

2340. G. Wagner und S. Böhme

Über die Darstellung optisch aktiver Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig

(Eingegangen am 12. Oktober 1963)

In unsymmetrisch substituierten Sulfoxiden stellt das Schwefelatom ein Asymmetriezentrum dar. Die drei Liganden am Schwefel sind pyramidal angeordnet, und der vierte Substituent wird durch das freie Elektronenpaar ersetzt. Die Sulfoxide besitzen eine hohe konfigurative Stabilität und sind aus diesem Grunde in Antipoden zerlegbar. Für Deformationsschwingungen wurde eine Aktivierungsenergie von 100 Kcal/Mol berechnet. Bei Aktivierungsenergien über 25 Kcal/Mol ist jedoch die Konfigurationsstabilität gewährleistet.

Optisch aktive Sulfoxide finden sich in der Natur. Von Schmid und Karrer¹⁾ wurde aus *Raphanus sativus* das Isothiocyanat Sulforaphen als (+)-Sulfoxid und das entsprechende Nitril als (–)-Sulfoxid isoliert. Optisch aktive Sulfoxide sind auch das von Stoll und Seebeck²⁾ aus *Allium sativum* isolierte Alliin und ein von Bohlmann und Kleine³⁾ aus *Flaveria repanda* isoliertes Polyin.

Bei der Oxydation von Sulfiden, dem üblichen Darstellungsverfahren für Sulfoxide, werden Racemate erhalten. Selbst die von einigen Autoren beschriebene „asymmetrische Synthese“^{4–7)} von Sulfoxiden durch Oxydation der Sulfide mit optisch aktiven Persäuren liefert hauptsächlich Racemate. Reine optisch aktive Sulfoxide können durch Bildung von Diastereomeren und deren Zerlegung durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden. Für Sulfoxide, die eine Carboxyl- bzw. Aminogruppe enthalten, ist dieser Weg durch Bildung von Salzen mit optisch

¹⁾ H. Schmid und P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 31, 1017 (1948).

²⁾ A. Stoll und E. Seebeck, *Helv. chim. Acta* 31, 189 (1948).

³⁾ F. Bohlmann und K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* 96, 1229 (1963).

⁴⁾ A. Mayr, F. Montanari und M. Tramontini, *Gazz. chim. ital.* 90, 739 (1960).

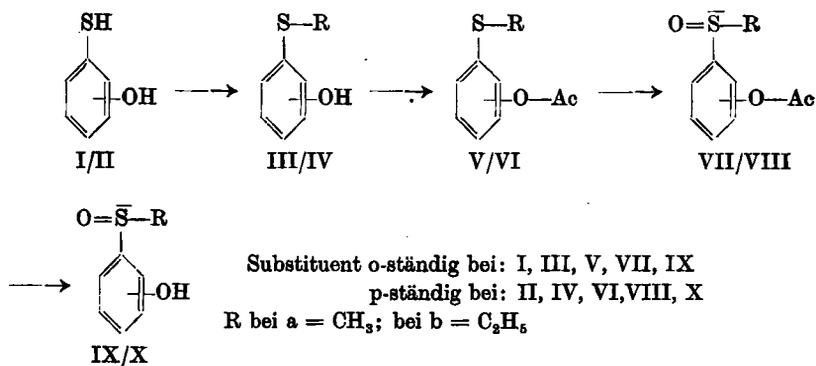
⁵⁾ A. Maccioni, F. Montanari und M. Tramontini, *Tetrahedron Letters* 17, 607 (1961).

⁶⁾ A. Mayr, F. Montanari und M. Tramontini, *Ricerca sci.* 30, 746 (1960).

⁷⁾ K. Balenovic, N. Bregant und D. Francetic, *Tetrahedron Letters* 16, 20 (1960).

aktiven Basen bzw. Säuren bereits beschrifteten worden⁸⁻¹⁰). Über die Zerlegung racemischer Sulfoxide, die eine phenolische Hydroxylgruppe enthalten, ist unseres Wissens bisher noch nichts bekannt. Wir versuchten derartige optisch aktive Sulfoxide durch Bildung ihrer diastereomeren Tetraacetyl- β -D-glucoside und β -D-Glucoside, deren Trennung durch Umkristallisation und Hydrolyse der erhaltenen Glucoside zu gewinnen.

