

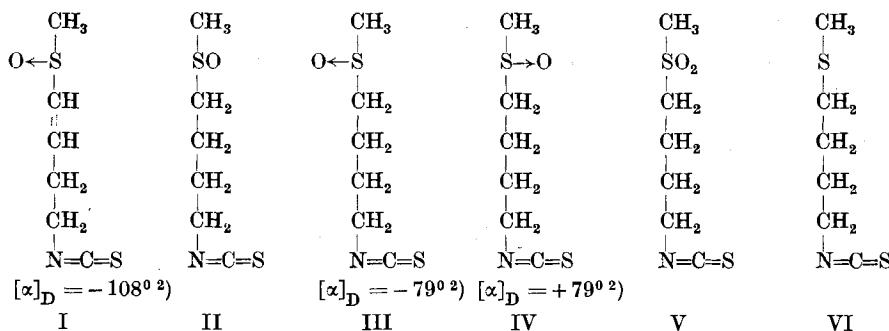
200. Synthese der racemischen und der optisch aktiven Formen des Sulforaphans

von H. Schmid und P. Karrer.

(22. VII. 48.)

Kürzlich berichteten wir über die Isolierung und Konstitutions-
ermittlung des Sulforaphens (I), eines linksdrehenden Senföles aus
den Samen von *Raphanus sativus*. Die vorliegende Abhandlung
betrifft die Synthese seines Dihydroderivates, des *l*-Sulforaphans (III),
sowie dessen Antipoden (IV) und des *d,l*-Sulforaphans (II).

Sulforaphan weist nicht nur nahe Verwandtschaft zum Sul-
foraphen auf, sondern auch zum Erysolin (V). Dieses Sulfonenföl
ist vor längerer Zeit von *W. Schneider* und *H. Kaufmann*¹⁾ aus den
Samen von *Erysimum perowskianum* isoliert worden. Es besteht
daher die Möglichkeit, dass auch Sulphoraphan in der Natur auftritt.
Im Zusammenhang mit dem Sulphoraphan erweckt auch dessen
sauerstofffreie Form, das 4-Methylsulfid-n-butylsenföl (VI) Interesse.



Die Synthese der erwähnten Senföle nahm ihren Anfang beim
 ω -Brombutyl-phtalimid (VII), welches wir aus Phtalimid, Kalium-
carbonat und überschüssigem 1,4-Dibrombutan hergestellt haben.
Bei der Einwirkung von Natriummethylmercaptid entstand daraus
in sehr guter Ausbeute das 4-Methylsulfid-n-butyl-phtalimid (VIII)
vom Smp. 57—58°. Die nachfolgende Spaltung zum 4-Methylsulfid-n-
butylamin (IX) liess sich nach dem Verfahren von *Ing* und *Manske*³⁾
mittels Hydrazin vollziehen. Die ölige Base, die wir als Pikrat und
Pikramat charakterisiert haben, ist schon früher von *W. Schneider*
und *H. Kaufmann*⁴⁾ auf einem anderen Weg gewonnen worden.

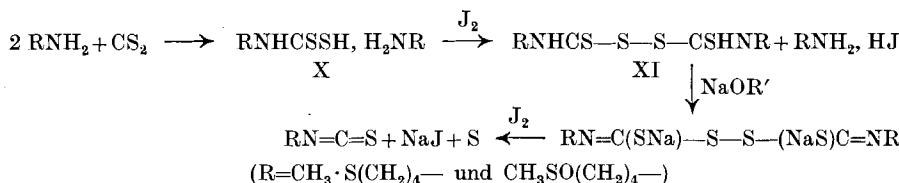
¹⁾ A. 392, 1 (1912).

²⁾ In Chloroform.

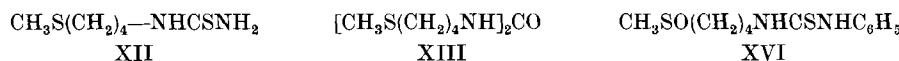
³⁾ Soc. 1926, 2348 (vgl. auch Soc. 1947, 1331, 1369).

⁴⁾ A. 392, 1 (1912).

