

Die Organoschwefelchemie der Gattung *Allium* und ihre Bedeutung für die organische Chemie des Schwefels

Von Eric Block*

Dieser Aufsatz ist ein Streifzug durch die Organoschwefelchemie der Gattung *Allium*, zu der unter anderem Knoblauch und Zwiebel gehören. Wir berichten über die Biosynthese der S-Alk(en)yl-L-cystein-S-oxide (Aroma- und Geruchsvorstufen) in den intakten Pflanzen und darüber, wie diese Vorstufen beim Zerschneiden oder Zerdrücken der Pflanzen durch Allinase-Enzyme zu Sulfensäuren – hochreaktiven Organoschwefel-Zwischenprodukten – gespalten werden. Während im Knoblauch aus 2-Propensulfensäure Allicin, ein Thiosulfinat mit antibiotischen Eigenschaften, entsteht, wird in Zwiebelgewächsen 1-Propensulfensäure zum Sulfin (Z)-Propanthial-S-oxid, dem tränenreizenden Faktor (LF), umgelagert. Zu den Highlights aus der Chemie der Zwiebel zählen die Zuordnung der Stereochemie des tränenreizenden Faktors und der Mechanismus seiner Dimerisierung; die Isolierung, Charakterisierung und Synthese von Thiosulfinaten, die möglichst genau Geschmack und Aroma einer gerade zerschnittenen Zwiebel nachahmen, sowie von anderen ungewöhnlichen Verbindungen wie den Zwiebelanen (Dithiabicyclo[2.1.1]hexanen), einem Bissulfin (Butandithial-S,S'-dioxid), anti-thrombotischen und antiasthmatischen Cepaenen (α -Sulfinyldisulfiden) und *vic*-Disulfoxiden. Besonders bemerkenswert in der Chemie des Knoblauchs sind die Entdeckung des Ajoens, eines wirksamen Antithrombosedmittels aus Knoblauch, und die Aufklärung der ungewöhnlichen Reaktionssequenz, die beim Erhitzen von Diallyldisulfid abläuft, das in Wasserdampfdestilliertem Knoblauchöl vorkommt. Diskutiert werden [3,3]- und [2,3]-sigmatrope Umlagerungen unter Beteiligung von Schwefel (z.B. Sulfoxid-beschleunigte Thio- und Dithio-Claisen-Umlagerungen) und Cycloadditionen mit Thiocarbonylsystemen. Angesichts der kulinarischen Bedeutung der *Allium*-Gewächse sowie deren Anwendung in der Volksmedizin wird schließlich noch die physiologische Wirksamkeit der Inhaltsstoffe dieser Pflanzen erörtert: Krebsvorbeugung, antimikrobielle Aktivität, Wirksamkeit als Lock- oder Abwehrstoffe bei Tieren oder Insekten, Geruchs-, Geschmacks- und tränenreizende Eigenschaften, Wirkung auf den Fett-Metabolismus, Hemmung der Plättchenaggregation im Fall von Ajoen. Anmerkungen über Mundgeruch und Sodbrennen durch Zwiebeln oder Knoblauch dürfen natürlich nicht fehlen.

1. Einleitung

*Wir denken an die Fische,
die wir in Ägypten umsonst aßen,
und an die Kürbisse,
die Melonen, den Lauch,
die Zwiebeln und den Knoblauch.*

4. Mose 11, 5

Wohl kaum etwas ist unseren Sinnen so vertraut und angenehm wie frisch gepreßter oder gebratener Knoblauch, gehackte oder gekochte Zwiebeln, gedünsteter Porree (Lauch), kleingeschnittener Schnittlauch, knackige rohe Winterzwiebeln oder die köstliche Schalotte. Der Geruch dieser weitverbreiteten Pflanzen erweckt in uns Erinnerungen an Mutters Küche, an ein Lieblingsrestaurant oder an einen Spaziergang über eine Wiese, wo es nach wilden Zwiebeln riecht. Eigenschaftsworte, die man mit diesen Pflanzen verknüpft, sind würzig, scharf, bestimmend, pikant, charakteristisch. Selbst der botanische Name *Allium*, abgeleitet vom keltischen Wort „all“ („scharf“), weist auf eine Vielzahl von Geruchs- und Geschmacksstoffen hin; sie alle haben ein Element gemein-

sam: den Schwefel. Viele dieser geruchsintensiven Schwefelverbindungen enthalten eine Allylgruppe, deren Name wiederum von *Allium* abgeleitet ist. Die Organoschwefelverbindungen bestimmen mehr als alles andere den Charakter dieser außergewöhnlichen Gattung. Der große amerikanische Dichter Carl Sandburg hat einmal gesagt: „*Life itself is like an onion; it has a bewildering number of layers. You peel them off, one by one, and sometimes you cry.*“ Die „verblüffende Anzahl von Schichten“ der Zwiebel spiegelt sich in der komplizierten Chemie dieser und anderer *Allium*-Gewächse wider, die einem Mikrokosmos im Bereich der Organoschwefelchemie gleichkommen. Genauer gesagt, die *Allium*-Chemie liefert uns Beispiele für Schwefelverbindungen mit sowohl bemerkenswerter physiologischer Aktivität als auch kulinarischem Anreiz, für hochreaktive Organoschwefel-Zwischenprodukte mit ungewöhnlichen Bindungsverhältnissen, für anspruchsvolle analytische Probleme, für Verbindungen mit Schwefel als Chiralitätszentrum und noch weiteren stereochemischen Besonderheiten, die auf das Schwefelatom zurückzuführen sind. Darüber hinaus finden wir Beispiele für neuartige Organoschwefel-Heterocyclen mit interessanten spektroskopischen Eigenschaften, für Redoxreaktionen, an denen Schwefel beteiligt ist, sowie für Umsetzungen über Schwefelradikale oder Schwefel-stabilisierte Carbokationen, für pericyclische Reaktionen, für bemerkenswerte Umlagerungen sowie für Reaktionen, die für die organische Synthesechemie von Nutzen sind^[1].

[*] Prof. Dr. E. Block
Department of Chemistry
State University of New York at Albany
Albany, NY 12222 (USA)

Seit fünfundzwanzig Jahren befasse ich mich mit der Organoschwefelchemie der *Allium*-Gewächse. Zu dieser Gattung gehören Knoblauch (*Allium sativum* L.), Zwiebel (*Allium cepa* L.), Porree (*Allium ampeloprasum* L. var. porrum), Winterzwiebel (*Allium fistulosum*), Schalotte (*Allium ascalonicum* auct.), großköpfiger Knoblauch („elephant garlic“) (*Allium ampeloprasum* L. var. holmense), wilder Knoblauch (*Allium ursinum*), Schnittlauch (*Allium schoenoprasum* L.) und Chinesischer Schnittlauch (*Allium tuberosum* L.) (Abb. 1). Als ich meine Untersuchungen begann, waren bereits herausragende Arbeiten auf diesem Gebiet geleistet worden, deren Ergebnisse z.B. in einem Aufsatz des Nobel-Preis-Trägers Arturi Virtanen zusammengefaßt sind^[2]. Später stellte sich heraus, daß noch immer wichtige Puzzleteile zum Gesamtbild fehlten, daß wir von diesen alltäglichen Pflanzen noch eine Menge über Schwefelchemie lernen konnten und daß die beim Zerkleinern dieser Pflanzen entstehenden Verbindungen und Gemische eine noch weit vielfältigere biologische Aktivität haben als ursprünglich vermutet. Schon seit Tausenden von Jahren werden Extrakte und Teile von Knoblauch und Zwiebeln in der Volksmedizin eingesetzt, und mittlerweile erfreuen sich in vielen Ländern auch käufliche Produkte aus diesen Pflanzen wachsender Beliebtheit. Da epidemiologisch nachgewiesen werden konnte, daß mit einem erhöhten Verzehr von *Allium*-Gewächsen ein geringeres Krebsrisiko verbunden ist, sind Knoblauch und Zwiebeln darüber hinaus von Gesundheitsorganisationen zu bevorzugten Nahrungsmitteln in „Designer-Ernährungsprogrammen“ ausersehen worden. Derartige Programme dienen der Entwicklung neuer Nahrungsmittel, mit deren Hilfe der carcinogenen Veränderung von Zellen vorgebeugt werden soll. All diese Gründe rechtfertigen gerade jetzt eine detaillierte Beschäftigung mit der Organoschwefelchemie der Gattung *Allium*^[3].

2. Organoschwefelchemie der intakten Pflanzen

*Well loved he garleek, oynons and eek lekes,
and for to drynken strong wyn, reed as blood.*

„Canterbury Tales“
Geoffrey Chaucer (1342–1400)

Die erste Isolierung organischer Verbindungen aus Knoblauch (1844, 1892) und Zwiebel gelang Wertheim (1844) und Semmler (1892) in Deutschland. Als Hauptinhaltsstoffe der „ätherischen Öle“ von Knoblauch und Zwiebel identifizierten sie Diallylsulfid^[4] (1892 korrigiert zum Disulfid^[5]) bzw.

Propenylpropyldisulfid^[5]. Um 1945 stellte sich heraus, daß diese und andere flüchtige Schwefelverbindungen Sekundärprodukte waren, die enzymatisch aus Vorstufen in der intakten Zwiebel entstehen. So berichteten Cavallito et al. von Rennselaer, New York im Jahre 1945, daß die Acetonextrakte von in Trockeneis gefrorenen und pulverisierten Knoblauchzehen nach dem Eindampfen nur geringe Mengen an Rückstand und keine Sulfide ergaben, was darauf schließen läßt, daß in den intakten Pflanzen keine freien Sulfide enthalten sind. Das weiße Knoblauchpulver war praktisch geruchlos; nach Zugabe von wenig Wasser konnte jedoch der typische Geruch nachgewiesen und der antibakterielle Bestandteil **1** extrahiert und isoliert werden. Dies zeigt, daß weder Verbindung **1** noch die Allylsulfide, die man im „ätherischen Öl des Knoblauchs“ findet, in der intakten Knoblauchzehe vorhanden sind. Erhitzt man das Knoblauchpulver 30 min unter Rückfluß mit wenig 95proz. Ethanol und fügt anschließend Wasser hinzu, so wird keinerlei Aktivität beobachtet. Versetzt man diese Alkohol-unlösliche Fraktion in Wasser (20 mg mL⁻¹) jedoch mit etwas frischem Knoblauchpulver (1 mg mL⁻¹), so zeigt die behandelte Probe dieselbe Aktivität wie das unbehandelte Pulver. Das für die Spaltung der Vorstufe benötigte Enzym ist durch das Erhitzen mit 95proz. Ethanol inaktiviert worden. Die Zugabe kleiner Mengen an frischem Enzym führte zur normalen Spaltung^[6].

Unter einem „ätherischen Öl“ versteht man streng definiert „eine flüchtige Substanz, die in stark riechenden Pflanzen vorkommt und diesen Pflanzen ihren charakteristischen Geruch verleiht“. Da die flüchtigen Verbindungen der *Allium*-Spezies in der intakten Pflanze nicht vorhanden sind, sondern erst beim Aufschließen der Pflanzenzellen auftreten, beschreibt man sie besser anhand des Prozesses, der zu bestimmten Produkten aus *Allium* führt, z.B.: „Wasserdampf-flüchtige Komponenten“ oder „head space volatiles“ („flüchtige Substanzen im Kopfraum“)^[7].

2.1. Schwefelhaltige Aminosäuren als Sekundärmetabolite in *Allium*-Gewächsen

*Let onion atoms lurk within the bowl
and, scarce suspected, animate the whole.*

„Recipe for Salad“,
Sydney Smith (1771–1845)

Knoblauch, Zwiebeln und andere *Allium*-Gewächse bestehen zu 1–5 % ihres Trockengewichts aus Sekundärmetaboliten schwefelhaltiger Aminosäuren, die nicht an Protein ge-



Eric Block, 1942 in New York geboren, studierte Chemie am Queens College der City University of New York und promovierte an der Harvard University, wo er im Labor von Professor E. J. Corey sein Interesse für die Organoschwefelchemie, die Naturstoffchemie, synthetische Methoden und organische Reaktionsmechanismen entwickelte. 1967 ging er als Professor an die University of Missouri-St. Louis; 1981 folgte er einem Ruf an die State University of New York in Albany. Dort war er von 1985–1991 Chairman des Chemistry Department. Unter seinen Auszeichnungen und Ehrungen seien ein Guggenheim-Stipendium und der ACS Award for Advancement and Application of Agricultural and Food Chemistry genannt. Block ist Mitherausgeber einiger Zeitschriften und war als Gastprofessor in Harvard und an anderen Universitäten. Er ist begeisterter Photograph und reist gern. Im Ausland sucht er gerne die Märkte auf, um das Angebot an lokalen *Allium*-Gewächsen kennenzulernen.

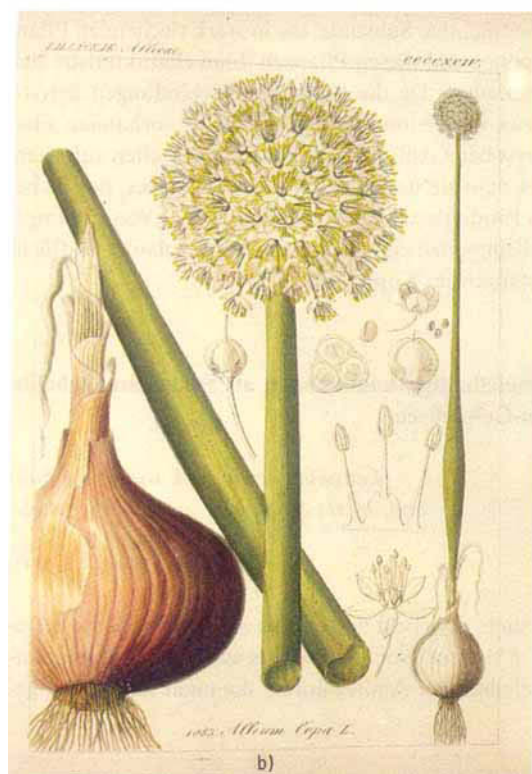
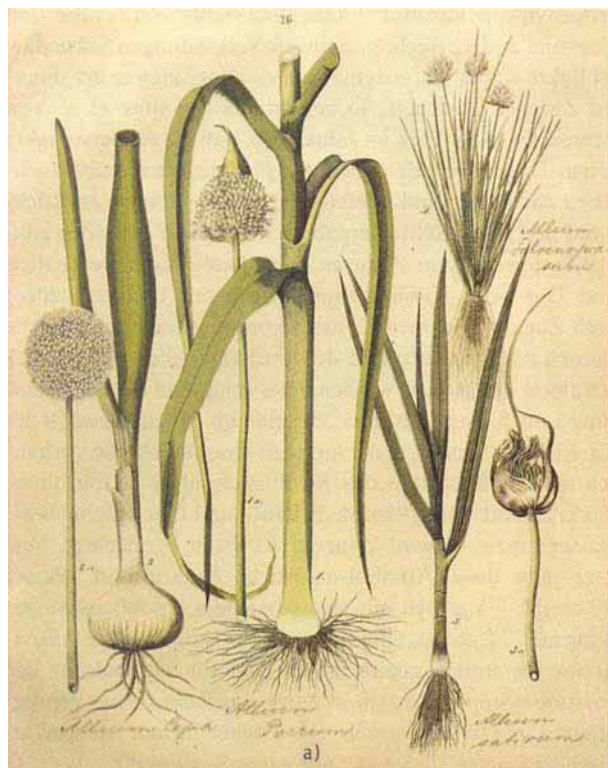
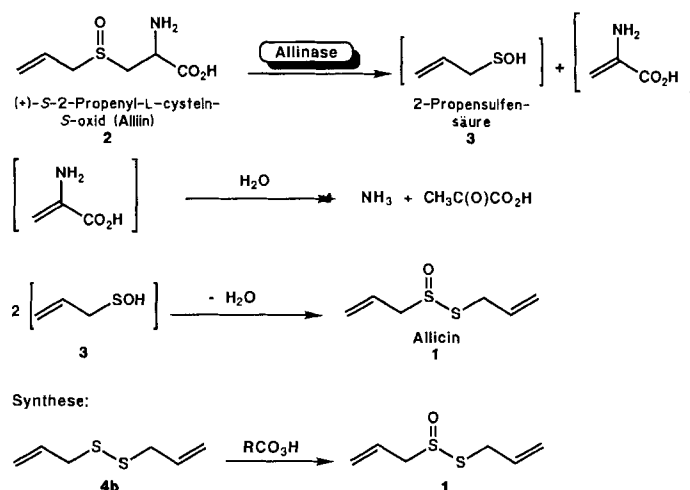


Abb. 1. Mehrere Pflanzen der Gattung *Allium*. a) C. C. Calwer, *Landwirtsch. Pflanzenf.*, Tafel 26, Stuttgart, 1852; b) L. Reichenbach, *Icones Florae Germanicae*, Tafel 494, Leipzig, 1848.

bunden sind. Erste Untersuchungen von Stoll und Seebeck in den vierziger Jahren in Basel haben gezeigt, daß (+)-S-2-Propenyl-L-cystein-S-oxid 2 (Alliin) die stabile Vorstufe von Cavallitos antibakteriellem Inhaltsstoff 1 (Allicin) des Knoblauchs ist^[8]. In der intakten Zelle sind 2 und verwandte S-Alkenyl-L-cystein-S-oxide (Geruchs- und Geschmacks-

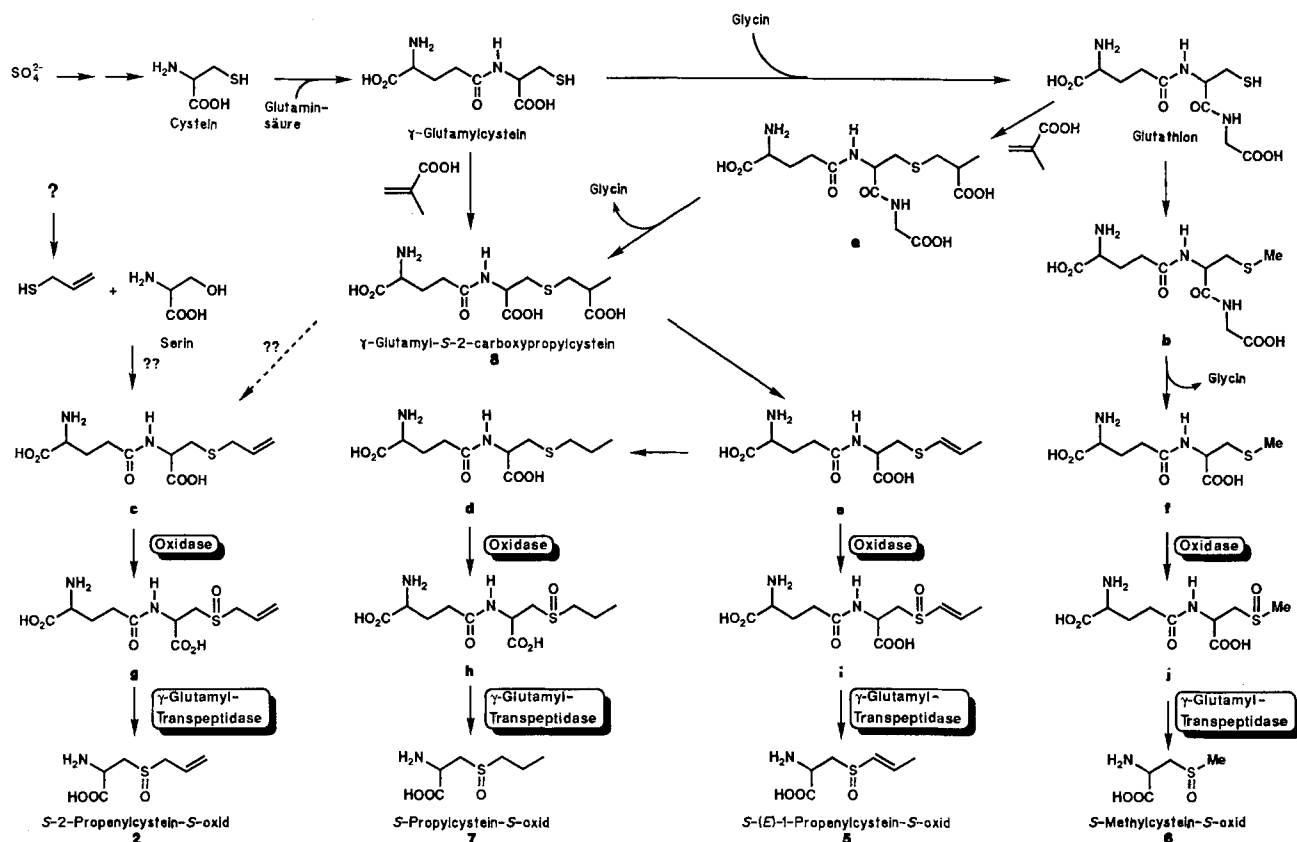
vorstufen) im Cytoplasma angesiedelt, während sich das C-S-Lyase-Enzym Allinase in der Vakuole befindet^[9]. Beim Aufschluß der Zelle wird die Allinase freigesetzt; die anschließende α,β -Eliminierung der S-Oxide führt schließlich zu flüchtigen, geruchsintensiven niedermolekularen Organoschwefelverbindungen wie 1 (Schema 1). Es wurden vier Sulfide in *Allium*-Gewächsen gefunden (alle von Cystein abgeleitet): S-2-Propenyl- 2, S-(E)-1-Propenyl- 5, S-Methyl- 6 und S-Propyl-L-cystein-S-oxid 7. In Zwiebeln kommen die Verbindungen 5–7 und im Knoblauch die Verbindungen 2, 5 und 6 vor^[10–13]. Der spezifische Geschmack der jeweiligen *Allium*-Gewächse beruht auf unterschiedlichen Konzentrationen von 2, 5, 6 und 7, insbesondere von 5 (Isoalliin), der Vorstufe des tränenreizenden Faktors der Zwiebel, und von 2, der Vorstufe für die charakteristischen allylischen Knoblauchverbindungen. Außerdem findet man in *Allium*-Spezies 24 γ -Glutamyl-Peptide mit schwefelhaltigen Aminosäuren. Diese dürften als Stickstoff- und Schwefelreserven dienen (Vorstufen für chemische Abwehrstoffe der Pflanzen?) und möglicherweise beim Transport von Aminosäuren durch die Zellmembran eine Rolle spielen^[14].

Cavallito/Stoll & Seebeck:



Schema 1. Cavallitos bahnbrechende Entdeckung und Synthese von Allicin 1, dem antibakteriellen Bestandteil des Knoblauchs (und Vorgriff auf die nachfolgenden Untersuchungen von Stoll und Seebeck an der Vorstufe Alliin 2).

Schema 2 faßt Vorschläge für die Biosynthese der *Allium*-Peptide und -Geschmacksvorstufen zusammen. Diese Vorschläge basieren auf den Ergebnissen von Markierungsexperimenten, in denen $^{35}\text{SO}_4^{2-}$ an Zwiebelpflanzen verfüttert wurde^[15]. Durch kurzes Aufkochen der Zwiebel oder Homogenisieren der Pflanzen mit Ethanol, welches kleine Anteile Wasser enthält, können die Allinase-Enzyme deaktiviert werden, so daß sich die Peptide durch HPLC analysieren lassen^[12, 16]. Das Sulfat wird reduziert und in den Chloroplasten in Cystein eingebaut^[17]. Anschließend tritt das Sulfat in den Glutathion-Cyclus^[18] ein. Durch Michael-Addition von γ -Glutamylcystein an Methacrylsäure (aus Valin) entsteht γ -Glutamyl-S-2-carboxypropylcystein 8. In der Zwiebel wird 8 schrittweise zu γ -Glutamyl-S-1-propenylcystein e decarboxyliert, zu γ -Glutamyl-S-1-propenylcystein-S-oxid i oxidiert und durch γ -Glutamyl-Transpeptidase [E.C. 2.3.2.1] zu 5 gespalten^[19a]. Durch Markierungsexperimente konnte



Schema 2. Mit Sulfat beginnender Überblick über die Biosynthese der Aminosäuren/Peptidvorstufen von Geruchs- und Geschmacksstoffen der *Allium*-Gewächse. a, b, c, e, f, g, i siehe Text. d: γ -Glutamyl-S-propylcystein; h: γ -Glutamyl-S-propylcystein-S-oxid; j: γ -Glutamyl-S-methylcystein-S-oxid.

gezeigt werden, daß die Umwandlung der Vorstufe **8** zu **5** unter Abspaltung des 3-*pro-R*-Wasserstoffatoms verläuft und daß die oxidative Decarboxylierung – analog zur Biosynthese terminaler Alkene – mit *anti*-Geometrie erfolgt (Schema 2)^[19b]. Parallele Prozesse umfassen die Michael-Addition von Glutathion an Methacrylsäure zu S-2-Carboxypropylglutathion **a**, das zu **8** weiterreagiert, sowie die Methylierung von Glutathion zu S-Methylglutathion **b**, das anschließend γ -Glutamyl-S-methylcystein **f** ergibt. Im Falle des Knoblauchs sind die Biosynthesewege weniger klar. γ -Glutamyl-S-2-propenylcystein **c**, das entweder aus **8** entsteht, oder – wahrscheinlicher – sich auf einem bisher noch ungeklärten Weg aus Serin und 2-Propenethiol bildet^[20], wird durch eine Oxidase in γ -Glutamyl-S-2-propenylcystein-S-oxid **g** übergeführt und anschließend durch γ -Glutamyl-Transpeptidase zu **2** gespalten.

Kürzlich erschienenen Berichten zufolge^[11] nimmt die Konzentration an γ -Glutamyl-S-(*E*)-1-propenylcystein **e** und γ -Glutamyl-S-2-propenylcystein **c**, den wichtigsten γ -Glutamylpeptiden in Homogenaten von frischem Knoblauch, beträchtlich ab, wenn frisch gepflückte Knoblauchknollen gelagert werden, und zwar besonders bei 4 °C. Bei kühler Aufbewahrung des Knoblauchs werden in erhöhtem Maße **5** und daraus niedermolekulare Organoschwefelverbindungen mit 1-Propenylgruppe produziert (siehe Abschnitt 5.2.3). Eine weitere Entdeckung, die wir kürzlich in unserem Labor gemacht haben, besagt, daß Knoblauch, der in kälteren Klimazonen gewachsen ist, weit weniger **6** enthält als Knoblauch aus gemäßigteren Klimazonen, obwohl die Konzentrationen der Vorstufen wie γ -Glutamyl-S-methylcystein **f** normal sind^[21].

