

not be decided from these experiments, however, whether iso-aureomycin or aureomycinic acid, or some other degradation product of aureomycin, constitutes the structural basis of the observed radicals. Consequently, it would appear impossible to make any statement regarding the structural position of the proton which is suggested as giving rise to the doublet splitting in the spectrum shown in Fig. 1. If the triplet splitting of the two main lines present in the spectrum obtained in alkaline H<sub>2</sub>O (Fig. 1) is really due to an interaction with one <sup>14</sup>N nucleus, then the radicals are very probably related to a structure derived from ring A of the tetracycline molecule. This statement is consistent with the formation of the characteristic radical spectrum with iso-aureomycin and aureomycinic acid.

The presence of hydroxy and oxo groups on the ring system of tetracycline and the degradation products concerned, especially on ring A, infers that the free radicals may be associated with the formation of a semiquinone anion by oxidation with molecular oxygen.

The ESR-spectra were obtained with a Varian 100 kc spectrometer.

*Acknowledgement.* The authors would wish to express thanks to *Cyanamid International*, Pearl River, N.Y., *Pfizer AB*, Näsbypark and *AB Astra*, Södertälje, for supplying various tetracycline derivatives and degradation products of tetracycline derivatives.

1. Venkataraman, B. and Fraenkel, G. K. *J. Chem. Phys.* **24** (1956) 737.
2. Siegel, S., Baum, L. H., Skolnik, S. and Flournoy, J. M. *J. Chem. Phys.* **32** (1960) 1249.
3. Waller, C. W., Hutchings, B. L., Wolf, C. F., Goldman, A. A., Broschard, R. W. and Williams, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4981.
4. Hutchings, B. L., Waller, C. W., Broschard, R. W., Wolf, C. F., Fryth, P. W. and Williams, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4980.

Received November 20, 1963.

## Die Synthese von Trichlormethylarylsulfiden aus Trichlormethansulfenylchlorid und reaktiven Aromaten \*

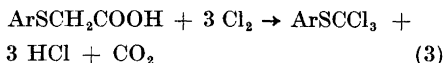
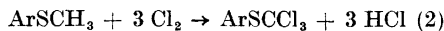
ALEXANDER SENNING

*Chemisches Institut der Universität Aarhus, Aarhus C, Dänemark*

Die Kernsubstituierung reaktiver Aromaten mit Trichlormethansulfenylchlorid (1)



stellt eine wertvolle Ergänzung der bekannteren Chlorierung von Methylarylsulfiden <sup>1</sup> (2) bzw. von Arylmerkaptoessigsäuren <sup>2</sup> (3) dar.



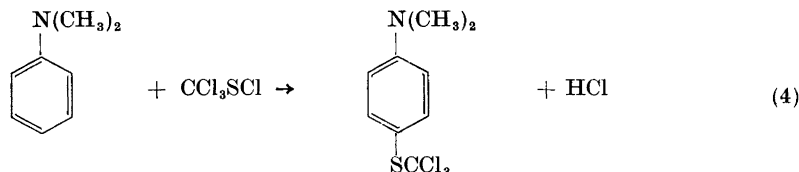
Argyle und Dyson <sup>3</sup> untersuchten 1937 die bereits 1886 von Rathke <sup>4</sup> beobachtete Bildung von Kristallviolett aus N,N-Dimethylanilin und CCl<sub>3</sub>SCl näher und fanden, dass die Reaktion in erster Stufe nach (1) verläuft (4); wobei sich die Bildung von Kristallviolett jedoch nicht ganz unterdrücken lässt.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Gültigkeitsbereich dieser Reaktion abzustecken sowie den Einfluss von Friedel-Crafts-Katalysatoren zu untersuchen.

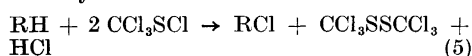
Die Versuche mit Friedel-Crafts-Katalysatoren verschiedener Aktivität (z. B. AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>) zeigten, dass die milderen Katalysatoren keinen Effekt haben, während Lewis-Säuren mit kräftiger Katalysatorwirkung die bekannte Reduktion des CCl<sub>3</sub>SCl (im Gegenwart von Wasserstoffdonatoren) zu Thiophosgen <sup>5</sup> in den Vordergrund treten lassen.

