

Stereoisomere Aromastoffe, XVI¹⁾

Struktur und Eigenschaften optisch reiner 2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathian-3-oxide

Gabriele Singer^a, Georg Heusinger^a, Armin Mosandl^{a)*} und Christian Burschka^b

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg^a,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg^b,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 15. Dezember 1986

Durch Oxidation von *cis*-2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathian (1) mit NaIO₄ entstehen diastereomere Sulfoxide (äquatorial/axial-Verhältnis 3:1), die flüssigkeitschromatographisch rein erhalten werden. Aus optisch reinem (2*S*,4*R*)-1 werden die Sulfoxide 2 (75%) und 3 (25%), aus (2*R*,4*S*)-1 die Sulfoxide 2' (75%) und 3' (25%) erhalten. Für 3 wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.

Stereoisomeric Flavor Compounds, XVI¹⁾. — Structure and Properties of Optically Pure 2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathiane 3-Oxides

Oxidation of *cis*-2-methyl-4-propyl-1,3-oxathiane (1) by NaIO₄ yields diastereomeric sulfoxides (equatorial/axial relation 3:1), which were separated by liquid chromatography. From optically pure (2*S*,4*R*)-1 the sulfoxides 2 (75%) and 3 (25%) and from (2*R*,4*S*)-1 the sulfoxides 2' (75%) and 3' (25%) were generated. For 3 an X-ray structure analysis was performed.

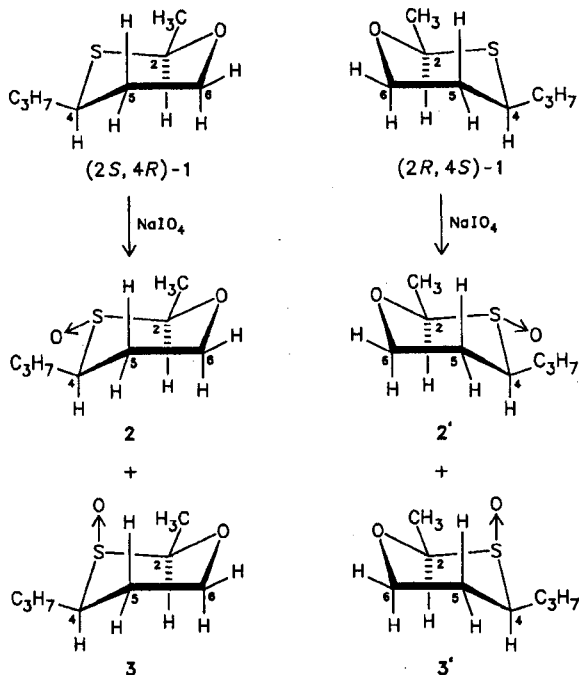
Schwefelhaltige Spurenkomponenten sind für das charakteristische Aroma verschiedener exotischer Früchte von großer Bedeutung²⁾. Im Rahmen unserer Arbeiten zur Struktur-Wirkungs-Beziehung chiraler Aromastoffe^{3–6)} konnten alle vier Stereoisomeren des 2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathians (1) optisch rein dargestellt und gezeigt werden, daß jedes einzelne dieser Stereoisomeren seine spezifische sensorische

Eigenart besitzt^{5,6)}. Nachdem die entsprechenden 1,3-Oxathian-3-oxide ebenfalls als natürliche Aromastoffe der gelben Passionsfrucht beschrieben werden⁸⁾, berichten wir hier über Struktur und Eigenschaften der optisch reinen Sulfoxide, die sich von *cis*-1 ableiten.

Die optisch reinen *cis*-1-Isomeren lassen sich mit NaIO₄ in Methanol/Wasser (1:1) bei 0–5°C zu den entsprechenden 1,3-Oxathian-3-oxiden⁹⁾ umsetzen. Aus optisch reinem (2*S*,4*R*)-1 werden die diastereomeren Sulfoxide (äquatorial/axial-Verhältnis 3:1) 2 (75%) und 3 (25%), aus (2*R*,4*S*)-1 die Sulfoxide 2' (75%) und 3' (25%) erhalten. Die äquatoriale Methylgruppe der Sulfoxid-Hauptprodukte 2 (2') erscheint im Vergleich mit dem entsprechenden Signal der Ausgangsverbindungen *cis*-1 entschirmt, während 2a-H zu höherem Feld verschoben wird. Aus der Analyse der Kopplungskonstanten in Verbindung mit Entkopplungsexperimenten kann geschlossen werden, daß die Sulfoxide 2 (2') in Lösung Sesselkonformation mit äquatorialen Alkylsubstituenten in C-2 und C-4 und äquatorial ständiger Sulfinylgruppe bevorzugen.

