

### 39. Über Alliin, die genuine Muttersubstanz des Knoblauchöls<sup>1)</sup>

1. Mitteilung über Allium-Substanzen

von Arthur Stoll und Ewald Seebeck.

(20. XII. 47.)

#### 1. Einleitung.

Der Knoblauch (*Allium sativum* L.) findet seit Jahrhunderten besonders in den Mittelmeerländern nicht nur als Gewürz- und Nahrungsmittel, sondern auch als Volksheilmittel prophylaktisch und kurativ bei den verschiedensten Erkrankungen eine ausgedehnte Verwendung, so z. B. bei akuten und chronischen infektiösen Magen- und Darmkatarrhen, Dysenterie, Typhus und Cholera; er wird auch zur Behebung von Arteriosklerose und essentieller Hypertonie empfohlen. Der Knoblauch ist denn auch immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen, welche die Isolierung von Wirkstoffen zum Ziele hatten.

Von jeher ist aufgefallen, dass Knoblauchzwiebeln nur schwach riechen, solange sie intakt sind, dass sich aber sogleich ein intensiver Knoblauchgeruch bemerkbar macht, wenn die Zwiebeln zerschnitten oder gar zerrieben werden. In Analogie zu den Senföldrogen wurde angenommen, dass die übelriechenden Öle aus Alliumarten durch enzymatische Spaltung aus wenig oder gar nicht riechenden, höhermolekularen, genuinen Substanzen entstehen. *Wertheim*<sup>2)</sup> und vor allem *Semmler*<sup>3)</sup> untersuchten als erste die bei der Wasserdampfdestillation von Knoblauch erhaltenen, wasserdampfflüchtigen, übelriechenden Öle, die sie in einer Ausbeute von 0,1–0,2% aus der frischen Droge erhielten. Durch fraktionierte Destillation und Untersuchung der Destillate konnten sie zeigen, dass das Knoblauchöl ein Gemisch von Diallyl-disulfid, Diallyl-trisulfid und Diallyl-polysulfid neben wenig Diäthyl-disulfid darstellt, wobei das Diallyl-disulfid den Hauptbestandteil des Knoblauchöls ausmacht.

*Rundqvist*<sup>4)</sup> hat sich als erster eingehend mit der Isolierung des Grundstoffes, aus dem die Diallyl-disulfide beim Zermahlen des Knoblauchs durch enzymatische Spaltung sich bilden, befasst. Er stellte aus getrockneten Zwiebeln von Knoblauch mit verdünntem Alkohol einen Rohextrakt her, den er wiederholt mit Alkohol-Äther

<sup>1)</sup> Vgl. unsere vorläufigen Mitteilungen: *Experientia* **3**, 114 (1947) und Vortrag am XI. Internat. Kongress für reine und angewandte Chemie, London, 17. bis 24. Juli 1947.

<sup>2)</sup> *Th. Wertheim*, *A.* **51**, 289 (1844); **55**, 297 (1845).

<sup>3)</sup> *F. W. Semmler*, *Arch. Pharm.* **230**, 434 (1892).

<sup>4)</sup> *C. Rundqvist*, *Pharmaceutiskt Notisblad* **18**, 323 (1909).

umfällte. Durch starke Beimischungen von Kohlehydraten, die in seinen Präparaten noch enthalten waren, liess er sich zu der irrigen Auffassung verleiten, es handle sich bei der gesuchten Muttersubstanz um ein Glucosid, das er „Alliin“ nannte. *Rundqvist* gibt selber an, dass „das Glucosid nicht in reiner Form isoliert werden konnte“. Die in Aussicht gestellte Fortsetzung seiner Arbeiten ist unseres Wissens unterblieben. Einige Reaktionen mit dem Rohpräparat, wie die Bildung von schwarzem Kupfersulfid und das Auftreten des Knoblauchgeruchs beim Erhitzen mit *Fehling'scher* Lösung oder das Auftreten von Knoblauchgeruch nach Zusatz von „Knoblauchenzym“ zeigen an, dass *Rundqvist* die von uns nun in kristallisierte Form isolierte Substanz — damals freilich vermisch mit einer unbekannten Menge von Begleitstoffen — in Händen hatte. Wir haben daher die von *Rundqvist* eingeführte Bezeichnung „Alliin“ für die Reinsubstanz übernommen.

Beiläufig sei erwähnt, dass *Rundqvist* aus Knoblauch ein Polysaccharid isolierte und zeigte, dass dieses mit Sinistrin identisch ist; er nahm an, dass dieses bei Allium-Arten die Stärke als Reservekohlehydrat vertritt.

*Laland*<sup>1)</sup>, der den Knoblauch erneut auf seine Inhaltstoffe untersuchte, unterwarf einen Brei von feingemahlenem Knoblauch, den er zuvor mit Kalkmilch auf  $p_H$  8 eingestellt hatte, im Vakuum der Wasserdampfdestillation. Aus dem Destillat konnte er neben den schon bekannten Knoblauchölen eine geringe Menge einer stickstoffhaltigen, aber schwefelfreien Verbindung, die bei 174° schmilzt, isolieren. Weitere Angaben sind darüber nicht gemacht worden. Ausserdem isolierte der Autor aus Knoblauch eine unbeständige Fraktion, die den Blutzuckerspiegel zu senken, und eine beständige Fraktion, die den Blutzuckerspiegel zu steigern vermochte.

Dass dem Knoblauch eine antibakterielle Wirkung zukommt, ist schon sehr früh beobachtet worden. Im Codex Medicamentarius aus dem Jahre 1758 finden wir die erste Vorschrift zur Herstellung einer Tinktur aus Knoblauch, „Acetum aromaticum alliatum seu antisepticum, vulgo des quatre voleurs“, die sich zur Bekämpfung der Cholera bewährt haben soll. In der Folgezeit fand der Knoblauch nicht nur bei Cholera, sondern auch gegen verschiedene infektiöse Darmkrankheiten und bei eiternden Wunden eine ausgedehnte Verwendung. 1930 wies *Lehmann*<sup>2)</sup> die antibakterielle Wirkung von Knoblauch auf *Proteus* und *Paramaecium caudatum* experimentell nach, und einige Jahre später konnte *Fleury*<sup>3)</sup> zeigen, dass dem Knoblauch dieselbe Wirkung auch gegen *Eb. typhosa* und *Esch. coli*

1) *P. Laland* und *O. W. Havrevold*, Z. physiol. Ch. **221**, 180 (1933).

2) *F. Lehmann*, Arch. exp. Path. Pharmacol. **147**, 245 (1930).

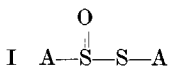
3) *G. Fleury*, Bull. Soc. de Pharm. de Bordeaux **70**, 190 (1932).

zukommt. Antibakteriell wirksame Verbindungen enthalten auch *Allium ursinum* und *Allium triquetrum*<sup>1)</sup>.

Über die Natur der antibakteriell wirkenden Substanz aber war man noch im Ungewissen. Die einen schrieben die bactericide Wirkung den Diallyl-sulfiden<sup>2)</sup> oder den unbeständigen Polysulfiden<sup>4)</sup> zu, die andern dem Acrolein oder ähnlich gebauten ungesättigten Aldehyden<sup>5)6)</sup>, oder man glaubte, die antibakterielle Wirkung komme einer in der Pflanze vorhandenen, noch unbekannten Wirkstoffgruppe, den „Phytonciden“<sup>7)</sup> oder „Bacteriophagen“<sup>8)</sup> zu. Selbst Enzyme<sup>9)</sup> aus Knoblauch hielt man für antibakteriell wirksam.

Es gelang dann 1944 *Cavallito* und *Bailey*<sup>10)</sup> aus dem Destillat, das sie aus einem wässrig-alkoholischen Knoblauchextrakt durch Destillation mit Wasserdampf unter vermindertem Druck erhielten, eine wasserlösliche Substanz, die sie Allicin nannten, zu isolieren. Allicin ist ein farbloses, unbeständiges Öl von der Zusammensetzung  $C_6H_{10}OS_2$ . Eine wässrige Lösung von Allicin zeigt noch in Verdünnungen von 1:85 000 bis 1:125 000 sowohl gegenüber grampositiven wie auch gramnegativen Mikroorganismen (wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken, *Eh. typhosa*, *Bac. dysenteriae*, *Bac. enteritidis* und *Vibrio cholerae*) eine antibakterielle Wirkung. Es entspricht 1 mg Allicin ungefähr 15 OE von Penicillin. Eine verbesserte Methode zur Isolierung von Allicin ist vor kurzem von *Raghunandana Rao*<sup>11)</sup> beschrieben worden. Der Autor macht auch auf die antibakterielle Wirkung von Allicin auf säurefeste Bakterien aufmerksam.

*Cavallito* und Mitarbeiter<sup>12)</sup> schlagen für das Allicin auf Grund chemischer Untersuchungen die nachfolgenden zwei Konstitutionsformeln (A = Allyl-) vor, ohne sich für die eine oder andere entscheiden zu können.



<sup>1)</sup> *T. Osborn*, Brit. J. exp. Path. **24**, 227 (1943).

<sup>2)</sup> *C. Dittmar*, Z. Krebsforsch. **49**, 515 (1939).

<sup>3)</sup> *T. Uemori*, Folia Pharmacol. Japon. **9**, 21 (1929) [Chem. Abstr. **24**, 2191 (1930)].

<sup>4)</sup> *M. Kitagawa* und *S. Hirano*, Japanujo **7**, 296 (1937) [C. **1938** I, 1023]; *M. Kitagawa* und *J. Noda*, Japanujo **8**, 349 (1939) [C. **1941** II, 232].

<sup>5)</sup> *R. Vollrath*, *L. Walton* und *C. Lindegren*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **36**, 55 (1937).

<sup>6)</sup> *M. Carl*, *R. McKnight*, *B. Scott* und *C. Lindegren*, Am. J. Hyg. **29**, 32 (1939).

<sup>7)</sup> *B. Tokin*, Am. Review Soviet. Med. **1**, 237 (1944).

<sup>8)</sup> *L. M. Jacobson*, Z. Mikrobiol. Epidemiol. Immunitätsforsch. (U.S.S.R.) **17**, 584 (1936) [Chem. Abstr. **31**, 6689 (1937)].

