

Mitteilung aus der Chemischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. Th. Wagner-Jauregg) des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto)

Die Darstellung höherer Alkyrhodanide

Von Theodor Wagner-Jauregg, Herbert Arnold und Hermann Hippchen

(Eingegangen am 28. März 1940)

Die Feststellung von R. Kudicke¹⁾ und Th. Wagner-Jauregg²⁾, daß die Behandlung Lepra-infizierter Mäuse und Ratten mit Oleylrhodanid oder Chaulmoogrylrhodanid eine deutliche Verzögerung des Krankheitsablaufes bewirkt, veranlaßte uns, noch weitere Thiocyanwasserstoffsäureester von ähnlicher Molekulargröße darzustellen, um sie der chemotherapeutischen Prüfung zugänglich zu machen.

In der Literatur waren bereits die normalen aliphatischen Rhodanide bis zu einem Gehalt von 13 C-Atomen im Alkylrest³⁾ sowie das Cetylrhodanid⁴⁾ beschrieben. Etliche davon werden in den angelsächsischen Ländern zur Schädlingsbekämpfung, besonders gegen Weichkörperinsekten wie Blattläuse, Fliegen, die rote Spinne usw. angewandt⁵⁾. Tab. I gibt

¹⁾ R. Kudicke, Med. Welt 14, 30 (1940).

²⁾ Th. Wagner-Jauregg, Arbeiten aus dem staatl. Institut f. experim. Therapie usw. zu Frankfurt a. M., Heft 39 (1940).



³⁾ P. Allen, J. Amer. chem. Soc. 57, 198 (1935).

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 23, 291 (1901).

⁵⁾ Amerikan. Patent 1963100 vom 29. XII. 1932; Brit. Patent 431064; J. econ. Entomol. 28, 153 (1935); Ind. Engng. Chem. 27, 1342 (1935).

eine Zusammenstellung der Siedepunkte und Brechungsindices einiger von uns hergestellter höhermolekularer aliphatischer und alicyclischer, gesättigter und ungesättigter Rhodanwasserstoffsäureester:

Tabelle I

Substanz	Summenformel	Sdp.	Brechungsindex
Undecylrhodanid, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{SCN}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{SCN}$	140—150° 0,1 mm	$n_D^{20,5} = 1,4661$
Cetylrhodanid, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15} \cdot \text{SCN}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{SCN}$	190—195° 0,2 mm	$n_D^{20} = 1,4690$
Hydnocarpylrhodanid,  $(\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{SCN}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{SCN}$	190—210° 0,5 mm	$n_D^{21} = 1,4840$
Dihydro-hydnocarpylrhodanid,  $(\text{CH}_2)_{11} \cdot \text{SCN}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{SCN}$	205—215° 0,3 mm	$n_D = 1,4815$
Oleylrhodanid, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6 \cdot \text{SCN}$ (cis)	$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{SCN}$	205—210° 0,1 mm	$n_D^{20} = 1,4811$
Elaidylrhodanid, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6 \cdot \text{SCN}$ (trans)	$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{SCN}$	198—199° 0,1 mm	$n_D^{22} = 1,4749$
Linolylrhodanid, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2$ $\cdot \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{SCN}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{SCN}$	202° 0,15 mm	$n_D^{18,5} = 1,4931$

Die Darstellung erfolgte im allgemeinen durch Umsetzung der entsprechenden Alkylhalogenide mit einem Überschuß von Natriumrhodanid ($\text{NaSCN} + 2\text{H}_2\text{O}$) in Äthylalkohol in der Wärme. Gewöhnlich ließen wir das Alkylbromid zu der kochenden äthylalkoholischen Lösung des anorganischen Rhodanides langsam zutropfen. Das allmähliche Zugeben des Halogenides ist zur Vermeidung von Nebenreaktionen von Bedeutung. In einigen Fällen wurde die Umsetzung durch Erhitzen im Autoklaven zu Ende geführt.