2.2. Allinase-Enzyme

Allinasen [EC 4.4.1.4] sind Pyridoxal-5'-phosphat-abhängige, α,β -Eliminierungen katalysierende Lyasen, die an der Spaltung von (+)-S-2-Propenyl-L-cystein-S-oxid **2** und anderen (+)-S-Alk(en)yl-L-cystein-S-oxiden zu Ammoniumpyruvat und Allicin **1** und seinen Homologen beteiligt sind (siehe Abschnitt 3). Synthetisches **2** (mit L-Cystein hergestellt) ist am Schwefelatom racemisch. Das natürlich vorkommende (+)-Diastereomer (der erste acyclische Naturstoff mit einem Kohlenstoff- und einem Heteroatom als Chiralitätszentren) wird durch Knoblauch-Allinase schnell und quantitativ in **1** umgewandelt, während das (–)-Diastereomer von **2** sehr viel langsamer reagiert; Derivate des D-Cysteins sind sogar völlig inaktiv^[22]. Über die Knoblauch-Allinase sind widersprüchliche Berichte erschienen. Eine Arbeitsgruppe vermutet, daß dieses Enzym ein Dimer mit einem Molekulargewicht zwischen 108 000 und 111 000 ist, daß die Untereinheiten ein Molekulargewicht von 53 500 haben und daß zusätzlich zum Pyridoxal-5'-phosphat ein Flavin-Coenzym erforderlich ist^[22]. Eine andere Arbeitsgruppe geht von einem Tetramer mit einem Molekulargewicht von 180 kDa und Untereinheiten mit Molekulargewichten von 45 kDa aus^[23]. Die in der Winterzwiebel (*Allium fistulosum* L.) vorkommende Allinase ist ein Tetramer mit einem Molekulargewicht von 220 kDa, Untereinheiten von 52 kDa und einem optimalen pH-Wert von 7.0^[24]. Virtanen hat über die Reinigung einer Zwiebel-Allinase berichtet, die ihre maximale Aktivität bei pH 7.4 aufweist^[3h, 8e, 25–27]. Neuere Arbeiten lassen vermuten, daß in Knoblauch zwei Allinase-Aktivitäten vorkommen. Die eine ist spezifisch für die Sub-

strate **2** und **5**, hat einen optimalen pH-Wert von 4.5 und spaltet 97% von **2/5** bei 23 °C in 0.5 min. Die andere ist spezifisch für das Substrat **6**, hat einen optimalen pH-Wert von 6.5 und spaltet bei 23 °C 97% des Substrats **6** in 5 min. Beide Allinasen werden bei pH 1.5–3 (pH-Wert im Magen) und pH > 9 irreversibel desaktiviert^[28].

2.3. Eine Frage der Semantik

„Was ist ein Naturstoff?“ Diese Frage stellt sich angesichts all der Organoschwefelverbindungen, die nach der Allinase-katalysierten Freisetzung der Sulfensäuren entstehen. Keines dieser Folgeprodukte kommt in der Zwiebel vor oder bildet sich unter Beteiligung von Enzymen. Andererseits werden von *Allium*-Gewächsen, zum Beispiel von Lauch, flüchtige Thiosulfinate freigesetzt, die schädliche Insekten wie die Lauchmotte (*Acrolepiopsis assectella*) anlocken^[29]. In einem weiteren Sinne können also Thiosulfinate und ähnliche Sekundärprodukte wie Disulfide und Thiosulfonate auch als „Naturstoffe“ eingestuft werden.

3. Organoschwefelverbindungen aus zerkleinerten *Allium*-Gewächsen; Ergebnisse bis 1972

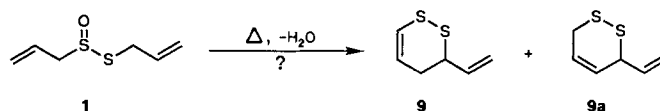
*If your Majesties is remembered of it, the Welshmen did
good service in a garden where leeks did grow, wearing
leeks in their Monmouth caps,
which your Majesty know to this hour is an honourable
badge of the service.
And I do believe your Majesty takes no scorn to wear the
leek upon Saint Davy's day.*

„Henry V“, 4. Akt, 7. Szene, Z. 100
William Shakespeare (1564–1616)

Ich möchte hier zunächst die bis 1972 erzielten Ergebnisse vorstellen; damals habe ich meine ersten Beiträge veröffentlicht. Dieses Vorgehen ermöglicht es mir, anschließend die eigenen Arbeiten sowie neuere Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen in der richtigen historischen Reihenfolge darzustellen. 1944 ist eine Reihe bemerkenswerter Veröffentlichungen von Cavallito et al.^[30] erschienen, die über die Isolierung und Charakterisierung von Allicin (2-Propenyl-2-propen-thiosulfinat) **1** berichten^[31]. **1** ist eine wohlriechende, instabile, antibakterielle Substanz („auffallend stärker bakterio-statisch als baktericid“; „außerordentlich empfindlich, leicht polymerisierend... muß bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden“^[30]), die aus zerschnittenen Knoblauchzehen durch Extraktion mit Ethanol bei Raumtemperatur isoliert wird. Diallyldisulfid **4b** wird als Hauptprodukt der Zersetzung von Allicin angesehen. Cavallito fand, daß die Umkehrung dieser Zersetzungsreaktion, nämlich die Oxidation von Diallyldisulfid^[32] mit Peressigsäure, der direkteste Weg zur Synthese von Allicin **1** ist (siehe Schema 1)^[33, 34]. Versuche von Brodnitz et al. aus dem Jahr 1971, Allicin **1** durch GC-MS zu bestimmen, gaben Hinweise auf eine weitere, ungewöhnlichere Art der Zersetzung. Das Gaschromatogramm zeigte ein 2.4:1-Gemisch zweier Verbindungen, die man (fälschlicherweise, wie sich später herausstellte) für 3-Vinyl-3,4-dihydro-1,2-dithiin **9** und 3-Vinyl-3,6-dihydro-1,2-dithiin **9a** hielt (Schema 3). Man vermutete, daß „Diallylthiosulfi-

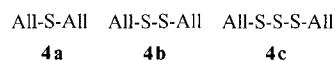
nat während der Gaschromatographie dehydratisiert und **9** und **9a** ergibt“^[35a]. Reines **1** soll sich bei Raumtemperatur zu Schwefeldioxid und Diallyl-mono-, -di- und -trisulfiden (**4a–c**) umlagern^[35]. Als analytische Methode zur quantita-

Brodnitz:

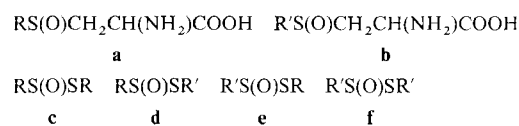


Schema 3. Zersetzung von Allicin **1** im Gaschromatographen nach Brodnitz.

tiven Bestimmung von Allicin wird noch immer die gaschromatographische Bestimmung von „**9**“ und „**9a**“ angewendet^[36], obwohl diese Methode problematisch ist und genauere HPLC-Methoden entwickelt worden sind.



Nach der Entdeckung von Alliin **2** im Knoblauch wurden in anderen *Allium*-Gewächsen noch weitere S-Alk(en)yl-L-cystein-S-oxide wie **5–7** gefunden^[37]. Beim Zerschneiden der Pflanzen werden derartige S-Oxide (Typ **a** und **b**) durch Allinase zu Sulfensäuren gespalten, deren Kondensation zu vier Typen von Thiosulfonaten (**c–f**) führen könnte. Diese Thiosulfonate und davon abgeleitete Polysulfide wurden als Hauptquelle für Geschmack und Geruch der *Allium*-Gewächse angenommen und als wichtige Hinweise zur Pflanzenbestimmung („taxonomic markers“) angesehen. Die Thiosulfonate wurden über indirekte Methoden identifiziert und quantifiziert.



Bei einer dieser Methoden wurden die Thiosulfonate zunächst durch Papierchromatographie getrennt, anschließend mit Cystein zu S-Alk(en)ylthiocysteinen



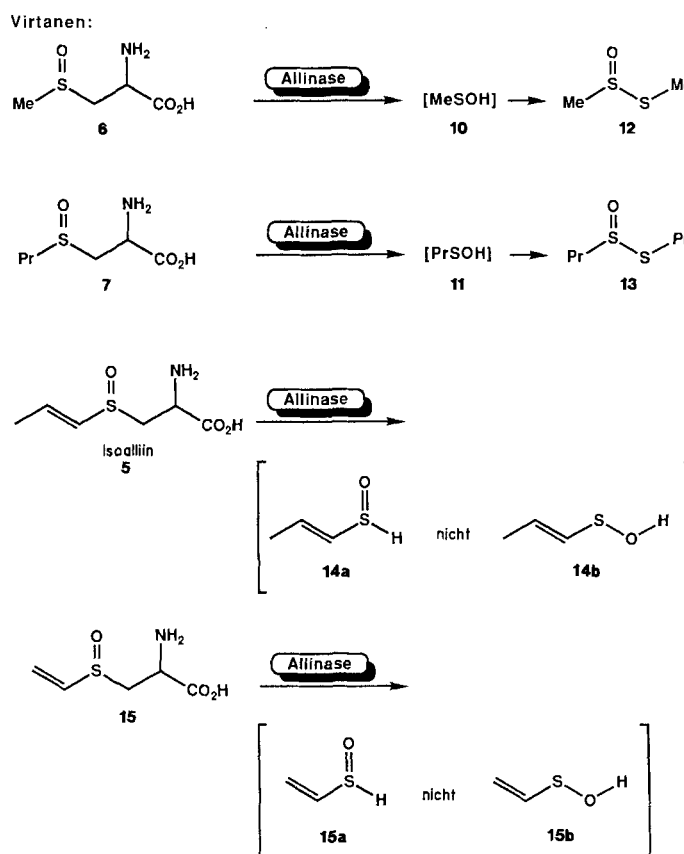
umgesetzt und dann wiederum chromatographisch getrennt. Auf diese Weise wurden die folgenden Thiosulfonat-Profile bestimmt (zunehmende Mengen eines Thiosulfonats werden mit +, ++, +++ bezeichnet): im Knoblauch MeS(O)SMe **12** (+), MeS(O)SAll **101** (++) , MeS(O)SPr **29** (+), AllS(O)SAll **1** (+++) , AllS(O)SPr (+), PrS(O)SPr **13** (+); in der Zwiebel **13** (++) , **29** (+), **12** (+); im Chinesischen Schnittlauch **12** (+++) sowie **101** und **1**^[38]. Diese Arbeitsgruppe ließ auch Allinase auf Gemische von **2** und **6** einwirken und erhielt **1**, **12** und „MeS(O)SAll“^[38].

Bei einer anderen Methode nimmt man eine „headspace“-GC-Analyse vor, bei der man voraussetzt, daß die Anteile der Alkenylgruppen in der stabilen flüchtigen Polysulfid-Fraktion den Anteilen dieser Alkenylgruppen in den Thiosulfonaten entsprechen^[39]. Man hatte den Eindruck, daß selbst dann, wenn die durch GC entstandenen Polysulfide ein analytisches Artefakt sind, sie noch eindeutig den *Allium*-Gerüchen ähnelten^[39]. Obwohl beide Analysenmethoden zu Ergebnissen führen, die im großen und ganzen mit neueren Zusammensetzungs-Profilen übereinstimmen, so enthalten doch beide Methoden Fehler (siehe Abschnitt 5.2).

Mit der Entwicklung der Massenspektrometrie, der Gaschromatographie und der IR-Spektroskopie konnten 1956 die folgenden Verbindungen als Bestandteile des Dampfes der rohen Zwiebel identifiziert werden^[40]: 1-Propanthiol, Propanal, Dipropyldisulfid, SO₂, H₂S und eine Verbindung mit *m/z* 90 (C₃H₆SO), die OH (Rest *m/z* 73) und ein Fragment der Masse *m/z* 45 abspaltet. Man vermutete – mit einer allerdings recht schwachen Begründung –, daß es sich bei dieser Substanz um 3-Hydroxypropanthial handeln könnte. 1961 konnten Virtanen et al. zeigen^[10a], daß (+)-*S*-(*E*)-1-Propenyl-L-cystein-*S*-oxid **5**, welches zu ca. 0.2 Gew.-% in der Zwiebel vorliegt, die Vorstufe für den tränenreizenden Faktor (lachrymatory factor) LF ist (die *E*-Geometrie der 1-Propenylgruppe wurde später durch NMR-Spektroskopie ermittelt)^[12, 41–43]. Virtanen konnte darüber hinaus zeigen, daß die Zwiebel-Allinase *S*-Methyl-**6** und *S*-Propyl-L-cystein-*S*-oxid, die zu ca. 0.005–0.02 Gew.-% in der Zwiebel^[44, 45] vorhanden sind, sowie das im Knoblauch vorkommende *S*-2-Propenyl-L-cystein-*S*-oxid **2** über die Sulfensäuren **10**, **11** bzw. **3** in die Thiosulfonate **12**, **13** bzw. **1** umwandelt (Schemata 4 und 1)^[2].

Aufgrund obiger Befunde formulierte Virtanen den tränenreizenden Faktor LF als S-H-Tautomer **14a** von (*E*)-1-Propensulfensäure und nicht als S-OH-Tautomer **14b** (Schema 4)^[2]. Diese Struktur von LF ist in Einklang mit Deuterierungsexperimenten, die mit dem gereinigten Enzym der Zwiebel und der kristallisierten Vorstufe **5** durchgeführt wurden: Wird LF in D₂O erzeugt, so verschiebt sich im Massenspektrum der Molekülpeak von 90 nach 91, was darauf hinweist, daß nur ein einziges Proton ausgetauscht wird. Sowohl das Fragmentierungsmuster des normalen LF als auch das des deuterierten LF zeigt die Abspaltung eines OH-Fragments. Das LF-Molekül enthält somit keine OH-Funktion, denn deren Wasserstoff müßte durch D₂O ausgetauscht werden^[10b]. Virtanen stellt die verblüffende Frage, warum **14a** nicht – analog der Bildung von Allicin **1** aus 2-Propensulfensäure **3** – zu 1-Propenyl-1-propenthiosulfonat umgesetzt wird^[43]. Er stellt die Hypothese auf, daß 2-Propensulfensäure möglicherweise sofort zu 2-Propensulfinsäure und 2-Propenthiole disproportioniert, die unter Abspaltung von Wasser zu Allicin reagieren, während in **14a** die Lage der Doppelbindung das Molekül stabilisieren könnte^[2]. Virtanen vermutet, daß sich die unter den flüchtigen Verbindungen aus *Allium* gefundenen (*E,Z*)-1-Propenyl-propyl- (und -methyl)-disulfide, die einen stark zwiebelartigen Geruch haben, aus der Vorstufe **5** bilden könnten, indem eine C-S-Bindung gespalten wird, eine Reduktion stattfindet und eine Kupplung mit einem der Thiole erfolgt, die beim Aufschluß der Pflanzen freigesetzt werden^[43]. Virtanen und Däbritz haben ein nicht natürlich vorkommendes Homologes von **5**, *S*-Vinyl-L-cystein-*S*-oxid **15**, synthetisiert und konnten zeigen, daß

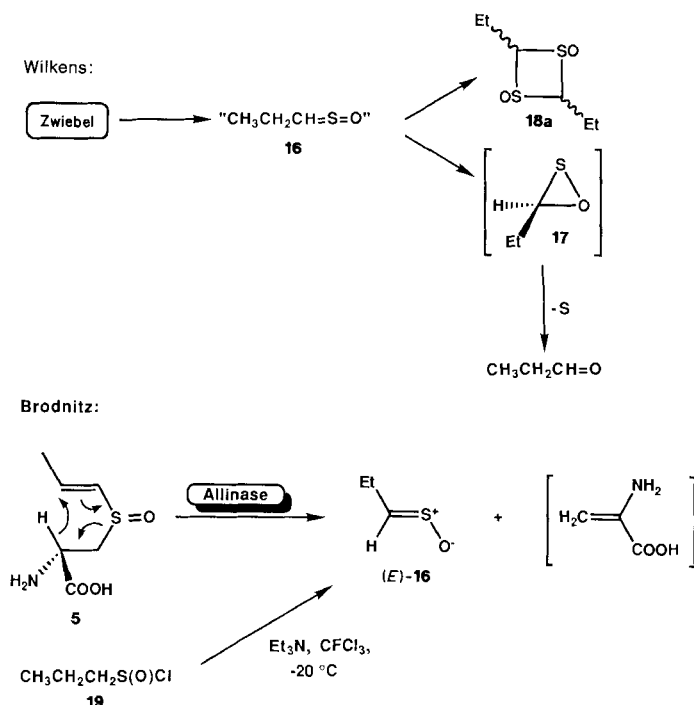
diese Verbindung von Zwiebel-Allinase in eine tränenreizende Substanz, das Vinylsulfensäure-Tautomer **15a**, umgewandelt wird, entsprechend der Umsetzung von **5** zu **14a**^[46].



Schema 4. Virtanens Vorstellung über die Wirkungsweise von Allinase auf Homologe des Allins **2**. Es handelt sich bei **6**, **7**, **5** und **15** um L-Cysteinderivate; **6**, **7** und **5** sind rechtsdrehend.

Zeitgleich mit den Arbeiten von Virtanen gelang es 1961 Wilkens von der Cornell University, durch präparative Gaschromatographie reines LF zu isolieren, das er als Propanthial-*S*-oxid **16** ansah (Schema 5)^[47]. Folgende Gründe sprachen für die Struktur **16**: 1) die starken IR-Absorptionsbanden bei 1113 und 1144 cm⁻¹ (S=O-Bereich) und die fehlenden S–H-, O–H- und C=C-Banden, 2) die schnelle Zersetzung von LF zu Propanal (vermutlich über 3-Ethoxythiiran **17**) und zu einer zweiten Verbindung, die IR-Banden bei 1140 und 1330 cm⁻¹ hat und als das Kondensationsprodukt 2,4-Diethyl-1,3-dithiethan-1,3-dioxid **18a** angesehen wurde^[47]. Wilkens führte den Widerspruch zwischen dem IR-Spektrum von **18a**, das Absorptionsbanden aufweist, die typisch für Streckschwingungen in Sulfonen sind, und der postulierten Disulfoxid-Struktur darauf zurück, daß die einander gegenüberstehenden Sulfinylgruppen in dem gespannten Ring sehr nah beieinander sind und daß dadurch vermutlich eine Pseudosulfon-IR-Bande entsteht, die jedoch weniger intensiv ist als bei einem echten Sulfon^[4].

1963 und 1964 wurden die ersten Synthesen der *S*-Oxide von Thialen und Thionen (genannt Sulfine) veröffentlicht. Dazu wurden Sulfinylchloride dehydrochloriert; die Produkte enthalten eine gewinkelte C-S-O-Gruppe (die Methylgruppen in Me₂CSO zeigen beispielsweise unterschiedliche chemische Verschiebungen^[48a]) (Schema 5)^[48, 49]. 1971 fan-



Schema 5. Beiträge von Wilkens und Brodnitz zur angenommenen Struktur, „Biosynthese“ und Laborsynthese des tränenreizenden Faktors LF (16) der Zwiebel.

den Brodnitz und Pascale^[50], daß das durch Dehydrochlorierung von Propansulfinylchlorid **19** erhaltene Propanthial-S-oxid (das sie willkürlich als (E)-**16** darstellten) spektroskopisch mit dem natürlichen, in der Zwiebel enthaltenen tränenreizenden Faktor LF übereinstimmt. Schema 5 zeigt, wie LF nach Ansicht dieser Autoren aus der Vorstufe **5** entsteht^[50].

4. Strukturen reaktiver Organoschwefelverbindungen, die in der Allium-Chemie von Bedeutung sind

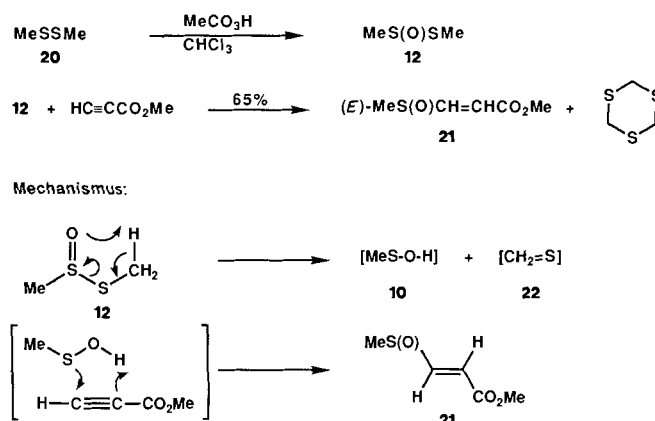
*I counted two and seventy stench,
All well defined, and several stinks.
„Cologne“
Samuel Taylor Coleridge (1772–1834)*

4.1. Methylmethanthiosulfinat, höhere Homologe und Derivate

Obwohl man den Wirkstoff des Knoblauchs als 2-Propen-thiosulfinat **1** (Allicin) identifiziert hatte, gab es bis 1970 kaum systematische Informationen über die Stoffklasse der Alkylal-kanthiosulfinate, was möglicherweise auf deren Ruf als übel-riechende, instabile Verbindungen zurückzuführen ist^[51]. So begann ich 1970, die ebenfalls in der Natur vorkommende Stammverbindung Methylmethanthiosulfinat **12** zu unter-suchen.

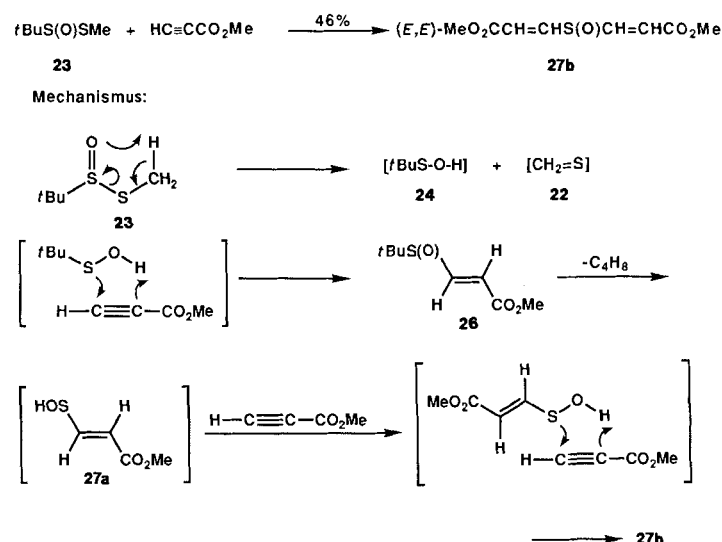
Methylmethanthiosulfinat **12** konnte durch vorsichtige Oxidation von Dimethyldisulfid **20** mit Peroxysäuren oder Singulett-Sauerstoff hergestellt werden^[52, 53] und erwies sich seinem Ruf getreu als eine übelriechende, reaktive, instabile Verbindung mit der unangenehmen Eigenschaft, sich in Klei-dern und Haaren festzusetzen. Glücklicherweise stellte sich

heraus, daß **12** eine vielfältige Chemie aufweist^[54]. Bei der Pyrolyse von **12** in Gegenwart von Methylpropiolat ent-steht in guter Ausbeute Methyl-(E)-β-(methylsulfinyl)acry-lat **21**. Zunächst findet eine Cycloeliminierung zu Methan-sulfensäure **10** und Thioformaldehyd **22** statt; regiospezifi-sche Addition von **10** an das Alkin und Trimerisierung von **22** folgen (Schema 6). Über diese Umsetzung können auf



Schema 6. Methylmethanthiosulfinat **12** zersetzt sich zu Thioformaldehyd **22** und Methansulfensäure **10**, die in einer synthetisch nutzbaren Umsetzung zu α,β-ungesättigten Sulfoxiden wie **21** abgefangen werden kann.

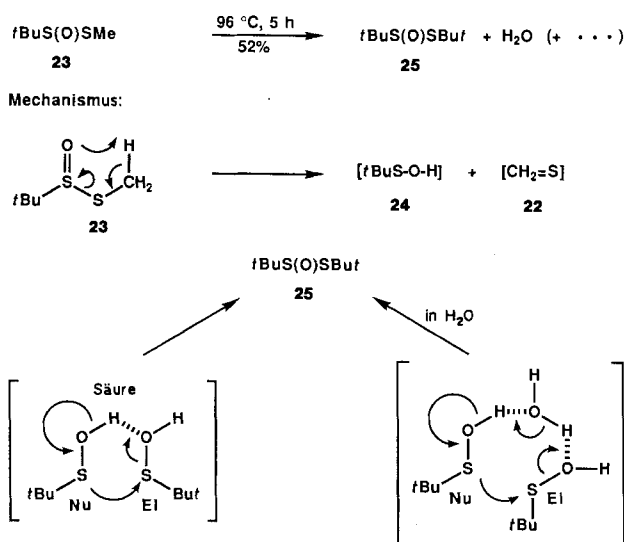
einfache Weise α,β-ungesättigte Sulfoxide hergestellt wer-den^[54]. **10** und **22** konnten durch Mikrowellen-Spektrosko-pie identifiziert werden. Es zeigte sich (siehe Abschnitt 4.3), daß **10** eher als MeS–OH vorliegt als in der tautomeren Form MeS(O)H^[55]. Wird Methyl-2-methyl-2-propanthio-sulfinat **23** mit Methylpropiolat erhitzt, entsteht als Haupt-produkt (E,E)-Dimethyl-3,3-sulfinyl-diacrylat **27b** (Sche-ma 7)^[54]. Wir nehmen an, daß **27b** über folgende Reak-



Schema 7. Alkyl-2-methylpropanthiosulfinate wie **23** ergeben mit Alkinen Ad-dukte, die unter Abspaltung von Isobuten zu α,β-ungesättigten Sulfensäuren wie **27a** reagieren. Diese addieren sich an ein zweites Molekül Alkin, so daß schließlich Bis(1-alkenyl)sulfoxide wie **27b** entstehen.

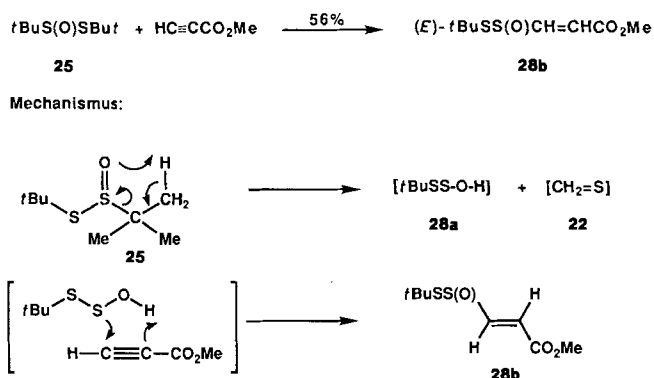
tionssequenz entsteht: Erzeugung von 2-Methyl-2-propan-sulfensäure **24**, Addition von **24** an Methylpropiolat unter Bildung von Methyl-(E)-β-tert-butylsulfinylacrylat **26**. Eli-

minierung von Isobuten aus **26** zur α,β -ungesättigten Sulfensäure **27a** und zum Schluß Addition von **27a** an Methylpropiolat. Erhitzt man **23** 5 h ohne Lösungsmittel auf 96 °C, so erhält man als Hauptprodukt *tert*-Butyl-2-methyl-2-propanthiosulfonat **25**. Man vermutet, daß die Sulfensäure **24** ein Zwischenprodukt dieser Umsetzung ist und über einen säurekatalysierten, geometrisch erlaubten, S_N2 -ähnlichen Prozeß mit sich selbst kondensiert (Schema 8). Dabei wird ein fünf-



Schema 8. Aus unsymmetrischen Alkylalkanthiosulfonaten wie **23** entstehen beim Erhitzen über einen Mechanismus, an dem Sulfensäuren beteiligt sind, symmetrische Thiosulfonate wie **25**.

oder ein siebengliedriger Übergangszustand durchlaufen. Bei derartigen Kondensationen fungiert die Sulfensäure sowohl als Nucleophil als auch als Elektrophil. Verbindung **25** zersetzt sich auch thermisch. Beim Erhitzen in Gegenwart von Methylpropiolat entstand das α,β -ungesättigte Addukt **28b** über 2-Methyl-2-propanthiosulfoxylsäure **28a**; sie gehört zu einer Klasse von Schwefelsäuren, die damals noch nicht bekannt waren (Schema 9)^[54b].

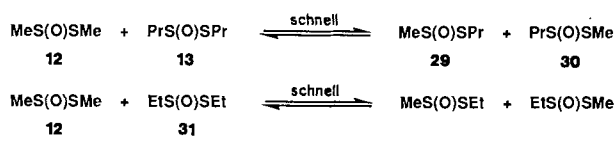


Schema 9. Bildung und Abfangen des Thiosulfoxylsäureesters **28a**.