<sup>9)</sup> *E. Glaser* und *R. Drobnik*, Arch. exp. Path. Pharmacol. **193**, 1 (1939).

<sup>10)</sup> *C. J. Cavallito* und *J. Bailey*, Am. Soc. **66**, 1950 (1944).

<sup>11)</sup> *R. Raghunandana Rao*, J. Sci. Ind. Research **5**, no. 2 (1946) [Chem. Abstr. **41**, 2461 (1947)].

<sup>12)</sup> *C. J. Cavallito*, *J. Buck* und *C. Suter*, Am. Soc. **66**, 1952 (1944).

Es ist uns, wie wir anderen Orts bereits mitgeteilt haben<sup>1)</sup>, gelungen, durch Oxydation von Diallyl-disulfid mit Hydrogenperoxyd in Eisessig ein Öl darzustellen, das sowohl in den chemischen wie in den antibakteriellen Eigenschaften mit Allicin übereinstimmt. Allicin ist demnach der Allylester der Allyl-thiosulfinsäure, und es kommt ihm deshalb die Konstitutionsformel I zu.

*Cavallito* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> haben inzwischen verschiedene Ester der Alkyl-thiosulfinsäure durch Oxydation von Dialkyl-disulfiden mit Benzopersäure in Chloroform hergestellt und sie auf ihre antibakterielle Wirkung untersucht.

Bei der fermentativen Spaltung der genuinen Substanz des Knoblauchöles erscheint das Allicin als Zwischenstufe zu dem leichter flüchtigen, unangenehm riechenden Diallyl-disulfid, dem Hauptbestandteil des Knoblauchöles. Dass Allicin seine Entstehung einem enzymatischen Abbau aus einer grösseren Molekel verdankt, konnten *Cavallito* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> auf folgende Weise bestätigen: Frische mit Alkoholdampf stabilisierte Droge lieferte kein Allicin. Fügten sie aber einer wässerigen Suspension von stabilisiertem, frischem Knoblauch, die an sich gegenüber Mikroorganismen unwirksam war, eine kleine Menge von nichtstabilisierter, frischer Droge zu, so trat alsbald eine starke antibakterielle Wirkung auf.

Über die erste Isolierung der Muttersubstanz des Allicins berichten wir im folgenden Abschnitt.

## 2. Die Grundzüge des Verfahrens zur Isolierung von Alliin.

Die Reindarstellung der genuinen Muttersubstanz des Allicins und des Knoblauchöles gelang auf relativ einfache Weise. Der aus frischem Knoblauch dargestellte Naturstoff, das Alliin, konnte krySTALLISIERT und als schwefel- und stickstoffhaltige Verbindung charakterisiert werden. Alliin konnten wir auch aus frischem Bärlauch (*Allium ursinum* L.) darstellen.

Für die Isolierung von Alliin aus Knoblauch mit guter Ausbeute ist natürlich wichtig, dass man von einer Droge ausgeht, die diesen Naturstoff in erheblichen Mengen enthält. Nach unserer Erfahrung geht der Gehalt des Knoblauchs an Alliin mit seinem Schwefelgehalt ungefähr parallel. Dieser unterliegt, wie wir gefunden haben, sowohl beim Knoblauch wie beim Bärlauch, je nach dem Standort grossen Schwankungen, wie die folgende Tabelle, welche den Schwefelgehalt von frischem Knoblauch verschiedener Provenienz wiedergibt, veranschaulicht.

<sup>1)</sup> *A. Stoll* und *E. Seebeck*, *Exper.* **3**, 114 (1947).

<sup>2)</sup> *D. Small*, *J. Bailey* und *C. J. Cavallito*, *Am. Soc.* **69**, 1710 (1947).

<sup>3)</sup> *C. J. Cavallito*, *J. Bailey* und *J. Buck*, *Am. Soc.* **67**, 1032 (1945).

Standort	mg Schwefel pro kg frischer Droge
Basel, Versuchsgarten . .	3720
Basel . . . . .	1100
Reinach bei Basel . . . .	550
Riehen (Basel) . . . . .	410
Tecknau . . . . .	1400
Müntschmied (Bern) . . .	1023
Finstertinnen . . . . .	510
Muri (Aargau) . . . . .	1675
Banolaj (Spanien) . . . .	1150
Villafranco (Spanien) . . .	970
Navarra (Spanien) . . . .	1220
Piacenza (Italien) . . . .	1790

Ein Hauptaugenmerk ist ferner zu richten auf die Gefahr einer enzymatischen Spaltung des Alliins während der Zerkleinerung und der Extraktion des Knoblauchs. Das Ausgangsmaterial wird daher zunächst tiefgekühlt und unter Wahrung tiefer Temperatur zerkleinert und dann mit Methyl- oder Äthylalkohol, dessen Wassergehalt 15–20 % nicht übersteigen darf, extrahiert. Der Alkohol wird im Vakuum bei niedriger Temperatur verjagt und die verbleibende wässrige, sirupöse Lösung mit Äther von fettigen Bestandteilen befreit. Die Abtrennung von weiteren Begleitstoffen, vor allem von Kohlehydraten, geschieht entweder durch fraktioniertes Ausfällen mit Alkohol aus konzentrierten, wässrigen Lösungen und Digerieren mit Methanol, wie wir zuerst arbeiteten, oder durch Überführen des Alliins in verflüssigtes Phenol, aus dem das Alliin mit Äther ausgefällt wird. Zusatz von Methanol zu einer konzentrierten, wässrigen Lösung, die das Alliin bereits stark angereichert enthält, bewirkt die erste Krystallisation des Alliins in farblosen Nadeln, die beim Umkrystallisieren aus wasserhaltigem Aceton bereits das reine Produkt liefern. Das sind die Grundzüge des Verfahrens zur Isolierung von Alliin; die Einzelheiten sind aus den Beispielen im experimentellen Teil ersichtlich.

### 3. Eigenschaften des Alliins.

Alliin krystallisiert aus verdünntem Alkohol oder Aceton in äusserst feinen, langen, farblosen, oft zu Büscheln vereinigten, geruchlosen Nadeln (siehe Fig. 1), die unter Zersetzung und Aufschäumen zwischen 163° und 165° schmelzen. Es ist optisch aktiv; seine wässrige Lösung zeigt einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{21} = +62,8^\circ$ . Alliin ist in Wasser sehr leicht löslich; seine Löslichkeit nimmt mit zunehmender Alkoholkonzentration rasch ab, so dass es in absoluten Alkoholen unlöslich ist. Unlöslich ist es auch in Chloroform, Aceton, Äther und Benzol.

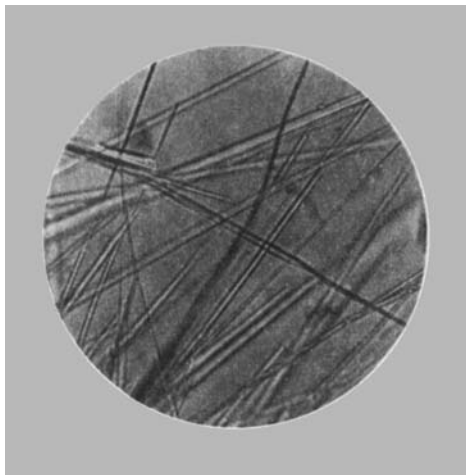


Fig. 1.

Alliin aus verdünntem Alkohol (50fach vergrößert).

Eine wässrige Lösung von Alliin erweist sich im Staphylokokken-Lochplattentest<sup>1)</sup>, im Gegensatz zu dem von *Cavallito* aus Knoblauch nach der Enzym-Einwirkung isolierten Allicin<sup>2)</sup>, als unwirksam. Versetzt man aber die Alliinlösung mit einer aus Knoblauch hergestellten Fermentlösung, die an sich gegen Staphylokokken unwirksam ist, so tritt eine antibakterielle Wirkung auf, die derjenigen des Allicins ebenbürtig ist. Das enzymatisch aus Alliin gebildete Spaltprodukt erweist sich auch gegenüber *Strept. pyog.*, *Esch. coli*, *Eb. typhosa* und *Bac. dysenteriae* als antibakteriell.

Mit der Spaltung von Alliin durch ein spezifisches Enzym, für das wir die Bezeichnung „Alliinase“ vorschlagen, tritt ein immer intensiver werdender Geruch nach Knoblauch auf. Über den fermentativen Abbau von Alliin und die Spezifität der Alliinase beabsichtigen wir später ausführlich zu berichten.

#### 4. Über die Zusammensetzung und die Konstitution von Alliin.

Dem Alliin schrieben wir auf Grund der Elementaranalyse anfänglich<sup>3)</sup> die Bruttoformel  $C_{12}H_{24}O_7N_2S_2$  zu. Molekulargewichtsbestimmungen, die seither durchgeführt wurden, ergeben das halbe Molekulargewicht des ursprünglich angenommenen, und es dürfte deshalb dem Alliin die Bruttoformel  $C_6H_{11}O_3NS$ ,  $1/2 H_2O$  zukommen.

<sup>1)</sup> Die antibakterielle Wirksamkeit wurde von Dr. A. Brack im Lochplattentest (Lochdurchmesser 13 mm, Fleischextrakt-Pepton-Agar, *Staphylococcus aureus* Stamm 114) nach *Fleming* geprüft.

<sup>2)</sup> loc. cit.

<sup>3)</sup> A. Stoll und E. Seebeck, *Exper.* **3**, 114 (1947).

Das halbe Mol Krystallwasser entweicht erst bei so hohen Temperaturen, dass zugleich Zersetzung des Alliins eintritt. Elementaranalysen von wasserfreien Derivaten lassen stets auf die Zusammensetzung  $C_6H_{11}O_3NS$  für Alliin schliessen.

Für die Abklärung der Konstitution des Alliins sind die folgenden Beobachtungen von Bedeutung: Alliin ist in wässriger Lösung auch bei höheren Temperaturen recht beständig. Erhitzt man es aber in verdünntem Methanol oder Alkohol auf  $100^\circ$ , so färbt sich die Lösung alsbald tief dunkelrot; es werden dabei Ammoniak und Kohlensäure abgespalten. Die wässrige Lösung von Alliin reagiert sauer und hat ein  $p_H$  von 4,9. Der Verlauf der potentiometrischen Titration, bei der ein Mol Natriumhydroxyd verbraucht wird und wie er in der folgenden Titrationskurve (Fig. 2) dargestellt ist, deutet auf amphotheren Charakter des Alliins, wie er bei Aminosäuren vorliegt.