Die in Tab. I angeführten Alkyrhodanide stellten nach der Destillation im Hochvakuum farblose Öle von schwachem Geruch, etwas an Blausäure erinnernd, dar. Während die

niedrigen Alkylrhodanide bei längerem Erhitzen auf 150–200° eine Umlagerung in die isomeren Senföle erleiden, scheint das bei den höheren Gliedern nicht der Fall zu sein; offenbar sind die schwereren Alkylreste für die Wanderung vom Schwefel zum Stickstoffatom zu unbeweglich. Aus einem mehrmals bei über 200° destillierten Präparat von Oleylrhodanid konnten wir bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure nur Oleylmercaptan, dagegen kein Oleylamin isolieren. Für die Abwesenheit von Senföl sprach auch die Probe von W. E. Kemp¹⁾: das alkoholisch-alkalische Hydrolysat des Oleylrhodanides gab beim Versetzen mit alkalischer Pikrinsäurelösung erst nach dem Erwärmen eine Rotfärbung. Das Dihydrohydnocarpylrhodanid verhielt sich in gleicher Weise.

Zu Vergleichszwecken versuchten wir das Oleylsenföl, durch Einwirkung von 1 Mol Oleinamin auf 1 Mol Schwefelkohlenstoff in siedendem Alkohol herzustellen²⁾. Es entstand dabei aber der Dioleinthioharnstoff (Schmp. 67–69°)³⁾, das Produkt der Umsetzung von 2 Mol Amin mit 1 Mol CS₂.

An Hand der Umsetzung des Oleylbromides mit Natriumrhodanid untersuchten wir auch den Einfluß verschiedener Reaktionsbedingungen. Das reinste Oleylrhodanid wird erhalten, wenn man zu einer kochenden Lösung von überschüssigem kristallisiertem Natriumrhodanid in Aceton das Alkylbromid zutropfen läßt und die Reaktion durch Erhitzen unter Druck auf 80° zu Ende führt. Arbeitet man in siedendem Alkohol, dann enthält das gebildete Oleylrhodanid 1% zu wenig Schwefel, trotzdem es halogenfrei ist, auch bei sorgfältigster Fraktionierung. Wurde im Autoklaven (Kupfer) mit Alkohol auf 100° erhitzt, so besaß das Reaktionsprodukt in den meisten Fällen einen intensiven Geruch nach gerösteten Zwiebeln. Die Reaktion mit Nitroprussidnatrium zeigte die Anwesenheit eines Mercaptanes an: offenbar wird in alkoholischer Lösung bei 100° aus einem Teil des Oleylrhodanides hydrolytisch (bzw. reduktiv) Oleylhydrosulfid

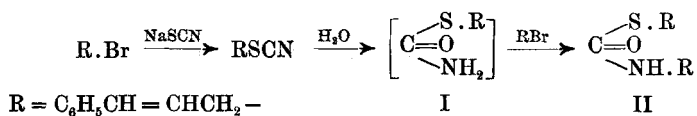
¹⁾ C. 1940, I, 1083.

²⁾ Nach dieser Methode gewann G. S. Turpin, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2490 (1888), das Septdecylsenföl.

³⁾ Der Dielaädinthioharnstoff schmilzt bei 73° [F. Krafft u. F. Tritschler, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3584 (1900)].

abgespalten. Bei den übrigen von uns in alkoholischer Lösung bei 100° dargestellten Rhodaniden, z. B. dem Chaulmoogrylrhodanid konnten wir das Auftreten des Zwiebelgeruches nicht beobachten. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 150° bei der Einwirkung von Oleylbromid auf Natriumrhodanid in Äthylalkohol lieferte ein arg stinkendes, dunkelgefärbtes Destillat. Die Umsetzung zwischen Oleinbromid und Silberrhodanid in trockenem Aceton war erst bei 140° vollständig; auch in diesem Fall ergab die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kein reines Produkt, sondern ein bräunlich gefärbtes Öl von sehr scharfem Geruch.

