

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 neuzeitlich insbesondere um ihre carcinostatische Wirkung zu überprüfen, synthetisiert. Die Chemie des Äthylenimins wurde in neuerer Zeit ausführlich von *H. Bestian*<sup>1)</sup> 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<sup>2) 3) 4) 5) 6)</sup>.

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

<sup>1)</sup> *H. Bestian*, *Liebigs. Ann. Chem.*, 566, 210 (1950).

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

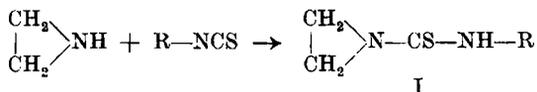
<sup>3)</sup> *N. P. Buu-Hoi*, *N. D. Xuong*, *N. H. Nam*, *J. Chem. Soc.*, [London] 1955, 1573.

<sup>4)</sup> *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).

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

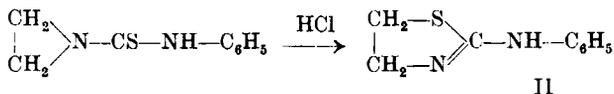
<sup>6)</sup> *R. L. Mayer*, *P. C. Eisman* und *E. A. Konopka*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 82, 769 (1953).

Die Anlagerung von aromatischen Isothiocyanaten an Äthylenimin erfolgt leicht in Äther als Lösungsmittel und die exotherme Reaktion verläuft gemäß der Reaktionsgleichung:



Die Reaktion verläuft glatt und führte zu gut kristallisierten Produkten. In einigen Fällen wurden jedoch nur sirupartige Produkte, trotz guter Kühlung mit flüssiger Luft, erhalten. Dies war der Fall bei der Verwendung von *o*-Methoxyphenyl-, 2',5'-Dimethylphenyl-, Cyclohexyl- und Benzyl-isothiocyanat. Daß aber die Reaktion unter Bildung der entsprechenden Äthylenthioharnstoffe (I, R: *o*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 2',5'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>- und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-), aus den letztgenannten Isothiocyanaten verlaufen war, ist aus den Umlagerungen dieser Stoffe in die entsprechenden Derivate des 2-Amino-2-thiazolins ersichtlich.

Für Äthylenimin und seine Derivate ist die relativ leichtverlaufende Ringöffnung charakteristisch. Schon *Gabriel* und *Stelzner*<sup>7)</sup> stellten fest, daß sich 1-Phenylthiocarbamyläthylenimin (I, R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) mit konzentrierter Salzsäure in 2-Anilin-2-thiazolin umlagert (II):



Neuere Untersuchungen von *Deutsch* und *Fanta*<sup>8)</sup> haben das bestätigt, jedoch haben weiter die beiden Autoren gefunden, daß diese Reaktion im Falle des im Äthyleniminring substituierten 2,2-Dimethylderivates nicht so einfach verläuft, da aus den Reaktionsprodukten neben dem Thiazolinderivat in ungefähr gleicher Ausbeute Isobutyraldehyd und Phenylthioharnstoff isoliert wurden. Ferner wurde durch dieselben Autoren aufgefunden, daß auch eine längere Einwirkung des siedenden Methanols zu teilweiser Ringöffnung und Umlagerung zu einem Thiazolinderivat führt.

Weiter hatten auch *K. N. Campbell* und Mitarbeiter<sup>9) 10)</sup> festgestellt, daß an den Kohlenstoffatomen des Äthyleniminringes substituierten Äthylenimine mit 4-N-Salzsäure in 5 Min. und mit 2 N-Schwefelsäure in 10 Min. zu den entsprechenden Salzen der substituierten Aminoalkohole umgesetzt werden, mit 6-N-Salzsäure beim längeren Kochen aber daneben noch der entsprechende Aldehyd entsteht. Neuerdings wurde bei einigen Äthylenimincarbinolen gefunden, daß sie schon bei Zimmertemperatur in verdünnter Lösung Salzsäure anlagern und der

<sup>7)</sup> *S. Gabriel* und *R. Stelzner*, Chem. Ber., 28, 2929 (1895).

<sup>8)</sup> *A. S. Deutsch* und *P. E. Fanta*, J. org. Chem., 21, 892 (1956).

<sup>9)</sup> *K. N. Campbell*, *B. K. Campbell*, *L. G. Hess* und *I. J. Schaffner*, J. org. Chem., 9, 184 (1944).

<sup>10)</sup> *K. N. Campbell*, *B. K. Campbell*, *J. F. McKenna* und *E. P. Chaput*, J. org. Chem., 8, 103 (1943).

