

Reduzierende Acetylierung des 2.3-Dimethoxy-1-amino-anthrachinons; 2.3-Dimethoxy-9.10-diacetoxy-anthracen: Eine Lösung von 40 mg 2.3-Dimethoxy-1-amino-anthrachinon und 20 mg wasserfreiem Natriumacetat wurde in 10 ccm Acetanhydrid gekocht, dann, sobald sie gelb geworden war, mit 1 g Zinkstaub versetzt und noch 10 Min. am Sieden gehalten. Die hellgelbe, stark blau fluoreszierende, vom Zinkstaub abfiltrierte Reaktionslösung wurde zusammen mit dem Acetanhydrid-Auszug des Zinkstaubniederschlags i.Vak. eingengt, bis die Kristallisation des Reduktionsproduktes einsetzte. Das ausgeschiedene Rohprodukt wusch man gründlich mit Wasser, löste in Eisessig und gab zur siedenden Lösung Wasser bis zur beginnenden Trübung. Das beim Erkalten kristallin ausfallende 2.3-Dimethoxy-9.10-diacetoxy-anthracen wurde durch Umkristallisieren aus Benzol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 229–231° erhalten.

$C_{20}H_{18}O_6$ (354.3) Ber. C 67.79 H 5.12 Gef. C 68.00 H 5.38*)

*) Getr. i. Hochvak. bei 80°.

Reduzierende Acetylierung von 1.2-Dioxy-3-amino-anthrachinon; 1.2.9.10-Tetraacetoxy-3-acetamino-anthracen: Eine Lösung von 30 mg 1.2-Dioxy-3-amino-anthrachinon und 20 mg wasserfreiem Natriumacetat wurde in 10 ccm Acetanhydrid nach Zusatz von 1 g Zinkstaub 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die gelbe, vom Zinkstaub abfiltrierte Reaktionslösung, die blau fluorescierte, goß man in heißes Wasser, um das Anhydrid zu verseifen, stumpfte mit Natriumhydrogencarbonat ab und schüttelte mit Benzol aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Benzol-Lösung hinterließ einen gelben Rückstand, der in heißem Toluol aufgenommen wurde. Das in gelben Nadeln auskristallisierende Tetraacetoxy-acetamino-anthracen wurde zur Analyse nochmals aus Toluol umkristallisiert; Schmp. 214–215°.

$C_{24}H_{21}O_9N$ (467.3) Ber. C 61.67 H 4.53 N 3.00 Gef. C 61.67 H 4.47 N 3.14*)

*) Getr. i. Hochvak. bei 80°.

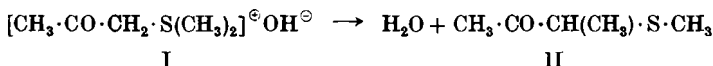
66. Horst Böhme und Paul Heller: Über β - und γ -Keto-sulfonium-Salze und ihren Zerfall in wäßriger Lösung

[Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn]

(Eingegangen am 11. November 1952)

β -Keto-sulfonium-Salze zerfallen in wäßriger Lösung beim Erhitzen mit 1 Äquivalent Alkali unter Abspaltung von Wasser und intramolekularer Umlagerung; mit überschüssigem Alkali beobachtet man die hydrolytische Spaltung einer C—C-Bindung und Bildung von Carbonsäure neben Methyl-dialkyl-sulfonium-hydroxyd. γ -Keto-sulfonium-Salze spalten sich in wäßriger Lösung in Dialkylsulfide und Alkyl- bzw. Aryl-vinyl-ketone. Die Stabilität der untersuchten Sulfonium-Verbindungen ist verschieden, je nachdem ob an der Carbonyl-Gruppe ein aliphatischer oder aromatischer Rest gebunden ist.

Dimethyl-phenacyl-sulfonium-hydroxyd (I; $C_6H_5 \cdot CO$ statt $CH_3 \cdot CO$) erleidet beim Erhitzen in wäßriger Lösung unter Abspaltung von Wasser und Wanderung einer Methylgruppe eine intramolekulare Umlagerung zu Methyl-[α -methyl-phenacyl]-sulfid (II; $C_6H_5 \cdot CO$ statt $CH_3 \cdot CO$)¹⁾. In ähnlicher Weise

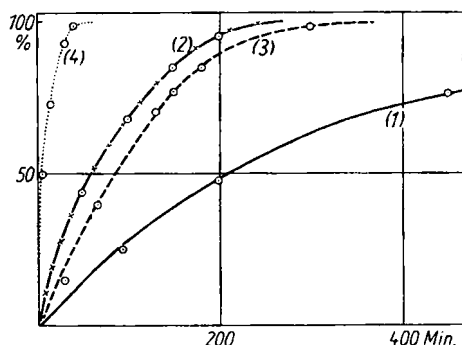


reagiert, wie wir feststellen konnten, auch das Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd (I) unter Bildung von 3-Methylmercapto-butanon-(2) (II).

