

### 133. Eine neue Methode zur Herstellung gemischter Disulfide<sup>1)</sup>

Vorläufige Mitteilung<sup>2)</sup>

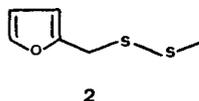
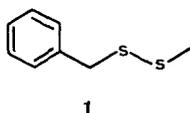
von **Paul Dubs** und **Rita Stüssi**

*Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich*

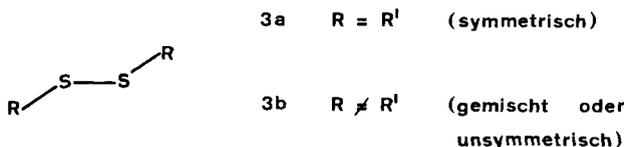
(5. IV. 76)

**A New Synthesis of Unsymmetrical Disulfides.** – *Summary.* A new synthesis of unsymmetrical disulfides **3a** via alkylthio-dialkyl-sulfonium salts **6** is reported.

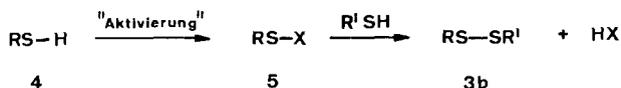
In letzter Zeit sind aus Nahrungsmitteln schwefelhaltige Verbindungen isoliert worden, die sich durch ausserordentlich kleine Geruchs- und Geschmacks-Schwellenwerte auszeichnen. Es handelt sich dabei häufig um Disulfide, welche in reicher Zahl in Fleisch, Gemüse sowie Röstprodukten nachgewiesen wurden [1], z.B. Benzylmethyl-disulfid (**1**) in Kakao [2] und Erdnüssen [3], und Furfuryl-methyl-disulfid



(**2**) in Schweineleber [4]. Die Mehrzahl der analytisch ermittelten Disulfid-Strukturen sind vom unsymmetrischen Typ **3b**.



Es ist bekannt, dass die Synthese unsymmetrischer Disulfide **3b** viel schwieriger ist als die Herstellung entsprechender symmetrischer Disulfide **3a**. In letzter Zeit sind allerdings zahlreiche Verfahren zur Synthese der Verbindungsklasse **3b** bekannt geworden. Sie bedienen sich alle der prinzipiell gleichartigen Stufenfolge (**4** → **5** → **3b**):



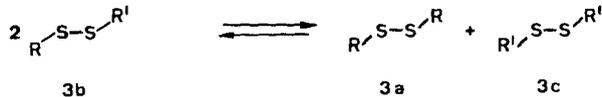
Diese Verfahren unterscheiden sich lediglich in der Wahl der die Zwischenprodukte **5** aktivierenden Abgangsgruppe X. Die wichtigsten, bekannten Methoden zur Her-

1) Diese Resultate wurden von *P. Dubs* an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (3.10.1975) in Aarau vorgetragen.

2) Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

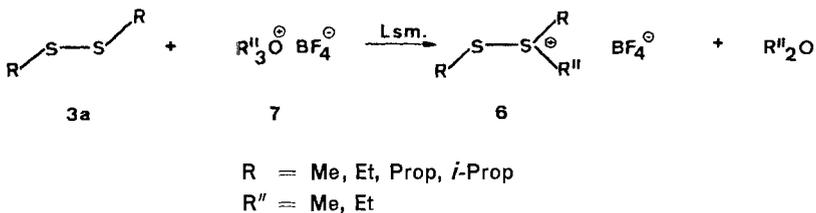
stellung unsymmetrischer Disulfide bedienen sich der folgenden aktivierten Sulfenyl-Zwischenprodukte **5**: Sulfenylhalogenide [5] [14], Sulfenylthiocyanate [6], Sulfenylhydrazide [7], Sulfenylthiocarbonate [8], Sulfen-imide [9] [10], Thiosulfate [11], Thiolsulfonate [12] und Thiolsulfinate [13].

