

Tafel 2, Fortsetzung.

Ver- suchs- Nr.	Nr. des Tieres	Gew. des Tieres in kg	mg injiz. Nd-heparinat/ kgKörpergew.	Blut- entnahme nach	Blutgerin- nungszeit in Min. bei 25°	Gerinnungszeit d. Oxalatplas- mas n. Quick in Sek. bei 40°:
10	73	3.10	20.0	0'	—	9
				5'	—	28
				30'	—	24
				1h	—	18
				2h	—	14
11	62	2.85	20.0	0'	5	9
				5'	> 360	> 800
				30'	> 300	45
				1h	> 300	21
				2h	> 240	17

\*) — bedeutet, daß kein Versuch gemacht wurde.

Dann findet aber schnelle Erholung statt. Zu nachhaltigen Veränderungen des Blutdruckes kommt es nicht. Diese Art der Wirkung ist auf die Heparinkomponente zurückzuführen. Wie ein Vergleich mit „Vetren“ ergab, wurde durch das zur Darstellung des Neodymheparinats verwendete Präparat der Blutdruck genau in derselben Weise beeinflusst.

Zum Schluß seien noch einige orientierende Versuche zur Bestimmung der Toxizität angeführt<sup>9)</sup>.

Für diese Versuche wurden Mäuse im Gewicht von durchschnittlich 18–20 g verwendet, denen das Neodymheparinat subcutan als 1-proz. Lösung injiziert wurde.

Bei Versuchen an 29 Tieren wurde als geringste letale Dosis ( $LD_{50}$  = Tod von 50% der Versuchstiere) 0.40 g/kg Körpergewicht gefunden. Bei vielen der Tiere wurden ausgedehnte Hämatome unter der Haut und in Körperhöhlen gefunden; offenbar gingen die Tiere an diesen Blutungen zugrunde. Die genannte Dosis entspricht etwa derjenigen, die auch für das benutzte Heparin-Präparat selbst bei subcutaner Applikation als tödlich wirkend gefunden wurde: In Versuchen an 22 Mäusen wurde  $LD_{50}$  zu 0.35 g/kg Körpergewicht bestimmt.

### 31. Horst Böhme und Günther Wolff: Das Absorptionsspektrum des Acetyl-bis-methylsulfonyl-methans. Ein Beitrag zur Kenntnis der Gültigkeitsgrenzen der Enolreaktionen bei sulfonylhaltigen Verbindungen.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie, Berlin-Dahlem, und dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn.]  
(Eingegangen am 8. August 1946.)

Die Frage der Konstitution der Acyl-bis-alkylsulfonyl-methane konnte bisher mit chemischen Mitteln nicht entschieden werden. Durch Messung der Ultraviolett-Absorption wird jetzt das Vorliegen der Ketoform wahrscheinlich gemacht.

Bei der Entscheidung der Frage, ob Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan, der kürzlich erstmals dargestellte<sup>1)</sup> einfachste Vertreter der Acyl-bis-alkylsulfonyl-methane, in der Keto- oder der Enolform (I bzw. II) vorliegt, er-

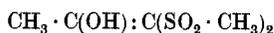
<sup>9)</sup> Es sei betont, daß das Heparin selbst als körpereigener Stoff keine toxischen Wirkungen im eigentlichen Sinne des Wortes besitzt, sondern daß die tödliche Wirkung hoher Dosen auf den durch das Heparin verursachten Blutungen beruht.

<sup>1)</sup> H. Böhme u. H. D. Huang, Arch. Pharmaz. 282, 9 [1944].

