

ÜBER DIE RACEMFORMEN DER α -PHENYLSULFOXYD-PROPIONSÄURE, α -PHENÄTHYLSULFOXYD-ESSIGSÄURE UND α -BENZYLSULFOXYD-PROPIONSÄURE

E. LARSSON

Chemisches Institut der Universität, Lund, Schweden

(Received in Germany 20 April 1968; Received in the UK for publication 29 April 1968)

Zusammenfassung— α -Phenylsulfoxyd-propionsäure, α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäure und α -Benzylsulfoxyd-propionsäure können wegen der Anwesenheit von zwei Asymmetriecentren in ihren Molekülen in je zwei Racemformen vorkommen. Bei der Herstellung jeder der Säuren erhält man immer Gemische der beiden Formen. Die Trennung dieser Formen von einander wird beschrieben. Die NMR-Spektren der Sulfoxysäuren sowie der entsprechenden Sulfid- und Sulfonsäuren werden beschrieben und bei der Herstellung der Racemformen für die Reinigung und Charakterisierung verwendet.

VERBINDUNGEN, die gleichzeitig ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und eine Sulfoxydgruppe in dem Molekül enthalten, können in zwei Racemformen vorkommen. Man kennt aber nur eine geringe Anzahl Verbindungen, wo beide Formen dargestellt worden sind. Im Folgenden werden die drei Sulfoxysäuren—A: α -Phenylsulfoxyd-propionsäure; B: α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäure; C: α -Benzylsulfoxyd-propionsäure—behandelt werden.

Im Jahre 1910 beschrieb Pummerer¹ α -Phenylsulfoxyd-propionsäure vom Schmp. 135°, die er durch Oxydation der α -Phenylsulfid-propionsäure mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig dargestellt hatte. Man wusste damals nicht, dass diese Säure in zwei Racemformen existieren könnte. Ramberg und Hedlund² erhielten bei der Oxydation der rechtsdrehenden α -Phenylsulfid-propionsäure mit Wasserstoffperoxyd in Acetonlösung ein Säuregemisch, das mittels Benzol in eine rechtsdrehende und eine linksdrehende α -Phenylsulfoxyd-propionsäure getrennt werden konnte. Die entsprechenden Antipoden wurden nicht hergestellt. Versuche um die beiden Racemformen zu erhalten wurden nicht ausgeführt. In dem experimentellen Teil dieser Arbeit wird gezeigt, dass die Oxydation der α -Phenylsulfid-propionsäure mit Wasserstoffperoxyd ein Säuregemisch ergibt, aus welchem man mit Benzol die beiden Racem- α -Phenylsulfoxyd-propionsäuren AI (Schmp. 152–154°) und AII (flüssig) erhalten kann.

Bei der Oxydation der α -Phenäthylsulfid-essigsäure mit Wasserstoffperoxyd oder Kaliumpersulfat in neutraler oder schwach alkalischer Wasserlösung erhielt Holmberg^{3,4} Produkte, die offenbar Gemische von den beiden Racemformen der α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäuren waren. Es gelang ihm nicht sie von einander zu trennen. Aus den optisch aktiven α -Phenäthylsulfid-essigsäuren stellte Holmberg⁵ die vier optisch aktiven α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäuren dar, aus welchen er dann die beiden Racemformen erhielt. Es zeigte sich, dass sie denselben Schmelzpunkt 137–138° hatten. Im Folgenden wird erwiesen, dass man die beiden Racemformen

TABELLE I. NMR-DATEN (60 MHz); τ IN PPM. J IN HZ. AI, BI UND BII IN GESÄTTIGTER ACETON- d_6 -LÖSUNG. IN ÜBRIGEN FÄLLEN 0.02 g/ml

