

- [10] W. G. DAUBEN, R. A. MICHELI & J. F. EASTHAM, J. Amer. chem. Soc. *74*, 3852 (1952); O. H. WHEELER & J. L. MATEOS, Chemistry & Ind. *1957*, 395; Canad. J. Chemistry *36*, 1049 (1958).
- [11] W. KLYNE, Biochem. J. *47*, XLI (1950).
- [12] A. STOLL & J. RENZ, Helv. *33*, 286 (1950).
- [13] M. D. SIPERSTEIN, A. W. MURRAY & E. TITUS, Arch. Biochem. Biophysics *67*, 154 (1957).
- [14] R. TSCHESCHE & B. BRASSET, Z. Naturforsch. *20b*, 707 (1965).
- [15] H. GREGORY & E. LEETE, Chemistry & Ind. *1960*, 4242; R. TSCHESCHE & G. LILIENWEISS, Z. Naturforsch. *19b*, 265 (1964).
- [16] R. TSCHESCHE, Angew. Chem. *73*, 727 (1961).
- [17] J. V. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. *47*, 711 (1964); C. W. SHOPPEE, R. E. LACK & A. V. ROBERTSON, J. chem. Soc. *1962*, 3610.
- [18] K. A. JAEGLI, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *46*, 694 (1963); H. MITSUHASHI & T. NOMURA, Chem. pharmac. Bull. (Japan) *11*, 1333 (1963); H. MITSUHASHI & Y. SHIMIZU, Steroids *2*, 373 (1963).
- [19] G. R. DUNCAN, J. Chromatography *8*, 37 (1962).

## 7. Trennung und stereochemische Zuordnung von zwei substituierten isomeren Thioxanthenoxiden

von W. Michaelis, O. Schindler und R. Signer

(15. IX. 65)

Die Oxydation von 9-[(N-Methyl-3'-piperidyl)-methyl]-thioxanthen (I, *Methixen* G.N.<sup>1)</sup>) mit Peressigsäure lieferte zwei stereoisomere Sulfoxide (II), deren Trennung durch präparative Papierchromatographie gelang [1]. Um die stereochemische Zuordnung der beiden Isomeren durchführen zu können, wurde eine ergiebige präparative Trennmethode benötigt; diese wird im folgenden beschrieben.

**1. Trennung der stereoisomeren Sulfoxide II.** – Da die Trennung der beiden Stereoisomeren durch Adsorptionschromatographie an Aluminiumoxid nicht gelang, wurde ein verbessertes Modell der früher beschriebenen Apparatur zur multiplikativen Verteilung [2] eingesetzt, bei dem die leichtere Phase bewegt wurde.

Die Verhältnisse einer solchen multiplikativen Verteilung können durch folgende Gleichung beschrieben werden [3]:

$$V_{max} = \frac{n-1}{n} \cdot v_m \cdot \frac{K \cdot \rho + 1}{K \cdot \rho} \quad (1)$$

Dabei bedeuten:  $V_{max}$ : ausgeflossenes Volumen beim Konzentrationsmaximum

$n$ : Anzahl der theoretisch wirksamen Kammern

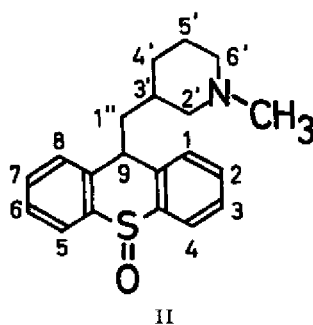
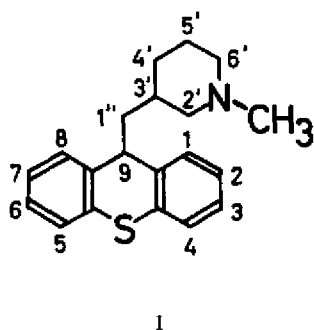
$v_m$ : Volumen der bewegten Phase

$K$ : Verteilungskoeffizient =  $\frac{\text{Konzentration in bewegter Phase}}{\text{Konzentration in ruhender Phase}}$

$\rho$ : Volumenkoeffizient =  $\frac{\text{Volumen der bewegten Phase}}{\text{Volumen der ruhenden Phase}}$

<sup>1)</sup> *Methixen*-Hydrochlorid = Wirksubstanz von *Tremaril*® WANDER.

Für die vorliegenden Versuche wurden als bewegte Phase Benzol-Hexan-(1:4) und als ruhende Phasen 0,10 M Boratpuffer von pH 8,73 oder pH 9,43 verwendet. Da bei diesen pH-Werten in der wässrigen Phase sowohl die freie Base B als auch deren



konjugierte Säure  $BH^+$  vorhanden sind, handelt es sich bei dem in Gleichung (1) angegebenen Verteilungskoeffizienten um den experimentell bestimmbaren Verteilungskoeffizienten  $K_{exp}^a$  (vgl. exper. Teil):

$$K_{exp} = \frac{[B]_{org}}{[B]_w + [BH^+]_w} \quad (2)$$

Der Verteilungskoeffizient  $K_b$  der freien Base:

$$K_b = \frac{[B]_{org}}{[B]_w} \quad (3)$$

lässt sich unter Verwendung der Säurekonstante  $k_a$ :

$$k_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]} \quad (4)$$

wie folgt berechnen:

$$K_b = K_{exp} \left( 1 + \frac{[H^+]}{k_a} \right) \quad (5)$$

$K_b$  ist unabhängig vom pH-Wert der wässrigen Phase und stellt die eigentliche Stoffkonstante dar. Ist  $K_b$  einmal bestimmt, so kann bei Kenntnis der Säurekonstante  $k_a$  der in Gleichung (1) verwendete Verteilungskoeffizient  $K_{exp}$  für jeden beliebigen pH-Wert berechnet werden.