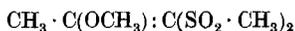
gaben sich unerwartete Schwierigkeiten. Die Verbindung wird bei der Behandlung mit Diazomethan in den Enoläther III übergeführt, gibt bei der „indirekten“ Bromtitration nach K. H. Meyer<sup>2)</sup> die der Enolform entsprechenden Werte und zeigt in alkoholischer Lösung eine schwache, aber deutliche Eisenchlorid-Reaktion. War somit bei oberflächlicher Betrachtung das Vorliegen der Enolform wahrscheinlich gemacht, so lehrte eine eingehende, kritische Betrachtung, daß die drei angewandten Reaktionen beim Vorliegen von Verbindungen mit sulfonylhaltigen Substituenten keine eindeutigen Aussagen gestatten<sup>3)</sup>.



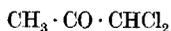
I.



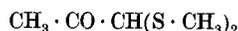
II.



III.



IV.



V.

Wir haben daher versucht, auf optischem Wege eine Entscheidung zwischen den beiden möglichen Strukturen (I bzw. II) zu fällen. Dies scheint auf Grund der Tatsache möglich zu sein, daß die für die Ketoform charakteristische Carbonylgruppe nach den Untersuchungen von G. Scheibe, K. L. Wolf, H. Herold<sup>4)</sup> und anderen durch eine Absorptionsbande zwischen 270 und 300  $\mu$  ausgezeichnet ist, und daß andererseits die Sulfonylgruppe genau wie die Äthylenbindung erst unterhalb 250  $\mu$  absorbiert<sup>5)</sup>.

In der Abbildung finden sich zunächst die Absorptionskurven des Acetyl-bis-methylsulfonyl-methans in Methanol- sowie Dioxan-Lösung (Kurve 1 bzw. 2). Man erkennt deutlich eine Absorptionsbande, die in Dioxan bei 293  $\mu$  ihr Maximum hat, in Methanol verwaschener ist und bei etwa 288  $\mu$  ein Maximum zeigt. Daß es sich hierbei um eine Ketonbande handelt, zeigen die Absorptionsspektren von Aceton ( $\lambda_{\text{max}}$  274  $\mu$ , Kurve 3), von 1,1-Dichlor-aceton (IV,  $\lambda_{\text{max}}$  294  $\mu$ , Kurve 4) und von 1,1-Bis-methylmercapto-aceton (V,  $\lambda_{\text{max}}$  297  $\mu$ , Kurve 5), die gleichfalls in Dioxan aufgenommen wurden. Das Absorptionsspektrum des Acetyl-bis-methyl-sulfonyl-methans spricht somit für das Vorliegen der Ketoform I. Dieser Befund konnte auf anderem Wege bestätigt werden. Die Kurve 6 gibt die Absorption des durch Umsetzung von Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan mit Diazomethan dargestellten Enoläthers (III) in Dioxan wieder, dessen Konstitution auf chemischem Wege sichergestellt ist<sup>6)</sup>. Der völlig abweichende Verlauf der nach kurzen Wellen steil ansteigenden Kurve ist auffallend. Würde Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan in der Enolform II vorliegen, so wäre mit einer ähnlichen Absorption zu rechnen. Die Ketonstruktur ist somit sehr wahrscheinlich, eindeutig bewiesen allerdings nicht, da es sich um Spektren der gelösten Verbindung handelt. Die endgültige Entscheidung sollte die Aufnahme des Raman-Spektrums des festen

<sup>2)</sup> B. 44, 2718 [1911].

<sup>3)</sup> H. Böhme u. H. Fischer, B. 77, 237 [1944].

<sup>4)</sup> Vergl. H. Mohler, Das Absorptionsspektrum der chemischen Bindung, Jena 1944.

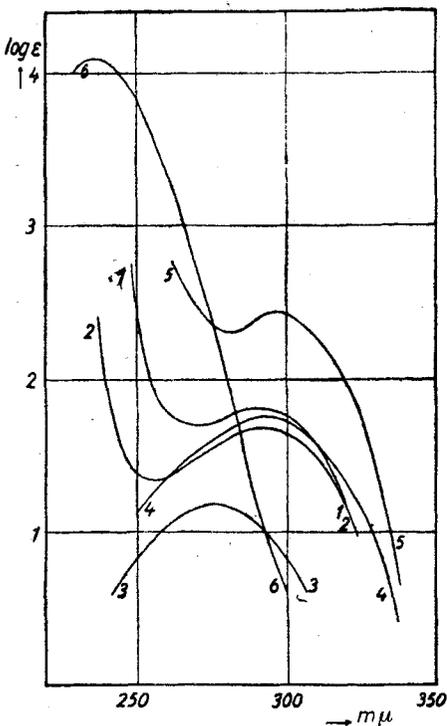
<sup>5)</sup> Vergl. z. B. H. Böhme u. J. Wagner, B. 75, 606 [1942].