Verbindung	Lösungs- mittel	$\tau(\text{CH}_3)$	$\tau(\text{CH})$	$J(\text{CH}_3, \text{CH})$	$\tau(\text{CH}_A)$	$\tau(\text{CH}_B)$ bzw.	$J(\text{H}_A, \text{H}_B)$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	D	8.55	6.12	7.0			
	D	8.62	6.10	7.0			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SOCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	AI	8.76	6.04	7.0			
	AI	8.84	5.94	7.2			
	AII	8.72	6.31	7.1			
	AII	8.81	6.21	7.1			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	G	8.49	5.72	7.2			
	G	8.59	5.64	7.0			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	F	8.64	6.64	7.1		6.08	
	F	8.70	6.70	7.1		6.15	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SOCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	CI	8.59	6.31	7.2	5.82	6.01	13.0
	CII	8.60	6.21	7.2	5.82	5.98	13.2
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	J	8.48	5.89	7.3	5.31	5.43	13.7
	J	8.56	5.83	7.2		5.35	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2\text{COOH}$	E	8.43	5.75	7.0	6.85	6.98	15.0
	E	8.46	5.80	7.4	6.84	6.99	15.5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ISOCH}_2\text{COOH}$	BI	8.28	5.83	7.1	6.52	6.74	14.3
	BI	8.40	5.76	7.2	6.42	6.52	14.2
	BII	8.30	5.83	7.4	6.37	6.52	14.3
	BII	8.39	5.88	7.2	6.41	6.91	14.2
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	H	8.26	5.20	7.1		6.10	
	H	8.31	5.22	7.0	5.87	5.96	15.3

eines solchen Gemisches durch fraktioniertes Kristallisieren aus Aceton in Gegenwart von Benzol von einander trennen kann. Die so erhaltenen Racemsäuren BI (Schmp. 142–144°) und BII (Schmp. 140°) hatten etwas höhere Schmelzpunkte als die von Holmberg⁵ angegebenen.

α -Benzylsulfoxyd-propionsäure scheint zum erstenmal in dieser Arbeit durch Oxydation der entsprechenden Sulfidsäure mit Wasserstoffperoxyd in Acetonlösung hergestellt worden zu sein. Das Rohprodukt wurde mittels Aceton in die Racemformen CI (Schmp. 144–145°) und CII (Schmp. 121°) getrennt.

Die NMR-Spektren der A- und B-Isomeren wurden sowohl in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ wie in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ aufgenommen. Die C-Isomeren wurden wegen ihrer geringen Löslichkeit in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ nur in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ NMR-spektroskopisch untersucht. Die aus den Spektren ermittelten chemischen Verschiebungen τ in ppm und Kopplungskonstanten J in Hz sind in der Tabelle 1 enthalten. Das Verhalten der Phenyl- und Carboxylprotonen wurde nicht berücksichtigt.

Die Tabelle 1 enthält in ähnlicher Weise die Daten der den Sulfoxydsäuren entsprechenden Sulfidsäuren—D: α -Phenylsulfid-propionsäure; E: α -Phenäthylsulfid-essigsäure; F: α -Benzylsulfid-propionsäure; und Sulfonsäuren—G: α -Phenylsulfon-propionsäure; H: α -Phenäthylsulfon-essigsäure; J: α -Benzylsulfon-propionsäure—erhalten.

Die Spektren der Säuren D–J wurden in erster Hand zur Beurteilung der Anwesenheit von Sulfidsäuren (Ausgangsmaterial) und Sulfonsäuren (durch Weiteroxydation der Sulfoxydsäuren gebildet) in den dargestellten Sulfoxydsäuren, besonders in den Rohprodukten, verwendet. In dem Spektrum eines Gemisches von zwei zusammengehörigen Formen der Sulfoxydsäuren ist es im allgemeinen leicht die Linien und Banden der beiden Formen zuzuordnen, wenn das Spektrum bei 1 Hz/cm aufgenommen worden ist. Ein solches Spektrum ergibt oft eine bessere Auskunft über die Zusammensetzung des Gemisches als der Schmelzpunkt, der zuerst bei Reinheitsgraden von mehr als etwa 80% verwendbar wird.

Das Molekül einer der Verbindungen der Tabelle 1 enthält eine oder zwei von den Gruppen CH_2 und $\text{CH}(\text{CH}_3)$ in solcher Weise gebunden, dass die Protonen derselben nur innerhalb der Gruppe unter einander aber nicht mit den Protonen anderswo in den Molekül koppeln. Die Moleküle der Verbindungen E, F, H und J enthalten ein Kohlenstoffatom und diejenigen der Verbindungen BI, BII, CI und CII ausserdem eine Sulfoxydgruppe als Asymmetriecentrum. Hierdurch ist die Bedingung erfüllt, dass die Methylenprotonen dieser Verbindungen magnetisch nichtäquivalent sein können. Diese Protonen können daher durch die chemischen Verschiebungen $\tau(\text{CH}_A)$ und $\tau(\text{CH}_B)$ sowie durch die Kopplungskonstanten $J(\text{H}_A\text{H}_B)$ charakterisiert werden.