Wegen der Schwerlöslichkeit der freien Basen bereitet die Bestimmung der Säurekonstanten  $k_a$  Schwierigkeiten. Eine Säurekonstante, die für die verwendeten Pufferlösungen gültig ist, kann aber berechnet werden, wenn die Verteilungskoeffizienten  $K_{exp}$  bei zwei pH-Werten bekannt sind.

Für pH<sup>I</sup> gilt:

$$K_b = K_{exp}^I \left( 1 + \frac{[H^+]^I}{k_a} \right); \quad (5.1)$$

für pH<sup>II</sup> gilt:

$$K_b = K_{exp}^{II} \left( 1 + \frac{[H^+]^{II}}{k_a} \right). \quad (5.2)$$

<sup>a)</sup> Die Konzentration von  $BH^+$  in der unpolaren organischen Phase kann vernachlässigt werden.

Da  $K_b$  konstant ist, können Gleichung (5.1) und Gleichung (5.2) einander gleichgesetzt und nach  $k_a$  aufgelöst werden; dies ergibt:

$$k_a = \frac{K_{exp}^I \cdot [H^+]^I - K_{exp}^{II} \cdot [H^+]^{II}}{K_{exp}^{II} - K_{exp}^I} \quad (6)$$

In Tabelle 1 sind neben einigen physikalisch-chemischen Daten die  $K_{exp}$  der beiden Isomeren und die nach Gleichung (5) und Gleichung (6) berechneten  $K_b$  und  $k_a$  angegeben.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass sich die beiden Isomeren in ihrer Säurestärke nur wenig unterscheiden, die Löslichkeiten und besonders die Verteilungskoeffizienten jedoch stark verschieden sind.

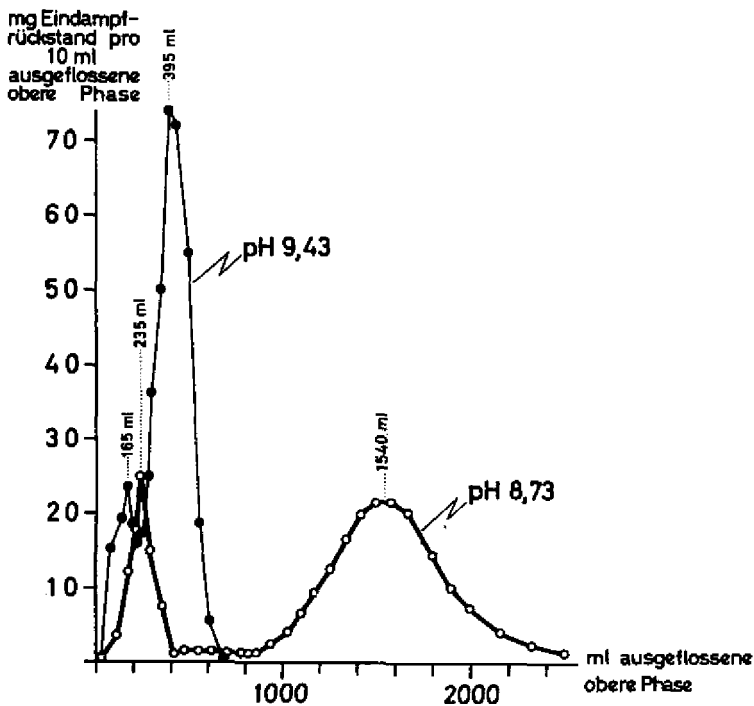


Fig. 1. Trennung von 2,00 g krist. Stereoisomeren-Gemisch der Sulfoxide II bei pH 8,73 und pH 9,43

Der Verlauf der beiden bei pH 8,73 und 9,43 durchgeführten Verteilungsoperationen ist aus Figur 1 und den Tabellen 5 und 6 (exper. Teil) ersichtlich. Unter Verwendung der im experimentellen Teil angegebenen Werte für  $n$ ,  $v_m$  und  $\rho$  wurden die in Tabelle 2 aufgeführten  $V_{max}^{ber}$  berechnet und den aus Figur 1 entnommenen  $V_{max}^{exp}$  gegenübergestellt.

Allerdings bedürfen diese  $V_{max}^{exp}$  noch einer Korrektur: da das Isomerengemisch in 250 ml der bewegten Phase gelöst und kontinuierlich zufließen gelassen wurde (vgl. exper. Teil), muss von den  $V_{max}^{exp}$  die Hälfte des zur Lösung verwendeten Volumens

Tabelle 1. *Physikalisch-chemische Eigenschaften der isomeren Sulfoxide II*(R<sub>T</sub>: Verhältnis der Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm zu parallel gelaufenem I [1])

	Isomeres A	Isomeres B
Smp.	132–135°	99,5–103°
R <sub>T</sub>	0,70	0,83
Löslichkeit in Benzol-Hexan-(1:4) [mM]	21,4	66,4
pH 8,73: $K_{exp}$	0,80	9,75
pH 9,43: $K_{exp}$	3,30	36,4
$K_b$	14,9	115
$k_a$	$1,04 \cdot 10^{-10}$	$1,73 \cdot 10^{-10}$

( $\approx 125$  ml) abgezogen werden. Dies führt zu den  $V_{max}^{korr}$ , die mit den  $V_{max}^{ber}$  zu vergleichen sind. Tabelle 2 enthält ausserdem die Ausbeuten für die beiden Isomeren, sowohl an chromatographisch einheitlichem Rohprodukt als auch an kristallisiertem Material.

