

Über organische Rhodanverbindungen

Von Prof. Dr. H. P. KAUFMANN

Direktor des Instituts für Pharmazie u. chem. Technologie der Universität Münster

Da im nächsten Heft dieser Zeitschrift im Rahmen der Aufsatzreihe „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“ eine Abhandlung über Rhodanierungsverfahren erscheint, soll nachstehend ein kurzer Überblick über die Verwendung organischer Rhodanide gebracht werden. Diese stellen eine verhältnismäßig wenig bearbeitete Gruppe von Verbindungen vor. Sie verdienen aber in verschiedener Hinsicht größere Beachtung. Auf ihrer Bildung beruhen wichtige Analysenmethoden der Fette¹⁾, Mineralöle²⁾ und ätherischen Öle³⁾. Neuerdings finden aber organische Rhodanide in wachsendem Umfang auch Eingang in die Technik. Da hier in erster Linie ihre physiologische Wirkung eine Rolle spielt, soll auf diese kurz eingegangen werden.

Die anorganischen Rhodanide⁴⁾ werden seit geraumer Zeit, wenn auch in bescheidenem Umfang, arzneilich benutzt. Ihre Wirkung beruht auf dem Rhodan-Ion, das entsprechend seiner Stellung in der Hofmeisterschen Reihe peptisierende und blutdrucksenkende Wirkungen auslöst. In jüngster Zeit findet die desinfizierende Kraft der Rhodanwasserstoffsäure größere Beachtung. Die Haftfestigkeit des Schwefels in organischen Rhodanverbindungen bedingt ein grundsätzlich anders geartetes pharmakologisches Bild. Auf Anregung des Verfassers am Pharmakologischen Institut der Universität Breslau durchgeführte Versuche erbrachten den Nachweis⁵⁾, daß aliphatische Rhodanide eine mit Temperaturherabsetzung vorhandene Krampfwirkung sowie Atemerregung, wahrscheinlich zentralen Ursprungs, hervorrufen. Das p-Rhodanilanilin zeigte die Giftwirkung des Anilin- und Rhodankomplexes (Antipyrese, Blutdrucksenkung, Krampfwirkung, Atemerregung). Eine spätere Untersuchung von W. F. Öttingen u. Mitarb.⁶⁾ betont, daß die höheren Homologen der Alkylrhodanide giftiger sind als die niedrigeren, ein Befund, der kaum verallgemeinert werden kann. Das pathologische Bild der akuten Alkylrhodanidvergiftung ist durch schwere Kreislaufstörungen der inneren Organe (Hyperämie, Hämorrhagie, Ödem) charakterisiert. Bei den höheren Homologen sollen auch degenerative Veränderungen im Gehirn, in der Leber und in der Niere usw. zu beobachten sein. Beachtlich sind die desinfizierenden Wirkungen, festgestellt am Thymolrhodanid⁷⁾. Dieses hat nach Untersuchungen der pharmakologischen Abteilung der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, ziemlich starke desinfizierende Wirkungen gegenüber Coli, Staphylokokken und Pyocyanus. Es wirkte auf Askariden *in vitro* noch in einer Konzentration von 1:15000, erwies sich aber im Versuch an der weißen Maus als sehr giftig (let. Dosis 100 mg per kg Maus).

Diese beachtliche physiologische Wirksamkeit bestimmter organischer Rhodanide, auf deren Mechanismus an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll, veranlaßte den Verfasser, ihre Verwendung zur Schädlingsbekämpfung in Vorschlag zu bringen⁸⁾. In der Folgezeit veröffentlichte Untersuchungen bestätigten ihre Eignung zu diesem Zweck. D. F. Murphy u. C. H. Peat erzielten bei der Bekämpfung von Blattläusen mit sehr schwachen Lösungen aliphatischer Rhodanide (0,06%) gute Erfolge⁹⁾. Gegenüber Mehlikäfern übertrafen sie Nicotin und Pyrethrum¹⁰⁾. Eine Emulsion von Butyloxyrhodan-diäthyläther¹¹⁾ bewährte sich als Spritzung gegen die rote Spinne und die rote Milbe (1:2400). Zahlreiche Patente beweisen das lebhafte Interesse, das die Technik dieser Anwendung der Rhodanide entgegenbrachte. Das D. R. P. 520330 der Schering-Kahlbaum A.-G. stellt Äthyl-, Allyl-, Benzyl-, Phenyl-, Pyridyl- und Naphthylrhodanid, ferner die Derivate dieser Ester, wie Nitro-, Amino-, Chlor- und Alkylabkömmlinge, zur Schädlingsbekämpfung unter Schutz, das Zusatzpatent 545740 Dirhodanide, wie Methylen- und Äthylenrhodanid, Benzal-, m-Cyanbenzal- und Picolindirhodanid. 1—5%ige Dispersionen dieser Verbindungen in Türkischrotöl ergaben sehr

