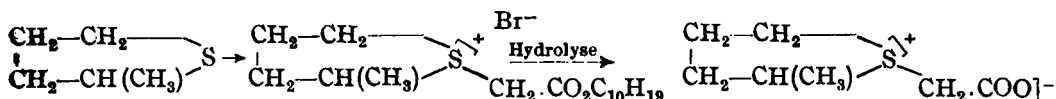


80. Bala Krishna Menon und Praphulla Chandra Guha: Über einen Versuch zur asymmetrischen Synthese von Schwefel- verbindungen.

[Aus d. Organic Chemistry Department, Indian Institute of Science, Bangalore.]
(Eingegangen am 29. Dezember 1930.)

Das Problem der asymmetrischen Synthese von organischen Verbindungen mit einem Kohlenstoffatom als Asymmetrie-Zentrum ist durch Marckwald¹⁾ und McKenzie und seine Mitarbeiter²⁾ gelöst worden. Die Anwendung derselben Methoden auf andere Elemente, die als Zentren optischer Aktivität auftreten könnten, ist bis jetzt erfolglos geblieben. E. und O. Wedekind³⁾ erhielten jedoch bei der Einwirkung von Jod-essigsäure-*l*-menthylester auf *N*-Äthyl-tetrahydro-isochinolin 2 verschiedene quaternäre Jodide, die nach Entfernung der aktiven Menthylgruppe mit Silberoxyd die aktiven Betaine lieferten. Smiles⁴⁾ stellte bei seinem Versuch, asymmetrische Schwefelverbindungen herzustellen, den *l*-Menthylester des Methyl-äthyl-thetinbromids durch Einwirkung von Brom-essigsäure-*l*-menthylester auf Methyl-äthyl-sulfid dar, der bei der Hydrolyse mit starker Salzsäure ein extramolekular kompensiertes Thetin ergab. Das Versagen der asymmetrischen Synthese von Schwefelverbindungen kann durch folgende Ursachen bedingt sein: 1) Wie Smiles angibt, werden die beiden isomeren *l*-Menthylester des *d*- und *l*-Methyl-äthyl-thetinbromids während ihrer Synthese in gleichen Mengen gewonnen; 2) Racemisierung des optisch aktiven Thetins während der Hydrolyse. Smiles lehnt diese Möglichkeit ab, weil die optische Aktivität von Methyl-äthyl-thetin durch konz. Salzsäure selbst bei langem Aufbewahren nicht zerstört wird⁵⁾.

Wir nahmen nun an, daß bei Verwendung einer cyclischen Verbindung, bei der das Molekül starrer in seiner Konfiguration ist als bei einer Verbindung mit offener Kette, die Tendenz zur Racemisierung durch Stellungswechsel frei am Schwefel rotierender Gruppen vermindert sein würde. Diese Anschauung wird gestützt durch die erfolgreiche asymmetrische Synthese einer stickstoff-haltigen Verbindung durch E. und O. Wedekind (l. c.) bei den cyclischen Ammoniumbasen. Von diesem Gesichtspunkt aus haben wir jetzt ein cyclisches Sulfid, nämlich das α -Methyl-tetrahydro-thiophen mit Brom-essigsäure-*l*-menthylester zur Reaktion gebracht und den entstandenen *akt.* Thetinbromid-ester der Hydrolyse unterworfen:



Nach Entfernung des *akt.* Menthols wurde indessen die wäßrige Lösung als inaktiv befunden.

Nachdem dieses Verfahren versagt hatte, wollten wir eine optisch aktive Gruppe verwenden, deren Entfernung leichter und unter weniger drastischen

¹⁾ B. 37, 349, 1368 [1904].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 79, 1305 [1901], 85, 1249 [1904], 95, 544 [1909] usw.

³⁾ B. 41, 456 [1908].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 87, 450 [1905].

⁵⁾ vergl. Pope, Journ. chem. Soc. London 77, 1074 [1900].

Bedingungen bewerkstelligt werden könnte, damit die Möglichkeit zur Racemisierung der neu gebildeten Sulfoniumverbindung vermindert würde. Von diesem Gesichtspunkt aus wurde die Einwirkung von Äthyljodid auf das *l*-Brucinsalz der Propylmercapto-essigsäure untersucht, in der Hoffnung, daß das Brucinsalz des entstandenen Sulfoniumjodids, nämlich $C_3H_7 \cdot S(C_2H_5J) \cdot CH_2 \cdot CO_2 \cdot C_{23}H_{27}O_3N_2$, leicht in die freie Säure, $C_3H_7 \cdot S(C_2H_5J) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ überführbar sein würde, die dann optische Drehung aufweisen könnte. Es zeigte sich indessen, daß sich Äthyljodid, anstatt an das Schwefelatom, an Brucin addiert unter Bildung von Propylmercapto-essigsäure und Brucin-Jodäthylat: $C_3H_7 \cdot S \cdot CH_2 \cdot CO_2 \cdot C_{23}H_{27}O_3N_2 + C_2H_5J = C_3H_7 \cdot S \cdot CH_2 \cdot CO_2H + C_{23}H_{26}O_3N_2, C_2H_5J$.

Die Unbeständigkeit der Thetine bei größerem Mol.-Gew. der Sulfide, auf die Smiles hingewiesen hat, zeigte sich besonders darin, daß Phenylbenzyl-sulfid nicht mit Brom-essigsäure-*l*-menthylester in Reaktion zu bringen war, selbst wenn man sie mehrere Monate aufeinander einwirken ließ.

Beschreibung der Versuche.