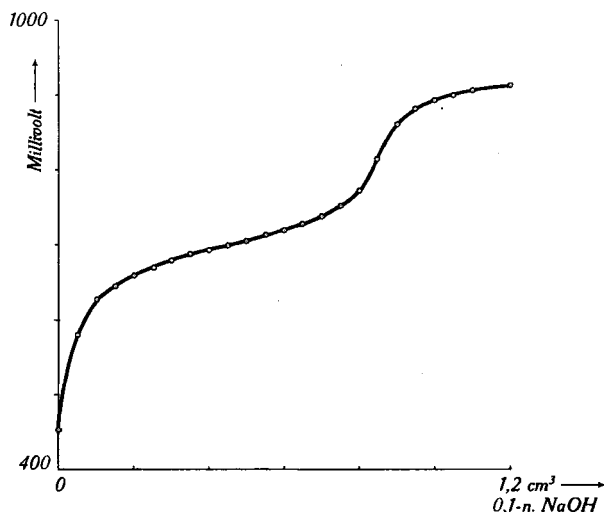


Fig. 2.

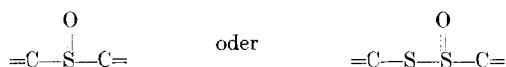
Titrationsskurve von 15 mg Alliin in  $10\text{ cm}^3$  Wasser mit 0,1-n. Natronlauge.

Eine verdünnte, wässrige Lösung von Alliin gibt mit Alloxan eine Rotfärbung, mit Ninhydrin in einer Verdünnung von 1:2000 in Gegenwart von Phosphatpuffer bei  $p_H$  6,8 eine positive Reaktion. Mit Ninhydrin reagieren bekanntlich aber auch Ammoniak, Amine und Aminoaldehyde mit blauer Farbe, doch ist die Reaktion bei diesen Substanzen weniger empfindlich als bei den  $\alpha$ -Aminosäuren. Fällt die Ninhydrinprobe in einer Lösung, die weniger als 5 mg Stickstoff in  $100\text{ cm}^3$  enthält, noch positiv aus, so darf nach *Harding*<sup>1)</sup> auf das Vorhandensein einer  $\alpha$ -Aminosäure geschlossen werden, was bei Alliin demnach zutrifft.

<sup>1)</sup> V. Harding und F. Warneford, J. Biol. Chem. **25**, 337 (1916).

Dass eine primäre Aminogruppe vorliegt, zeigt sich bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Alliin nach der Methode von *Van Slyke*, bei der ein Mol Stickstoff frei wird.

Über die Bindungsweise des im Alliin nachgewiesenen Schwefels liefern die folgenden Reaktionen einen Anhaltspunkt. *Grote*-Reagens<sup>1)</sup> gibt bekanntlich mit schwefelhaltigen Verbindungen vom Typus  $\equiv\text{C}-\text{SH}$  eine Rotfärbung, jedoch eine blaue oder grüne Farbe mit Verbindungen vom Typus  $\equiv\text{C}=\text{S}$  oder  $\equiv\text{C}-\text{S}-\text{C}\equiv$ . Mit Verbindungen vom Typus  $\equiv\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}\equiv$  tritt nur bei vorheriger Zugabe von Kaliumcyanid eine Rotfärbung auf. Verbindungen vom Typus



reagieren mit dem *Grote*-Reagens nicht<sup>2)</sup>.

Eine wässrig-alkalische Lösung von Alliin gibt mit Nitroprussidnatrium oder mit dem *Grote*-Reagens keine Rotfärbung. Erhitzt man aber die alkalische Lösung während 2 Minuten auf dem Wasserbad, so tritt nach Zugabe des Reagens eine tiefe Rotfärbung auf. Nach diesen Befunden dürfte der Schwefel im Alliin in oxydierter Form vorliegen und erst bei der alkalischen Hydrolyse sich eine Sulfhydrylgruppe bilden.

Die ungesättigte Natur des Alliins zeigt sich bei der katalytischen Hydrierung. Alliin nimmt in Gegenwart von *Raney*-Nickel ein Mol Wasserstoff auf. Das dabei erhaltene Dihydro-alliin von der Bruttoformel  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$  krystallisiert aus verdünntem Aceton ohne Krystalllösungsmittel, so dass die oben aus den Analysenresultaten für Alliin abgeleitete Formel einwandfrei bestätigt wird.

Auch Dihydro-alliin ist in wässriger Lösung antibakteriell unwirksam. Versetzt man diese indessen mit dem aus Knoblauch hergestellten Enzympräparat „Alliinase“, so liefert Dihydro-alliin wie Alliin selbst ein antibakteriell wirkendes Derivat. Das aus Dihydro-alliin entstehende Tetrahydro-allicin ist aber bedeutend schwächer wirksam als Allicin.

Alliin zeigt die auffallende Eigenschaft, mit geeigneten Substanzen unter Abgabe eines Sauerstoffatoms zu reagieren. Lässt man z. B. eine wässrige Lösung von Alliin mit Cystein bei  $\text{pH}$  6,1 und Zimmertemperatur stehen, so scheidet sich im Verlaufe von 20 Stunden die dem Umsatz eines Sauerstoffatoms entsprechende Menge Cystin aus. In gleicher Weise oxydiert Alliin in wässriger Lösung Schwefelwasserstoff zu Schwefel. Merkwürdigerweise reagiert Alliin

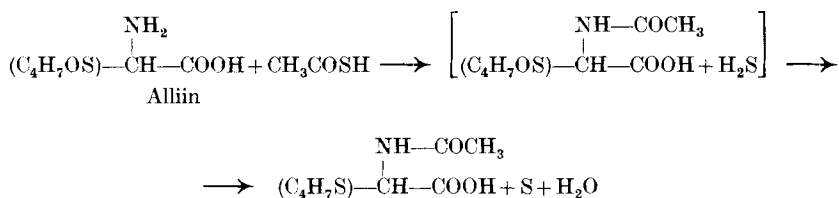
<sup>1)</sup> *J. Grote*, J. Biol. Chem. **93**, 25 (1931).

<sup>2)</sup> *G. Toennies*, Am. Soc. **56**, 2198 (1934).



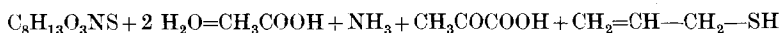
nur mit Verbindungen, die freie Sulfhydrylgruppen aufweisen, wie Cystein, Thioessigsäure und Schwefelwasserstoff, nicht aber mit katalytisch erregtem Wasserstoff; denn durch letzteren wird es, wie oben gezeigt wurde, zu Dihydro-alliin reduziert.

Die Beweglichkeit des Sauerstoffes äussert sich auch in der folgenden Reaktion mit Thioessigsäure. *Pawlewski*<sup>1)</sup> konnte mit Thioessigsäure aromatische Amine und  $\alpha$ -Aminosäuren acetylieren. *Heiduschka*<sup>2)</sup> zeigte, dass unter geeigneten Bedingungen die Thioessigsäure gleichzeitig acetylierend und reduzierend wirkt. Diese Doppelreaktion ist nun auch bei Alliin beobachtet worden. Lässt man eine Suspension von Alliin in Eisessig bei Zimmertemperatur mit einem Überschuss von Thioessigsäure stehen, so geht Alliin allmählich in Lösung, und es krystallisiert Schwefel aus.



Bei der Acetylierung von Alliin mit Thioessigsäure reduziert der sich bildende Schwefelwasserstoff das entstehende N-Acetyl-alliin und wird dabei selbst zu Schwefel oxydiert. Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhält man deshalb direkt und mit guter Ausbeute eine Säure von der Zusammensetzung  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$ , die zwischen  $120^\circ$  und  $122^\circ$  schmilzt und in Methanol eine Drehung von  $[\alpha]_D^{21} = -34,0^\circ$  aufweist. Die Säure nimmt beim Hydrieren in Gegenwart von *Raney*-Nickel ein Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

Erwärmt man die Säure  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$  mit verdünnter Natronlauge, so zerfällt sie in Essigsäure, Ammoniak und Brenztraubensäure, welche letztere in Form ihres 2,4-Dinitro-phenylhydrazons nachgewiesen werden kann. Daneben tritt der typische, unangenehme Geruch nach Allylmercaptan auf:

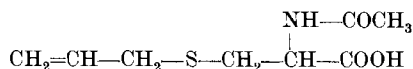


Allylmercaptan selbst konnten wir wegen seiner grossen Neigung zur Polymerisation nicht als solches identifizieren. Führt man aber die alkalische Hydrolyse mit der gesättigten, amorphen Säure  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NS}$  aus, so konnte neben den schon bekannten Spaltprodukten das beständige Propylmercaptan nachgewiesen werden.

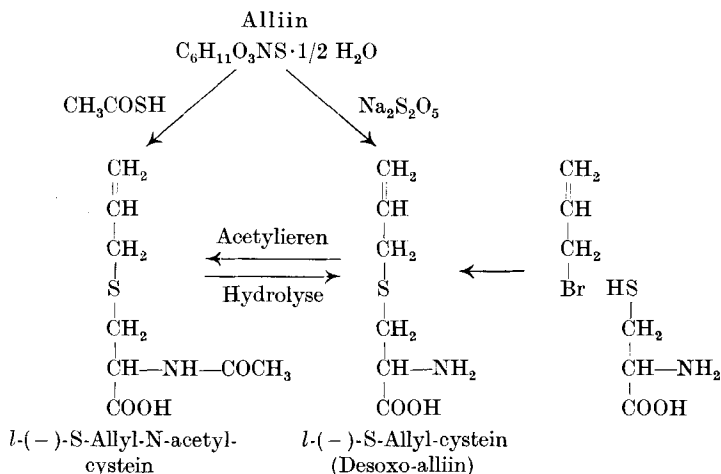
<sup>1)</sup> *B. Pawlewski*, B. **31**, 661 (1898).

<sup>2)</sup> *A. Heiduschka* und *E. Goldstein*, Arch. Pharm. **254**, 614 (1916).