¹⁾ H. Böhme u. W. Krause, Chem. Ber. 82, 426 [1949]; F. Krollpfeiffer u. H. Hartmann, Chem. Ber. 83, 90 [1950].

Bestimmt man die Geschwindigkeit beider Reaktionen durch acidimetrische Titration, so ist festzustellen, daß das Phenacyl-Derivat wesentlich schneller reagiert als die Acetonyl-Verbindung (Abbild.).

Mit starkem Alkali unterliegt Dimethyl-phenacyl-sulfonium-hydroxyd einer der Säurespaltung der β -Keto-carbonsäuren vergleichbaren, hydrolytischen Spaltung in Benzoesäure und Trimethyl-sulfonium-hydroxyd. Analog reagiert auch Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd unter Abspaltung von Essigsäure. Auch hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit, die sich durch quantitative Bestimmung der gebildeten Carbonsäure ermitteln läßt, bei der aliphatischen Verbindung geringer (Abbild.).



Abbild. Zersetzung wäßriger Lösungen ($t = 100^\circ$) von Dimethyl-acetonyl-sulfoniumhydroxyd (I) —, Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd b. Ggw. von 10 Äquivv. NaOH ---, Dimethyl-phenacyl-sulfonium-hydroxyd (I; $C_6H_5 \cdot CO$ statt CH_3CO) x-x-x, Dimethyl-phenacyl-sulfonium-hydroxyd b. Ggw. von 10 Äquivv. NaOH

γ -Keto-sulfonium-Verbindungen sind anscheinend bisher nicht beschrieben worden. Zu ihrer Herstellung geht man von den zugehörigen γ -Keto-sulfiden aus, die sich durch Anlagerung von Mercaptanen an Alkyl-vinyl-ketone bei Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Zinkchlorid als Katalysator darstellen lassen oder durch Umsetzung von Alkali-mercaptiden mit Alkyl- β -chloräthylketonen.

Die auf beiden Wegen gewonnenen, einfachsten Vertreter dieser Verbindungsklasse, 4-Methylmercapto- (VI) bzw. 4-Äthylmercapto-butanon-(2) (VII) sind kürzlich auch von anderer Seite dargestellt worden²⁾. Aus beiden Verbindungen ließen sich mit Keton-Reagenzien keine kristallisierten Derivate erhalten. Führt man die Sulfide aber zunächst durch Oxydation mit Phthalmonopersäure in die zugehörigen kristallinen Sulfone über, so lieferten diese gleichfalls gut kristallisierte Oxime.

Als cycloaliphatisches γ -Keto-sulfid haben wir durch Erhitzen von 2-Oxymethyl-cyclohexanon³⁾ mit Methyl- bzw. Äthylmercaptan und Kaliumcarbonat im Einschlußrohr Methyl- bzw. Äthyl-cyclohexanonyl-(2)-methyl-sulfid hergestellt. Beide Verbindungen ließen sich im Hochvakuum destillieren und lieferten gut kristallisierte Oxime.

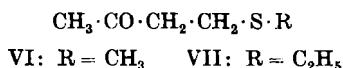
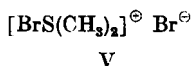
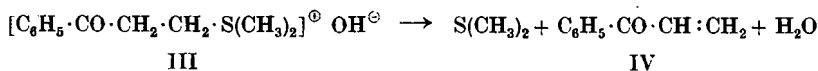
²⁾ H. M. E. Cardwell, J. chem. Soc. [London] 1949, 715; E. A. Fehnel u. M. Carmack, J. Amer. chem. Soc. 71, 84 [1949].

³⁾ C. Mannich u. W. Brose, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 841 [1923].

Schließlich wurde aus β -Chlor-propiophenon und Natriummercaptid in alkoholischer Lösung als einfachste aromatische Vertreter β -Methylmercapto- bzw. β -Äthylmercapto-propiophenon gewonnen, die auch durch Anlagerung von Mercaptan an Phenyl-vinyl-keton dargestellt werden können²⁾ und feste, farblose Stoffe von charakteristischem Geruch sind; mit Hydroxylamin erhält man die zugehörigen Oxime, mit Persäuren Sulfone.