Der Aufbau einheitlicher unsymmetrischer Disulfide scheint nur zu gelingen, wenn X eine gute Abgangsgruppe ist. Werden bei der Herstellung unsymmetrischer Disulfide energische thermische Bedingungen angewandt, wie sie bei schlechten Abgangsgruppen erforderlich sind, kann dies leicht zu einer Äquilibrierung folgender Art führen:



In Gegenwart guter Nucleophile besteht eine besonders grosse Tendenz zur Bildung eines der statistischen Verteilung entsprechenden Gleichgewichts-Gemisches der drei Verbindungen **3b**, **3a** und **3c**.

Wir haben nun gefunden, dass die leicht herstellbaren Alkylthio-dialkylsulfonium-Salze **6**<sup>3)</sup> sehr geeignete aktivierte Zwischenstufen des Typs **5** sind:



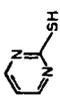
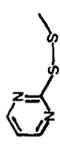
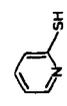
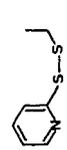
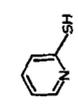
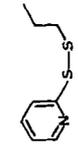
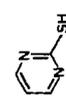
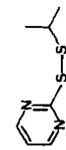
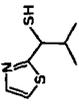
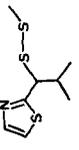
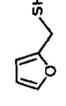
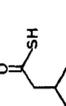
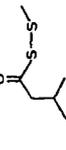
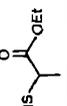
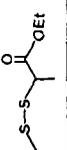
Mit ihrer Hilfe ist es uns gelungen, strukturell sehr verschiedenartige unsymmetrische Disulfide in präparativem Maßstab und in guten Ausbeuten herzustellen.

Alkylthio-dialkyl-sulfonium-Salze **6** werden in einfacher Weise durch Alkylierung symmetrischer Disulfide **3a** mit dem käuflichen<sup>4)</sup> Trimethyl- bzw. Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat in Nitromethan oder Methylenchlorid erhalten. Im Normalfall laufen derartige Alkylierungen bereits bei Temperaturen von 0° sehr rasch ab, die Geschwindigkeiten sind jedoch vom Lösungsmittel und von der Raumerfüllung der Gruppen R in **3a** abhängig<sup>5)</sup>. Für die Alkylierung von z.B. Diisopropyldisulfid mussten deshalb höhere Temperaturen (ca. 30–40°) angewendet werden.

3) Über die Synthese eines Vertreters der Verbindungsklasse **6** haben bereits *H. Meerwein et al.* [15] berichtet.

4) Erhältlich bei *Fluka AG*, CH-9470 Buchs.

5) Typische Alkylierungsbedingungen: z.B. Herstellung von *n*-Propylthio-*n*-propyl-methyl-sulfonium-tetrafluoroborat (vgl. Beispiel C in Tabelle 1). Zu einer Lösung von 3,3 g (22 mmol) Di-*n*-propyl-disulfid (*Fluka, purum*) in 8 ml Nitromethan (*Fluka, puriss*; vor Gebrauch über basisches Alox filtriert) wurde eine Lösung von 3,26 g (22 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (*Fluka, purum*) in 10 ml Nitromethan bei Raumtemp. unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss getropft. Nach der Zugabe wurde noch 2 Std. bei 30–40° weitergeführt.