Die racemischen Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide wurden in folgender Weise dargestellt: Die Mercaptohydroxybenzole (I/II) wurden S-alkyliert. Zur Darstellung der Methylmercaptoverbindungen (IIIa/IVa) wurde mit einer äquimolaren Menge Dimethylsulfat und zur Darstellung der Äthylmercaptoverbindungen (IIIb/IVb) mit Diazoäthan umgesetzt. Anschließend wurde mit Acetanhydrid in Gegenwart einer katalytischen Menge konz. Schwefelsäure zu V/VI acetyliert. Diese Verbindungen wurden mit Ausnahme des kristallinen VIa als ölige Flüssigkeiten erhalten. Durch Oxydation von V/VI mit einer äquimolaren Menge Wasserstoffperoxid in Eisessig bei Raumtemperatur wurden die Sulfoxide VII/VIII erhalten. VIIa und VIIIa fielen kristallin, VIIb und VIIIb als ölige Flüssigkeiten an. Bei der Oxydation entsteht gleichzeitig Sulfon, und ein Teil Sulfid bleibt unumgesetzt zurück. Wir stellten fest, daß durch Umkristallisation von VIIa und VIIIa keine wesentliche Reinigung des Sulfoxids zu erreichen ist. Wichtig für die Gewinnung eines Produktes mit hohem Sulfoxidgehalt ist, daß von möglichst reinem V/VI ausgegangen wird. 1 Mol VII/VIII wurde mit reichlich 1 Mol Natriummethylat entacetyliert. Die erhaltenen Rohprodukte von IX/X wurden aus Benzol bis zum konstanten Schmp. umkristallisiert und pc untersucht. Wie sich aus Vergleichs-



chromatogrammen ergab, waren die erhaltenen Verbindungen sulfidfrei, und der Sulfongehalt lag unter 1%.

⁸⁾ P. W. B. Harrison, J. Kenyon und H. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1926, 2079.

⁹⁾ P. Karrer, E. Scheitlin und H. Siegrist, Helv. chim. Acta 31, 1497 (1948); 33, 1239 (1950).

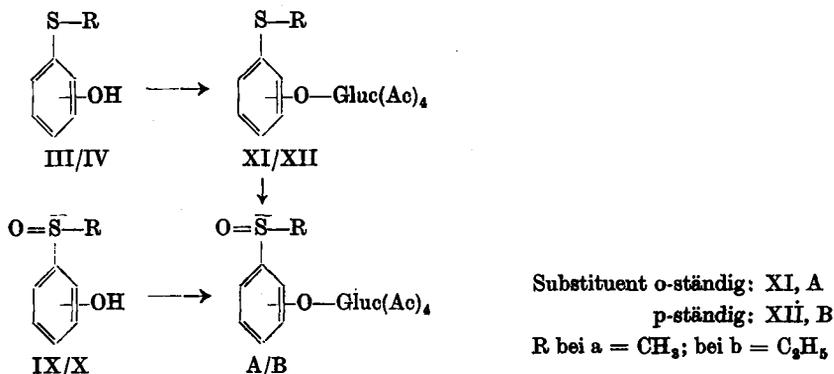
¹⁰⁾ J. Holloway, J. Kenyon und H. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1928, 3000.

Die Darstellung von Xa wurde bereits von Zincke und Ebel¹¹⁾ auf gleichem Wege versucht. Sie erhielten eine Substanz vom Schmp. 90–91°. Bordwell und Boutan¹²⁾ stellten u. a. durch IR-spektrographische Untersuchungen fest, daß es sich bei dieser Substanz um das entsprechende Sulfon handelte. Diese Autoren gewannen Xa (Schmp. 103,5–104°) durch Oxydation des 3,5-Dinitrobenzoats von IVa und Abspaltung der 3,5-Dinitrobenzoesäure. Wir stellten fest, daß Xa unter bestimmten Bedingungen auf dem von Zincke und Ebel beschriebenen Weg dargestellt werden kann und gewannen Xa als Substanz vom Schmp. 101–102°.

Die Darstellung der acetylierten (1-β-D-Glucosyloxy)-phenyl-alkyl-sulfoxide (A/B) kann auf folgenden Wegen erfolgen:

1. Durch Umsetzung von III/IV mit α-Acetobromglucose (α-ABG) und Kaliumhydroxid in einem Aceton/Wasser-Gemisch nach Sabalitschka¹³⁾ zu XI/XII und deren Oxydation mit einer äquimolaren Menge Wasserstoffperoxid in Eisessig zu A/B.

