\text{Hg}(\text{HgS})_2\text{Cl}_2$ -Komplexes; diese Beobachtung steht im engsten Zusammenhang mit der in der vorigen Mitteilung² erwähnten Reaktion der raschen Silbersulfidbildung bei Einwirkung von Silbersalz auf Lösungen der Oxyaralkylamino-disulfide. Auf Grund dieser Befunde wurde von weiteren Versuchen Abstand genommen.

Zur Herstellung des *1-Mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan* (I) und des (—)-1-Mercapto-1-phenyl-2-methylaminopropan (II) wurden die entsprechenden Thioschwefelsäuren, Dimethylamino-methyl-benzyl-thioschwefelsäure und (—)-Methylamino-äthyl-benzyl-thioschwefelsäure⁴ der heißen Hydrolyse mit verd. Salzsäure unterworfen, die rohen Aralkylaminothiole aus der alkalisierten Hydrolysenlösung extrahiert und durch Vakuumdestillation gereinigt, wobei im Destillationsrückstand die entsprechenden Disulfidbasen hinterblieben.

1-Mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan (I) konnte als Base (Sdp.₁: 80°) nicht zur Kristallisation gebracht werden. Die Base zeigt im Gegensatz zur unten beschriebenen isomeren Base (II) keine Zersetzungerscheinungen. Das kristallisierte Hydrochlorid zeigt die für ein Thiol zu erwartende starke Natriumnitroprussidreaktion auf Soda-zugabe und bei der Jodtitration nach *Lucas* und *King*⁵ fast den erwarteten Verbrauch des Oxydationsmittels. (Über Metallverbindungen dieser Base siehe weiter unten.) Die aus dem Destillationsrückstand gewonnene *Disulfidbase* wurde durch Kristallisation und Hochvakuumdestillation gereinigt (Schmp. 85°). Ein aus gereinigter Base dargestelltes Sulfat zeigte den Schmp. von 146°. Es erwies sich als ident mit dem in der vorhergehenden Arbeit² direkt dargestellten Disulfidsulfat desselben Schmelzpunktes.

(—)-*1-Mercapto-1-phenyl-2-N-methylaminopropan* (II). Diese Base kristallisiert aus dem frisch destillierten Öl (Schmp. zirka 48°), zersetzt sich aber unter Verschmierung und H₂S-Entwicklung. Wir möchten diesen Unterschied gegen die obige Base auf die Anwesenheit von Wasserstoff an der Aminogruppe zurückführen. Das kristallisierte Hydrochlorid zeigt ein $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$, was mit Erfahrungen anderer^{6,7} übereinstimmt, wonach der Übergang zum Disulfid mit einer starken Vergrößerung der Drehung in negativer Richtung einhergeht. Das entsprechende Disulfid-hydrochlorid (Ephedrindisulfid) dreht $[\alpha]_D = -168^\circ$. Die qualitativen und quantitativen Reaktionen dieses Thiols sind wie beim obigen Beispiel beschrieben.

⁴ 9. Mittlg., Mh. Chem. 81, 31 (1950).

⁵ C. C. Lucas und E. J. King, Biochemic. J. 26, 2076 (1932).

⁶ A. Fredga, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 289 (1938).

⁷ Th. Bersin, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1015 (1938).

Metallverbindungen des 1-Mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthans.

Silbermercaptid der (I)-Base (III). Durch Zugabe einer wäbr. Lösung von (I)-Hydrochlorid (pH 5 bis 6) zur äquival. Menge Silbernitratlösung wird nach vorübergehender Trübung (Silberchlorid) schließlich eine klare, sauer reagierende (pH 2 bis 3)-Lösung erhalten. Auf Ammoniakzugabe fällt eine gelbliche, amorphe, silberhaltige Base (Zers. ab 85° unter Dunkelfärbung). Ein aus dieser Base dargestelltes, wahrscheinlich amorphes Sulfat (Zers. bei 135 bis 140° unter Schwarzfärbung) gibt lichtempfindliche Lösungen, jedoch etwas weniger sensibel als solche des Hydrochlorids. Die Bindung des Silbers ist so fest, daß sie durch Chlorionzugabe nicht gelöst wird und mit dem höchstempfindlichen p-Dimethylaminobenzylidenrhodanin keine Reaktion eintritt. Wohl aber wird durch H₂S sofort eine Fällung erzielt.