Mit Methylbromid reagieren γ -Keto-sulfide unter Bildung der γ -Keto-sulfonium-Salze. Die Derivate des 4-Alkylmercapto-butanons-(2) sind allerdings sehr wenig beständig; sie lassen sich lediglich als Reineckate isolieren, während die Halogenide sehr schnell einer Zersetzung unterliegen. Beständiger sind die durch Anlagerung von Methylbromid an Alkyl-cyclohexanonylmethylsulfide erhaltenen Sulfonium-Salze, die im trocknen Zustand einige Tage haltbar sind. Noch beständiger sind schließlich die aus Methylbromid und β -Alkylmercapto-propiophenon erhaltenen Salze. In wäßriger Lösung unterliegen aber auch diese dem Zerfall, was an der bald auftretenden Trübung der zunächst klaren Lösungen zu erkennen ist. Aus der Lösung von Dimethyl- $[\beta$ -benzoyl-äthyl]-sulfonium-hydroxyd (III) ließen sich als Spaltprodukte Bromwasserstoff, Dimethylsulfid und Phenyl-vinyl-keton (IV) isolieren und als Dimethylsulfon bzw. $[\alpha,\beta$ -Dibrom-äthyl]-phenyl-keton identifizieren.

Dieser Zerfall, der für alle γ -Keto-sulfonium-Salze charakteristisch sein dürfte, verläuft bei Gegenwart von Alkali außerordentlich schnell. Löst man z. B. das Salz in kaltem Wasser, so verbraucht man bei anschließender Titration ein Äquivalent 0.1 *n*-Lauge (Indicator Phenolphthalein); extrahiert man anschließend die Titrationslösung mit Kohlenstoff-tetrachlorid und versetzt diese Lösung mit Brom, so fällt Brom-dimethyl-sulfonium-bromid V als schwer löslicher Niederschlag aus und kann durch Filtration abgetrennt werden. Aus dem Filtrat gewinnt man beim Eindampfen α,β -Dibrom-äthyl-phenyl-keton.



Zusammenfassend ist also festzustellen, daß die Spaltung der γ -Keto-sulfonium-Salze anders verläuft als die der β -Keto-Verbindungen und daß hier ferner der Einfluß eines aromatischen bzw. aliphatischen Substituenten an der Carbonylgruppe verschieden ist, in dem Sinne, daß bei den β -Keto-Verbindungen die aliphatischen, bei den γ -Keto-Verbindungen hingegen die aromatischen Abkömmlinge beständiger sind.

Beschreibung der Versuche

Umlagerung von Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd (I): Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd (I) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von S. Smiles⁴⁾ durch Umsetzung von 8.0 g Chloraceton und 5.3 g Dimethylsulfid gewonnen. Das Gemisch trübte sich bald nach dem Zusammengeben und trennte sich beim Stehenlassen im Einschlußrohr in 2 Schichten; die untere stellte das nicht kristallin erhaltene Sulfonium-Salz I dar und wurde durch sorgfältiges Waschen mit Äther gereinigt. Zur Identifizierung wurde das Reineckat dargestellt¹⁾; Zersp. 128—129°.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_6\text{Cr}$ (437.6) Ber. C 24.70 H 3.92 Cr 11.89 SCN 53.09
Gef. C 25.03 H 3.91 Cr 12.04 SCN 52.84

⁴⁾ Proc. chem. Soc. 21, 93 (C, 1905 I, 1217).

Die Bestimmung der in der Abbildung wiedergegebenen Umlagerungsgeschwindigkeit erfolgte in der Weise, daß je 20 ccm einer Lösung von 105 mg Dimethyl-acetonyl-sulfonium-chlorid⁵⁾ in Wasser mit der äquiv. Menge 0.1 *n* NaOH versetzt und verschieden lange Zeiten im siedenden Wasserbad erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit Methylorange versetzt und mit 0.1 *n* HCl titriert.

Zum qualitativen Nachweis des im Verlauf der Umlagerung gebildeten 3-Methylmercapto-butanons-(2) (II) wurden 4.42 g des Chlorids von I in 50 ccm Wasser⁵⁾ gelöst und nach Zusatz von 57 ccm 0.5 *n* NaOH 10 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde ausgeäthert, die vereinigten Auszüge wurden mit Calciumchlorid getrocknet und eingedunstet; der Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert. Farbloses, stark riechendes Öl vom Sdp.₁₂ 36–38°.

$C_5H_{10}OS$ (118.2) Ber. C 50.81 H 8.53 S 27.13 Gef. C 50.54 H 8.40 S 27.26

3-Methylmercapto-butanon-(2) (II): Zu einer Lösung von 2.3 g Natrium in 50 ccm absol. Alkohol wurden unter Rühren und Kühlen auf -15° 10 g Methylmercaptan⁶⁾ und anschließend 13 g 3-Brom-butanon-(2)⁷⁾ gefügt. Sodann wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf 50–60° erwärmt, nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 35–39° bzw. Sdp.₂₀ 50–54°; Ausb. 8.5 g (84% d.Th.).

$C_5H_{10}OS$ (118.2) Ber. C 50.81 H 8.53 S 27.13 Gef. C 48.59 H 8.63 S 28.10

Sulfon: Aus 3.5 g Sulfid II in 5 ccm Eisessig mit 9.5 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd. Nach 24stdg. Stehenlassen wurde mit 50 ccm Wasser versetzt, abgetrennt und i. Vak. fraktioniert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 170°; Ausb. 2.7 g (61% d.Th.).