2. Durch Umsetzung von IX/X mit α-ABG nach Sabalitschka.



Ausgehend von III/IV kommt man nach 1. mit weniger Syntheseschritten und besserer Ausbeute zu A/B als nach 2. Jedoch ist das nach 1. gewonnene A/B zunächst sulfonhaltig und kann nur durch mehrfaches Umkristallisieren sulfonfrei erhalten werden. Da wir durch Verfolgung der Veränderung der spez. Drehung beim Umkristallisieren die Anreicherung der Diastereomere von A/B erkennen wollten, schien für uns Weg 2. günstiger.

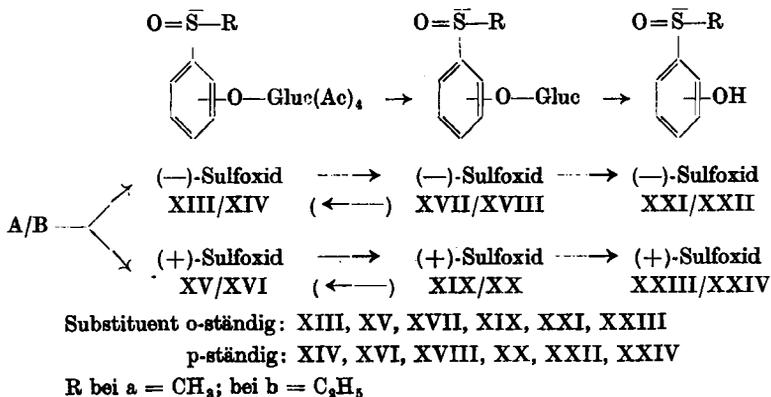
Die nach Weg 2. erhaltenen Diastereomeregemische A bzw. B wurden umkristallisiert bis sich die spez. Drehung nicht mehr änderte. Auf diese Weise konnte auf der Stufe der Tetraacetylverbindung in der Regel das (–)-Sulfoxid (XIIIa, XIIIb, XIVa) und in einem Falle das (+)-Sulfoxid (XVIb) gewonnen werden. Aus

¹¹⁾ Th. Zincke und C. Ebel, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1106 (1914).

¹²⁾ F. G. Bordwell und P. J. Boutan, J. Amer. chem. Soc. 79, 717 (1957).

¹³⁾ Th. Sabalitschka, Arch. Pharmaz. 267, 675 (1929).

diesen Verbindungen wurden durch Entacetylierung mit katalytischen Mengen Natriummethylat nach *Zemplén* und *Pacsu*¹⁴⁾ die freien Glucoside dargestellt. Die Mutterlaugen der 1. Umkristallisation von A/B wurden mit Natriummethylat behandelt und auf diese Weise Gemische der optisch isomeren Glucoside erhalten. Durch Umkristallisation auf der Stufe des Glucosids konnte in den meisten Fällen das (+)-Sulfoxid rein gewonnen bzw. stark angereichert werden.



Lediglich XVIIIb konnte nicht erhalten werden, weil die Substanz nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die durch Umkristallisation auf der Stufe der Glucoside gewonnenen Diastereomere wurden mit einem Acetanhydrid/Pyridin-Gemisch reacetyliert. Über die erhaltenen acetylierten und freien Glucoside orientiert Tab. 1.

Tabelle 1
Tetraacetyl-β-D-Glucoside und β-D-Glucoside
der optisch aktiven Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide

Bezeichnung	(+)- bzw. (-)-Sulfoxid	Schmp. °	[α] _D ²⁰ (c siehe Versuchsteil)	
XIV a	(-)	160—162	- 76°	}
XVI a	(+)	153—154	+ 13°	
XIII a	(-)	192—193	- 143°	
XV a	(+)	180—182	+ 79°	
XIV b	(-)	angereichert bis	+ 39°	
XVI b	(+)	167—170	+ 54°	
XIII b	(-)	189—191	- 164°	
XV b	(+)	180—182	+ 78°	
XVIII a	(-)	191—193	- 137°	
XX a	(+)	190—192	- 34°	
XVII a	(-)	199—201	- 205°	}
XIX a	(+)	230—233	+ 83°	
XX b	(+)	194—196	+ 13°	
XVII b	(-)	amorph	- 208°	
XIX b	(+)	228—230	+ 140°	

¹⁴⁾ G. *Zemplén* und E. *Pacsu*, Ber. dtsoh. chem. Ges. 62, 1613 (1929).