<sup>6)</sup> Methoxylbestimmung nach Zeisel-Vieböck.

Stoffes bringen, doch mußten wir die Versuche aus äußeren Gründen abbrechen.

Die Acyl-bis-alkylsulfonyl-methane lassen sich in wäßriger Lösung glatt als einbasische Säuren titrieren.

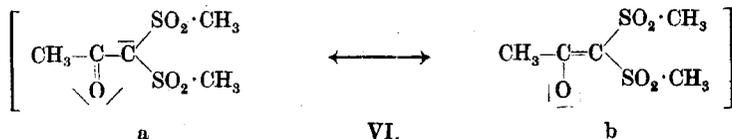
Von Interesse war nun, welche Konstitution den dabei gebildeten Anionen zukommt. Die optische Untersuchung des Natriumsalzes des Acetyl-bis-methylsulfonyl-methans ergab eine Absorption (Kurve 6), die völlig der des Enoläthers entspricht. Das durch Abspaltung eines Protons entstandene mesomere Anion entspricht somit weitgehend der Grenzformel VIb. Wenn nun Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan selbst die Ketoform darstellt, so muß bei der Dissoziation das Proton vom Kohlenstoff abgelöst werden. Das verbleibende Anion, dem somit zunächst die Carbeniat-Grenzformel VIa zukommen muß, lagert sich aber, wie das Absorptionsspektrum einwandfrei zeigt, praktisch vollständig in die Enolatstruktur VIb um.



Absorptionskurven von Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan in Methanol (1) bzw. Dioxan (2), von Aceton (3), 1.1-Dichlor-aceton (4), 1.1-Bis-methylmercapto-aceton (5) und 2-Methoxy-1.1-bis-methylsulfonyl-propen-(1) (6) in Dioxan.

wollen, sowie besonders der Absorptionsverlauf des Enoläthers III und des mesomeren Anions VI. Die hier gefundene starke Absorptionsbande bei 237 mμ dürfte der Äthylenbindung zuzuschreiben sein, die beim unsubstituierten Äthylen bei 180 mμ liegt. Eine nähere Untersuchung soll lehren, ob diese beträchtliche Rotverschiebung mit einer durch die induktive Wirkung

Auf weitere aus den wiedergegebenen Kurven zu ziehende Schlüsse soll hier nicht eingegangen werden. Von Interesse wäre zunächst die Verschiebung der Ketonbande durch die Mercapto- sowie Sulfonylgruppe, die wir noch näher untersuchen

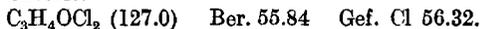


der Substituenten bedingten Polarisierung der Doppelbindung im Zusammenhang steht und in Beziehung zu der chemischen Reaktionsfähigkeit der Äthylenbindung gesetzt werden kann.