wirksame Spritzmittel. Das Holl. Pat. 21982 der I. G. Farbenindustrie A.-G. verwendet Äthylendirhodanid, Benzylrhodanid, Rhodanilanilin, Styrol- und Diphenylamindirhodanid und Rhodan-oxy-naphthalin als Insektenvertilgungsmittel. Die Winthrop Chemical Co., Inc., USA., beschreibt ebenfalls Äthylenrhodanid, Styrolrhodanid und Dirhodandiphenylamin, mit Talkum zerstäubt oder auch in Lösungen und Emulsionen, als Insektizide¹²⁾. Röhm & Haas & Co., USA., verwenden zahlreiche aliphatische Rhodanide, wie Acetonrhodanid, Amyl- und Cyclohexylrhodanid, Äthylbutylätherrhodanid, die Rhodanide der Monoalkyläther des Diäthylenglykols usw. in 1%iger Lösung¹³⁾ für den gleichen Zweck. Nach dem Brit. Pat. 361900 sollen organische Rhodanide, deren organischer Rest eine oder mehrere negative Gruppen enthält, an Stelle von Pyrethrum mit bestem Erfolg herangezogen werden können. Das Amer. Pat. 2024298 [1935] und die Franz. Pat. 810521 bzw. 810522 [1937] der gleichen Firma stellen aromatische Rhodanide, z. B. Rhodantoluidin bzw. Polyrhodanverbindungen, wie Rhodanessigsäure-β-rhodan-äthylester, und Rhodangruppen enthaltende Acetale unter Schutz. E. I. du Pont de Nemours & Co., Wilmington, verwenden die höheren Alkylrhodanide (mit mehr als 6 C-Atomen), z. B. Octyl- und Decylrhodanid sowie deren Gemische, als Fliegenspritzmittel¹⁴⁾ und Naphthyl-, Bornyl-, Terpinyl-, Methyl-, Hydroabietyl- und Dekahydronaphthylrhodanide sowie Dirhodanpinen¹⁵⁾ zur Schädlingsbekämpfung. Da in neuerer Zeit die Rohstoffe für die Synthese der genannten Rhodanide, z. B. höhere Fettalkohole (Hochdruckhydrierung der Fette und des Kohlenoxyds) billig zur Verfügung stehen, fanden derartige Spezialpräparate einen Markt. Ihre gute insektizide Wirkung wird besonders von E. W. Bousquet, P. L. Salzberg u. H. F. Dietz¹⁶⁾ sowie von C. C. Compton u. C. W. Kearns (Gewächshaus- und Freilandversuche mit „Selocide“¹⁷⁾) betont. Einen Fortschrittsbericht über die Verwendung von aliphatischen Rhodaniden als Kontaktinsekticide brachten J. T. Creighton, W. P. Hunter u. I. M. Brownlee¹⁸⁾. Nach F. H. Lathrop, H. L. Cupples, J. Hiley u. H. R. Yus¹⁹⁾ zeigte sich Methylrhodanid bei der kalifornischen Schildlaus so wirksam wie Blausäure. Daß Alkyl- und Arylrhodanide infolgedessen auch als Sparbeizzusätze brauchbar sind²⁰⁾, erscheint verständlich.

Von weiteren technischen Anwendungsmöglichkeiten organischer Rhodanide sei die Harzreinigung²¹⁾ mit flüssigen Rhodaniden genannt. Ein geringfügiger Zusatz organischer Polyrhodanide zu Schmierfetten und Mineralschmierölen soll deren Korrosionswirkung gegen Hartmetalllegierungen wesentlich herabsetzen²²⁾. Freies Rhodan ist nach M. Le Blanc u. M. Kröger (D. R. P. 408306) zur Kaltvulkanisation von Kautschuk und kautschukähnlichen Stoffen geeignet.