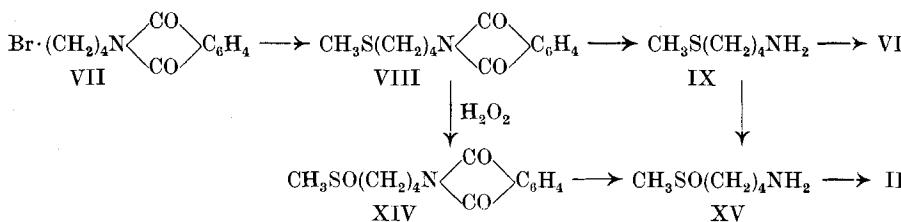
Zur Überführung des Sulfid-amins IX in das 4-Methylsulfid-n-butylsenföl (VI) leistete uns die von *J. v. Braun*¹⁾ ausgearbeitete Methode zur Synthese von Senfölen gute Dienste. Dabei wird das Amin zuerst mit Schwefelkohlenstoff in das Dithiocarbaminat X verwandelt und dieses ohne vorangehende Isolierung mit Jod zum entsprechenden Dithiuramdisulfid XI oxydiert. Durch nochmalige Einwirkung von Jod entsteht daraus schliesslich das Senföl. Alle Reaktionen lässt man unter guter Kühlung vor sich gehen. Obwohl hierbei nur die Hälfte des eingesetzten Amins in das Senföl verwandelt wird, bietet das Verfahren bei empfindlichen Verbindungen gegenüber der klassischen Senfölsynthese doch grosse Vorteile.



Das auf diese Weise in 80-proz. Ausbeute erhaltene 4-Methyl-sulfid-n-butyl-senföl (VI) ist ein farbloses Öl, das im Kugelrohr bei 130—140°/9 mm destilliert und einen intensiven Rettichgeruch besitzt. Mit alkoholischem Ammoniak bildete es ein bei 56° schmelzendes Thioureid XII und mit Silberoxyd das feste NN'-Di[4-methyl-sulfid-n-butyl]-ureid (XIII).



Das zur Synthese von II, III und IV benötigte 4-Methylsulfoxid-n-butylamin (XV) konnte aus VIII auf zwei Wegen gewonnen werden. Beim ersten wurde VIII mit der berechneten Menge H_2O_2 in Aceton oder Eisessig zu XIV oxydiert und letzteres mit Hydrazin gespalten. Rascher erhielt man das 4-Methylsulfoxid-n-butylamin (XV) durch Oxydation von 4-Methylsulfid-n-butylamin (IX) mit 1 Mol Perhydrol in Aceton. Die freie Base, ein farbloses, sehr hygroskopisches Öl, liess sich in kleinen Portionen im Hochvakuum destillieren. Zu ihrer Charakterisierung dienten das neutrale Oxalat, das Pikrat und Pikramat.

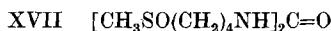


¹⁾ B. 35, 817 (1902); B. 45, 2188 (1912).

Das Sulfoxid-amin XV liess sich nach der *v. Braun*'schen Methode in das racem. Sulforaphan (II) überführen. Durch den Eintritt des Sauerstoffatoms unter Bildung der semipolaren Sulfoxidgruppe werden die Eigenschaften des Senföls stark beeinflusst: die Verbindung ist fast geruchlos, löst sich spielend in Wasser, dagegen nur mässig in Äther. Im Hochvakuum ist sie bei 130° destillierbar. Ihr gut krystallisiertes Thioanilid XVI schmilzt bei 126—127°.

Das racem. 4-Methylsulfoxid-n-butylamin (XV) liess sich über das saure Tartrat in die optischen Antipoden spalten, wobei jeweils die Paare (+)-Sulfoxidamin-D-Weinsäure und (-)-Sulfoxidamin-L-Weinsäure die am schwersten löslichen Salze darstellten. Sie besassen die Drehungen (in Wasser) $[\alpha]_D = + 77,5^\circ$ resp. $- 77,4^\circ$. Die daraus bei 0° mit Kaliumcarbonat und Chloroform in Freiheit gesetzten, optisch aktiven Sulfoxidbasen sind krystallisiert und liessen die Drehwerte $[\alpha]_D = + 125,5$ resp. $- 125^\circ$ (in Methanol) erkennen.

Aus der (-)-Base erhielten wir das (-)-Sulforaphan ($[\alpha]_D = - 79^\circ$ (Chloroform)) und daraus durch Einwirkung von Silberoxyd das linksdrehende, bei 127—128° schmelzende NN'-Di[4-methylsulfoxid-n-butyl]-ureid (XVII).



Dieser Stoff erwies sich in allen seinen Eigenschaften, namentlich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt und in der optischen Aktivität ($[\alpha]_D = - 112,8^\circ$ (Chloroform)) als identisch mit dem Harnstoffderivat, das wir früher aus dem natürlichen Sulforaphen durch Silberoxyd und nachfolgende katalytische Hydrierung gewonnen hatten.