Ring gespalten wird<sup>11)</sup>. Daß die Ringöffnung nicht einheitlich verläuft, wurde weiter auch im Falle des 2,2-Dimethyläthylenimins<sup>12)</sup> und der Äthyleniminketone<sup>13)</sup> festgestellt. Die Stereochemie, die Ringschließung und Ringöffnung von Äthyleniminderivaten wurden an anderen Stellen besprochen<sup>13)</sup> 14 15).

Bei der Durchführung der Umlagerungen mit dem von uns synthetisierten Äthyleniminderivaten konnten wir bei einstündiger Erhitzung mit konzentrierter Salzsäure in keinem Falle die Bildung der Aldehyde bemerken. Unsere Versuche haben weiter gezeigt, daß die Umlagerung auch mit Schwefelsäure (1 : 1) und Phosphorsäure (1 : 1) verläuft, jedoch waren die Ausbeuten im allgemeinen kleiner. Daß diese Umlagerung nicht nur durch Säuren bedingt ist, zeigen unsere Versuche, namentlich die Verwendung von Natriumäthylat und Hydrazinhydrat, wobei dieselbe Reaktion stattgefunden hat. Im Vergleich mit der säurekatalysierten Umlagerung waren hier die Ausbeuten noch niedriger, dabei kam es aber auch in bemerkenswertem Ausmaße zur Polymerisation.

Als Zwischenprodukt bei der Umlagerung kann man die Bildung des entsprechenden Hydroxyäthylthioharnstoffes kaum annehmen, da wir nach einstündiger Erhitzung unter Rückfluß von N-(2,5-Dimethylphenyl)-N'-(Hydroxyäthyl)-thioharnstoff mit Natriumäthylat dieselbe Substanz unverändert zurückgewonnen haben.

Ferner sind bei Äthylenimin und seinen Derivaten auch Ringöffnungen, die nicht zwischen den Stickstoffatom und sekundären Kohlenstoffatomen des Dreiringes verlaufen, sondern zwischen Stickstoffatom und primärem Kohlenstoffatom, bekannt. Ein solches Beispiel ist die Reaktion mit Aminen in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Ammonchlorid<sup>16)</sup>. Zum Unterschied von den Äthylen-thioharnstoffen, die sich mit Säuren in die entsprechende Derivate des 2-Amino-2-thiazolins umlagern, verläuft diese Reaktion beim 1-Phenylcarbamyläthylenimin nicht zu dem entsprechenden 2-Anilinooxazolidin, jedoch wird das Molekül so gespalten, daß Anilin als Endprodukt identifiziert wurde. *Gabriel* und *Stelzner*<sup>7)</sup> ließen zwar dieselbe Substanz mit konzentrierter Salzsäure bei Zimmertemperatur reagieren und erhielten  $\beta$ -Chloräthylphenylharnstoff neben einer kleinen Menge einer Base, die nicht analysenrein erhalten werden konnte.

### Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des *Koflerschen* Heizmikroskops bestimmt.

#### A. Synthese von 1-substituierten Thiocarbamyläthylenimininen

Nach dem Verfahren, welches am Beispiel des o-Tolylderivates beschrieben ist, wurden alle Derivate, die in der Tabelle 1 zusammengefaßt sind, synthetisiert.

11) *R. v. Capeller, R. Griot, M. Häring* und *T. Wagner-Jauregg*, *Helv. chim. acta*, 40, 1652 (1957).

12) *V. B. Schatz*, und *L. B. Clapp*, *J. Am. chem. Soc.*, 77, 5113 (1955).

13) *N. H. Cromwell, G. V. Hudson, R. A. Wankel*, und *P. J. Vanderhorst*, *J. Am. chem. Soc.*, 75, 5384 (1953).

14) *F. H. Dickey, W. Fickett* und *H. J. Lucas*, *J. Am. chem. Soc.*, 74, 944 (1952).

15) *D. S. Tarbell* und *P. Noble*, *J. Am. chem. Soc.*, 72, 2657 (1950).

16) *L. B. Clapp*, *J. Am. chem. Soc.*, 70, 184 (1948).

## o-Tolylthiocarbamyläthylenimin

7,45 g o-Tolylisothiocyanat ( $\frac{1}{20}$  Mol) wurden in 20 ccm Äther gelöst, die Lösung bis ungefähr  $-30^{\circ}$  gekühlt (mit einer Kältemischung oder flüssiger Luft) und eine Lösung von 2,15 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Äthylenimin in 20 ccm Äther zugegeben. Nach der meist sehr exothermen Reaktion scheiden sich farblose Kristalle ab, welche aus Äther oder Äthanol, wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, umkristallisiert wurden. Ausbeuten waren fast quantitativ. Schmp. des o-Tolylthiocarbamyläthylenimins  $78-9^{\circ}$  C.