Die erhaltenen (1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-alkyl-sulfoxide wurden in 1proz. Lösung in einem Phosphatpuffer von pH 5,0 mit Mandelemulsin gespalten. Aus den Lösungen wurden die Aglucone (XXI—XXIV) mit Äther extrahiert und bis zum konstanten Schmp. umkristallisiert. Über die erhaltenen Verbindungen orientiert Tab. 2.

Tabelle 2
Racemische und optisch aktive Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide

Substanz	Schmp.	[α] _D ²⁰ (c = 0,5 bis 1,0)	
		in H ₂ O	in CHCl ₃
4-Hydroxyphenyl-methyl-(±)-sulfoxid (Xa)	100—102°	—	—
4-Hydroxyphenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XXIIa)	149—151°	— 110,4°	— 168°
4-Hydroxyphenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XXIVa)	148—150°	+ 99,3°	+ 143°
2-Hydroxyphenyl-methyl-(±)-sulfoxid (IXa)	128—129°	—	—
2-Hydroxyphenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XXIa)	75—76°	— 273°	— 191,5°
2-Hydroxyphenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XXIIIa)	74—76°	+ 271°	+ 188,2°
4-Hydroxyphenyl-äthyl-(±)-sulfoxid (Xb)	85—97°	—	—
4-Hydroxyphenyl-äthyl-(—)-sulfoxid (XXIIb)		nicht erhalten	
4-Hydroxyphenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XXIVb)	138—140°	+ 148°	+ 198°
2-Hydroxyphenyl-äthyl-(±)-sulfoxid (IXb)	103—104°	—	—
2-Hydroxyphenyl-äthyl-(—)-sulfoxid (XXIb)	flüssig	— 282,3°	— 157°
2-Hydroxyphenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XXIIIb)	flüssig	+ 270°	+ 152°

Aus Tab. 2 ergibt sich, daß bei den Verbindungen XXIa und XXIIIa angenommen werden kann, daß reine Sulfoxidisomere vorliegen. Die spez. Drehung beider Substanzen stimmt in der Größe praktisch überein, der Drehsinn ist entgegengesetzt. Weniger gut ist die Übereinstimmung bei den optischen Isomeren XXIb und XXIIIb. Da die Verbindungen nicht kristallin erhalten werden konnten, sind endgültige Aussagen nicht möglich. Bei den p-substituierten Verbindungen liegen die Verhältnisse ungünstiger. XXIIa besitzt eine höhere spezifische Drehung als XXIVa. Das (+)-Sulfoxid kann aus diesem Grunde keinesfalls als reines, sondern nur als stark angereichertes optisches Isomer angesprochen werden. Da das (—)-Sulfoxid durch Umkristallisation auf der Stufe des Tetraacetylglucosids bis zur konstanten spez. Drehung gewonnen worden ist und Tetraacetylglucoside sich wesentlich besser umkristallisieren lassen als die freien Glucoside, nehmen wir an, daß es sich bei XXIIa um ein reines optisches Isomer handelt. Das gleiche gilt für das auf der Stufe des Tetraacetylglucosids gewonnene XXIVb. Das (—)-Sulfoxid XXIIb konnte nicht erhalten werden, weil das entsprechende Glucosid nicht kristallin anfiel.

Vergleicht man die erzielten Ergebnisse, so zeigt sich, daß bei den o-Verbindungen die optischen Sulfoxidisomere leichter getrennt werden können. Offenbar unterscheiden sich hier evtl. durch sterische Einflüsse bei den Tetraacetylglucosiden oder unterschiedliche Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken bei den freien Glucosiden die Eigenschaften der beiden Sulfoxidisomere stärker als bei den p-Verbindungen.

Was in bezug auf die Reinheit der Verbindungen über die Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide gesagt worden ist, gilt auch für die entsprechenden Glucoside und Tetraacetylglucoside, aus denen die Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide dargestellt worden sind.