Für das Auftreten von Nebenreaktionen bei der Darstellung von Alkyrhodaniden fanden wir ein besonders deutliches Beispiel in der Umsetzung von Cinnamylbromid und krystallisiertem Natriumrhodanid ($\text{NaSCN} + 2 \text{H}_2\text{O}$). Wurde das Alkylhalogenid zur siedenden alkoholischen Lösung des anorganischen Rhodanides allmählich zugetropft, dann bildete sich vorwiegend Cinnamylrhodanid. Erhitzte man dagegen ein Gemisch von Cinnamylbromid und $\text{NaSCN} + 2 \text{H}_2\text{O}$ in Äthylalkohol am Rückfluß, dann trat als Hauptreaktionsprodukt ein schön krystallisierter Körper vom Schmp. 111—112° auf. Seiner Summenformel entsprechend dürfte er nach folgender Gleichung über den Thiocarbamidsäure-S-cinnamylester (S-Cinnamyl-thiourethan) (I)¹⁾ entstanden sein:



Zur Prüfung dieser Annahme erhitzen wir 1 Mol Cinnamylrhodanid mit 1 Mol Cinnamylbromid in wäßrigem Alkohol und erhielten die gleiche krystallisierte Substanz. Ihre Bildungsweise und Eigenschaften sprechen dafür, daß sie die Konsti-

¹⁾ Zur Bildung dieser Körper aus Rhodanwasserstoffsäure und Alkoholen in Gegenwart von Mineralsäuren vgl. M. B'attégay und R. Krebs, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 206, 919 (1938). Vgl. ferner A. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. 49, 1735 (1916); A. Pinner, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, 1083 (1881); Blankenhorn, J. prakt. Chem. [2] 16, 372 (1877).

tution eines N-Cinnamylthiocarbaminsäure-S-cinnamylesters (II) besitzt.

Bei der Darstellung des Cholesterylrhodanides (Schmelzpunkt 128—129°) aus Cholesterylbromid und Natriumrhodanid in siedendem Alkohol entstand als Nebenprodukt in beträchtlicher Menge der Äthyläther des Cholesterins. Auch bei der Umsetzung des Elaidylbromides mit $\text{NaSCN} + 2 \text{H}_2\text{O}$ in alkoholischer Lösung bei 80° machte sich die Ätherbildung als Nebenreaktion bemerkbar.

Beschreibung der Versuche

Oleinbromid (Oleylbromid)

Dessen Darstellung erfolgte aus Oleinalkohol und PBr_3 in Toluol in Anlehnung an die von R. H. Vandyke und R. Adams¹⁾ für das Chaulmoogrylbromid gegebene Vorschrift. Das Rohprodukt filtrierten wir vor der Destillation in petrolätherischer Lösung durch eine Säule von wasserfreiem Aluminiumoxyd (Merek). Man erhält einige Gramm weniger rohes Bromid ($\text{Sdp}_{0,15} = 175\text{—}200^\circ$, $n_D^{21} = 1,478$) als g Oleinalkohol angesetzt wurden. Bei nochmaliger Destillation besaß die Hauptmenge des Oleinbromides die Konstanten: $\text{Sdp}_{0,08} = 195\text{—}205^\circ$; $n_D^{25} = 1,4774$.

Die Darstellung des Oleinbromides kann mit guter Ausbeute (80%) auch durch Umsetzung von Oleinalkohol mit trockenem Bromwasserstoff bei 100—140° erfolgen²⁾.

Oleinrhodanid (Oleylrhodanid)

75 g $\text{NaSCN} + 2 \text{H}_2\text{O}$ wurden mit 300 ccm Aceton auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Dazu ließ man eine Mischung von 54 g Oleinbromid ($\text{Sdp}_{0,2} = 192^\circ$; $n_D^{25} = 1,4767$) in 200 ccm Aceton langsam zutropfen. Nach 8-stündigem Kochen wurde noch 20 Stunden lang im Autoklaven auf 80° erhitzt. Einengen, mit Äther aufnehmen, Ätherlösung mit Wasser waschen, über Na_2SO_4 trocknen und im Hochvakuum destillieren. Destillat in Benzol aufnehmen, durch Al_2O_3 -Rohr filtrieren und nochmals destillieren.

¹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 48, 2394 (1926).

²⁾ C. 1930, I, 2541; 1939, II, 65.