Edukte alkyliertes Disulfid <b>6</b> <sup>a)</sup>	Thiol (R'SH)	Produkt <b>3b</b> <sup>a) b)</sup>	Ausbeute c)	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) <sup>d)</sup>	Massen- spektrum e)
A 			71	8,75 (d, J = 5, 2H), 7,17 (t, J = 5, 1H), 2,62 (s, 3H)	158 (M <sup>+</sup> , 31%) 114 (100%)
B 			77	8,55 (m, 1H), 7,9-7,55 (m, 2H), 7,3-7,0 (m, 1H), 2,9 (q, J = 7, 2H), 1,35 (t, J = 7, 3H)	171 (M <sup>+</sup> , 6%) 111 (100%)
C 			82	8,55 (m, 1H), 7,85-7,45 (m, 2H), 7,35-6,95 (m, 1H), 2,8 (t, J = 7, 2H), 1,75 (multip. Sextett, J = 7, 2H), 1,0 (t, J = 7, 3H)	185 (M <sup>+</sup> , 5%) 111 (100%)
D 			77	8,65 (d, J = 5, 2H), 7,15 (t, J = 5, 1H), 3,28 (Quintett, J = 7, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)	186 (M <sup>+</sup> , 31%) 144 (100%)
E 			81	7,80 (d, J = 3,5, 1H), 7,35 (d, J = 3,5, 1H), 4,16 (d, J = 8,5, 1H), 2,85-1,75 (m, 1H), 2,20 (s, 3H) 1,20 (d, J = 7, 3H), 1,02 (d, J = 7, 3H)	219 (M <sup>+</sup> , 4%) 140 (100%)
F 			52	7,43 (m, 1H), 6,35 (m, 2H) 3,95 (s, 2H), 2,20 (s, 3H)	160 (M <sup>+</sup> , 3%) 81 (100%)
G 			78	2,6 (d, J = 5, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-1,80 (m, 1H), 1,0 (d, J = 7, 6H)	164 (M <sup>+</sup> , 1%) 85 (100%)
H 			65	4,20 (q, J = 7, 2H), 3,53 (q, J = 7, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7, 3H), 1,30 (t, J = 7, 3H)	180 (M <sup>+</sup> , 100%)

a) Zur Herstellung der alkylierten Disulfide **6** und der unsymmetrischen Disulfide **3b** vgl. Fussnoten e) bzw. 7).

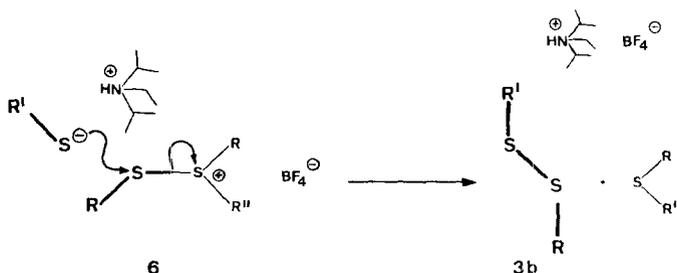
b) Mikroanalysen, UV- und IR.-Spektren der Produkte **3b** sind im Einklang mit den gegebenen Strukturen.

c) Die Ausbeuten (in %) der destillierten Endprodukte beziehen sich auf **3a**.

d) 60MHz. Lage der Signale in δ-Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan (δ = 0), Kopplungskonstante J in Hz.

e) Aufnahmebedingungen: Gerät: *Dupont*, Modell 21/110B; indirektes Allglas-Einlass-System (150°); Ionisierungsenergie: 70 eV; Beschleunigungsspannung: 6 kV. Nur Basispeaks und Molekularionen (M<sup>+</sup>) sind angegeben. Intensität des Molekularions bezogen auf Intensität des Basispeaks (100%).

Die Zwischenprodukte **6** wurden nicht isoliert, sondern im Eintopfverfahren direkt mit Thiolen ( $R'SH$ ) umgesetzt<sup>6)</sup>:



Üblicherweise wurde das Thiol in Gegenwart eines Äquivalents Base umgesetzt; dabei haben sich tertiäre Amine wie *N,N*-Diisopropyl-*N*-äthylamin sehr bewährt<sup>7)</sup>. Die unsymmetrischen Disulfide **3b** wurden in Gesamtausbeuten (bezogen auf **3a**) von meist 70–90% erhalten. Die erwähnte Äquilibrierungs-Reaktion zu den entsprechenden symmetrischen Disulfiden wurde bei dieser Arbeitsweise weitgehend verhindert.