$C_5H_{10}O_3S$ (150.2) Ber. C 39.98 H 6.71 S 21.35 Gef. C 40.20 H 6.82 S 21.60

Spaltung von Dimethyl-acetonyl-sulfonium-hydroxyd mit starker Lauge: Die Bestimmung der in der Abbildung wiedergegebenen Reaktionsgeschwindigkeit erfolgte in der Weise, daß 20 ccm einer Lösung von 1.195 g Dimethyl-acetonyl-sulfonium-chlorid⁵⁾ in Wasser mit einer Lösung von 4.8 g (11 Äquiv.) Natriumhydroxyd in 70 ccm Wasser versetzt, die Gesamtlösung nach dem Vermischen auf 100 ccm aufgefüllt, je 10 ccm entnommen und verschieden lange Zeiten im siedenden Wasserbad erhitzt wurden. Nach dem Abkühlen wurde zunächst mit 0.5 *n* H_2SO_4 (Indicator Methylorange) neutralisiert und sodann ein Überschuß von 5 ccm 0.5 *n* H_2SO_4 zugefügt. Die Lösung wurde mit 120 ccm Wasser verdünnt, aus einem 250-ccm-Rundkolben, der über eine Schliffrücke mit einem absteigenden Kühler verbunden war, destilliert und Fraktionen von etwa 20 ccm aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen wurden in der Reihenfolge ihres Anfallens mit Phenolphthalein als Indicator titriert und sodann zu einem Gemisch von 30 ccm 0.1 *n* $AgNO_3$ und 1 ccm konz. Salpetersäure gegeben, bis eine starke Ausfällung von Silberchlorid zu beobachten war. Die restlichen Fraktionen des Destillates konnten verworfen werden. Es wurde jeweils die ausgefällte Menge Silberchlorid nach Volhard bestimmt und die so ermittelte Menge der überdestillierten Salzsäure von den acidimetrisch ermittelten Werten der Gesamtsäure in Abzug gebracht.

Zur präparativen Isolierung der im Verlauf der Spaltung gebildeten Produkte wurde die Lösung von 2.3 g Dimethyl-acetonyl-sulfonium-chlorid in Wasser⁵⁾ mit 11 Äquiv. wäßr. Kalilauge 5 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten auf 200 ccm aufgefüllt.

10 ccm dieser Lösung wurden mit einem Überschuß von 0.5 *n* H_2SO_4 versetzt und destilliert, bis Chlorwasserstoff in der Vorlage nachzuweisen war. Das Destillat wurde mit überschüss. Silberoxyd bei Zimmertemperatur kräftig gerührt, filtriert und i. Vak. eingedunstet. Gef. 0.12 g Silberacetat, ber. 0.12 g.

$C_2H_3O_2Ag$ (166.9) Ber. C 14.39 H 1.81 Ag 64.63 Gef. C 14.78 H 2.00 Ag 64.53

⁵⁾ Der Gehalt dieser Lösung wurde durch quantitat. Fällung des Reineckats sowie Titration der Chlor-Ionen nach Volhard bestimmt.

⁶⁾ F. Arndt, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2236 [1921].

⁷⁾ A. Faworsky, J. prakt. Chem. [2] **88**, 656 [1914].

Der Destillationsrückstand wurde mit Kalilauge neutralisiert, mit 1 ccm Eisessig versetzt und unter Außenkühlung mit einem Überschuß von gesätt. Reineckesalz-Lösung gefällt, wobei 0.24 g (82% d.Th.) Trimethyl-sulfonium-reineckat¹⁾ vom Schmp. 294° erhalten wurden.

$C_7H_{15}N_6S_6Cr$ (395.6) Ber. Cr 13.15 SCN 58.73 Gef. Cr 13.44 SCN 58.60

4-Methylmercapto-butanon-(2) (VI): a) 5.6 g Methyl-vinyl-keton⁸⁾ wurden in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und 9 g Methylmercaptan⁶⁾ sowie 0.5 g trockenes Kaliumcarbonat zugefügt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsprodukt bei Zimmertemperatur eine Viertelstunde sich selbst überlassen, sodann vom Kaliumcarbonat abfiltriert und destilliert, wobei 7.3 g (77% d.Th.) eines noch unreinen Produktes vom Sdp.₁₈ 72–74° übergingen, die anschließend über eine 10 cm lange Widmer-Kolonne fraktioniert wurden. Die erhaltene Verbindung VI ist farblos und hat den Sdp.₂₀ 75–76°; 1 g ist bei Zimmertemperatur in 17 ccm Wasser löslich.