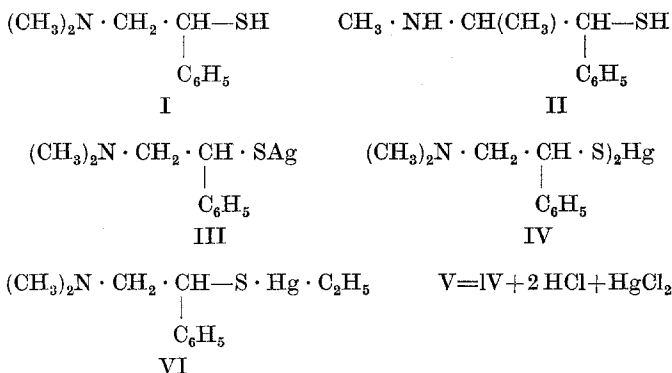
Mercuri-bis-(-1-mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan) (IV). Durch Vereinigung der wäbr. Lösung von 2 Mol (I)-Hydrochlorid und 1 Mol Sublimat entsteht im Gegensatz zur Disulfidbase keine bleibende Fällung. Die durch Lauge abgeschiedene Mercaptoquecksilberbase konnte kristallisiert erhalten werden und schmilzt bei 160° u. Zers. An wasserlöslichen Salzen wurde das Sulfat und das Hydrochlorid dargestellt, die beide stark hygroskopisch sind. Aus den wäbr. neutral reagierenden Lösungen dieser Salze kann die Base unverändert gefällt werden. Die Lösungen sind Licht- und Lufteinfluß ausgesetzt, mehrere Tage haltbar. Zur Beurteilung der Bindungsfestigkeit der Quecksilberschwefelbindung ist folgendes zu sagen: Mit Jodkali wird aus der wäbr. Lösung kein rotes Quecksilberjodid gefällt. Der nicht untersuchte, dabei entstehende Niederschlag ist rein weiß. Mit p-Dimethylaminobenzylidenrhodanin tritt keine Reaktion ein. H₂S in saurer Lösung ruft jedoch sofortige Fällung von Quecksilbersulfid hervor. Überschüssiges Sublimat in der Lösung des Chlorides gibt eine amorphe, weiße, bei 90 bis 100° schmelzende Fällung des Quecksilberdoppelsalzes (V), welches mit Alkali zu Quecksilberoxyd und oben genannter Base gespalten wird.

1-Äthyl-mercuri-mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan (VI). Aus der in Methanol bereiteten Lösung äquival. Mengen (I)-Base und Quecksilberäthylchlorid konnte nach kurzem Stehen das kristalline Hydrochlorid der (VI)-Base mit Äther gefällt werden. Die leicht wasserlösliche Verbindung reagiert neutral und ist in Lösung beständig. Wiederum kann mit Jodkali kein Quecksilberjodid gefällt werden und auch p-Dimethylaminobenzylidenrhodanin zeigt keine Reaktion. Die Reaktion mit H₂S in saurer Lösung führt etwas langsamer als bei beiden vorhin genannten Verbindungen zur Bildung des Metallsulfids.

Die Metallverbindungen III, IV und VI wurden einer orientierenden Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit in vitro unterzogen (Platten-

test), wobei nur die Quecksilberverbindungen IV und VI in der Konzentration 1 : 7500 sich als ähnlich wirkungsvoll gegen *Staph. aureus* und *Streptococcus hämolyticus* wie eine gleichverdünnte Sublimatlösung erwiesen. Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. H. Hölzl des Hygienischen Institutes der Universität Innsbruck (Vorstand Prof. Dr. W. Hauptmann) unseren Dank für die Prüfung aussprechen.

Formelübersicht.



Experimenteller Teil.

1-Mercapto-1-phenyl-2-N-dimethylaminoäthan-hydrochlorid (I).

50 g Dimethylamino-methyl-benzyl-thioschwefelsäure⁴ wurden mit 100 ccm 10%iger HCl unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 Min. war klare Lösung eingetreten. Man setzte das Erhitzen noch 30 Min. fort, wobei der Geruch von SO₂ wahrnehmbar war. Zur Aufarbeitung wurde das Basengemisch nach dem Alkalisieren mit Pottaschelösung in peroxydfreiem Äther aufgenommen, bei welcher Maßnahme die Bildung von H₂S eben nachweisbar war. Die Ätherlösung hinterließ 33,4 g eines Öles, welches im Vak. von 1 mm Hg bei 80° (Badtemp. 135 bis 140°) überging. Das Destillat, welches die freie Thiolbase vorstellt, war ein wasserhelles Öl von schwachblumigem Geruch, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Man nahm, um einer Oxydation vorzubeugen, sofort in Äther auf und überführte durch Zugabe von mit HCl-Gas gesättigtem Äther in das Chlorhydrat. Aus 21,5 g Destillat konnte 25,7 g Hydrochlorid vom Zersp. 190° erhalten werden. Zur Analyse wurde das Chlorhydrat aus der 3- bis 4fachen Menge Methanol unter Zugabe von Äther umgelöst, wodurch aber der Zersp. nicht erhöht wurde.