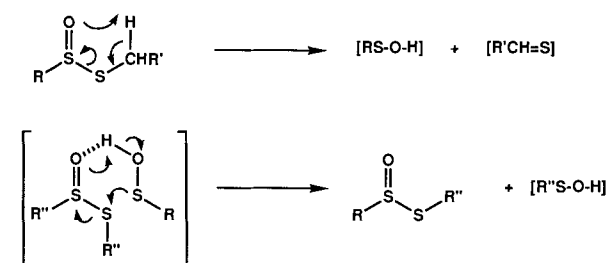
Die unimolekulare Zersetzung von **12** (vgl. Schema 6) ist durch die schwache S-S-Bindung begünstigt, deren Bindungsenergie durch Messungen des Aufttrittspotentials zu $46 \pm 4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestimmt wurde. Dieser Wert ähnelt der Dissoziationsenergie der Schwefelbindung in Dimethyltri-

sulfid, ist aber erheblich kleiner als die Dissoziationsenergie der Schwefelbindung in Dimethyldisulfid (75 kcal mol^{-1})^[54f]. Zum Vergleich: Die Energie der S-S-Bindung in Phenylbenzothiosulfonat beträgt ca. 35 kcal mol^{-1} und die in Diphenyldisulfid ca. 65 kcal mol^{-1} ^[56]. Der Thiosulfonat-Sauerstoff ist an der Wasserstoffbrücken-Bindung beteiligt, allerdings etwas weniger stark als der Sauerstoff in Sulfoxiden. Die Verschiebung der OH-Streckschwingungsbande von Phenol in Gegenwart von Sauerstoffdonoren ist ein Maß für die Stärke einer Wasserstoffbrücken-Bindung^[57]. Mit dieser Methode konnten wir zeigen, daß **12**, Ethylethanthiosulfonat **31** und Dimethylsulfoxid Frequenzverschiebungen von 278, 308 bzw. 360 cm^{-1} bewirkten^[54]. Thiosulfonate können von Sulfoxiden durch die Lage der S=O-Streckschwingungsbande im IR-Spektrum bei 1075–1090 bzw. $1030\text{--}1065 \text{ cm}^{-1}$ unterschieden werden.

Mischt man Verbindung **12** mit ihrem höheren Homologen **13** oder **31**, so stellt sich bei 25 °C – selbst bei starker Verdünnung – in beiden Fällen schnell ein Gleichgewicht aus vier Thiosulfonaten ein (Schema 10). Diese Reaktion wird



Mechanismus:

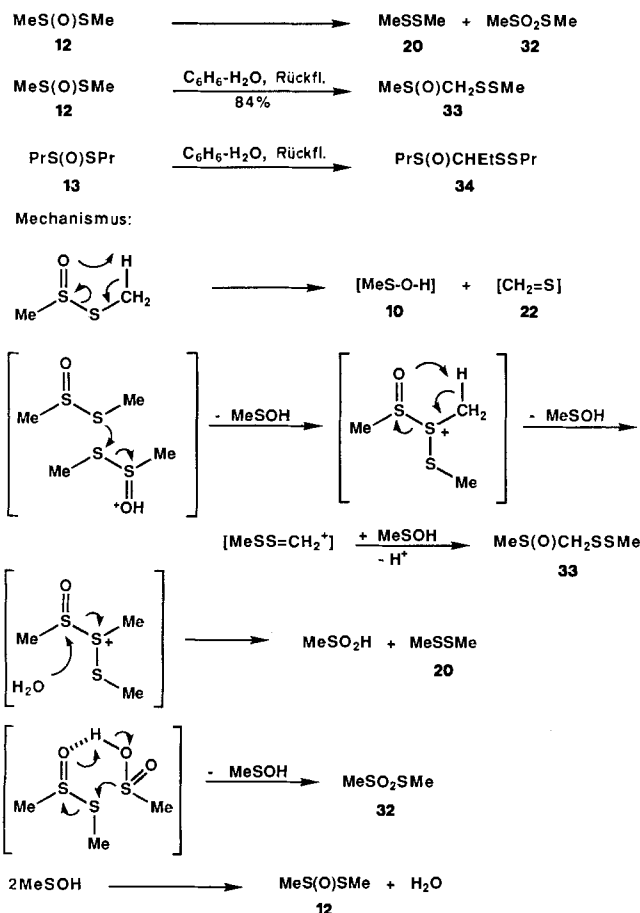


Schema 10. Die Austauschreaktion der Thiosulfonat-Paare **12/13** und **12/31** verläuft über den Angriff von Sulfensäure auf Thiosulfonate.

durch Säuren katalysiert und durch Basen oder Methylacrylat inhibiert; das ESR-Spektrum gibt keinen Hinweis auf intermediäre Radikale. Es wird daher ein schneller Sulfensäure-Thiosulfonat-Austausch angenommen. Bei dieser Reaktion fungiert die Sulfensäure als Nucleophil und als Protonendonator. Die in Schema 10 wiedergegebenen Thiosulfonate können auf kurzen gepackten Säulen (2 m \times 3 mm innerer Durchmesser) bei Injektions- und Säulentemperaturen unter 100 °C gaschromatographisch sauber getrennt werden; für jedes Regioisomer lassen sich einzigartige GC-MS-Daten erhalten. Wie wir in Abschnitt 5.2.1 sehen werden, spielen die Umsetzungen in Schema 10 und die Methoden zur Isomeren-trennung eine wichtige Rolle in der *Allium*-Chemie.

Obwohl **12** schnell zu Dimethyldisulfid **20** und Methylmethanthiosulfonat **32** (Schema 11) disproportioniert, erhält man beim Erhitzen von **12** unter Rückfluß in Benzol mit einem Äquivalent Wasser 2,3,5-Trithiahexan-5-oxid **33** in 84 % Ausbeute. Analog entsteht aus **13** 6-Ethyl-4,5,7-trithia-decan-7-oxid **34**. 1973 hatten wir bereits vermutet, daß die einzigartige Kombination funktioneller Gruppen in α -Sulfinyl- und α -Sulfonyldisulfiden außergewöhnliche physiologi-

sche Eigenschaften hervorrufen sollte^[54d]. Diese Voraussage hat sich kürzlich durch die Entdeckung der analogen anti-thrombotischen und Lipogenase-hemmenden Cepaene in Zwiebeln (siehe Abschnitt 5.2.6) bestätigt. Um die Entstehung von **33** aus **12** erklären zu können, postulierten wir die Bildung eines α -Alkyldithiocarbokations in einer Art Pummerer-Reaktion (Schema 11). Solvolyse-Untersuchungen ergaben,



Schema 11. Umlagerung vom Pummerer-Typ für die Umwandlung von Alkylalkanthiosulfonaten wie **12** und **13** in α -Sulfinyldisulfide wie **33** bzw. **34**. Die Umsetzung von Sulfinensäuren mit Thiosulfonaten führt zu Alkylalkanthiosulfonaten, z.B. **32**.

daß acyclische α -Alkyldithiocarbokationen weit weniger stabil sind als α -Alkylthiocarbokationen (beispielsweise hydrolysiert MeSCH_2Cl 6800mal schneller als MeSSCH_2Cl)^[58]. Wir schlugen vor, daß der für acyclische Disulfide bestimmte Diederwinkel von etwa 90° auch von acyclischen α -Alkyldithiocarbokationen eingenommen wird und daß diese Konformation eine Delokalisierung der Ladung über den zweiten, weiter entfernten Schwefel verhindert und zugleich durch induktive Effekte die Zugänglichkeit der Elektronen

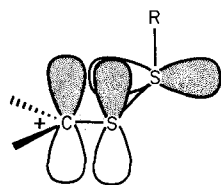
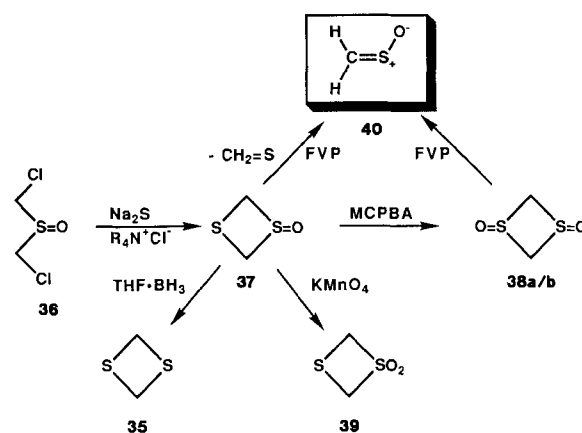


Abb. 2. Postulierte Konformation von acyclischen Carbokationen mit S-S-C⁺-Gruppierung.

am ersten, näher gelegenen Schwefelatome verringert (siehe Abb. 2)^[58]. Die oben beschriebenen Solvolyse-Untersuchungen sind wichtig für die Interpretation des Massenspektrums von $\text{MeSCH}_2\text{SSMe}$, bei dem die Fragmentierung zu $\text{MeSCH}_2^+/\text{MeSS}^+$ gegenüber der zu $\text{MeSSCH}_2^+/\text{MeS}^+$ stark bevorzugt ist. Diese Beobachtung erweist sich auch für die Strukturbestimmung von „Desoxycepaenen“ als nützlich (siehe Abschnitt 5.2.6).

4.2. 1,3-Dithietan-S-oxide

Die von Wilkens geäußerte Vermutung, daß es sich bei dem Dimer des tränenreizenden Faktors LF der Zwiebel um 2,4-Diethyl-1,3-dithietan-1,3-dioxid **18a** handelt, hat unser Interesse an dieser wenig untersuchten Klasse von Heterocyclen erregt. Während es 1,3-Dithietanderivate bereits seit 1872 gibt, war die Stammverbindung **35** zu Beginn unserer Arbeiten noch nicht bekannt. Wir haben bequeme Synthesewege zu **35** und seinen S-Oxiden entwickelt (Schema 12)^[59].



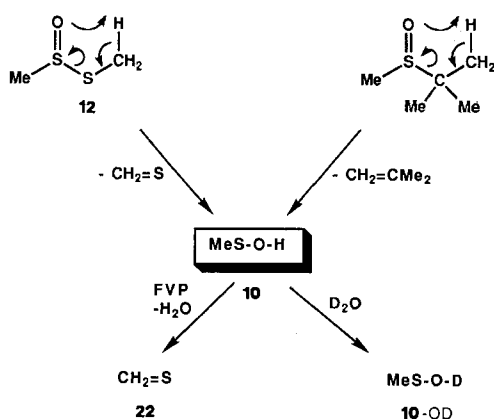
Schema 12. Synthese von 1,3-Dithietan **35** ($\delta_C = 19$), 1,3-Dithietan-1-oxid **37** ($\delta_C = 53$), 1,3-Dithietan-1,3-dioxid **38a/b** ($\delta_C = 68$) und 1,3-Dithietan-1,1-dioxid **39** ($\delta_C = 68$) sowie Umwandlung von **37** und **38a/b** durch Pyrolyse in Sulfin (Thioformaldehyd-S-oxid) **40** ($\delta_C = 159$, $\delta_H = 7.73$, 7.84 ($J = 5.5$ Hz)). MCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure.

So führte die Umsetzung von Bis(chlormethyl)sulfoxid **36** mit Natriumsulfid in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators in 36% Ausbeute zu 1,3-Dithietan-1-oxid **37**, einem farblosen Feststoff mit knoblauchähnlichem Geruch. Verbindung **37** konnte mit $\text{THF} \cdot \text{BH}_3$ in 70% Ausbeute zur Stammverbindung **35** reduziert oder in ausgezeichneten Ausbeuten mit MCPBA oder $\text{KMnO}_4/\text{Aceton}$ zu *cis/trans*-1,3-Dithietan-1,3-dioxid **38a/b** bzw. 1,3-Dithietan-1,1-dioxid **39** oxidiert werden. Während Wilkens^[47] angab, daß sein als **18a** formuliertes LF-Dimer IR-Absorptionsbanden vom Sulfontyp bei 1330 und 1140 cm^{-1} habe, zeigten unsere Verbindungen **37** und **38a/b** Sulfoxidbanden zwischen 1100 und 1035 cm^{-1} ^[1] sowie zusätzliche Banden im Bereich von $1159\text{--}1132\text{ cm}^{-1}$, die vermutlich mit dem viergliedrigen Ring zusammenhängen. Das Sulfoxid **39** hatte die typischen Sulfonyl-Absorptionsbanden^[1] bei $1393\text{--}1315$ und $1200\text{--}1130\text{ cm}^{-1}$. Die Verbindungen **38a/b** sind stabile, bei über 200°C schmelzende Feststoffe, während **18a** von Wilkens als instabile Flüssigkeit beschrieben wird^[47]. Durch Flash-Va-

kuumpyrolyse (FVP) von **37** und **38 a/b** bei 350–480 °C wurde Sulfin **40** (Thioformaldehyd-S-oxid) erhalten^[59].

4.3. Sulfensäuren

Sulfensäuren sind enzymatisch gebildete Schlüsselverbindungen auf dem Gebiet der *Allium*-Chemie. Vor 1978 war nicht bekannt, ob die Struktur einfacher Sulfensäuren am besten als RS-O-H (**A**), RS(O)H (**B**) oder als Gleichgewicht beider tautomerer Formen wiederzugeben ist^[51, 60]. Eine Isolierung der Sulfensäuren erwies sich als schwierig, da sie sowohl als Elektrophile als auch als Nucleophile hochreaktiv sind (vgl. Schema 8)^[51]. Durch Flash-Vakuumpyrolyse (FVP) konnten wir zeigen, daß bei 250 °C und 0.1 Torr sowohl *tert*-Butylmethylsulfoxid als auch Methylmethanthiosulfonat **12** zu Methansulfensäure **10** und Isobuten bzw. **10** und Thioformaldehyd **22** zersetzt werden (Schema 13).



Schema 13. Erzeugung von Methansulfensäure **10** durch FVP-Methoden.

Durch Kopplung von FVP und Massenspektrometrie wurde für **10** ein Molekülpeak der Masse m/z 64 nachgewiesen. Die räumliche Struktur von **10** konnte durch FVP-gekoppelte Mikrowellen-Spektroskopie an isotonenmarkierten Formen von **10** (^{13}C , CD_3 ; ^{18}O , OD) aufgeklärt werden (Abb. 3). In **10** ist zweifach koordinierter Schwefel gegen-

über dreifach koordiniertem bevorzugt (Form **A** überwiegt; siehe oben); die Struktur ähnelt der von H_2S_2 (HSSH-Winkel 90.6°)^[61]. Die Strukturaufklärung wurde durch die Entdeckung vereinfacht, daß **10** durch eine rasche Austauschreaktion mit Deuteriumoxid im Strahlengang zu **10-OD** reagiert. Durch ein Tandem-Pyrolyse-Experiment konnte weiterhin gezeigt werden, daß **10** zu Thioformaldehyd **22** dehydratisiert (Schema 13). Die Halbwertszeit von **10** in der Gasphase beträgt bei 25 °C und 0.1 Torr etwa eine Minute. Kondensiert man **10** bei –196 °C und wärmt anschließend im Vakuum wieder auf, so läßt sich **10** nicht zurückgewinnen. Das auf Raumtemperatur erwärmte Kondensat wurde als Verbindung **12** analysiert. Bei den Experimenten in der Gasphase konnten wir das Tautomer vom Typ **B** nicht nachweisen. Übereinstimmend mit unseren Beobachtungen ergaben theoretische Berechnungen, daß das Tautomer $\text{CH}_3\text{S}-\text{OH}$ und sein anorganisches Homologes $\text{HS}-\text{OH}$ bedeutend stabiler sind als die Isomere $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{H}$ ^[62] bzw. $\text{H}_2\text{S}(\text{O})$ ^[63]. Eine Begünstigung von Form **A** ist auch bei stabilen, sterisch gehinderten Sulfensäuren beobachtet worden^[64]. Bei einer anderen relevanten Untersuchung wurde der $\text{p}K_\text{s}$ -Wert von 1-Anthrachinonsulfensäure, einer weiteren stabilen Sulfensäure, zu 7.51 bestimmt^[65].

4.4. Sulfin (Thioformaldehyd-S-oxid)

Wie die Sulfensäuren sind auch die Sulfine Schlüsselverbindungen der *Allium*-Chemie. Wir konnten das bis dahin unbekannte Stammsulfin, Thioformaldehyd-S-oxid **40**, durch Pyrolyse von 1,3-Dithietan-1-oxid **37**, 1,3-Dithietan-1,3-dioxid **38 a/b** (vgl. Schema 12) oder Methansulfinylchlorid herstellen. Verbindung **40** wurde durch Massenspektrometrie, Mikrowellen-, Photoelektronen-, IR- und NMR-Spektroskopie vollständig charakterisiert^[66–69]. Abbildung 3 zeigt die Struktur des Sulfins **40** und zum Vergleich die des Thioformaldehyds **22** sowie die berechneten Werte für die Ladungsdichte. Die Lebensdauer von **40** und **22** in der Gasphase bei Raumtemperatur und 30 µm beträgt 30 min bzw. 20 s. Verbindung **40** konnte bei Raumtemperatur durch Fluoridesilylierung von (Trimethylsilyl)methansulfinylchlor-

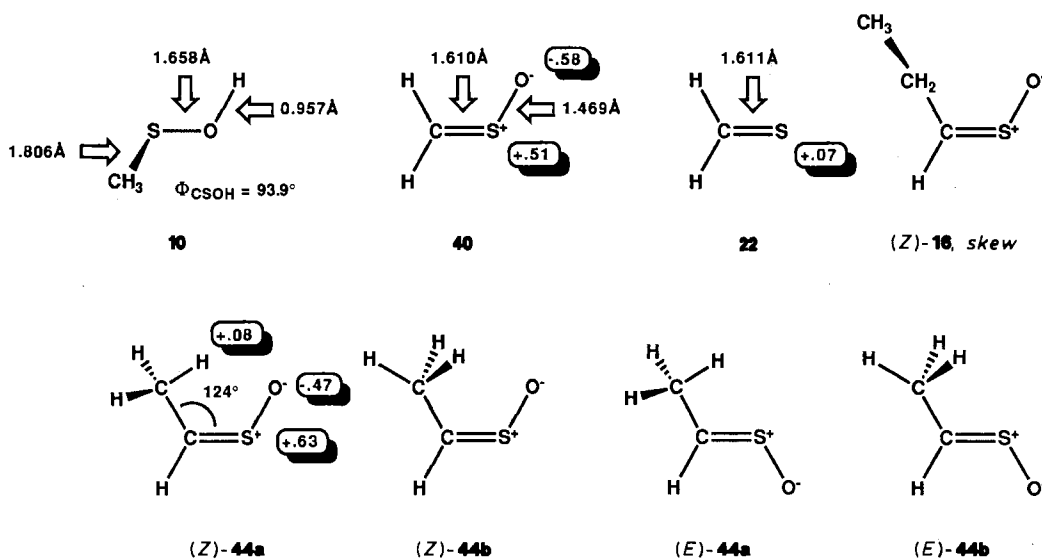
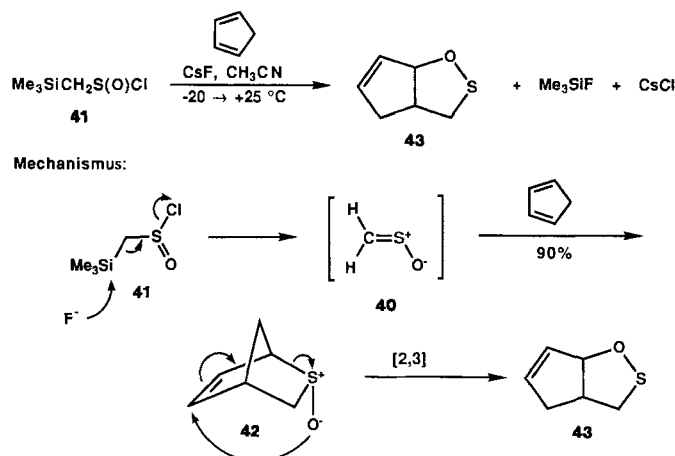


Abb. 3. Durch Mikrowellen-Spektroskopie ermittelte Strukturen von Methansulfensäure **10**, Thioformaldehyd-S-oxid **40**, Thioformaldehyd **22**, Propanthial-S-oxid **16** und den Konformeren von Ethanthal-S-oxid **44**.



Schema 14. Erzeugung und Diels-Alder-Abfangreaktion von Sulfin **40**, das aus **41** durch Fluoresilylierung erhalten wurde. Die Umlagerung des primären Addukts **42** führt zum „Sulten“ **43**.

id **41** (Schema 14) erhalten und mit Cyclopentadien in situ abgefangen werden^[70]. Das Hauptprodukt dieser Diels-Alder-Reaktion, *endo*-2-Thiabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-oxid **42** (10% des *exo*-Isomers wurden ebenfalls nachgewiesen), reagierte bei Raumtemperatur in einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung zu 2-Oxa-3-thiabicyclo[3.3.0]oct-7-en **43**, einem seltenen Beispiel für ein isolierbares „Sulten“ (Heterocyclus, mit S-O-Einfachbindung).

5. Organoschwefelverbindungen aus zerkleinerten *Allium*-Gewächsen; Ergebnisse seit 1972

*Come, follow me by the smell,
these are delicate onions to sell;
I promise to use you well;
They make the blood warmer,
You'll feed like a farmer;
For this is every cook's opinion,
no savoury dish without an onion;
But, lest your kissing should be spoiled,
Your onions must be thoroughly boiled;
Or else you may spare your mistress a share,
the secret will never be known;
She cannot discover the breath
of her lover but think it as sweet as her own.*

„Verses for Fruitwomen“
Jonathan Swift (1667–1745)

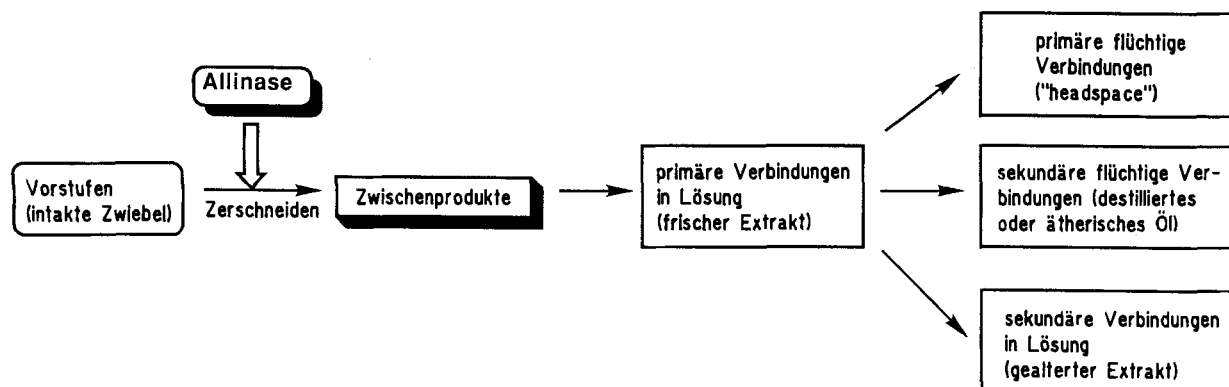
Die Arbeiten bis 1972 lassen vermuten, daß beim Zerschneiden von *Allium*-Gewächsen aus Vorstufen in der intakten Zwiebel durch enzymatische Reaktionen hochreaktive Sulfensäuren und/oder Sulfine gebildet werden. Die kurzlebigen Sulfensäuren scheinen hauptsächlich zu Thiosulfonaten zu kondensieren. Die Thiosulfonate können dann je nach den Reaktionsbedingungen eine Vielzahl von Folgereaktionen eingehen, die zu mehreren Typen von Organoschwefelverbindungen führen. Diese Produkte können aufgeteilt werden in „headspace volatiles“ (Produkte, die „im Kopfraum“ zerschnittener *Allium*-Gewächse oder *Allium*-Homogenate bei Raumtemperatur entstehen), in Produkte, die sich beim Stehen von Thiosulfonat-Lösungen bei Raumtemperatur bilden, und in Produkte, die bei drastischeren Prozessen wie Wasserdampf-Destillation (oder Zersetzung im GC-Injektor) entstehen^[71] (Schema 15). Die thermisch stabilen, flüchtigen Verbindungen werden am besten durch Gaschromatographie oder GC-MS analysiert, während die thermisch instabilen Verbindungen besser durch mildere chromatographische Methoden (z.B. HPLC, „supercritical fluid chromatography“ (SFC) oder GC unter veränderten Injektionsbedingungen) isoliert/identifiziert werden. Bei der folgenden Diskussion dieser flüchtigen Substanzen beginnen wir mit dem einzigartigen, bei niedrigen Temperaturen flüchtigen, tränenreizenden Faktor der Zwiebel und dessen Dimer, dann wollen wir die thermisch instabilen Komponenten aus *Allium*-Homogenaten abhandeln, die in Lösung entstehen, und zum Schluß betrachten wir die Komponenten der „headspace volatiles“ und der Wasserdampf-Destillate, die bevorzugt durch GC identifiziert werden.

5.1. Der tränenreizende Faktor LF der Zwiebel und sein Dimer

*Indeed the tears live in an onion
that should water this sorrow.*

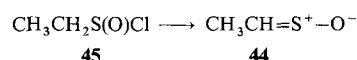
„Antony and Cleopatra“, 1. Akt, 2. Szene, Z. 173
William Shakespeare (1564–1616)

Einige Punkte in den älteren Arbeiten über den tränenreizenden Faktor der Zwiebel müssen noch geklärt werden. Nimmt man an, daß es sich bei LF tatsächlich um das von Wilkens^[47] und Brodnitz^[50] postulierte Propanthial-S-oxid **16** handelt – wie ist dann der Austausch eines einzelnen Protons (gemäß Virtanens Deuterierungs-Experimenten^[2]) zu verstehen? Hat LF tatsächlich *E(anti)*-Konfiguration? Ist die



Schema 15. Schematische Darstellung der Verbindungstypen im Zusammenhang mit der Aufarbeitung von *Allium*-Gewächsen.

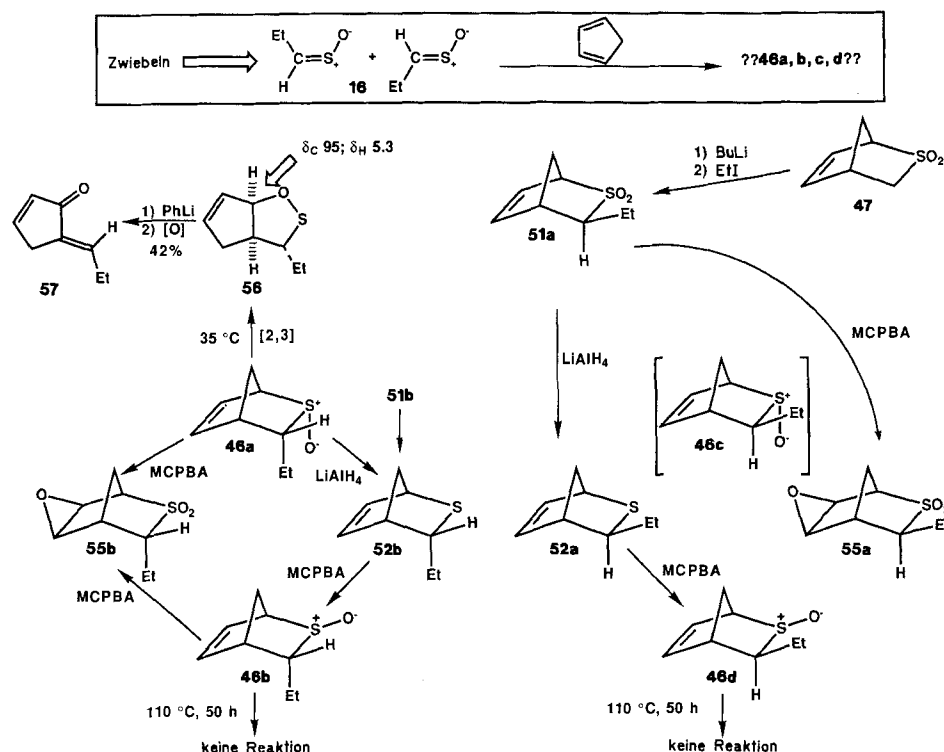
Der tränenreizende Faktor LF wurde durch Extraktion gehackter Zwiebeln mit CFCl_3 bei tiefen Temperaturen und anschließende Tieftemperatur-Vakuumdestillation isoliert und durch „trap-to-trap“-Destillation (von -35 nach -196°C) bei 0.001 Torr gereinigt. Authentisches Propanthial-S-oxid **16** und das niedrigere Homologe Ethanthial-S-oxid **44** wurden durch Umsetzung von Propansulfinylchlorid **19** und Ethansulfinylchlorid **45** mit Triethylamin synthetisiert.