Das linksdrehende Sulforaphen ist unseres Wissens das erste Naturprodukt, dessen optische Aktivität allein durch eine Sulfoxidgruppe bedingt wird. Es erscheint daher angebracht, die im Sulforaphen (I) ausgebildete Konfiguration der S → O-Gruppe als Bezugskonfiguration für andere optisch aktive Sulfoxide zu wählen und alle Sulfoxide, die konfigurativ mit dem linksdrehenden Sulforaphen übereinstimmen, als L-Sulfoxide zu bezeichnen. Ihre Antipoden sind D-Sulfoxide zu nennen. Das (-)-Sulforaphan (III) und das (-)-4-Methylsulfoxid-n-butylamin gehören, da sie über XVII mit dem Sulforaphen verbunden sind, zur L-Reihe. Die rechtsdrehende Sulfoxidbase besitzt D-Konfiguration. Das aus ihr bereitete Senföl IV hat die spezifische Drehung $[\alpha]_D = + 79^\circ$ (Chloroform) und liess sich in den Antipoden von XVII, mit gleichem Schmelzpunkt, aber entgegengesetzter Drehung, überführen. Das letzthin von uns aus Rettichsamen isolierte, linksdrehende 4-Methylsulfoxid-buten-(3)-yl-cyanid¹⁾ stammt aus dem gleichen nativen Senfölglycosid wie das Sulforaphen (I); es ist ihm daher auch die L-Konfiguration zuzuschreiben.

¹⁾ Helv. 31, 1087 (1948).

Experimenteller Teil.

N- ω -Brombutylphthalimid (VII).

Wir erhitzen eine Mischung von 120 g Phtalimid, 60 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 455 g frisch destilliertem 1,4-Dibrombutan unter Turbinieren 12 Stunden auf 190° (Innentemperatur). Anfangs entwich noch etwas Wasser, das man durch ein absteigendes Rohr entfernte. Nach beendeter Reaktion destillierten wir aus dem Reaktionskolben das überschüssige Dibrombutan im Vakuum bis 165—170° (Badtemperatur) ab (249 g). Den erkalteten Rückstand verrieben wir mit Wasser, saugten ab, lösten in möglichst wenig heissem Alkohol und liessen diese Lösung unter Turbinieren in viel kaltes Wasser eintropfen. Nach längerem Stehen wurde wieder abgesaugt und der noch etwas feuchte Krystallkuchen in Benzol aufgenommen. Nach dem Filtrieren durch eine kurze Noritsäule erhielt man schliesslich 188 g rohes N- ω -Brombutylphthalimid. Zur Reinigung lösten wir dieses in Schwefelkohlenstoff, filtrierten vom Unlöslichen und versetzten das eingegangte Filtrat mit tiefstendem Petroläther. Nach dem Stehen im Eisschrank schieden sich 169,5 g des Phtalimides vom Smp. 78—80° ab, 2,94 g liessen sich noch aus der eingegangten Mutterlauge gewinnen. Die Ausbeute, bezogen auf verbrauchtes Dibrombutan, betrug (bei zwei Versuchen) 61—65% der Theorie. Nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Smp. bei 80—81°. N- ω -Brombutylphthalimid ist schon früher von *S. Gabriel* und *Th. A. Maass*¹⁾ und *S. Gabriel*²⁾ über verschiedene Zwischenstufen aus ω -Phenoxybutylphthalimid hergestellt worden. Diese Autoren fanden für das reine Produkt den Smp. 80,5°.

N- ω -Methylsulfid-n-butylphthalimid (VIII).

Man löste 8,65 g Natrium in 173 cm³ absolutem Alkohol, versetzte in der Kälte mit 18,1 g Methylmercaptan und hierauf bei Zimmertemperatur unter mechanischem Rühren und unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit auf einmal mit 100 g ω -Brombutylphthalimid. Nach der Zugabe von 80 cm³ absolutem Alkohol wurde mehrere Stunden bei 20° gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht brachte man durch zweistündiges Sieden die Reaktion zu Ende. Von ausgeschiedenem Natriumbromid wurde heiss abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und beide Rückstände mit Wasser und Schwefelkohlenstoff-Äthergemisch behandelt. Nach dem Waschen mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung und der üblichen Aufarbeitung erhielten wir schliesslich aus der Äther-Petrolätherlösung 77,7 g N- ω -Methylsulfid-n-butylphthalimid vom Smp. 56—59° und aus der Mutterlauge noch 0,74 g. Die Gesamtausbeute lag bei drei Versuchen bei 82—92% der Theorie.