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192,28)	Ber.: C 62,46	H 6,29	N 14,57
	Gef.: „ 62,56	„ 6,30	„ 14,83

## B. Umlagerungen in Derivate des 2-Amino-2-thiazolins

## I. Mit Salzsäure

## o-Toluidino-2-thiazolin

1 g o-Tolylthiocarbamyläthylenimin wurden mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure 1 Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Danach wurde mit derselben Menge Wasser verdünnt, filtriert, das Filtrat mit 10%iger Natronlauge versetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gespült und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,95 g (95% d. Th.). Schmp.  $105^{\circ}$  C.

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192,28)	Ber.: C 62,46	H 6,29	N 14,57
	Gef.: „ 62,43	„ 6,30	„ 14,40

Nach demselben Verfahren wurden auch die anderen, in der Tabelle 2 angeführten Thiazoline dargestellt (im Falle der o-Methoxyphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, Cyclohexyl- und Benzyl-derivate wurden als Ausgangsmaterial die bei der Kondensation von Äthylenimin mit Isothiocyanaten gewonnenen sirupartigen Stoffe verwendet). Ausnahmen unter Verwendung des Lösungsmittels zur Kristallisation sind aus der Tabelle 2 ersichtlich.

## II. Mit Schwefel- und Phosphorsäure

1,5 g m-Tolylthiocarbamyläthylenimin wurden mit 30 ccm Schwefelsäure (1:1, vol.) 1 Std. unter Rückfluß am Luftbad erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 30 ccm Wasser wurde filtriert und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der abfiltrierte und mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde aus Wasser umkristallisiert. Die farblosen Tafeln schmelzen bei  $118^{\circ}$  C und waren identisch mit der Substanz Nr. 10, erhalten bei der Umlagerung mit konz. Salzsäure. Bei der Mischschmelzpunkt-Bestimmung wurde keine Depression beobachtet und beide Infrarotspektren waren identisch. Ausbeute 0,5 g (33% d. Th.).

Mit demselben Äthyleniminderivat wurde die Umlagerung mit Phosphorsäure (1:1, vol.) durchgeführt auf die oben beschriebene Weise, wobei wieder dasselbe Thiazolinderivat resultierte. Ausbeute 83% der Theorie. Schmp. und Mischschmp.  $118^{\circ}$  C.

Die Umlagerung von Cyclohexylthiocarbamyläthylenimin mit Schwefel- und Phosphorsäure ergab nach obigem Verfahren das entsprechende Thiazolinderivat in 34 bzw. 21% Ausbeute. Beide Produkte wurden durch Mischschmelzpunkt-Bestimmung mit dem durch konz. Salzsäure umgelagertem Produkt (Nr. 19) als identisch bewiesen.

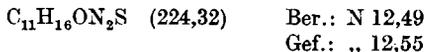
## III. Mit Natriumäthylat

In eine Natriumäthylatlösung, bereitet aus 1,2 g Natrium und 50 ccm absol. Äthanol, wurden 8 g 2',5'-Dimethylphenyl-thiocarbamyläthylenimin eingetragen und das Gemisch 45 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde in geschlossenem Kolben 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich am Boden farblose Kristalle ausschieden. Nach Absaugen und Kristallisation aus Äthanol

wurden farblose Nadeln erhalten. Ausbeute: 1,2 g (15% d. Th.). Schmp. und Mischschmelzpunkt mit der Substanz Nr. 18 145° C. Nach Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat im Vakuum wurde nur eine zähe farblose Masse erhalten, die auf starke Polymerisation während der Umlagerung deutet und welche nicht weiter verarbeitet wurde.

Das so erhaltene 2-(2',5'-Dimethylanilino)-2-thiazol war auch identisch mit dem auf folgende Weise synthetisierten Produkt:

3,26 g 2,5-Dimethylphenylisothiocyanat wurden in 15 ccm Äther gelöst und die Lösung mit 1,22 g Äthanolamin unter Rührung vermischt. Sofort fallen farblose Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausbeute: 3,8 g (85% d. Th.). Schmp. 160° C.

