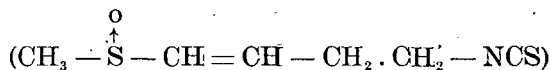


Über die Umsetzung des Raphanins mittels Barytlauge

Von ST. KOCZKA

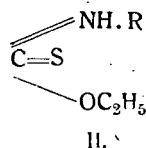
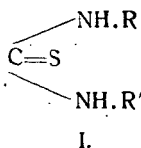
Eingegangen an 10. Juni 1949

Ivánovics und Horváth (1) konnten zeigen, dass Raphanin durch Einwirkung von O. in Barytlauge bei Raumtemperatur in eine kristalline Substanz umgewandelt werden kann, die die charakteristische antibakterielle Wirkung der öligen Ausgangsubstanzen nicht mehr aufweist. Spätere Untersuchungen (2) brachten den Beweis, das Raphanin mit dem durch *Schmid* und *Karrer* (2a) in seiner Konstitution aufgeklärten Sulforaphen



identisch ist; gleichzeitig wurde gezeigt, dass für die biologische Wirkung des Raphanins seine Senfölguppe verantwortlich ist. Somit drängte sich die Frage auf, welche Veränderung diese Gruppe durch den milden Eingriff von O. in Barytlauge bei Raumtemperatur erleidet?

Über die alkalische Umsetzung der Senföle liegen bereits Literaturangaben vor (3). Es wurde beobachtet, dass durch Einwirkung von Alkalien bei 100°, oder bei noch höherer Temperatur im Schiessrohr die Senföle in Thioharnstoffderivate (I) übergehen. Vorausgesetzt, dass eine derartige Umsetzung in wässrigem Medium auch schon bei Raumtemperatur erfolgen kann, so muss mit einer sehr geringen Reaktionsgeschwindigkeit gerechnet werden, umso mehr, da die Senföle im Wasser nur sehr wenig löslich sind. Ein besseres Lösungsvermögen ist durch Anwendung von wässrigem Alkohol als Lösungsmittel zu erreichen. Nun wurde schon vor geräumer Zeit auch über die Umsetzung der Senföle mittels alkoholischer Kalilauge berichtet (4a), doch wurden diese Versuche wiederum nicht bei Raumtemperatur, sondern im Schiessrohr bei 100—110° durchgeführt. Auf diese Weise entstanden aus den Senfölen N-Alkylthiocarbaminsäureester (II).



Um die erwähnte Umsetzung des Raphanins aufzuklären, schien es uns am einfachsten zuerst zu untersuchen, welche Veränderungen einfache Senföle (z. B. Methyl-, Allyl-, bzw. Phenylsenfö) erfahren, wenn sie bei Raumtemperatur der Einwirkung einer alkoholisch-wässrigen (4:6) 0.1n Bariumhydroxydlösung ausgesetzt werden. Es wurde gefunden, dass sich auch in diesem Falle N-substi-

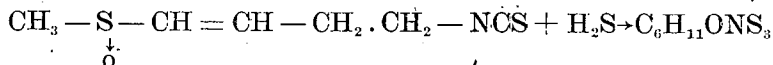
tuierte Thiocarbaminsäureester bilden, nur ist die Ausbeute viel geringer, als im Falle einer Einwirkung bei höherer Temperatur, doch konnte beim Ansatz von Phenylsenfölen der bereits bekannte Aethylester der N-Phenylthiocarbaminsäure von Schmp. 67° sicher gefasst werden.

Löst man nun Raphanin in einem grossen Überschuss von 0.1n wässriger Bariumhydroxydlösung auf und lässt die Lösung in einem durch Natronkalkrohr verschlossenen Kolben 12—20 Stunden bei Raumtemperatur stehen, so lässt sich folgendes beobachten: es beginnt schon nach kurzer Zeit die Ausscheidung von Bariumcarbonat und entnommene Proben der Lösung zeigen eine positive Sulfhydryl-Reaktion. Nach 12—20 Stunden ist die Ausscheidung des Bariumcarbonats beendet. Wird jetzt das Filtrat mit 0.1n Schwefelsäure neutralisiert (Phenolphthalein), nacher das ausgeschiedene Bariumsulfat abfiltriert und die Lösung bei höchstens 60° bei Unterdruck eingeengt, so scheiden sich aus dem öligwässrigen Rückstand farblose Kristalle aus, die aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert werden können. Die analysenreine Substanz schmilzt bei 192—193°. Sie ist biologisch unwirksam. Analyse und Molekulargewichtbestimmung weisen auf die Formel $C_6H_{11}ONS_3$.

