

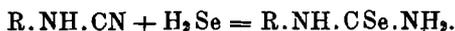
### 232. Hans Schmidt: Über Äthyl- und Allyl-selenharnstoff und ihre Halogenalkylate.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. Chem. Fabrik von Heyden A.-G.]

(Eingegangen am 23. Juni 1921.)

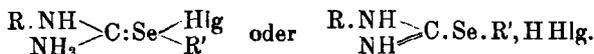
Auf Veranlassung von Prof. Seifert † habe ich einige Vertreter der bisher noch nicht beschriebenen Monoalphenyl-selenharnstoffe hergestellt. Besonderes Interesse bot von pharmakologischen und therapeutischen Gesichtspunkten aus der Allyl-selenharnstoff,  $CSe(NH_2)(NH.C_3H_5)$ . Ist doch in dieser Verbindung das Selen und die Allylgruppe — beide als wirksam gegen experimentelle Tumoren erkannt<sup>1)</sup> — in einer dem Heilmittel Thioisocamin analogen Form vereinigt.

In der Literatur findet sich ein vergeblicher Versuch beschrieben<sup>2)</sup>, über ein Selensulfid zu dem Allyl-selenharnstoff zu gelangen. Als einfachster Weg zeigte sich mir allgemein die Anlagerung von Selenwasserstoff an Alphenyl-cyanamide, wie es Verneuil<sup>3)</sup> für Cyanamid beschrieben hat.



Der auf diese Weise dargestellte Äthyl- und Allyl-selenharnstoff zeichnen sich durch die Labilität des Selenatoms im Lichte aus. Auch ist in Lösung das Selen durch Schwermetallsalze viel leichter abspaltbar als der Schwefel in den analogen Schwefelharnstoffen.

Es war von Interesse, festzustellen, ob die Alkyl-selenharnstoffe wie die Schwefelharnstoffe Halogenalkyl anlagern; die Anlagerung tritt in der Tat mit der gleichen Leichtigkeit ein und führt zu Verbindungen, deren wäßrige Lösung ionisiertes Halogen enthält, und die das Selen fester gebunden enthalten:



Der Jodäthyl-Allyl-selenharnstoff hatte hier wieder besonderes Interesse als Analogon des arzneilich verwendeten Jodäthyl Thioisocamins.

Die pharmakologische Prüfung wurde von Hrn. Dr. von Hayek ausgeführt. Mit seiner freundlichen Erlaubnis seien seinem Berichte folgende kurze Angaben entnommen:

Allyl-selenharnstoff: Die tödliche Dosis liegt bei 0,01 g pro 1 kg Körpergewicht nach subcutaner Injektion bei Meerschweinchen und Kaninchen. Tödliche Vergiftung unter zentralnervösen Symptomen, bei welchen eine

<sup>1)</sup> v. Wassermann, Berl. klin. Woch. 1912, 4: Königsfeld und Praußnitz, Dtsch. med. Woch. 1913, 2466.

<sup>2)</sup> Schiellerup, A. 109, 125 [1859].

<sup>3)</sup> A. ch. [6] 9, 292 [1886].

Alteration des Atemzentrums im Vordergrund steht. Gegen Ende der Vergiftung narkotische Wirkung<sup>1)</sup>. Intensiver Knoblauchgeruch der Atemluft.

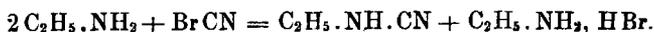
Das ganze Vergiftungsbild erinnert an die Erscheinungen, die bei der tödlichen Vergiftung nach intravenöser Injektion von 0.1—0.25 g selenigsaurer Salze auftreten<sup>2)</sup>, jedoch ist der Allyl-selenharnstoff bedeutend giftiger.

Jodäthyl-Allyl-selenharnstoff: Tödliche Dosis unter gleichen Bedingungen 0.02 g pro kg; die tödliche Vergiftung erfolgt ebenfalls unter zentralnervösen Erscheinungen, wobei jedoch hier die Reizung des Krampfzentrums im Vordergrund steht; der Geruch der Atemluft ist etwas anders als beim Allyl-selenharnstoff und noch penetranter.

### Versuche<sup>3)</sup>.

Äthyl-selenharnstoff,  $C_2H_5.NH.CSe.NH_2$ .