Auf Grund dieser Spaltstücke und in Analogie zum Konstitutionsbeweis für Cystein und seine Derivate ist für die Säure  $C_8H_{13}O_3NS$  die nachstehende Strukturformel wahrscheinlich:

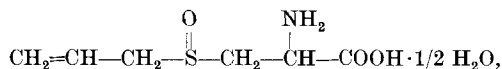


Sie ist demnach als *l*-(—)-S-Allyl-N-acetylcystein oder *l*-(—)-S-Allyl-mercaptursäure zu bezeichnen, was durch die Synthese, wie unten gezeigt wird, bewiesen wurde. Es liegt dieser Säure also das *l*-(—)-S-Allyl-cystein zu Grunde, das sich in der Zusammensetzung von Alliin nur durch den Mindergehalt eines Sauerstoffatoms unterscheidet und daher als „Desoxo-alliin“ aufgefasst werden kann. Entsprechend nachstehendem Schema ist Desoxo-alliin auf 3 verschiedenen Wegen zugänglich:

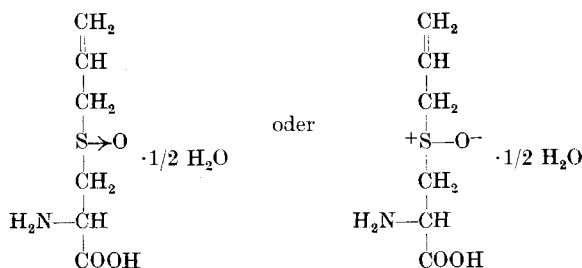


1. durch Desacetylierung der Säure  $C_8H_{13}O_3NS$  [*l*-(—)-S-Allyl-mercaptursäure] in saurer Lösung.
2. durch Reduktion von Alliin mit Natrium-meta-bisulfit.
3. durch Umsatz von *l*-(—)-Cystein mit Allylbromid; diese Synthese von Desoxo-alliin ist für seine Struktur beweisend.

Nach diesen Ergebnissen ist die Grundsubstanz des Alliins die neue, bis anhin unbekannte Aminosäure *l*-(—)-S-Allyl-cystein. Da sich diese Verbindung in der Zusammensetzung, wie erwähnt, von Alliin nur durch den Mindergehalt eines Sauerstoffatoms unterscheidet, wenn wir von dem halben Mol Krystallwasser absehen, so ist für das Alliin selbst die Formel eines S-Allyl-cystein-sulfoxyds wahrscheinlich:



bzw. in der auf Grund der Elektronentheorie üblichen Schreibweise<sup>1)</sup>:



Zur chemischen Charakterisierung des Alliins wurden die folgenden Derivate hergestellt, wie im experimentellen Teil beschrieben wird:

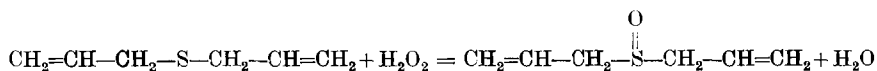
Das Brucinsalz des N-Acetyl-alliins,  
 das N-Benzoyl-alliin,  
 das N-p-Nitrobenzoyl-alliin und dessen Methylester,  
 das Anilino-formyl-alliin.

Die besprochene Struktur des Alliins legte es nahe, Versuche zu seiner Synthese aus dem synthetisch zugänglichen Desoxo-alliin zu machen. Diese noch nicht abgeschlossene Arbeit wird im folgenden resümiert.

### 5. Versuche zur Synthese von Alliin.

Um den Schwefel eines Thioäthers zum Sulfoxyd zu oxydieren, sind verschiedene Methoden bekannt, wie z. B. die Oxydation mit Hydrogenperoxyd in Eisessig oder Wasser oder mit Acetopersäure oder mit *Caro'scher Säure*. Da sich Hydrogenperoxyd an Doppelbindungen unter Bildung von Glykolen leicht anlagert und Acetopersäure Doppelbindungen zu Oxydo-verbindungen oxydiert, Reaktionen, die ja gerade zum Nachweis von Doppelbindungen verwendet werden, stellte sich in unserem Falle die Frage, ob bei der Oxydation von *l*-(—)-S-Allyl-cystein mit Peroxyden zuerst die Allyl-Doppelbindung angegriffen oder der Schwefel zum Sulfoxyd oxydiert würde.

Mit einer einfach gebauten Modells substanz, dem Diallylsulfid konnte diese Frage abgeklärt werden. Lässt man auf Diallylsulfid in Eisessig ein Mol Hydrogenperoxyd einwirken, so erhält man in guter Ausbeute Diallylsulfoxyd nach folgender Gleichung:



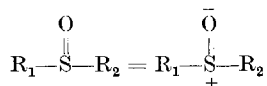
womit gezeigt ist, dass der an Allylreste gebundene Schwefel eine grössere Neigung zur Oxydation aufweist als die Doppelbindung.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. *H. Gilman*, Organic Chemistry, J. Wiley and Sons, New York, 3. Auflage, p. 870 und 1839 (1945).

Diallylsulfoxyd lässt sich im Vakuum destillieren. Es hat einen muffigen Geruch und ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar. Lässt man es aber einige Tage bei Zimmertemperatur stehen, so färbt es sich intensiv gelb und ist in Wasser nur noch unvollkommen löslich. Diallylsulfoxyd gibt wie Alliin sein Sauerstoffatom an Cystein leicht ab. Katalytisch erregter Wasserstoff reduziert in erster Linie nicht die Doppelbindungen, wie das beim Alliin der Fall ist, sondern die Sulfoxydgruppe, und führt zum übelriechenden, wasserunlöslichen Diallylsulfid zurück.

Bei der Oxydation von *l*-(—)-S-Allyl-cystein (Desoxo-alliin) mit Hydrogenperoxyd erhielten wir ein Reaktionsprodukt, das aus verdünntem Aceton wie Alliin in feinen Nadeln und mit  $\frac{1}{2}$  Mol Krystallwasser kristallisierte. Es besitzt dieselbe Bruttozusammensetzung wie Alliin und wird durch Alliinase in eine antibakteriell wirkende Substanz gespalten, die in ihrer Wirksamkeit dem enzymatischen Spaltprodukt aus Alliin nicht nachsteht. Starke Unterschiede gegenüber Alliin zeigen sich indessen im Verhalten beim Erhitzen, wo das Kunstprodukt bei 146–148° unter Zersetzung und Aufschäumen schmilzt und in der optischen Drehung, die für  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  beträgt, während der Zersetzungspunkt für natürliches Alliin zwischen 163° und 165° liegt, und  $[\alpha]_D^{21} = +62,8^\circ$  beträgt.

Die Erklärung für den Unterschied zwischen dem Kunstprodukt und dem natürlichen Alliin basiert auf folgenden Überlegungen. Auf Grund von eingehenden Untersuchungen, die Phillips<sup>1)</sup> an Sulfoxyden durchgeführt hat, ist bekannt, dass sich Sulfoxyde vom Typus:



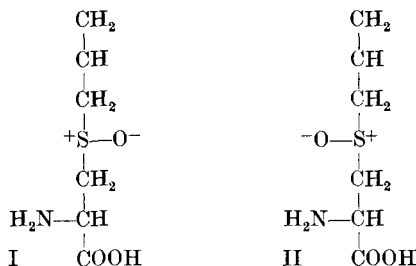
wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  verschiedene Reste sein müssen, in optisch aktive Antipoden spalten lassen. Bei der Bindung zwischen dem Schwefel- und dem Sauerstoffatom handelt es sich nämlich nicht um eine homöopolare, sondern um eine semipolare Bindung, was durch die Bestimmung des Parachors bewiesen werden kann. Dabei zeigen die optisch aktiven Komponenten der Sulfoxyde nicht nur weitgehende Unterschiede in der optischen Drehung, sondern auch in ihrem übrigen physikalischen Verhalten gegenüber den inaktiven Formen.

Die Annahme liegt deshalb nahe, dass bei der Oxydation von *l*-(—)-S-Allyl-cystein (Desoxo-alliin) am Schwefelatom ein neues Asymmetriezentrum auftritt, und dass das dabei erhaltene *l*-(—)-S-Allyl-cystein-sulfoxyd sich in bezug auf Schmelzpunkt und Drehung vom natürlichen Alliin unterscheidet, weil es in bezug auf sein Schwefelatom in der Racemform vorliegt.

<sup>1)</sup> H. Phillips, Soc. 127, 2552 (1925); P. W. Harrison, J. Kenyon und H. Phillips, Soc. 1926, 2079.

In gleicher Weise führten wir die Synthese des am Schwefelatom racemischen Dihydro-alliins durch. Das dazu dienende Ausgangsmaterial *l*-(—)-S-Propyl-cystein erhielten wir in guter Ausbeute, indem wir auf *l*-(—)-Cystein in alkalischer, verdünnt alkoholischer Lösung Propylbromid einwirken liessen. Das am Schwefelatom racemische *l*-(—)-S-Propyl-cystein-sulfoxyd (Dihydro-alliin) krystallisiert aus verdünntem Aceton ebenfalls in feinen Nadeln; es unterscheidet sich vom natürlichen Dihydro-alliin in bezug auf Schmelzpunkt und spez. Drehung, liefert indessen bei der Spaltung durch „Alliinase“ ebenfalls eine antibakteriell wirkende Verbindung.

Versuche sind im Gange, das am Schwefelatom racemisierte, synthetisch hergestellte Alliin, dem das linksdrehende *l*-(—)-S-Allyl-cystein zugrunde liegt, in seine optisch aktiven Komponenten aufzulösen, denen die folgenden Konfigurationsformeln zukommen:



## Experimenteller Teil.

### 1. Die Isolierung von Alliin.

a) Ursprüngliches Verfahren. 1 kg frische Knoblauchzwiebeln werden mit 3 kg fester Kohlensäure gefroren und mit einer stark gekühlten Scheibenmühle fein gemahlen. Das Mahlgut wird unter lebhaftem Rühren in 3 Liter Methanol eingetragen, die Suspension mit einem Tauchsieder auf 10° erwärmt, bei dieser Temperatur eine Stunde lang gerührt und dann abgenutscht. Man rührt den Rückstand noch zweimal mit je 2 Liter 80-proz. Methanol an und dampft die vereinigten Auszüge im Vakuum auf 200 cm<sup>3</sup> ein. Mehrmaliges Ausschütteln mit Äther entfernt fettige Bestandteile. Die nun klare, leicht gelb gefärbte wässrige Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der hellgelbe, hygroskopische Trockenrückstand (62 g) enthält etwa 6% organisch gebundenen Schwefel; er ist geruchlos, hat aber einen brennenden, scharfen Geschmack.