Der nach *Lukas* und *King*⁵ ausgeführten Jodtitration zufolge ist die Verbindung zu 99% reines Thiol: 92,6 mg Substanz verbrauchten, in 5 ccm 1 n-Salzsäure gelöst, 4,2 ccm $\frac{1}{10}$ n-Jodlösung.

C₁₀H₁₆NSCl (217,76). Ber. N 6,43, S 14,42. Gef. N 6,26, S 14,41.

Das in Natriumnitroprussidlösung gelöste Thiolhydrochlorid gibt auf Zusatz von 1 Tropfen Sodalösung eine dunkelrotviolette Farbe.

Gewinnung der *Disulfidbase* aus dem Destillationsrückstand: Der Destillationsrückstand, welcher die Disulfidbase enthält, stellt ein viskoses

Öl von dumpfem Geruch vor, welches nach Verreiben mit Petroläther (Sdp. 40 bis 50°) sofort zur Kristallisation ansetzte. Das Kristallisat wurde abgeseigt und mit wenig Petroläther von tiefer Temp. gewaschen. 8,12 g vom Schmp. 77° (23% d. Th.). Zur Analyse wurde die Substanz aus Äther-Petroläther nochmals umkristallisiert und dadurch ein konstanter Schmp. von 85° erzielt. (Ein aus der reinen Base dargestelltes Sulfat erwies sich als identisch mit einer in der vorhergehenden Arbeit² beschriebenen Verbindung vom Schmp. 146°.)

$C_{20}H_{28}N_2S_2$ (360,36). Ber. N 7,78, S 17,79. Gef. N 7,85, S 16,97.

(—)-1-Mercapto-1-phenyl-2-methylaminopropan (II).

13 g (—)-Methylamino-äthyl-benzyl-thioschwefelsäure⁴ wurden mit 25 ccm 10%iger HCl am Rückfluß 1½ Stdn. hydrolysiert und aus der erkalteten, mit Pottasche alkalisierten Lösung durch Äther die basischen Anteile isoliert. 9,1 g. Die bei 0,2 mm Hg vorgenommene Destillation ergab bei einer Luftbadtemp. von 80 bis 100° zunächst die ölige Fraktion der Thiolbase, welche binnen kurzem zu bei 48° schmelzenden Kristallen erstarrte. Diese sind jedoch schlecht haltbar und zersetzen sich nach kurzer Zeit unter H₂S-Entwicklung. Man stellt daher sofort durch Aufnahme in Methanol und Fällen mit ätherischer HCl das Hydrochlorid her, welches in einer Ausbeute von zirka 70%, bezogen auf die eingesetzte Thioschwefelsäure, erhalten wurde. Die nochmals aus Methanol-Äther umgelöste Verbindung zeigte einen Zersp. von 207 bis 211° und in wäbr. Lösung ein $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (1,205 g ad 10 ccm Wasser, $\alpha = 1,0^\circ$, 1-dm-Rohr).

$C_{10}H_{16}NSCl$ (217,76). Ber. N 6,43, S 14,42. Gef. N 6,19, S 14,30.

Die Thiolnatur der Verbindung ergibt sich qualitativ aus der Nitroprussidreaktion und quantitativ aus der Titration mit n/10 Jodlösung, nach welcher die Substanz zu 99% aus Thiolhydrochlorid besteht. Der ölige Destillationsrest stellt die Base des in voriger Arbeit² beschriebenen entsprechenden Disulfidhydrochlorids vor; das aus der hier erhaltenen Base dargestellte Hydrochlorid wurde durch Schmp. (233° u. Zers.), Mischprobe, sowie Drehung $[\alpha]_D^{20} = -165^\circ$ (0,1151 g ad 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, $\alpha = -1,90^\circ$) mit dem in voriger Arbeit beschriebenen und analysierten Salz identifiziert. Ausbeute 2,5 g.

Metallverbindungen.

Silbermercaptid der 1-Mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthanbase (III).

1,088 g (= 0,005 Mol) Thiolhydrochlorid (I) wird in wenig Wasser gelöst und zu einer Lösung von 0,849 g (= 0,005 Mol) Silbernitrat in einigen ccm Wasser gegeben. Es tritt zunächst eine Fällung von AgCl auf, die aber nach Zugabe des ganzen Thiols wieder verschwindet. Die Lösung zeigt keine Thiolreaktion mehr. Durch Zugabe von Ammoniak erhält man eine leichtgelbliche, amorphe Basenfällung, welche aus Säure-Ammoniak leicht umgefällt werden kann. Schmp. 85 bis 90°. Ausbeute 1,5 g = 83%. Die Base ist in Wasser unlöslich, jedoch löslich in Säuren und Äther.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß das aus der Ätherlösung der Base mit trock. HCl gefällte Hydrochlorid sofort durch Lichteinwirkung dunkel gefärbt wird, wurde durch Auflösen der Silberbase in etwas weniger als der berechneten Menge 2/10 n Schwefelsäure eine Sulfatlösung dargestellt. Diese wurde filtriert und im Vak. zur Trockne eingedampft. Durch nachfolgendes Lösen in abs. Alkohol und Fällen mit Äther erhielt man das Sulfat

in Form einer zunächst weißen, aber leicht gelblich werdenden, wahrscheinlich amorphen Substanz vom Schmp. 135 bis 140° und Dunkelfärbung. $(C_{10}H_{14}NSAg)_2 \cdot H_2SO_4$ (684,396). Ber. Ag 31,99. Gef. Ag 32,05 (*Carius*).