Tabelle 2. *Berechnete, experimentell bestimmte und korrigierte  $V_{max}$  und Ausbeuten an Isomeren A und B (eingesetzte Menge: 2,00 g Isomerenmischung)*

pH	Isomeres A					Isomeres B				
	$V_{max}^{ber}$ [ml]	$V_{max}^{exp}$ [ml]	$V_{max}^{korr}$ [ml]	Eindampf- rückstand [mg]	krist. Produkt [mg]	$V_{max}^{ber}$ [ml]	$V_{max}^{exp}$ [ml]	$V_{max}^{korr}$ [ml]	Eindampf- rückstand [mg]	krist. Produkt [mg]
8,73	1170	1540	1415	1628	1187	141	235	110	333	202
9,43	320	395	270	1616	833 <sup>3)</sup>	74	165	40	50	29

Die Unterschiede zwischen  $V_{max}^{ber}$  und  $V_{max}^{korr}$  sind nicht unerwartet; die Verwendung des in verdünnter Lösung bestimmten Verteilungskoeffizienten in Gleichung (1) wird den praktischen Verhältnissen nur annähernd gerecht, da bei der Verteilungsoperation, besonders in den ersten Kammern der Verteilungsapparatur, die bewegte Phase an Substanz fast gesättigt ist, und die Verteilungskoeffizienten wegen ihrer Konzentrationsabhängigkeit sicher andere Werte als die experimentell bestimmten besitzen. Die Übereinstimmung zwischen  $V_{max}^{ber}$  und  $V_{max}^{korr}$  ist aber befriedigend und zeigt, dass es möglich ist, nach Bestimmung der Verteilungskoeffizienten bei zwei verschiedenen pH-Werten den Verlauf einer Verteilungsoperation bei jedem beliebigen pH-Wert vorauszuberechnen.

Die Trennung der beiden Isomeren ist bei pH 8,73 viel besser als bei pH 9,43, obgleich das Verhältnis der  $K_{exp}$  der Isomeren A und B bei beiden pH-Werten ungefähr gleich ist (pH 8,73:  $9,75/0,80 = 12,2$  und bei pH 9,43:  $36,4/3,30 = 11,0$ ). Die folgende Berechnung zeigt aber, dass für eine Auftrennung neben dem Verhältnis der beiden Verteilungskoeffizienten auch deren absolute Grösse wichtig ist. Aus Gleichung (1) folgt für das Verhältnis  $Q$  der  $V_{max}$  der Isomeren A und B:

$$Q = \frac{V_{max}^A}{V_{max}^B} = \frac{(K_{exp}^A \cdot \varrho + 1)(K_{exp}^B \cdot \varrho)}{(K_{exp}^B \cdot \varrho + 1)(K_{exp}^A \cdot \varrho)} = \frac{(K_{exp}^A \cdot K_{exp}^B \cdot \varrho) + K_{exp}^B}{(K_{exp}^A \cdot K_{exp}^B \cdot \varrho) + K_{exp}^A} \quad (7)$$

<sup>3)</sup> Die Mutterlaugen dieses Versuches wurden nicht aufgearbeitet.

Sind nun beide  $K_{exp}$  gross, wie dies bei pH 9,43 der Fall ist, so ist der Einfluss des zweiten Summanden in Zähler und Nenner von Gleichung (7) auf den Quotienten  $Q$  geringer als im Falle von kleinen  $K_{exp}$  (bei pH 8,73). Kleine  $K_{exp}$  müssen somit ein günstigeres Verhältnis der  $V_{max}$  und damit die bessere Trennung ergeben, dagegen ist die Versuchsdauer länger.

Um auch bei pH 9,43 zu einer brauchbaren Trennung zu gelangen, müsste man  $\rho$  verkleinern (je kleiner  $\rho$ , umso mehr nähert sich  $Q$  dem Grenzwert  $V_{max}^A/V_{max}^B = K_{exp}^B/K_{exp}^A$ ) oder die Anzahl der Kammern erhöhen, was eine Verringerung der Pikkbreiten zur Folge hätte. Da einer Verkleinerung von  $\rho$  durch die Oberflächenspannungsverhältnisse der Phasen Grenzen gesetzt sind, und die Vergrößerung der Kammerzahl den apparativen Aufwand erhöht, dürfte die Wahl eines geeigneten pH-Wertes der wässrigen Phase durch Vorausberechnung der Verteilungsverhältnisse erfolgreicher sein.

**2. Stereochemische Zuordnung der Sulfoxide II.** – Die in der folgenden Diskussion verwendeten physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Sulfoxide sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. *Physikalisch-chemische Eigenschaften der isomeren Sulfoxide II* ( $pK_{MCS}^*$ : scheinbare Dissoziationskonstante, gemessen in 80-Gew.-proz. Methylcellosolve in Wasser [4]. Diese durch potentiometrische Titration erhaltenen Werte sind genauer als die in Tab. 1 angegebenen  $k_a$  und sollen deshalb als Diskussionsgrundlage dienen.)