Zusammenfassung

Die Zerlegung racemischer Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide in die optischen Isomere gelang durch Bildung und Umkristallisation der diastereomeren Tetraacetyl- β -D-glucoside und β -D-Glucoside und fermentative Hydrolyse der erhaltenen β -D-Glucoside der Hydroxyphenyl-alkyl-(+)- und (—)-sulfoxide.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung der Verbindungen

1. Hydroxyphenyl-alkyl-sulfide

Über die Darstellung von IIIa und IVa s. ¹¹⁾. IIIb und IVb wurden in folgender Weise synthetisiert: 10 g des entsprechenden Mercaptohydroxybenzols wurden in 100 ml Äther gelöst und die Lösung unter kräftigem Rühren allmählich mit einer ätherischen Diazoäthanlösung versetzt, bis die Lösung schwach gelb gefärbt blieb. Anschließend wurde sofort mit verd. Essigsäure angesäuert. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter KHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde i. Vak. destilliert.

IIIb, Ausbeute: 75%; Sdp.₁₇ 110—113°; IVb, Ausbeute: 70%; Sdp.₁₃ 148—152°, Schmp. 41—43°.

2. Acetoxyphenyl-alkyl-sulfide (V/VI)

0,071 Mol III/IV wurden mit 100 ml Acetanhydrid und einigen Tropfen H_2SO_4 versetzt. Der Ansatz wurde 16 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann in Eiswasser eingerührt. Das ausgeschiedene Öl wurde abgetrennt (bzw. der kristalline Niederschlag abgesaugt) und in dieser Form zu VII/VIII weiterverarbeitet.

3. Acetoxyphenyl-alkyl-sulfoxide (VII/VIII)

Das nach 2. erhaltene V/VI wurde in 50 ml Eisessig gelöst und mit 0,07 Mol H_2O_2 (in Form der 30proz. Lösung) versetzt. Der Ansatz blieb 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde anschließend durch Aufbewahren des Ansatzes in einer Petrischale über KOH in einem Vak.-Exsikkator entfernt und der ölige bzw. kristalline Rückstand zu IX/X weiterverarbeitet.

4. Racemische Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide (IX/X)

Das nach 3. gewonnene VII/VIII wurde in 100 ml 0,2 n NaOCH_3 gelöst, die Lösung einige Min. im Sieden gehalten und nach dem Erkalten mit Wofatit KPS p. a. neutralisiert. Die Rückstände kristallisierten nach einiger Zeit. Sie wurden bis zum konstanten Schmp. aus Wasser bzw. Benzol umkristallisiert und pc auf Reinheit geprüft.

2-Hydroxyphenyl-methyl-(±)-sulfoxid (IXa)

Schmp. 128—129° (aus Benzol bzw. Wasser). Ausbeute: 36%.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$ (156,2)	Ber.: C 53,82	H 5,16	S 20,53
	Gef.: C 53,91	H 4,79	S 20,38

2-Hydroxyphenyl-äthyl-(±)-sulfoxid (IXb)

Schmp. 103—104° (aus Wasser). Ausbeute: 40%.

$C_8H_{10}O_2S$ (170,2)	Ber.: C 56,45	H 5,92	S 18,84
	Gef.: C 55,98	H 5,62	S 19,02

4-Hydroxyphenyl-methyl-(±)-sulfoxid (Xa)

Schmp. 100—102° (aus Benzol). Ausbeute: 40%.

$C_7H_8O_2S$ (156,2)	Ber.: C 53,82	H 5,16	S 20,53
	Gef.: C 53,81	H 4,88	S 20,22

4-Hydroxyphenyl-äthyl-(±)-sulfoxid (Xb)

Schmp. 85—87° (aus Benzol). Ausbeute: 42%.

$C_8H_{10}O_2S$ (170,2)	Ber.: C 56,45	H 5,92	S 18,84
	Gef.: C 56,24	H 6,05	S 18,86

5. (Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-phenyl-alkyl-sulfide (XI/XII)

0,032 Mol III/IV und 0,032 Mol α-Acetobromglucose (α-ABG) wurden in einem Gemisch von 40 ml Aceton und 15 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 0,032 Mol KOH 16 Std. geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Acetons wurde der Rückstand in 100 ml Chloroform aufgenommen, die Lösung dreimal mit je 50 ml 10proz. Natronlauge ausgeschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet ($CaCl_2$) und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der erhaltene Sirup kristallisierte beim Anreiben mit Methanol. Umkristallisation aus Methanol. Ausbeute: 20 bis 30%.

XIa und XIIa wurden bereits beschrieben¹⁵⁾.

