

1694. C. Rohmann und Th. Eckert

Synthese und einige physikalisch-chemische Eigenschaften der Diäthylaminoäthanoester von Di- und Tri-Alkoxybenzoesäuren

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt

(Eingegangen am 12. April 1958)

Zum Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften und lokalanästhetischer Wirkung wurde eine Reihe von neuen Estern des Diäthylaminoäthanoesters mit Di- und Tri-Alkoxybenzoesäuren synthetisiert. Die Konstitution der hergestellten Verbindungen ergibt sich aus Tabelle 1.

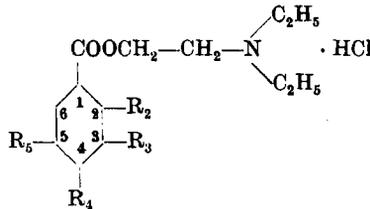


Tabelle 1

	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
I	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
II	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
III	H	OC ₃ H ₇	OC ₃ H ₇	OC ₃ H ₇
IV	H	OC ₄ H ₉	OC ₄ H ₉	OC ₄ H ₉
V	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
VI	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
VII	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H
VIII	H	OC ₂ H ₅	OC ₄ H ₉	H

Die Verbindungen zeigen mehr oder weniger starke lokalanästhetische Wirkungen, die von *W. Laubender* und *G. Heil*¹⁾ eingehend untersucht worden sind.

Die Synthesen verliefen in allen Fällen über die auf verschiedenen Wegen erhaltenen Di- und Tri-Alkoxybenzoesäuren. Die Tripropylierung und Tributylisierung des Gallussäuremethylesters wurde nach *Claisen* durchgeführt. Sie ergab jedoch nur bei Verwendung des hochsiedenden Azetophenon (Sdp. 202°) als Lösungsmittel befriedigende Ausbeuten, während die Verwendung des sonst üblichen Azeton bzw. Methyl-Äthylketon (Sdp. 79°) nur zu sehr niedrigen Ausbeuten führte.

Bei der Darstellung der 3,4-Dialkoxybenzoesäuren wurde vom Vanillin bzw. Äthylvanillin ausgegangen, die zunächst veräthert und dann mit Kaliumperman-

¹⁾ *W. Laubender* und *G. Heil*, Dissertation Heil, Frankfurt/M. (1956).

genat zur entsprechenden Säure oxydiert wurden. Die so erhaltenen Di- und Tri-Alkoxy-benzoesäuren wurden mit Thionylchlorid in die Säurechloride übergeführt und schließlich mit dem Hydrochlorid des Diäthylaminoäthanol verestert. Die Hydrochloride der Esterbasen sind gut kristallisierende Verbindungen und größtenteils leicht wasserlöslich. Von der kristallisierenden Esterbase VII (Schmp. 55°) abgesehen, stellen die freien Esterbasen bei Zimmertemperatur Öle dar.

Durch quantitative Lichtstreuungsmessungen*) wurde nachgewiesen, daß der Triäthoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-HCl (II) von einer Konzentration von 1% ab in wäßriger Lösung zu assoziieren beginnt. Da der lg der kritischen Konzentration eine lineare Funktion der Kettenlänge ist, war zu erwarten, daß die Tripropoxy- und die Tributoxy-Verbindung in wäßriger Lösung als Assoziationskolloide vorliegen. Dies ist in der Tat der Fall. Beide Verbindungen haben den Charakter von Kationenseifen. Weiteres zu dem Phänomen der Assoziation und der damit verbundenen Wirkungsänderung wird demnächst berichtet.

Von den synthetisierten Verbindungen wurde der Verteilungskoeffizient q , die Dissoziationskonstante K_S und die Verseifungsgeschwindigkeitskonstante k bestimmt (Tab. 2).

Es sind dies physikalisch-chemische Größen, die unter Umständen am Wirkungsmechanismus des lokalanästhetischen Effektes beteiligt sind. Die Veränderungen der untersuchten physikalisch-chemischen Eigenschaften folgen im wesentlichen den Erwartungen, die sich aus der Veränderung der chemischen Konstitution ergeben.

