

5. Über die Anlagerung von Thioäthern an Chinone und Chinonimine in stark sauren Medien

von H. Bosshard

CIBA-GEIGY AG, Zentrale Forschung, R-1061.417, CH-4002 Basel

(30. X. 71)

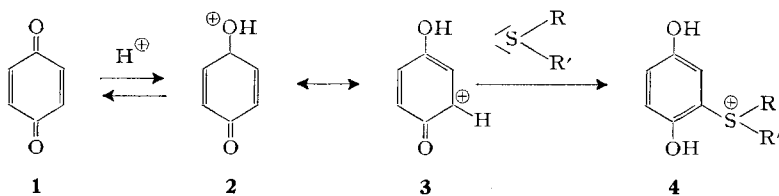
Summary. By adding thioethers to protonated quinones or quinone imines, hydroquinone sulfonium compounds are prepared in good yields. A mechanism running over carbenium ions is proposed.

Anlagerungsreaktionen von Nucleophilen an Chinone in alkalischem, neutralem oder schwach saurem Medium sind in grosser Zahl bekannt [1], nicht aber solche im stark sauren Bereich. Dies dürfte bedingt sein durch die Unbeständigkeit der meisten Chinone in starken Säuren sowie durch die leichte Protonierbarkeit der anionischen Nucleophile. Zwar können Sulfinsäuren an Chinone zu Hydrochinon-sulfonen in verdünnt mineralaurer Lösung angelagert werden [2]; in starken Säuren, z. B. in über 50-proz. Schwefelsäure, wird die Reaktion jedoch zufolge vollständiger Protonierung des Nucleophils verhindert.

Überraschenderweise lassen sich aber Dialkyl- und Alkyl-aryl-thioäther in stark protischen Mitteln, z. B. in Schwefelsäure der Konzentration > 50%, glatt an Chinone anlagern unter Bildung von Dihydroxyarylsulfonium-Verbindungen¹⁾.

Die Umsetzungen verlaufen quantitativ und ohne Bildung dunkelfarbiger Zeretzungsprodukte, wie sie sonst aus Chinonen in stark sauren Medien entstehen.

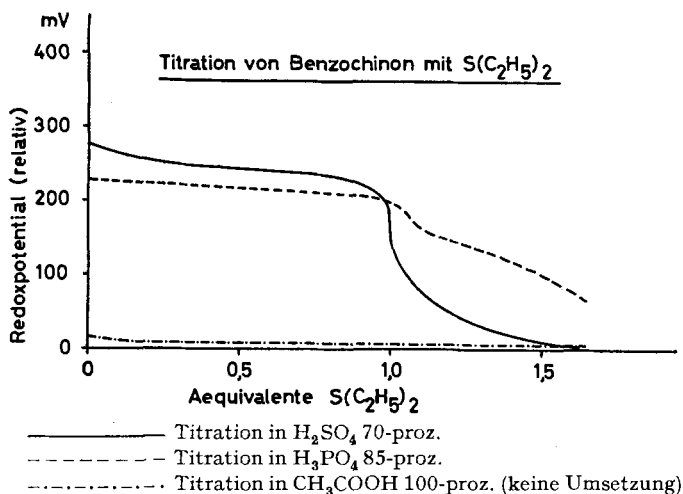
Die Reaktion lässt sich folgendermassen formulieren: Ein aus dem protonierten Chinon **2** entstandenes Carbenium-Ion **3** reagiert mit dem Thioäther zu **4**, oder anders ausgedrückt, es wird durch Übertragung der Ladung auf den Schwefel stabilisiert.



Über die Protonierung von Chinonen und über die dabei zu erwartenden Carbenium-Ionen gibt es unseres Wissens noch keine genaueren Untersuchungen. Einen Hinweis für die Richtigkeit der gemachten Annahmen liefert nicht nur die Reaktion in ihrer allgemeinen Form, über deren Brauchbarkeit zum Abfangen selbst sehr kurzlebiger Carbenium-Ionen wir bereits berichtet haben [4], sondern auch der *Verlauf des Redoxpotentials bei der Umsetzung von p-Benzochinon mit Diäthylsulfid* unter verschiedenen Bedingungen (Figur).

¹⁾ Der Gegenstand ist der CIBA-GEIGY AG, Basel, patentrechtlich geschützt [3].