$C_5H_{10}OS$ (118.2) Ber. C 50.81 H 8.53 S 27.13 Gef. C 50.31 H 8.42 S 26.69

b) Zur Lösung von 3.3 g Natrium in 40 ccm absol. Alkohol wurden unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung 10 g Methylmercaptan⁶⁾ gefügt und durch Umschütteln unter zeitweiligem Entfernen aus der Kältelösung zur Umsetzung gebracht. Unter erneuter Außenkühlung wurden anschließend 15 g Methyl-β-chloräthyl-keton⁹⁾ anteilweise zugegeben, wobei lebhaftere Umsetzung eintrat. Nach 3 stdg. Stehenlassen wurde abfiltriert und i. Vak. fraktioniert. Sdp.₂₇ 80°; Ausb. 10 g (61% d.Th.).

Methyl-butanon-(2)-yl-sulfon: 2.4 g 4-Methylmercapto-butanon-(2) (VI) wurden in Äther gelöst und bei –15° mit einer Lösung von 8.1 g Phthalmonopersäure¹⁰⁾ in Äther versetzt. Nach 2 Tagen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 3mal mit heißem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden nach dem Abkühlen filtriert, auf dem Wasserbad eingedampft, und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 88–89°; Ausb. 2.8 g (92% d.Th.).

$C_5H_{10}O_3S$ (150.2) Ber. C 39.98 H 6.71 S 21.35 Gef. C 39.88 H 6.92 S 21.27

Oxim: Aus 0.6 g Sulfon aus VI in absol. Alkohol beim 1/2 stdg. Erhitzen mit einer alkohol. Lösung von essigsäurem Hydroxylamin, die durch kurzes Aufkochen von 1.1 g frisch entwässertem Natriumacetat und 1.1 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 110 ccm absol. Alkohol sowie anschließende Filtration erhalten war. Farblose Nadeln vom Schmp. 107–108° (aus Isopropanol); Ausb. 0.5 g (76% d.Th.).

$C_5H_{10}O_3NS$ (165.2) Ber. C 36.35 H 6.71 S 19.41 Gef. C 36.16 H 6.93 S 19.37

Dimethyl-[β-acetyl-äthyl]-sulfonium-reineckat: 1.5 g 4-Methylmercapto-butanon-(2) (VI) wurden in einer Kältemischung gekühlt und mit 2.1 g Methylbromid versetzt. Das Gemisch blieb zunächst in der Eis-Kochsalz-Mischung und wurde anschließend allmählich auf Zimmertemperatur erwärmt. Nach 4 Stdn. wurden 40 ccm Wasser zugefügt sowie überschüss. gesätt. Reineckesalz-Lösung, die auf je 100 ccm mit 5 ccm 30-proz. Essigsäure versetzt war. Das gebildete Reineckat wurde abgesaugt, in 20 ccm Aceton gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Wasser umgefällt. Nach dem Trocknen über Diphosphorpentoxyd bei 12 Torr wurde ein geruchloses Produkt vom Schmp. 126° (Zers.) erhalten; Ausb. 1.6 g (28% d.Th.).

$C_{10}H_{19}ON_6S_3Cr$ (451.6) Ber. Cr 11.52 SCN 51.44 Gef. Cr 11.77 SCN 51.67

4-Äthylmercapto-butanon-(2) (VII): Aus 5.6 g Methyl-vinyl-keton⁸⁾ und 10 g Äthylmercaptan unter Zugabe von 0.5 g getrocknetem Kaliumcarbonat, wobei nach kurzer Zeit lebhaftere Umsetzung unter Aufsieden zu beobachten war. Nach Abtrennung vom Kaliumcarbonat wurde i. Vak. fraktioniert, wobei 8.7 g (74% d.Th.) eines noch unreinen Produktes vom Sdp.₁₈ 89–91° erhalten wurden; nach erneutem Fraktionieren über eine 10 cm lange Widmer-Kolonne wurde VII als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₂₀ 90–91° gewonnen, von der bei Zimmertemperatur 1 g in 35 ccm Wasser löslich ist.

$C_6H_{12}OS$ (132.2) Ber. C 54.50 H 9.15 S 24.25 Gef. C 53.10 H 8.85 S 23.88

⁸⁾ Für die liebenswürdige Überlassung dieses Produktes sind wir der Bad. Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, zu großem Dank verpflichtet.

⁹⁾ IG. Farbenindustrie, Franz. Pat. 828581, Engl. Pat. 485175 (C. 1938 II, 3464).

Äthyl-butanon-(2)-yl-sulfon: Aus 4.8 g Sulfid VII und 14.8 g Phthalmonopersäure¹⁰) in Äther wurden 5 g (83% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 69–70° (aus Isopropanol) erhalten.

$C_6H_{12}O_3S$ (164.2) Ber. C 43.88 H 7.37 S 19.52 Gef. C 43.93 H 7.71 S 19.42

Oxim: Aus 0.4 g Sulfon und der aus je 0.6 g Natriumacetat und Hydroxylamin-hydrochlorid in 60 ccm absol. Alkohol hergestellten Lösung. Schmp. 76–77° (aus Isopropanol); Ausb. 0.3 g (70% d.Th.).