Die in Tabelle 1 angegebenen Reaktionen A-H sollen die Anwendungsbreite der Methode illustrieren.

Herrn Dr. P. Schudel möchten wir für stimulierende Diskussionen unseren Dank aussprechen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Schutte, *Critical Reviews in Food Technology* 4, 459 (1974).
- [2] B. van der Wal, D. K. Kettenes, J. Stoffelsma, G. Sipma & A. Th. J. Semper, *J. Agr. Food Chemistry* 19, 276 (1971).
- [3] J. P. Walradt, A. O. Pittet, Th. E. Kinlin, R. Muralidhara & A. Sanderson, *J. Agr. Food Chemistry* 19, 972 (1971).
- [4] C. J. Mussinan & J. P. Walradt, *J. Agr. Food Chemistry* 22, 827 (1974).
- [5] E. E. Reid, 'Organic Chemistry of Bivalent Sulfur', Vol. 3, Chemical Publishing Co., New York, N.Y. 1960, p. 368.
- [6] R. G. Hiskey, F. I. Carroll, R. M. Babb, J. O. Bledsoe, R. T. Puckett & B. W. Roberts, *J. org. Chemistry* 26, 1152 (1961).
- [7] T. Mukaiyama & K. Takahashi, *Tetrahedron Letters* 1968, 5907.
- [8] S. J. Brois, J. F. Pilot & H. W. Barnum, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 7629 (1970).
- [9] K. S. Boustany & A. B. Sullivan, *Tetrahedron Letters* 1970, 3547.

6) Kürzlich wurde eine Arbeit von Minato *et al.* [16] veröffentlicht, welche die Reaktion verschiedener Nucleophile mit Methylthio-dimethylsulfonium-tetrafluoroborat zum Gegenstand hat.

7) Typische Reaktionsbedingungen: z.B. Herstellung von 2-Pyridyl-*n*-propyl-disulfid (vgl. Beispiel C in Tabelle 1). In die Lösung von *n*-Propylthio-*n*-propyl-methyl-sulfonium-tetrafluoroborat (22 mmol) (vgl. Fussnote 5) wurde bei 30° (Temperatur nicht überschreiten) eine zweiphasige Lösung von 2,22 g (20 mmol) 2-Pyridinthiol (*Fluka, purum*) und 2,58 g (20 mmol) *N,N*-Diisopropyl-*N*-äthylamin (*Fluka, purum*) in 15 ml Nitromethan getropft. Nach 2 Std. Rühren bei 30–40° wurde mit ca. 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit 4 Portionen zu je ca. 50 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 40°/12 Torr eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 20 g Kieselgel (Elutionsmittel: Hexan/Äther 4:1) chromatographiert. Die produkt-enthaltenden Fraktionen ergaben nach einer Kurzweg-Destillation im Büchi-Kugelrohrföfen bei 85–88° Ofentemp. und 0,01 Torr 2,65 g (71,6% bez. 2-Pyridinthiol) reines 2-Pyridyl-*n*-propyl-disulfid.

- [10] D. N. Harpp, D. K. Ash, Th. G. Bach, J. G. Gleason, B. A. Orwig & W. F. Van Horn, Tetrahedron Letters 1970, 3551.  
 [11] D. L. Klayman & R. J. Shine, Quart. Rep. Sulfur Chemistry 3, 231 (1968).  
 [12] L. Field, H. Härtle, T. C. Owen & A. Ferretti, J. org. Chemistry 29, 1632 (1964).  
 [13] L. D. Small, J. H. Bailey & Ch. J. Cavallito, J. Amer. chem. Soc. 69, 1710 (1947).  
 [14] T. Endo, H. Tasai & T. Ishigami, Chemistry Letters 1975, 813.  
 [15] H. Meerwein, K.-F. Zenner & R. Gipp, Liebigs Ann. Chem. 688, 67 (1965).  
 [16] H. Minato, T. Miwa & M. Kobayashi, Chemistry Letters 1975, 701.