Für die Sulfoxid-Nebenprodukte 3 (3') kann aus den ¹H-NMR-Daten ebenfalls Sesselkonformation mit äquatorialem C-2- und C-4-Rest, jedoch axialer S→O-Gruppe abgeleitet werden. Dies steht auch im Einklang mit dem sog. „*syn*-axial-Effekt“^{10–14)}, wonach bei axial ständiger Sulfinylgruppe in 3 (3') eine Tieffeldverschiebung für 5a-H (δ = 2.26) im Vergleich zu 5a-H (δ = 1.77) in 2 (2') gefunden wird.

3 (3') konnten in kristalliner Form erhalten werden, weshalb für 3 zusätzlich eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt wurde. Die Festlegung des Enantiomeren ergibt sich aus der (2*S*,4*R*)-Konfiguration des Edukts *cis*-1. Eine Ansicht von 3 zeigt Abb. 1¹⁸⁾. Tab. 2 enthält die Atomparameter,



*¹⁾ Neue Anschrift: Institut für Lebensmittelchemie der Universität Frankfurt, Robert-Mayer-Straße 7–9, D-6000 Frankfurt/Main.

ausgewählte Abstände und Winkel finden sich in Tab. 3. Die optisch reinen Sulfoxide weisen signifikante sensorische Unterschiede auf (Tab. 1). Mittels HRGC an Chirasil Val können die Stereoisomeren auch analytisch differenziert werden^{7,15}.

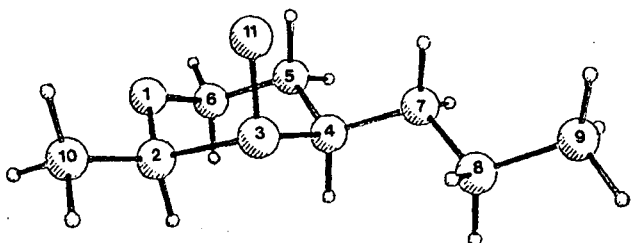


Abb. 1. Molekülstruktur von (2S_C, 3R_S, 4R_C)-2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathian-3-oxid (3)

Tab. 1. Struktur und Eigenschaft der Stereoisomeren 2, 3, 2' und 3'

Konfiguration	$[\alpha]_D^{20}$ $c = 1.2 - 2.1$; MeOH	Sensorische Bewertung	
2	2S _C , 3S _S , 4R _C	-34.2	Intensive, exotische Fruchtnote, sehr leicht flüchtig
3	2S _C , 3R _S , 4R _C	+174.7	Intensive, grüne Schwefelnote, an frischen Rhabarber erinnernd
2'	2R _C , 3R _S , 4S _C	+34.4	Intensiv, stechend grüne, faulige Schwefelnote (H ₂ S)
3'	2R _C , 3S _S , 4S _C	-174.0	Grasig, grün, langanhaltende, unangenehme Schwefelnote

Optische Reinheit: $\geq 99.5\%$ ee

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Gerät Beckman IR 400, KBr-Preßlinge. — ¹H-NMR-Spektren: Gerät Bruker WM 400, Lösungsmittel C₆D₆ oder CDCl₃, interner Standard TMS, 400 MHz. — ¹³C-NMR-Spektren: Gerät Bruker WM 400, Lösungsmittel CDCl₃, interner Standard TMS, 100.6 MHz, Zuordnungen nach ¹H-Off-resonance-Entkoppelung. — Massenspektren (MS): Gerät LKB 2091 in Verbindung mit hochauflösender Gaschromatographie (HRGC) SE 54, 25-m-Fused-silica-Kapillarsäule, EI, Ionenquellentemp. 270°C, 70 eV. — Röntgenstrukturanalyse: Syntex P₂-Diffraktometer. — Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Gilson-Modell 303 und Gilson-Holochrome-UV/VIS-Detektor (190–600 nm) sowie Einspritzsystem Rheodyne (Modell 7125). — Optische Drehungen: Zeiss-Präzisionspolarimeter, 0.005°; Küvetten 1.0 cm, Lösungsmittel CH₃OH (Uvasol, Merck). — Optische Reinheitskontrolle: HPLC und HRGC an Chirasil Val^{7,15}.