Zur Analyse hat man aus Alkohol und Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 120° (Badtemperatur) und 0,01 mm destilliert. Smp. 57—58°.

C ₁₃ H ₁₅ O ₂ NS	Ber. C 62,60	H 6,07	N 5,62%
(249,19)	Gef. „ 62,94	„ 5,86	„ 5,77%

N- ω -Methylsulfoxid-n-butylphthalimid (XIV).

a) Wir liessen eine Lösung von 3,00 g ω -Methylsulfidbutylphthalimid in 10 cm³ trockenem Aceton mit 1,25 cm³ einer Wasserstoffsuperoxydlösung, die 0,3485 g H₂O₂ im cm³ enthielt, gut verschlossen fünf Tage bei 20° stehen. Nach dem Versetzen mit absolutem Äther nutzten wir die ausgeschiedenen Krystalle ab (2,3 g vom Smp. 130—131°). Aus der Mutterlauge konnten noch 0,81 g vom gleichen Schmelzpunkt gewonnen werden. Das N- ω -Methylsulfoxid-n-butylphthalimid schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther und Alkohol konstant bei 132—133°.

C ₁₃ H ₁₅ O ₃ NS	Ber. C 58,83	H 5,70	N 5,28%
(265,19)	Gef. „ 58,60	„ 5,47	„ 5,10%

¹⁾ B. 32, 1266 (1899).

²⁾ B. 42, 1249 (1909).

b) Der gleiche Stoff vom Smp. 132–133° entstand auch bei der Oxydation in Eisessig in fast quantitativer Ausbeute (3,0 g Sulfid, 7,0 cm³ Eisessig und 1,25 cm³ Perhydrol gaben 3,17 g Sulfoxyd). Die energisch einsetzende Reaktion muss durch Kühlen an der Wasserleitung gemässigt werden.

4-Methylsulfid-n-butyl-amin-(1)¹ (IX).

Man erhielt 35 g ω -Methylsulfidbutylphtalimid in 85 cm³ Alkohol und 15,5 cm³ Wasser mit 15,5 g Hydrazinhydrat 1½ Stunden zum Sieden. Nach dem Stehen über Nacht hat man 500 cm³ Wasser zugesetzt, wobei klare Lösung eintrat. Nun wurde mit starker Salzsäure gerade auf kongosaure Reaktion eingestellt, das Reaktionsgemisch etwa 20 Minuten auf 50° erwärmt und nach dem Abkühlen das in fast quantitativer Menge abgeschiedene Phtalylhydrazid abgesaugt. Den Niederschlag hat man mit Wasser verrieben, abgenutscht und sorgfältig mit Wasser nachgewaschen. Das im Vakuum eingeengte Filtrat wurde hierauf mit Kalilauge und Kaliumchlorid übersättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die über fester Kalilauge getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen über einer Fraktionierkolonne das Sulfid-amin als farbloses Öl, das wir bei 31 mm aus einem *Vigreux*-Kolben destillierten. Sdp. des 4-Methylsulfid-n-butylamins-(1) 96–97°/31 mm. Die Ausbeute betrug 14,5 g, das sind 87% der Theorie.

Das Pikrat schmolz nach öfterem Umlösen aus Methanol-Wasser und Methanol-Äther bei 123–124,5°. Der von *W. Schneider* und *H. Kaufmann*¹) angegebene Smp. 116–118° ist zu tief.

$C_{11}H_{18}O_4N_4S$	Ber. C 37,91	H 4,63	N 16,10%
(348,22)	Gef. „ 38,01	„ 4,74	„ 15,78%

Das Pikrat fiel beim Versetzen der ätherischen Lösung der Base mit der Ätherlösung der berechneten Menge Pikraminsäure in rot gefärbten Krystallen aus. Smp. nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 150–151°.

$C_{11}H_{18}O_5N_4S$	Ber. C 41,48	H 5,70%
(318,24)	Gef. „ 41,47	„ 5,69%

4-Methylsulfid-n-butylsenföl (VI).