### 134. Reductions of Tetrahalo-1,3,5,7-tetramethyl-*anti*-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octane-2,6-diones. 1,3,5,7-Tetramethyl-*anti*-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octane-2,6-dione<sup>1)2)</sup>

by Christopher B. Chapleo<sup>3)</sup>, André S. Dreiding,

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

Rainer A. Dyllick-Brenzinger and Jean F. M. Oth

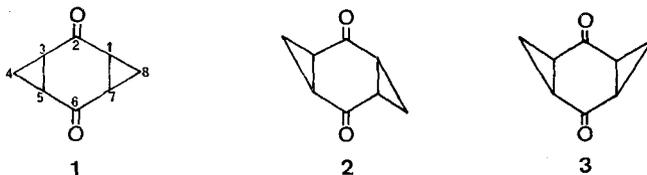
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätstrasse 6/8, 8006 Zürich

(25. II. 76)

**Zusammenfassung.** Methoden zur Entfernung von Halogenatomen aus den leicht zugänglichen (Bis-homo-*p*-chinon)-Derivaten 4,4,8,8-Tetrachlor- (**4**) und 4,4,8,8-Tetrabrom-1,3,5,7-tetramethyl-*anti*-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-dion (**5**) wurden untersucht. Mit LiAlH<sub>4</sub> bzw. mit KFeH(CO)<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN oder CrCl<sub>2</sub> entstanden Diolen bzw. Diketone, in denen ohne Gerüstveränderung verschiedene Halogenatome durch Wasserstoffatome ersetzt worden waren. Die Diolen wurden entweder isoliert oder zu den Diketonen aufoxydiert. Von den neun möglichen Dehalogenierungsmustern (Diketone mit unverändertem C-Skelett) liessen sich acht beobachten, sechs davon (**8** bis **13**) aus **4** und sechs (**14** bis **18**, **6**) aus **5**. Nur KFeH(CO)<sub>4</sub> entfernte alle vier Halogenatome und dies nur aus dem Tetrabrom-dion **5**, wobei das noch unbekannte *anti*-Isomere von 1,3,5,7-Tetramethyl-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-dion (**6**) entstand.

Die Zuordnung der *endo*- oder *exo*-Konfigurationen der nicht-entfernten Halogenatome an den Cyclopropanringen erfolgte auf Grund von <sup>1</sup>H-NMR.-Spektraleigenschaften. Als Basisargument diente eine H/<sup>13</sup>C-Kopplung von 4,5 Hz zwischen *exo*-H-C(4) und den *cis*-vicinalen Methyl-Kohlenstoffatomen, welche im <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum von **12** beobachtbar ist. Daraus und aus unterschiedlichen Linienbreiten der <sup>1</sup>H-NMR.-Signale von *endo*- und *exo*-Protonen wurde abgeleitet, dass *endo*-H immer bei tieferem Feld absorbiert als *exo*-H. Im Fall von **6** liess sich dies durch geeignete Vergleiche unter Anwendung eines abschirmenden Effektes der angulären Methylgruppen auf *exo*-H bestätigen. Die Konfigurationen der Hydroxylgruppen in den Diolen **19** bis **22** und **24** bis **27** wurden aufgrund von Symmetrieüberlegungen bestimmt.

**1. Introduction.** - Addition of two one-carbon-atom units to appropriately functionalized 6-membered rings [1-3] leads to the tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octane-2,6-dione system **1** of which the two isomers **2** and **3** are possible. However, only the



1) The trivial name is *anti*-bis-homoduroquinone; this nomenclature was used in previous publications (compare [1]).

2) In part from the planned dissertation of R. A. Dyllick-Brenzinger, ETH Zürich.

3) Post-doctoral fellow, University of Zürich, 1972-1975.