Die τ -Werte einer und derselben Verbindung in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ und $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ weichen im allgemeinen weniger als 0.1 ppm von einander ab. Grössere Abweichungen (0.2–0.4 ppm) zeigen die nichtäquivalenten Protonen der CH_2 -Gruppen der Verbindungen BI und BII.

Die Protonen der Methylengruppen zeigen sich in magnetischer Hinsicht bald äquivalent bald nichtäquivalent zu sein. Eine besonders hohe Nichtäquivalenz mit $\tau(\text{CH}_B) - \tau(\text{CH}_A) = 0.50$ ppm in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ hat die Verbindung VII.

Das Spektrum einer Sulfonsäure ist im Vergleich mit demjenigen der entsprechenden Sulfidsäure gegen niedriges Feld verschoben. Dieses kann durch die starke

Elektronegativität der Sulfongruppe erklärt werden, derer Wirkung jedoch durch andere Gruppen verstärkt oder vermindert werden kann (z.B. Elektronegativität und magnetische Anisotropie der Carbonyl- und Phenylgruppen). Die Verschiebung des Spektrums einer Sulfidsäure bei dem Übergang zu Sulfoxydsäure ist geringer und kann entgegengesetzt sein.

Die einzelnen Komponenten eines Diastereomerenpaares A, B oder C zeigen in dem einen oder anderen Teil des Spektrums deutlich erkennbare Unterschiede. Besonders grosse Unterschiede sind in den CH_2 -Teilen des C-Paares vorhanden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian Modell A-60A aufgenommen. TMS ($\tau = 10.00$ ppm) wurde als innere Bezugssubstanz verwendet. Die gemessenen Lösungen enthielten 0.20 g Substanz pro ml. Bei den schwerlöslichsten Verbindungen wurden jedoch gesättigte Lösungen verwendet.

Die Sulfidsäuren wurden nach den Angaben von Pummerer¹ (α -Phenylsulfid-propionsäure), Holmberg⁴ (α -Phenäthylsulfid-essigsäure) und Iskander und Tewtik⁶ (α -Benzylsulfid-propionsäure) hergestellt.

Die Sulfoxydsäuren wurden nach der folgenden allgemeinen Vorschrift dargestellt. 0.1 Mol Sulfidsäure wurde in 100 ml Aceton gelöst. Die Lösung wurde unter Kühlen auf 0° mit 0.13 Mol Wasserstoffperoxyd als Perhydrol in kleinen Portionen versetzt und dann bei 0° sechs Tage aufbewahrt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum über Schwefelsäure sorgfältig getrocknet. Die so erhaltenen Rohprodukte von α -Phenylsulfoxyd-propionsäure (A), α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäure (B) und α -Benzylsulfoxyd-propionsäure (C) wurden NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich dabei, dass in allen drei Fällen Gemische der betreffenden Racemformen erhalten worden waren. Kein Rohprodukt enthielt Sulfid- oder Sulfonsäure. Die Ausbeute an Rohprodukt war fast wie die theoretische. Bei der Herstellung einer und derselben Sulfoxydsäure variierte das Verhältnis zwischen den beiden Racemformen aus unbekannten Ursachen innerhalb ziemlich weiter Grenzen.

Aus den Rohprodukten wurden die reinen Racemformen durch fraktioniertes Lösen und Kristallisieren in der unten beschriebenen Weise dargestellt. Die Trennungsarbeit wurde zuerst NMR-spektroskopisch und dann, besonders wenn Reinheitsgrade von mindestens 90% erreicht worden waren, durch Schmelzpunktsbestimmungen kontrolliert.