Tabelle 2

X-Alkoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochloride

Nr.	Substituenten	q	K_S	k
I	3,4,5-Trimethoxy-	18	$3,0 \cdot 10^{-9}$	$4,68 \cdot 10^{-3}$
II	3,4,5-Triäthoxy-	473	$3,2 \cdot 10^{-9}$	$3,05 \cdot 10^{-3}$
III	3,4,5-Tripropoxy-	—*	—*	$2,56 \cdot 10^{-3}$
IV	3,4,5-Tributoxy-	—*	—*	$2,22 \cdot 10^{-3}$
V	2,4-Diäthoxy-	97	$1,2 \cdot 10^{-9}$	$1,46 \cdot 10^{-3}$
VI	3,4-Diäthoxy-	97	$1,7 \cdot 10^{-9}$	$1,23 \cdot 10^{-3}$
VII	3-Methoxy-4-Äthoxy-	30	$1,9 \cdot 10^{-9}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$
VIII	3-Äthoxy-4-Butoxy-	940	$2,0 \cdot 10^{-9}$	$0,97 \cdot 10^{-3}$
	4-Äthoxy-	112	$1,3 \cdot 10^{-9}$	$1,16 \cdot 10^{-3}$
	4-Butoxy-	1052	$2,3 \cdot 10^{-9}$	$0,92 \cdot 10^{-3}$

*) Verbindung III und IV sind Kationenseifen, bei denen wegen ihrer Emulgatoreigenschaften eine Bestimmung des Verteilungskoeffizienten nicht möglich ist. Auch die Dissoziationskonstanten können nicht bestimmt werden, weil die in wäßriger Lösung eintretende Assoziation dieser Verbindungen eine Änderung ihres Ionisationszustandes zur Folge hat.

*) Herrn Prof. Dr. J. Stauff, Institut für Physikal. Chemie der Universität Frankfurt, danken wir auch an dieser Stelle herzlich für die Durchführung und Auswertung der Streulicht-Messungen.

Es liegen schon eine Reihe von Untersuchungen über die Verteilungskoeffizienten von Lokalanästhetika vor²⁾.

Es wurde in allen Fällen der Quotient $q = \frac{C_{Lip}}{C_{aq}}$ bestimmt, wobei C_{Lip} die Konzentration an Base in der Lipoidphase, C_{aq} die Summe der Konzentration von freier Base und dem Ion BH^+ in der wäßrigen Phase darstellt.

Beim Vergleich der erhaltenen Verteilungskoeffizienten mit der lokalanästhetischen Wirkung fällt eine Parallelität des Verteilungskoeffizienten mit der Stärke der Oberflächenanästhesie auf. Je größer der Verteilungskoeffizient, um so stärker ist der oberflächenanästhetische Effekt der Verbindung¹⁾.

Auch die Dissoziationskonstanten von Lokalanästhetika sind schon von verschiedenen Seiten³⁾ in Verbindung zum lokalanästhetischen Effekt gebracht worden. Es wurde die Säuredissoziationskonstante K_s der Hydrochloride nach Brönstedt bestimmt, die bekanntlich mit der klassischen Basendissoziationskonstanten K_B in folgender Beziehung steht

$$K_s = \frac{K_W}{K_B}$$

K_W = Ionenprodukt des Wassers.

Beziehungen zwischen der Dissoziationskonstanten und der lokalanästhetischen Wirkung ergeben sich im vorliegenden Falle nicht. Aus den Werten kann gefolgert werden, daß der Einfluß der Dissoziationskonstanten auf den lokalanästhetischen Effekt nicht direkt erfolgt, sondern nur durch seinen Einfluß auf das Verteilungsgleichgewicht manifest wird.