Die leichte Umwandlung der Rhodanide in andere schwefelhaltige organische Verbindungen, die sich oft bereits im Entstehungszustand vollzieht, läßt sie weiterhin als Zwischenprodukte wertvoll erscheinen. Um welche Stoffklassen es sich hier handelt, soll jeweils an einigen Beispielen aus dem neueren Schrifttum dargetan werden.

Senföle entstehen bekanntlich mitunter sehr leicht durch Isomerisierung der Rhodanide. Der Mechanismus dieser Umlagerung ist in neuerer Zeit wieder erörtert worden. Nach O. Billeter²³⁾ sowie W. Schlenk u. E. Bergmann²⁴⁾ erfolgt sie analog derjenigen der Phenolallyläther in o-Allyl-phenole²⁵⁾. Dabei werden labile, heterocyclische Zwischenprodukte an-

¹⁾ H. P. Kaufmann: Studien auf dem Fettgebiet, Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin 1935.
²⁾ H. P. Kaufmann u. H. Grosse-Östringhaus, Oel u. Kohle **14**, 199 [1938]; H. J. Hofmann, diese Ztschr. **52**, 99 [1939]; O. C. Dernier u. G. A. Dysinger, J. Amer. chem. Soc. **61**, 750 [1939].

³⁾ H. P. Kaufmann u. H. Barich, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. **267**, 1, 249 [1939].

⁴⁾ Siehe dazu H. P. Kaufmann u. J. Liepe, Ber. dtsc. pharmaz. Ges. **33**, 140 [1923].

⁵⁾ G. Taubmann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **150**, 257 [1930].

⁶⁾ J. ind. Hyg. Toxicol. **18**, 310 [1926].

⁷⁾ H. P. Kaufmann u. E. Weber, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. **267**, 192 [1929].

⁸⁾ Brief an die I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Mainkur, vom 10. August 1927.

⁹⁾ J. econ. Entomol. **25**, 123 [1932]; Chem. Ztrbl. **1932** II, 424.

¹⁰⁾ Ind. Engng. Chem. **25**, 638 [1933].

¹¹⁾ J. econ. Entomol. **29**, 666 [1936].

¹²⁾ Amer. Pat. 1 815 816.

¹³⁾ Amer. Pat. 1 808 893.

¹⁴⁾ Amer. Pat. 2 112 688 [1938].

¹⁵⁾ Amer. Pat. 2 122 781 [1938].

¹⁶⁾ Ind. Engng. Chem. **27**, 1342 [1935].

¹⁷⁾ J. econ. Entomol. **30**, 512 [1937].

¹⁸⁾ Ebenda **31**, 745 [1938].

¹⁹⁾ Ebenda **29**, 410 [1936].

²⁰⁾ Franz. Pat. 841 279 [1938] der N. V. Stikstofbindingsindustrie, Nederland.

²¹⁾ Amer. Pat. 2 069 992 der Hercules Powder Co.

²²⁾ Amer. Pat. 2 169 700 u. 2 174 019 der Standard Oil Co.

²³⁾ Helv. chim. Acta **8**, 337 [1925].

²⁴⁾ Lehrbuch d. anorg. Chemie I, 609 [1932].

²⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **418**, 78 [1919].

genommen. Unlängst sprach sich *E. Bergmann*²⁶⁾ aber wieder für die ältere Auffassung aus, nach der bei intramolekularer Umlagerung keine Änderung des wandernden Radikals erfolgen soll.

Mercaptane bilden sich bei der Reduktion oder hydrolytischen Spaltung der Rhodanide in guter Ausbeute. Als Beispiel aus der neueren Literatur sei die Herstellung der 5-Mercapto-salicylsäure aus 5-Rhodan-salicylsäure genannt²⁷⁾. Disulfide entstehen häufig direkt bei der alkalischen Zersetzung der Rhodanide. Ein Schulbeispiel dafür ist die Gewinnung des Bis-(4-antipyryl)-disulfids, die bei Besprechung der Rhodanierungsmethoden (s. nächstes Heft dieser Ztschr.) beschrieben werden soll. Aber auch auf völlig andere Weise erhält man Disulfide mit Hilfe von Rhodaniden, nämlich unter Verwendung von Alkyl oder Arylschwefelrhodaniden²⁸⁾, die mit Mercaptanen nach