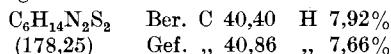
2,92 g 4-Methylsulfidbutylamin in 10 cm³ absolutem Alkohol wurden unter Eiskühlung mit 0,95 g trockenem Schwefelkohlenstoff versetzt. Man liess bis zum Eintritt fast neutraler Reaktion 2–3 Tage im Eisschrank stehen. Unter mechanischem Rühren, Ausschluss von Luftfeuchtigkeit und Kühlung mit Eis wurden 1,555 g Jod (0,5 Mol.) in 30 cm³ absolutem Alkohol zutropfen gelassen. Hierauf versetzten wir mit 19 cm³ einer 3%igen Natriumäthylatlösung (1,02 Mol.) und schliesslich tropfenweise nochmals mit 1,555 g Jod in 30 cm³ Alkohol. Nach vollständiger Entfärbung wurde von Schwefel und Natriumjodid abfiltriert und in eiskaltes Wasser, das 10 cm³ 2-n. Salzsäure enthielt, eingegossen. Man ätherte aus und wusch diesen Auszug der Reihe nach mit verd. Natriumthiosulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destillierten wir das Lösungsmittel über eine *Widmer*-Kolonne ab und destillierten das Senföl zweimal bei 130–140° (Badtemperatur) und 9 mm aus einem Kugelrohr; als Rückstand hinterblieb etwas Sulfoharnstoff. Die Ausbeute betrug 1,58 g, das sind 80% der Theorie. Das 4-Methylsulfid-n-butylsenföl stellt ein stark lichtbrechendes Öl mit einem intensiven Rettichgeruch dar.

$C_6H_{11}NS_2$	Ber. C 44,66	H 6,88	N 8,69%
(161,22)	Gef. „ 45,11	„ 6,80	„ 8,88%

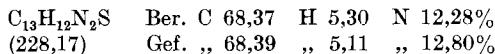
Thioureid XII: Eine Lösung von 510 mg des oben erhaltenen Sulfid-Senföles in 2 cm³ absolutem alkoholischem Ammoniak (125 mg NH₃ enthaltend) schmolz man in eine Ampulle ein und liess 5 Tage bei 37° stehen. Die eingeengte Lösung hat man hierauf

¹⁾ Dieses Amin ist schon früher von *W. Schneider* und *H. Kaufmann* (A. 392, 1 (1912)) auf einem anderen, weniger vorteilhaften Weg dargestellt worden.

mit Äther versetzt; nach längerem Stehen im Eisschrank krystallisierte das Thioureid aus. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 55—56°.

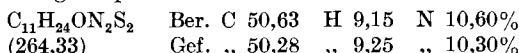


Das entsprechende Phenylthioureid konnte bisher nur als Öl erhalten werden. Als wir versuchten, das flüssige Phenylthioureid durch Hochvakuumdestillation zu reinigen, trat Zersetzung ein. Aus den Vorläufen liess sich dabei Diphenylthioharnstoff isolieren. (Smp. nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 153—154°.)



NN'-Di[4-methylsulfid-n-butyl]-ureid (XIII).

Man erwärmte eine turbinierte Lösung von 527 mg Sulfidensöl in 7,5 cm³ Dioxan und 2,5 cm³ Wasser 2 1/2 Stunden mit 1,77 g frisch bereitetem Silberoxyd auf 70°. Der Niederschlag wurde dann abfiltriert, gründlich mit heissem Wasser nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den krystallisierten Rückstand hat man aus einem Kugelrohr im Hochvakuum übergetrieben und aus Methanol-Äther und Essigester umgelöst. Ausbeute 360 mg. Smp. 86—87°.

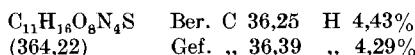


D,L-4-Methylsulfoxid-n-butylamin¹⁾ (XV).

a) Man löste 3,04 g 4-Methylsulfid-n-butylamin in 8 cm³ trockenem Aceton und fügte unter Eis-Kochsalzkühlung 2,55 cm³ 34,8-proz. Perhydrol zu. Zuerst liess man 1 Tag im Kühlschrank und dann bis zur Beendigung der Reaktion bei 20° stehen. Man dampfte im Vakuum ein, nahm in Chloroform auf und trocknete über entwässertem Kaliumcarbonat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum destillierten wir das 4-Methylsulfoxid-n-butylamin bei 0,01 mm und 115—120° (Luftbadtemperatur) aus dem Kugelrohr. Vor- und Nachlauf waren nur wenig vorhanden. Die Ausbeute betrug 3,18 g, das sind 92% der Theorie.