Im Hinblick auf den Umstand, daß der lokalanästhetische Effekt an die unversehrte Esterbase gebunden ist, liegen auch über die Verseifungsgeschwindigkeiten von Lokalanästhetika schon eine Reihe von Untersuchungen vor⁴⁾. Im vorliegenden Falle erfolgte die Verseifung in alkoholisch-alkalischer Lösung. Die niedrigsten Verseifungsgeschwindigkeiten liegen bei den als Vergleichssubstanzen mituntersuchten 4-Monoalkoxy-substituierten Derivaten. Wie schon C. Rohmann

²⁾ R. Adams und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 48, 1758 (1926); C. Rohmann und B. Scheurle, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 274, 110 (1936); C. Rohmann und A. Koch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 276, 189 (1938); J. Eisenbrand und H. Picher, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 276, 1 (1938); O. Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 190, 30 (1938); N. Löfgren, Studies on Local Anesthetics, Stockholm 1948; C. Rohmann, Dissertationen G. Balsam, H. Ritsert, G. Helmstädter, Frankfurt/Main 1954—1957.

³⁾ E. Vliet und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 48, 2158 (1926); J. Eisenbrand u. H. Picher, l. c.; N. Löfgren, l. c.; C. Rohmann und H. D. Wilm, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 284, 325 (1951); C. Rohmann, Dissertationen G. Balsam, H. Ritsert, T. Wischniewski, Frankfurt/Main 1954—1957.

⁴⁾ R. Hazard und C. Bonamy, C. R. Seances Soc. Biol. Filiales 141, 278 (1947); J. Büchi, Dissertation Stoffel, Zürich (1949); C. Rohmann und H. D. Wilm, l. c.; C. Rohmann, Dissertationen G. Helmstädter, K. Michel, G. Balsam, H. Ritsert, T. Wischniewski, Frankfurt/Main 1954—1957; W. Kalow, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 104, 122 (1952); K. H. Boltze und H. Katzmann, Arzneimittel-Forsch. 5, 637 (1955); W. Ölßner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 288, 186 (1955).

und *L. Kahl*⁵⁾ festgestellt haben, nimmt die Verseifungsgeschwindigkeit mit steigender Kettenlänge des Alkoxyrestes ab. Bemerkenswert leicht verseifbar sind die Trialkoxy-Derivate, wobei auch hier durch Kettenverlängerung die hydrolytische Stabilität der Ester anwächst. Die Dialkoxy-Derivate nehmen erwartungsgemäß eine Mittelstellung ein.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; sie wurden in der Kapillare bestimmt.

X-Alkoxy-benzoesäuren

Alle dargestellten Säuren kristallisieren aus 70%igem Äthanol in langen Nadeln aus.

3, 4, 5-Trimethoxy-benzoesäure, Darstellung nach *F. Mauthner*⁶⁾.

Schmp. 166°. Ausbeute 64% d. Th.

3, 4, 5-Triäthoxy-benzoesäure nach *K. Feist* und Mitarbeiter⁷⁾.

Schmp. 112°. Ausbeute 58% d. Th.

3, 4, 5-Tri-n-Propoxy-benzoesäure

70 g Gallussäuremethylester wurden in 200 ccm trockenem Azetophenon unter schwachem Erwärmen gelöst und sodann mit 200 g feingepulvertem K_2CO_3 versetzt. Unter Anwendung von 200 g n-Propyljodid wurde im übrigen wie bei der 3,4,5-Tributoxy-benzoesäure verfahren.

Schmp. 88°. Ausbeute 79% d. Th.