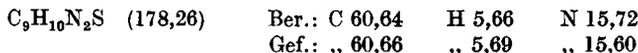


2 g des so gewonnenen N-(2-Hydroxyäthyl)-N'-(2',5'-Dimethylphenyl)-thioharnstoffes wurden mit 15 ccm konz. Salzsäure 1 Std. unter Rückfluß am Luftbade erhitzt, nach Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Die abgesaugten Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,8 g (98% d. Th.). Schmp. und Mischschmp. mit der Substanz Nr. 18 145° C.

Die Umlagerung mit Natriumäthylat wurde ferner noch mit folgenden 1-substituierten Thiocarbamyläthylenimininen durchgeführt: Phenylderivat Ausbeute 16% und Cyclohexylderivat 10%.

#### IV. Mit Hydrazinhydrat

1,78 g Phenylthiocarbamyläthylenimin und 0,7 g 80%iges Hydrazinhydrat in 15 ccm 96%igem Äthanol wurden unter Rückfluß auf dem Wasserbade 2 Stdn. erhitzt. Beim Abkühlen schied sich neben einem feinen kristallinen Niederschlag noch größere farblose Kristalle ab. Nach Absaugen wurden die letzteren mechanisch von dem feinkristallisierten Niederschlag abgetrennt und bei 160°/1—2 mm Hg sublimiert. Es wurden 150 mg (8,4% d. Th.) von 2-Anilino-2-thiazolin mit Schmp. 162° C erhalten. (*Gabriel* und *Stelzner*<sup>7)</sup> führen Schmp. 160° und *Deutsch* und *Fanta*<sup>8)</sup> Schmp. 158 bis 160° C an.)



Das Infrarotspektrum war identisch mit dem des oben mit Natriumäthylat umgelagerten Produktes.

Das restliche feinkristallinische Pulver (70 mg), daß zwischen 175 und 180° C schmilzt, konnte durch Sublimation nicht analysenrein gewonnen werden und ein Teil davon schmilzt bei 162° C, teilweise aber schon früher. Auch Versuche mit Kristallisation die Substanz zu reinigen, waren nicht erfolgreich.

#### C. Umlagerung von Phenylcarbamyläthylenimin mit Natriumäthylat

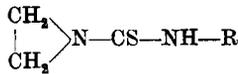
Phenylcarbamyläthylenimin wurde analog dem Thioharnstoffderivat hergestellt aus Äthylenimin und Phenylisocyanat. Nach Umkristallisieren aus Äther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 81—82° C erhalten (*Gabriel* und *Stelzner* führen Schmp. 82 bis 83° C an).

2,3 g dieser Substanz wurden mit einer Natriumäthylat-Lösung (bereitet aus 20 ccm absol. Äthanol und 0,5 g Natrium) unter Rückfluß am Wasserbade erhitzt. Zuerst ging alles in Lösung, nach ungefähr 5 Minuten schied sich aber eine kristallinische Masse ab. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat mit 0,5 g Phenylisothiocyanat versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle hatten nach Umkristallisieren aus Äthanol den Schmelzpunkt 155° C. Mischschmp. mit Thiocarbamilid ergab keine Depression. Im Filtrat wurde Anilin nachgewiesen; dieses resultiert vermutlich aus der Phenylcarbaminsäure, die als Zwischenprodukt anzunehmen ist.

### D. Tuberkulostatische Wirkung der Äthylenimin- und 2-Amino-2-thiazolin-derivate

Aus einer Auswahl von synthetisierten Substanzen, die gegen *Mycobacterium tuberculosis* H 37Rv auf dem Nährboden nach *Sula*<sup>17)</sup> in vitro getestet wurden, hoben sich nur einige Substanzen durch eine erwähnenswerte Wirksamkeit hervor. So wurde bei einer Konzentration von 10  $\gamma$ /ml eine fast vollkommene Hemmung nur bei Substanzen Nr. 2, 5 und 11 beobachtet. Bei der Konzentration von 5  $\gamma$ /ml zeigte keine von den in Tabellen 1 und 2 dargestellten Substanzen eine Hemmung.