*Mine eyes smell onions; I shall weep anon;
good Tom Drum, lend me a handkercher.*
„All's Well That Ends Well“, 5. Akt, 3. Szene, Z. 316
William Shakespeare (1564–1616)

CHSO-Anordnung dieselbe ist wie bei Thioformaldehyd-S-oxid **40** (Abschnitt 4.4) und daß die Methylgruppen tetraedisch angeordnet sind mit einer C-H-Bindungslänge von 1.093 Å. Die durch Mikrowellen-Spektroskopie ermittelten Strukturen (*Z*)-**44** und für LF (*Z*)-**16** sind in Abbildung 3 wiedergegeben (siehe auch Abschnitt 5.1.4)¹⁷²⁾. Das *E*(*anti*)-Isomer von **44** konnte durch Mikrowellen-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden. Das Dipolmoment von (*Z*)-**44** beträgt 3.33(2) D und ist damit geringfügig größer als das von **40** (2.994 D). Die Auswertung des Mikrowellenspektrums von **16** wird dadurch erschwert, daß dieses Sulfin durch die interne Rotation um die CH–CH₂-Bindung einen zusätzlichen Konformationsfreiheitsgrad besitzt. Von den vier möglichen Konfigurationen/Strukturen für **16** – *Z-skew* ((*Z*)-**16a**), *Z-cis* ((*Z*)-**16b**), *E-skew* ((*E*)-**16a**) und *E-cis* ((*E*)-**16b**) – kann nur (*Z*)-**16a** den berechneten Rotationskonstanten genügen und die durch die beobachteten Konstanten implizierte Nichtplanarität der schweren Atome erfüllen. Im Gegensatz zu **40** sind die Sulfine **16** und **44** im Strahlengang bei 0.050 Torr und 25°C stabil. In keiner der Proben, die durch Mikrowellen-Spektroskopie untersucht wurden, konnte Ethensulfensäure **15a/15b** bzw. (*E*)- oder (*Z*)-1-Propensulfensäure **14** nachgewiesen werden (vgl. Schema 4). Wie in Abschnitt 5.3.1 noch näher erläutert wird, ergab die ¹H-NMR-Analyse ein *Z*:*E*-Verhältnis von 95:5 für **16**. Ähnliche *Z*:*E*-Verhältnisse wurden für **44** und andere Thioaldehyd-S-oxide gefunden.

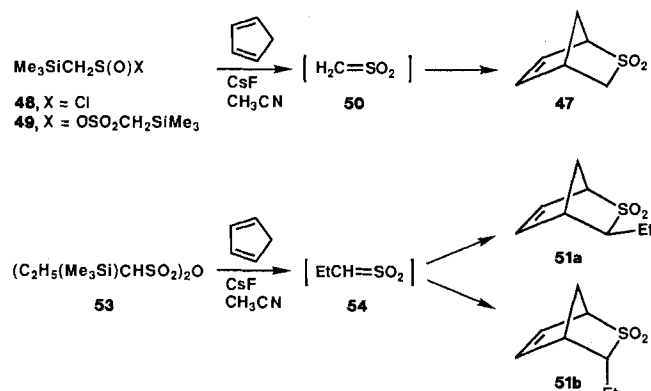
Für die Bestimmung der Konfiguration von LF mit spektroskopischen Methoden sind höhere Konzentrationen und – im Falle der Mikrowellen-Spektroskopie – die Verdampfung der Probe erforderlich. Ein anderer Zugang zu diesem



1169

Problem besteht darin, daß man LF bei tiefen Temperaturen direkt mit Cyclopentadien abfängt und anschließend das *cis/trans*-Verhältnis des Addukts durch NMR-Messung bestimmt [(46a + 46d):(46b + 46c), Schema 16]. Wie wir in Abschnitt 4.3 erwähnt haben, setzt sich Sulfin 40 glatt mit Cyclopentadien zum thermisch labilen *endo*-Addukt 42 um, welches schon bei 0 °C in einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung zu 43 weiterreagiert (siehe Schema 14).

Die Verbindungen 46b und 46d wurden unabhängig voneinander synthetisiert (aus 51b bzw. 47) und charakterisiert (Schemata 16 und 17); das Addukt 46c konnte nicht erhalten werden^[73]. Für die Synthese von 2-Thiabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,2-dioxid 47 wurde eine neuartige Umsetzung verwendet. So ließ sich 47 bei der Reaktion von (Trimethylsilyl)methansulfonylchlorid 48 oder (Trimethylsilyl)methansulfonsäureanhydrid 49 mit Caesiumfluorid und Cyclopentadien im Überschuß in 64 bzw. 75% Ausbeute isolieren. Diese Umsetzung muß über Thioformaldehyd-S,S-dioxid 50 (Sulfen) verlaufen^[74] und ist das erste Beispiel für das Abfangen eines Sulfens durch Diels-Alder-Reaktion^[48b]. Verbindung 47 konnte auch durch Oxidation des instabilen Diels-Alder-Addukts 42, das aus Cyclopentadien und Sulfin 40 entsteht, oder durch Oxidation des bekannten 2-Thiabicyclo[2.2.1]hept-5-ens hergestellt werden^[75]. Durch Umsetzung von 47 mit Butyllithium und danach mit Ethyliodid wurde *exo*-3-Ethyl-2-thiabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,2-dioxid 51a erhalten. 51a wurde mit LiAlH₄ zu 52a reduziert und dieses mit MCPBA zum *exo*-2-Oxid 46d oxidiert.



Schema 17. Synthese von 47 (64–75% Ausbeute) und 51a/b (76% Ausbeute) durch Abfangen von Thioformaldehyd-S,S-dioxid 50 bzw. Propanthial-S,S-dioxid 54 mit Cyclopentadien. Die Sulfene werden durch Fluordesilylierung erzeugt.

Durch Umsetzung von 1-(Trimethylsilyl)propansulfonsäureanhydrid 53 mit Caesiumfluorid und Cyclopentadien im Überschuß konnte in 76% Ausbeute ein Gemisch von 51a und dessen *endo*-Isomer 51b erhalten werden. Diese Reaktion muß über Propanthial-S,S-dioxid 54 verlaufen (Schema 17). Oxidiert man das Produkt der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit LF oder Verbindung 16, die aus Propansulfinylchlorid 19 gewonnen wurde, mit einem Äquivalent MCPBA, so kann 51b in 79% Ausbeute isoliert werden. Durch Reduktion des obigen Addukts mit LiAlH₄ wurde *endo*-3-Ethyl-2-thiabicyclo[2.2.1]hept-5-en 52b erhalten^[76]. Die Reoxidation von 52b mit einem Äquivalent MCPBA führte zu *endo*-3-Ethyl-2-thiabicyclo[2.2.1]hept-5-en-*exo*-2-oxid 46b. Die Oxidation von 51a und 51b mit MCPBA im

Überschuß ergab *exo*-5,6-Epoxy-*exo*-3-ethyl-2-thiabicyclo[2.2.1]heptan-2,2-dioxid 55a bzw. das *exo,endo*-Isomer 55b. Die Struktur von 55b wurde durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen^[73, 77a].

Während 46b und 46d nach 50 h Sieden in Deuteriotoluol noch unverändert waren, hatten sich das Cyclopentadien-LF-Addukt und das Cyclopentadien-16-Addukt (46a) schon nach 1.5 h in siedendem Dichlormethan in 50% Ausbeute zu *exo*-4-Ethyl-2-oxa-3-thiabicyclo[3.3.0]oct-7-en 56 umgelagert. Derselbe Umlagerungstyp wurde auch bei den Addukten von Cyclopentadien mit Ethanthial-S-oxid 44 und Butanthial-S-oxid beobachtet^[77a]. Auf dieser neuartigen Umlagerung basiert ein Syntheseweg zu 5-Alkyliden-2-cyclopentenonen wie 57 (Schema 16)^[77a].

Extrahiert man ein Zwiebelmus, das aus gefrorenen, gehackten Zwiebeln hergestellt wurde, mit Freon-11, läßt auf den getrockneten Extrakt bei –78 °C Cyclopentadien einwirken und engt das Reaktionsgemisch bei tiefen Temperaturen ein, so kann man NMR-spektroskopisch ein 15:1-Gemisch aus dem *endo,endo*-Addukt 46a und dem *exo,exo*-Addukt 46d nachweisen. Die Zuordnung gelang durch Vergleich der ¹³C-NMR-Signale im olefinischen Bereich mit den entsprechenden Signalen authentischer Proben. Wir konnten keine NMR-Signale finden, die dem *endo,exo*-Addukt 46b entsprachen. Das Fehlen von 46b wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Bildung des *exo,endo*-Addukts 46c durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen gegenüber der Bildung von 46b stark begünstigt ist. Außerdem entsteht wesentlich weniger 46c als 46a. Auch wenn es uns nicht gelungen ist, eine authentische Probe von 46c zu erhalten, so konnten wir im ¹³C-NMR-Spektrum des Gemisches aus Cyclopentadien-LF-Addukten doch einige nicht-identifizierte olefinische Signale erkennen, die beim Erwärmen verschwanden und 46c zugeordnet werden könnten. Wir nehmen an, daß die Konzentration an 46c weniger als 5% beträgt, was für LF ein *Z:E*-Verhältnis von mindestens 95:5 widerspiegelt. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit den NMR-Daten (siehe Abschnitt 5.3.1)^[77b].

5.1.3. Mechanismus für die Bildung von LF aus (*E*)-1-Propensulfensäure

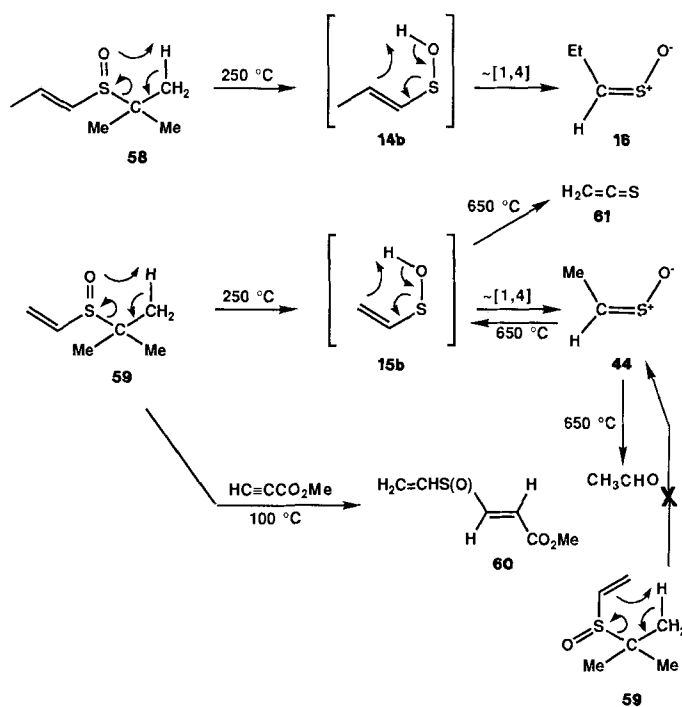
*And if the boy have not a woman's gift
to rain a shower of commanded tears,
An onion will do for such a shift,
which in a napkin being close conveyed,
Shall in despite enforce a watery eye.*

„The Taming of the Shrew“, Vorspiel, 1. Szene, Z. 122
William Shakespeare (1564–1616)

Wir haben die Pyrolyse von (*E,Z*)-*tert*-Butyl-1-propenylsulfoxid 58 und *tert*-Butyl-2-vinylsulfoxid 59 untersucht, in der Hoffnung, (*E,Z*)-1-Propensulfensäure 14b bzw. Ethensulfensäure 15b zu erzeugen (15b sollte wie sein Analogon Methansulfensäure 10 zweifach koordinierten Schwefel enthalten) und auf diese Weise einen Zusammenhang (falls es einen solchen gibt) zwischen diesen Sulfensäuren und Propanthial-S-oxid 16 bzw. Ethanthial-S-oxid 44 nachweisen zu können. Sowohl 58 als auch 59 werden durch FVP bei 250 °C glatt in die (*Z*)-Sulfine (*Z*)-16 und (*Z*)-44 übergeführt, die

durch Mikrowellen- und NMR-Spektroskopie charakterisiert wurden (Schema 18).

Durch ^1H -NMR-Analyse konnte für (Z)-**16**:(E)-**16** ein Verhältnis von 97:3 und für (Z)-**44**:(E)-**44** ein Verhältnis von 95:5 ermittelt werden (siehe Abschnitt 5.3.1). Erhitzt man eine Lösung von **59** in Methylpropiolat im Überschuß auf 100°C , so entsteht das Sulfensäure-Addukt **60**. Unverdünntes **59** zersetzt sich in 4 h bei 100°C zu Acetaldehyd und anderen Produkten. Acetaldehyd wird auch bei der Zersetzung von Ethanthial-S-oxid **44** als Hauptprodukt gefunden. Wie durch Mikrowellen-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, zersetzt sich das Sulfin **44** unter Hochtemperatur-FVP-Bedingungen ($650\text{--}750^\circ\text{C}$) zu Acetaldehyd und Thioketen **61**^[72].

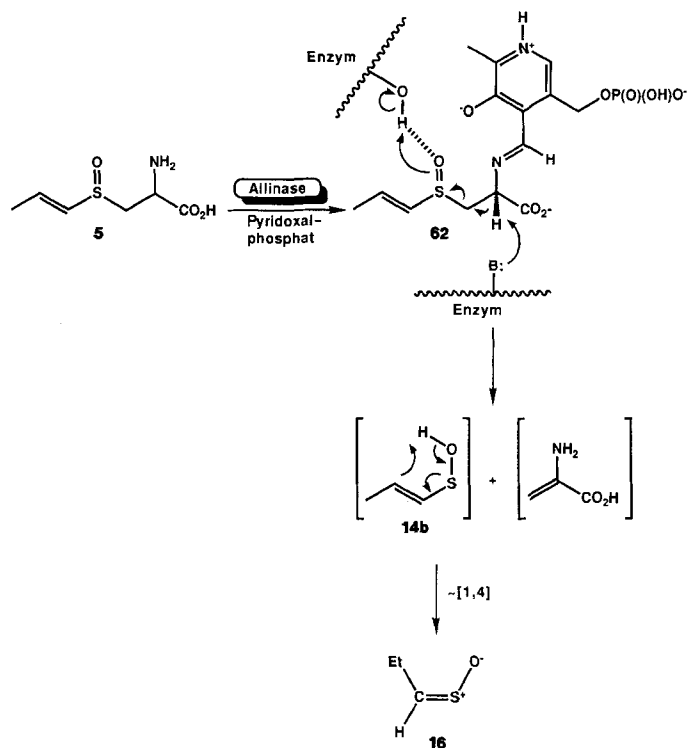


Schema 18. Flash-Vakuum-Pyrolyse von 1-Alken-*tert*-butylsulfoniden wie **58** und **59** als Weg zu 1-Alkensulfensäuren wie **16** bzw. **44**.

Die obigen Ergebnisse sind am besten durch eine [1,4]-sigmatrope Umlagerung von **14b** und **15b** zu erklären (Schema 18). Diese Umsetzung führt zu (Z)-Sulfinen. Die Umsetzungen von **58** über **14b** zu **16** und von **59** über **15b** zu **44** sind in ihrer Art schon bekannt durch die Tautomerisierung von Thioamid-S-oxiden^[78] und die Isomerisierung anderer α,β -ungesättigter Sulfensäuren zu Sulfinen^[79]. Bei hohen Temperaturen dehydratisiert **15b** unimolekular zu Thioketen **61**, analog zur Hochtemperatur-Dehydratisierung von Methansulfensäure (vgl. Schema 13). McLafferty et al. haben die Bildung von **15b** und **44** aus **59** durch Tandem-FVP, Neutralisations-Reionisierungs-Massenspektrometrie und ab-initio-Berechnungen untersucht^[80]. Demnach kann eine alternative Retro-en-Reaktion von **59** zu **2** (Schema 13) ausgeschlossen werden; Verbindung **44** ist um 12 kJ mol^{-1} (2.9 kcal mol^{-1}) stabiler als **15b**, und die Energiebarriere für die Umwandlung beträgt 137 kJ mol^{-1} (33 kcal mol^{-1}). **15b** weist eine nahezu rechtwinklige Anordnung mit einem C-S-OH-Diederwinkel von 88° auf. Untersucht man **15b**-OD im Massenspektrometer unter Bedingungen, die eine Um-

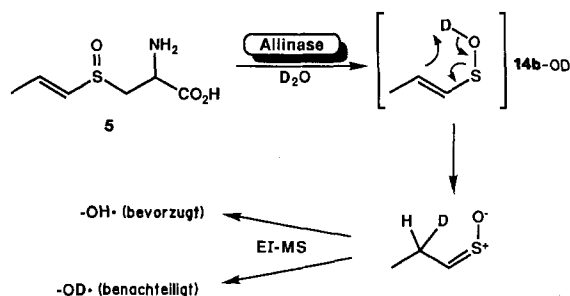
wandlung zu **44** zulassen, so überwiegt die OH-Abspaltung gegenüber der OD-Abspaltung ($>2:1$).

In Schema 19 ist ein denkbarer Weg für die Bildung des tränenreizenden Faktors LF der Zwiebel aus der Vorstufe **5** beschrieben. Dieser von uns vorgeschlagene Mechanismus



Schema 19. Mechanismus der Allinase-katalysierten Umwandlung von **5** in LF **16**.

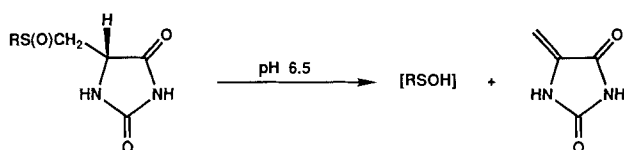
ist in Einklang mit den Deuterierungs-Experimenten von Virtanen, wenn man davon ausgeht, daß der Umlagerung von deuterierter 1-Propensulfensäure **14b**-OD eine durch Elektronenstoß induzierte Fragmentierung vorausgeht (Schema 20).



Schema 20. Mechanismus der Allinase-katalysierten Umwandlung von **5** in LF **16** in Gegenwart von Deuteriumoxid.

Unser Mechanismus ist außerdem allgemein anwendbar, d. h. er beschreibt nicht nur die enzymatische Zersetzung der LF-Vorstufe **5**, sondern auch die Zersetzung der Cystein-S-oxide **2**, **6** und **7**. Die Bildung der Schiff-Base **62** ist in Einklang mit der Beteiligung von Pyridoxalphosphat als Cofaktor der enzymatischen Reaktion^[3b, i] und dem Nachweis, daß Sulfensäuren aus verwandten Strukturen in vitro in etwa

neutraler Lösung und bei Raumtemperatur eliminiert werden können (Schema 21)^[81].



Schema 21. Bildung von Sulfensäuren aus Hydanthoinen bei Raumtemperatur in etwa neutraler Lösung.

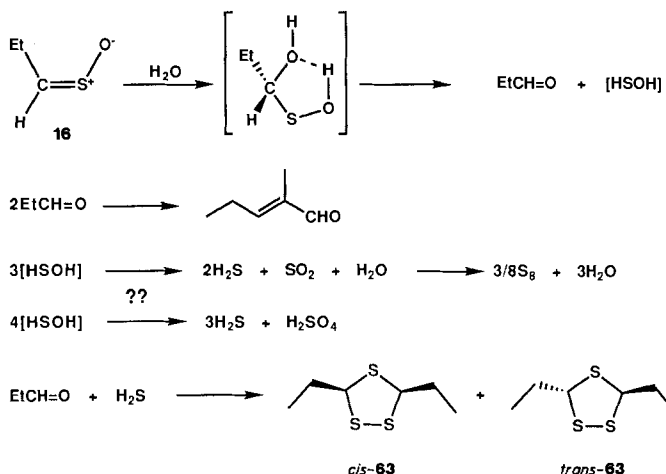
5.1.4. Der „syn-Effekt“ von LF und anderen Sulfinen

Auch wenn die [1,4]-sigmatropen Umlagerungen von **14b** zu (*Z*)-**16** und von **15b** zu (*Z*)-**44** ästhetisch ansprechend sind und den meisten Beobachtungen entsprechen (vgl. Schema 18), so ist es doch ungewöhnlich, daß (*Z*)-**16** und (*Z*)-**44** auch dann als Hauptprodukte entstehen, wenn man Propan-sulfinylchlorid **19** und Ethansulfinylchlorid **45** mit Triethylamin umsetzt. Diese Reaktionen sollten nicht über **14b** und **15b** verlaufen. Es wurden daher theoretische Berechnungen durchgeführt, um die relativen Energien der Isomere von **44** zu bestimmen^[82]. Vereinfachte Hartree-Fock-Berechnungen an **44** zeigten, daß (*Z*)-**44a** um 0,8, 1,7 bzw. 3,1 kcal mol⁻¹ stabiler ist als (*Z*)-**44b**, (*E*)-**44a** und (*E*)-**44b** (Abb. 3). Diese Berechnungen sind in guter Übereinstimmung mit Mikrowellen-spektroskopischen Untersuchungen an (CH₂DCH=S⁺-O⁻) **44**-CH₂D, bei denen **44a** als einzige Form beobachtet wurde. Die Begünstigung von (*Z*)-**44a** läßt sich über Orbitalwechselwirkungen und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem endständigen Sauerstoffatom und den Wasserstoffatomen der Methylgruppe erklären, die bei der (*E*)-Form zu vernachlässigen sind. Berechnungen ergeben eine beachtliche negative Ladung am Sauerstoff (Abb. 3). Man vermutet, daß zwischen den Wasserstoffatomen der Methylgruppe (die nach den Berechnungen eine positive Ladung haben) und dem negativ geladenen Sauerstoff eine elektrostatische Anziehung besteht. (*Z*)-**44a** ist auch durch eine σ -artige Wechselwirkung begünstigt, die durch die Bildung von sechs σ -MOs charakterisiert ist, wobei das HOMO ein 1,5-bindendes Orbital ist^[82]. Beide Arten von Wechselwirkungen fehlen bei den (*E*)-Isomeren. Das allgemeine Phänomen einer erhöhten Stabilität von (*Z*)- oder *syn*-Isomeren, auch als „syn-Effekt“ bezeichnet, ist in der Tat altbekannt^[82, 83]. Eine wichtige Folgerung aus diesen theoretischen Untersuchungen besteht darin, daß alternative Wege von **14b** zu (*Z*)-**16**, z.B. Protonierung des „Enolats“ des (*E*)-1-Propensulfenat-Ions, nicht ausgeschlossen werden können.

5.1.5. Hydrolyse von LF

Befindet sich Verbindung **16** in Kontakt mit Wasser, so wird Schwefel, möglicherweise zunächst als HSOH, abgespalten, und es bleibt Propanal zurück, das schnell eine Aldolkondensation eingeht. Im Anschluß an die Hydrolyse von **16** findet man im Reaktionsmedium freien Schwefel und wenig Sulfat und Sulfit. Schwefelwasserstoff, der auch unter den flüchtigen Bestandteilen der Zwiebel nachgewiesen wur-

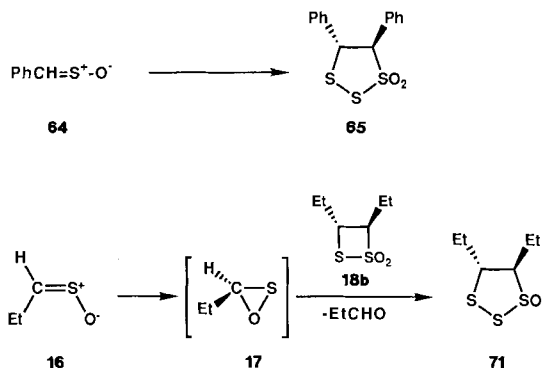
de und vermutlich bei der Zersetzung von **16** entsteht, kann durch Propanal unter Bildung von *cis*- und *trans*-3,5-Diethyl-1,2,4-trithiolan **63** abgefangen werden. **63** ist ebenfalls aus den flüchtigen Anteilen der Zwiebel und anderer *Allium*-Gewächse isoliert worden (Schema 22)^[84].



Schema 22. Hydrolyse von LF **16** und Bildung von 1,2,4-Trithiolanen, *cis*- und *trans*-**63**.

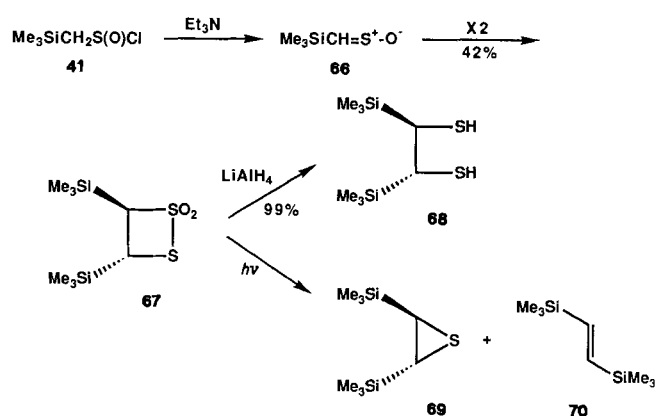
5.1.6. Das Dimer von LF

Wilkens hatte bereits 1961 berichtet, daß LF der Zwiebel zu einer Verbindung dimerisiert, die er für 2,4-Diethyl-1,3-dithietan-1,3-dioxid **18a** hielt (vgl. Schema 5)^[47]. Diese Struktur schien uns im Widerspruch zum IR-Spektrum des Dimers zu stehen, welches auf das Vorhandensein einer Sulfonylgruppe hinweist. Wir haben daher authentische Proben von *cis*- und *trans*-1,3-Dithietan-1,3-dioxid **38a/b** (vgl. Schema 12) IR-spektroskopisch untersucht und dabei nicht die von Wilkens für die Interpretation des Spektrums von **18a** angenommenen ungewöhnlichen „Pseudo-Sulfon-Absorptionsbanden“ gefunden^[47]. Auch steht die Stabilität von **38a/b** im Widerspruch zur Instabilität von **18b**. Schließlich ist es mechanistisch schwierig, die Entstehung von **18a** aus **16** mit der bekannten Bildung von *trans*-4,5-Diphenyl-1,2,3-trithiolan-1,1-dioxid **65** aus Thiobenzaldehyd-S-oxid **64** in Einklang zu bringen (Schema 23)^[85]. Aufgrund dieser Unstimmigkeiten hinsichtlich der Struktur des LF-Dimers haben wir die Selbstkondensation von **16** erneut untersucht.



Schema 23. Bildung von 1,2,3-Trithiolan-1,1-dioxiden **65** und **71** aus den Sulfinen **64** bzw. **16**.