$C_{16}H_{24}O_5$ (296,3)	Ber.: C 64,83	Gef.: 64,86
	Ber.: H 8,16	Gef.: 8,17

3, 4, 5-Tributoxybenzoesäure

In einem Dreihalskolben wurden 70 g Gallussäuremethylester in 250 ccm trockenem Azetophenon unter gelindem Erwärmen gelöst und im Ölbad bei 120° unter kräftigem Rühren mit 200 g trockenem K_2CO_3 versetzt. Nach Steigerung der Temperatur auf 130 bis 140° läßt man langsam aus einem Tropftrichter innerhalb einer Stunde 200 g Butylbromid zulaufen. Der sich bald braun färbende Ansatz wurde unter ständigem Rühren 10 Stunden lang im Sieden gehalten. Nach Versetzen mit Wasser wurde im Scheidetrichter von der überstehenden organischen Schicht getrennt, diese mehrmals mit wäßrig-methylalkoholischer KOH und schließlich mit Wasser gewaschen. Das Azetophenon und überschüssige Butylbromid wurde dann durch Wasserdampf abgeblasen. Der im Rückstand verbleibende Tributoxy-benzoesäuremethylester wurde im Scheidetrichter von der wäßrigen Phase getrennt, diese zweimal mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzolauzüge mit der Hauptmenge vereinigt. Nach dem Abdampfen des Benzols verblieben 112 g (83% d. Th.) des öligen Methylesters. Um alle partiell butylierten Produkte zu entfernen wurde der Ester nochmals mit einer 2%igen Lösung von KOH in 50%igem, wäßrigem Methanol gewaschen. Nach dem Abtrennen verseift man mit alkoholischer KOH. Nach etwa einer Stunde wurde mit Wasser versetzt, der größte Teil des Alkohols abgeblasen und mit HCl angesäuert, wobei die Säure ausfällt.

Schmp. 70,5°. Ausbeute 80%.

$C_{19}H_{30}O_5$ (338,4)	Ber.: C 67,44	Gef.: 67,37
	Ber.: H 8,93	Gef.: 8,77

⁵⁾ *C. Rohmann* und *L. Kahl*, Dissertation Kahl, Jena 1939; *C. Rohmann* und *H. D. Wilm*, l.c.

⁶⁾ *F. Mauthner*, Organische Synthesen, Sammelband I S. 538.

⁷⁾ *K. Feist*, *F. Klatt* und *W. Awe*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 272, 230 (1934).

2,4-Diäthoxy-benzoesäure

In einem Dreihalskolben wurden 42 g 2,4-Dioxy-benzoesäure in 400 ccm 10%iger NaOH gelöst und auf 70—80° erwärmt. Unter tropfenweiser Zugabe weiterer NaOH wurde die Säure dann mit 168 g Diäthylsulfat veräthert.

Schmp. 102°. Ausbeute 65%.

3,4-Diäthoxy-benzoesäure

58 g 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd wurden in 300 ccm Wasser suspendiert und unter starkem Rühren auf 50—60° erhitzt. Unter Einleiten eines CO₂-Stromes läßt man nun tropfenweise eine möglichst konzentrierte warme, wäßrige Lösung von 34 g KMnO₄ in die Suspension einlaufen. Nach dem Erkalten wurde alkalisiert und vom ausgefallenen Braunstein abfiltriert. Im Filtrat fällt man die Säure mit verdünnter HCl aus.

Schmp. 165°. Ausbeute 82%.

3-Methoxy-4-Äthoxy-benzoesäure

Wie oben unter Anwendung von 61 g 3-Methoxy-4-Äthoxybenzaldehyd und 38 g KMnO₄.

Schmp. 192°. Ausbeute 85%.

3-Äthoxy-4-Butoxy-benzoesäure

Wie oben unter Anwendung von 23 g 3-Äthoxy-4-Butoxybenzaldehyd und 11,8 g KMnO₄.

Schmp. 162° Ausbeute 79%.

C₁₅H₁₈O₄ (238,2)

Ber.: C 65,53

Gef.: 65,57

Ber.: H 7,60

Gef.: 7,65

x-Alkoxybenzoesäure-chloride

Die Säurechloride wurden durch Umsatz der Alkoxybenzoesäuren mit überschüssigem, frisch über Bienenwachs destilliertem Thionylchlorid (Sdp. 75°) gewonnen. Nach einstündigem Kochen auf dem Wasserbad destilliert man das überschüssige Thionylchlorid ab. Die im Rückstand verbleibenden Säurechloride wurden dann durch Vakuumdestillation gereinigt.