## Beschreibung der Versuche.

Die Aufnahme der Absorptionsspektren erfolgte mit Hilfe eines Fuess-Quarzspektrographen nach der Methode von G. Scheibé<sup>7)</sup>. Als Lichtquelle diente der Eisenbogen, zur Lichtschwächung ein verstellbarer, rotierender Sektor. Die Auswertung der auf Agfa-UV-Platten aufgenommenen Spektren erfolgte mit Hilfe eines Spektrenprojektors von Zeiss. In den Kurven sind die Logarithmen der nach dem Lambert-Beerschen Gesetz errechneten molaren Extinktionskoeffizienten gegen die Wellenlängen in  $\mu$  aufgetragen. Das Dioxan wurde nach E. Eigenberger<sup>8)</sup> und R. Leimu<sup>9)</sup> gereinigt und über Natrium fraktioniert, das Methanol nach mehrstdg. Kochen mit Bariumoxyd über Calcium fraktioniert. Das Aceton wurde über die Hydrogensulfitverbindung gereinigt, anschließend über Kaliumpermanganat und Bariumoxyd 1 Stde. gekocht und dann sorgfältig über eine Widmer-Kolonnen fraktioniert.

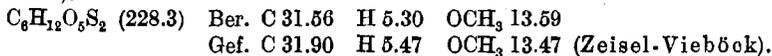
1.1-Dichlor-aceton (IV)<sup>10)</sup>: In 250 g über die Hydrogensulfitverbindung gereinigtes Aceton wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung Chlor mit einer solchen Geschwindigkeit eingeleitet, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches stets zwischen +3° und +8° blieb. Das Ende der Reaktion ist daran zu erkennen, daß trotz weiteren Einleitens von Chlor die Temperatur kontinuierlich absinkt. War dies der Fall, so wurde längere Zeit trockner Stickstoff durchgeleitet, um das Reaktionsprodukt von Chlorwasserstoff und überschüss. Chlor zu befreien. Anschließend wurde mehrmals über eine Widmer-Kolonnen im Vak. fraktioniert und unter Lichtabschluß aufbewahrt. Sdp.<sub>76</sub> 47°; Ausb. 214 g = 39% d. Theorie.



1.1-Bis-methylmercapto-aceton (V)<sup>1)</sup>: 28.8 g Methylmercaptan wurden zur eisgekühlten Lösung von 13.8 g Natrium in 300 ccm absol. Alkohol gegeben. Das Ganze wurde auf etwa -10° abgekühlt und im Laufe einer Stde. 38.1 g frisch im Stickstoffstrom destilliertes 1.1-Dichlor-aceton zugetropft. Anschließend wurde eine halbe bis dreiviertel Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Die vereinigten alkohol. Lösungen wurden im Vak. eingedampft, der Rückstand in etwa 20 ccm Äther aufgenommen und mit ungefähr der gleichen Menge Wasser geschüttelt. Die abgetrennte äther. Schicht wurde nach dem Trocknen über Calciumchlorid eingedunstet und der Rückstand fraktioniert. Die beim Sdp.<sub>12</sub> 97° übergehende gelbliche Flüssigkeit war nach der Destillation unter Stickstoff im Hochvak. (Sdp.<sub>0.1</sub> 59—60°) völlig farblos. Ausb. 27 g (80% d. Th.).

Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan (I): Diese Verbindung wurde nach H. Böhme und H. D. Huang<sup>1)</sup> durch Oxydation der Mercaptoverbindung mit Phthalmonopersäure in äther. Lösung gewonnen.

2-Methoxy-1.1-bis-methylsulfonyl-propen-(1) (III): 3 g fein gepulvertes Acetyl-bis-methylsulfonyl-methan wurden mit wenig absol. Äther angeschüttelt und solange äther. Diazomethanlösung<sup>11)</sup> zugegeben, bis keine Umsetzung mehr wahrzunehmen war. Der Äther und das überschüss. Diazomethan wurden sofort abdestilliert, und der Rückstand mehrmals aus Chloroform umkrystallisiert. Schmp. 117—118°; Ausb. 1.5 g (47% d. Th.).



<sup>7)</sup> B. 57, 1335 [1924]. <sup>8)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 130, 70 [1931]. <sup>9)</sup> B. 70, 1040 [1937].

<sup>10)</sup> Vergl. G. Borsche u. R. Fittig, A. 133, 113 [1865].

<sup>11)</sup> Dargestellt nach F. Arndt u. J. Amende „über Gasphase“. Angew. Chem. 43, 444 [1930].