Zu 20 g dieses Trockenextraktes, in 80 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, lässt man unter starkem Rühren 600 cm<sup>3</sup> Alkohol fließen, wobei eine starke Trübung auftritt. Nach 12 Stunden wird die klare alkoholische Lösung vom ausgeschiedenen Sirup abgossen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (16 g) ist ein hellgelbes, stark hygroskopisches Pulver. Es wird mit 150 cm<sup>3</sup> eiskaltem Methanol digeriert. Der in Methanol unlösliche Teil wird mit absolutem Methanol und Äther gewaschen und über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Die Substanz (7 g) bildet nun ein weisses, nicht mehr hygroskopisches Pulver, das in Wasser leicht löslich ist und etwa 11% organisch gebundenen Schwefel enthält.

2 g der in Methanol unlöslichen Fraktion werden in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und unter leichtem Erwärmen mit 48 cm<sup>3</sup> Aceton versetzt. Beim Erkalten fallen feine Nadeln (470 mg) aus, die zwischen 158° und 163° unter Zersetzung und Aufschäumen schmelzen.

Aus der Mutterlauge können noch weitere 340 mg Krystalle von demselben Reinheitsgrad gewonnen werden. Umkrystallisieren aus 75-proz. Aceton liefert ein reines Alliinpräparat, das unter Zersetzung und Aufschäumen zwischen 163° und 165° schmilzt.

Dieses Verfahren führt nur zum Ziel, wenn man von Knoblauch ausgeht, der relativ viel Alliin enthält. Bei alliinarmem Ausgangsmaterial ist die Arbeitsweise, wie sie im folgenden Beispiel beschrieben wird, angezeigt.

b) Verfahren unter Verwendung von Phenol<sup>1)</sup>. 20 kg frische, von den Umhüllungen befreite Knoblauchzwiebeln werden in einer Kühlanlage bei -40° während drei Tagen durchgefroren, hierauf mit 20 kg fester Kohlensäure gemischt und möglichst fein gemahlen. Das Mahlgut wird sofort unter starkem Rühren in 60 Liter Methanol eingetragen, auf +10° erwärmt und bei dieser Temperatur noch 1½ Stunde weitergerührt. Dann wird abgepresst und der Rückstand erneut mit 20 Liter 80-proz. Methanol während einer Stunde gerührt. Die vereinigten Auszüge werden im Vakuum auf 2,5 Liter eingedampft und die nun wässrige Flüssigkeit zentrifugiert. Die überstehende ölige Schicht wird verworfen und der dunkel gefärbte Sirup mit 1 Liter Phenolum liquefactum 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach dem Trennen der Schichten im Scheidetrichter schüttelt man den wässrigen Teil nochmals mit 500 cm³ verflüssigtem Phenol aus. Die vereinigten Phenolauszüge werden nun mit 150 cm³ Wasser geschüttelt, wobei eine dunkle trübe Lösung entsteht. Beim Einrühren derselben in 4,5 Liter Äther fällt ein dunkler Sirup aus. Nach 2 Stunden wird die über dem Sirup stehende Äther-Phenol-lösung abgehebert und die sirupöse, wässrige Schicht noch zweimal mit Äther behandelt, worauf man sie im Vakuum auf 360 g (etwa 225 g Trockenrückstand) eindampft. Durch Zusatz von 380 cm³ 50°-warmem Methanol zu dem auf 40° angewärmten Rückstand bringt man das rohe Alliin zur Krystallisation. Aus der methyllalkoholischen Lösung fallen beim Erkalten und Stehenlassen lange, feine Nadeln aus (in einem Beispiel 48 g). Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Aceton werden daraus etwa 40 g feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln erhalten, die unter Aufschäumen und Zersetzung zwischen 163° und 165° schmelzen.

## 2. Analyse von Alliin.

a) Elementaranalyse. 3,165; 3,227; 3,724 mg Alliin gaben 4,491; 4,587; 5,270 mg CO<sub>2</sub> und 1,816; 1,729; 2,080 mg H<sub>2</sub>O.

4,025 mg Alliin gaben bei 16°/723 mm 0,265 cm³ N<sub>2</sub>

5,663; 5,140 mg Alliin gaben bei 20°/734 mm 0,363; 0,331 cm³ N<sub>2</sub>

3,950 mg Alliin verbrauchten 2,151 cm³ 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>NS·1/2 H<sub>2</sub>O Ber. C 38,73 H 6,42 N 7,52 S 17,19%  
(186,1) Gef. „ 38,70 „ 6,42 „ 7,35 „ 17,46%

„ 38,68 „ 5,99 „ 7,45%  
„ 38,62 „ 6,25 „ 7,41%

b) Molekulargewichtsbestimmung: 1,00 g in 20 cm³ Wasser gelöstes Alliin gaben eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,59° und 0,56°. Molgew. Ber. 186,1 Gef. 157 und 165.

c) Aminostickstoffbestimmung nach *van Slyke*. Je 2 cm³ einer 1-proz. Lösung von Alliin in Eisessig gaben bei 20°/735 mm 2,68 cm³ und 2,71 cm³ N<sub>2</sub>.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>NS·1/2 H<sub>2</sub>O (186,1) Ber. N 7,52%  
Gef. „ 7,40; 7,48%

d) Optische Drehung von Alliin. 199 mg Alliin in 10 cm³ Wasser gelöst,  $\alpha_D^{21} = +1,25^\circ$  c = 1,99 d = 1

$$[\alpha]_D^{21} = +62,8^\circ$$

## 3. Hydrierung von Alliin zu Dihydro-alliin.

Wie oben im vierten Abschnitt erwähnt wurde, bleibt die gegenüber manchen Agentien sehr reaktionsfähige Sulfoxydgruppe des Alliins gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff indifferent, während dieser die Allyldoppelbindung glatt absättigt.

<sup>1)</sup> Am 2. Januar 1947 zum Schweiz. Patent angemeldet.

*Raney-Nickel*, hergestellt aus 3 g Nickel-Aluminium-Legierung, wird in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol mit Wasserstoff gesättigt. Dazu gibt man 700 mg Alliin, das in 7 cm<sup>3</sup> Wasser und 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst ist, und hydriert bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, was beispielsweise 50 Minuten beanspruchte. Es wurden 95,6 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen, berechnet für 1 Mol 95,1 cm<sup>3</sup> bei 31°/744 mm. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das leicht bläulich gefärbte Filtrat im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft. Es hinterbleiben 580 mg leicht bläulich gefärbter Krystalle. Wird deren Lösung in 4 cm<sup>3</sup> Wasser von wenig ungelösten Flocken abfiltriert und mit heissem Aceton bis zur beginnenden Trübung versetzt, so scheiden sich beim Erkalten feine Nadeln aus. Nochmaliges Umkrystallisieren aus verdünntem Aceton liefert 250 mg Krystalle, die zwischen 164° und 168° unter Zersetzung schmelzen. Sie sind frei von Krystalllösungsmittel, wie die folgende Elementaranalyse zeigt.

3,110 mg Subst. gaben 4,569 mg CO<sub>2</sub> und 2,064 mg H<sub>2</sub>O

4,119 mg Subst. gaben bei 20°/748 mm 0,284 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NS (179,1) Ber. C 40,23 H 7,26 N 7,82%

Gef. „ 40,07 „ 7,41 „ 7,91%

$[\alpha]_D^{22} = +33,0^{\circ}$  (c = 1 in Wasser)

#### 4. Die Überführung von Alliin in *L*-(–)-S-Allyl-mercaptursäure mit Thioessigsäure.

Bei dieser Reaktionsfolge geht mit der Acetylierung der  $\alpha$ -Aminogruppe die Reduktion der Sulfoxydgruppe einher, die mit dem bei der Acetylierung freiwerdenden Schwefelwasserstoff reagiert und elementaren Schwefel in Freiheit setzt.

2 g Alliin werden mit 5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 cm<sup>3</sup> Thioessigsäure übergossen. Bei öfterem Umschwenken geht die Substanz innerhalb 2 Stunden in Lösung. Nach 3 weiteren Stunden beginnt die Krystallisation des Schwefels, die nach 20 Stunden vollständig ist.

Das Filtrat wird im Vakuum möglichst weit eingedampft und der krystallisierte Rückstand zum völligen Vertreiben des Eisessigs und überschüssiger Thioessigsäure wiederholt in Benzol aufgenommen und wieder eingedampft. Nun wird der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> heissem Chloroform gelöst und die durch Filtration geklärte Lösung auf 10 cm<sup>3</sup> eingedampft. Zusatz von Petroläther bis zur eben beginnenden Trübung leitet die Krystallisation ein, die beim Erkalten zur Bildung derber rautenförmiger Krystalle führt. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther schmelzen die Krystalle zwischen 120° und 122°. Ausbeute aus der ersten Fraktion 1,45 g. Aus der Mutterlauge können noch 550 mg Krystalle von derselben Reinheit gewonnen werden. Auch das *L*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein krystallisiert ohne Krystalllösungsmittel, wie die folgende Elementaranalyse ergibt.

3,800 mg Subst. gaben 6,59 mg CO<sub>2</sub> und 2,17 mg H<sub>2</sub>O

2,812 mg Subst. gaben bei 14°/722 mm 0,172 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

3,329 mg Subst. verbrauchten 1,628 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NS (203,1) Ber. C 47,31 H 6,39 N 6,89 S 15,75%

Gef. „ 47,33 „ 6,39 „ 6,91 „ 15,68%

Molekulargewichtsbestimmung: 0,964; 1,865 mg Subst. in 11,187; 20,406 mg Kampher gaben eine Depression von 15,5° und 14,9°.

Molgew. Ber. 203,1 Gef. 190 und 210

Optische Drehung:  $[\alpha]_D^{21} = -34,0^{\circ}$  (c = 1 in Methanol)

#### 5. Die alkalische Hydrolyse von *L*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein.

Die alkalische Verseifung von *L*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein (N-Acetyl-desoxo-alliin) führt nicht einfach zum acetylfreien Desoxo-alliin; die Molekel zerfällt dabei und liefert 4 Spaltprodukte: Ammoniak, Essigsäure, Brenztraubensäure und Allylmercaptan, welches letzteres sich durch seinen typischen, unangenehmen Geruch verrät.