Eine Probe von natürlichem oder synthetischem **16** wurde bei -30°C durch „trap-to-trap“-Destillation gereinigt, in der etwa doppelten Menge an frisch getrocknetem Benzol gelöst und im Dunkeln sieben Tage bei 3°C aufbewahrt. Es entstand eine leicht gelbe Flüssigkeit, die nicht mehr zu Tränen reizte. Einengen der Lösung im Vakuum und Reinigung des Rückstands durch Kurzweg-Destillation ergaben eine klare, praktisch farblose Flüssigkeit mit stark zwiebelartigem Geruch. Die GC-Analyse wies auf ein einziges Hauptprodukt hin, das eine etwas längere Retentionszeit als Propylpropanthiosulfonat hat. Durch hochaufgelöste Massenspektrometrie wurde die Formel des LF-Dimers zu $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_2\text{O}_2$ bestimmt. Das IR-Spektrum zeigte Sulfonylbanden und war dem von Wilkens veröffentlichten Spektrum sehr ähnlich^[47]. Das LF-Dimer gab außerdem einen positiven Thiosulfonat-Test^[86] und absorbierte im UV (EtOH oder Hexan) bei λ_{max} 280 nm (ϵ 100, sh)^[87]. Die Reduktion des LF-Dimers mit LiAlH_4 in Ether ergab 90% (\pm)- und 10% *meso*-Hexan-3,4-dithiol. Diese Ergebnisse sowie die

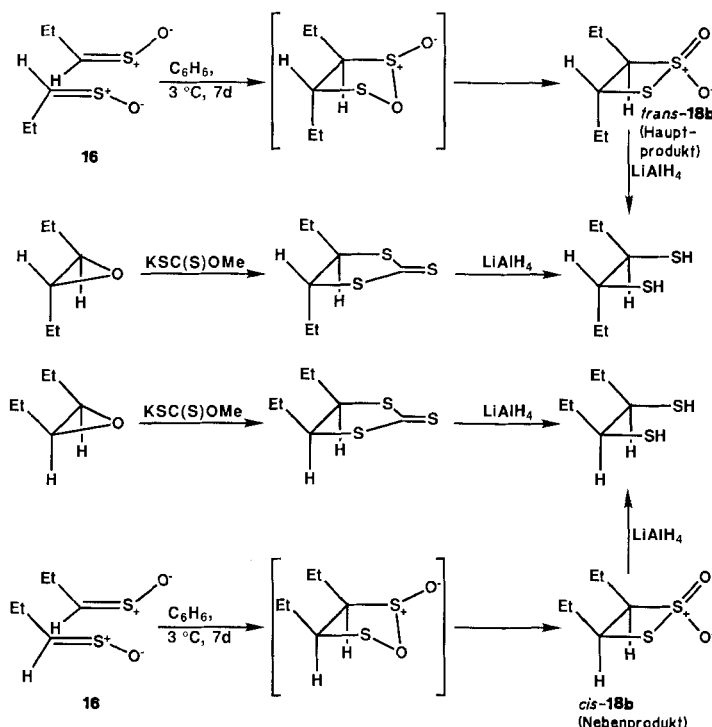


Schema 25. Synthese von silyliertem 1,2-Dithietan-1,1-dioxid **67** aus (Trimethylsilyl)methanthial-S-oxid **66**; Umwandlung von **67** in 2,3-Bis(trimethylsilyl)thiiran **69** und die Verbindungen (\pm)-**68** und **70** (gezeichnet sind nur die (*S,S*)-Formen).

67 entsteht durch Reduktion (\pm)-1,2-Bis(trimethylsilyl)-1,2-ethandithiol **68** und durch Photolyse *trans*-2,3-Bis(trimethylsilyl)thiiran **69** sowie *trans*-1,2-Bis(trimethylsilyl)ethen **70**^[89]. In Benzol kann **16** sich auch intramolekular zum Oxathiiran **17** umlagern, das wiederum Schwefel an das LF-Dimer **18b** abgeben kann, so daß *trans*-4,5-Diethyl-1,2,3-trithiolan-1,1-dioxid **71** (Schema 23) entsteht.

5.1.7. α -Chloralkylalkanthiosulfonate: Nebenprodukte bei der Synthese von LF und anderen Alkanthial-S-oxiden aus Alkansulfinylchloriden

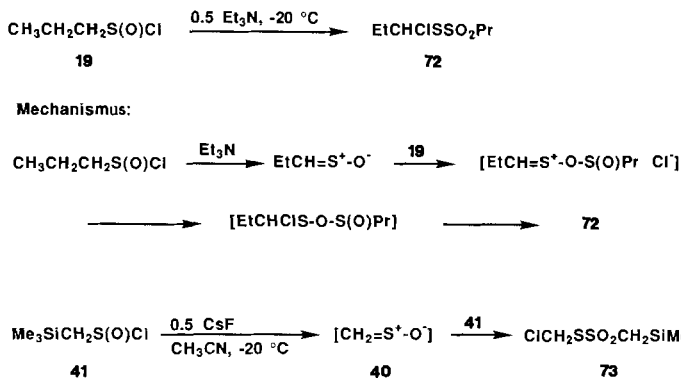
Bei der Synthese von LF **16** durch Umsetzung von Propansulfinylchlorid **19** mit Triethylamin fiel uns auf, daß auch geringe Anteile an 1-Chlorpropylpropanthiosulfonat **72** entstehen. Wir fanden, daß die Bildung von α -Chloralkylalkanthiosulfonaten eine allgemein anwendbare Reaktion ist; zu optimalen Ausbeuten führt die Umsetzung von Alkansulfinylchloriden bei niedrigen Temperaturen mit einem halben Äquivalent Triethylamin^[90]. Thiosulfonate wie **72** entstehen durch Reaktion des Sulfin, das als Nucleophil fungiert, mit dem Sulfinylchlorid, das als Elektrophil fungiert (Schema 26). Dieser Mechanismus wird durch die Entdeckung gestützt, daß unabhängig erzeugte Sulfine mit Sulfinylchloriden zu den erwarteten chlorierten Thiosulfonaten reagieren. Setzt man Thionylchlorid (SOCl_2) anstelle des Sulfinylchlorids



Schema 24. Mechanismus der Dimerisierung von Propanthial-S-oxid **16** zu **18b**.

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (vgl. Abschnitt 5.3.2) sind am besten mit *trans*-3,4-Diethyl-1,2-dithietan-1,1-dioxid **18b** als Struktur für das LF-Dimer vereinbar^[88a]. Bei der Bildung von **18b** reagiert **16** zunächst mit sich selbst in einer 1,3-dipolaren Addition^[88b]; anschließend findet eine Umlagerung statt (Schema 24). Außerdem entstehen geringe Anteile *cis*-**18b**.

Auch (*Z,E*)-(Trimethylsilyl)methanthial-S-oxid **66**, welches durch Umsetzung von (Trimethylsilyl)methansulfinylchlorid **41** mit einem Äquivalent Triethylamin dargestellt wird, dimerisiert bei mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur, und zwar in 42% Ausbeute zu *trans*-3,4-Bis(trimethylsilyl)-1,2-dithietan-1,1-dioxid **67**, einem farblosen, kristallinen Feststoff, der bei 100 – 101°C schmilzt (Schema 25)^[77b, 89]. Aus



Schema 26. Synthese von α -Chloralkylalkanthiosulfonaten wie **72** und **73** aus Sulfinen wie **19** bzw. **41**.

rids ein, so erhält man ein Bis(α -chloralkyl)disulfid. Bei einer anderen Variante wurden 0.5 Äquivalente Cesiumfluorid bei -20°C langsam zu einer Lösung von (Trimethylsilyl)-methansulfinylchlorid **41** in Acetonitril gegeben; es entstand (Trimethylsilyl)-methanthiosulfonat **73** in nahezu quantitativer Ausbeute. Das abgefangene Sulfin ist in diesem Fall die Stammverbindung **40**^[70]. Wir haben diese Reaktion kürzlich dazu verwendet, die Bildung von Cyclopropanthion-S-oxid aus Cyclopropansulfinylchlorid nachzuweisen^[91].

5.2. Durch HPLC und GC-MS isolierte Organoschwefel-Bestandteile von *Allium*-Homogenaten

*If Leekes you like but do their smell dis-leeke
Eat Onyuns and you shall not smell the Leeke.
If you of Onyuns would the scent expelle
Eat Garlicke and that shall drowne the Onyuns's smelle.*
Anonym

Es sind viele Methoden herangezogen worden, um die Verbindungen abzutrennen, die in Lösungen von zerkleinerten *Allium*-Gewächsen entstehen. Die Pflanze kann mit einem Waring-Mixer, einer Küchenmaschine oder einem Gewebe-Homogenisator zerkleinert werden. Während man mit dem Waring-Mixer bei weichen Pflanzen gute Resultate erzielt, werden Knoblauchzehen und Schalotten besser zunächst mit der Küchenmaschine und anschließend mit einem Gewebe-Homogenisator bearbeitet. Das Mischungsverhältnis von Wasser zu Pflanze beträgt 2:1. Um ein Extrakt zu erhalten, wird das Homogenat durch Musselin oder Nylogewebe gedrückt, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, wobei jedes Mal abfiltriert und zentrifugiert wird. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet, bei Raumtemperatur im Vakuum eingengt und anschließend durch FT-NMR und HPLC und/oder GC (mit modifiziertem Injektor; siehe Abschnitt 5.2.1) analysiert. Auch hyperkritisches Kohlendioxid kann als Extraktionsmittel verwendet werden^[92]. Um ein „Raumtemperatur-

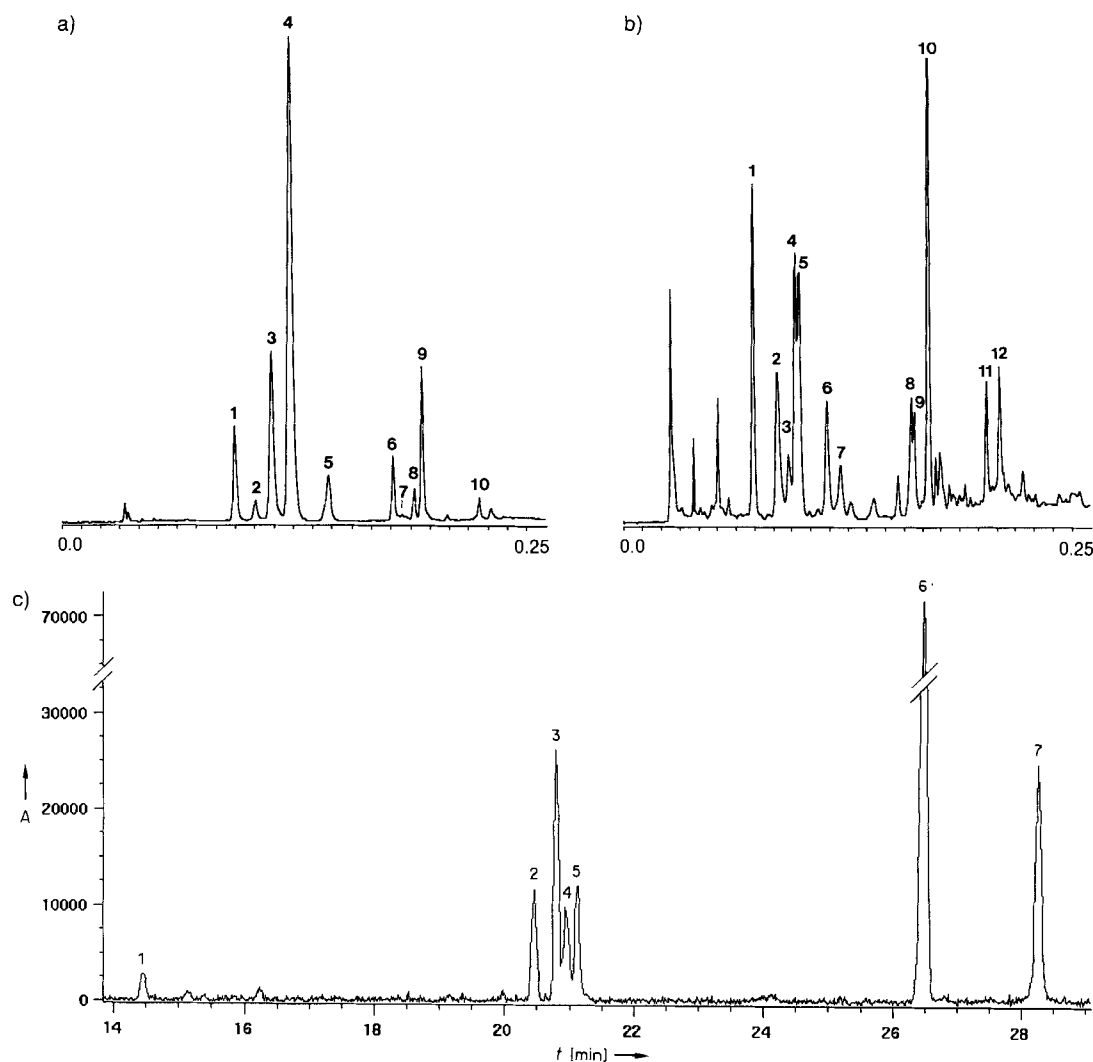


Abb. 4. a) HPLC-Trennung eines Extrakts von gelagertem Knoblauch mit Benzylalkohol als internem Standard. Bedingungen: 250×4.6 mm, $5 \mu\text{m}$ Rainin-Microsorb-Kieselgelsäule, UV-Detektion bei 254 nm ; 1.6 mL min^{-1} , Gradient von 2-Propanol:Hexan von 2:98 (10 min beibehalten) auf 20:80 innerhalb von 10 min (5 min beibehalten). Peak-Identifizierung: 1, (*E*)-**105**, R = All; 2, (*Z*)-**106**, R = All; 3, (*E*)-**106**, R = All; 4, Allicin **1**; 5, Benzylalkohol, interner Standard; 6, **102**; 7, (*Z*)-**106**, R = Me; 8, (*E*)-**106**, R = Me; 9, **101**; 10, **12** (vgl. Schemata 1, 4, 34 und 37). b) HPLC-Trennung eines Destillats weißer Zwiebeln (Bedingungen wie oben). Peak-Identifizierung: 1, (*E*)-**105**, R = Pr; 2, (*Z*)-**106**, R = Pr; 3, **16**; 4, (*E*)-**106**, R = Pr; 5 (Schulter), **13**; 6, (*E*)-**105**, R = Me; 7, Benzylalkohol, interner Standard; 8, **30**; 9, (*Z*)-**106**, R = Me; 10, (*E*)-**106**, R = Me und **29** (überlappende Peaks); 11, **123**; 12, **12** (vgl. Schemata 4, 5, 10, 37 und 46). c) GC-EI-MS-Gesamtionen-Chromatogramm von derselben Probe weißer Zwiebeln wie in Abbildung 4b. A = Häufigkeit. Bedingungen: $30 \text{ m} \times 0.53 \text{ mm}$ Methylsilikonkautschuk-Kapillarsäule, kryogene On-column-Injektion bei 0°C , Säulentemperaturprogramm von 0 – 200°C mit 5 K min^{-1} , Druck am Säulenkopf: $34.5 \times 10^3 \text{ Pa}$ (5 psi), GC-MS-Transfertemperatur: 100°C . Peak-Identifizierung: 1, **12**; 2, **29**; 3, (*E,Z*)-**106**, R = Me; 4, **30**; 5, (*E*)-**105**, R = Me; 6, (*E,Z*)-**106**, R = Pr und *trans*-Zwiebelan **118**; 7, *cis*-Zwiebelan **117** (vgl. Schemata 4, 10 und 37 sowie Abb. 7).

Wasserdampf-Destillat“ zu erhalten, wird das Homogenat im Hochvakuum destilliert. Der Kolben mit dem Homogenat wird mit einem Ölbad auf Raumtemperatur gehalten. Das Destillat wird bei -196°C ^[93, 94] aufgefangen, mit Natriumchlorid gesättigt, extrahiert und wie oben beschrieben analysiert. Es zeigte sich, daß der Extrakt und das Raumtemperatur-Destillat einer bestimmten Pflanze sehr ähnlich zusammengesetzt waren (vgl. Abb. 4). Die Destillate waren zwar im allgemeinen sauberer und enthielten weniger Isomerisierungsprodukte als die Extrakte, doch mußten bei der Destillation in einigen Fällen größere Materialverluste in Kauf genommen werden als bei der Extraktion, oder es traten andere Differenzen auf.

5.2.1. Thiosulfinate:

Primärprodukte aus zerkleinerten *Allium*-Gewächsen

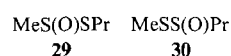
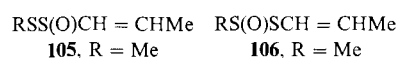
Neben dem tränenreizenden Faktor **16**, der ausschließlich in der Zwiebel nachgewiesen wurde, vermutlich jedoch auch in anderen *Allium*-Gewächsen gebildet wird, konnten durch HPLC, NMR und GC-MS als Primärprodukte hauptsächlich Thiosulfinate (Tabelle 1) und geringe Anteile von Di- und Polysulfiden oder Thiosulfonaten nachgewiesen werden. Zusammen mit **LF 16** bestimmen diese Thiosulfinate ziemlich genau Geschmack und Geruch frisch zerschnittener *Allium*-Gewächse und sind die Ausgangssubstanzen nahezu aller Organoschwefelverbindungen, die aus den zerkleinerten Pflanzen entstehen. In Hinblick auf die thermische Instabilität von Allicin **1** und anderen Thiosulfinaten ist es überraschend, daß diese Verbindungen „Wasserdampf-Destillation“ im Vakuum unbeschädigt überstehen. Diese Raumtemperatur-Wasserdampf-Destillation funktioniert deshalb so problemlos, weil das Wasser die Thiosulfinate durch Bildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen stabilisiert; auch schwach saure Bedingungen (d. h. pH 2–4) scheinen Thiosulfinate zu stabilisieren^[28]. Da Thiosulfinate wasserlöslich sind, gelten die für Wasserdampf-Destillationen wasserunlöslicher Stoffe bestehenden physikalischen Gesetze in diesem Fall nicht. Vermutlich bilden die Thiosulfinate unter den Bedingungen der „Wasserdampf-Destillation“ Azeotrope^[21].

An dieser Stelle sind einige Anmerkungen notwendig bezüglich der „besten“ chromatographischen Methoden zur Charakterisierung und Quantifizierung instabiler Geruchs- und Geschmacksstoffe, wie es beispielsweise die von frisch zerkleinerten *Allium*-Gewächsen produzierten Thiosulfinate sind. Wegen ihrer ausgezeichneten Auflösung sind hauptsächlich GC und GC-MS zur Untersuchung von „headspace volatiles“ und Raumtemperatur-Extrakten aus *Allium* herangezogen worden. Es gab jedoch schon früh warnende Hinweise, daß viele der im Gaschromatogramm gefundenen Verbindungen als „Artefakte der Analysenmethode“ betrachtet werden könnten^[39], und neuere Arbeiten lassen vermuten, daß durch HPLC tatsächlich bessere Ergebnisse erzielt werden^[1, 21, 95, 96]. Wir haben schon in Abschnitt 4.1 darauf hingewiesen, daß einige, jedoch nicht alle aliphatischen Thiosulfinate mit bis zu acht Kohlenstoffatomen GC-gängig sind, wenn man kurze Säulen sowie niedrige Injektor- und Säulentemperaturen verwendet^[29, 54e]. Unglücklicherweise sind die meisten Untersuchungen an flüchtigen *Allium*-Verbindungen an langen Kapillarsäulen (d. h. $0.20\text{ mm} \times 50\text{ m}$) und/oder mit hohen Säulen- und Injektortemperaturen bis zu 280°C

durchgeführt worden^[71, 92b, 97, 98], d. h. unter Bedingungen, die die Zersetzung der Thiosulfinate besonders begünstigen.

Wir haben GC- und HPLC-Analysen von frischen Extrakten und Raumtemperatur-Destillaten von *Allium*-Gewächsen mit authentischen Thiosulfinat-Proben, die zur Bewertung der Analysenmethoden geeignet erscheinen, verglichen und dabei festgestellt, daß die bei hohen Säulen- und Injektortemperaturen durchgeführte Gaschromatographie ein sehr ungenaues Bild der Zusammensetzung sowohl der „headspace volatiles“ als auch der Raumtemperatur-Extrakte aus *Allium*-Spezies ergibt^[21b]. Aus der Analyse von *Allium*-Extrakten oder *Allium*-Vakuumdestillaten mit normaler (Si) oder Umkehrphasen-HPLC (C-18) und UV-Detektion geht hervor, daß die Hauptbestandteile Thiosulfinate sind. Die HPLC-Analyse gibt keinerlei Hinweis auf das Vorhandensein von Polysulfiden in diesen Proben, wie frühere GC-MS-Untersuchungen behaupten. Durch Si-HPLC können fast alle Thiosulfinate aus *Allium*-Gewächsen getrennt und über einen internen Standard charakterisiert werden.

Obwohl einige Thiosulfinate bei Verwendung von kurzen Säulen und niedrigen Temperaturen GC-gängig sind, zeigen derartige frühere GC-Analysen häufig Peak-Verbreiterung und Schwanzbildung, was auf teilweise Zersetzung der Probe hinweist. Wir fanden, daß man mit normalen Polymethylsilicon-Säulen (30 m, 0.53 mm innerer Durchmesser, „Megabore“) und einer „on-column“-Injektion ausgehend von 0°C (Kühlung mit flüssigem CO_2) mit einem Temperaturprogramm für Injektor und Säule von $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einer GC-MS-Transfertemperatur von 100°C für Paare thermisch instabiler C_4 -Isomere wie **105/106**, $\text{R} = \text{Me}$, und **29/30** gut aufgelöste, saubere GC-MS-Chromatogramme erhält^[21c].



Während sich einige C_6 -Verbindungen unter diesen Bedingungen ebenfalls gut auflösen ließen, waren für die Analyse von Verbindungen wie PrS(O)SPr **13** langsamere Temperaturprogramme (2 K min^{-1}) und höhere Durchflußgeschwindigkeiten oder eine kürzere Säule (15 m) erforderlich. Die vielen allylischen Thiosulfinate des Knoblauchs, z.B. Allicin **1**, konnten auch unter den mildesten GC-Bedingungen nicht befriedigend analysiert werden^[21c].

Die *Allium*-Analysen durch Si-HPLC und durch GC-MS unter Verwendung von Silicon-Kapillarsäulen und gekühlten Injektoren ergänzen einander. Die erste Methode umfaßt die Trennung über die Polarität und eine UV-Detektion, die zweite Methode umfaßt die Trennung über die Siedepunkte und eine EI/CI-MS-Detektion. Peaks, die nach einem dieser Verfahren nicht getrennt werden, lassen sich häufig nach dem anderen Verfahren auflösen. Zur Auflösung überlappender GC-Peaks können weiterhin Ionen-Extraktion oder selektive Ionen-MS-Methoden (SIMS) angewendet werden, besonders, wenn authentische Proben für Kalibrierungszwecke zur Verfügung stehen. Wegen der hohen thermischen Instabilität der allylischen Thiosulfinate ist die HPLC die bevorzugte Methode, um Extrakte von Knoblauch, „elephant“-Knoblauch, wildem Knoblauch und Chinesischem Schnittlauch zu untersuchen. HPLC-Peaks können

Tabelle 1. Relative Konzentrationen an Thiosulfonaten und anderen Verbindungen aus *Allium*-Gewächsen (in Mol-% bezogen auf Gesamt-RS(O)SR'). Daten gemäß [21b, c]. **105** = MeCH=CHS(O)SR **106** = RS(O)SCH=CHMe.

| RS(O)SR' | Knobl. (NY) [b] | Knobl. (NY) D [b] | Knobl. (NY) R [b, c] | Knobl. (S) [b] | Knobl. (S)R [b, c] | Knobl. (Ind. 1) [b, e] | Knobl. (Ind. 2) [b, e] | „elephant“- Knoblauch [b] | „elephant“- Knoblauch (NY) D [b] | wilder Knobl. [b] |
|---|-----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------|
| 12 MeS(O)SMe | – | – | – | 2.2 | 0.9 | 2 | 4 | 10 | 8.6 | 20 |
| 101 MeS(O)SAll | 2.9 | 3.0 | 3.9 | 18 | 11 | 20 | 27 | 27 | 28 | 34 |
| 102 AllS(O)SMe | 1.4 | 1.7 | 1.6 | 8.1 | 7.5 | 9 | 11 | 15 | 16 | 16 |
| (E,Z)-106, R = Me [a] | x | x | x | 1.2 [a] | 1.9 [a] | 1 [a] | 1 [a] | 3.6 [a] | 1.5 [a] | 1 [a] |
| (E)-105, R = Me | – | – | – | x | 0.6 | – | – | 1.7 | x | x |
| 29 MeS(O)SPr | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 30 PrS(O)SMe | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 1 AllS(O)SAll | 89 | 89 | 79 | 62 | 59 | 64 | 53 | 38 | 43 | 28 |
| (E,Z)-106, R = All [a] | 5.3 [a] | 5.5 [a] | 13 [a] | 5.9 [a] | 18 [a] | 3 [a] | 3 [a] | 4.5 [a] | 2.6 [a] | 1 [a] |
| (E)-105, R = All | 1.6 | 0.8 | 3.1 | 2.1 | 1.6 | 1 | 1 | 0.6 | 0.6 | – |
| 13 PrS(O)SPr | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| (E,Z)-106, R = Pr [a] | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| (E)-105, R = Pr | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 16 LF | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 123 Bissulfin | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 117/118 cis/trans-Zwiebelan | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Gesamt-% Allyl | 94 | 95 | 89 | 80 | 78 | 80 | 74 | 61 | 67 | 54 |
| Gesamt-% Methyl | 2 | 2 | 3 | 16 | 11 | 18 | 24 | 34 | 31 | 45 |
| Gesamt-% 1-Propenyl | 3 | 3 | 8 | 4 | 11 | 2 | 2 | 5 | 2 | 1 |
| Gesamt-% Propyl | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Gesamt-RS(O)SR' [μmol g ⁻¹] | 14.3 [f] | 7.5 [f] | 22.1 [f] | 25.6 [f] | 20.7 [f] | 15.5 [f] | 36.5 [f] | 5.2 [f] | 2.7 [f] | 20.8 [g] |

| RS(O)SR' | Zwiebel (weiß) [b–d] | Zwiebel (gelb) [b–d] | Schalotte [b–d] | Winterzwiebel [b–d] | Schnittl. [b–d] | Porree [b–d] | Chines. Schnittl. [b–d] |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|
| 12 MeS(O)SMe | 1 | 14 | 9 | 1 | 1.2 | 3 | 74 |
| 101 MeS(O)SAll | – | – | – | – | – | – | 12 |
| 102 AllS(O)SMe | – | – | – | – | – | – | 9 |
| (E,Z)-106, R = Me [a] | 34 [a] | 25 [a] | 15 [a] | 18 [a] | 4.4 [a] | 27 [a] | 5 [a] |
| (E)-105, R = Me | 14 | 24 | 9 | 2.5 | 1.3 | 12 | – |
| 29 MeS(O)SPr | 1 | 1 | 1.2 | 7.5 | 6.8 | 5 | – |
| 30 PrS(O)SMe | 1 | 1 | 2.8 | 7.5 | 3.8 | 5 | – |
| 1 AllS(O)SAll | – | – | – | – | – | – | – |
| (E,Z)-106, R = All [a] | – | – | – | – | – | – | – |
| (E)-105, R = All | – | – | – | – | – | – | – |
| 13 PrS(O)SPr | 9 | 13 | 27 | 35 | 57 | 25 | – |
| (E,Z)-106, R = Pr [a] | 33 [a] | 10 [a] | 22 [a] | 28 [a] | 23 [a] | 15 [a] | – |
| (E)-105, R = Pr | 7 | 12 | 14 | 1.5 | 2.4 | 8 | – |
| 16 LF | ++ | ++ | ++ | ++ | – | + | – |
| 123 Bissulfin | 8% TS | 0.5% TS | 0.2% TS | x | x | x | – |
| 117/118 cis/trans-Zwiebelan | 29% TS | 20% TS | 4% TS | 8% TS | 4% TS | 11% TS | – |
| Gesamt-% Allyl | – | – | – | – | – | – | 11 |
| Gesamt-% Methyl | 19 | 33 | 22 | 17 | 9 | 27 | 87 |
| Gesamt-% 1-Propenyl | 59 | 47 | 33 | 30 | 19 | 31 | 3 |
| Gesamt-% Propyl | 22 | 20 | 45 | 53 | 72 | 42 | – |
| Gesamt-RS(O)SR' [μmol g ⁻¹] | 0.20 [f] | 0.35 [f, h] | 0.25 [f, h] | 0.08 [f] | 0.26 [f] | 0.15 [f, h] | 2.0 [f] |

[a] Typisches *E:Z*-Verhältnis 2–3:1. [b] Durch HPLC-Analyse. [c] Durch NMR-Analyse. [d] Durch GC-MS-Analyse. [e] Ind. 1 = Knoblauch von einer Farm im indischen Bergland mit durchschnittlichen Wachstumstemperaturen von 22–23 °C; Ind. 2 = Knoblauch von einer Farm im indischen Flachland mit durchschnittlichen Wachstumstemperaturen von 30–32 °C. [f] Frischgewicht; zum Vergleich: Die durchschnittlichen, auf das Frischgewicht bezogenen Werte für Knoblauch und „elephant“-Knoblauch betragen nach Lawson bei der Extraktion $34 \mu\text{mol g}^{-1}$ bzw. $11 \mu\text{mol g}^{-1}$. Da Knoblauch und „elephant“-Knoblauch ca. 60% Wasser enthalten, erhält man ungefähre Trockengewicht-Werte durch Multiplikation der Frischgewicht-Werte mit 2.5 [121 b]. [g] Trockengewicht. [h] Die von Lawson mitgeteilten durchschnittlichen Frischgewicht-Werte für 1-Propenylthiosulfinate aus Winterzwiebel, Schalotte, Porree, gelber Zwiebel und weißer Zwiebel betragen 1.65, 1.89, 1.77, 0.50 bzw. $0.40 \mu\text{mol g}^{-1}$ [121 a]. Angaben zu LF: x, in Spuren gefunden; ++, erhebliche Mengen bestimmt, aber aufgrund unterschiedlicher Verluste bei der Aufarbeitung nicht quantifiziert; Zwiebelan und Bissulfin **123** wurden in die Berechnung der Gesamtanzahl nicht mit einbezogen, sondern als % Thiosulfonat insgesamt (TS) angegeben; D, destilliert und dann extrahiert (falls nicht angegeben, wurde die Probe durch direkte Extraktion der homogenisierten Pflanze erhalten); R, acht Wochen gekühlt; S, typischer, nach Lagerung verkaufter Knoblauch (mexikanischer oder kalifornischer Herkunft); NY, von einer Farm im Hinterland von New York (durchschnittliche Wachstumstemperatur: 19–22 °C); Gesamt-% Allyl, Methyl, 1-Propenyl, Propyl: prozentualer Anteil an Thiosulfonaten mit Allyl-, Methyl-, 1-Propenyl- bzw. Propylgruppe.

auch durch LC-MS identifiziert werden, doch ist diese Methode aufgrund der Flüchtigkeit der C_2 - und C_4 -Komponenten bis jetzt nur eingeschränkt anwendbar^[21b]. Typische Analysen von *Allium*-Extrakten unter HPLC- und GC-MS-Bedingungen sind in Abbildung 4 und Tabelle 1 wiedergegeben. Ein wichtiges Ergebnis dieser Analysen ist, daß Thiosulfonate sowie Di- und Polysulfide in den von uns untersuchten frischen *Allium*-Extrakten nicht nachzuweisen waren. Thiosulfonate werden in einigen Proben nachgewiesen, die einige Zeit gestanden haben. Diese Verbindungen können also zum Wohlgeschmack (oder zum schlechten Geschmack!) verarbeiteter oder gekochter *Allium*-Gewächse beitragen.