Während das Redoxpotential des Benzochinons in 100-proz. Essigsäure über den ganzen Titrationsbereich praktisch unverändert bleibt und auch keine Sulfoniumverbindung entsteht, wird es sowohl in Schwefel- wie auch in Phosphorsäure, offensichtlich durch die Protonierung, um ca. 200 bis 250 mV erhöht, und es bildet sich in glatter Reaktion Hydrochinon-2-diäthylsulfoniumsalz (4, $R = R' = -C_2H_5$), wobei beim Äquivalenzpunkt ein Potentialsprung auftritt.



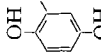





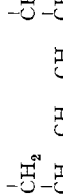
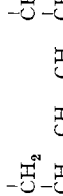
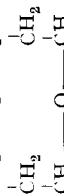
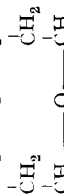
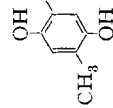
Die Reaktion ist somit an eine für die Protonierung des Chinons ausreichende Protonenaktivität des Mediums gebunden. Diese untere Grenze wird z. B. für Benzochinon durch ungefähr 80-proz. Ameisensäure gezogen, in welcher die Reaktion noch rasch abläuft²⁾.

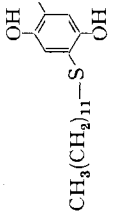
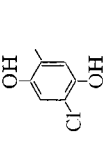
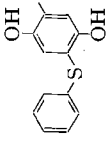
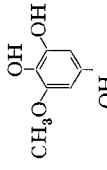
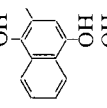
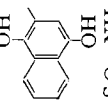
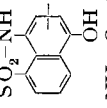
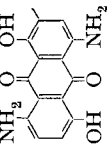

Die Protonenaktivität ist indessen auch an eine obere, durch die Protonierbarkeit des Thioäthers³⁾ gegebene Grenze gebunden. Die Reaktionsgeschwindigkeit⁴⁾ nimmt z. B. beim Erhöhen der Schwefelsäurekonzentration über den Bereich von ca. 70% rasch ab, und schliesslich treten die bekannten Zersetzungsreaktionen des Chinons in Erscheinung.

Die Reaktion ist naturgemäss auch von der Nucleophilie des Säure-Anions abhängig: Ist diese nicht wesentlich geringer als die des umzusetzenden Thioäthers, so tritt die Anlagerung des im grossen Überschuss vorhandenen Anions an das protonierte Chinon als Konkurrenzreaktion in Erscheinung. Aus diesem Grunde sind z. B. Chlor- oder Bromwasserstoffsäure als Reaktionsmedien wenig geeignet; da je nach Versuchsbedingungen⁵⁾ neben den zu erwartenden Sulfoniumverbindungen halogenierte Hydrochinone in unterschiedlichen Mengen gebildet werden.

- ²⁾ Versuche zur Messung des Redoxpotentialverlaufs in Ameisensäure ergaben keine reproduzierbaren Werte.
- ³⁾ Darüber siehe unsere folgende Mitteilung in diesem Heft.
- ⁴⁾ Es konnten keine einwandfreien kinetischen Untersuchungen durchgeführt werden, da die Edukte in heterogener Phase zur Reaktion gelangen.
- ⁵⁾ Wird das Chinon in der Säure suspendiert bzw. gelöst und *hernach* der Thioäther zugegeben (präparativ günstigste Methode), so bilden sich bei der Verwendung von HCl oder HBr vorwiegend halogenierte Produkte.

Zusammenstellung der dargestellten Sulfoniumverbindungen $\left[\begin{array}{c} \oplus R' \\ R-S \backslash R'' \\ \ominus \end{array} \right] A^{\ominus}$