Zwischen Phenolen (z. B. Phenol und Resorzin) und CCl<sub>3</sub>SCl liess sich nur ein teilweiser Umsatz erzielen, der jedoch nur schlecht definierte tiefgefärbte polymere Produkte lieferte. Bei der Einwirkung von CCl<sub>3</sub>SCl auf Anisol und Resorzindimethyläther liess sich eine (vermutlich radikalische) langsame Chlorierungsreaktion (un-

\* Vorläufige Mitteilung: Senning, A., XIXth IUPAC Congress, London, 10. – 17. 7. 1963.



ter teilweiser Verharzung) beobachten, wobei Hexachlordimethyldisulfid gebildet wurde (5), vgl.<sup>6,7</sup> Auch der Zusatz von Triäthylamin führte nicht zum Ziel.



Phlorogluzintrimethyläther wurde im wesentlichen unverändert zurückgewonnen, wobei sterische Faktoren entscheidend sein dürften. Unter forcierten Bedingungen trat Verharzung ein.

Mit Thiophen liess sich weder in Gegenwart noch in Abwesenheit von Katalysatoren ein Umsatz nach (1) erzielen.

Dagegen gelang die Darstellung einiger Trichlormethylarylsulfide aus kernsubstituierten tertiären aromatischen Aminen. Dabei war die Art und Stellung der Kernsubstituenten des aromatischenamins von entscheidender Bedeutung. In Orthostellung zur Aminogruppe verhinderten alle Substituenten (sowohl erster als auch zweiter Ordnung) den Angriff des  $\text{CCl}_3\text{SCl}$  auf die Paraposition. Das hängt wohl damit zusammen, dass der Orthosubstituent die Dialkylaminogruppe aus der Ebene des Benzolrings herausdrängt, was die Mesomeriemöglichkeiten und die dadurch bewirkte Aktivierung des C-4 beeinträchtigt. Die Reaktion gelang in Gegenwart eines (nicht zu sperrigen) Substituenten erster Ordnung in Metastellung, während Substituenten zweiter Ordnung in Metastellung sie verhinderten. Der Angriff des  $\text{CCl}_3\text{SCl}$  findet spezifisch in der Parastellung statt, unter keinen Umständen liess sich bei parasubstituierten Aminen eine Orthosubstitution durchführen.

Auch die Substitution der Aminogruppe war nicht ohne Bedeutung. Die Notwendigkeit der Anwesenheit von zwei aliphatischen Gruppen lehrt die Reaktionsträgheit des Diphenylmethylamins und des 10-Methylphentiazins. Amine mit grösseren aliphatischen Resten als Methylgruppen reagierten zwar, lieferten aber, wie bereits von Argyle und Dyson festgestellt, Öle, die sich nicht reinigen liessen (Ausnahme: Trichlormethyl-(N,N-diäthyl-

aminophenyl)-sulfid,<sup>3</sup> F: 44°). Bei Produkten, die nicht von vornherein kristallisierten, führte weder Vakuumdestillation (Zersetzung unterhalb des Siedepunktes), Chromatographie an Aluminiumoxyd (keine Auftrennung in Zonen), Bromierung oder Nitrierung (keine Bildung kristalliner Derivate) oder Umsetzung mit Quecksilber-(II)-chlorid oder Pikrinsäure (keine Bildung kristalliner Komplexe) zu charakterisierbaren Produkten.

Die Abwandlung der von Argyle und Dyson<sup>3</sup> angegebenen Versuchsbedingungen führte zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Weder die Mengenverhältnisse noch das Lösungsmittel konnten geändert werden, ohne dass die Ausbeute stark abfiel.

*Beschreibung der Versuche.* Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Analysen wurden von Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach (Deutschland) ausgeführt.