Bei grösseren Ansätzen darf das Sulfoxidamin nur in kleinen Portionen destilliert werden, da sonst merkbare Zersetzung eintritt. Die Base zieht aus der Luft CO₂ an und ist äusserst hygroskopisch, so dass nur Salze zur Analyse gelangten.

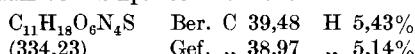
Das Pikrat schmolz nach öfterem Umlösen aus Alkohol bei 158—159°.



Das neutrale Oxalat krystallisierte aus Alkohol in seidenen Nadeln. Da dieses Salz sehr hygroskopisch ist, fanden wir nur einen unscharfen Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde es mehrere Stunden bei 100° und 0,01 mm über P₂O₅ getrocknet.



Das Pikramat krystallisierte aus Alkohol mit Krystallalkohol und besass den Smp. 174° (Zersetzung). Aus Methanol-Essigester fiel in schönen, rotgefärbten Krystallen das lösungsmittelfreie Salz vom Smp. 160—161° an.



b) Das 4-Methylsulfoxid-n-butylamin entstand auch bei der Spaltung des N-*ω*-Methylsulfoxid-n-butylphthalimids mittels Hydrazin. Aus 2,35 g Phthalimid, 1 g NH₂—NH₂, H₂O in 9 cm³ Alkohol nach 3/4 stündigem Kochen, der üblichen Aufarbeitung und Extraktion des stark eingegangten und alkalisierten Filtrates mit Chloroform-Äther, erhielt man 1,2 g Sulfoxidbase, die das bei 156—157° schmelzende Pikrat lieferte.

¹⁾ In offenbar nicht ganz reinem Zustand schon von W. Schneider und Mitarbeiter beschrieben (A. 392, 1 (1912)).

D,L-Sulforaphan (II).

Man fügte zur Lösung von 1,684 g 4-Methylsulfoxid-n-butylamin in 3 cm³ absolutem Alkohol 0,55 cm³ Schwefelkohlenstoff und liess gut verschlossen drei Tage im Eisschrank stehen. Nachher wurde bei 0° im Vakuum eingedampft und das ölige Dithiocarbaminat in wenigen cm³ absolutem Methanol unter Rühren und Eis-Kochsalzkühlung tropfenweise mit 0,791 g Jod in 7 cm³ Methanol versetzt. Nachdem alles Jod verbraucht worden war, fügte man 10 cm³ 3-proz. Natriummethylatlösung zu und darauf nochmals, wieder unter guter Kühlung, die gleiche Menge Jod in 7 cm³ Methanol. Nach beendeter Reaktion gab man 6,3 ccm 1-n. Salzsäure hinzu, filtrierte und dampfte das Filtrat bei 10° (Badtemperatur) im Vakuum weitgehend ein. Nach dem Eintragen von etwas Natriumthiosulfat wurde mit Chloroform-Äther = 1 : 4 erschöpfend extrahiert. Den eingedampften Extrakt haben wir im Hochvakuum bei 0,02 mm destilliert, wobei zwischen 140–160° 0,81 g bereits recht reines D,L-Sulforaphan überdestillierten. Es hinterblieb etwas harziger Rückstand. Zur Reinigung löste man das Senföl in Wasser und filtrierte durch eine kurze Noritsäule. Das nunmehr völlig klare und farblose Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das D,L-Sulforaphan durch zweimalige Destillation bei 0,01 mm und 125–135° (Luftbadtemperatur) als farbloses Öl erhalten. Ausbeute 0,64 g (58% der Theorie).

C ₆ H ₁₁ ONS ₂	Ber. C 40,63	H 6,26	N 7,91%
(277,21)	Gef. , , 40,76	, , 6,15	, , 8,04%

Phenylthioureid des D,L-Sulforaphans.

134,9 mg D,L-Sulforaphan, 83,4 mg frisch destilliertes Anilin und 1 cm³ absoluter Alkohol wurden 8 Tage bei 37° aufbewahrt. Man versetzte dann die Lösung bis zur eben auftretenden Trübung mit absolutem Äther und stellte sie in den Eisschrank. Die ausgeschiedenen Krystalle löste man aus Alkohol-Äther und Alkohol-Essigester um. Smp. 126–127°.

C ₁₂ H ₁₈ ON ₂ S ₂	Ber. C 53,28	H 6,71%
(270,29)	Gef. , , 53,69	, , 6,88%

Spaltung von racem. 4-Methylsulfoxid-n-butyl-l-amin in die enantio-stereoisomeren Formen.