2-(Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfid (XIb)

Schmp. 181—182°. $[\alpha]_D^{20} = -72,3^\circ$ (c = 5,0; $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}O_{10}S$ (484,5)	Ber.: C 54,54	H 5,83	S 6,62
	Gef.: C 54,45	H 5,86	S 6,34

4-(Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfid (XIIb)

Schmp. 131—132°. $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 4,5; $CHCl_3$).

$C_{22}H_{28}O_{10}S$ (484,5)	Ber.: C 54,54	H 5,83	S 6,62
	Gef.: C 54,25	H 5,94	S 6,36

6. (Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-phenyl-alkyl-sulfoxide (A/B)

0,064 Mol IX/X, 0,064 Mol α-ABG und 0,064 Mol KOH wurden analog 5. angesetzt und aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Chloroforms wurde ein Sirup erhalten, dessen spez. Drehung bei Aa — 40,6°; bei Ab — 40,8°; bei Ba — 5,5° und bei Bb + 3,9° (jeweils c = 3,0; $CHCl_3$) betrug.

7. (Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-phenyl-alkyl-(—)- bzw. -(+)-sulfoxide durch Kristallisation aus A/B

Die nach 6. erhaltenen sirupösen Rückstände von A/B wurden in jeweils 80 ml (bei Ba in 100 ml) siedendem Methanol gelöst. Die Ansätze wurden zur Kristallisation bei Raum-

¹⁵⁾ G. Wagner und H. Kühmstedt, Arch. Pharmaz. 294, 117 (1961).

temperatur aufbewahrt. Die erste kristalline Fraktion wurde abgesaugt und bis zur konstanten spez. Drehung (in der Regel 5- bis 6mal) aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden erhalten:

2-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XIII a)

Schmp. 192—193°. Ausbeute: 8%. $[\alpha]_D^{20} - 143,1^\circ$ ($c = 3,1$; CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}$ (486,5)	Ber.: C 51,85	H 5,38	S 6,59
	Gef.: C 51,54	H 5,64	S 6,35

4-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XIV a)

Schmp. 160—162°. Ausbeute: 6—8%. $[\alpha]_D^{20} - 76,0^\circ$ ($c = 1,5$; CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}$ (486,5)	Ber.: C 51,85	H 5,38	S 6,59
	Gef.: C 51,51	H 5,54	S 6,24

2-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(—)-sulfoxid (XIII b)

Schmp. 189—191°. Ausbeute: 8—10%. $[\alpha]_D^{20} - 164,3^\circ$ ($c = 2,0$; CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{S}$ (500,5)	Ber.: C 52,79	H 5,63	S 6,40
	Gef.: C 52,79	H 5,60	S 6,10

4-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XVI b)

Schmp. 167—170°. Ausbeute: 5—6%. $[\alpha]_D^{20} + 54,5^\circ$ ($c = 3,5$; CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{S}$ (500,5)	Ber.: C 52,79	H 5,63	S 6,40
	Gef.: C 52,66	H 5,86	S 6,10

8. Darstellung von (1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-alkyl-(—)- bzw. -(+)-sulfoxiden aus den nach 7. erhaltenen Verbindungen

2,0 g XIII a, XIV a, XIII b bzw. XVI b wurden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zusatz von 2 ml 0,2 n NaOCH_3 wurde die Lösung 2 Min. im Sieden gehalten und nach dem Erkalten mit Wofatit KPS neutralisiert und filtriert. Die Verbindungen kristallisierten aus der methanol. Lösung teilweise erst nach dem Einengen. XVII b wurde nur amorph erhalten. Auf diesem Wege wurden dargestellt:

2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XVII a)

Schmp. 199—201° (aus Methanol). Ausbeute: 68%. $[\alpha]_D^{20} - 204,9^\circ$ ($c = 0,8$; H_2O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$ (318,3)	Ber.: C 49,06	H 5,70	S 10,07
	Gef.: C 49,24	H 5,52	S 9,65

4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-(—)-sulfoxid (XVIII a)

Schmp. 191—193° (aus Methanol). Ausbeute: 70%. $[\alpha]_D^{20} - 137,2^\circ$ ($c = 1,0$; H_2O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$ (318,3)	Ber.: C 49,06	H 5,70	S 10,07
	Gef.: C 48,76	H 5,85	S 9,57

2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(—)-sulfoxid (XVII b)

Amorph. $[\alpha]_D^{20} - 208,4^\circ$ ($c = 0,8$; H_2O). Weiterverarbeitung in dieser Form.