Diastereomere 2-Methyl-4-propyl-1,3-oxathian-3-oxide 2 und 3 (2' und 3'): 0.1 g (0.6 mmol) (2S,4R)-1 bzw. (2R,4S)-1 werden mit 0.14 g

(0.65 mmol) NaIO₄ in 10 ml Methanol/Wasser (1:1) bei 0–5°C 1.5–2 h lang gerührt. Dabei erfolgt Oxidation zu den diastereomeren Sulfoxiden 2 und 3 bzw. 2' und 3'. Die Umsetzung kann gaschromatographisch verfolgt werden, wenn man während des Versuchs ca. 0.2 ml Lösung entnimmt, diese mit 0.2 ml Chloroform extrahiert und nach dem Trocknen mit wenig Na₂SO₄ gaschromatographiert. Produktkontrolle: HRGC (SE 54, 25 m; 90°C, Heizrate 10°C/min; t_R(2 bzw. 2') = 6.00 min, t_R(3 bzw. 3') = 6.75 min.

Nach quantitativ erfolgter Umsetzung wird mit 10 ml Wasser verdünnt und viermal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt und chromatographisch getrennt: HPLC-Trennung an Silicagel (7 µm) mit Petrolether (30–50°C)/Dichlormethan/Methanol (60:37:3), Detektion bei λ = 220 nm; t_R(2 bzw. 2') = 4 min; t_R(3 bzw. 3') = 6 min, Ausb. 0.095 g (90%), davon 0.07 g (73%) 2 bzw. 2' und 0.025 g (26%) 3 bzw. 3'. 2 (2') Sdp. 200°C (Zers.), 3 (3') Schmp. 105.5°C.

Anmerkung: An der chiralen stationären Phase Chirasil Val^{7,15} lassen sich alle vier Stereoisomeren quantitativ trennen. Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der synthetisierten Referenzsubstanzen. Mit dieser Analysemethode wird nachgewiesen, daß die dargestellten Verbindungen 2, 2', 3 und 3' optisch rein erhalten wurden.

2 (2'): IR: 2980–2890 cm⁻¹, 1475, 1465, 1455, 1385 1245, 1135, 1110, 1045 (S→O), 925, 855. — ¹H-NMR: δ = 4.11 (q, J = 6.5 Hz; 1H, 2a-H), 4.04 (ddd; 1H, 6e-H; J_{6e,6a} = 12.0 Hz, J_{6e,5a} = 4.0 Hz, J_{6e,5c} = 2.0 Hz), 3.64 (dt; 1H, 6a-H; J_{6a,6e} = 12.0 Hz, J_{6a,5a} = 12.0 Hz, J_{6a,5c} = 2.0 Hz), 2.68 (mc; 1H, 4a-H; J_{4a,5a} = 12.0 Hz), 2.01 (mc; 1H, 5e-H; J_{5e,5a} = 14.0 Hz, J_{5e,6a} = 2.0 Hz, J_{5e,6c} = 2.0 Hz), 1.77 (mc; 1H, 5a-H; J_{5a,5c} = 14.0 Hz, J_{5a,6a} = 12.0 Hz, J_{5a,6c} = 4.0 Hz, J_{5a,4a} = 12.0 Hz), 2.09, 1.73–1.50, 1.42 (mc, m, mc; 1H, 2H, 1H; 7-H, 8-H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz; 3H, 2e-CH₃), 0.98 (t, J = 7 Hz; 3H, 9-H). — ¹³C-NMR: δ = 93.37 (d; C-2), 69.15 (t; C-6), 62.40 (d; C-4), 32.05 (t; C-7), 29.83 (t; C-5), 18.97 (t; C-8), 16.61 (q; 2-CH₃), 13.74 (q; C-9).