Nachweis von Ammoniak: 1 g *l*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein wird mit 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge zum Sieden erhitzt und dabei allmählich 30 cm<sup>3</sup> der Flüssigkeit in eine mit 100 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure beschickte Vorlage destilliert. Dann wird in Gegenwart von Methylorange als Indikator mit 0,1-n. Natronlauge zurücktitriert. Es wurden 56,5 cm<sup>3</sup> Lauge verbraucht.

NH<sub>3</sub> Ber. 97 mg Gef. 73,9 mg

Qualitativ wird Ammoniak in der titrierten Lösung durch die Bildung des charakteristischen platin-chlorwasserstoffsäuren Salzes nachgewiesen.

Nachweis von Essigsäure: Das vom Ammoniak durch Destillation weitgehend befreite alkalische Hydrolysat wird mit Phosphorsäure angesäuert und ohne Vakuum soweit wie möglich abdestilliert. Das sauer reagierende Destillat wird mit 0,1-n. Natronlauge neutralisiert und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zugabe von einigen Tropfen einer 10-proz. Silbernitratlösung und etwas Methanol wird eine reichliche Abscheidung von Silberacetat erhalten.

Nachweis von Brenztraubensäure: 500 mg *l*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein werden mit 3 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, wobei Ammoniak entweicht. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure trübt sich die Lösung, und es tritt der charakteristische Geruch von Allylmercaptan auf. Zu dieser Lösung gibt man nun 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure, die zuvor mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin gesättigt worden war. Ein voluminöser Niederschlag, der alsbald in feinen gelben Nadeln krystallisiert, fällt augenblicklich aus. Die Krystalle (75 mg) werden nach 24 Stunden abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure gut gewaschen; sie liefern aus Alkohol umkrystallisiert feine, gelbe Blättchen, die wie ein aus Brenztraubensäure und 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin hergestelltes Vergleichspräparat von Brenztraubensäure-2,4-dinitrophenyl-hydrazon zwischen 211° und 213° unter Zersetzung schmelzen und mit diesem keine Schmelzpunktsdepression geben.

3,084 mg Subst. gaben 4,564 mg CO<sub>2</sub> und 0,810 mg H<sub>2</sub>O

1,574 mg Subst. gaben bei 21°/738 mm 0,284 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> (268,1) Ber. C 40,30 H 2,98 N 20,89%

Gef. „ 40,36 „ 2,94 „ 20,34%

Nachweis von Propylmercaptan: Der eben beschriebene Spaltungsvorgang wurde bei der alkalischen Hydrolyse der entsprechenden Dihydroverbindung bestätigt. 500 mg des nur amorph erhaltenen *l*-(–)-S-Propyl-N-acetyl-cysteins werden mit 5 cm<sup>3</sup> 15-proz. Natronlauge 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Ansäuern der auf 1° abgekühlten Lösung mit verdünnter Salzsäure trübt sie sich, und ein unangenehmer Geruch tritt auf. Versetzt man diese Lösung mit 6 cm<sup>3</sup> einer 15-proz. Lösung von Quecksilberchlorid in Methanol, so entsteht eine krystalline Ausscheidung, die man nach 24 Stunden abfiltriert. Die Substanz (200 mg) wird aus 100 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol umkrystallisiert und erscheint nun in feinen, schillernden Blättchen, die sich zwischen 180° und 183° zersetzen. Sie unterscheiden sich von einer aus Propylmercaptan hergestellten Doppelverbindung in keiner Weise.

## 6. Saure Hydrolyse von *l*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein.

Während die alkalische Hydrolyse zum Zerfall der Acetylverbindung führt, gestattet die Behandlung mit Säure die N-Acetylgruppe zu spalten, ohne den übrigen Molekelverband zu lösen.

1 g *l*-(–)-S-Allyl-N-acetyl-cystein vom Schmelzpunkt 120–122° wird mit 10 cm<sup>3</sup> 20-proz. Salzsäure 4 Stunden gekocht und die nur leicht braun gefärbte Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den braunen, krystallinen Rückstand löst man in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und entfernt die Chlorionen mit Silbercarbonat. Das ausgeschiedene Silberchlorid wird abfiltriert und mit heissem Wasser nachgewaschen. Überschüssiges Silber entfernt man durch Einleiten von Schwefelwasserstoff, Erwärmen auf 70° und Abfiltrieren des Silbersulfids. Das Filtrat wird mit etwas Norit-Kohle entfärbt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den krystallinen Rückstand krystallisiert man aus wenig 50-proz.



Alkohol und erhält dabei glänzende, sich fettig anfassende Blättchen, die zwischen 218° und 219° unter Zersetzung schmelzen.

$$[\alpha]_D^{20} = -15,5^{\circ} \quad (c = 2 \text{ in Wasser})$$

Das Präparat hat sich mit synthetisch hergestelltem *l*-(–)-S-Allyl-cystein auf Grund des Schmelzpunkts, des Mischschmelzpunkts und der optischen Drehung als identisch erwiesen.

#### 7. Reduktion von Alliin mit Natrium-meta-bisulfit zu Desoxo-alliin [*l*-(–)-S-Allyl-cystein].

Einfacher als über die Acetylverbindung gelangt man zu Desoxo-alliin durch Reduktion des Naturstoffes mit Natrium-meta-bisulfit. Die Reaktion, die unter Aufhebung der optischen Aktivität des Schwefelatoms erfolgt, kann im Polarisationsapparat verfolgt werden.

500 mg Alliin und 1 g Natrium-meta-bisulfit werden in 5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und im Polarisationsrohr bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die anfängliche Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +75,0^{\circ}$  sinkt allmählich und erreicht nach 330 Stunden ihren tiefsten Wert von  $[\alpha]_D^{20} = +6,0^{\circ}$ . Beim Öffnen des Rohres krystallisiert ein Teil des Reaktionsproduktes in feinen, glänzenden Blättchen, die noch zweimal aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert werden, dabei ihren fettigen Aspekt beibehalten und zwischen 219° und 220° unter Zersetzung schmelzen.  $[\alpha]_D^{20} = -16,0^{\circ}$  (in Wasser). Die Krystalle geben mit synthetisch hergestelltem *l*-(–)-S-Allyl-cystein keine Schmelzpunktsdepression und zeigen dieselbe optische Drehung wie dieses.

Die Hauptmenge des Desoxo-alliins befindet sich indessen in den Mutterlaugen, die vereinigt, mit konzentrierter Salzsäure bis zu kongosaurer Reaktion versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft werden. Der noch feuchte, krystalline Rückstand wird zweimal mit je 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol digeriert, vom ungelösten Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nun löst man den Rückstand in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und stellt ihn in der Siedehitze mit konzentriertem Ammoniak auf p<sub>H</sub> 4–5 ein. Nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> Alkohol fallen beim Erkalten und 12-stündigem Stehen bei 0° feine, glänzende Blättchen (190 mg) aus, die zwischen 219° und 220° unter Zersetzung schmelzen. Die beiden Aufarbeitungen liefern zusammen aus 500 mg Alliin 230 mg Desoxo-alliin.

#### 8. Synthese von *l*-(–)-S-Allyl-cystein (Desoxo-alliin).

Der dritte Weg, der zum *l*-(–)-S-Allyl-cystein führt und für dessen Konstitution beweisend ist, besteht in der direkten Verknüpfung des *l*-(–)-Cysteins mit dem Allylrest.

2,4 g *l*-(–)-Cystein-chlorhydrat werden in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und langsam mit 8 g Quecksilberchlorid in 180 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, wobei ein körniger, krystalliner Niederschlag ausfällt. Nach einer Stunde wird derselbe abgentscht und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Das getrocknete Quecksilberchloriddoppelsalz von *l*-(–)-Cystein wird mit 50 cm<sup>3</sup> Alkohol übergossen, mit 30 g Allylbromid versetzt und im Wasserbad bei 60° unter häufigem Umschwenken stehen gelassen. Nach etwa 30 Minuten ist alle Substanz gelöst. Die klare, gelbe Lösung wird nun in 150 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen und durch mehrmaliges Ausäthern vom überschüssigen Allylbromid befreit. Um den Alkohol zu vertreiben, wird die wässrig-alkoholische Lösung im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingedampft. Dann werden 50 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt, auf 70° erwärmt und während 20 Minuten Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nun wird die Lösung aufgeköcht, durch ein kleines, mit ein wenig Kohle gedichtetes Filterchen filtriert, im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingedampft und mit verdünntem Ammoniak gegen Lakmus genau neutralisiert. Man dampft die neutrale Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und versetzt mit der 20-fachen Menge absoluten Alkohols. Nach kurzer Zeit beginnen glänzende Blättchen auszukrystallisieren, von denen man nach 24 Stunden abfiltriert. Die Substanz wird aus 6 cm<sup>3</sup> 50-proz. Alkohol umkrystallisiert und liefert

670 mg feine, glänzende, sich fettig anfassende Blättchen, die zwischen 218° und 219° unter Zersetzung schmelzen.

3,210 mg Subst. gaben 5,241 mg CO<sub>2</sub> und 2,058 mg H<sub>2</sub>O

4,712 mg Subst. gaben bei 20°/746 mm 0,353 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NS (161,1) Ber. C 44,74 H 6,83 N 8,69%

Gef. „ 44,53 „ 7,17 „ 8,57%

$[\alpha]_D^{21} = -16,0^{\circ}$  (c = 1 in Wasser)

Die Krystalle zeigen dieselbe optische Drehung wie Desoxo-alliin, das durch Reduktion von Alliin mit Natrium-meta-bisulfit erhalten wird und geben mit jenem keine Schmelzpunktsdepression.

#### 9. Acetylieren von *l*(-)-S-Allyl-cystein zu *l*(-)-S-Allyl-N-acetyl-cystein [*l*(-)-S-Allyl-mercaptursäure].

Die Acetylierung von *l*(-)-S-Allyl-cystein konnte sowohl mit Thioessigsäure wie auch mit Essigsäureanhydrid durchgeführt werden. In beiden Fällen wird ein *l*(-)-S-Allyl-N-acetyl-cystein-Präparat erhalten, das mit dem aus Alliin gewonnenen übereinstimmt.