Man versetzte eine Lösung von 9,08 g D,L-4-Methylsulfoxid-n-butylamin in 12 cm³ Methanol und 12 cm³ absolutem Alkohol mit 10,01 g D-Weinsäure in 50 cm³ absolutem Alkohol. Nach 12 stündigem Stehen im Eisschrank wurde das krystallisierte saure Tartrat abgesaugt und 6 mal sorgfältig aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt 5,14 g D-Tartrat, das die spez. Drehung [α]_D¹⁷¹ = + 78,0° (± 1°) (c = 1,230, Wasser) besass. Nach nochmaligem Umlösen fielen 4,90 g mit der spez. Drehung [α]_D¹⁶ = + 77,5° (± 1°) (c = 1,407, Wasser) an.

Sämtliche Mutterlaugen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen, mit Chloroform überschichtet und durch Zugabe von überschüssigem, festem Kaliumcarbonat bei 0° die Base in Freiheit gesetzt. Man erhielt 4,33 g Base, die in üblicher Weise mit L-Weinsäure in das saure Tartrat überführt wurden (6,19 g). Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schieden sich 4,60 g L-Tartrat mit der Drehung [α]_D¹⁸ = - 77,4° (± 1°) (c = 1,293, Wasser) aus; diese blieb bei weiteren Krystallisationen konstant.

L-Sulforaphan (III).

Man löste 2,3 g L-Tartrat ([α]_D = - 77,4°) in wenig Wasser, überschichtete mit Chloroform und setzte bei 0° mit Kaliumcarbonat die freie, linksdrehende Base in Freiheit. Nach dem Trocknen über entwässertem Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel im

¹⁾ Alle Drehungen wurden im 1-dm-Rohr bestimmt. Die Substanzen hat man vorher $\frac{3}{4}$ Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

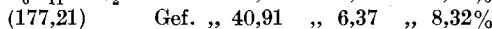
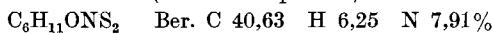
Vakuum unter CO_2 -Ausschluss abdestilliert, Ausbeute 1,023 g. Nach der Hochvakuumdestillation besass die Base folgende Drehungen:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -124,7^\circ (\pm 1^\circ) (c = 0,369, \text{ Methanol})$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -106,9^\circ (\pm 1^\circ) (c = 0,580, \text{ Chloroform})$$

L-4-Methylsulfoxid-*n*-butylamin ist krystallisiert, aber sehr hygroskopisch.

Zur Darstellung des **L**-Sulforaphans wurden 1,023 g **L**-Sulfoxidbase in 1,5 cm³ Methanol mit 0,3 cm³ CS₂, wie beim **D,L**-Sulforaphan beschrieben, in das Dithiocarbaminat verwandelt und dieses unter Eis-Kochsalzkühlung durch abwechselnde Behandlung mit 0,4803 g Jod in 5 cm³ Methanol, 6 cm³ 3-proz. Natriummethylatlösung, 0,4803 g Jod in Methanol und anschliessend mit 3,8 cm³ 1-n. HCl in das **L**-Senföl übergeführt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 520 mg (77% der Theorie) farbloses **L**-Sulforaphan, das unter 0,03 mm bei 130—135° (Luftbadtemperatur) destillierte.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -79,3^\circ (\pm 1^\circ) (c = 1,223, \text{ Chloroform})$$

L,L-NN'-Di[4-methylsulfoxid-*n*-butyl]-ureid.

365 mg **L**-Sulforaphan und 770 mg Silberoxyd in 10 cm³ Wasser wurden 1 $\frac{1}{4}$ Stunden unter Röhren auf 70° erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht filtrierte man von Silberoxyd und Silbersulfid ab, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und krystallisierte den Rückstand unter Noritzusatz zweimal aus Alkohol-Äther um. Der Schmelzpunkt der farblosen Krystalle lag dann bei 127,5—128,5°. Im Gemisch mit dem aus natürlichem Sulforaphen erhaltenen Stoff trat keine Schmelzpunktterniedrigung auf. Die Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -112,8^\circ (\pm 1^\circ) (c = 0,514, \text{ Chloroform})$ und stimmte innerhalb der Fehlergrenzen mit derjenigen des Abbauproduktes aus Sulforaphen $[\alpha]_{\text{D}} = -112^\circ (\pm 2^\circ)$ überein.



D-Sulforaphan (IV).