Mercuri-bis-(1-mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan) (IV).

1,088 g (= 0,005 Mol) Thiolhydrochlorid (I) wurden in 15 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,678 g (= 0,0025 Mol) $HgCl_2$ (p. a.) in 15 ccm Wasser langsam versetzt, wobei nach jeder Zugabe eine weiße Fällung entstand, die durch Umschütteln zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Nach beendeter Zugabe erhält man durch Zufügen von überschüssigem Alkali zu der nunmehr sauren Lösung eine reinweiße Fällung, die entweder filtriert oder ausgeäthert werden kann. Ausbeute 1,4 g, Schmp. 145°. Zur Analyse wurde die Alkalifällung ausgeäthert, die Ätherlösung verdampft, der Rückstand mit destilliertem Wasser digeriert, abgesogen und bei 50° über P_2O_5 im Vak. getrocknet. Weiße Kristalle, Schmp. 152 bis 155° u. Zers.

$C_{20}H_{28}N_2S_2Hg$ (561,17). Ber. Hg 35,75, S 11,42, N 4,90.

Gef. Hg 35,34, S 11,26, N 4,77.

Das aus Ätherlösung mit HCl-Gas gefällte Bishydrochlorid sowie das Sulfat sind stark wasseranziehend, jedoch geben beide Salze klare, neutrale Lösungen.

Die oben genannte, bei der Zugabe von Sublimat zur Thiollösung vorübergehend zu beobachtende Fällung rührt von einer Komplexverbindung (V) her, hervorgerufen durch örtlichen Überschuß an Sublimat. Dasselbe Quecksilberdoppelsalz (V) ist erhältlich in wäbr. Lösung durch Zusatz eines Überschusses an Quecksilber(II)-chlorid. Diese Verbindung ist in konz. HCl löslich, ergibt aber beim vorsichtigen Fällen in der Kälte mit Alkali (Eintropfen der Salzsäurelösung in überschüssiges Alkali bei -5°) eine Mischung von Quecksilberoxyd und Mercuribase (IV). Durch Versetzen von bereits isolierter Base (IV) in verd. salzsaure Lösung mit überschüssigem Sublimat erhält man gleichfalls die Komplexverbindung (V).

Die Analyse ergab einen für ein aus 1 Mol Base (IV) und $HgCl_4$ zusammengesetztes Komplexsalz stimmenden Wert.

$(C_{20}H_{30}N_2S_2Hg)^{++}(HgCl_4)^{--}$ (905,61). Ber. Hg 44,30. Gef. Hg 44,03 (*Carius*).

1-Äthylmercuri-mercapto-1-phenyl-2-dimethylaminoäthan (VI) — Hydrochlor.

0,905 g (= 0,005 Mol) frisch destillierter Thiolbase (I) wurden in 10 ccm abs. Methanol gelöst und mit 1,325 g Äthylquecksilberchlorid⁸ (0,005 Mol) versetzt. Es geht sofort alles in Lösung (Äthylquecksilberchlorid ist für sich in Methanol wesentlich schwerer löslich). Dann wurde noch 1 Std. stehen gelassen und dann auf Thiol geprüft. Der Befund war negativ. Die methanolische Lösung wurde sodann auf etwa 5 ccm eingengt und mit Äther versetzt, wodurch ein farbloses Öl ausfiel. Durch mehrmaliges Dekantieren mit abs. Äther und Reiben mit dem Glasstab konnte dieses zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 2,1 g, 94% d. Th., Schmp. 110° (Zers.).

Durch Umkristallisieren aus wenig Methanol-Äther erhält man die Substanz rein (Schmp. 115°). Die Substanz löst sich neutral in Wasser. Stickstoff- und Schwefelbestimmung lieferten sehr genau stimmende Werte, der Quecksilberwert liegt jedoch beträchtlich zu tief.

$C_{12}H_{20}NClSHg$ (436,48). Ber. Hg 44,94, N 3,13, S 7,18.

Gef. Hg 38,00, N 3,00, S 7,18.

⁸ K. H. Slotta, J. prakt. Chem. (2), 120, 273 (1928).