	Isomeres A		Isomeres B	
	$\lambda_{max}$	$\epsilon$	$\lambda_{max}$	$\epsilon$
$pK_{MCS}^*$	8,00		7,65	
UV.-Spektrum (in Alkohol)	212 nm	26800	211 nm	26000
	250 nm	6600	–	–
	273 nm	2600	275 nm	1270
IR.-Spektrum	CCl <sub>4</sub> : 1035 cm <sup>-1</sup>		CCl <sub>4</sub> : 1090 cm <sup>-1</sup>	
Lage der SO-Bande	CHCl <sub>3</sub> : 1010 cm <sup>-1</sup>		CHCl <sub>3</sub> : 1083 cm <sup>-1</sup>	

Für die beiden Sulfoxide sind vier stereoisomere Formen denkbar (Fig. 2): das *cis-trans*-Isomerenpaar  $a'a'$  und  $a'e'$  (verschiedene Lage des Sauerstoffatoms bezüglich des Piperidylmethyl-Restes R) kann durch Umklappen des Thioxanthen-Ringskelettes in die entsprechenden Konformeren  $e'e'$  bzw.  $e'a'$  übergeführt werden<sup>4</sup>).

Beim Thianthrendioxid ist bewiesen worden, dass das von BÖESEKEN [6] und von KEATS [7] vermutete Durchschwingen des aromatischen Gerüsts nicht stattfindet [8]<sup>5</sup>). Aus Analogie ist ein ähnliches Durchklappen der Thioxanthenoxide II auszuschliessen, da, wie aus Modellbetrachtungen deutlich wird, die Wechselwirkung zwischen den aromatischen H-Atomen an C-1 bzw. C-8 mit den H-Atomen an C-1<sup>n</sup> beim Hin-

<sup>4</sup>) Jedes dieser vier Isomeren wäre ausserdem in optische Antipoden (Asymmetriezentrum an C-3') zerlegbar.

<sup>5</sup>) Nach Abfassen des Manuskriptes erschien eine Arbeit [9], in der auf Grund von Dipolmessungen an Thianthren und seinen Oxiden am Umklappen des aromatischen Gerüsts festgehalten wird. Die Arbeit von CAIRNS [8], in der die gegenteilige Ansicht vertreten und experimentell belegt wird, ist in [9] nicht erwähnt.

überklappen der basischen Seitenkette sehr gross würde. Dieselbe Wechselwirkung zwischen den H-Atomen an C-1 und C-8 mit denjenigen an C-1" dürfte aber auch die boot-axiale Lage des Piperidylmethyl-Restes gegenüber der boot-äquatorialen stark bevorzugen. Von den in Figur 2 dargestellten Isomeren verbleiben somit nur noch die Isomeren a'a' und a'e'.

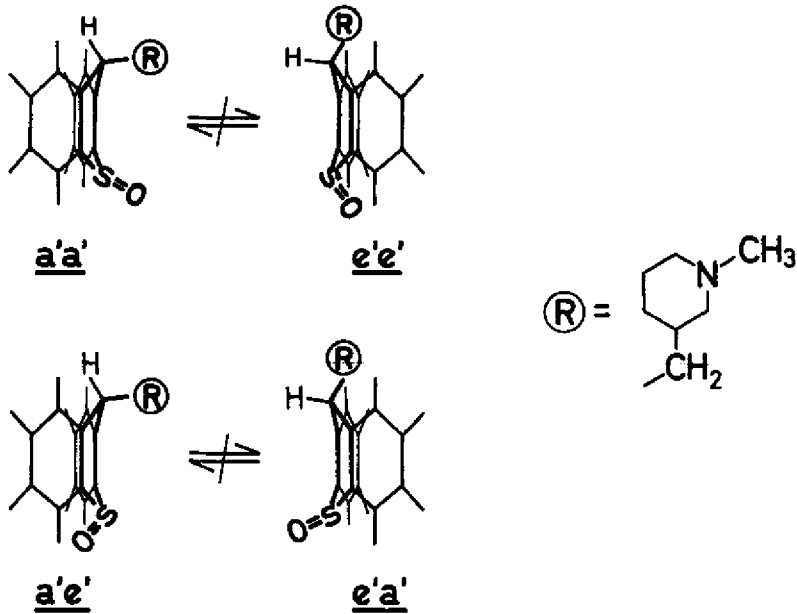


Fig. 2. Stereoformeln der vier theoretisch möglichen Isomeren des Sulfoxides II<sup>6)</sup>

Eine Zuordnung der Isomeren A und B zu den beiden in Frage kommenden Strukturen a'a' und a'e' ist möglich durch Untersuchung der Lösungsmittel-Verschiebung (solvent shift) der Sulfoxid-Bande im IR.-Spektrum beim Übergang von einem unpolaren Lösungsmittel zu einem polaren (z. B. CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>) [8]. Das boot-axiale Sauerstoffatom ist einer Wasserstoffbrückenbindung zugänglich, demzufolge in einem polaren Lösungsmittel solvatisiert, was eine verhältnismässig grosse Verschiebung der SO-Bande gegen tiefere Wellenzahlen bewirkt. Die boot-äquatoriale Sulfoxid-Gruppierung dagegen ist durch die benachbarten aromatischen H-Atome an C-4 und C-5 gegen solvatisierende Molekeln abgeschirmt, die Lage der SO-Bande wird nur wenig beeinflusst. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass die Lösungsmittel-Verschiebung für das Isomere A 25 cm<sup>-1</sup>, für das Isomere B 7 cm<sup>-1</sup> beträgt. Isomeres A besitzt somit Konformation a'a' und das Isomere B Konformation a'e'. Die charakteristischen Lagen der SO-Bande im IR.-Spektrum der beiden Isomeren und die Verschiedenheit der Lösungsmittel-Verschiebung bestätigen, dass die Molekeln nicht durchschwingen, da beim Durchschwingen ein ständiger Wechsel der SO-Gruppe von der boot-axialen Lage in die boot-äquatoriale Lage und umgekehrt stattfinden müsste.

