

Über Benzoessäureester der 1,2-disubstituierten Propanole-(3).

Von

Th. Meinhard.

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 31. Mai 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Juni 1950.)

In den letzten Jahren erlangte ein Derivat des Propanols-(3), welches unter dem Namen BAL (British-Anti-Lewisit) in den Handel kam, Bedeutung. Es handelt sich um das α,β -Dithioglycerin. Dieses Präparat wurde entwickelt, um Arsenvergiftungen, wie sie durch den Einfluß von Blaukreuzkampfstoffen entstehen, zu behandeln. Weiters wurde festgestellt, daß sich dieses Präparat auch zur Behandlung von Gold- und Quecksilbervergiftungen eignet. Besonders bemerkenswert ist noch seine geringe Toxizität¹.

Nachdem bekannt ist, daß organische Schwefelverbindungen häufig physiologisch wirksam sind, so erschien es interessant, andere schwefelhaltige Derivate des Propanols-(3) herzustellen. Als solche erwiesen sich, wegen ihrer verhältnismäßig leichten Zugänglichkeit, das Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocabamid-dihydrobromid-(1,2), das Propanolbenzoat-(3)-disulfochlorid-(1,2) und das 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3) besonders geeignet. Um nach Möglichkeit kristallisierte Produkte zu erhalten, wurde 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) als Ausgangsstoff verwendet, wodurch sofort die benzoilyerten Verbindungen erhalten wurden. Sämtliche erhaltenen Produkte erwiesen sich als kristallisierte Substanzen.

Das 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) wurde vom Allylalkohol ausgehend gewonnen. Allylalkohol wurde bromiert² und das so gewonnene

¹ R. A. Peters, J. Bennet und andere, Wissen der Zeit, Bd. I, H. 2, S. 20. (1947). — B. Sjöberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 23 (1942).

² E. P. Kohler, J. Amer. chem. Soc. 42, 381 (1909); Chem. Zbl. 1910 I, 436.

1,2-Dibrompropanol-(3) mit Benzoylchlorid in das 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) umgewandelt³.

Zur Darstellung des Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) wurde 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) mit Thioharnstoff in Aceton als Lösungsmittel gekocht, wobei sich das Isothioharnstoffsalz in Kristallen auszuscheiden begann.

Bemerkenswert bei dieser und den nachfolgenden Umsetzungen ist die relativ leichte Abspaltbarkeit der Benzoylgruppe. Verwendet man an Stelle von Aceton 96%igen Äthylalkohol als Lösungsmittel, so wird bereits nach kurzem Kochen die Benzoylgruppe in Form von Benzoesäureäthylester abgespalten. Dieser Vorgang konnte durch den deutlich auftretenden charakteristischen Geruch des Benzoessäureesters erkannt werden.

Als Nebenprodukt wurde bei der beschriebenen Reaktion ein gelbliches Öl festgestellt. Dieses ist in Aceton und Pyridin löslich, hingegen unlöslich in Wasser, Schwefelkohlenstoff, Äther und Chloroform.

Um die Ausbeute an Isothioharnstoffsalz zu steigern, wurden noch 2 weitere Versuche angestellt.

Bei einem wurde in Acetonlösung unter Druck bei einer Temperatur von 88° gearbeitet, wobei zirka 24 Stdn. erhitzt wurde. Bei der Aufarbeitung konnte nur eine geringe Menge Isothioharnstoffsalz erhalten werden, welches sich aber als so stark verunreinigt erwies, daß eine weitere Aufarbeitung fast unmöglich war.

Beim 2. Versuch wurde auf das Lösungsmittel verzichtet und nur die beiden Komponenten zirka 30 Stdn. auf 100° erhitzt. Auch hier war die Ausbeute gering und das Reaktionsprodukt sehr unrein.

Auch bei dem später zu beschreibenden 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3) beobachtete ich, daß eine Temperaturerhöhung bei der Umsetzung die Ausbeute verschlechtert. Es scheint, daß die substituierten Propanolbenzoate verhältnismäßig temperaturempfindlich sind. Dieser Befund war insofern nicht überraschend, als das Propanolbenzoat als eine nicht zu lange haltbare Verbindung beschrieben wird³.

Die größte Schwierigkeit bestand darin, das Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) zu reinigen. Eine Umkristallisation aus Alkohol, die an und für sich in diesem Falle wohl am zweckmäßigsten wäre, konnte wegen der leichten Abspaltbarkeit der Benzoylgruppe nicht durchgeführt werden, ohne die Verbindung zu gefährden. Andere Lösungsmittel versagten wegen der salzartigen Beschaffenheit der Verbindung. Es blieb somit nur der eine Weg offen, die Verbindung aus Wasser umzulösen. Dies war auf Grund der leichten Löslichkeit

³ *E. Philippi* und *R. Seka*, *Liebigs Ann. Chem.* **433**, 91 (1923).

des Salzes in Wasser schwierig und nicht ohne großen Substanzverlust durchführbar.