X-Alkoxy-benzoesäure-chloride

Substituenten	Sdp.	Schmp.	Ausbeute %
3,4,5-Trimethoxy-	Sdp. ₁₃ 185°	78°	89
3,4,5-Triäthoxy-	Sdp. ₁₆ 186°	68°	92
3,4,5-Tri-propoxy-	Sdp. ₁₇ 213°	gelbliches Öl	86
3,4,5-Tributoxy-	Sdp. ₁₅ 224—226°	gelbliches Öl	90
2,4-Diäthoxy-	Sdp. ₁₄ 184°	73°	87
3,4-Diäthoxy-	Sdp. ₁₅ 173°	71°	94
3-Methoxy-4-Äthoxy-	Sdp. ₁₃ 165°	72°	94
3-Äthoxy-4-Butoxy-	Sdp. ₁₆ 190°	73°	91

X-Alkoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochloride

Äquimolekulare Mengen der Säurechloride und Diäthylaminoäthanol-Hydrochlorid wurden auf dem Wasserbad und im Vakuum zusammengeschmolzen. Nach etwa 1 Stunde ist die Reaktion abgeschlossen. Der Reaktionskuchen wurde in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Äther ausgewaschen, um noch nicht umgesetztes Säurechlorid zu entfernen. Sodann macht man mit Sodalösung die Esterbase frei und nimmt sie in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und schließlich mit K₂CO₃

getrocknet. Beim Einleiten von trockener gasförmiger HCl fallen die Hydrochloride der Esterbasen aus. Erfolgt das Einleiten des HCl-Gases zu heftig, so erhält man flüssige HCl-Additionsverbindungen. Um die Hydrochloride in schönen Kristallen zu erhalten, löst man die Salze in wenig absolutem Äthanol und versetzt die Lösung langsam mit absolutem Äther.

Die Chloridwerte wurden nach *Fajans*, die Stickstoffwerte nach *Kjeldahl* bestimmt.

3, 4, 5-Trimethoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (I)
Schmp. 151—152°.

$C_{16}H_{25}O_5N$ HCl (347,8)	N ber. 4,00	gef. 4,02
	Cl ber. 10,20	gef. 10,23

3,4,5-Triäthoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (II)
Schmp. 131—132°.

$C_{18}H_{31}O_5N$ HCl (389,9)	N ber. 3,59	gef. 3,57
	Cl ber. 9,09	gef. 9,14

3,4,5-Tripropoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (III)
Schmp. 127°.

$C_{22}H_{37}O_5N$ HCl (432,0)	N ber. 3,24	gef. 3,21
	Cl ber. 8,21	gef. 8,22

3, 4, 5-Tributoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (IV)
Schmp. 132°.

$C_{25}H_{43}O_5N$ HCl (474,0)	N ber. 2,96	gef. 3,05
	Cl ber. 7,48	gef. 7,51

2, 4-Diäthoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (V)

Infolge Halochromie durch addierte HCl färbt sich die Reaktionsschmelze beim Erkalten tief rot. Beim Entweichen der HCl (Erwärmen und Vakuum) werden die Kristalle des Hydrochlorids farblos.

Schmp. 135°.

$C_{17}H_{27}O_4N$ HCl (345,8)	N ber. 4,05	gef. 4,00
	Cl ber. 10,25	gef. 10,25

3, 4-Diäthoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (VI)
Schmp. 118—119°.

$C_{17}H_{27}O_4N$ HCl (345,8)	N ber. 4,05	gef. 4,03
	Cl ber. 10,25	gef. 10,30

3-Methoxy-4-Äthoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (VII)⁸⁾

Schmp. 169°.

$C_{16}H_{25}O_4N$ HCl (331,8)	N ber. 4,22	gef. 4,26
	Cl ber. 10,69	gef. 10,67

3-Äthoxy-4-Butoxy-benzoesäure-diäthylaminoäthylester-Hydrochlorid (VIII)

Schmp. 99°.