Bei den aus *Allium*-Gewächsen gewonnenen Thiosulfonaten lassen sich vier Typen unterscheiden: 1) vollständig gesättigte Thiosulfonate RS(O)SR', R,R' = Me oder Pr, wie **12**, **13**, **29** und **30**; 2) mono- oder bis- β,γ -ungesättigte Thiosulfonate AllS(O)SMe **102**, AllSS(O)Me **101** oder AllS(O)SAll **1**; 3) mono- α,β -ungesättigte Thiosulfonate (*E*)-**105** oder (*E,Z*)-**106**, R = Me oder Pr; 4) gemischte α,β - und β,γ -ungesättigte Thiosulfonate (*E*)-**105** oder (*E,Z*)-**106**, R = All. Es fällt auf, daß bei dieser Auflistung die isomeren bis- α,β -ungesättigten Thiosulfonate MeCH=CHS(O)S–CH=CHMe fehlen. Man nimmt an, daß diese Thiosulfonate gebildet werden und sofort umlagern. Wir wollen diese Verbindungen

gesondert behandeln (siehe Abschnitt 5.2.5). Die Chemie der vollständig gesättigten Thiosulfinate ist bereits in Abschnitt 4.1 erörtert worden. Die Chemie der anderen *Allium*-Thiosulfinat-Klassen werden wir in den Abschnitten 5.2.3 und 5.2.4 betrachten. Zunächst wollen wir jedoch auf einige allgemeine Beobachtungen über Thiosulfinate aus Knoblauch, wildem Knoblauch, „elephant“-Knoblauch, Zwiebel, Schalotte, Winterzwiebel, Schnittlauch, Porree und Chinesischem Schnittlauch eingehen (siehe Tabelle 1).

5.2.2. Allgemeine Beobachtungen über Thiosulfinate einzelner *Allium*-Gewächse

Eine Möglichkeit, die *Allium*-Gewächse zu klassifizieren, beruht auf den Arten von Alkylgruppen in den Thiosulfinate oder in den abgeleiteten Polysulfiden (weniger verlässlich wegen der Anwendung von GC). Diese Art von chemotaxonomischer Information ist dazu verwendet worden, verwandtschaftliche Beziehungen zwischen verschiedenen Gewächsen der Gattung *Allium* zu erkennen^[39, 99, 100]. So zeigte beispielsweise von allen Pflanzen nur eine, der Chinesische Schnittlauch, überwiegend *Methylgruppen*, obwohl alle untersuchten *Allium*-Gewächse Methylgruppen enthalten^[101]. Bei drei Pflanzen, dem Knoblauch, dem wilden Knoblauch und dem „elephant“-Knoblauch, war die *Allylgruppe* die vorherrschende Alkylgruppe (Abb. 5). Die einzige

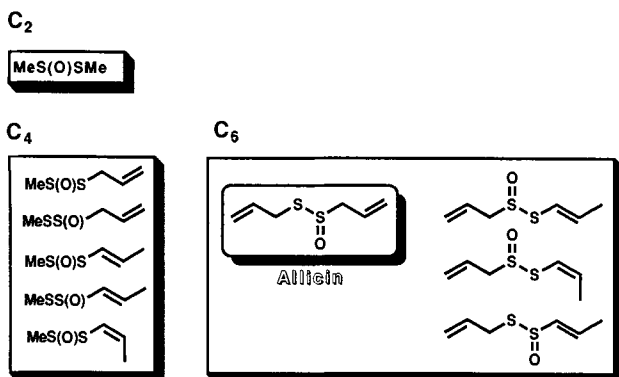


Abb. 5. C_2 -, C_4 - und C_6 -Thiosulfinate in Knoblauch-Extrakten.

andere Pflanze, die nachweisbare Mengen an Allylgruppen enthielt, war der Chinesische Schnittlauch. Die *Propylgruppe* ist die vorherrschende Alkylgruppe in Schnittlauch, Winterzwiebeln, Schalotte und Porree und ist auch in der Zwiebel vorhanden. Entgegen früheren Berichten^[31, 38], aber in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Lawson^[121], fehlt die *Propylgruppe* bei Knoblauch, „elephant“-Knoblauch, wildem Knoblauch und Chinesischem Schnittlauch. Bei diesen Pflanzen findet man stattdessen die *1-Propenylgruppe*. Obwohl die *1-Propenylgruppe* in allen diesen Pflanzen vorkommt, ist sie als vorherrschende Alkylgruppe nur in Zwiebeln nachgewiesen worden (Abb. 6). In Zwiebeln ist der prozentuale Anteil der 1-Propenylgruppe in Thiosulfinate, Zwiebelanzen und dem Bissulfid **123** (in weißen Zwiebeln beispielsweise 59%) etwas irreführend, da der überwiegende Teil der aus 1-Propensulfensäure gebildeten 1-Propenylgruppe in den tränenreizenden Faktor LF eingeht, der in die Berechnung nicht einbezogen wurde, da der größte Anteil während

der Analyse verloren geht. Bei einem Experiment, bei dem gelbe Zwiebeln mit Freon 11 als Lösungsmittel extrahiert wurden, konnten jedoch $0.34 \mu\text{mol g}^{-1}$ LF und $0.11 \mu\text{mol g}^{-1}$ Thiosulfinate isoliert werden! In einigen Extrakten wurden auch geringe Anteile Bissulfid **123** gefunden. Ließ man die Pflanzenhomogenate vor der Extraktion und der Aufarbeitung mit chromatographischen Methoden 24 h in *Methanol* stehen, so konnten, wie unten beschrieben, noch andere Organoschwefelverbindungen isoliert werden.

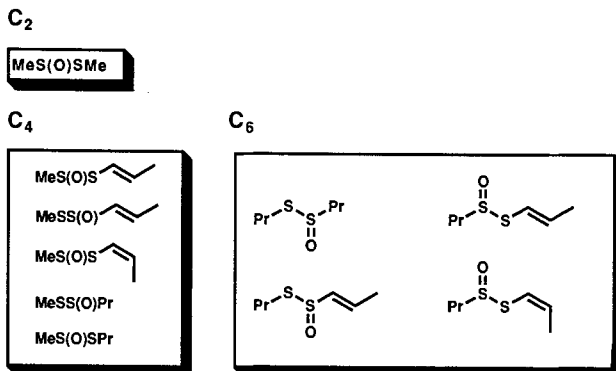


Abb. 6. C_2 -, C_4 - und C_6 -Thiosulfinate in Zwiebel-Extrakten.

In Hinblick auf die kurze Lebensdauer der *Allium*-Thiosulfinate kann die Bedeutung der Zahlen in Tabelle 1 sowohl bezüglich der unterschiedlichen Isolierungstechniken als auch bezüglich der unterschiedlichen Pflanzenproben in Frage gestellt werden. *Allium*-Homogenate von gereinigten Zwiebeln oder Knollen (Knoblauch, „elephant“-Knoblauch, wilder Knoblauch, Zwiebel, Schalotte) oder von geputzten Pflanzen (Winterzwiebeln, Schnittlauch, Porree, Chinesischer Schnittlauch; Wurzeln und Stengelspitzen wurden entfernt) wurden in der Regel 30 min bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend nach rascher Extraktion und Einengen des Extrakts analysiert. Die analytischen Ergebnisse veränderten sich nicht, wenn man die Zeit zwischen Homogenisierung und Extraktion bis auf 6 h ausdehnte. Wurde das Homogenat über Nacht (ca. 12 h) bei Raumtemperatur aufbewahrt, so wurde als einzige signifikante Veränderung das Fehlen der Thiosulfinate vom Typ $\text{MeCH}=\text{CHS}(\text{O})\text{SR}$ **105** beobachtet (siehe Abschnitt 5.2.5). Je nach den Homogenisierungsmethoden fallen die quantitativen Analysen etwas unterschiedlich aus. Destillations- statt Extraktionsmethoden ergaben geringere Ausbeuten an Thiosulfinate und in einigen Fällen geringe qualitative Unterschiede. Die organoleptische Auswertung der Raumtemperatur-Wasserdampf-Destillate der Zwiebel ergab, daß diese vom Geruch und Geschmack her den frisch zerkleinerten Pflanzen sehr ähnlich waren. Für eine gegebene Pflanzenprobe wird somit eine annehmbare Reproduzierbarkeit erzielt; die auf diese Weise erhaltenen analytischen Daten sind typisch für das Pflanzenaroma.

Bezüglich der Pflanzenproben ist die Situation weniger klar. Der prozentuale Anteil der Alkylgruppen kann sich mit dem untersuchten Pflanzenteil ändern. So variiert beispielsweise in Chinesischem Schnittlauch das Methyl:Allyl-Verhältnis zwischen 71:29 und 36:64, je nachdem, ob man Blätter, Wurzeln oder Wurzelstock der Pflanze analysiert^[102]. Außerdem hängt die Zusammensetzung der Alkylgruppen

Trotz der Einschränkungen bezüglich der Reproduzierbarkeit der Daten in Tabelle 1 können einige interessante Merkmale herausgearbeitet werden. Die folgenden Daten, die aus Tabelle 1 sowie weiteren ausführlichen Untersuchungen entnommen wurden, werden in den Abschnitten 5.2.3 bis 5.2.5 im einzelnen erörtert:

b) Bei Thiosulfonaten des Typs **106** werden sowohl *E*- als auch *Z*-Isomere gefunden. Das *E*:*Z*-Verhältnis variiert zwischen 9:1 und 1.1:1, wobei der Mittelwert bei etwa 2:1 liegt. Da die reinen *E*- und *Z*-Isomere in Lösung rasch isomerisieren (siehe Abschnitt 5.2.4), ist nur die Summe aus *E* und *Z* wiedergegeben. Bei Thiosulfonaten des Typs **105** wird sowohl in Pflanzenextrakten als auch in Destillaten nur das *E*-Isomer gefunden. Mit einer Ausnahme wird immer erheblich mehr (*E,Z*)-**106** nachgewiesen als (*E*)-**105**.

d) Gekühlt gelagerter Knoblauch zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 78:11:11; das Verhältnis **101:102** beträgt 1.4:1.

f) In New York angebauter, gekühlt gelagerter Knoblauch zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 89:3:8; das Verhältnis **101:102** beträgt 2.4:1.

h) Im indischen Bergland angebauter Knoblauch (durchschnittliche Wachstumstemperatur 22–23 °C) zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 80:18:2; das Verhältnis **101:102** beträgt 2,2:1.

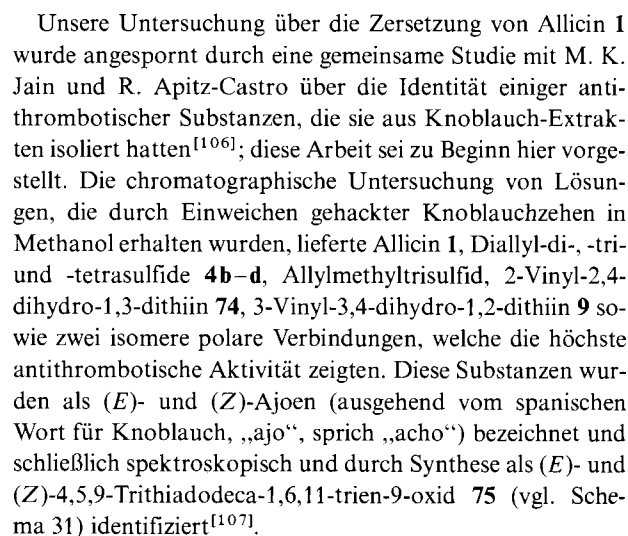
i) „Desodorierte“ Knoblauch^[103] zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 84:11:6 (nicht in Tabelle 1 aufgeführt).

j) Gelagerter „elephant“-Knoblauch zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 61:34:5; das Verhältnis **101:102** beträgt 1.8:1.

k) In New York angebauter „elephant“-Knoblauch zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 67:31:2; das Verhältnis **101:102** beträgt 1.8:1.

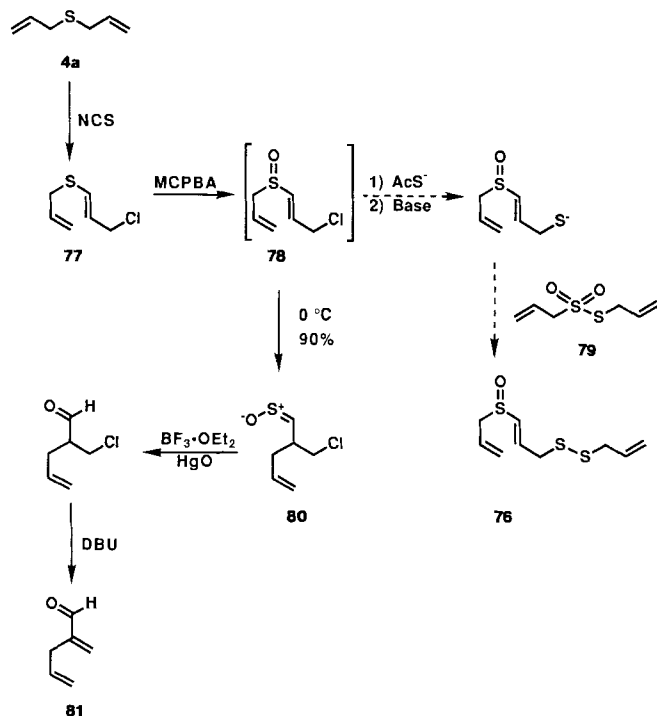
Als erstes Thiosulfinat wurde Allicin 1 entdeckt, und aus diesem Grund wollen wir dessen Chemie zuerst betrachten. Allicin ist eine farblose, stark riechende, instabile antibakte-

Bei der Zersetzung von reinem Allicin **1** in Lösung sollen neben Schwefeldioxid auch Allylalkohol, Dimethyltrisulfid, Diallylmono-, -di- und -trisulfide (**4a–c**) sowie Allylmethyl-di- und -trisulfide entstehen, während im Gaschromatographen eine Zersetzung zu einem 2,4:1-Gemisch von 3-Vinyl-3,4-dihydro-1,2-dithiin **9** und 3-Vinyl-3,6-dihydro-1,2-dithiin **9a** (Schema 3) angenommen wird^[35a]. Thiosulfonate (RSO₂SR'), die neben Disulfiden zu den typischen Disproportionierungsprodukten von Thiosulfonaten gehören (vgl. Schema 11), wurden aus **1** nicht erhalten. Von den Verbindungen **9** und **9a** nahm man an, daß sie durch Dehydratisierung von **1** gemäß folgender Gleichung gebildet würden, ähnlich der Entstehung von 1-Propenylpropyldisulfid aus Propylpropanthiosulfonat **13**^[35a] (vgl. Lit.^[35b]).



Die Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung: Zwei Strukturpaare, (E,Z)-**75** und (E,Z)-4,5,9-Trithiadodeca-1,7,11-trien-9-oxid **76**, schienen mit den spektroskopischen Daten von

(*E,Z*)-Ajoen vereinbar; wir haben versucht, beide Strukturen zu synthetisieren. Ein möglicher Syntheseweg für **76** verlief über die Oxidation von Allyl-3-chlor-1-propenylsulfid **77**^[108] zum Sulfoxid **78**. Dann sollte Chlorid gegen Thioacetat ausgetauscht werden und das Thioacetat zum Thiolat hydrolysiert werden. Zum Schluß sollte durch Zugabe von Allyl-2-propenthiosulfonat **79** die S-S-Bindung aufgebaut werden (Schema 27). Zu unserer Überraschung führte die

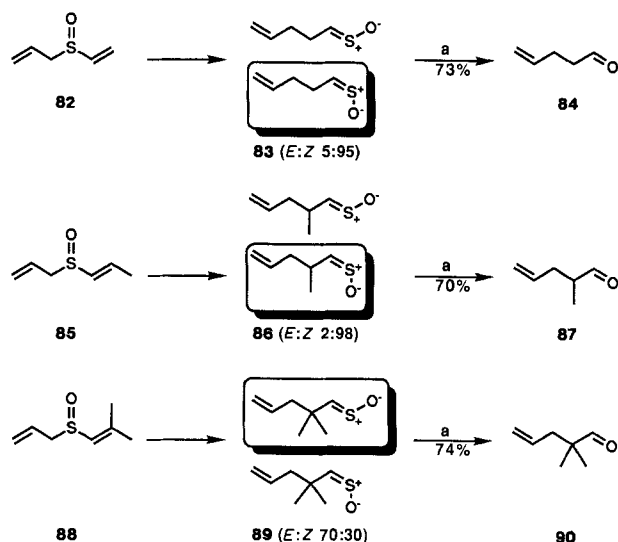


Schema 27. Zur Entdeckung der Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung.

Oxidation von **77** mit MCPBA bei 0 °C aber nicht zu **78**, sondern in 90% Ausbeute zu (*Z*)-2-Chlormethyl-4-pentential-S-oxid **80**. Dieses Sulfin konnte durch Entschwefelung mit Bortrifluorid-Ether-Quecksilberoxid^[109] und Dehydrochlorierung mit DBU^[110] in 2-Methylen-4-pentenal **81** übergeführt werden.

Die Umwandlung von **78** in **80** ist ein Beispiel für eine Sulfoxid-beschleunigte Thio-Claisen-Umlagerung^[79], d. h. eine stereospezifische [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die unter ungewöhnlich milden Bedingungen abläuft. Weitere Beispiele für diese Thio-Claisen-Umlagerung sind die Umsetzung von Allylvinylsulfoxid **82** zur tränenreizenden Substanz (*E,Z*)-4-Pentential-S-oxid **83** (*E:Z* = 5:95) und weiter zum Aldehyd **84**, die Umsetzung von Allyl-(*E*)-1-propenylsulfoxid **85** zu (*E,Z*)-2-Methyl-4-pentential-S-oxid **86** (*E:Z* = 2:98) und weiter zum Aldehyd **87** und die Umsetzung von Allyl-2-methyl-1-propenylsulfoxid **88** zu (*E,Z*)-2,2-Dimethyl-4-pentential-S-oxid **89** (*E:Z* = 70:30) und weiter zum Aldehyd **90** (Schema 28)^[110].

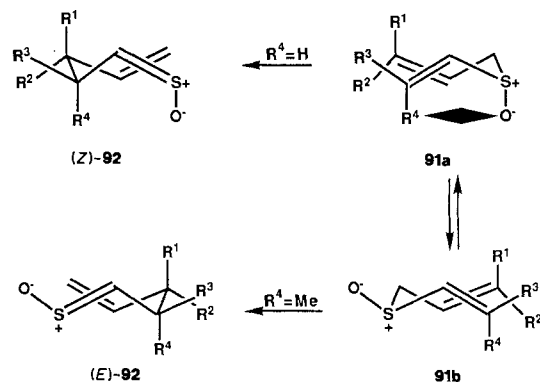
Während die Aktivierungsenthalpie der Thio-Claisen-Umlagerung normalerweise größer ist als die der Claisen-Umlagerung^[111], ist die Aktivierungsenthalpie für die Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung von **82** ($\Delta H^\ddagger = 19.32 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -4.3 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) geringer als die Aktivierungsenthalpie für die Claisen-Umlagerung von Allylvinylderivat ($\Delta H^\ddagger = 25.40 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -15.9 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)^[112].



Schema 28. Beispiele für die Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung. a: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, HgO .

Die Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung ist ein Beispiel für einen Zwitterionen-beschleunigten Cope-Prozess^[113]. Sie verläuft bei 23 °C in neutraler Lösung etwa 50mal schneller und in saurer Lösung 39mal schneller als die Thio-Claisen-Umlagerung mit vergleichbaren Substraten. Die niedrige Aktivierungsenthalpie ist zum Teil auf die schwache $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-S}(\text{O})$ -Bindung zurückzuführen (ca. 46 kcal mol^{-1} in **82**).

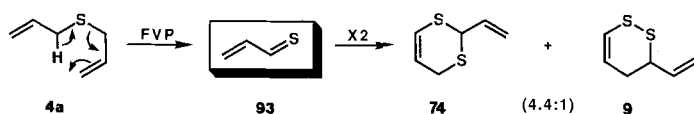
Wir haben bereits in Abschnitt 5.1.4 erwähnt, daß bei den Sulfinen die *Z*-Form begünstigt ist. Es ist daher interessant zu beobachten, daß **88** (und einige andere, ähnlich substituierte 1-Alkenylallylsulfoxide) im umgelagerten Sulfin **89** die thermodynamisch weniger stabile *E*-Konfiguration bevorzugt. Man nimmt an, daß der Übergangszustand der Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung eine Pseudo-Sesselkonformation hat. Der Sulfoxid-Sauerstoff kann somit entweder eine pseudoaxiale oder eine pseudoäquatoriale Position einnehmen. Bei Thian-S-oxiden ist eine axiale Ausrichtung des Sauerstoffs begünstigt, außer wenn sich in 3- oder 5-Position Substituenten *cis* zum Sulfoxid-Sauerstoff befinden, wie etwa bei 3,3-Dimethylthian-S-oxid, das ein Verhältnis von äquatorialem zu axialem Sauerstoff von >95:5 aufweist^[114]. Ähnliche Effekte dürften ausschlaggebend sein für den Verlauf der Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung von **91a** → (*Z*)-**92** für $\text{R}^4 = \text{H}$ und von **91b** → (*E*)-**92** für $\text{R}^4 = \text{Me}$ (Schema 29)^[110, 115].



Schema 29. Sterische Anordnung des Übergangszustands **91a** → **91b** der Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung.

Synthese von Ajoenen, 2-Vinyl-2,4-dihydro-1,3-dithiin und 3-Vinyl-3,4-dihydro-1,2-dithiin sowie mechanistische Überlegungen: Durch unsere Entdeckung, daß der Sulfinyl-Sauerstoff die Thio-Claisen-Umlagerung stark begünstigt, wird offensichtlich, daß die Struktur **75** (vgl. Schema 31) für (*E,Z*)-Ajoen gegenüber der Struktur **76** (vgl. Schema 27) zu bevorzugen ist, denn es gibt keine Anzeichen dafür, daß **76** beim Erhitzen zum Sulfin umlagert.

Da Allicin **1** das erste isolierbare Produkt ist, das beim Zerschneiden von Knoblauch entsteht, haben wir vermutet, daß **1** die direkte Vorstufe von **75** sein könnte. Wir fanden tatsächlich, daß 4 h Sieden von synthetisch hergestelltem Allicin **1** in Aceton: Wasser (3:2) in 34 % Ausbeute zu (*E,Z*)-**75** führt^[107, 116]. Als weitere Produkte wurden 2-Vinyl-2,4-dihydro-1,3-dithiin **74** und 3-Vinyl-3,4-dihydro-1,2-dithiin **9** im Verhältnis 4.4:1, Diallyl-di- **4b** und -trisulfid **4c** sowie Propen isoliert. Die Strukturaufklärung von **74** und **9** gelang durch Vergleich mit den bekannten Produkten der Dimerisierung von Thioacrolein **93** bei -180°C , die **74** und **9** ebenfalls im Verhältnis 4.4:1 liefert. **93** entsteht bei der Flash-Vakuumpyrolyse von Diallyldisulfid **4a** (Schema 30)^[117].

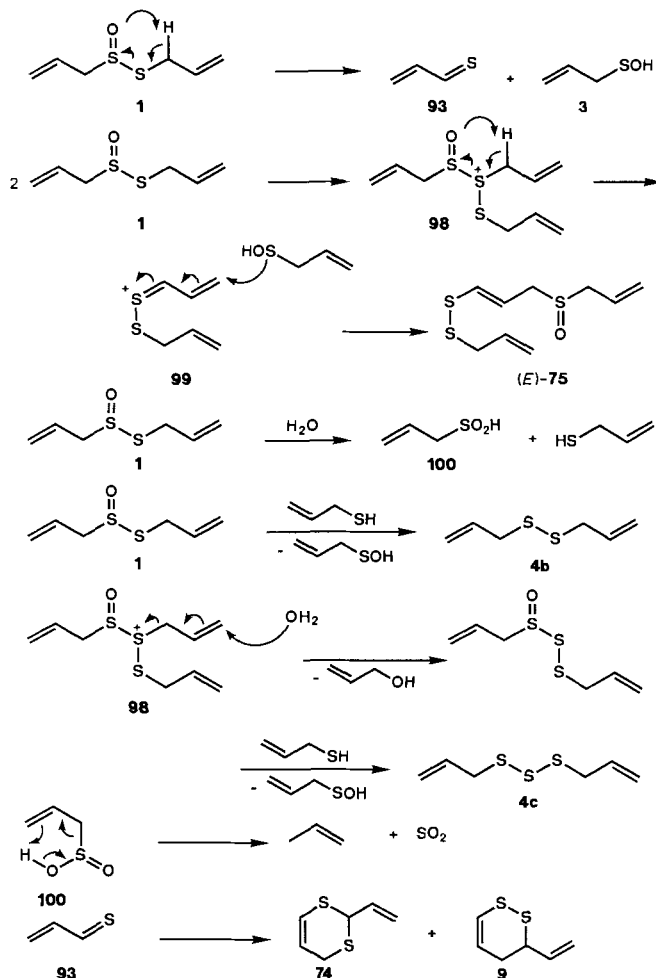


Schema 30. Dimerisierung von Thioacrolein **93**, das durch Flash-Vakuumpyrolyse aus Diallyldisulfid **4a** erhalten wurde.