Die Überführung des Isothioharnstoffsalzes in das Propanolbenzoat-(3)-disulfochlorid-(1,2) erfolgte durch Umsetzung des Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dinitrat-(1,2) in wäßriger Lösung mit Chlorgas⁴.

Die Umsetzung des Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) zum entsprechenden Dinitrat erfolgte in der Weise, daß das Dihydrobromid in möglichst wenig Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Silbernitrat versetzt wurde. Das Filtrat vom ausgeschiedenen AgBr wurde auf ein günstiges Volumen im Vakuum eingedampft, dann auf zirka 1° abgekühlt und Chlorgas bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man das Disulfochlorid als gelbes, in Benzol leicht lösliches Öl. Als Rückstand beim Lösen in Benzol verblieb ein geringer öliges Rest, der in Wasser leicht löslich ist. Es kann angenommen werden, daß dieser Rest die freie Disulfosäure ist.

Die Reinigung des Disulfochlorids erfolgte durch Lösen in Benzol und Versetzen der Benzollösung mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung. Aus dieser Lösung kristallisierte das Disulfochlorid in farblosen Kristallen aus.

Zur Darstellung des 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3) wurde KCNS in Aceton in der Siedehitze gelöst und zu dieser Lösung das 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3), gelöst in Aceton, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde am Wasserbad so lange zum Sieden erhitzt, als noch eine Ausscheidung von KBr zu beobachten war. Vom KBr wurde getrennt und das Aceton im Vakuum verdampft. Beim Lösen des öligen Rückstandes in Benzol verblieb unverbrauchtes KCNS, von welchem abfiltriert wurde. Nach dem Verdampfen des Benzols im Vakuum wird der Abdampfrückstand in Äther aufgenommen und mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Das ausgeschiedene 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3) wurde aus Äther, in dem es in reinem Zustande schwer löslich ist, umkristallisiert. Das Reinprodukt zeigt mit Ferrichlorid keine Farbreaktion. Bemerkenswert war, daß Erhöhung der Reaktionstemperatur keine Ausbeutesteigerung ergab. Ein bei 100° durch 24 Stdn. erhitzter Ansatz ergab nur ganz geringe Mengen sehr unreinen Dirhodanids, dessen Reinigung fast unmöglich war.

Ein zweiter Ansatz, der 24 Stdn. bei 150° erhitzt wurde, färbte sich braun und war vollständig zersetzt.

Auch bei diesem Derivat des Propanolbenzoates zeigte es sich, daß Anwendung höherer Temperaturen schädlich ist und die Ausbeute nur verschlechtert.

⁴ *T. B. Johnson und J. M. Sprague, J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1348 (1936); *Chem. Zbl.* **1937 I**, 1921.

Experimenteller Teil.

Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2).

18,9 g Thioharnstoff wurden in der Siedehitze mit 200 ccm Aceton in Lösung gebracht. Zu dieser Lösung wurden 40 g 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) zugegeben, wobei zum Nachspülen des Wägegefäßes noch 40 ccm Aceton verwendet wurden. Nach längerem Kochen auf dem Wasserbad begann eine Ausscheidung von Kristallen, die im Laufe der Zeit immer mehr zunahm. Nach etwa 3stündigem Kochen wurde unterbrochen und von dem ausgeschiedenen Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) abgesaugt. Das Erhitzen wurde hierauf fortgesetzt, bis sich wieder eine größere Menge des Salzes abgeschieden hatte. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis die Kristallausscheidung nur noch unwesentlich war. Diese Art der Reaktionsführung erwies sich insofern als günstig, als dadurch die Ausbeute an Reaktionsprodukt wesentlich gesteigert werden konnte. So wurden 16,5 g des Isothioharnstoffsalzes gewonnen.

Das acetonische Filtrat wurde nun im Vak. eingedampft, wobei ein gelbliches Öl als Rückstand verblieb. Durch Behandeln des öligen Rückstandes mit Aceton konnten noch 4 g des Isothioharnstoffsalzes gewonnen werden. Die Gesamtausbeute an Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) betrug 20,5 g, das ist 34,8% d. Th.

Zur Reinigung wurde das Salz in möglichst wenig Wasser gelöst, filtriert und das Wasser im Schwefelsäureexsikkator bei Zimmertemp. im Vak. verdampft.

Das so gewonnene reine Salz zeigt beim Erhitzen Zersetzungserscheinungen. Bei 125° verfärbte sich die Probe und schmolz u. Zers. zwischen 138 bis 141° unscharf, normale Temperatursteigerung vorausgesetzt.