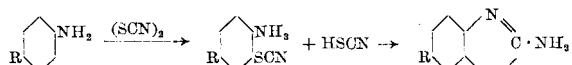


reagieren. Sulfonsäuren entstehen durch Oxydation der Rhodanide, z. B. mit konz. HNO_3 , gemäß

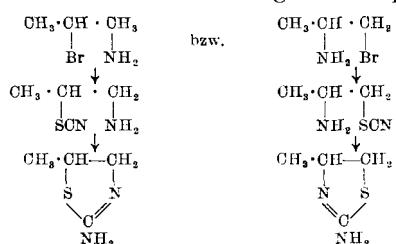


Auch elektrolytisch läßt sich die Oxydation bewerkstelligen. So oxyderten *Fr. Fichter* u. *W. Wenk*²⁹⁾ sowie *Fr. Fichter* u. *R. Schonlau*³⁰⁾ Methylrhodanid, Methylenrhodanid und Äthylrhodanid an Platindrahtnetzelektroden zu Methansulfonsäure, Methan-disulfonsäure und Äthansulfonsäure. Daß Sulfonsäuren auch auf dem Umweg über die aus Rhodaniden leicht erhältlichen Mercaptane³¹⁾ oder Disulfide³²⁾ zu gewinnen sind, ist selbstverständlich.

Besonders interessant ist die bereits seit längerer Zeit bekannte Entstehung cyclischer Verbindungen aus Rhodaniden. Sie geht in manchen Fällen mit größter Leichtigkeit vor sich. Dies ist z. B. der Fall bei der Rhodanierung von Aminen, wenn der Rhodanrest in *o*-Stellung tritt. Hier bilden sich Thiazole³³⁾. Diese Verhältnisse sind gemeinsam mit *A. Clauberg* ausführlich dargestellt³⁴⁾ worden. Es genügt häufig die Einwirkung von Säuren, um die Umwandlung der primär entstehenden Aminorhodanide zu bewerkstelligen:

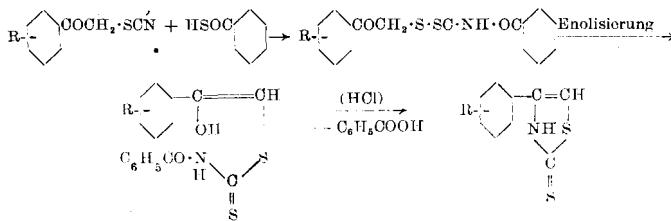


Die hierbei gebildeten Aminothiazole, in ihrer tautomeren Form Iminothiazoline, sind Ausgangsmaterial für viele andere Stoffe. Therapeutisch beanspruchen sie einiges Interesse, so z. B. das anaesthetisierende 2-Amino-6-äthoxy-benzthiazol und die Benzthiazolylharnstoffe³⁵⁾. Auch einfache Thiazole bzw. Thiazoline entstehen leicht, wenn in aliphatischen Verbindungen SCN- bzw. NH_2 -Gruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen substituiert sind, wie folgende Beispiele zeigen³⁶⁾:



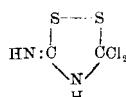
Auch auf einem anderen Wege wurden Rhodanide in Thiazole übergeführt. *F. B. Dains* u. *O. A. Krober*³⁷⁾ addierten Thiobenzoësäure an Phenylacylrhodanide vom allgemeinen Typus $\text{R} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2 \cdot \text{SCN}$ und führten die gebildeten Phenylacylester der Benzoyl-dithio-carbaminsäure durch Erhitzen mit verd. Salzsäure unter Abspaltung von Benzoësäure in 2-Thio-4-aryl-thiazoline über:

- ²⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **58**, 1361 [1935].
²⁷⁾ H. P. Kaufmann u. E. Rößbach, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1559 [1925].
²⁸⁾ H. Lecher u. M. Wittwer, ebenda **55**, 1474 [1922].
²⁹⁾ Ebenda **45**, 1874 [1912].
³⁰⁾ Ebenda **48**, 1153 [1915].
³¹⁾ Siehe z. B. *F. Besthorn* u. *B. Geisselbrecht*, ebenda **53**, 1017 [1920].
³²⁾ *Fr. Fichter* u. *R. Wenk*, ebenda **45**, 1388 [1912].
³³⁾ *A. Hantzsch* u. *J. H. Weber*, ebenda **20**, 3118 [1887]; *H. A. Müller*, Z. Farben- u. Textilind. **5**, 357 [1906]; *Fr. Fichter* u. *Th. Beck*, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3636 [1911].
³⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **266**, 197 [1928].
³⁵⁾ *H. P. Kaufmann* u. *P. Schulz*, ebenda **273**, 36 [1935].
³⁶⁾ *Ph. Hirsch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 965 [1890]; *S. Gabriel* u. *H. Ohle*, ebenda **50**, 813 [1917]; weitere Beispiele s. bei *F. Wolfheim*, ebenda **47**, 1448, 1886 [1914].
³⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **61**, 1830 [1939].