Ein Vergleich dieser Zusammensetzung mit der des Raphanins ($C_6H_9ONS_2$, $CH_3-S-CH=CH-CH_2 \cdot CH_2-NCS$) lässt deutlich

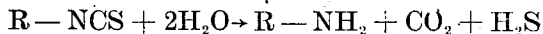


erkennen, dass die Entstehung des inaktiven Umsetzungsproduktes nach der Gleichung:

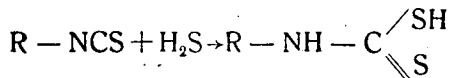


erfolgt ist, d. h. Raphanin 1 Mol Schwefelwasserstoff additiert hat. Dass dies in der Tat der Fall ist, lässt sich dadurch beweisen, dass Raphanin in wässriger Lösung durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff dasselbe Produkt liefert, wobei bemerkt sei, dass die Additionsfähigkeit von Schwefelwasserstoff an Senföle bereits bekannt ist (4).

Die Frage, woher der Schwefelwasserstoff seine Herkunft nimmt, lässt sich durch die Annahme beantworten, dass im alkalischen Medium vor allem die Senfölguppe des Raphanins im Sinne der Gleichung



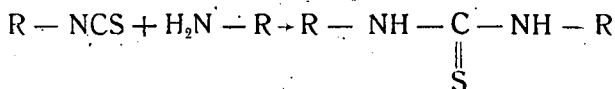
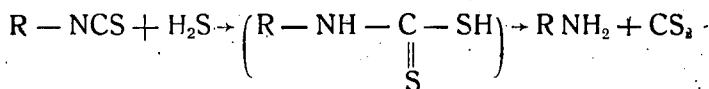
unter Bildung eines primären Amms, Kohlendioxyds und Schwefelwasserstoffs hydrolytisch gespalten wird. Während Kohlendioxyd im Bariumcarbonat übergeht, wird der Schwefelwasserstoff von der Senfölguppe des noch unveränderten Raphanins unter Bildung einer N-substituierten Dithiocarbaminsäure sofort additiert:



Der angenommene erste Teilprozess ist nicht nur mit den Versuchsbefunden im Einklang, sondern findet seine Stütze auch in älteren Beobachtungen, die sich auf die alkalische Hydrolyse der Senföle

beziehen. So konnte z. B. *Kemp* (5) durch Abscheidung der Pikrate der durch alkalische Hydrolyse gewonnenen primären Amine auf die Menge der Senföle schliessen. Die angenommene zweite Phase, d. h. die Bildung einer N-substituierten Dithiocarbaminsäure, gewinnt ihre Stütze in der Beobachtung, dass das krystalline inaktive Umsetzungsprodukt des Raphanins in wässriger Lösung schwach sauren Charakter aufweist $p_H = 4.8$ und demgemäss sich mit Diazomethan leicht zu einem Methylderivat vom Schmp. 93° ($C_7H_{11}ONS_2$) umsetzen lässt. Auch lässt sich das inaktive Umsetzungsprodukt in wässriger Lösung mittels 9.1n Jodlösung oxydieren, eine Eigenschaft die den Dithiocarbaminsäuren und ganz allgemein auch den Dithiosäuren zukommt (6).