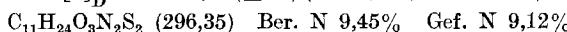
Aus 2,4 g **D**-Tartrat ($[\alpha]_{\text{D}} = +77,5^\circ$) stellte man sich die freie rechtsdrehende Sulfoxidbase her (1,0 g), welche die optische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +125,5^\circ (\pm 1^\circ) (c = 0,797, \text{ Methanol})$ besass und krystallisiert war.

Die Überführung von 1,0 g **D**-4-Methylsulfoxid-*n*-butylamin in das **D**-Sulforaphan erfolgte wie früher beschrieben (mit 0,29 cm³ Schwefelkohlenstoff, zweimal je 0,469 g Jod in 5 cm³ absolutem Methanol, 5,8 cm³ 3-proz. Natriummethylatlösung und 3,7 cm³ 1-n. Salzsäure). Nach zweimaliger Hochvakuumdestillation (130—135° [Badtemperatur], 0,02 mm) erhielt man 430 mg (65% der Theorie) **D**-Sulforaphan mit der Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +78,6^\circ (\pm 1^\circ) (c = 1,158, \text{ Chloroform})$.

D,D-NN'-Di[4-methylsulfoxid-*n*-butyl]-ureid.

Der Umsatz von 268 mg **D**-Sulforaphan mit 660 mg frisch bereitetem Silberoxyd zum oben genannten Ureid erfolgte in der gleichen Weise wie beim **L**-Sulforaphan. Nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol-Äther lag der Smp. bei 127,5—128,5°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +113,3^\circ (\pm 1^\circ) (c = 0,516, \text{ Chloroform}).$$



Zusammenfassung.

Das Dihydroderivat des in den Samen von *Raphanus sativus* vorkommenden Sulforaphens, das **L**-Sulforaphan, dessen Antipode und das **D,L**-Sulforaphan wurden synthetisiert. Zwischenprodukte der Synthese sind die optisch aktiven und das racemische 4-Methyl-

sulfoxyd-n-butylamin. Das aus dem L-4-Methyl-sulfoxyd-n-butylamin erhaltene Harnstoffderivat erwies sich mit dem aus natürlichem Sulforaphen gewonnenen analogen Produkt in jeder Hinsicht identisch.

Für die Konfiguration des linksdrehenden Sulforaphens und für diejenige aller mit ihm in der Konfiguration der Sulfoxydgruppe sterisch übereinstimmenden Derivate wird die Bezeichnung L-Konfiguration vorgeschlagen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

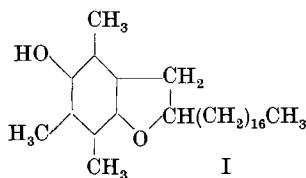
201. Über einige, den Cumaranring enthaltende Tocole

von P. Karrer, M. Favarger, A. Merz und G. Milhaud.

(22. VII. 48.)

Als die Erforschung der Konstitution der Tocopherole in ihren Anfängen stand, wurde die Frage diskutiert¹⁾, ob diese Verbindungen einen Chroman- oder Cumaranring enthalten. Sie liess sich bekanntlich ziemlich schnell zugunsten des Chromanringes entscheiden.

Trotzdem wäre es von Interesse, auch die isomeren Cumanderivate kennen zu lernen und ihre biologische Wirksamkeit mit jener der Chromanverbindungen zu vergleichen. Nun sind allerdings einige einfachere Cumanderivate mit tocopherolähnlicher Struktur im Zusammenhang mit Untersuchungen auf dem Vitamin E-Gebiet schon früher synthetisiert worden, so das 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran²⁾ und das 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran. Erstere entstand nach der Methode von Claisen³⁾ durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Allylbromid, letzteres aus Natrium-propionyl-essigester und Trimethylchinon mit anschliessender Hydrierung des Cumarons zum Cumanderivat nach dem Verfahren von L. J. Smith und McMullen⁴⁾. Bergel und Mitarbeiter haben die Synthese von Smith und McMullen auf höhere Homologe des Acetessigesters übertragen und gelangten so zum 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-2-n-heptadecyl-cumaran (I).



¹⁾ P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, Helv. **21**, 309, 520 (1938). E. Fernholz, Am. Soc. **60**, 700 (1938).

²⁾ P. Karrer, R. Escher, Helv. **21**, 820 (1938); **22**, 1287 (1939).

³⁾ A. **442**, 210 (1925). B. **58**, 275 (1925); **59**, 2344 (1926).

⁴⁾ Soc. **1938**, 1375.