$C_6H_{13}O_3NS$ (179.2) Ber. C 40.20 H 7.31 N 7.82 S 17.89
Gef. C 40.22 H 7.32 N 7.74 S 17.84

Methyl-[cyclohexanonyl-(2)-methyl]-sulfid: 1 g trockenes Kaliumcarbonat wurde mit 10.8 g 2-Oxymethyl-cyclohexanon³) und 5.5 g Methylmercaptan⁶) im Einschlußrohr 1 Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde in eine Eis-Kochsalz-Mischung gebracht, das Rohr geöffnet, der aus 2 Schichten bestehende Inhalt filtriert, mit Chloroform nachgewaschen und die wäßr. Phase abgetrennt. Die Chloroform-Lösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, i. Vak. eingedunstet und der Rückstand fraktioniert. Sdp.₁ 83–84°; Ausb. an Rohprodukt 7.7 g.

$C_8H_{14}OS$ (158.3) Ber. C 60.71 H 8.92 S 20.26 Gef. C 62.11 H 9.55 S 14.88

Auch mehrmaliges Fraktionieren führte nicht zu wesentlich reineren Produkten.

Oxim: Aus 2 g des Sulfids und der aus je 4.0 g Natriumacetat sowie Hydroxylamin-hydrochlorid in 300 ccm absol. Alkohol gewonnenen Lösung. Schmp. 75–76° (aus Methanol + Wasser); Ausb. 1.0 g (45% d.Th.).

$C_8H_{15}ONS$ (173.3) Ber. C 55.45 H 8.73 S 18.50 Gef. C 55.27 H 8.98 S 18.39

Dimethyl-cyclohexanonylmethyl-sulfonium-bromid: 1.0 g Methyl-[cyclohexanonyl-(2)-methyl]-sulfid wurde in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit 0.8 g Methylbromid versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen unter allmählichem Erwärmen auf Zimmertemperatur war das Reaktionsgemisch durchkristallisiert. Das Rohprodukt wurde mit Äther gewaschen, aus Aceton umkristallisiert, anschließend erneut mit Äther gewaschen und ätherfeucht in den Exsiccator übergeführt. Farblose, derbe Kristalle, die sich im Verlaufe einer Woche unter Braunfärbung zersetzen. Schmp. 99–100°; Ausb. 0.4 g (25% d.Th.).

$C_9H_{17}OBrS$ (253.2) Ber. Br 31.56 S 12.66 Gef. Br 31.34 S 12.51

Äthyl-[cyclohexanonyl-(2)-methyl]-sulfid: Ein Gemisch von 6.4 g 2-Oxymethyl-cyclohexanon³) und 6.2 g Äthylmercaptan wurde nach Zusatz von 0.5 g trockenem Kaliumcarbonat im Einschlußrohr 1 Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Rohr geöffnet und wie beim Methyl-Derivat beschrieben aufgearbeitet. Sdp.₂ 97–99°; Ausb. 3.6 g (42% d.Th.).

$C_9H_{16}OS$ (172.3) Ber. C 62.74 H 9.36 S 18.61 Gef. C 62.86 H 9.29 S 17.77

Oxim: Aus 2 g des Sulfids und der aus je 3.5 g Natriumacetat und Hydroxylamin-hydrochlorid in 250 ccm absol. Alkohol gewonnenen Lösung. Schmp. 62–63° (aus Methanol + Wasser); Ausb. 1.6 g (73% d.Th.).

$C_9H_{17}ONS$ (187.3) Ber. C 57.71 H 9.15 N 7.48 S 17.12
Gef. C 57.46 H 9.36 N 7.48 S 16.84

Methyl-äthylcyclohexanonylmethyl-sulfonium-bromid: Aus 2.3 g Äthyl-[cyclohexanonyl-(2)-methyl]-sulfid und 1.3 g Methylbromid wie beim Dimethyl-Derivat beschrieben. Aus Aceton derbe, farblose Kristalle, die sich nach 1–2 Tagen unter Braunfärbung zersetzen. Schmp. 83–84° (Zers.); Ausb. 2.1 g (60% d.Th.).

$C_{10}H_{18}OBrS$ (267.2) Ber. Br 29.90 S 12.00 Gef. Br 30.28 S 11.71

β -Methylmercapto-propiophenon: Zu einer mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlten Lösung von 4.6 g Natrium in 150 ccm absol. Alkohol wurden zunächst 15.0 g Methylmercaptan⁶) und anschließend tropfenweise eine Lösung von 28.0 g β -Chlor-

¹⁰) H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 379 [1937].

propiofenon¹¹⁾ in 50 ccm absol. Alkohol gegeben. Sodann wurde 20 Min. unter Rückfluß gekocht und nach 3stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur filtriert. Der größte Teil des Alkohols wurde i. Vak. abdestilliert, die zurückbleibende alkalisch reagierende Flüssigkeit in Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende feste Rückstand wurde destilliert. Sdp.₁₆ 153–155°, Schmp. 35–36° (aus Petroläther oder Methanol); Ausb. 19.0 g (64% d.Th.).