$C_{12}H_{18}O_2N_4S_2Br_2$. Ber. C 30,37, H 3,82, S 13,52, Br 33,71, N 11,81.

Gef. C 30,40, H 3,56, S 13,50, Br 33,80, N 11,68 (*Kjeldahl*).

Propanolbenzoat-(3)-disulfochlorid-(1,2).

48,5 g Propanolbenzoat-(3)-di-isothiocarbamid-dihydrobromid-(1,2) wurden in der zum Lösen nötigen Menge Wasser aufgelöst und mit der für die Umsetzung zum Dinitrat eben nötigen Menge $AgNO_3$ versetzt. Es wurden zu diesem Zwecke 34,8 g $AgNO_3$ in 100 ccm Wasser gelöst, verwendet. Nach einigem Stehenlassen und häufigem Umschütteln wurde von dem ausgeschiedenen $AgBr$ abfiltriert. In das, nun das Dinitrat der Isothioharnstoffverbindung enthaltende, klare Filtrat wurde bei einer Temp. von 1° so lange Chlorgas eingeleitet, bis sich der bei der Reaktion bildende gelbe Niederschlag nicht mehr vermehrte, was nach zirka 1,5 Stdn. der Fall war. Hierauf wurde das Einleiten unterbrochen und die Lösung mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Zur Entfernung des im Äther gelösten Chlorgases wurde die ätherische Lösung des Disulfochlorids mit einer 5%igen Natriumbisulfatlösung mehrmals ausgeschüttelt und anschließend mit Wasser gewaschen. Von der wäßr. Lösung wurde abgetrennt, der Äther mit Kochsalz getrocknet und abdestilliert. Es hinterblieb ein gelbliches Öl, das keinerlei Kristallisations-tendenz zeigte. Rohausbeute an Disulfochlorid 20,7 g.

Zur Reinigung wurde das rohe Disulfochlorid in Benzol gelöst, worin es bis auf einen geringen Rest vollkommen löslich war. Der unlösliche Rest war in Wasser löslich und ist vermutlich die freie Sulfosäure. Die benzolische Lösung wurde dann mit Petroläther (Sdp. 30 bis 50°) bis zur eben beginnenden

Trübung versetzt. Nach einigem Stehenlassen, anfangs bei Zimmertemp., später im Eiskasten, konnten rein weiße Kristalle erhalten werden. Nach 4maligem Umlösen aus Benzol-Petroläther wurden schließlich 12,2 g, das ist 33,1% d. Th., reines Disulfochlorid erhalten.

Der Schmp. der reinen Verbindung liegt bei 82 bis 83°.

$C_{10}H_{10}O_6S_2Cl_2$. Ber. C 33,25, H 2,79, Cl 19,63, S 17,75.

Gef. C 33,23, H 2,74, Cl 19,50, S 17,66.

1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3).

25 g KCNS wurden unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 250 ccm Aceton am Rückflußkühler gelöst. Nach vollständiger Lösung der Substanz, welche Operation ungefähr 1 Std. dauerte, wurde eine Lösung von 40 g 1,2-Dibrompropanolbenzoat-(3) in 20 ccm Aceton zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß auf dem Wasserbad 7 Tage lang erhitzt. Nach und nach schieden sich 18,5 g KBr (theor. 30,6 g) aus. Von dem ausgeschiedenen KBr wird wiederholt abfiltriert, so lange, bis beim weiteren Erhitzen keine Abscheidung mehr zu beobachten war.

Die acetonhaltige Lösung wurde nun im Vak. eingedampft, wobei eine braune, zähe, ölige Flüssigkeit zurückblieb. Dieser Rückstand, mit Benzol aufgenommen, ließ das gelöste und nicht verbrauchte KCNS ausfallen. Vom KCNS wurde abfiltriert und das Benzol im Vak. abdestilliert. Der ölige, braune Destillationsrückstand wurde mit Äther versetzt, wobei ein weißer kristallinischer Niederschlag, das gewünschte 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3), entsteht. Der Schmp. dieses leicht rötlich verfärbten Produktes, welches mit $FeCl_3$ eine schwache Rotfärbung gab, war 87 bis 89°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther betrug der Schmp. nun unverändert 93 bis 94°.

Ausbeute 9,0 g, das sind 26,3% d. Th. Aus der Mutterlauge konnte durch Versetzen mit Petroläther und Stehenlassen auf dem Eis noch 2,4 g 1,2-Dirhodanpropanolbenzoat-(3) gewonnen werden. Die Gesamtausbeute beträgt somit 11,4 g, das sind 33,3% d. Th.

$C_{12}H_{10}O_2N_2S_2$. Ber. C 51,78, H 3,62, N 10,06, S 23,03.

Gef. C 52,25, H 3,69, N 10,06, S 23,10.