$C_{19}H_{31}O_4N$ HCl (373,9)	N ber. 3,74	gef. 3,71
	Cl ber. 9,48	gef. 9,49

⁸⁾ W. G. Christiansen und S. E. Harris, A. P. 2404691 (1946).

Zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

Die Versuchsbedingungen wurden hinsichtlich der Temperatur und dem P_H des Verteilungssystems weitgehend den physiologischen Gegebenheiten angeglichen. Aus dem gleichen Grunde blieb auch die geringe P_H -Verschiebung unberücksichtigt, die nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes in der Pufferlösung festzustellen ist, und die durch die Abwanderung von freier Base in die Lipoidphase bedingt ist. Als Lipoidphase diente Oleinalkohol⁹⁾ ($JZ = 73$), als wäßrige Phase eine starke Phosphatpufferlösung vom P_H 7,39. Die Verteilung und die Trennung der Phasen erfolgte in allen Fällen bei $36,5^\circ$.

In einem zylindrischen Scheidetrichter von 50 ccm Inhalt, dessen verkürztes Ausflußrohr mit einer Gummikappe verschlossen war, wurden zunächst mit Hilfe eines kleinen Wägeschiffchens genau 0,001 Mol des betreffenden Hydrochlorids eingewogen. Dann wurden 30 ccm Phosphat-Pufferlösung (P_H 7,39) und 0,5 ccm Oleinalkohol zugegeben. Das Verteilungsgemisch wurde nun in einem Temperaturbad 2 Stunden bei $36,5^\circ$ geschüttelt und anschließend zur Trennung der Phasen noch eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Die untere wäßrige Phase wurde dann durch ein trockenes Filter in ein trockenes Becherglas filtriert, wobei jedoch, um Fehler durch Filteradsorption zu vermeiden, die ersten 2 ccm des Filtrats verworfen wurden. Man erhält ein vollständig klares Filtrat, von dem 20 ccm zur Ermittlung der Konzentration an gebundenem Stickstoff (*Kjeldahl*) entnommen wurden.

Zur Bestimmung der Säuredissoziationskonstanten

Die Bestimmung der Säuredissoziationskonstanten erfolgte nach der Formel

$$K_s = \frac{(1 - \alpha) \cdot [H^+]}{\alpha}$$

Es wurde mit einer 0,01n-Lösung des jeweiligen Hydrochlorids und einer 0,01n-Natronlauge gearbeitet, wobei als Lösungsmittel in beiden Fällen bidestilliertes Wasser verwendet wurde. Jeweils 20 ccm der Hydrochloridlösung wurden mit wechselnden Mengen der 0,01n-NaOH versetzt und der sich dabei einstellende P_H -Wert potentiometrisch gemessen. Die P_H -Werte wurden auf die Eichtemperatur der Glaselektrode auf 18° korrigiert. Der Dissoziationsgrad α ergibt sich dabei jeweils aus der zugegebenen Menge der 0,01n-NaOH.

Zur Bestimmung der Verseifungsgeschwindigkeitskonstanten

Die Berechnung der Konstanten k erfolgte nach folgender Formel

$$k = \frac{2,303}{t(a - b)} \log \frac{b(a - x)}{a(b - x)}$$

t = Zeit in Sekunden

a = Konzentration an KOH

b = Konzentration an Ester

x = Konzentration an freier Säure zur Zeit t

Zur Ermittlung von k wurde die graphische Methode benutzt.

Für jede Verbindung wurde $\log \frac{b(a - x)}{a(b - x)}$ als Ordinate gegen die Zeit t aufgetragen, wobei eine Gerade resultiert. k errechnet sich dann durch Multiplikation der Neigung dieser Geraden mit $\frac{2,303}{a - b}$.

⁹⁾ K. Meyer und H. Hemmi, Biochem. Zeitschrift 277, 39 (1935).