Die benötigten tertiären Amine waren entweder im Handel erhältlich oder wurden durch Methylieren der käuflichen Aminoverbindungen dargestellt. Besonders bewährte sich die Methylierung mit Trimethylphosphat,<sup>8</sup> das dem Dimethylsulfat in vielen Fällen in Bezug auf Ausbeuten und Bequemlichkeit der Handhabung überlegen war.

Folgende Verbindungen waren noch nicht in der Literatur beschrieben:

*3-Benzoyloxy-N,N-dimethylanilin.* 9,2 g (0,4 Mol) Natrium werden in 200 ml absolutem Alkohol aufgelöst. Zu dieser Lösung gibt man 54,8 g (0,4 Mol) *m*-N,N-Dimethylaminophenol und erwärmt zum Sieden. Man tropft unter Rühren 50,4 g (0,4 Mol) Benzylchlorid zu und kocht danach noch 1 Stunde an Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung gehen zwischen 196° und 205° (9 mm) 33,7 g (37 % der Theorie) Produkt über. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Petroläther: 22,5–24° (Gef. C 78,81; H 7,61. Ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ : C 79,26; H 7,54).

*Thionkohlen säure-bis-(3-N,N-dimethylaminophenyl)-ester.* 82,2 g (0,6 Mol) *m*-N,N-Dimethylaminophenol werden in 300 ml 10 % wässriger Natronlauge aufgelöst. Man tropft unter Rühren 22,9 ml (0,3 Mol) Thiophosgen zu und kocht anschliessend noch 2 Stunden am

Rückfluss. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, getrocknet und im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung erhält man 56,5 g (59 % der Theorie) Produkt vom Schmelzpunkt 107–114°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt die Substanz zwischen 116,5° und 120°. (Gef. N 9,02; S 10,06. Ber. für  $C_{17}H_{20}N_2O_2S$ : N 8,85; S 10,14).

Die Umsetzungen mit  $CCl_3SCl$  wurden nach der Literaturvorschrift<sup>3</sup> durchgeführt: 0,3 Mol Amin werden unter Rühren mit 0,1 Mol  $CCl_3SCl$  versetzt; bei flüssigen Aminen wird auf unter 20° gekühlt, bei festen Aminen wird auf etwas über den Schmelzpunkt erwärmt. Das Reaktionsgut bleibt über Nacht stehen, wird 3 Stunden auf 60° erwärmt, abgekühlt, mit 250 ml Wasser versetzt und unmittelbar auf 0° gekühlt. Das Trichlormethylarylsulfid wird durch Zusatz von 10 ml konzentrierter Salzsäure ausgefällt und aus Benzin umkristallisiert.

*Trichlormethyl-(2-methyl-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid*. Schmelzpunkt nach zweimaligem Umkristallisieren: 93–94,5°, Ausbeute 59 % der Theorie. (Gef. C 43,21; H 4,40. Ber. für  $C_{10}H_{12}Cl_3NS$ : C 42,20; H 4,25).

*Trichlormethyl-(2-methyl-3,5-dinitro-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid*. Durch Nitrieren der vorstehenden Verbindung in Eisessig. F. 110–114° (aus Alkohol), Ausbeute 42 % der Theorie. (Gef. N 11,11. Ber. für  $C_{10}H_8Cl_3N_3O_2S$ : N 11,22).

*Trichlormethyl-(2-azetoxy-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid*. Schmelzpunkt nach zweimaligem Umkristallisieren 128–129°. Ausbeute 18 % der Theorie. (Gef. C 40,54; H 3,59; Cl 32,13. Ber. für  $C_{11}H_{12}Cl_3NO_2S$ : C 40,20; H 3,68; Cl 32,36).

*Trichlormethyl-(2-methoxy-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid*. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren 90–93°. Ausbeute 4 % der Theorie. (Gef. C 40,37; H 3,87; Cl 34,79. Ber. für  $C_{10}H_{12}Cl_3NOS$ : C 39,95; H 4,02; Cl 35,38).