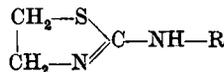
Tabelle 1  
1-substituierte Thiocarbamyläthylenimine



Präp. No.	R	Schmp. °C	Summenformel	Analyse, % N	
				Ber.	Gef.
1	m-Tolyl-	88	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,68
2	p-Tolyl-	75	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,64
3	p-Methoxyphenyl-	99a)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> S	13,45	13,27
4	p-Chlorphenyl-	105—106	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SCl	13,17	13,31
5	m-Chlorphenyl-	85	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SCl	13,17	13,27
6	2',3'-Dimethylphenyl-	95	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S	13,58	13,50
7	1'-Naphthyl-	91—92	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	12,27	12,48
8	p-Bromphenyl-	98	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SBr	10,93	11,13

a) umkristallisiert aus Äthanol

Tabelle 2  
Derivate des 2-Amino-2-thiazolins



Präp. No.	R	Ausbeute %	Schmp. °C	Summenformel	Analyse, % N	
					Ber.	Gef.
9	o-Tolyl-	95	105	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,40
10	m-Tolyl-	95	118,5	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,63
11	p-Tolyl-	90	131	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,71
12	o-Methoxyphenyl-	71	126	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> S	13,45	13,25
13	p-Methoxyphenyl-	87	127,5	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> S	13,45	13,30
14	p-Chlorphenyl-	78	161	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SCl	13,17	13,36
15	m-Chlorphenyl-	48	109	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SCl	13,17	13,28
16	p-Bromphenyl-	62	155—156a)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> SBr	10,93	11,17
17	2',3'-Dimethylphenyl-	95	123	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S	13,58	13,74
18	2',5'-Dimethylphenyl-	46	145b)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S	13,58	13,38
19	Cyclohexyl-	45	165	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S	15,20	15,38
20	Benzyl-	80	83	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	14,57	14,86
21	1'-Naphthyl-	82	155a)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	12,27	12,50

a) Umkristallisiert aus Äthanol-Wasser 1 : 1 (Vol.)

b) Umkristallisiert aus Äthanol-Wasser 1 : 4 (Vol.)

<sup>17)</sup> L. Sula, U. S. Public Health Report, 63, 867 (1948).

Für die aufgenommenen I.-R. Spektren sind wir Herrn Prof. Dr. *D. Hadži* und für die Durchführung der tuberkulostatischen Teste Herrn Dr. *Podrekar* zu Dank verpflichtet. Auch Frau *Z. Štefanec*, Universität in Zagreb, möchten wir für die Ausführung der Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen bestens danken.

Anschrift: Doz. Dr. Ing. M. Tišler, Inst. f. Organ. Chemie, Universität Ljubljana/Jugoslawien.

1696. N. Kreutzkamp und J. Pluhatsch

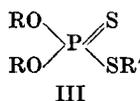
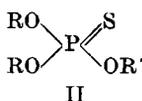
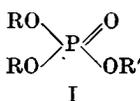
## Über die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure an ungesättigte Verbindungen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie  
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 27. April 1958)

Ester der Diphenyl-dithiophosphinsäure können leicht durch Anlagerung der freien Säure an ungesättigte Verbindungen dargestellt werden, wenn in diesen Verbindungen die Kohlenstoff-Doppelbindung durch eine benachbarte elektronenanziehende Gruppe aktiviert ist. Die Additionsreaktionen werden durch katalytische Mengen Natriumäthylat beschleunigt; der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Ester der Phosphor-, Thiophosphor- und Dithiophosphorsäure (I—III) sind in den letzten Jahren nicht nur in größtem Umfange zur Schädlingsbekämpfung benutzt worden, sondern haben darüber hinaus auch therapeutische Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin gefunden<sup>1</sup>). Ferner konnten mit Hilfe dieser Verbindungen die Wirkungen des Acetylcholins und der Cholinesterasen bei verschiedenen physiologischen Vorgängen weitgehend verfolgt werden<sup>2</sup>). Da die Anwendungsmöglichkeiten der Ester durch ihre hohe Toxizität stark eingeschränkt werden, ist es die zur Zeit wichtigste Aufgabe, bei der Synthese neuer Phosphorverbindungen für die genannten Zwecke zu zwar biologisch wirksamen, aber weniger giftigen Verbindungen zu gelangen<sup>3</sup>).



In diesem Zusammenhang und in Fortsetzung unserer Arbeiten über organische Phosphorverbindungen<sup>4</sup>) haben wir uns mit der Darstellung von Estern der Diphenyl-dithiophosphinsäure (IV) beschäftigt, da bekannt ist, daß die Toxizität

<sup>1</sup>) *G. Schrader*, Medizin und Chemie, Band V, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1956

<sup>2</sup>) *K. B. Augustinsson*, *Arzneim. Forsch.* **4**, 242 (1954); *Th. Wagner-Jauregg*, *Arzneim. Forsch.* **4**, 527 (1954).

<sup>3</sup>) *G. Schrader*, *Ang. Chem.* **69**, 86 (1957).

<sup>4</sup>) *Chem. Ber.* **88**, 195 (1955); **89**, 1614 (1956); *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 39 (1957).