<sup>6)</sup> Es wird die von BECKETT [5] am 9,10-Dihydroanthracen verwendete Nomenklatur übernommen und die Lage des Restes R zuerst bezeichnet.

Die Zuordnung wird durch die *UV.-Spektren* gestützt. Nach MISLOW [10], bedingt in substituierten Thianthrendioxiden die verschiedene Lage des Elektronenpaares am Schwefelatom (Elektronenpaar in *a'*-Lage im Falle einer *e'*-Lage des Sauerstoffatoms und umgekehrt) zu den *p*-Elektronen der beiden Aromaten charakteristische Chromophore. Thianthrendioxide mit beiden Sauerstoffatomen in *e'*-Konformation (Elektronenpaare in *a'*-Lage) zeigen ein Absorptionsmaximum bei 212 nm ( $\epsilon = 52000\text{--}55000$ ); dieses Maximum wird beim Wechsel eines der beiden Sauerstoffatome in die *a'*-Lage nach 221 nm verschoben ( $\epsilon = 55000\text{--}60000$ ), ausserdem nimmt die Intensität der Absorption oberhalb 260 nm zu. Die in Tabelle 3 zusammengestellten Daten der UV.-Spektren in Alkohol der hier diskutierten Sulfoxide stimmen mit den von MISLOW [10] gefundenen Gesetzmässigkeiten in qualitativer Hinsicht überein.

Die für die beiden isomeren Sulfoxide abgeleiteten Raumformeln lassen auch die Unterschiede in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten verstehen. Bei beiden Isomeren bewirkt die Sulfoxidgruppe eine Erhöhung der Stärke der konjugierten Säure gegenüber dem entsprechenden Thioxanthen-Derivat I ( $pK_{MCS}^*$ : 8,11). Diese Erhöhung der Säurestärke ist die Folge des Feldeffektes, den der SO-Dipol auf die  $NH^+$ -Gruppe ausübt. Der Unterschied der  $pK_{MCS}^*$ -Werte der Sulfoxide II gegenüber I kann durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\Delta pK_{MCS}^* = \frac{e \cdot \mu \cdot \cos \alpha}{2,3 \cdot k \cdot T \cdot r^2 \cdot \epsilon} \quad (8)$$

( $e$  = Elementarladung,  $\mu$  = Dipolmoment,  $\alpha$  = Winkel zwischen der Richtung des Dipols und der Verbindungslinie Dipolschwerpunkt-Zentrum der positiven Ladung,  $k$  = BOLTZMANN-Konstante,  $T$  = abs. Temperatur,  $r$  = Abstand Dipolschwerpunkt-Zentrum der positiven Ladung,  $\epsilon$  = mittlere Dielektrizitätskonstante längs  $r$ ). Die Rotation des Piperidylmethyl-Restes um die C-9/C-1"-Achse ist wegen der dabei entstehenden grossen Wechselwirkung des Piperidin-Restes mit den beiden aromatischen Ringen erschwert. Nimmt man weiter an, dass das H-Atom an C-3' bevorzugt «auf Lücke» zu den beiden H-Atomen an C-1" steht, so kann die Lage der  $NH^+$ -Gruppe bezüglich der Sulfoxid-Gruppierungen einigermassen lokalisiert werden (vgl. Fig. 3)<sup>7)</sup>. Als Näherung darf angenommen werden, dass erstens der Abstand  $r$  für beide Isomere gleich gross ist, zweitens die Dielektrizitätskonstanten längs des grössten Teiles dieses Abstandes  $r$  weitgehend dieselben sind, und drittens das Dipolmoment  $\mu$  der SO-Gruppe für beide Lagen gleich gross ist. Bei konstanter Temperatur ist dann, wie aus Gleichung (8) ersichtlich, die Differenz der  $pK_{MCS}^*$ -Werte nur noch eine Funktion von  $\cos \alpha$ ;  $\cos \alpha$  ist aber im Falle der *e'*-Lage der Sulfoxidgruppe ( $\alpha \sim 0^\circ$ ) grösser als im Falle der *a'*-Lage ( $\alpha \cong 90^\circ$ ). Die in Tabelle 3 aufgeführten Werte zeigen auch hier Übereinstimmung mit der angegebenen Stereochemie: das Isomere A mit der Sulfoxidgruppe in boot-axialer Lage zeigt eine Erhöhung der Säurestärke um 0,11  $pK_{MCS}^*$ -Einheit, das Isomere B mit boot-äquatorialer Lage eine solche von 0,46  $pK_{MCS}^*$ -Einheit.

<sup>7)</sup> Eine genaue Beschreibung der räumlichen Struktur ist nicht möglich, da die Bindungswinkel zu wenig genau bekannt sind. So können z. B. im Falle des Thianthrens und seiner Oxide der C-S-C-Winkel zwischen  $93^\circ$  und  $100^\circ$  und der C-S-O-Winkel zwischen  $102^\circ$  und  $108^\circ$  liegen [11]. Der Winkel zwischen den beiden Sauerstoffatomen im Thianthrentetroxid, resp. zwischen dem Sauerstoffatom und dem freien Elektronenpaar in den Thianthrenoxiden soll  $123^\circ \pm 8^\circ$  betragen [12]. Der Diederwinkel der gefalteten Molekel liegt im festen Zustand zwischen  $122^\circ$  und  $128^\circ$  [11], in Lösung dagegen um  $142^\circ$  [9].