Zu 22.5 g Äthylamin in 400 ccm Äther gibt man 250 ccm einer  $\alpha$ -Bromcyan-Lösung<sup>4)</sup> in Äther:



Es ist nötig, unter Feuchtigkeitsausschluß zu arbeiten und die Lösungen mit Kältemischung vor dem Vereinigen vorzukühlen. Man filtriert vom ausgeschiedenen Äthylamin-Bromhydrat ab und leitet in das ätherische Filtrat Selenwasserstoff ein, den man aus Selen-eisen (70 g) durch Zutropfen von Salzsäure vom spez. Gew. 1.123 (150 ccm) in einem Fraktionierkolben entwickelt (zum Schluß erwärmen), mit Wasser wäscht und mit Chlorcalcium trocknet. Bevor die Entwicklung des Selenwasserstoffs in Gang gesetzt wird, hat man die Luft aus dem Apparat durch Stickstoff vertrieben. Aus der Ätherlösung scheidet sich anfänglich etwas Öl ab, nach einigen Stunden krystallisieren Nadeln aus. Nachdem das Selen-eisen verbraucht ist, läßt man die ätherische Lösung verschlossen über Nacht stehen. Die Krystalle, die sich in reichlicher Menge abgesetzt haben, arbeitet man getrennt von der Ätherlösung auf. Man rührt mit kaltem Wasser an, in dem sich die schmierige Beimengung löst, saugt ab, trocknet, löst in wenig warmem Alkohol, filtriert und fällt mit Petroläther. Alle Operationen bei gedämpftem Licht. Das Präparat muß schnell in einen dunklen Exsiccator gebracht werden, der evakuiert wird. Aus der Ätherlösung krystallisiert nach dem Abdestillieren der Hauptmenge (geschlossener Apparat wegen des giftigen  $SeH_2$ !) noch etwas Äthyl-selenharn-

<sup>1)</sup> Auch Thiosinamin wirkt narkotisch. Schmidt, Dölken, Lange, Ar. 235, 437 [1897].

<sup>2)</sup> Czapek, A. Pth. 32, 438 [1893].

<sup>3)</sup> Das Verfahren zur Herstellung der beschriebenen Präparate ist der Chemischen Fabrik von Heyden A.-G. durch die D. R. P. 305262 und 305263 geschützt.

<sup>4)</sup> B. 41, 523 [1908].

stoff aus. Schmp. 125°. Leicht löslich in warmem Wasser, kommt beim Erkalten in schönen farblosen Nadeln heraus.

0.1355 g Sbst.: 22.5 ccm N (22°, 744 mm). — 0.2967 g Sbst.: 0.1533 g Se.  
 $C_3H_5N_2Se$  (151.2). Ber. N 18.52, Se 52.38.  
 Gef. » 18.81, » 51.67.

Das Präparat färbt sich am Licht (noch schneller, wenn gleichzeitig der Luft ausgesetzt) sehr bald rot durch ausgeschiedenes Selen. In zugeschmolzenen, vor Licht geschützten Gefäßen ist es dagegen haltbar. Fügt man zur wäßrigen Lösung etwas Bleiacetat Lösung und macht alkalisch, so wird momentan Selenblei abgeschieden. Beim Thiosinamin dagegen muß man, damit unter diesen Bedingungen Schwefelblei gebildet wird, erwärmen.

*Se*-Bromallyl-*N*-äthyl-selenharnstoff bezw. *Se*-Allyl-*N*-äthyl-pseudoselenharnstoff-Bromhydrat (Formeln s. oben).

15 g Äthyl-selenharnstoff werden in 130 ccm Alkohol gelöst, 12.3 g Allylbromid zugegeben und die Mischung im Druckkölbchen einige Stunden auf 60—70° erwärmt. Dann läßt man erkalten und setzt Äther zu. Das Additionsprodukt krystallisiert schön aus. Schmp. 115°, leicht löslich in Wasser, Silbernitrat fällt AgBr.

0.3285 g Sbst.: 0.2291 g AgBr.  
 $C_6H_{13}N_2BrSe$  (272.1). Ber. Br 29.37. Gef. Br 29.68.

Allyl-selenharnstoff,  $C_3H_5.NH.CSe.NH_2$ .