Nr.	R	R'	R''	A ^(a)	Smp. °C	Summenformel	Elementaranalysen % ber. % gef.	Bemerkungen
							C H Ha- N S log.	
1		-CH ₃	-CH ₃	Cl	142	C ₈ H ₁₁ ClO ₂ S	46,7 5,4 17,2 - 46,6 5,3 17,1	15,5 NMR.-Spektrum 15,4
2	do.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Cl	143	C ₁₀ H ₁₅ ClO ₂ S	50,9 6,4 15,0 50,9 6,4 15,1	13,6 13,5
3	do.	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl	146	C ₁₂ H ₁₉ ClO ₂ S	54,8 7,2 13,5 54,9 7,2 13,7	12,2 12,3
4	do.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl	148	C ₁₄ H ₂₃ ClO ₂ S	57,8 7,9 12,2 57,7 7,8 12,0	11,0 11,0
5	do.	-(CH ₂) ₂ >O CH ₃ CH ₂	-(CH ₂) ₂ >O CH ₃ -CH ₂	Cl	116	C ₁₄ H ₂₃ ClO ₄ S	52,0 7,1 11,0 51,9 7,1 11,0	9,9 9,9
6	do.	-CH ₃	-CH ₂ ·CH ₂ OH	Re	134	C ₁₃ H ₁₉ CrN ₆ O ₃ S ₆	30,1 3,7 30,0 3,6	16,7 30,9 16,4 30,7
7	do.	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Re	115	C ₁₅ H ₂₃ CrN ₆ O ₂ S ₅	33,9 4,4 33,6 4,6	15,8 30,2 15,9 30,3
8	do.	-CH ₃		Br	106	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₂ S	50,0 4,2 25,5 50,0 4,3 25,4	10,2 Umkristallisation: gesättigte Lösung des Sulfats mit 50-proz HBr ver- setzt und mit Äther überschichtet 10,7 NMR.-Spektrum 13,8 13,5
9	do.			Cl	119	C ₁₀ H ₁₃ ClO ₂ S	51,6 5,6 15,3 51,3 5,7 15,5	13,8 13,5
10b)	do.			J	125	C ₁₁ H ₁₆ JO ₂ S	39,1 4,5 37,5 39,0 4,5 37,5	9,5 Lösung des Sulfats mit konz. HJ versetzt 9,5
11b)	do.			Cl	124	C ₁₂ H ₁₇ ClO ₂ S	55,3 6,6 13,6 55,5 6,7 13,4	12,3 12,2
12	do.			Re	150	C ₁₄ H ₁₉ CrN ₆ O ₃ S ₆	31,6 3,6 32,0 3,8	15,8 30,1 15,8 30,0
13		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Cl	146	C ₁₁ H ₁₇ ClO ₂ S	53,2 6,8 14,3 53,3 7,0 14,4	12,9 NMR.-Spektrum 13,0

Nr.	R	R'	R''	A ^(a) °C	Smp. °C	Summenformel	Elementaranalysen % ber. % gef.	Bemerkungen
							C H Ha- N log.	
14		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	94 (1H ₂ O)	C ₂₂ H ₃₇ ClO ₂ S ₂ ·H ₂ O	58,6 8,7 7,9 58,7 8,7 7,8	Sulfat umkrst. aus Äthanol-Wasser 2:3 unter Zusatz von konz. HCl
15 ^{b)}		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	115° (1H ₂ O)	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ O ₂ S ₂ ·H ₂ O	42,1 4,9 24,9 42,4 4,8 24,8	11,3 11,3
16		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	128	C ₁₆ H ₁₇ ClO ₂ S ₂	56,4 5,0 10,4 56,4 5,0 10,2	18,8 NMR-Spektrum. Sulfat umkrst. aus Äthanol-Wasser -HCl
17 ^{b)}		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Pi	174	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₉ S	44,6 4,2 9,2 44,9 4,3 9,1	7,0 NMR-Spektrum. Pikrat umkrst. aus Dioxan
18		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	130	C ₁₈ H ₂₅ ClO ₂ S	63,4 7,4 10,4 62,8 7,3 10,3	9,4 9,5
19		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Cl	120	C ₁₄ H ₁₅ ClO ₂ S	59,7 5,3 12,6 59,1 5,4 12,2	11,3 11,1
20		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	Br	118	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₃ S ₂	43,5 3,6 3,6 43,4 3,6 4,0	16,6 Darstellung in 80-proz. H ₂ SO ₄
21		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$		H ₂ SO ₄ [⊖]				nicht umkrystalli- sierbar, zerfällt leicht zum entspre- chenden Phenyl- thio-anthrachinon
22	do.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	{Cl [⊖] HCl (zers.)	ca. 250 (zers.)	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ O ₄ S ₂ ·H ₂ O	48,3 4,3 6,3 47,7 4,3 6,3	7,2 Verb. wegen Zer- setzlichkeit nicht umkrystallisierbar. Analyse Rohprodukt

a) Re steht für [Cr(SCN)₄(NH₃)₂][⊖]; Pi steht für das Anion der Pikrinsäure.
 b) Diese Verbindungen wurden von Herrn Dr. Manfred Eder dargestellt.