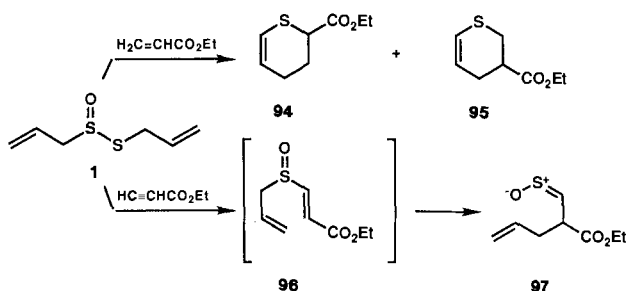
Die Isolierung von **74** und **9** als Zersetzungsprodukte von **1** und der Befund, daß diese Substanzen dabei im selben Verhältnis entstehen wie bei der Dimerisierung von **93**, lassen vermuten, daß der erste Schritt der Zersetzung von **1** eine Cope-Eliminierung zu 2-Propensulfensäure **3** und **93** ist (Schema 31). Diese Annahme, die unserem Vorschlag für die Zersetzung von Methylmethanthiosulfonat **12** (Schema 6) entspricht, wird zusätzlich gestützt durch das Auftreten der charakteristischen saphirblauen Farbe von **93** bei der Destillation von **1** in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Falle und durch die Isolierung der Ethyl-3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-2- **94** und -3-carboxylate **95** sowie des (*Z*)-Ethyl-2-thioformyl-4-pentenoat-*S*-oxids **97**, wenn man Lösungen von **1** mit Ethylacrylat bzw. Ethylpropiolat ca. 12 h bei Raumtemperatur stehen läßt (Schema 32)^[118].

Verbindung **97** entsteht vermutlich durch Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung von **96**, dem zunächst aus Ethylpropiolat und **3** gebildeten Addukt. Die früheren Arbeiten von Brodnitz^[135a] (Schema 3) über die Zersetzung von **1** im Gaschromatographen müssen dahingehend korrigiert werden, daß man die falsche Struktur **9a** durch **74** ersetzt (vgl. Schema 30).

Mit dem von uns aufgestellten Mechanismus für die Zersetzung von **12** (Schema 11) als Modell kann ein detailliertes Schema für die Zersetzung von Allicin **1** vorgeschlagen werden (Schema 31). Ein Schlüsselschritt ist dabei die *S*-Allylthiolierung von **1** zum Sulfonium-Ion **98**, das auf mehreren Wegen weiterreagieren kann: a) durch β -Eliminierung zum Kation **99**, das durch anschließende γ -Addition von **3** zu (*E,Z*)-**75** führt; b) durch Hydrolyse zu 2-Propensulfensäure **100** und **4b**; c) durch $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Hydrolyse zu Allylalkohol und

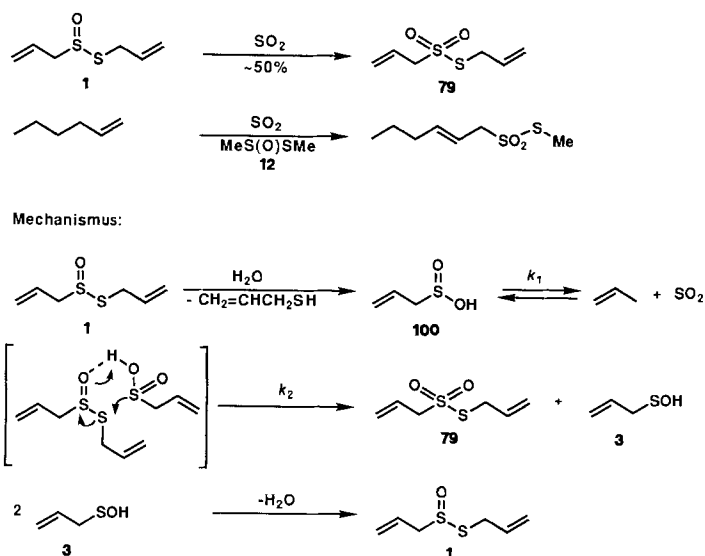


Schema 31. Mechanismus der Zersetzung von Allicin **1** und Bildung von Ajoen **75**.



Schema 32. Abfangen von Thioacrolein **93** ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{S}$) und 2-Propensulfensäure **3** ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$) aus Allicin **1** als **94** + **95** bzw. **97**.

dann zu **4c**^[119a]. Die direkte Hydrolyse von **1** ergibt **100** und 2-Propenthio. Von β,γ -ungesättigten Sulfinensäuren wie **100** weiß man, daß sie durch retro-en-artige Reaktionen Schwefeldioxid abspalten können^[119c]. Wir haben unter den Zersetzungsprodukten von **1** nach Allyl-2-propenthiosulfonat **79** gesucht, jedoch vergeblich^[119d]. Diese Beobachtung ließe sich so erklären, daß die Abspaltung von Schwefeldioxid aus **100** (k_1) schneller abläuft als der nucleophile Angriff von **100** an **1** (k_2 ; Schema 33)^[135d]. Bemerkenswerterweise kann **79** in guter Ausbeute isoliert werden, wenn eine Lösung von **1** in flüssigem Schwefeldioxid einige Zeit bei Raumtemperatur in einer abgeschmolzenen Ampulle aufbewahrt wird. Verbindung **79**, die manchmal als Pseudo-Allicin angesehen wird, hat nur 50 % der antibakteriellen Aktivität von Allicin **1**^[120].



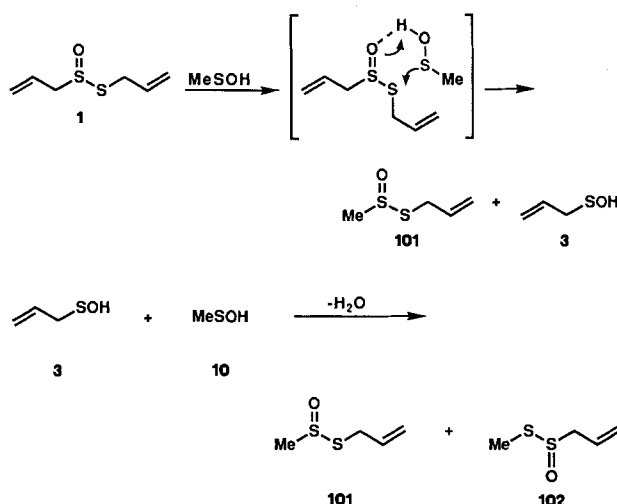
Schema 33. Bildung von Allyl-2-propenthiosulfonat **79** aus Allicin **1** und Schwefeldioxid.

Andere Allylthiosulfinate aus Knoblauch, „elephant“-Knoblauch und wildem Knoblauch: Wir haben in Abschnitt 2.1 darauf hingewiesen, daß Knoblauch, der in kälteren Klimazonen angebaut wurde, weit weniger (+)-S-Methylcystein-S-oxid **6** enthält als Knoblauch aus wärmeren Klimazonen^[21]. Die geringere Konzentration an **6** verringert auch die Konzentration an Methylgruppen enthaltenden Thiosulfonaten. Mancher im Staat New York angebaute Knoblauch (kühleres Klima: durchschnittliche Wachstumstemperatur 19–22 °C) zeigt ein Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 94:2:3 und unterscheidet sich damit drastisch von dem charakteristischeren Verhältnis von 80:16:4 für gelagerten Knoblauch aus Mexiko. Ein ähnlicher, aber geringerer Verlust an Methylgruppen zeigt sich beim Vergleich von „elephant“-Knoblauch, der im Staat New York angebaut wurde (Allyl:Methyl:1-Propenyl = 67:31:2) mit gelagertem, in einem wärmeren Klima angebauten „elephant“-Knoblauch (61:34:5). Proben von indischem Knoblauch, die einerseits aus Bergregionen (Durchschnittstemperatur 22–23 °C) und andererseits aus Regionen mit einer um etwa 10 °C höheren Durchschnittstemperatur stammten, zeigten eine ähnliche Tendenz: Das Verhältnis von Allyl:Methyl ist für den in kühlerem Klima angebauten Knoblauch größer. Schließlich zeigt Knoblauch, der so behandelt wurde, daß er angeblich „geruchlos“ ist^[103], einen geringeren Gehalt an Methylgruppen (Allyl:Methyl:1-Propenyl = 84:11:6). Aus diesen Beobachtungen kann man folgendes schließen: Bei Knoblauch (oder „elephant“-Knoblauch), der unter rauheren Bedingungen angebaut oder mit speziellen Chemikalien behandelt wurde, ist der Anteil der Enzyme für die Bildung oder die Hydrolyse von S-Methylcystein-S-oxid **6** verringert, oder die Enzyme wurden zerstört^[21, 28b].

Lawson hat beobachtet, daß γ -Glutamyl-S-(E)-1-propenylcystein und γ -Glutamyl-S-2-propenylcystein (siehe e bzw. c in Schema 2), die Haupt- γ -glutamylpeptide in Homogenaten von frischem Knoblauch, auffallend abnehmen, wenn frischgepflückter Knoblauch eingefroren wird^[11, 121]. Diese Abnahme ist mit einem entsprechenden Anstieg an den S-Oxiden **5** bzw. **2** gekoppelt, aus denen 1- bzw. 2-Propensulfensäuren entstehen. Für gelagerten Knoblauch aus

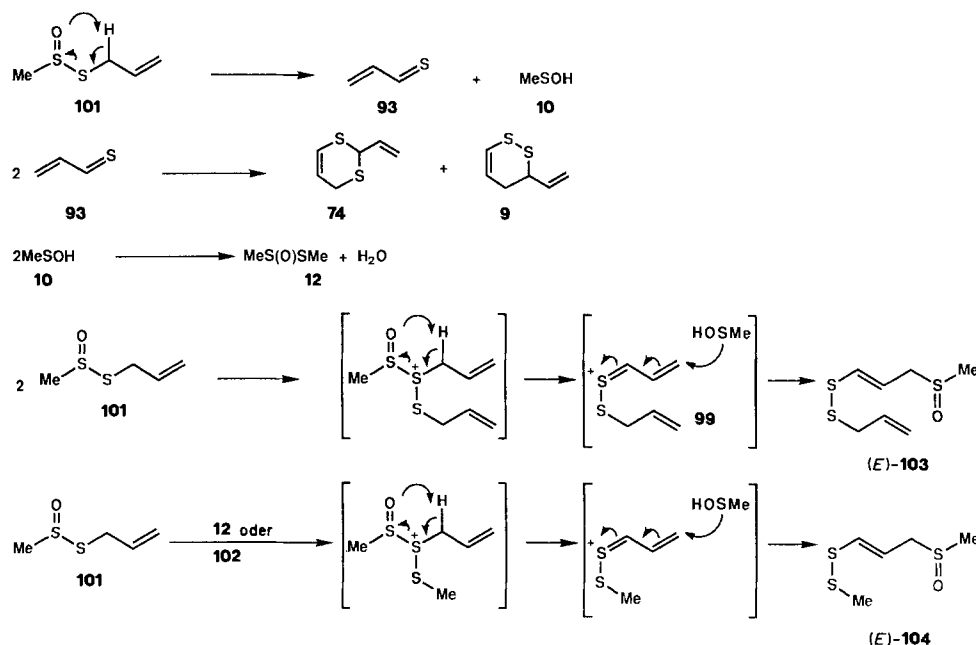
Mexiko ändert sich das Allyl:Methyl:1-Propenyl-Verhältnis von 80:16:4 nach zweimonatiger Gefrierzeit zu 78:11:11 und für in New York angebauten Knoblauch von 94:2:3 zu 90:3:8.

Neben Allicin **1** und α,β -ungesättigten Thiosulfonaten sind zwei isomere Thiosulfinate, Allylmethanthiosulfonat **101** und Methyl-2-propenthiosulfonat **102** als wichtige Komponenten einiger *Allium*-Homogenate erkannt worden. Die Interpretation der Daten in Tabelle 1 wird erleichtert, wenn man weiß, daß im Knoblauch Thiosulfinate, die ausschließlich 1- und 2-Propenylgruppen enthalten, zehnmal schneller entstehen als Thiosulfinate, die auch Methylgruppen enthalten^[122]. Es sollte daher keine freie 1- oder 2-Propensulfensäure zur Verfügung stehen, die mit der langsam gebildeten Methansulfensäure **10** kondensieren könnte. Ein Mechanismus, bei dem eine Umsetzung von **10** mit Allicin **1** angenommen wird (Schema 34), ist mit folgenden Beobachtungen in Einklang: 1) Nachdem die Konzentration von **1** nach 0.5 min ein Maximum erreicht hat, nimmt sie wieder ab, bis nach 5 min die maximale Konzentration von **101/102** vorliegt^[122]; 2) pro mol **1**, das abgebaut wird, entstehen 1.9 mol **101/102**^[122]; 3) das Verhältnis von **101:102** steigt nach 1–5 min auf ca. 2:1; 4) versetzt man wäßriges Methylmethanthiosulfonat **12**, das im Überschuß vorliegt, mit Knoblauchpulver (d.h. Alliin **2**/Allinase), so erhält man als Hauptprodukt **102** (Schema 34)^[21a].



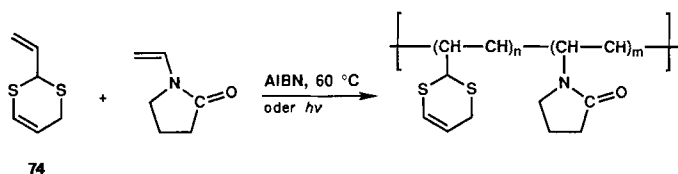
Schema 34. Bildung von Allylmethanthiosulfonat **101** und Methyl-2-propenthiosulfonat **102** in Knoblauch.

Die Zersetzung von authentischem **101** in Aceton/Wasser führt zu **9**, **74**, **12**, **4b**, **4c**, Allylmethyltrisulfid und zwei neuen polaren Verbindungen, die als (E/Z)-2,6,7-Trithiadeca-4,9-dien-2-oxid **103** („Methylajoen“) und (E/Z)-2,3,7-Trithiooct-4-en-7-oxid **104** („Dimethylajoen“) identifiziert wurden (Schema 35). Die Verbindungen **103** und **104**, von denen man annahm, daß sie in geringer Konzentration in Knoblauch-Extrakten vorhanden sein müßten, sind kürzlich in Extrakten von wildem Knoblauch nachgewiesen worden; sie leiten sich von den Isomeren **101/102** ab, die in dieser Pflanze in größerer Menge vorliegen als Allicin **1** (in Knoblauch: **1:101/102:12** = 126:14:1; in wildem Knoblauch: **1:101/102:12** = 1.96:2.59:100)^[123].



Schema 35. Bildung von Methylallajoen **103** und Dimethylallajoen **104** aus Allylmethanthiosulfinat **101**.

Nachdem wir die Identifizierung von **74** als einem der antithrombotischen Bestandteile in Knoblauch-Extrakten veröffentlicht hatten, wurde eine neue Anwendung für **74** als Copolymer mit *N*-Vinylpyrrolidon bekannt (Schema 36)^[124]. Dieses Copolymer, das antithrombogene und antibiotische Eigenschaften hat, könnte als Umhüllung für Endoprothesen und Implantate, die mit Blut in Kontakt stehen, verwendet werden.



Schema 36. Copolymer aus 2-Vinyl-2,4-dihydro-1,3-dithiin **74** und *N*-Vinylpyrrolidon [124].

5.2.4. Mono- α,β -ungesättigte Thiosulfinate

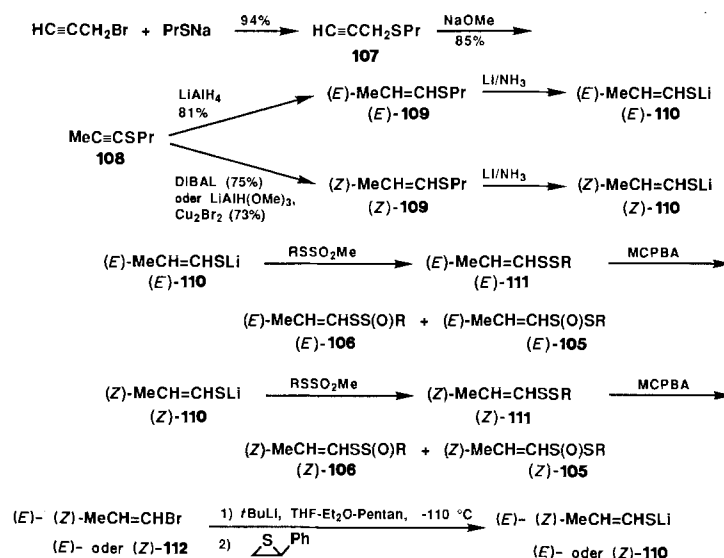
Während gesättigte aliphatische und allylische Thiosulfinate schon seit vielen Jahren bekannt sind, hat man α,β -ungesättigte Thiosulfinate bisher erst wenig untersucht, obwohl diese Substanzen in Zwiebel- und Knoblauch-Extrakten vorhanden sind und Lipoxygenase- sowie Cyclooxygenase-Enzyme inhibieren^[125, 128]. Wir haben daher Verbreitung, Synthese und Eigenschaften dieser Verbindungen systematisch untersucht.

Natürliches Vorkommen mono- α,β -ungesättigter Thiosulfinate: In frischen Extrakten und Raumtemperatur-Wasserdampf-Destillaten aller untersuchten *Allium*-Spezies sind größere Anteile an α,β -ungesättigten Thiosulfinaten des Typs (E)-**105** (Alkyl-(E)-1-propenthiosulfinate) und (E,Z)-**106** ((E,Z)-1-Propenylalkanthiosulfinate) mit R = Me, Pr oder All gefunden worden (siehe Tabelle 1).

Die Thiosulfinate **106** sind von Wagner et al.^[150] und von Kawakishi et al.^[149d] in Extrakten der gelben Zwiebel nachgewiesen worden; Wagner wies auch auf die rasche Um-

wandlung der geometrischen Isomere hin. Lawson berichtet über das Vorkommen von **105** und **106**, R = Me, Pr, in Winterzwiebel, Schalotte, Porree sowie gelber, weißer und roter Zwiebel^[121] und über das Vorkommen von **105** und **106**, R = Me, All, in Knoblauch sowie über die Leichtigkeit der geometrischen Isomerisierung von **106**^[121b].

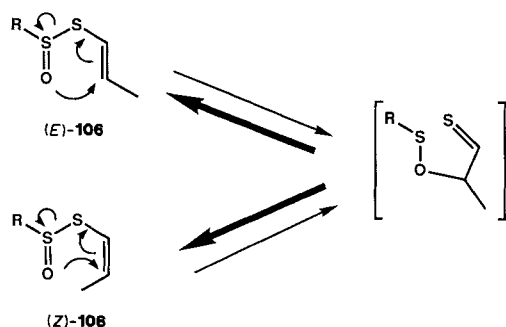
Synthese von mono- α,β -ungesättigten Thiosulfinaten: In Schema 37 sind Synthesewege zu den Stereoisomeren **105** und **106**, R = Me, Pr, All, wiedergegeben.



Schema 37. Synthese der α,β -ungesättigten Thiosulfinate **105** und **106**.

Schlüsselverbindung einer dieser Synthesen ist 1-Propinylpropylsulfid **108**, eine Verbindung, die durch basekatalysierte Isomerisierung von 2-Propinylpropylsulfid **107** zugänglich ist^[126]. Durch LiAlH₄ wird **108** zu (E)-1-Propenylpropylsulfid (**109**) reduziert, während die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid^[135d] oder Trimethoxyhydridoaluminat/Kupferbromid^[127] zu (Z)-**109** führt. Durch Umsetzung von (E)- und (Z)-**109** mit Lithium/NH₃ entstehen das (E)- bzw.

(*Z*)-1-Propenthioiat **110**, die mit Thiosulfonaten zu Alkyl-(*E*)- bzw. -(*Z*)-1-propenyldisulfiden **111** reagieren. Die Oxidation von (*E*)- und (*Z*)-**111** ergibt (*E*)-**105**/*(E)*-**106** bzw. (*Z*)-**105**/*(Z)*-**106**. Bei einem anderen Syntheseweg werden die (*E*)- und (*Z*)-1-Propenthioiate **110** durch Lithiierung von gut zugänglichem, reinem (*E*)- bzw. (*Z*)-1-Brom-1-propen **112**^[128, 129] bei -110°C und nachfolgende Umsetzung der einzelnen Lithiumkomponenten mit Styrolsulfid erhalten. Die ungewöhnlichen chemischen Verschiebungen von **105/106** im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum sind hilfreich^[130] für die Bestimmung der Zusammensetzung von *Allium*-Extrakten^[121, 135a].

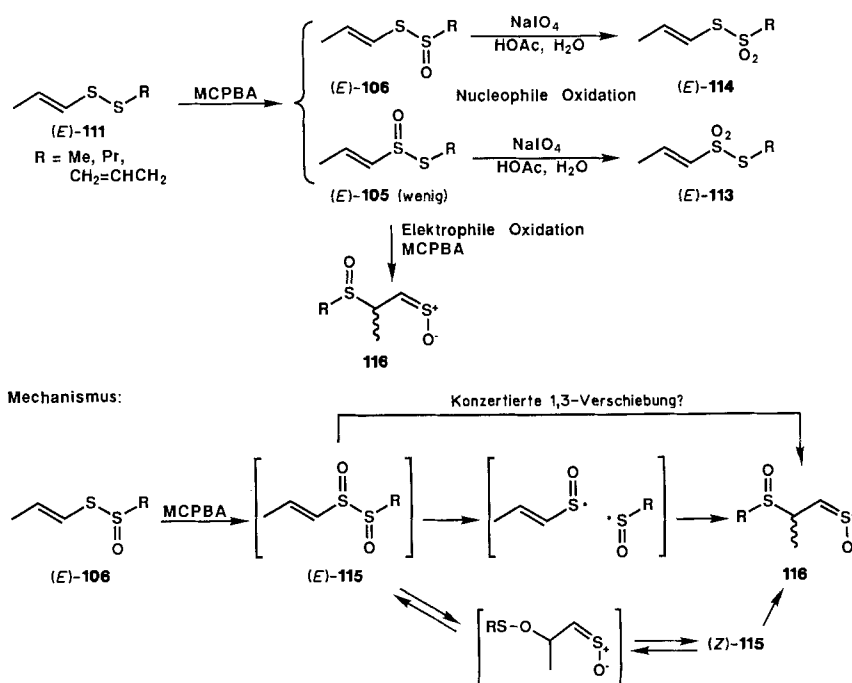


Schema 38. Gegenseitige Umwandlung von (*E*)- und (*Z*)-1-Propenyldisulfid-*thiosulfonaten* **106**. Die Halbwertszeit beträgt bei 25°C ca. 1 h.

E,Z-Isomerisierung von mono- α,β -ungesättigten Thiosulfonaten: Alle Versuche, reines (*E*)- oder (*Z*)-**106** aus Gemischen mit **105** zu isolieren, führten zu Gemischen der (*E*)- und (*Z*)-Isomere von **106**. Auch stereochemisch reine Proben von (*E*)-**105**/*(E)*-**106** oder (*Z*)-**105**/*(Z)*-**106** isomerisieren bei 25°C im Verlauf einer Stunde zu (*E*)-**105**/*(E,Z)*-**106** und (*Z*)-**105**/*(E,Z)*-**106**. Der Befund, daß die Isomere von **106** – anders als **105** oder die Vorstufe **111** – sehr leicht isomerisieren, kann über eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung von **106**, in Analogie zu Reaktionen von Allylsulfoxiden oder Methallyl-2-methyl-

2-propenthiosulfonaten^[131], erklärt werden (Schema 38). Durch diese Isomerisierung wird folgende verwirrende Beobachtung verständlich: In der Natur kommt nur das Isomer (+)-*S*-(*E*)-1-Propenyl-L-cystein-*S*-oxid **5** vor, das ausschließlich (*E*)-1-Propensulfensäure (*E*)-**14b** ergeben sollte. In *Allium*-Extrakten und -Destillaten werden aber sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-**106**, jedoch nur das (*E*)-Isomer von **105** gefunden. Verbindung **105** kann natürlich nicht wie **106** isomerisieren (Schema 38).

Oxidation von mono- α,β -ungesättigten Thiosulfonaten: Wir haben die Oxidation von **105/106** zu den Thiosulfonaten **113/114** untersucht, da diese Verbindungen einerseits selbst als Naturstoffe vorkommen^[132] (Methyl-(*E*)-1-propenthiosulfonat (*E*)-**113**, $\text{R} = \text{Me}$, ist beispielsweise aus *Allium grayi* isoliert worden) und sich andererseits als Reagentien für die Synthese α,β -ungesättigte Disulfide eignen. Die „nucleophile“ Oxidation^[133] von (*E*)-**105**/*(E)*-**106** oder (*Z*)-**105**/*(Z)*-**106** mit Natriumperiodat/Essigsäure führte ohne Stereoisomerisierung zu (*E*)-**113**/*(E)*-**114** bzw. (*Z*)-**113**/*(Z)*-**114** ($\text{R} = \text{Me}$, Pr , All) (Schema 39). Im Gegensatz zu (*E*)- und (*Z*)-**106** neigen die Stereoisomere von **114** nicht zur *E,Z*-Isomerisierung. Die „elektrophile“ Oxidation^[133] sowohl von (*E*)-**105**/*(E)*-**106** als auch von (*Z*)-**105**/*(Z)*-**106** mit MCPBA ergab in beiden Fällen (*Z*)-2-(Alkylsulfinyl)propanthial-*S*-oxid (*Z*)-**116**, und zwar entstanden jeweils die gleichen 1:1-Gemische der Diastereomere (zur Bestimmung der Sulfin-Konfiguration durch NMR-Spektroskopie siehe Abschnitt 5.3.1). Wir vermuten, daß die Verbindungen **105/106** im ersten Oxidationsschritt zum α -Disulfoxid **115** umgesetzt werden. **115** könnte durchaus über eine pseudopericyclische^[134] Umlagerung in **116** übergehen, doch wäre ein Erhalt der Konfiguration zu erwarten. Dies ist nicht der Fall; das bedeutet: 1) Die Konfiguration von **115** geht durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung, die schneller abläuft als pericyclische Reaktionen, verloren (Schema 39); 2) es entstehen zwei Diastereomere von **115**; oder 3) die Umsetzung von **115** nach **116** verläuft über einen radikalischen Mechanismus^[135a] (Schema 39).



Schema 39. Nucleophile und elektrophile Oxidation der 1-Propenyldisulfid-*thiosulfonate* **106** und Alkyl-1-propenthiosulfonate **105** zu den Thiosulfonaten **114/113** bzw. α -Sulfinylsulfinen **116**.