Darstellung aus 28.5 g Allylamin, Bromcyan und Selenwasserstoff, wie soeben beim Äthyl-selenharnstoff beschrieben<sup>1)</sup>. Zur Reinigung wurde in heißem Wasser gelöst, eine Trübung durch Ausschütteln der noch warmen Lösung mit Benzol entfernt. Aus der wäßrigen Lösung krystallisiert dann ein reineres Produkt; wiederholt man diese Behandlung schnell und unter tunlichem Ausschluß von Licht und löst dann noch aus Alkohol-Petroläther um, so erhält man farblose Krystalle vom Schmp. gegen 93°. Leicht löslich in warmem Wasser, oder Alkohol, unlöslich in Petroläther, etwas löslich in Äther.

0.1393 g Sbst.: 20.8 ccm N (15°, 738 mm).  
 $C_4H_9N_2Se$  (163.2). Ber. N 17.16. Gef. N 17.19.

Verhalten am Licht und gegen Bleilösung wie beim Äthyl-selenharnstoff. Die intensive Wirkung des Präparates auf die Haut machte sich mir bei der Herstellung fühlbar, obgleich die direkte Berührung nur ganz gering war. Meine Fingerspitzen wurden stark schmerzempfindlich gegen Druck; daran anschließend bildete sich eine Hornhaut, die schließlich abblätterte.

<sup>1)</sup> Das hierbei nicht isolierte Zwischenprodukt Allyl-cyanamid (Sinamin) wird nach der Literatur durch Entschwefeln von Thiosinamin hergestellt. Dabei polymerisiert es sich aber sehr leicht.

*Se*-Jodäthyl-*N*-allyl-selenharnstoff bezw. *Se*-Äthyl-*N*-allyl-pseudoselenharnstoff-Jodhydrat.

16.3 g Allyl-selenharnstoff werden mit 15.6 g Jodäthyl in alkoholischer Lösung vereinigt. Man erwärmt kurz am Rückflußkühler, läßt noch einige Stunden stehen und destilliert dann im Vakuum den Alkohol ab. Die zurückbleibende Krystallmasse wird auf Ton gestrichen, danach in Alkohol gelöst und mit Äther ausgefällt. Farblose Krystalle. Schmp. 100°. Spielend löslich in Wasser.

0.3048 g Sbst.: 0.2254 g AgJ.

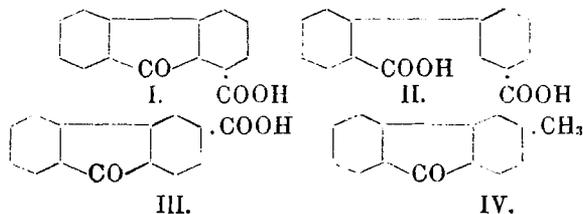
$C_6H_{12}N_2JSe$  (319 I). Ber. J 39.78. Gef. J 39.97.

Das Jodäthylat ist gegen Luft und Licht weit beständiger als Allyl-selenharnstoff, doch nimmt das in reinem Zustand geruchlose Präparat an der Luft bald einen unangenehmen, gewürzigen Geruch an. Beim Erwärmen mit Alkalien macht sich ein sehr penetranter Geruch bemerkbar.

**233. A. Sieglitz und J. Schatzkes: Über eine Synthese der Iso-diphensäure. (Studien in der Fluoren-Reihe, 4. Mitteilung.)**

(Eingegangen am 25. Juni 1921)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit haben F. Mayer und K. Freitag<sup>1)</sup> die Konstitution der zuerst von Fittig<sup>2)</sup> beim Abbau des Fluoranthens erhaltenen Iso-diphensäure (Diphenyl-2.3'-dicarbonsäure, II.) durch deren Synthese aus 2.3'-Dimethyl-diphenyl sicher gestellt.



Diese Säure, welche Fittig durch Kalischmelze von Fluorenon-1-carbonsäure (I.) erhielt, mußte auch durch Spaltung der einzigen noch unbekanntem Fluorenon-carbonsäure<sup>3)</sup>, der 3-Säure (III.), erhältlich sein.

<sup>1)</sup> B. 54, 347 [1921].    <sup>2)</sup> A. 193, 155 [1878]; 200, 9 [1880].

<sup>3)</sup> 1-Säure: Fittig, A. 193, 149 [1878]; 200, 6 [1880]. — 2-Säure: Bamberger, A. 229, 158 [1885]. — 4-Säure: Gräbe, A. 247, 261 [1888].