Im *NMR*-Spektrum (vgl. Tab. 4) bewirkt die SO-Gruppe im Vergleich zu I eine Aufspaltung und Verschiebung der aromatischen Protonen nach kleineren Feldstärken. Die Annahme ist sicher berechtigt, dass es sich bei dem bei 7,90 ppm resp. 7,98 ppm auftretenden 2-Protonensignal um das der Protonen an C-4 und C-5 handelt. Wohl infolge der diamagnetischen Anisotropie der S=O-Bindung erscheinen die Signale der Protonen an C-9, C-1'' und C-3' der beiden Isomeren bei verschiedenen

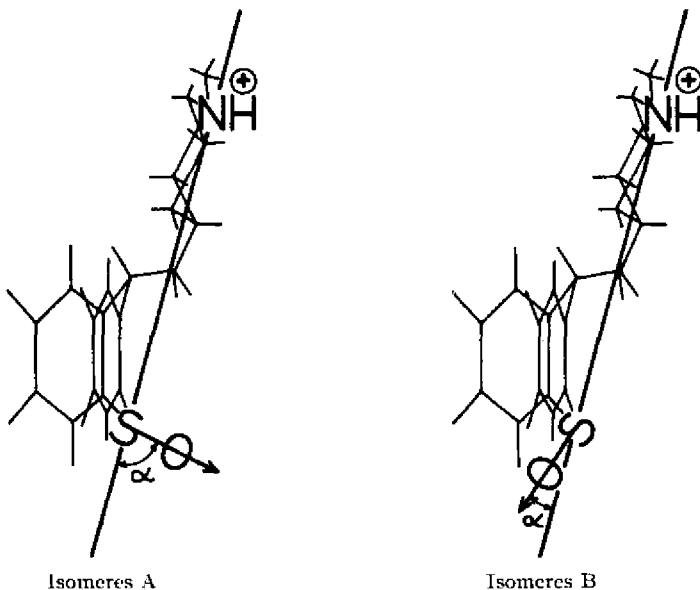


Fig. 3. Bevorzugte Konformationen der isomeren Sulfoxide A und B

Resonanzfrequenzen. Aus den Werten der Tabelle 4 ist ersichtlich, dass, bezogen auf die Lage der entsprechenden Protonen von I, die axiale SO-Gruppe des Isomeren A eine Abschirmung (shielding) des Protons an C-9 bewirkt, dagegen eine Entschirmung (deshielding) der Protonen an C-1'' und C-3'. Die äquatoriale SO-Gruppe des Isomeren B beeinflusst die Protonen an C-1'' und C-3' nicht, erzeugt aber eine Entschirmung des Protons am C-9.

Tabelle 4. Chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm von I und den isomeren Sulfoxiden A und B

Protonen an	I	Isomeres A	Isomeres B
C-4, C-5 restliche aromat. Protonen	7,25	7,90	7,98
C-9		7,45	7,40
C-1''	2,73	2,85	2,75
C-3'	1,85	2,09	1,85

Als zusätzlicher Beweis für die sterische Anordnung der beiden Sulfoxide II wäre zur Erweiterung der Ableitung mittels physiko-chemischer Daten eine spezifisch verlaufende chemische Reaktion erwünscht. Die getroffene sterische Zuordnung (A =



a'a' und B = a'e', Fig. 2) dürfte aber bereits dadurch Gewicht erhalten, dass sie sowohl durch UV-, IR- und NMR.-Spektren als auch durch die  $pK_{MCS}^*$ -Werte zwangslos und ohne Widerspruch gestützt wird.

Einige biologische Wirkungen der beiden isomeren Sulfoxide II wurden mit denjenigen von *Methixen* verglichen [13] [14]<sup>6)</sup>. Die beiden Isomeren unterscheiden sich in ihrer pharmakologischen Aktivität sowohl untereinander als auch gegenüber *Methixen*. So zeigen die beiden Sulfoxide im Gegensatz zum *Methixen* nur noch schwache zentrale anticholinergische Wirkungen, während die peripheren (z. B. die spasmolytischen Wirkungen) erhalten oder, besonders beim Isomeren A, verstärkt sind.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. SIMON, Laboratorium für Organische Chemie der ETH, Zürich, für die Aufnahme der NMR.-Spektren und für anregende Diskussion über die Interpretation der physikalisch-chemischen Daten. Herrn H. BAUMANN gebührt Dank für geschickte experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

Die *Smp.* wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Die UV.-Spektren wurden erhalten durch Registrierung von  $2 \cdot 10^{-4}M$  und  $4 \cdot 10^{-5}M$  Lösungen in Alkohol auf einem PERKIN-ELMER-Gerät 137-UV; die Absorptionsmaxima wurden auf einem ZEISS-Gerät PMQ II ausgemessen.

Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Gerät PE 21 (NaCl-Prisma) aufgenommen (3-proz. Lösungen, Schichtdicke 0,20 mm).

Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte mit einem VARIAN-Kernresonanzspektrographen A-60. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  bezeichnen die Schwerpunkte der Multiplets und sind in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS) mit  $\delta_{TMS} = 0$ . Zur Aufnahme gelangten Lösungen in  $CDCl_3$ .

Die pH-Messung wurde mit einer kombinierten Glaselektrode Mod. U und einem Kompensator E 321 der Firma METROHM bei  $22^\circ \pm 1^\circ$  durchgeführt. Zur Eichung der Elektrode dienten 0,05 M Kaliumhydrogenphthalat- und 0,01 M Borat-Puffer.

*Bestimmung der Verteilungskoeffizienten.* Es wurden ca.  $5 \cdot 10^{-4}M$  Lösungen der beiden Isomeren in der organischen Phase (Benzol-Hexan-1:4) und in 0,10 M Boratpufferlösungen von pH 8,73 und pH 9,43 hergestellt. Für die organische Phase wurden Hexan *Uvasol*® MERCK und Benzol *Uvasol*® MERCK verwendet.