C₁₀H₁₂OS (180.3) Ber. C 66.63 H 6.71 S 17.79 Gef. C 66.34 H 6.92 S 17.82

Oxim: Aus 0.8 g des Sulfids und der aus je 1.0 g Natriumacetat und Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ccm absol. Alkohol hergestellten Lösung. Schmp. 53–54° (aus Methanol + Wasser); Ausb. 0.7 g (81% d.Th.).

C₁₀H₁₃ONS (195.3) Ber. C 61.50 H 6.71 N 7.17 S 16.42
Gef. C 61.51 H 6.84 N 6.96 S 16.65

Methyl-propiofenonyl-sulfon: a) Aus 2.7 g des vorstehenden Sulfids und 6.5 g Phthalmonopersäure¹⁰⁾ in Äther. Schmp. 117–118° (aus Wasser); Ausb. 2.8 g (88% d.Th.).

b) Aus 0.4 g des Sulfids in 2 ccm Eisessig mit 0.65 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd unter lebhaftem Aufsieden. Nach 24 Stdn. wurde mit Wasser verdünnt, wobei das Sulfon ausfiel. Schmp. 117–118° (aus Wasser); Ausb. 0.12 g (26% d.Th.).

C₁₀H₁₂O₃S (212.3) Ber. C 56.58 H 5.70 S 15.10 Gef. C 56.51 H 6.01 S 14.95

Dimethyl-β-benzoyläthyl-sulfonium-bromid (III; Br statt OH): 16.7 g Methyl-propiofenonyl-sulfon wurden in 150 ccm Aceton gelöst und nach Zugabe von 10 g Methylbromid in ein Rohr eingeschmolzen. Nach 2 Wochen wurde geöffnet; die ausgeschiedenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert. Schmp. 114–115° (aus Isopropanol); Ausb. 13.5 g (53% d.Th.).

C₁₁H₁₅OBrS (275.2) Ber. C 48.00 H 5.49 Br 29.04 S 11.65
Gef. C 48.12 H 5.36 Br 28.78 S 11.34

β-Äthylmercapto-propiofenon: Zu einer in Eis-Kochsalz gekühlten Lösung von 0.6 g Natrium in 50 ccm absol. Alkohol wurden 1.4 g Äthylmercaptan und anschließend eine Lösung von 3.4 g β-Chlor-propiofenon¹¹⁾ in 40 ccm absol. Alkohol gegeben. Nach 1/2 Stde. wurde die Kältemischung entfernt und nach mehrstündigem Stehenlassen wie beim Methyl-Derivat beschrieben aufgearbeitet: Sdp.₂ 145°, Schmp. 45–46° (aus Methanol); Ausb. 2.6 g (70% d.Th.).

C₁₁H₁₄OS (194.3) Ber. C 68.00 H 7.26 S 16.50 Gef. C 68.16 H 7.34 S 16.49

Äthyl-propiofenonyl-sulfon: Aus 1.2 g des vorstehenden Sulfids, in 6 ccm Eisessig gelöst, und 1.8 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd. Nach 2tägigem Stehenlassen wurde mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Sulfon abfiltriert. Schmp. 111–112° (aus Wasser); Ausb. 1.1 g (74% d.Th.).

C₁₁H₁₄O₃S (226.3) Ber. C 58.38 H 6.24 S 14.17 Gef. C 58.09 H 6.48 S 13.89

Oxim: Aus 0.2 g Sulfon und der aus je 0.4 g Natriumacetat und Hydroxylamin-hydrochlorid in 40 ccm absol. Alkohol gewonnenen Lösung. Farblose Nadeln vom Schmp. 95–96° (aus Wasser); Ausb. 0.13 g (62% d.Th.).

C₁₁H₁₅O₃NS (241.3) Ber. C 54.75 H 6.27 S 13.29 Gef. C 54.64 H 6.30 S 13.33

β-Benzylmercapto-propiofenon: Einer Lösung von 1.8 g Natrium in 50 ccm absol. Alkohol wurden unter Kühlung 10 g Benzylmercaptan und anschließend eine Lösung von 12.0 g β-Chlor-propiofenon¹¹⁾ in 80 ccm absol. Alkohol zugefügt. Nach 1/2 Stde. wurde die Kältemischung entfernt, 1/2 Stde. gekocht und nach dem Erkalten wie beim Methyl-Derivat beschrieben aufgearbeitet. Farblose Nadeln vom Schmp. 36–37° (aus Isopropanol); Ausb. 14.6 g (80% d.Th.).