*Trichlormethyl-(2-benzyloxy-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid*. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren 122–124°. Ausbeute 7 % der Theorie. (Gef. C 51,39; H 4,44. Ber. für  $C_{16}H_{16}Cl_3NOS$ : C 51,01; H 4,28).

*m*-Chlor-N,N-dimethylanilin, *m*-Brom-N,N-dimethylanilin und N,N-Diäthyl-*m*-toluidin reagierten normal. Aus der Benzinphase liess sich jeweils ein Öl gewinnen, das nicht gereinigt werden konnte und dessen Analysenwerte einem Gemisch aus Ausgangsamin und dem erwarteten Reaktionsprodukt entsprachen. Auf Grund dieser Befunde dürfte die Existenz von Trichlormethyl-(2-chlor-4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid, Trichlormethyl-(2-brom-

4-N,N-dimethylaminophenyl)-sulfid und Trichlormethyl-(2-methyl-3-N,N-diäthylaminophenyl)-sulfid als wahrscheinlich anzusehen sein. Mit *o*- und *m*-Fluor-N,N-dimethylanilin liessen sich keine eindeutigen Ergebnisse erzielen. In beiden Fällen tritt jedenfalls die normale Farbstoffbildung auf.

N,N-Dimethyl-*o*-toluidin, 3,5-N,N-Tetramethylanilin, N,N-Dimethyl-*o*-anisidin, *o*- und *m*-Nitro- und *m*-Jod-N,N-dimethylanilin sowie Kohlensäure-(3-N,N-dimethylaminophenyl)-äthylester reagierten nicht. Dimethyl-1-naphthylamin, N,N-Dimethyl-*m*-phenetidin, N-Phenylmorpholin, N,N-Dibenzylanilin und N,N-Bis-(2-azetoxyäthyl)-anilin ergaben schlecht definierte Produkte. Thionkohlen-säure-bis-(3-N,N-dimethylaminophenyl)-ester lieferte ein schlecht definiertes polymeres Produkt. 10-Methylphthiazin und Diphenylmethylamin reagierten nicht mit  $CCl_3SCl$ .

Als Vergleichspräparat für die biologische Untersuchung der in dieser und früheren Arbeiten dargestellten Trichlormethylarylsulfide wurde auch Trichlormethyl-(3-jodphenyl)-sulfid synthetisiert.

*Trichlormethyl-(3-jodphenyl)-sulfid*. Dargestellt nach Methode (2).<sup>1</sup> Kp. 125–135°/0,2 mm,  $n_D^{27}$  1,6872. (Gef. Cl 30,46; J 36,55; S 9,04. Ber. für  $C_7H_4Cl_3JS$ : Cl 30,09; J 35,90; S 9,07).

Diese Untersuchung wurde von *Statens Almindelige Videnskabsfond* finanziell unterstützt, wofür an dieser Stelle gedankt sei. Dank gebührt auch der Firma Bayer AG, Leverkusen (Deutschland) für Chemikalien-spenden und dem Institutsvorstand, Herrn Professor Dr. Hakon Lund, für die Bereitstellung von Institutsmitteln und anregende Diskussionen. Fräulein Tove Willum Jensen nahm mit Geschick und Interesse an der Ausführung der Versuche teil.

1. Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 117 und dort zitierte Literatur.
2. Finzi, C. *Gazz. Chim. Ital.* **46** (1916) 186; *Chem. Abstr.* **11** (1917) 1160.
3. Argyle, C. S. und Dyson, G. M. *J. Chem. Soc.* **1937** 1629.
4. Rathke, B. *Ber.* **19** (1886) 397.
5. Orwoll, E. F. (Sharples Chem. Inc.) *US Pat.* 2668853 (1954); *Chem. Abstr.* **49** (1955) 2496.
6. Prey, V., Gutschik, E. und Berbalk, H. *Monatsh.* **91** (1960) 556.
7. Kloosterziel, H. *Rec. Trav. Chim.* **82** (1963) 497, 508.
8. Crocker, H. P. und Jones, B. *J. Chem. Soc.* **1959** 1808.

Eingegangen am 15. November 1963.