Fraktion	Sdp. 0,1 mm	n_D^{20}	Aus- beute	Gef. S	Ber. S ($C_{19}H_{35}NS=309,3$)
I	190—200°	1,4784	8 g		
II	200—205°	1,4789	20 g	9,92%	
III	205—210°	1,4811	6 g	10,09, 10,04%	10,36%
IV	210—220°	1,4876	3 g		

Eine kleine Probe der II. Fraktion wurde mit $n/2$ -alkohol. KOH gekocht. Die Lösung gab darnach eine stark positive Nitroprussidnatriumreaktion und, nach dem Ansäuern mit Silbernitrat, einen käsigen Niederschlag von AgCN.

Elaädylbromid: Zu 35 g Elaädylalkohol¹⁾ werden bis zur Sättigung trockener Bromwasserstoff bei 140° eingeleitet²⁾. Man nimmt mit Äther auf, trocknet über $CaCl_2$ und destilliert im Hochvakuum. Ausbeute: 33 g. Sdp._{0,1} = 164—172°.

Elaädylrhodanid: Ansatz: 28 g $NaSCN \times 2H_2O + 500$ ccm Aceton; 38 g Elaädylbromid + 50 ccm Aceton. Sonst wie bei der Darstellung des Oleylrhodanides angegeben. 2-mal im Hochvakuum destilliert.

Fraktion	Sdp.	n_D^{20}	Aus- beute	Gef. S	Ber. S ($C_{19}H_{35}NS = 309,3$)
I	198—200°, 0,3 mm	1,4737	4 g		
II	198—199°, 0,1 mm	1,4749	13 g	10,28; 10,00%	10,36%
III	199—201—204°, 0,1 mm	1,4754	7 g		

Linolylbromid: Darstellung aus Linolylalkohol³⁾ mit PBr_3 in Petroläther unter Zusatz von wenig Pyridin⁴⁾. Aus 80 g Alkohol erhielten wir nach 3-maliger Hochvakuumdestillation 40 g Linolylbromid vom Sdp._{0,1} = 180—182°; $n_D^{20} = 1,4920$.

¹⁾ Darstellung aus Elaäidinsäure-äthylester durch Reduktion mit Natrium und Butylalkohol entsprechend den Angaben von Reid, Org. Syntheses 15, 51 (1935).

²⁾ C. 1930, I, 2541; 1939, II, 65.

³⁾ Den Linolylalkohol gewannen wir durch Reduktion des Methylsters der Leinölsäure mit Butanol und Natrium nach Turpeinen [J. Amer. chem. Soc. 60, 56 (1938)] und Kass [ebenda 61, 482 (1939)].

⁴⁾ Vgl. dazu Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold, Liebigs Ann. Chem. 529, 279 (1937).

Linolylrhodanid: Aus 38 g Linolylbromid und 30 g $\text{NaSCN} \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 600 ccm siedendem Alkohol wurden nach 2-maliger Hochvakuumdestillation 24 g Linolylrhodanid vom Sdp. 200—210°/0,3 mm erhalten. Die nochmalige Destillation ergab die drei Fraktionen:

	Sdp. _{0,15}	$n_D^{18,5}$
4 g	bis 202°	1,4920
12 g	202°	1,4981
5 g	202—210°	1,4982

Hydnocarpylrhodanid: 15 g Hydnocarpylbromid¹⁾ in 100 ccm 99%igem Alkohol gelöst, wurden mit einer Lösung von 10,6 g kristallisiertem Natriumrhodanid in 100 ccm Alkohol (99%ig) vermischt und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute 12 g. Sdp._{0,5} = 190—210° n_D^{21} = 1,4840.

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NS}$ (279,3) Ber. S 11,48 Gef. S 11,84, 11,80

Dihydrohydnocarpylrhodanid: Darstellung aus 20 g Dihydrohydnocarpylbromid und 45 g $\text{NaSCN} \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 70 ccm Alkohol, 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Sdp._{0,3} = 205 bis 215°; n_D = 1,4815.

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NS}$ (281,3) Ber. C 72,52 H 11,11
Gef. „ 72,88, 72,98 „ 10,95, 11,13

Cholesterylrhodanid: 17 g Cholesterylbromid und 105 g Natriumrhodanid wurden in 800 ccm 99%igem Alkohol 50 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die beim Erkalten sich abscheidenden Krystalle zeigten nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und Trocknen i. V. über P_2O_5 bei 78° den Schmp. 129—130°. Ausbeute: 7 g Cholesterylrhodanid.