C₁₆H₁₆OS (256.4) Ber. C 74.96 H 6.29 S 12.51 Gef. C 74.95 H 5.98 S 12.84

¹¹⁾ W. J. Jacobs u. M. Heidelberg, J. Amer. chem. Soc. **39**, 1465 [1917]; J. Kenner u. F. S. Statham, J. chem. Soc. [London] **1935**, 299.

Spaltung von Dimethyl- $[\beta$ -benzoyl-äthyl]-sulfonium-hydroxyd (III): 1.971 g des Bromids von III wurden in 20 ccm Wasser gelöst, mit 50 ccm Kohlenstoff-tetrachlorid sowie 3 Tropfen Phenolphthalein-Lösung versetzt und unter Eiskühlung mit 0.1*N* NaOH bis zur bleibenden Rotfärbung titriert. Gef. 71.2 ccm, ber. 71.6 ccm (entspr. 576 mg Bromwasserstoff). Aus der wäßr. Lösung konnten mit Silbernitrat 572 mg Bromid-Ionen gefällt werden; ber. 572 mg.

Die austitrierte Lösung wurde mit Kohlenstofftetrachlorid extrahiert, die vereinigten Auszüge mit Calciumchlorid getrocknet und unter Eiskühlung mit einer Lösung von Brom in Kohlenstofftetrachlorid versetzt. Der ausgefallene, gelbe Niederschlag wurde auf einer Fritte abfiltriert und mit eiskaltem Kohlenstofftetrachlorid gewaschen; Schmp. 84°. Der Misch-Schmelzpunkt mit auf anderem Wege gewonnenem Brom-dimethyl-sulfonium-bromid (V)¹² zeigte keine Erniedrigung; Ausb. 1.128 g (71% d.Th.).

C₂H₆SBr₂ (222.0) Ber. C 10.82 H 2.73 Br 72.01 Gef. C 11.05 H 2.98 Br 71.96

Das Filtrat wurde vom Kohlenstofftetrachlorid durch Abdestillieren befreit und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. mit $[\alpha$ - β -Dibrom-äthyl]-phenyl-keton¹³ 53–54°; Ausb. 2.0 g (96% d.Th.).

Die Isolierung der Spaltprodukte läßt sich auch durch Erhitzen auf 60° im N₂-Strom und Auffangen von Dimethylsulfid in einer Vorlage mit Eisessig-Wasserstoffperoxyd durchführen. Aus dem im Kolben befindlichen Rückstand wird durch Extraktion mit Chloroform und Versetzen mit Brom $[\alpha$ - β -Dibrom-äthyl]-phenyl-keton¹² vom Schmp. 53–54° (aus Alkohol) isoliert, aus der Vorlage durch Verdünnen mit Wasser und Eindampfen im Wasserbad Dimethylsulfon¹⁴ vom Schmp. und Misch-Schmp. 108–109° (aus Alkohol).

67. Rudolf Tschesche, Zygmunt Zakrzewski und Friedhelm Korte: Über Pteridine, VII. Mitteil.: Die Synthese der 9-Oxy-6-amino-pteroyl-glutaminsäure

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 4. November 1952)

Analog der Synthese der 9-Oxy-pteroyl-glutaminsäure wurde aus 9-Oxy-2,6-diamino-pteridin-essigsäure-(8) über ihr Brom-Derivat mit *p*-Amino-benzoyl-glutaminsäure 9-Oxy-6-amino-pteroyl-glutaminsäure hergestellt. Die Verbindung ähnelt in ihren biologischen Eigenschaften der 6-Amino-pteroyl-glutaminsäure (Aminopterin).

6-Amino-pteroyl-glutaminsäure (Aminopterin I) hat sich in biologischen Versuchen als ein sehr wirksamer Antagonist der Folsäure erwiesen¹⁾. Ihre Hemmwirkung steht in einem nicht ganz klaren Zusammenhang mit der Überführung oder Ausnutzung eines Umwandlungsproduktes dieses Vitamins, des Citrovorum-Faktors (Leucovorin), der jetzt als 7-Formyl-7,8,9,10-tetrahydro-pteroyl-glutaminsäure (II) erkannt ist²⁾. Nach einer von H. P. Broquist,

¹²) A. Hantzsch u. H. Hibbert, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1514 [1907].

¹³) C. Mannich u. G. Heilner, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 356 [1922].

¹⁴) A. Saytzeff, Liebigs Ann. Chem. **144**, 148 [1867].

¹⁾ S. H. Knobloch, Antivitaminare; Ergebn. Enzymforsch. Bd. XI, 121 [1950].

²⁾ D. B. Cosulich, B. Roth, J. M. Smith jr., M. E. Hultquist u. R. P. Parker, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3252 [1952].