0,003 Mol der betreffenden Hydrochloride wurden in einem Meßkölbchen von 24 ccm Inhalt genau gewogen, in 4 ccm Wasser gelöst und in einem Wärmebad auf 36,4° gebracht. Gleichzeitig wurde auch 0,5n-alkoholische KOH in einem gut verschlossenen Gefäß auf die gleiche Temperatur angewärmt. 18 ccm der 0,5n-alkoholischen KOH wurden nun rasch über die Salzlösung geschichtet, mit destilliertem Wasser auf 24 ccm ergänzt und der Ansatz schnell unter Festlegung der Zeit geschüttelt. Nachdem der Verseifungsansatz sofort wieder in das Temperaturbad gebracht worden war, wurden rasch 3 ccm entnommen und diese in eine Mischung von 1,5 ccm 0,5n-HCl, 25 ccm Alkohol (96%) und 0,2 ccm einer 2%igen Lösung von Phenolphthalein eingebracht. Da jeder Ansatz das doppelte Äquivalent an KOH enthält, neutralisieren die 1,5 ccm 0,5n-HCl genau die in 3 ccm des Ansatzes vorliegende Alkalität. Die in dieser Weise bei bestimmten Zeiten vorgenommenen Entnahmen wurden nun mit 0,1n-KOH titriert, wobei die erste Entnahme, welche sofort nach dem Umschütteln vorgenommen wurde, einen Blindwert ergibt, welcher von den zu späterem Zeitpunkt erhaltenen Werten in Abzug zu bringen ist.

Anschrift: Prof. Dr. C. Rohmann, Direktor des Pharmaz. Instituts der Universität Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14.

1695. M. Tišler

Beitrag zur Synthese und Umlagerung 1-substituierter Thiocarbamyläthylenimine in N-substituierte Derivate des 2-Amino-2-thiazolins

5. Mitteilung: Zur Chemie der substituierten Thiosemicarbazide und Thioharnstoffe*)

Institut für organische Chemie, Naturwissenschaftliche Fakultät
der Universität in Ljubljana (Jugoslawien)

(Eingegangen am 25. April 1958)

Viele interessante Derivate des Äthylenimins wurden neuzeitig insbesondere um ihre carcinostatische Wirkung zu überprüfen, synthetisiert. Die Chemie des Äthylenimins wurde in neuerer Zeit ausführlich von *H. Bestian*¹⁾ bearbeitet.

In Fortsetzung des Studiums von Substanzen mit tuberkulostatischer Wirkung haben wir 1-substituierte Thiocarbamyläthylenimine hergestellt. Es ist bekannt, daß manche Substanzen mit der Thioharnstoff-Gruppierung eine gewisse tuberkulostatische Wirkung ausüben und solche Verbindungen wurden eingehend untersucht^{2) 3) 4) 5) 6)}.

*) 4. Mitteilung: *M. Tišler*, *Croat. Chem. Acta*, 29, 409 (1957).

¹⁾ *H. Bestian*, *Liebigs. Ann. Chem.*, 566, 210 (1950).

²⁾ *P. Mantegazza*, *R. Tommasini*, *R. Trave*, *Boll. soc. ital. biol. sper.*, 28, 1596 (1952).

³⁾ *N. P. Buu-Hoi*, *N. D. Xuong*, *N. H. Nam*, *J. Chem. Soc.*, [London] 1955, 1573.

⁴⁾ *C. F. Huebner*, *J. I. Marsh*, *R. H. Mizzoni*, *R. P. Mull*, *D. C. Schroeder*, *H. A. Troxell* und *C. R. Scholz*, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2274 (1953).

⁵⁾ *C. R. Harrington*, *P. D'Arcy Hart* und *E. V. W. Rees*, *Lancet*, 264, 929 (1953).

⁶⁾ *R. L. Mayer*, *P. C. Eisman* und *E. A. Konopka*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 82, 769 (1953).