Nun hat jedoch *Anschütz* (7) gefunden, dass Senföle durch Schwefelwasserstoff nebst Bildung von Schwefelkohlenstoff zu Thioharnstoff Derivaten umgesetzt werden. Es ist aber zu bemerken, dass selbst nach der Annahme von *Anschütz* diese Umsetzung in zwei Teilprozessen vor sich geht, deren erster eben durch die Bildung einer N-substituierten Dithiocarbaminsäure gekennzeichnet ist, die dann sofort in das entsprechende primäre Amin und Schwefelkohlenstoff zerfällt. Für die Bildung des Thioharnstoffderivates ist eigentlich der zweite Teilprozess verantwortlich, der aus der Vereinigung des noch unveränderten Senföles mit dem primären Amin besteht. Die Auffassung von *Anschütz* lässt sich folgend formulieren:



Da das alkalische Umwandlungsprodukt des Raphanins nicht die Zusammensetzung und Eigenschaften eines Thioharnstoffderivates zeigt, sondern auf Grunde der Analysenbefunde seines sauren Charakters und Oxydierbarkeit mittels Jodlösung als eine N-substituierte Dithiocarbaminsäure anzusprechen ist, so liegt hier der besonderer Fall einer stabilen Dithiocarbaminsäure vor. Ihre Bildung und Isolierungsmöglichkeit kann ausser konstitutionellen Gründen wahrscheinlich auch dadurch erklärt werden, dass wegen der äusserst guten Wasserlöslichkeit des Raphanins der ganze Umsetzungs- und Isolierungsprozess unter den mildesten Versuchsbedingungen durchgeführt werden konnte.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von 0.1n Barytlauge auf Raphanin.

Eine Lösung von 5.21 g Raphanin in 212 ccm 0.1n Barytlauge wurde in einem mittels Natronkalkrohr verschlossenen Kolben 48 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, danach der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert ($BaCO_3$, 1.3989 g) und das Filtrat mit 0.1n Schwefelsäure in Gegenwart von Methylorange rasch neutralisiert. Dabei wurden 116 ccm der Säure verbraucht. Man filtrierte den Niederschlag ab ($BaSO_4$; 1.023 g) und verarbeitete das Filtrat in der

a.a.o.(1) angegebenen Weise. Es wurden so 1.29 g (43% d.Th) des inaktiven Krystallproduktes gewonnen, das aus Wasser umgelöst farblose Nadeln bildete. Schmp. 193°.

$C_6H_{11}ONS_3$ Ber.: C 34.45, H 5.30, N 6.69, S 45.95%
Gef.: C 34.64, H 5.48, N 6.89, S 45.420,0

*Umsetzung des Phenylsenföls mit alkoholisch-wässriger Barytlauge.
N-Phenyl-thiocarbaminsäure-aethylester.*

Eine Lösung von 455 mg Phenylsenföl in 100 ccm, 40% Alkoilol enthaltender 0.1n Barytlauge ($f=0.8983$) wurde unter Luftabschluss 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, hierauf mit 0.1n Schwefelsäure neutralisiert. (Säureverbrauch 50.8 ccm.) und schliesslich das Filtrat bei Unterdruck auf 50 ccm eingeeengt. Die aus dem Rückstand ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 67—68°. Schmp. des N-Phenyl-thiocarbaminsäure-aetylesters 68—72°. (8).

Umsetzung des Raphanins mit Schwefelwasserstoff

Durch eine Lösung von 647 mg Raphanin in 100 ccm Wasser wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten Schwefelwasserstoff geleitet. Nach 24 stündigem Stehen wurde bei Unterdruck auf 50 ccm eingeeengt, der Rückstand filtriert und danach abermals bei Unterdruck auf 20 ccm eingeeengt. Aus dem Rückstand schieden sich reichlich Krystalle aus die aus Wasser zweimal unter Anwendung von Tierkohle umkristallisiert wurden. Farblose Nadeln vom Schmp. 193°. Die Substanz ist mit der aus Raphanin mittels Barytlauge gewonnenen Substanz identisch (Mischschmelzpunkt).

$C_6H_{11}ONS_3$ Ber.: C 34.45, H 5.30, N 6.69%
Gef.: C 34.60, N 5.35, N 6.600/0

Umsetzung des inaktiven Produktes mit Diazomethan.

31 mg des inaktiven Umsetzungsproduktes werden in 25 ccm wasserfreien Methanol gelöst und die Lösung in der üblichen Weise mit einer Aetherlösung von Diazomethan benandelt. Man vertrieb das Lösungsmittel bei Unterdruck, trocknete den kristallinen Rückstand 12 Stunden bei 37° und löste ihn danach aus 60 ccm Benzin Kp. 70—100° um. Farblose Kristalle vom Schmp. 93°. Sehr leicht löslich in Alkohol und Methanol.