3 (3'): IR: 2970–2870 cm⁻¹, 1470, 1455, 1380, 1255, 1130, 1105, 1075, 1055, 1030 (S→O), 990, 840, 620. — ¹H-NMR: δ = 4.19 (q, J = 6.5 Hz; 1H, 2a-H), 4.17 (ddd; 1H, 6e-H; J_{6e,6a} = 12.0 Hz, J_{6e,5a} = 4.0 Hz, J_{6e,5c} = 2.0 Hz), 3.67 (dt; 1H, 6a-H; J_{6a,6e} = 12.0 Hz, J_{6a,5a} = 12.0 Hz, J_{6a,5c} = 2.0 Hz), 2.49 (mc; 4a-H; J_{4a,5a} = 12.0 Hz), 2.26 (mc; 1H, 5a-H; J_{5a,5c} = 14.0 Hz, J_{5a,6a} = 12.0 Hz, J_{5a,6c} = 4.0 Hz, J_{5a,4a} = 12.0 Hz), 1.86, 1.70–1.44 (mc, m; 1H, 3H; 7-H, 8-H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz; 3H, 2e-CH₃), 1.44 (mc; 1H, 5e-H; J_{5e,5a} = 14.0 Hz, J_{5e,6a} = 2.0 Hz, J_{5e,6c} = 2.0 Hz), 0.97 (t, J = 7 Hz; 3H, 9-H). — ¹³C-NMR: δ = 87.06 (d; C-2), 69.17 (t; C-6), 55.36 (d; C-4), 33.03 (t; C-7), 21.28 (t; C-5), 18.79 (t; C-8), 17.40 (q; 2-CH₃), 13.66 (q; C-9). — MS: m/z (%) = 160 (M - 16; 2), 132 (38), 89 (31), 86 (38), 84 (64), 83 (22), 77 (18), 51 (33), 49 (100), 48 (23), 47 (24), 45 (22), 43 (74), 42 (36), 41 (69).

MS: Für alle 4 Stereoisomeren 2, 2', 3 und 3' identisch.

C ₈ H ₁₆ O ₂ S (176.3)	Ber.	C 54.51	H 9.15	S 18.19
2	Gef.	C 54.67	H 9.30	S 18.05
2'	Gef.	C 54.40	H 9.20	S 18.00
3	Gef.	C 54.51	H 9.18	S 18.12
3'	Gef.	C 54.45	H 9.17	S 18.10

Röntgenstrukturanalyse von 3²⁰: Orientierungsaufnahmen um die kristallographischen Achsen und eine Kleinste-Quadrat-Rechnung mit 20 zentrierten Reflexen eines säulenförmigen Einkristalls im Bereich von 2θ = 18–24° ergaben eine rhombische Elementarzelle mit a = 4.860(4) Å, b = 10.398(9) Å und c = 19.44(1) Å.

Tab. 2. Atomkoordinaten und isotrope Temperaturfaktoren von 3

Atom	x	y	z	U(eq)
S3	0.19303(15)	0.29087(7)	0.80766(3)	.0501(3)
O1	0.2079(7)	0.1495(2)	0.9242(1)	.0645(12)
O11	-0.1151(5)	0.2848(2)	0.8094(1)	.0677(11)
C2	0.3156(8)	0.2628(3)	0.8965(2)	.058(1)
C4	0.3090(7)	0.1367(3)	0.7728(1)	.079(2)
C5	0.2077(10)	0.0270(3)	0.8175(2)	.065(2)
C6	0.3067(13)	0.0362(4)	0.8910(2)	.053(1)
C7	0.2110(8)	0.1232(3)	0.6986(2)	.060(2)
C8	0.3256(9)	0.2223(4)	0.6495(2)	.072(2)
C9	0.2224(11)	0.2048(6)	0.5759(2)	.097(3)
C10	0.2246(10)	0.3743(4)	0.9406(2)	.079(2)

Tab. 3. Interatomare Abstände [Å] und Winkel [°] in der Kristallstruktur von 3 mit geschätzten Standardabweichungen in Einheiten der letzten Stelle in Klammern

O11 ---S3	1.499(3)	C2 -S3	-011	107.1(2)
O1 ---C2	1.397(4)	O6 -C5	-C4	113.1(3)
O1 ---C6	1.427(5)	O6 -O1	-C2	113.3(3)
S3 ---C2	1.850(3)	C5 -C4	-C7	111.8(3)
S3 ---C4	1.830(3)	C5 -C4	-S3	110.3(2)
C2 ---C10	1.508(5)	C4 -S3	-C2	96.2(1)
C6 ---C5	1.511(5)	C4 -S3	-011	106.2(2)
C5 ---C4	1.515(5)	C7 -C4	-S3	109.6(2)
C4 ---C7	1.525(4)	C7 -C8	-C9	112.9(3)
C7 ---C8	1.510(5)	C8 -C7	-C4	114.8(3)
C8 ---C9	1.527(5)	C10 -C2	-01	108.6(3)
		C10 -C2	-S3	108.3(3)
		O1 -C2	-S3	111.9(2)