Mit Thioessigsäure: 0,20 g *l*(-)-S-Allyl-cystein in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2 cm<sup>3</sup> Thioessigsäure bleiben 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der krystalline Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und von wenig ungelösten Flocken abfiltriert. Das Filtrat dampft man im Vakuum wiederum auf ein kleines Volumen ein und nimmt den sirupösen Rückstand in 10 cm<sup>3</sup> Äther auf. Nach dem Klären durch Filtration wird mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf bald derbe, rautenförmige Krystalle (180 mg) erscheinen. Sie schmelzen zwischen 120° und 122° und zeigen eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{21} = -34,0^{\circ}$  (c = 1 in Methanol). *l*(-)-S-Allyl-N-acetyl-cystein gibt mit der aus Alliin erhaltenen Säure C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NS keine Schmelzpunktsdepression.

Mit Essigsäureanhydrid: 0,70 g *l*(-)-S-Allyl-cystein werden in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 3 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge bei 0° gelöst und bei dieser Temperatur 5mal mit Portionen von je 0,2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 2 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt, wobei man vor jeder neuen Zugabe von Essigsäureanhydrid und Lauge 2 Minuten kräftig schüttelt. Dann lässt man noch 5 Minuten bei Zimmertemperatur stehen, säuert mit 13 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure an und dampft im Vakuum ein. Der krystalline Rückstand wird mit 20 cm<sup>3</sup> Äthanol digeriert. Die vom ungelösten Natriumsulfat abfiltrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft, in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform aufgenommen, von ungelösten Anteilen abfiltriert und auf 5 cm<sup>3</sup> eingedampft. Beim Versetzen mit Petroläther bis zur eben beginnenden Trübung fallen derbe, rautenförmige Krystalle aus, die zwischen 120° und 122° schmelzen und eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{21} = -34,0^{\circ}$  (c = 1 in Methanol) aufweisen.

#### 10. Derivate des Alliins.

Zur Charakterisierung des Alliins wurden die folgenden Derivate, bei denen die Aminogruppe des Cysteinrestes in Reaktion tritt, hergestellt.

a) N-Acetyl-alliin: 2,5 g Alliin werden in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 8 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge gelöst. Dann kühlt man in Eiswasser auf 0° ab, fügt portionenweise alle 2 Minuten 8mal je 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge zu und schüttelt nach jeder Zugabe kräftig durch. Man lässt nun 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen, säuert hierauf die Lösung mit 48 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure an und dampft im Vakuum ein. Der noch feuchte, krystalline Rückstand wird 2mal mit je 50 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol digeriert. Die vom ungelösten Natriumsulfat abfiltrierte alkoholische Lösung hinterlässt beim Eindampfen im Vakuum einen farblosen Sirup, der sich weder krystallisieren noch destillieren lässt, doch liefert die entstandene N-acetylierte Carbonsäure ein gut krystallisierendes Brucinsalz.

b) Brucinsalz von N-Acetyl-alliin: 1 g des farblosen Sirups von N-Acetyl-alliin wird in 5 cm<sup>3</sup> Wasser warm aufgenommen und dann solange mit Brucin in kleinen Portionen versetzt, bis die Lösung auf Lakmus nur noch schwach sauer reagiert. Nach 24-stündigem Stehen bei 0° filtriert man von den ausgeschiedenen Krystallen ab (1,2 g). Diese werden aus 8 cm<sup>3</sup> Methanol umkrystallisiert und erscheinen als derbe, einseitig zugespitzte Krystalle, die sich zwischen 188° und 198° zersetzen. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Wasser werden 820 mg Krystalle von demselben Zersetzungspunkt erhalten.

3,199 mg Subst. gaben 7,095 mg CO<sub>2</sub> und 1,742 mg H<sub>2</sub>O

4,814 mg Subst. gaben bei 21°/743 mm 0,265 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>S (613,3) Ber. C 60,68 H 6,36 N 6,84%

Gef. „ 60,49 „ 6,09 „ 6,26%

$[\alpha]_D^{21} = -29,0^\circ$  (c = 1 in Wasser)

c) N-Benzoyl-alliin: Eine Lösung von 1,85 g Alliin und 0,84 g Natriumhydrogencarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Wasser wird auf 3° abgekühlt und mit 7 Portionen von je 0,5 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid und 0,37 g Natriumhydrogencarbonat versetzt, wobei in den Intervallen 5 Minuten lang kräftig geschüttelt wird. Nach dem Klären durch Filtration wird mit konzentrierter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Der dabei erzeugte, voluminöse, krystalline Niederschlag wird mit Eiswasser gut gewaschen und dann über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Die fein gepulverte Substanz digeriert man 2mal mit je 30 cm<sup>3</sup> Äther, um die vorhandene Benzoesäure zu entfernen. Beim Umkrystallisieren des in Äther unlöslichen Anteils aus 30 cm<sup>3</sup> heissem Wasser erscheint das reine N-Benzoyl-alliin in viereckigen Blättchen, die zwischen 152° und 153,5° unter Zersetzung schmelzen.

3,190 mg Subst. gaben 6,540 mg CO<sub>2</sub> und 1,479 mg H<sub>2</sub>O

5,798 mg Subst. gaben bei 20°/745 mm 0,255 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>NS (281,2) Ber. C 55,52 H 5,33 N 4,98%

Gef. „ 55,91 „ 5,19 „ 5,02%

$[\alpha]_D^{20} = -6,0^\circ$  (c = 1 in Methanol)

d) N-p-Nitrobenzoyl-alliin: Zu einer Lösung von 1,86 g Alliin und 0,84 g Natriumhydrogencarbonat in 15 cm<sup>3</sup> Wasser gibt man 5 cm<sup>3</sup> Benzol und 4mal, in Abständen von 15 Minuten, je 0,40 g Natriumhydrogencarbonat und 0,90 g p-Nitrobenzoylchlorid; in den Zeitintervallen wird kräftig geschüttelt. Das Benzol wird nun in Äther aufgenommen und die durch Filtration geklärte wässrige Lösung mit konzentrierter Salzsäure bis zu kongosaurer Reaktion angesäuert. Der dabei ausfallende, voluminöse krystalline Niederschlag wird mit Eiswasser gut gewaschen und getrocknet (2,2 g). Fein pulverisiert wird er 2mal mit je 30 cm<sup>3</sup> Äther digeriert und erscheint, aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert, in langen Prismen, die zwischen 180° und 182° unter Zersetzung schmelzen.

3,255 mg Subst. gaben 5,755 mg CO<sub>2</sub> und 1,285 mg H<sub>2</sub>O

3,805 mg Subst. gaben bei 20°/746 mm 0,292 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S (326,2) Ber. C 47,86 H 4,29 N 8,58%

Gef. „ 48,22 „ 4,42 „ 8,76%

$[\alpha]_D^{20} = -9,0^\circ$  (c = 1 in 0,1-n. Natronlauge)

e) Methyl ester von N-p-Nitrobenzoyl-alliin: 120 mg N-p-Nitrobenzoyl-alliin werden in 3 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Der nach dem Eindampfen im Vakuum hinterbleibende krystalline Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und bis zur eben beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Die nun sich ausscheidenden, feinen Nadeln schmelzen bei 140—143°.

3,252 mg Subst. gaben 5,875 mg CO<sub>2</sub> und 1,422 mg H<sub>2</sub>O

3,920 mg Subst. gaben bei 20°/749 mm 0,297 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S (340,2) Ber. C 49,49 H 4,71 N 8,24%

Gef. „ 49,27 „ 4,89 „ 8,70%

f) Die Umsetzung von Alliin mit Phenyl-isocyanat zum Anilino-formyl-alliin: Der Nachweis der primären Aminogruppe des Alliins konnte eindeutig durch den Umsatz mit Phenyl-isocyanat nach der Methode von *Paal*<sup>1)</sup> erbracht werden, wobei sich in guter Ausbeute Anilino-formyl-alliin bildete. Auch diese Verbindung reagiert wie die anderen N-Derivate von Alliin sauer und kann deshalb mit verdünnter Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert werden.

1,1 g Alliin werden in 8 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und nach Zugabe von 0,44 cm<sup>3</sup> Phenyl-isocyanat 15 Minuten kräftig geschüttelt. Die durch Filtration von Flocken geklärte Lösung wird mit verdünnter Salzsäure vorsichtig bis zu kongosaurer Reaktion angesäuert. Der dabei allmählich ausfallende, weisse, körnig krystalline Niederschlag wird nach einer Stunde abgenutscht, dann in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, die filtrierte Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und mit 15 cm<sup>3</sup> siedend heissem Wasser aufgenommen. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Erkalten und 12-stündigem Stehen bei 3° derbe Prismen aus, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus heissem Wasser 1,45 g Krystalle liefern, die zwischen 141° und 143° unter Zersetzung schmelzen.

3,113 mg Subst. gaben 6,068 mg CO<sub>2</sub> und 1,536 mg H<sub>2</sub>O

3,403 mg Subst. gaben bei 20°/741 mm 0,282 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S (296,2) Ber. C 52,70 H 5,40 N 9,46%

Gef. „ 53,16 „ 5,52 „ 9,41%

$[\alpha]_D^{21} = +76,0^\circ$  (c = 1 in Methanol)

Je 100 mg Substanz werden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 0,1-n. Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert. Es werden 3,4 und 3,5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natronlauge verbraucht.

Molgew. Ber. 296,2 Gef. 294 und 286

g) Alkalische Hydrolyse von Anilino-formyl-alliin: Anilino-formyl-alliin ist gegenüber Alkalien recht unbeständig. Als Spaltstücke konnten nach der Einwirkung von Alkali Carbanilsäureamid und Brenztraubensäure identifiziert werden. 400 mg Anilino-formyl-alliin werden bei Zimmertemperatur in 4 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge gelöst. Schon nach etwa 15 Minuten trübt sich die Lösung und scheidet allmählich neben öligen Tröpfchen, die einen widerlichen Geruch haben, lange Prismen aus. Nach 8 Stunden kann man von 190 mg Krystallen abfiltrieren, die aus heissem Wasser umkrystallisiert zwischen 144° und 146° schmelzen. Mit Carbanilsäureamid (Phenylharnstoff) vom Schmelzpunkt 146° geben die Krystalle keine Schmelzpunktsdepression.