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{SN}$ (427,4) Ber. S 7,49 Gef. S 7,67

¹⁾ R. H. van Dyke u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 48, 2398 (1926); W. M. Stanley u. R. Adams, ebenda 51, 1517 (1929). Das Hydnocarpylbromid, welches wir nach dieser Methode (Einwirkung von PBr_3 auf Hydnocarpylalkohol in Toluol) erhielten, war optisch fast inaktiv ($[\alpha]_D = +3^\circ$). Ein etwas weniger racemisiertes Produkt ($[\alpha]_D = +22^\circ$, in CHCl_3) ergab die Umsetzung von Hydnocarpylalkohol ($[\alpha]_D = +49^\circ$, in CHCl_3) mit trockenem Bromwasserstoff bei 120°.

Aus dem alkoholischen Filtrat konnten 5—7 g des als Nebenprodukt gebildeten normalen Äthyläthers des Cholesterins isoliert werden.

Cinnamylrhodanid: Zu einer kochenden Lösung von 96 g $\text{NaSCN} \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 200 ccm 99⁰/₀-igem Alkohol läßt man langsam eine Mischung von 40 g Cinnamylbromid und 100 ccm Alkohol zutropfen und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Alkohol i. V. abdestillieren, Rückstand mit Äther aufnehmen, aus äther. Lösung mit H_2O anorgan. Rhodanid auswaschen, über Na_2SO_4 trocknen und auf 40 ccm einengen. Konzentrat mit Petroläther versetzen; die ausgefallenen Krystalle erweisen sich als identisch mit dem im folgenden Absatz beschriebenen N-Cinnamylmonothiocarbamidsäure-S-cinnamylester. Die Mutterlauge, die das Cinnamylrhodanid enthält, wird eingeeengt und 2-mal im Hochvakuum destilliert:

Sdp. _{0,8} = 104—140°	4 g	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$ (175,1)
„ = 140—150°	11 g	Ber. S 18,3 Gef. S 17,09
„ = 150—165°	2 g	

N-Cinnamyl-thiocarbamidsäure-S-cinnamylester (II)

A. Aus Cinnamylbromid und Natriumrhodanid

Die Lösungen von 192 g Cinnamylbromid in 500 ccm 99⁰/₀-igem Alkohol und 460 g $\text{NaSCN} \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 1000 ccm 99⁰/₀-igem Alkohol werden vereint und 12 Std. zum Sieden erhitzt. Nun wird der Alkohol i. V. abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Äther verrieben und die vereinigten Ätherextrakte filtriert. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung bis zur negativen Rhodanreaktion des Waschwassers wird mit Tierkohle entfärbt und über Natriumsulfat kurz getrocknet. Die i. V. bis auf ein Volumen von etwa 200 ccm eingeengte ätherische Lösung wird mit dem doppelten Volumen Petroläther (40⁰) versetzt und im Eisschrank der Krystallisation überlassen. Die Substanz stellt nach dem Umlösen aus Alkohol schöne Krystallblättchen vom Schmp. 111—112⁰ dar.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ONS}$ (309,2)	Ber. C 73,89	H 6,19	N 4,53
	Gef. „ 73,89	„ 6,57	„ 4,63

Nach Kochen mit wäßriger oder alkoholischer Kalilauge oder mit alkoholischer Salzsäure erhält man eine positive

Nitroprussidnatriumreaktion. Beim Erhitzen auf höhere Temperaturen zersetzt sich die Hauptmenge der Substanz, ein kleiner Teil destilliert unverändert über. Aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 107—109°.

$C_{19}H_{19}ONS$ (309,2) Ber. S 10,36 Gef. S 10,50

B. Aus Cinnamylbromid und Cinnamylrhodanid

8 g Cinnamylbromid und 7,1 g Cinnamylrhodanid in 25 ccm Alkohol und 5,2 g H_2O 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Ausgeschiedene Krystalle aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 2,5 g. Schmp. 111—112°.