Brom-essigsäure-*l*-menthylester wurde nach der Methode von Smiles (l. c.) hergestellt und zeigte die von ihm angegebene Drehung. α -Methyl-tetrahydro-thiophen wurde durch Einwirkung von 1.4-Dibrom-pentan auf Kaliumsulfid⁶⁾ gewonnen; Sdp.₈₈₅ 130°.

l-Menthylester des α -Methyl-tetramethylen-thetinbromids.

Ein Gemisch von α -Methyl-tetrahydro-thiophen (4 g) und Brom-essigsäure-*l*-menthylester (8 g) wurde in einem weithalsigen Kolben mit Glas-Stöpsel sich selbst überlassen. Am nächsten Tage fielen Krystalle aus, und nach 4 Tagen war der Inhalt des Kolbens fest geworden. Durch Filtrieren wurde der Niederschlag von der anhaftenden Flüssigkeit befreit und mehrmals mit trockenem Äther ausgewaschen (Ausbeute 7 g). Die weitere Reinigung erfolgte durch Umlösen aus absol. Alkohol und Trocknen über Schwefelsäure im Vakuum. Ausbeute 4 g; Schmp. 107°.

$C_{17}H_{31}O_2BrS$. Gef. Br 20.93. Ber. Br 21.1.

0.625 g Subst. in 25 ccm absol. Alkohol (2-dm-Rohr): $\alpha_D^{25} = 2.17^\circ$.

$[\alpha]_D^{25} = 43.4^\circ$; $[M]_D^{25} = 164.5^\circ$.

Hydrolyse des Menthylesters: Der *l*-Menthylester des Methyl-tetramethylen-thetinbromids (3 g) wurde mit konz. Salzsäure (6 ccm) vermischt und das Gemisch 6 Tage bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther extrahiert, bis alles Menthol entfernt war. Die mit einem Polarimeter untersuchte wäßrige Lösung wurde als inaktiv befunden.

Propylmercapto-essigsäure.

19 g Propylmercaptan wurden zu 5.75 g in absol. Alkohol gelöstem Natrium gefügt und langsam unter Eis-Kühlung 42 g Brom-essigsäure-äthylester hinzugegeben, worauf das Gemisch über Nacht sich selbst überlassen blieb. Am nächsten Tage wurde zur Beendigung der Reaktion ungefähr 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.

⁶⁾ v. Braun, B. 43, 3223 [1910].

Nachdem von dem ausgeschiedenen NaBr abfiltriert worden war, wurde die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer 5-proz. alkohol. Lösung von NaOH gekocht. Nach beendeter Hydrolyse (3—4 Stdn.) wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und einmal mit Äther extrahiert, um unveränderten Ester zu entfernen. Die wäßrige Lösung wurde nach dem Ansäuern mehrmals mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand siedete fast vollständig zwischen 244—245° unter 685 mm Druck.

$C_8H_{16}O_2S$. Ber. S 23,8, Mol.-Gew. 134. Gef. S 23,1, Mol.-Gew. 132,4.

Brucinsalz der Propylmercapto-essigsäure: Äquimol. Mengen der obigen Säure und Brucin in Alkohol wurden vermischt und in einem Exsiccator über konz. Schwefelsäure sich selbst überlassen. Am nächsten Tage begannen lange, nadelförmige Krystalle sich abzuscheiden. Nach 2 Tagen wurden sie gesammelt und durch 1-maliges Umlösen aus Alkohol gereinigt. Sie schmolzen nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure bei 114°.

$C_{20}H_{36}O_4N_2S$. Ber. N 5,3, S 6,0. Gef. N 5,02, S 5,5.

Einwirkung von Äthyljodid auf das Brucinsalz der Propylmercapto-essigsäure: Ein Gemisch des Brucinsalzes der Propylmercapto-essigsäure (5 g) und Äthyljodid (10 g) erstarrte nach mehrstdg. Aufbewahren zu Klumpen. Die feste Masse wurde durch Filtrieren abgetrennt, nacheinander mit kaltem Alkohol und Äther ausgewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

$C_{22}H_{41}O_4N_2J$. Ber. J 23,1. Gef. J 22,3.

Die Verbindung erwies sich als identisch mit einer Probe eines direkt aus Brucin und Äthyljodid hergestellten Brucin-Jodäthylats. Aus dem alkohol. Filtrat wurde Propylmercapto-essigsäure isoliert.

81. A. Schöberl: Cystein und Glutathion als Antikatalysatoren bei Oxydationen mit molekularem Sauerstoff.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 13. Januar 1931.)

Seit der Entdeckung des Glutathions durch Hopkins¹⁾ im Jahre 1921 wird die Frage nach der Teilnahme von Sulfhydryl-(SH-)verbindungen bei Oxydations-Reaktionen im Organismus eifrig diskutiert. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen steht fest, daß Glutathion im Organismus weit verbreitet ist²⁾. Die notwendigen experimentellen Ergebnisse stammen in der Hauptsache aus den grundlegenden Arbeiten von O. Meyerhof³⁾ und F. G. Hopkins⁴⁾ und seiner Schule. Danach glaubte man, das Glutathion als Katalysator ansprechen zu dürfen, der den sonst so trägen molekularen Sauerstoff zu einem Teil seiner erstaunlichen Leistungen im Muskel befähigt, und es fehlt nicht an Stimmen in der Literatur, welche

¹⁾ F. G. Hopkins, Biochem. Journ. 15, 286 [1921].

²⁾ siehe A. Blanchetière, Journ. Physiol. Pathol. gén. 27, 1, 19 [1929].

³⁾ O. Meyerhof, Arch. Physiol. 170, 433 [1918], 199, 531 [1923].

⁴⁾ F. G. Hopkins, Biochem. Journ. 19, 787 [1925].