α -Phenylsulfoxyd-propionsäure. Rohprodukt: etwa 60% AI und 40% AII, Schmp. 130–140° (Ber: für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 198.2; S, 16.2; Gef: Äquiv.-Gew. 198.2; S, 16.1%) 10.0 g Rohprodukt wurden zuerst mehrmals mit heissem Benzol behandelt, wobei AII und eine geringe Menge AI ausgelöst wurde. Der feste Rückstand ergab beim Kristallisieren aus Aceton 4.8 g AI von Schmp. 152–154° (Ber: Äquiv.-Gew. 198.2; Gef: für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 198.1). Die Benzollösungen ergaben beim Konzentrieren eine kleine Menge AI und schliesslich beim Entfernen des Benzols ein zähes Öl. Dieses wurde mit etwas Benzol behandelt, wobei es fast vollständig gelöst wurde. Nach Filtrieren wurde die Benzollösung im Vakuum über Schwefelsäure sorgfältig eingetrocknet. Das rückständige zähe Öl (1.8 g) bestand aus der Racemform AII (Ber: für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 198.2; Gef: Äquiv.-Gew. 198.2). Wenn man versucht das Rohprodukt, ohne es zuerst von AII zu befreien, aus Aceton zu kristallisieren, erhält man fast immer Kristallfraktionen vom Schmp. 135–140°, die sowohl AI wie AII enthalten.

α -Phenäthylsulfoxyd-essigsäure. Rohprodukt: etwa 65% BI und 35% BII, Schmp. 121–130° (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; S, 15.1%; Gef: Äquiv.-Gew. 212.3; S 15.2%). Durch langsames fraktioniertes Kristallisieren aus Aceton unter Zusatz von Benzol und durch Impfen wurden aus 10.0 g Rohprodukt 4.8 g BI vom Schmp. 142–144° (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; Gef: Äquiv.-Gew. 212.2—und 2.1 g BII vom Schmp. 140°—Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; Gef: Äquiv.-Gew. 211.9). Das Gelingen der Trennung beruhte zum grössten Teil darauf, dass die beiden Formen, besonders in Gegenwart von einander, stark verschiedene Kristallisationsgeschwindigkeiten hatten.

α -Benzylsulfoxyd-propionsäure. Rohprodukt: etwa 25% CI und 75% CII, Schmp. 112–129° (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; Gef: Äquiv.-Gew. 212.5). 10.0 g Rohprodukt wurden mit heissem Aceton behandelt, so dass etwa ein Viertel ungelöst verblieb. Das Ungelöste ergab bei einmaligem Kristallisieren aus Aceton 1.5 g reine CI vom Schmp. 145° (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; S, 15.1; Gef: Äquiv.-Gew. 212.3; S, 15.2%). Aus den Acetonlösungen wurden noch 0.9 g CI vom Schmp. 144–145° ausfraktioniert. Daneben wurden 6.1 g CII vom Schmp. 121° rein erhalten (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Äquiv.-Gew. 212.2; S, 15.1; Gef: Äquiv.-Gew. 212.0; S, 15.3%).

Die Sulfonsäuren. α -Phenylsulfon-propionsäure und α -Phenäthylsulfon-essigsäure wurden nach den Angaben von Ramberg und Hedlund⁷ bzw. von Holmberg³ durch Oxydation der entsprechenden Sulfidsäuren mit Kaliumpermanganat dargestellt. In ähnlicher Weise wurde von mir α -Benzylsulfon-propionsäure erhalten. Die Säure wurde aus Wasser umkristallisiert. Die so erhaltene Säure enthielt 1 Mol Kristallwasser, das vor der Analyse und Verwendung im Vakuum über Schwefelsäure entfernt wurde. Schmp. 120°. (Ber: für $C_{10}H_{12}O_4S$. Äquiv.-Gew. 228.2; S, 14.1; Gef: Äquiv.-Gew. 228.5; S, 14.2%).

Danksagung—Die Aufnahme der Spektren wurde durch das Entgegenkommen von AB Astra, Södertälje, und Karlshamns Oljefabrikers AB, Karlshamn, möglich gemacht, wofür ich bestens danke. Der Schwedische Naturwissenschaftliche Forschungsrat hat die Arbeit finanziell unterstützt.

LITERATUR

- ¹ R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **43**, 1401 (1910).
- ² L. Ramberg und I. Hedlund, *Ark. f. Kemi, Min. u. Geol.* **11B**, Nr 55 (1935).
- ³ B. Holmberg, *J. pr. Chem* [2] **141**, 93 (1934).
- ⁴ B. Holmberg, *Ark. f. Kemi, Min. u. Geol.* **12A**, Nr 14 (1937).
- ⁵ B. Holmberg, *Ibid.* **13A**, Nr 15 (1939).
- ⁶ Y. Iskander und R. Tewtik, *J. Chem. Soc.* 2050 (1951).
- ⁷ L. Ramberg und I. Hedlund, *Ark. f. Kemi, Min. u. Geol.* **12A**, Nr 24 (1938).