Anstelle von Protonensäuren können auch *Lewis*-Säuren (z.B. AlCl_3) in indifferenten organischen Lösungsmitteln verwendet werden, bieten jedoch in präparativer Hinsicht keine Vorteile. Die Reaktion ist nicht auf *p*-Chinone beschränkt, auch *p*-Chinonimine sowie *o*-Chinone lassen sich entsprechend umsetzen. Die Reaktionsfähigkeit der Thioäther hängt ab von deren Löslichkeit im Reaktionsmedium, von ihrer Nucleophilie sowie von sterischen Gegebenheiten, weshalb z.B. Tetrahydrothiophen besonders gut reagiert. Diphenylsulfid kann nicht mehr umgesetzt werden, während Aryl-alkyl-sulfide (z.B. Methyl-phenyl-sulfid) glatt Sulfoniumsalze ergeben. Die Reaktionen verlaufen in allen Fällen praktisch quantitativ und einheitlich. Die Ausbeuten an isolierten Produkten hängen jedoch weitgehend von deren Löslichkeitseigenschaften ab. Die Tabelle des experimentellen Teils orientiert über die mit Erfolg durchgeführten Reaktionen.

Die Dihydroxy- bzw. Hydroxyamino-arylsulfonium-Verbindungen sind in Form ihrer Salze (Sulfate, Chloride, Bromide) verhältnismässig beständig. Die Verbindungen der Benzolreihe sind im Gegensatz zu jenen der Naphthalinreihe leicht wasserlöslich, mit steigender Molekelgrösse nimmt ihre Löslichkeit indessen wesentlich ab. Mit wenigen Ausnahmen [5] konnten sie bis jetzt auf anderem Wege nicht dargestellt werden. Ihre Reineckate (Salze des Anions $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2]^\ominus$) sind alle praktisch wasserunlöslich.

Experimentelles. – Im Interesse einer kurzen Fassung sind die dargestellten Verbindungen unter Verzicht der Beschreibung präparativer Einzelheiten in einer Tabelle zusammengestellt. Die «allgemeinen Angaben» sollten jedoch die Reproduktion unserer Versuche ohne weiteres ermöglichen⁶⁾.

Allgemeine präparative Angaben. Eine bei -5 bis 0°C frisch hergestellte Lösung (oder Suspension) von $0,1$ Mol Chinon in 40 ml 70 -proz. Schwefelsäure wird unter gutem Rühren mit $0,105$ Mol Thioäther versetzt und solange bei ca. $+5^\circ$ gehalten, bis eine Probe in Wasser klar und farblos löslich ist. Danach werden unter guter Kühlung 100 ml Wasser derart eingetropfelt, dass 10° nicht überschritten werden. Das Gemisch wird, nachdem es gegebenenfalls durch Ausäthern von geringen Mengen überschüssigen Thioäthers befreit worden ist, mit ca. 30 -proz. Natronlauge neutralisiert (10° sollen dabei nicht überschritten werden) und mit 100 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach einigen Stunden Rühren in der Kälte kristallisiert das Chlorid der Sulfoniumverbindung aus (Ausbeuten um 90% der Theorie). Die Abscheidung besonders leicht löslicher Sulfoniumchloride wird durch Zugabe von ca. 20% des Volumens an Kochsalz begünstigt.

Die Rohprodukte können durch Umkristallisieren aus Salzsäure-Äthanol-Gemischen oder durch Lösen in Methanol-Wasser und Versetzen mit Salzsäure (bzw. Brom- oder Jodwasserstoffsäure) gereinigt werden. In einigen Fällen lässt sich die Sulfoniumverbindung auch als verhältnismässig schwer lösliches Sulfat durch Einrühren des Reaktionsgemisches in Eiswasser abscheiden und durch nachträgliches Umkristallisieren aus verd. alkoholisch-wässriger Salzsäure als reines Chlorid gewinnen.

Schliesslich kann die Sulfoniumverbindung nahezu quantitativ direkt aus der verdünnten schwefelsauren Lösung durch Versetzen mit einer frisch bereiteten Reinecke-Salz-Lösung als Reineckat ausgefällt werden.

Redox-Titration. Titriert wurde eine ca. $0,1\text{M}$ Lösung von Benzochinon in 70 -proz. H_2SO_4 mit einer 1M äthanolischen Lösung von Diäthylsulfid bei 0° an einer Messkette Platin gegen $\text{Hg}_2\text{SO}_4/\text{Hg}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (70 -proz.-) Bezugsselektrode. Die Titrationen der Lösungen in Phosphorsäure und Eisessig wurden auf analoge Weise bei 20° durchgeführt.

NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen der Tabelle (δ -Werte in ppm, Tetramethylsilan als interner Standard). Nr. 1 (D_2O): $3,32$ (s, 6H, $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$); $6,95$ – $7,30$ (m, 3H arom.). Nr. 9

⁶⁾ Einzelheiten der Synthesen sind auch der Patentschrift [3] zu entnehmen.