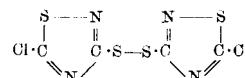


Thioessigsäure wurde ebenfalls addiert, wobei aber sofort die Thiazoline entstanden.

Eigenartige Ringschlüsse beobachtete *E. Söderbäck*, als er auf freies Rhodan Chlorwasserstoff einwirken ließ³⁸⁾. Er erhielt 2 Verbindungen, die er zunächst als Rhodandihydrochlorid $(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{HCl}$ und Tetraphodandichlorid $(\text{SCN})_4\text{Cl}_2$ bezeichnete. Die nähere Konstitutionsermittlung ergab, daß es sich im ersten Fall um 2-Dichlor-5-imino-dithiazolin

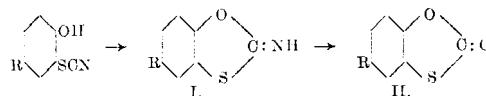


im zweiten Fall um das Bis-(5-chlor-1,2,4-thiodiazolyl-3)-disulfid



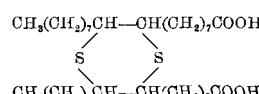
handelte.

Weiterhin vermögt der Rhodanrest mit benachbarten Hydroxylgruppen Ringschlüsse zu bewerkstelligen³⁹⁾.



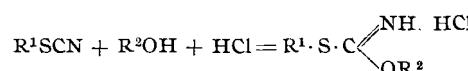
Diese Iminothioxole (I) spalten mit Säuren den Iminorest ab und liefern die entsprechenden Oxo-Verbindungen (II)⁴⁰⁾.

Schließlich sei noch die Bildung von Dithianen aus Rhodaniden genannt, die bei rhodanisierten Fettsäuren zu Dithiansäuren, z. B.

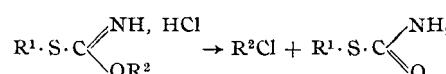


führt⁴¹⁾. Derartige Stoffe lassen sich in Faktis überführen, ein für die Technik allerdings unwirtschaftliches Verfahren.

Während es *Pinner* nicht gelang, aus Rhodaniden durch Einwirkung von Chlorwasserstoffgas bei Gegenwart von Alkohol Alkyl-thiol-kohlensäure-iminoester zu erhalten, konnte *A. Knorr*⁴²⁾ zeigen, daß eine allgemeine Reaktion gemäß



bei völligem Wasserausschluß stattfindet. Die entstehenden, gut kristallisierenden und geruchlosen Verbindungen spalten bei längerem Stehen oder bei Erwärmen im Vakuum sowie bei Gegenwart von Wasser Chloralkyl ab und gehen in die entsprechenden Alkylthiokohlensäureamide (Derivate der Aminothiolameisensäure) über:



Die genannten Verwendungen der organischen Rhodanide und ihrer mannigfaltigen Umwandlungsprodukte rechtfertigen die in Aussicht gestellte, eingehendere Betrachtung der neuzeitlichen Rhodanierungsverfahren. *Eingeg. 9. Dezember 1940.* [A. 8.]

³⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. **419**, 217 [1919]; **465**, 184 [1928].

³⁹⁾ H. P. Kaufmann u. E. Weber, Arch. pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. **267**, 192 [1929], unabhängig davon *M. Schubert* (I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Mainz). Letzterer hat durch Synthese der stickstofffreien Verbindungen aus Phosgen und den Oxymercaptopverbindungen die obengenannte Struktur sichergestellt.

⁴⁰⁾ H. P. Kaufmann u. E. Weber, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **267**, 211 [1929].

⁴¹⁾ H. P. Kaufmann, E. Gindlsberg, W. Rottig u. R. Salchow, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 2519 [1937].

⁴²⁾ Ebenda **49**, 1735 [1916].