$C_7H_{13}ONS_3$ Ber.: C 37.67, H 5.83%
Gef.: C 37.51, H 6.40%

Oxydierung des inaktiven Umsetzungsproduktes mit 0.1n Jodlösung.

Eine Lösung von 7.3 mg des analysenreinen inaktiven Umsetzungsproduktes in 5 ccm Wasser verbrauchte bei Raumtemperatur 0.58 ccm wässrige KJ 0.1n Jodlösung ($F=0.7185$), wobei ein feiner, weisser Niederschlag ausschied. Jodverbrauch: Ber.: 0.4167 ccm.

Gef.: 0.378 ccm.

Ich danke Herrn Prof. V. Bruckner auch an dieser Stelle für seine wervollen Ratschläge.

Zusammenfassung.

Es wurde die auf Einwirkung von 0.1n Barytlauge erfolgende Umsetzung des Raphanins untersucht und gefunden, dass die Reaktion folgend zu deuten ist: zuerst wird die Senfölguppe unter Bildung von CO_2 , H_2S und des entsprechenden primären Amins

angegriffen, wobei sich jedoch der gebildete Schwefelwasserstoff sofort an die Senfölggruppe des noch unveränderten Raphanins anlagert. Der zweite Vorgang führt zur Bildung eines Krystallinen Dithiocarbaminsäure-Derivates, dessen Konstitution durch seine Umsetzungsprodukte gestützt werden konnte. Dieser bewiesene Reaktionsmechanismus dient zugleich als Beweis für die Richtigkeit der Annahmen, die in Bezug auf den Mechanismus der alkalischen Umsetzung der Senföle bisher gemacht worden sind.

Schrifttum:

1. G. Ivanovics, S. Horváth: Nature 160. (1947) 273.
2. S. Koczka, G. Ivanovics: Acta Chem. Physica Univ. Szeged, 2. (1949) 205.
- 2a. H. Schmid, P. Karrer: Helv. Chem. Acta 31. (1948) 1017.
3. E. Bamberger: Beilstein 4. 212. (B. 14. 2642.)
Rundquist: Beilstein 12. 394. Ar. 236. 472.
- 4a. H. Meyer: Organisch-Chemischen Methodik 1095. (1922).
4. H. Meyer: Organisch-Chemischen Methodik 1095. (1922).
J. H. Hildebrand: J. Amer. Chem. Soc. 29. (1907). 447.
5. W. E. Kemp: Chem. Zblatt 1083. 1940. I. Analyst 64. (1944) 648.
6. J. v. Braun: Ber. Deutsch. Chem. Ges. 35. 817. und J. v. Braun: Ber. Deutsch Chem. Ges. 36. 2259.
7. R. Anschütz: Chem. Z. blatt 1234. 1910. I. A. 371. (1909) 216.
Beilstein 12. 386.

Etude sur le rôle des substituants et des heteroatomes dans le noyau benzénique

Par C. SÁNDORFY

Introduction.

Nous allons traiter dans cette étude le problème de l'action qu'exercent les substituants et les hétéroatomes sur le noyau benzénique à l'aide de la méthode des orbitales moléculaires (1). C'est cette méthode qui semble actuellement la plus propre à évaluer les diagrammes moléculaires des corps hétéroatomiques.

La méthode des orbitales moléculaires qui, dans l'approximation usuelle, consiste à construire les fonctions d'onde moléculaire à partir des fonctions d'onde atomiques, conserve l'individualité des atomes qui forment la molécule, contrairement à la méthode de la mésomérie où l'emploi des formules mésomères, c'est-à-dire des systèmes de couplages électroniques pour toute une molécule, rend très difficile l'introduction des paramètres caractérisant les divers atomes.

Ce sont PAULING et WHELAND (2) qui, les premiers, ont appliqué la méthode des orbitales moléculaires à l'étude des substituants extracycliques et intracycliques du noyau benzénique. Ils ont montré, dans le cas des corps du type aniline, furan, benzaldéhyde, nitrobenzène et pyridine, que les charges électroniques aux différents