(D₂O): 2,5 (*m*, 4H, –CH₂–CH₂–); 3,9 (*m*, 4H, –CH₂– $\overset{\oplus}{S}$ –CH₂–); 6,9–7,2 (*m*, 3H arom.). *Nr.* 13 (D₂O): 1,45 (*t*, 6H, 2CH₃); 2,85 (*s*, 3H, –CH₃ arom.); 3,85 (*q*, 4H, 2 –CH₂–); 7,11 (*s*, 1H arom.); 7,21 (*s*, 1H arom.). *Nr.* 16 (D₂O): 2,4 (*m*, 4H–CH₂–CH₂–); 3,8 (*m*, 4H–CH₂– $\overset{\oplus}{S}$ –CH₂–); 6,67 (*s*, 1H arom.); 7,09 (*s*, 1H arom.); 7,48 (*s*, 5H arom.). *Nr.* 17 (CDCl₃): 1,32 (*t*, 6H, –CH₂CH₃, *J* = 7 Hz); 3,73 (*q*, 4H –CH₂–CH₃, *J* = 7 Hz); 3,90 (*s*, 3H, –O–CH₃); 7,03 (*d*, 1H, arom., *J* = 2,3 Hz); 7,08 (*d*, 1H arom., *J* = 2,3 Hz); 8,65 (*s*, 2H Pikrat); 9,62 (*s*, 2H, –OH).

Herrn Dr. G. Schetty danke ich für die stetige Förderung dieser Arbeit, sowie für interessante Diskussionen.

Die Mikroanalysen verdanken wir unserer Abteilung für Elementaranalyse (Leitung Herr Dr. H. Wagner) und die NMR.-Spektren, sowie teilweise deren Interpretation den Herren Dr. H. Sauter und Dr. K. von Bredow der Abteilung Spektroskopie (Leitung Herr Dr. H. Fritz).

LITERATURVERZEICHNIS

- [2] Vgl. *Houben-Weyl*, Methoden der Organ. Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, Thieme Verlag, Stuttgart 1925.
 [1] *Y. Ogata et al.*, Tetrahedron 25, 2715 (1969); Belg. Pat. 667 985 vom 6. 8. 1965 (*Bayer*).
 [3] Belg. Pat. 740 313 vom 15. 4. 1970, Prior. Schweiz 15. 10. 1968 (*GEIGY*).
 [4] *H. Bosshard, M. E. Baumann & G. Schetty*, Helv. 53, 1271 (1970).
 [5] *S. Ukai & K. Hirose*, Chem. pharmaceut. Bull. 16, 195 (1968).

6. Die Umsetzung protonierter Alkene mit Thioäthern: Eine neue Methode zur Darstellung von Sulfoniumverbindungen

von **H. Bosshard**

CIBA-GEIGY AG, Zentrale Forschung, R-1061.417, CH-4002 Basel

(30. X. 71)

Summary. Thioethers reacted with protonated alkenes yield quantitatively alkylsulfonium salts. The rate of the reaction is dependent on the proton activity of the medium and characterized by a maximum which is determined by the protonation of the nucleophile (thioether). The reaction is following the rule of *Markownikoff*.

Nachdem gezeigt worden ist, dass sich Chinone in starken Säuren mit Thioäthern zu Dihydroxyarylsulfonium-Verbindungen umsetzen lassen und daraus abgeleitet wurde, dass die Reaktion über die aus den protonierten Chinonen entstandenen Carbenium-Ionen verläuft [1], lag es nahe, in analoger Weise die bei der Protonierung von Alkenen gebildeten Carbenium-Ionen durch Addition von Thioäthern unter Ausbildung von Sulfoniumsalzen zu stabilisieren. Damit sollte einerseits eine neue Methode zur Darstellung von Dialkylsulfonium-Verbindungen erschlossen werden, die sich von den bisher bekannt gewordenen Verfahren [2] durch eine grössere Anwendungsbreite abhebt. Andererseits sollten die im Gegensatz zu den Chinonen variationsfähigeren und in protischen Mitteln in vielen Fällen stabileren Alkene Versuche ermöglichen, welche Einblicke in den Reaktionsmechanismus geben.

Wie erwartet, lassen sich offenkettige und ringförmige Alkene **1** in stark protischen Mitteln mit Dialkyl- oder Alkyl-aryl-sulfiden **2** mit hohen Ausbeuten in