Je 10 ml dieser wässrigen Lösungen oder der Lösung im Gemisch der organischen Lösungsmittel wurden mit demselben Volumen reiner, äquilibrierter Gegenphase bis zur Gleichgewichtseinstellung (2 und 4 Std.) bei  $22^\circ \pm 1^\circ$  langsam geschüttelt. Die Gleichgewichtseinstellung wurde demnach sowohl von der organischen Phase als auch von der wässrigen Lösung ausgehend erreicht.

Die Gehaltsbestimmung erfolgte in aliquoten Teilen beider Phasen; die wässrige Lösung wurde im Vakuum von Resten der organischen Lösungsmittel befreit und nach Ansäuern mit 1 N HCl und Auffüllen auf ein bekanntes Volumen der Gehalt an Substanz UV.-spektrophotometrisch bestimmt. Ein Aliquot der organischen Phase wurde im Vakuum eingedampft, in einem bekannten Volumen 0,1 N HCl aufgenommen und der Gehalt an Isomeren UV.-spektrophotometrisch bestimmt. — Die Summe der nach der Gleichgewichtseinstellung in beiden Phasen spektrophotometrisch bestimmten Substanzen lag bei allen Versuchen zwischen 98 und 102% der eingesetzten Mengen.

Die in Tabelle 1 angegebenen Verteilungskoeffizienten  $K_{exp}$  stellen das Mittel aus mindestens drei verschiedenen Ansätzen dar.

*Trennung der isomeren Sulfoxide II durch multiplikative Verteilung.* Folgende Abkürzungen gelten: Ae = Äther, Alk = 95-proz. Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Hn = n-Hexan, Me = Methanol, DC = Dünnschichtchromatogramm oder -chromatographie.

Die Trennapparatur bestand aus einem in 102 gleiche Kammern eingeteilten rotierenden Zylinder von 10 cm innerem Durchmesser mit einem Gesamtvolumen von 965 ml für beide Phasen

<sup>6)</sup> Wir danken Herrn Dr. H. LAUENER für die Überlassung der Resultate.

und einer Umdrehungszahl von 16/Minute. Die Anzahl der theoretisch wirksamen Kammern war in einem Modellversuch mit  $n = 50$  bestimmt worden. Das Volumen der bewegten Phase  $v_m$  betrug 50 ml, das der ruhenden Phase 915 ml; der Volumenkoeffizient  $q$  war demnach  $q = 50/915 = 0,0546$ .

Die verwendeten Lösungsmittelphasen, 0,10M Boratpuffer von pH 8,73 oder pH 9,43 und Be-Hn-(1:4), wurden durch Schütteln auf der Maschine (16 Std.) gegenseitig gesättigt. 2,00 g des kristallisierten Isomergemisches, Smp. 125–130°, wurden in Chf gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Zum Lösen des amorphen Produktes waren 250 ml des organischen Lösungsmittelgemisches nötig.

Nach Füllung der Verteilungsapparatur mit den beiden Phasen wurde die Lösung der Substanz in die erste Kammer einfließen gelassen, der Fraktionensammler angeschlossen und die leichte Phase mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 25 ml pro Stunde nachfließen gelassen; Temperatur  $22^\circ \pm 1^\circ$ . Der Verlauf der Verteilungen geht aus Fig. 1 und den Tabellen 5 und 6 hervor.

Tabelle 5. Trennung durch multiplikative Verteilung von 2,00 g Stereoisomeren-Gemisch der Sulfoxide II bei pH 8,73

ml ausgeflossene obere Phase	Eindampfrückstand			
	roh		Kristalle aus An-Ac	
	mg	DC <sup>9)</sup>	mg	Smp.
74	10	—	—	—
71	24	B	60	98–101°
57	69	B		
22	39	B	91	98–101°
22	55	B		
61	92	B, (A)	51	98–101°
60	44	B, (A)		
62	8	A, B	—	—
66	10	A, B	—	—
68	11	A, (B)	—	—
75	13	A, (B)	—	—
84	8	A, (B)	—	—
82	11	A, (B)	—	—
80	13	A, (B)	—	—
77	20	A	66	127–133°
76	31	A		
78	50	A	155	131–134°
83	78	A		
83	105	A	186	132–135°
80	134	A		
80	159	A	200	132–135°
81	173	A		
83	178	A	206	132–135°
82	165	A		
167	243	A	72	132–135°
81	84	A		
82	60	A	—	—
157	84	A	—	—
168	43	A	—	—
740	21	A	—	—

Die ersten Mutterlauge des Isomeren A ergaben aus An-Ac-Hn 206 mg Kristalle, Smp. 127–133°.

<sup>9)</sup> System: Kieselgel, Chf-Me-(3:1); Entwicklung mit DRAGENDORFF's Reagenz Nr. 92 [15].

Tabelle 6. *Trennung durch multiplikative Verteilung von 2,00 g Stereoisomeren-Gemisch der Sulfoxide II bei pH 9,43*

ml ausgeflossene obere Phase	Eindampfrückstand			
	roh		Kristalle aus An-Ae	
	mg	DC <sup>9)</sup>	mg	Smp.
45	6	—	—	—
35	50	B	29	70–77° <sup>10)</sup>
35	58	A, B	—	—
50	97	A, B	—	—
14	33	A, B	—	—
27	50	A, B	—	—
28	45	A, B	—	—
26	45	A	145	128–132°
27	67	A		
27	98	A		
60	299	A		
24	178	A		
44	320	A	376	132–134°
90	496	A	304	132–134°
45	84	A	8	131–136°
44	24	A		
100	5	A		

Die Mutterlaugen dieses Versuches wurden nicht aufgearbeitet.