Im Bereich von $2\Theta = 5-52^\circ$ wurde ein Oktant der Reflexions-sphäre vermessen (Syntex-P₂-1-Diffraktometer, Mo-K_α-Strahlung, $\lambda = 0.71069$ Å, Graphit-Monochromator, ω -Abtastung, $\Delta\omega = 0.9^\circ$, Kristallabmessungen ca. $0.25 \times 0.25 \times 0.5$ mm³, $d_{\text{ber.}} = 1.19$ mg/mm³). Von 1705 Intensitäten waren 1683 symmetrieunabhängig und 1335 als beobachtet klassifiziert [$I_o \geq 3\sigma(I_o)$]. Auf der Grundlage von Ψ -Abtastungen mehrerer Reflexe wurde eine empirische Absorptionskorrektur vorgenommen ($\mu_{\text{Mo}} = 0.28$ mm⁻¹), wobei der Korrekturfaktor von 0.8–1.0 variierte. Systematische Auslöschungen führten zu der Raumgruppe P₂(2₁2₁) (Nr. 19), in der mit Direkten Methoden (Programm MULTAN 78¹⁶) auch die Lösung der Struktur gelang. Wasserstoffatome wurden auf idealisierten Positionen berechnet (C–H-Abstand 1.08 Å). Die Verfeinerung des Strukturmodells (Programm SHELX 76¹⁷) mit 134 Parametern und 1680 Reflexen führte zu einem R-Wert von 0.053 ($R_w = 0.066$). Die abschließende Differenz-Fourier-Synthese ergab eine Restelektronendichte von weniger als 0.6 e/Å³. Für die Rechnungen wurden

analytisch approximierte Atomfaktoren für ungeladene Atome verwendet unter Berücksichtigung anomaler Dispersion¹⁹.

CAS-Registry-Nummern

(2S,4R)-1: 90243-46-2 / (2R,4S)-1: 90243-47-3 / 2: 107436-63-5 / 2': 107436-65-7 / 3: 107436-64-6 / 3': 107436-66-8

- XV. Mitteilung: C. Günther, A. Mosandl, Z. Lebensm. Unters. Forsch., im Druck.
- M. Winter, A. Furrer, B. Willhalm, W. Thommen, Helv. Chim. Acta 59 (1976) 1613.
- A. Mosandl, G. Heusinger, Liebigs Ann. Chem. 1985, 1185.
- C. Günther, A. Mosandl, Liebigs Ann. Chem. 1986, 2112, und dort zitierte Literatur.
- G. Heusinger, Dissertation, Univ. Würzburg, 1987.
- G. Singer, Dissertation, Univ. Würzburg, in Vorbereitung.
- W. Deger, M. Gessner, G. Heusinger, G. Singer, A. Mosandl, J. Chromatogr. 366 (1986) 385.
- Firmenich SA (Erf. M. Winter), Ger. Offen. 2534162 (Febr. 12, 1976) [Chem. Abstr. 85 (1976) 37096s]; U.S. Pat. 4220561 (Sept. 2, 1980) [Chem. Abstr. 94 (1981) 84141y].
- N. J. Leonhard, C. R. Johnson, J. Org. Chem. 27 (1962) 282.
- A. B. Foster, T. D. Inch, Chem. Commun. 1968, 1068.
- W. H. Pirkle, S. D. Beare, J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 6250.
- W. H. Pirkle, S. D. Beare, R. L. Muntz, Tetrahedron Lett. 1974, 2295.
- M. J. Cook, Kem. Kemi 3 (1976) 16.
- J. C. Carretero, J. L. Gracia Ruano, J. H. Rodriguez, Tetrahedron Lett. 25 (1984) 3029.
- E. Bayer, E. Küsters, G. J. Nicholson, H. Frank, J. Chromatogr. 320 (1985) 393.
- MULTAN 78 System of Computer Programmes for the Automatic Solution of Crystal Structures, P. Main, S. E. Hull, L. Lesinger, G. Germain, J. P. Leclercq, M. M. Woolfson, University of York, England, 1978, unveröffentlicht.
- SHELX 76, G. M. Sheldrick, 1976, unveröffentlicht.
- PLUTO Program for Plotting Molecular and Crystal Structures, S. Motherwell, Cambridge Crystallographic Data Centre, modified by W. Clegg, 1978, unveröffentlicht.
- D. T. Cromer, J. T. Waber, International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV, S. 99–101, Kynoch Press, Birmingham, England, 1974.
- Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52371, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[195/86]