4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XXb)Schmp. 194—196° (3mal aus Methanol). Ausbeute: 60%. $[\alpha]_D^{20} + 13,0^\circ$ ($c = 0,8$; H_2O).

$C_{14}H_{20}O_7S$ (332,4)	Ber.: C 50,58	H 6,06	S 9,65
	Gef.: C 50,90	H 6,03	S 9,40

9. (1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-alkyl-(+)- bzw. -(—)-sulfoxide aus den Mutterlaugen der nach 7. gewonnenen Verbindungen

Die bei der Gewinnung der ersten kristallinen Fraktion nach 7. erhaltene Mutterlauge wurde eingeengt und dabei eine zweite kristalline Fraktion erhalten. Die so gewonnene zweite kristalline Fraktion wurde analog 8. entacetyliert. Desgleichen wurde die bei der ersten Umkristallisation der ersten kristallinen Fraktion erhaltene Mutterlauge analog 8. mit $NaOCH_3$ behandelt. Lösten sich die nach der Methylatbehandlung erhaltenen Produkte nicht vollständig in Wasser, wurde die Entacetylierung wiederholt. Die aus Methanol auskristallisierten Verbindungen wurden bis zur konstanten spez. Drehung (in der Regel dreimal) aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden erhalten:

2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XIXa)Schmp. 230—233°. Ausbeute: 1—2% (berechnet auf IXa). $[\alpha]_D^{20} + 82,5^\circ$ ($c = 1,0$; H_2O).

$C_{13}H_{18}O_7S$ (318,3)	Ber.: C 49,06	H 5,70	S 10,07
	Gef.: C 49,35	H 5,69	S 9,70

4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XXa)Schmp. 190—192°. Ausbeute: 1—2% (s. o.). $[\alpha]_D^{20} - 33,7^\circ$ ($c = 1,2$; H_2O).

$C_{13}H_{18}O_7S$ (318,3)	Ber.: C 49,06	H 5,70	S 10,07
	Gef.: C 49,40	H 5,90	S 9,70

2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XIXb)Schmp. 228—230°. Ausbeute: etwa 1% (s. o.). $[\alpha]_D^{20} + 140,4^\circ$ ($c = 0,7$; H_2O).

$C_{14}H_{20}O_7S$ (332,4)	Ber.: C 50,58	H 6,06	S 9,65
	Gef.: C 51,01	H 5,97	S 10,01

4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(—)-sulfoxid (XVIIIb)

Konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

10. (Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-alkyl-(+)- bzw. (—)-sulfoxide durch Acetylierung der nach 9. erhaltenen Glucoside

0,4 g der unter 9. beschriebenen Verbindungen wurden in einem Gemisch von 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin gelöst. Nach 16 Std. wurde der Ansatz in Eiswasser eingeführt. Dabei fiel das Tetraacetylglucosid kristallin aus. Ausbeute: etwa 80%. Umkristallisation aus Methanol. Auf diese Weise wurden gewonnen:

2-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XVa)Schmp. 180—182°. $[\alpha]_D^{20} + 79,5^\circ$ ($c = 2,5$; $CHCl_3$).

$C_{21}H_{26}O_{11}S$ (486,5)	Ber.: C 51,85	H 5,38	S 6,59
	Gef.: C 51,56	H 5,43	S 6,64

4-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-methyl-(+)-sulfoxid (XVIa)Schmp. 153—154°. $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ ($c = 2,7$; CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}$ (486,5)	Ber.: C 51,85	H 5,38	S 6,59
	Gef.: C 51,51	H 5,54	S 6,24

2-(Tetraacetyl-1- β -D-glucosyloxy)-phenyl-äthyl-(+)-sulfoxid (XVb)Schmp. 180—182°. $[\alpha]_D^{20} + 78,7^\circ$ ($c = 1,8$; CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{S}$ (500,5)	Ber.: C 52,79	H 5,63	S 6,40
	Gef.: C 52,52	H 5,84	S 6,35

11. Hydroxyphenyl-alkyl-(+)- und (—)-sulfoxide

0,2 g der unter 8. bzw. 9. beschriebenen Verbindungen wurden in 25 ml eines Gemisches aus 20 ml Phosphatpuffer pH 5,0 nach *Sørensen* und 50 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 25 mg einer Verreibung von Mandelemulsin (Salicinfaktor 0,32) und Kieselgur 2 + 1 versetzt und bei 37° bis zur vollständigen Spaltung (pc Prüfung) aufbewahrt. Die Lösung wurde dann filtriert und 3mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden getrocknet (Na_2SO_4). Nach Abdestillieren des Äthers kristallisierte der Rückstand nach einiger Zeit durch. Ausbeute: 80—90%. Schmp. und spez. Drehung der dargestellten Verbindungen s. Tab. 2, Analysendaten und Umkristallisation s. Tab. 3.