#### SUMMARY

The separation of two stereoisomers of the substituted thioxanthene oxide II by multiplicative distribution using benzene-hexane-(1:4)/aqueous borate buffer (pH 8,73 and 9,43) is described. Knowing the partition coefficients of the isomers, it is shown that the shape of the distribution curve can be predicted for any particular pH-value.

Reasons are given why only two of the four possible conformations of the substituted heterocyclic ring need to be discussed for the stereochemical assignment, namely those in which the piperidylmethyl group at C-9 of the thioxanthene ring system lies in the boat-axial form (a'). Infrared spectroscopic examination of the solvent shift for the S=O band enables the position of the sulphoxide group for both isomers to be determined. Isomer A (mp. 132–135°) has the S=O group in the boat axial position (a'), whereas the S=O group of isomer B (mp. 99,5–103°) lies in the boat-equatorial position (e'). These results are supported both by UV. spectra and by the differences in basic strengths.

Forschungsinstitut Dr. A. WANDER AG, Bern  
 Institut für allgemeine und spezielle  
 organische Chemie der Universität Bern

<sup>10)</sup> Durch Vergleich im DC wurde sichergestellt, dass es sich um eine tiefer schmelzende Modifikation des Isomeren B handelt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. SCHINDLER, H. LEHNER, W. MICHAELIS & J. SCHMUTZ, *Helv.* **46**, 1097 (1963).
- [2] R. SIGNER, K. ALLEMANN, E. KÖHLI, W. LERMAN, H. MEYER & W. RITSCHARD, *Dechema-Monographien* **27**, 32 (1956).
- [3] E. STAHL, *Dünnschicht-Chromatographie*, Berlin, Springer-Verlag, 1962, p. 91.
- [4] W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, *Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser*, Zürich, Juris-Verlag, 1959.
- [5] A. H. BECKETT & B. A. MULLEY, *J. chem. Soc.* **1955**, 4159.
- [6] J. BÖESEKEN & A. T. H. VAN DER MEULEN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **55**, 925 (1936).
- [7] G. H. KEATS, *J. chem. Soc.* **1937**, 1592.
- [8] T. CAIRNS, G. EGLINTON & D. T. GIBSON, *Spectrochim. Acta* **20**, 159 (1964).
- [9] M. J. ARONEV, R. J. W. LE FÈVRE & J. D. SAXBY, *J. chem. Soc.* **1965**, 571.
- [10] K. MISLOW, P. SCHNEIDER & A. L. TERNAY, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2957 (1964).
- [11] S. HOSOYA, *Acta Crystallogr.* **16**, 310 (1963).
- [12] C. W. N. CUMPER & A. I. VOGEL, *J. chem. Soc.* **1959**, 3521.
- [13] R. CAVIEZEL, E. EICHENBERGER, H. KIDDER, H. LAUENER & G. STILLE, *Arch. int. Pharmacodynam.* **141**, 331 (1963).
- [14] H. LAUENER & R. C. POGGE, *J. pharm. Sci.* **53**, 568 (1964).
- [15] E. MERCK AG, *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, Darmstadt 1964, p. 22.

## 8. Synthese von 2,5-Dimethyl-3-hydroxy- $\Delta^2$ -furenidon-(4), einer Aromakomponente der Ananasfrucht

von A. Hofmann<sup>1)</sup> und C. H. Eugster

(21. IX. 65)

In vorausgegangenen Mitteilungen dieser Reihe [1] haben wir die Tautomerieverhältnisse bei  $\beta$ -Hydroxyfuranen eingehend untersucht und dargelegt. Dabei wurde u. a. auf die bisher ungeklärte Tatsache hingewiesen [2], dass das von KENDALL & HAJOS synthetisierte und untersuchte « $\beta, \beta'$ -Dihydroxyfuran» (I) ausschliesslich in der Diketiform angetroffen wurde [3]. Nach unseren Erfahrungen wäre eher die Monoenolform zu erwarten gewesen. Zur Abklärung bemühten wir uns deshalb seit einiger Zeit auch um Synthesen von solchen hydroxylierten Furenidonen. Nachdem zahlreichen Versuchen zur Ätherspaltung am 3,4-Dimethoxyfuran bisher ein eindeutiger Erfolg versagt geblieben war, stellten wir das 2,5-Dimethyl-Homologe dar. Dies gelang am einfachsten durch katalytische Hydrogenolyse an Acetylformoin II.

Formoime können in mehreren Tautomeren auftreten, wobei bei II offenbar IIb in weniger polaren Lösungsmitteln (z. B. in Chloroform oder  $\text{CCl}_4$ ) überwiegt, hingegen IIc in polaren Lösungsmitteln (Äthanol, Tetrahydrofuran)<sup>2)</sup>.

IIc besitzt ein  $\Delta^2$ -Furenidonsystem<sup>3)</sup>, das zur Hydrogenolyse der Hemiketal-Hydroxylyfunktion geeignet sein sollte. Durch systematische Variation von Katalysa-

<sup>1)</sup> Aus der geplanten Dissertation von ALFRED HOFMANN.

<sup>2)</sup> Die Tautomerieverhältnisse bei Formoinen sind in neuerer Zeit durch GOTO & MIYAGI mit IR.- und UV.-Spektren untersucht worden [4].

<sup>3)</sup> An Diarylformoinen bereits von KARRER & LITWAN [5a] und von BLATT [5b] auf Grund von chemischen Informationen postuliert. – Zur Nomenklatur vgl. [2], Fussnote 1a.