3,120 mg Subst. gaben 7,060 mg CO<sub>2</sub> und 1,605 mg H<sub>2</sub>O

112 mg Subst. verbrauchten 16,23 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Schwefelsäure (*Kjeldahl*)

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ON<sub>2</sub> (136,1) Ber. C 61,77 H 5,88 N 20,59%

Gef. „ 61,72 „ 5,76 „ 20,26%

Das Filtrat von Carbanilsäureamid wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei ein unangenehmer Geruch auftritt, und hierauf mit 10 cm<sup>3</sup> verdünnter Salzsäure, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gesättigt ist, versetzt. Ein dabei ausfallender, gelber krystalliner Niederschlag wird aus Alkohol umkrystallisiert und erscheint in Form von feinen, gelben Blättchen, die zwischen 211° und 213° unter Zersetzung schmelzen. Mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure, das denselben Schmelzpunkt aufweist, geben sie keine Schmelzpunktsdepression.

h) Hydrierung von Anilino-formyl-alliin zum Anilino-formyl-dihydro-alliin: 100 mg *Raney*-Nickel werden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol mit Wasserstoff gesättigt, dann mit 300 mg Anilino-formyl-alliin in 10 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und bei Zimmertemperatur geschüttelt bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird; es werden dabei 23,25 cm<sup>3</sup> Wasserstoff verbraucht. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft, wobei ein krystalliner Rückstand hinterbleibt. Er wird in 10 cm<sup>3</sup> heissem Wasser gelöst und erscheint beim Erkalten in kurzen, derben Prismen. Nach nochmaligem Um-

<sup>1)</sup> *C. Paal*, B. **27**, 974 (1894).

krystallisieren aus heissem Wasser schmilzt die Substanz zwischen 157° und 158,5° unter Zersetzung.

3,181 mg Subst. gaben 6,135 mg CO<sub>2</sub> und 1,728 mg H<sub>2</sub>O  
 3,533 mg Subst. gaben bei 20°/747 mm 0,294 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>  
 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S (298,2) Ber. C 52,36 H 6,04 N 9,40%  
 Gef. „ 52,60 „ 6,08 „ 9,56%

$$[\alpha]_D^{21} = +44,0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in Methanol})$$

i) Umsetzung von Dihydro-alliin mit Phenyl-isocyanat: Das vorstehend beschriebene Anilino-formyl-dihydro-alliin kann aus Alliin auch in umgekehrter Reihenfolge der Reaktionen dargestellt werden, indem man Alliin hydriert und auf das rohe Dihydroderivat Phenyl-isocyanat einwirken lässt. 200 mg *Raney*-Nickel werden in 5 cm<sup>3</sup> 60-proz. Methanol mit Wasserstoff gesättigt und hierauf mit 300 mg Alliin in 10 cm<sup>3</sup> 60-proz. Methanol versetzt. Man hydriert bei Zimmertemperatur bis zur Sättigung, wobei 0,91 Mol Wasserstoff verbraucht werden. Dann wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der grünlich gefärbte krystalline Rückstand ohne weitere Reinigung in 2 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Nach der Zugabe von 0,7 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 0,15 cm<sup>3</sup> Phenyl-isocyanat wird so lange geschüttelt, bis der Geruch nach Phenyl-isocyanat verschwunden ist. Die durch Filtration geklärte Lösung wird nun mit 2-n. Salzsäure vorsichtig angesäuert, wobei ein körnig krystalliner Niederschlag ausfällt. Er wird in möglichst wenig Methanol aufgenommen und mit 5 cm<sup>3</sup> heissem Wasser versetzt. Beim Erkalten fallen kleine, dünne Prismen aus, die zwischen 157° und 158,5° unter Zersetzung schmelzen.

$$[\alpha]_D^{21} = +44,0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in Methanol})$$

## 11. Versuche zur Synthese von Alliin.

a) Modellversuch: Oxydation von Diallylsulfid zu Diallylsulfoxyd: 2,28 g frisch destilliertes Diallylsulfid werden in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und unter Kühlung vorsichtig mit 1,4 cm<sup>3</sup> 30-proz. Hydrogenperoxyd versetzt; die Temperatur darf 20° nicht übersteigen. Dann lässt man noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und destilliert den Eisessig im Vakuum ab. Bei der Destillation des Rückstandes im Vakuum von 12 mm geht die Hauptmenge zwischen 112° und 115° über. Das so gewonnene Diallylsulfoxyd (1,3 g) bildet ein farbloses Öl, das sich mit Wasser in jedem Verhältnis mischt.

239 mg; 223 mg Substanz gaben 425 mg; 403 mg BaSO<sub>4</sub>  
 C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>OS (130,1) Ber. S 24,61%  
 Gef. „ 24,40; 24,81%

b) Oxydation von *l*-(–)-S-Allyl-cystein zu *l*-(–)-S-Allyl-cystein-sulfoxyd: 500 mg *l*-(–)-S-Allyl-cystein (Desoxo-alliin) werden in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Ungeachtet der Beobachtung, dass beim Abkühlen auf 10° sich ein Teil des Desoxo-alliins in feinen Nadeln wieder ausscheidet, versetzt man mit 0,3 cm<sup>3</sup> 36-proz. Hydrogenperoxyd und lässt eine Stunde bei 10° und darauf 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen; schon nach 2 Stunden ist alle Substanz in Lösung gegangen. Nach dem Eindampfen im Vakuum löst man den krystallinen Rückstand in wenig Wasser und versetzt diese Lösung mit so viel heissem Aceton, bis eine Trübung entsteht. Beim Erkalten scheiden sich feine Nadeln aus, die zwischen 146° und 148° unter Zersetzung und Aufschäumen schmelzen. Das synthetische Präparat krystallisiert wie das natürliche Alliin mit ½ Mol Krystallwasser, ein Argument für deren gleiche Konstitution, da die bisher bekannt gewordenen Derivate des Alliins ohne Krystallwasser krystallisieren.

3,265 mg Subst. gaben 4,576 mg CO<sub>2</sub> und 1,859 mg H<sub>2</sub>O  
 4,578 mg Subst. gaben bei 19°/746 mm 0,321 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>  
 C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>NS·1/2 H<sub>2</sub>O (186,1) Ber. C 38,73 H 6,42 N 7,52%  
 Gef. „ 38,23 „ 6,37 „ 7,80%

In der optischen Drehung weicht das synthetische Sulfoxyd vom Alliin stark ab; es dreht:

$$[\alpha]_D^{20} = -12,0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in Wasser})$$

## 12. Versuche zur Synthese von Dihydro-alliin.

Die Synthese, die zu dem am Schwefelatom racemischen Dihydro-alliin führt, sei im folgenden gezeigt:

a) *l*-(*-*)-S-Propyl-cystein aus *l*-(*-*)-Cystein und Propylbromid: Eine Lösung von 7,85 g *l*-(*-*)-Cystein-hydrochlorid in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 130 cm<sup>3</sup> Alkohol wird auf 25° abgekühlt und mit 10 cm<sup>3</sup> Propylbromid versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur säuert man mit konzentrierter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion an und dampft die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der noch feuchte krystalline Rückstand wird mit 100 und mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol digeriert. Nun dampft man die vereinigten alkoholischen Auszüge im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den krystallinen Rückstand in 120 cm<sup>3</sup> Wasser auf, entfärbt die Lösung in der Siedehitze mit 500 mg Norit-Kohle und stellt die noch heisse Lösung mit konzentriertem Ammoniak auf p<sub>H</sub> 4 bis 5 ein. Beim Erkalten krystallisiert das *l*-(*-*)-S-Propyl-cystein in grossen, glänzenden Blättchen aus. Die mit etwas Eiswasser gewaschenen und getrockneten Krystalle wiegen 3,7 g und schmelzen zwischen 230° und 233° unter Zersetzung. Aus der Mutterlauge können nach dem Einengen weitere 2 g Krystalle von demselben Reinheitsgrad gewonnen werden.

Zur Analyse wird eine Probe mehrmals aus heissem Wasser umkrystallisiert; die dabei erhaltene Substanz schmilzt zwischen 240° und 243° unter Zersetzung.

3,116 mg Subst. gaben 5,023 mg CO<sub>2</sub> und 2,222 mg H<sub>2</sub>O

4,385 mg Subst. gaben bei 20°/746 mm 0,331 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS (163,1) Ber. C 44,18 H 7,97 N 8,58%

Gef. „ 44,23 „ 7,98 „ 8,61%

$$[\alpha]_D^{21} = -27,0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in Wasser})$$

b) Oxydation von *l*-(*-*)-S-Propyl-cystein zu *l*-(*-*)-S-Propyl-cystein-sulfoxyd: 500 mg *l*-(*-*)-S-Propyl-cystein werden feingepulvert in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig von 10° suspendiert und in 2 Portionen unter Umschwenken mit im ganzen 0,32 cm<sup>3</sup> 36-proz. Hydrogenperoxyd versetzt, worauf die Substanz allmählich in Lösung geht. Nach 6-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur dampft man im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den krystallinen Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> Wasser auf und versetzt unter Erwärmen mit so viel Aceton, bis eine leichte Trübung entsteht. Beim Erkalten scheiden sich feine Nadeln aus, die zwischen 150° und 153° unter Zersetzung schmelzen. Einen kaum erhöhten Schmelzpunkt zeigt die aus 70-proz. Aceton umkrystallisierte Substanz, die ohne Krystallwasser krystallisiert.

3,158 mg Subst. gaben 4,674 mg CO<sub>2</sub> und 2,104 mg H<sub>2</sub>O

4,957 mg Subst. gaben bei 20°/742 mm 0,333 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NS (179,1) Ber. C 40,24 H 7,26 N 7,81%

Gef. „ 40,37 „ 7,45 „ 7,64%

Das Präparat zeigt dieselbe optische Drehung wie das ungesättigte synthetische Produkt (s. Abschnitt 11 b).

$$[\alpha]_D^{20} = -12,0^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in Wasser})$$

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium  
„SANDOZ“, Basel.