Tabelle 3

Analysendaten der optisch aktiven Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxide

Bez.	Summen- formel	Mol.- Gew.	Berechnet			Gefunden			Umkristalli- sation
			C	H	S	C	H	S	
XXIa	$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$	156,2	53,82	5,16	20,53	53,91	4,79	—	Benzol/Benzin
XXIIIa						54,00	5,22	—	
XXIIa						53,92	5,06	20,31	Benzol
XXIVa						54,22	4,99	19,98	
XXIb						sirupös			
XXIIIb	sirupös								
XXIVb	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$	170,2	56,45	5,92	—	56,81	6,08	—	Benzol

Sämtl. Schmp. wurden auf dem Heitzisch Boëtius bestimmt. Herrn *R. Martin* danken wir für die Ausführung der Mikroelementaranalysen.

II. Papierchromatographie

Die PC wurde aufsteigend auf Papier der Fa. Schleicher und Schüll der Sorte 2043a nach einem früher beschriebenen Verfahren¹⁴⁾ vorgenommen. Als Verteilungsmittel wurden n-Butanol/Xylol/Eisessig/Wasser-Gemische $x : (100 - x) : 20 : 80$ ($v/v/v/v$) verwendet. Die Rf-Werte sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Rf-Werte verschiedener Sulfoxide und Sulfone*)

Substanz	Rf-Werte bei $x =$				
	10	20	40	60	80
2-Hydroxyphenyl-methyl-sulfoxid	0,39	0,79			
4-Hydroxyphenyl-methyl-sulfoxid	0,10	0,47			
2-Hydroxyphenyl-äthyl-sulfoxid	0,72	0,90			
4-Hydroxyphenyl-äthyl-sulfoxid	0,28	0,71			
2-Hydroxyphenyl-methyl-sulfon	0,56	0,80			
4-Hydroxyphenyl-methyl-sulfon	0,21	0,62			
2-Hydroxyphenyl-äthyl-sulfon	0,86	0,94			
4-Hydroxyphenyl-äthyl-sulfon	0,40	0,79			
2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-sulfoxid			0,08	0,23	0,48
4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-sulfoxid			0,04	0,15	0,37
2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfoxid			0,16	0,41	0,63
4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfoxid			0,06	0,22	0,47
2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-sulfon			0,13	0,34	0,57
4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-methyl-sulfon			0,05	0,16	0,37
2-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfon			0,26	0,51	0,68
4-(1- β -D-Glucosyloxy)-phenyl-äthyl-sulfon			0,07	0,27	0,54

Die optischen Isomere der Sulfoxide ließen sich nicht trennen. Die Detektion der Substanzen auf dem PC erfolgte in folgender Weise:

1. Besprühen mit 5proz. KMnO_4 -Lösung. Verbindungen mit freier phenolischer Hydroxylgruppe und Sulfoxide erschienen sofort als gelbe Flecke.

2. Besprühen mit Millons Reagens und anschließendes Erhitzen 2—5 Min. auf 95—100°. Verbindungen mit freier phenolischer Hydroxylgruppe wurden bereits in der Kälte als gelbe bzw. rote Flecke sichtbar, die Glucoside konnten erst nach dem Erhitzen erkannt werden.

Die Nachweisgrenze für die Hydroxyphenyl-alkyl-sulfone und -sulfoxide liegt bei 5 μg . Trägt man 1 mg des Hydroxyphenyl-alkyl-sulfoxids auf, wird als Verunreinigung vorhandenes, entsprechendes Sulfon deutlich abgetrennt und kann in einer Konzentration von 0,5% im Sulfoxid noch nachgewiesen werden.

*) Über die Darstellung der Sulfone s. *S. Böhme*, Dissertation Leipzig 1963.

¹⁶⁾ *G. Wagner*, Pharmazie 9, 631 (1964).