5.2.5. Bis- α,β -ungesättigte Thiosulfinate

„Is there any point to which you would wish
to draw my attention?“

„To the curious incident
of the dog in the nighttime.“

„The dog did nothing
in the nighttime.“

„That was the curious incident“,
remarked Sherlock Holmes.

„Silver Blaze“

Sir Arthur Conan Doyle (1859–1930)

Es ist ungewöhnlich, daß aus zerkleinerten *Allium*-Gewächsen keinerlei bis- α,β -ungesättigte Thiosulfinate isoliert worden sind, obwohl im Knoblauch das bis- β,γ -ungesättigte Thiosulfinat Allicin **1** vorherrscht und in der Zwiebel große Anteile an mono- α,β -ungesättigten Thiosulfiniten vorkommen. Diese Beobachtung erregte unsere Neugierde und hat uns bewogen, Synthesewege zu 1-Propenyl-1-propenthiosulfiniten zu untersuchen. Während wir mit diesen Arbeiten beschäftigt waren, ergab es sich durch Zufall, daß Professor Hildebert Wagner uns zur Mitarbeit bei der Untersuchung einiger ungewöhnlicher Organoschwefelverbindungen einlud, die sein Doktorand Thomas Bayer isoliert hatte^[136]. Diese Zusammenarbeit führte zur Entdeckung einer faszinierenden Chemie, die wir im folgenden näher beschreiben wollen.

2,3-Dimethyl-5,6-dithiabicyclo[2.1.1]hexan-5-oxide („Zwiebelane“): Bei der Chromatographie von Zwiebel-Extrakten waren zwei isomere Verbindungen **117** und **118** als farblose Öle der Formel $C_6H_{10}OS_2$ isoliert worden. Verbindung **117** zeigte intensive IR-Absorptionsbanden bei 1065 und 1085 cm^{-1} ($S=O$) und $\lambda_{max} = 250\text{ nm}$ im UV-Spektrum. Die NMR-Daten von **117** und **118** werden in Abschnitt 5.3.3 näher erörtert. Die obigen spektroskopischen Daten, die chemische Verschiebung in Gegenwart von $Eu(fod)_3$ und aromatischen Lösungsmitteln sowie die weiter unten beschriebenen Synthesen weisen darauf hin, daß **117** und **118** die Strukturen (1 $\alpha,2\alpha,3\alpha,4\alpha,5\beta$)- bzw. (\pm)-(1 $\alpha,2\alpha,3\beta,4\alpha,5\beta$)-2,3-Dimethyl-5,6-dithiabicyclo[2.1.1]hexan-5-oxid haben (Abb. 7). Sie er-

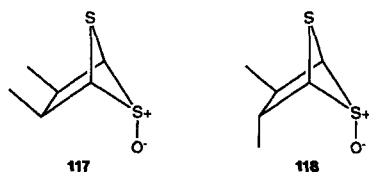
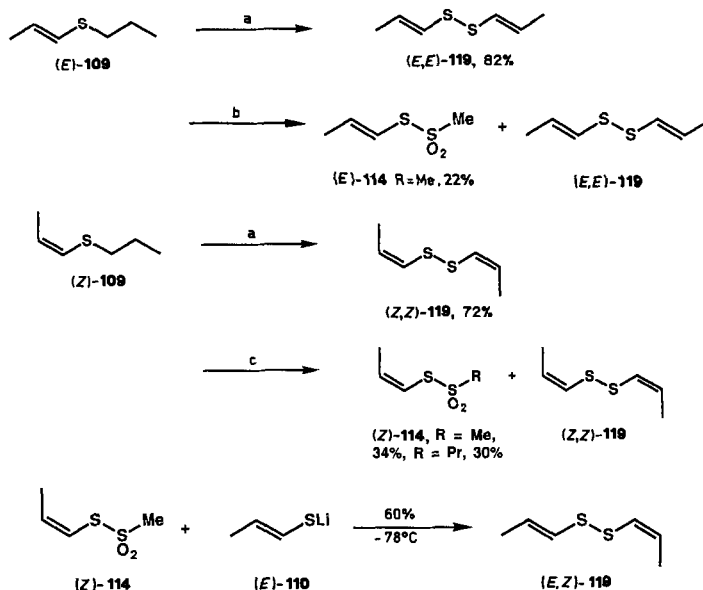


Abb. 7. Aus Zwiebel-Extrakten isolierte isomere „Zwiebelane“ **117** und **118**.

hielten die Trivialnamen *cis*- bzw. *trans*-Zwiebelan^[137]. **117** und **118** konnten wir aus Extrakten von Schalotten, Winterzwiebeln und Schnittlauch isolieren. Das Gemisch von **117** und **118** zeigte in Blutplättchen-reichem menschlichem Plasma bei Konzentrationen von 0.1–1.0 $mg\text{ mL}^{-1}$ eine 65- bis 90proz. Inhibierung der Thrombin-induzierten TXB_2 -Biosynthese. Kürzlich sind noch weitere Beispiele für substituierte 5,6-Dithiabicyclo[2.1.1]hexane veröffentlicht worden^[138].

Mono-Oxidation der isomeren Bis(1-propenyl)disulfide: Die isomeren Bis(1-propenyl)disulfide (*E,E*)-**119** und (*Z,Z*)-**119** wurden durch Oxidation von Lithium-(*E*)- und -(*Z*)-1-pro-

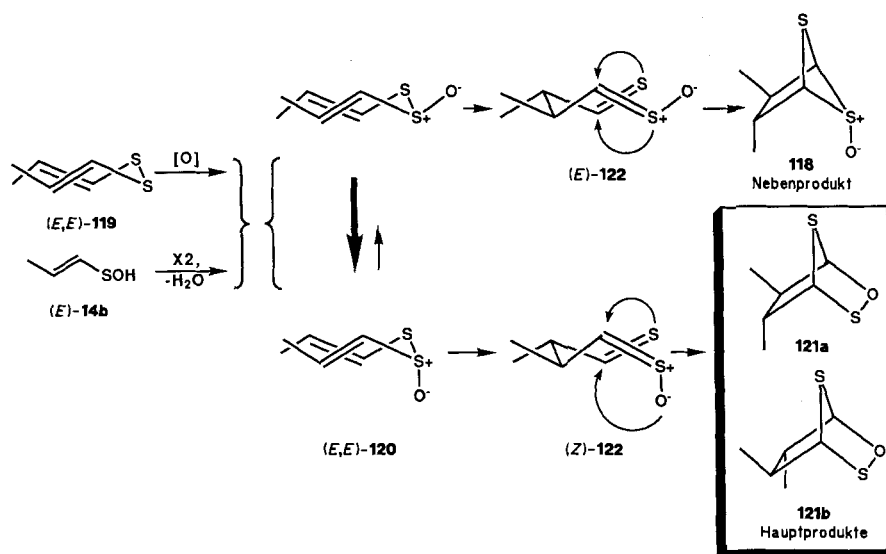
penthioat (*E*)-**110** bzw. (*Z*)-**110** hergestellt, während (*E,Z*)-Bis(1-propenyl)disulfid (*E,Z*)-**119** durch Umsetzung von (*E*)-**110** mit (*Z*)-1-Propenylmethanthiosulfonat (*Z*)-**114** bei -78°C erhalten wurde (Schemata 37 und 40)^[135d].



Schema 40. Synthese von (*E,E*)-, (*Z,Z*)- und (*E,Z*)-Bis(1-propenyl)disulfid **119**. Zur Reaktion **109** \rightarrow **110** vgl. Schema 37. a: 1) Li/NH_3 ; 2) $2\text{ MeSO}_2\text{Cl}$, -78°C ; 3) H_2O . b: 1) Li/NH_3 ; 2) $20\text{ MeSO}_2\text{Cl}$, -78°C ; 3) H_2O . c: 1) Li/NH_3 ; 2) $20\text{ RSO}_2\text{Cl}$, -78°C ; 3) H_2O .

Verbindung (*Z*)-**114**, $R = \text{Me}$, kann leicht durch Reaktion von (*Z*)-**110** mit Methansulfonylchlorid dargestellt werden. Letzteres Reagens kann auch zur Umwandlung von (*E*)-**110** und (*Z*)-**110** in (*E,E*)-**119** bzw. (*Z,Z*)-**119** verwendet werden (Schema 40)^[135e]. Die Isomere von **119** lassen sich über präparative HPLC an einer C-18-Umkehrphasen-Säule trennen. Während (*E,E*)-**119** und (*Z,Z*)-**119** bei Raumtemperatur relativ stabil sind, disproportioniert (*E,Z*)-**119** schon beim Stehen zu einem Gemisch aus allen drei Isomeren.

Lösungen der reinen Isomere von **119** in $CDCl_3$ wurden bei -60°C in Gegenwart eines Äquivalents an wasserfreiem Natriumcarbonat mit gekühlten Lösungen von MCPBA versetzt. Nach 5 min wurde das Reaktionsgemisch in ein auf -60°C gekühltes NMR-Röhrchen überführt und dieses in den auf -60°C gekühlten Probenschacht gegeben. Demnach entsteht aus (*E,E*)-**119** (*E*)-1-Propenyl-(*E*)-1-propenthiosulfinat (*E,E*)-**120** (Schema 41), aus (*Z,Z*)-**119** das (*Z,Z*)-Isomer (*Z,Z*)-**120** (Schema 42) und aus (*E,Z*)-**119** ein 2:1-Gemisch von (*Z*)-1-Propenyl-(*E*)-1-propenthiosulfinat (*E,Z*)-**120a** und (*E*)-1-Propenyl-(*Z*)-1-propenthiosulfinat (*E,Z*)-**120b** (Schema 43). Qualitative Untersuchungen lassen darauf schließen, daß für die relativen Oxidationsgeschwindigkeiten der Isomere gilt: (*E,E*)-**119** > (*E,Z*)-**119** > (*Z,Z*)-**119**. Die Strukturzuordnung der Isomere (*E,Z*)-**120a, b** beruht einerseits auf der kinetischen Überlegung, daß das Schwefelatom, das an eine *cis*-Doppelbindung gebunden ist, langsamer oxidiert wird als das an eine *trans*-Doppelbindung gebundene Schwefelatom, andererseits auf einem sorgfältigen Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Thiosulfinate (*E,E*)-**120**, (*Z,Z*)-**120** und (*E,Z*)-**120a, b** sowie der Methyl-1-propenthiosulfinate (*E*)-**106** und (*Z*)-**106**, $R = \text{Me}$.



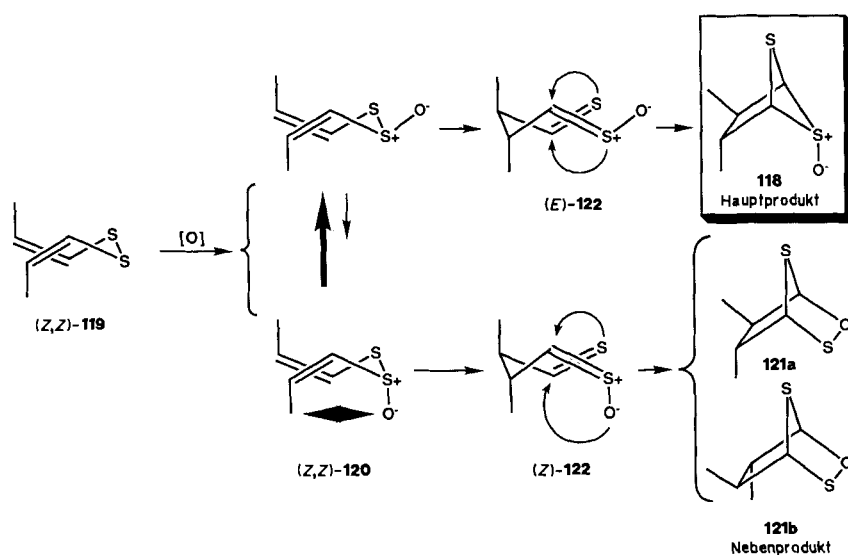
Schema 41. Oxidation von (E,E) -Bis(1-propenyl)disulfid (E,E) -119 zu 121a (via (E,E) -120). 122 ist stets als $(2S,3R)$ -Form gezeichnet.

Lösungen der Thiosulfinate (E,E) -120, (Z,Z) -120 und (E,Z) -120a,b wurden im NMR-Röhrchen, das Dioxan als internen Standard enthielt, auf -15°C erwärmt; dabei ließ sich die Abnahme der charakteristischen Thiosulfinat-Peaks in Abhängigkeit von der Zeit beobachten. Die so ermittelten Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung betragen $8.22 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ für (E,E) -120, $4.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ für (E,Z) -120a,b und $3.02 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ für (Z,Z) -120. Aus den Geschwindigkeitskonstanten für die Abnahme (Umlagerung) von (Z,Z) -120 haben wir folgende Daten berechnet: $E_a = 16 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 15.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -15.3 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ und $\Delta G^\ddagger = 19.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 273 K. Diese Werte haben etwa die gleiche Größenordnung wie die in Abschnitt 5.2.3 angegebenen Werte für die Claisen- und Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerung. Vergleicht man das Verhältnis der obigen Geschwindigkeitskonstanten (2.7:1.4:1) mit dem analogen Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die Claisen-Umlagerung der isomeren 2-Butenyl-1-propenylether^[139], so zeigt sich, daß die Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung der Thiosulfinate näher beieinander liegen, was einen späteren Übergangszustand als bei der Claisen-Umlagerung vermuten läßt.

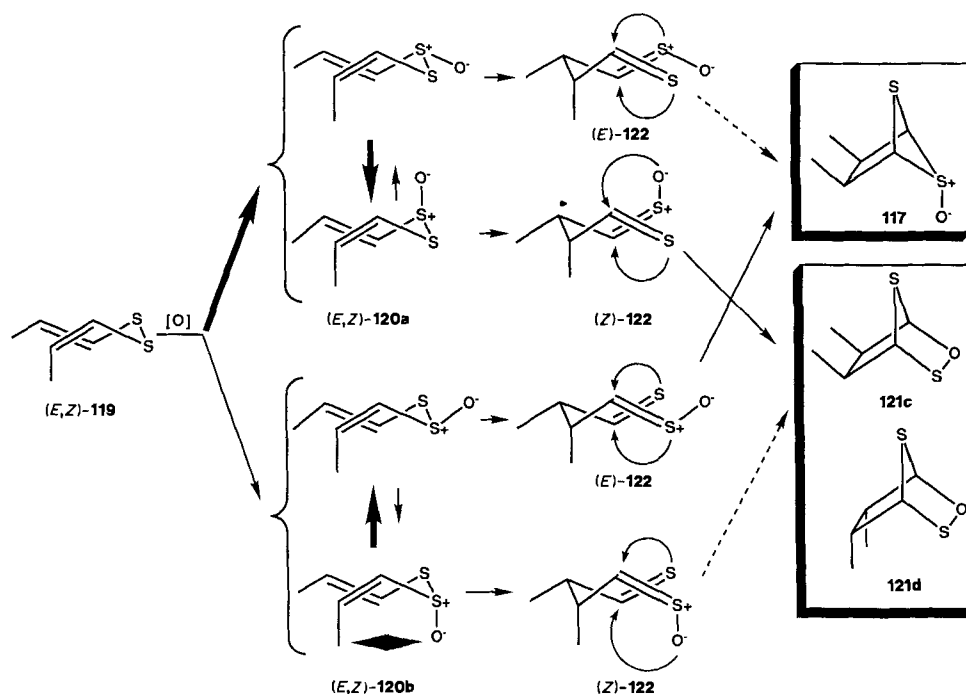
Bei der Umlagerung entstehen aus den isomeren Verbindungen 120 bei -40°C in 3 h folgende Produkte: aus (E,E) -

120 bildet sich ein 4.5:1-Gemisch von *endo*-5-Methyl-*exo*-6-methyl-2-oxa-3,7-dithiabicyclo[2.2.1]heptan 121a und dessen *exo*-, *endo*-Isomer 121b; aus (Z,Z) -120 bildet sich ein 27:3:1-Gemisch von (\pm) -118, 121a und 121b; und aus (E,Z) -120a,b bildet sich ein 10:10:1-Gemisch von 117, *exo*-5-Methyl-*exo*-6-methyl-2-oxa-3,7-dithiabicyclo[2.2.1]heptan 121c und dessen *endo*,*endo*-Isomer 121d (Schemata 41–43). Die Isomere 121 sind ähnlich wie die Verbindungen 43 und 56 bicyclische Sultene (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.2 sowie Schemata 14 und 16). Die Isomere 121 setzen sich mit Thiophenol schnell unter Öffnung eines Ringes zu Thiolan-Derivaten um.

Mechanistische Überlegungen: Wir schlagen vor, daß – nach der Oxidation von (E,E) -119 mit einem Äquivalent Peroxysäure – der Thiosulfinat-Sauerstoff im Pseudo-Sessel-Übergangszustand für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung eine pseudoaxiale Position einnimmt ((E,E) -120), da diese Ausrichtung auch in 1,2-Dithian-1-oxiden und bei Sulfoxid-Thio-Claisen-Umlagerungen bevorzugt wird^[115, 135b]. Die Umlagerung aus diesem Übergangszustand führt zu (Z) -(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-2,3-Dimethyl-1,4-butandithial-*S*-oxid (Z) -122; diese Verbindung kann aus einer passenden Konfiguration heraus sehr leicht eine 1,3-dipolare Cycloaddition der $\text{C}=\text{S}^+-\text{O}^-$ -Gruppe an die $\text{C}=\text{S}$ -Funktion^[88b] unter Bildung von 121a, b



Schema 42. Oxidation von (Z,Z) -Bis(1-propenyl)disulfid (Z,Z) -119 zu 118 (via (Z,Z) -120). 122 ist stets als $(2R,3S)$ -Form gezeichnet.

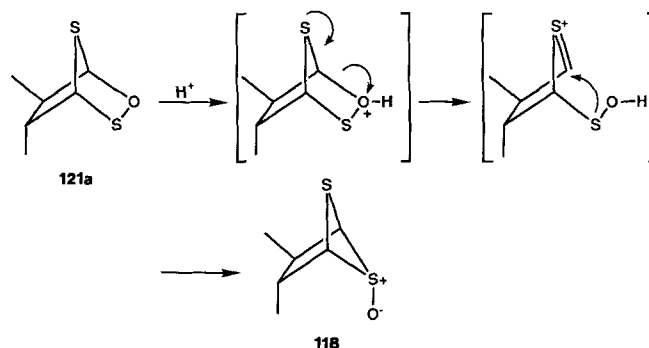


Schema 43. Oxidation von (E,Z)-Bis(1-propenyl)disulfid (E,Z)-119 zu 117 und 121 c (via (E,Z)-120 a, b). 122 ist stets als (R,R)-Form gezeichnet.

eingehen (Schema 41). **121 a, b** ähnelt in seiner Struktur dem bekannten 2,5-Dimethylthiophen-Singuletsauerstoff-Addukt^[140] sowie 5,6-Dimethyl-2,3,7-trithiabicyclo[2.2.1]heptan, einer Verbindung, die kürzlich aus Winterzwiebel-Destillaten isoliert worden ist^[141]. Die Umlagerung von (E,E)-**120** sollte durch die schwache S-S-Bindung begünstigt (die Dissoziationsenergie sollte ähnlich sein wie die von Phenylbenzothiosulfat, d. h. 35 kcal mol⁻¹) und die anschließende Cyclisierung durch die hohe Reaktivität der Thialgruppe von (Z)-**122** als 1,3-Dipolarophil^[142] erleichtert sein. Aus (E,E)-**119** entstehen deshalb über intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen bevorzugt Heterobicyclo[2.2.1]heptane^[143]. Bei der analogen Oxidation von (Z,Z)-**119** führen dagegen die *cis*-Doppelbindungen zu einem Übergangszustand, in welchem der Thiosulfat-Sauerstoff pseudoäquatorial ausgerichtet ist ((E,Z)-**120**). Aus dieser Konformation entsteht (E)-(2R,3S/2S,3R)-2,3-Dimethyl-1,4-butanedithial-S-oxid (E)-**122**. Durch die (E)-Geometrie der C=S⁺-O⁻-Gruppe ist die [2+2]-Umsetzung, die zu **118** führt, gegenüber der in diesem Fall sterisch schwierigeren 1,3-dipolaren Cycloaddition begünstigt (Schema 42). Bei der Oxidation von (E,Z)-**119** schließlich kann der Thiosulfat-Sauerstoff im Übergangszustand entweder pseudoaxial oder pseudoäquatorial ausgerichtet sein ((E,Z)-**120 a**, (E,Z)-**120 b**); daraus folgt, daß das Heterobicyclo[2.2.1]hexan- und die Heterobicyclo[2.2.1]heptan-Systeme **117** bzw. **121 c, d** in etwa gleichen Mengen gebildet werden (Schema 43). Die Monooxidation von (E,E)-, (Z,Z)- und (E,Z)-**119** führt zwar zu unterschiedlichen Ringsystemen, doch wird die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in allen drei Fällen völlig stereoselektiv geknüpft^[135b].

Es erweist sich als problematisch, die Vorstellungen über den Mechanismus der Monooxidation der Stereoisomere von **119** auf Reaktionen zu übertragen, die beim Zerschneiden von Zwiebeln auftreten. Nach dem von uns vorgeschlagenen Mechanismus entsteht Zwiebelan **118** aus (Z,Z)-**120**. Voraussetzung für die Bildung von (Z,Z)-**120** in Zwiebel-Homogenaten wäre die Kondensation von zwei Molekülen

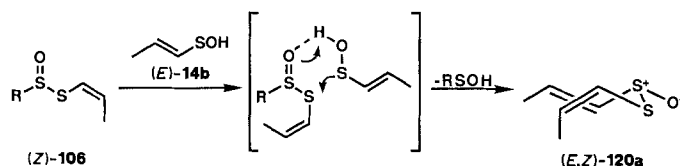
(Z)-1-Propensulfensäure (Z)-**14b**. Da jedoch (Z)-(+)-S-1-Propenyl-L-cystein-S-oxid (Z)-**5** in Zwiebeln nicht gefunden wurde, und man annimmt, daß die Energiebarriere für die Umwandlung von (E)- zu (Z)-1-Propensulfensäure beträchtlich ist (die Aktivierungsenergie-Barriere zwischen Ethensulfensäure und Ethanthial-S-oxid beträgt 33 kcal mol⁻¹^[80]; für die Umwandlung von (E)- nach (Z)-**14b** über LF **16** dürfte eine ähnlich hohe Energiebarriere existieren), ist es unwahrscheinlich, daß die Konzentration an (Z)-**14b** zur Selbstkondensation ausreicht. Auch der Befund, daß in Extrakten von *Allium*-Gewächsen zwar beachtliche Anteile an Alkyl-(E)-1-propenthiosulfaten (E)-**105**, jedoch nie eine Spur der (Z)-Isomere gefunden wurde, spricht gegen die Bildung signifikanter Mengen an (Z)-**14b** und somit an (Z)-**120**. Es ist möglich, daß **121 a** unter den beim Zerschneiden von Zwiebeln vorliegenden Bedingungen zu **118** isomerisiert (Schema 44) und **117** auf ähnliche Weise durch Isomerisierung von **121 c** entsteht. Alternativ könnte ein Molekül (E)-



Schema 44. Mögliche Isomerisierung von **121 a** zu **118**.

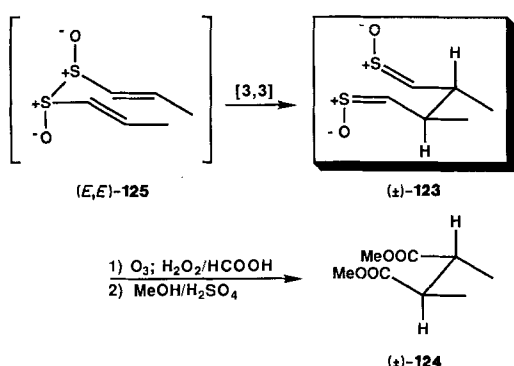
14b mit einem zweiten, über Wasserstoffbrücken an Allinase gebundenen Molekül von (E)-**14b** reagieren (siehe Schema 19; die für Allinase angenommene dimere/tetramere Struktur ist vereinbar damit, daß stets mehr als ein Sulfensäure-Molekül an das Enzym gebunden ist). Wenn das entstandene (E,E)-

120 noch an Allinase gebunden ist, so kann es sich aus einem kompakteren Übergangszustand mit pseudoäquatorial ausgerichteten Sauerstoff durch eine [3,3]-sigmatrope Umsetzung zu **118** umlagern. (*E,Z*)-**120 a**, die angenommene Vorstufe von **121 c**, könnte in Zwiebel-Homogenaten durch Umsetzung von (*E*)-**14 b** mit (*Z*)-**106** entstehen (Schema 45).



Schema 45. Umsetzung von (*E*)-**14 b** mit (*Z*)-**106** zu (*E,Z*)-**120 a**.

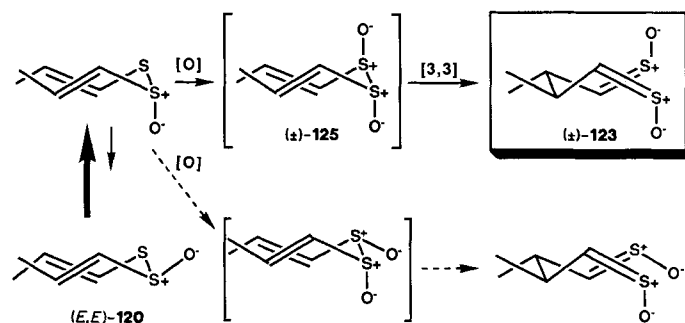
(*Z,Z*)-(\pm)-2,3-Dimethylbutandithial-*S,S'*-dioxid: Bei der Untersuchung des ^1H -NMR-Spektrums von Zwiebel-Extrakten wurde ein Dublett bei $\delta = 8.09$ beobachtet. Dieses Signal liegt bei etwas höherem Feld als das Triplet für das Methinproton in **16** ($\delta = 8.21$) und weist auf ein zweites natürlich vorkommendes Sulfin hin^[77b, 144]. Es gelang schließlich, Verbindung **123** zu isolieren, einen farblosen Feststoff der Formel $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{S}_2\text{O}_2$, der im IR Absorptionsbanden bei 1103 und 1120 cm^{-1} ($\text{C}=\text{S}=\text{O}$) hatte. Setzt man synthetisches **123** (siehe unten) nacheinander mit Ozon (bei -50°C), $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCOOH}$ und $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ um, so erhält man in 88 % Ausbeute eine Substanz, die nach GC-MS und ^{13}C -NMR identisch ist mit einer authentischen Probe von (\pm)-Dimethyl-2,3-dimethylsuccinat (\pm)-**124**, jedoch verschieden von einer authentischen Probe von *meso*-**124**. Auf diese Weise läßt sich nachweisen, daß es sich bei **123** um (*Z,Z*)-(\pm)-2,3-Dimethylbutandithial-*S,S'*-dioxid (\pm)-**123** handelt (Schema 46). Die *Z,Z*-Anordnung der CSO-Gruppe wurde durch ähnliche NMR-Methoden wie bei Verbindung **16** ermittelt (siehe Abschnitt 5.3.1). Verbindung **123** ist das erste Bis(thial-*S*-oxid); es ist bisher auch nur ein Bis(thion-*S*-oxid) bekannt^[145].



Schema 46. Strukturbeweis für das Bissulfin **123** durch Ozonolyse. **123** und **125** sind als (*R,R*)-Form gezeichnet.

Überlegungen zum Mechanismus der Bis-Oxidation von Bis(1-propenyl)disulfiden: Die nahe Verwandtschaft zwischen Verbindung **123** und dem Zwischenprodukt (*Z*)-**122** in Schema 41 gibt Anlaß zur Vermutung, daß **123** über eine neuartige, durch zwei Sulfoxidgruppen beschleunigte Di-thio-Claisen-Umlagerung aus (*E,E*)-Bis(1-propenyl)-*vic*-di-

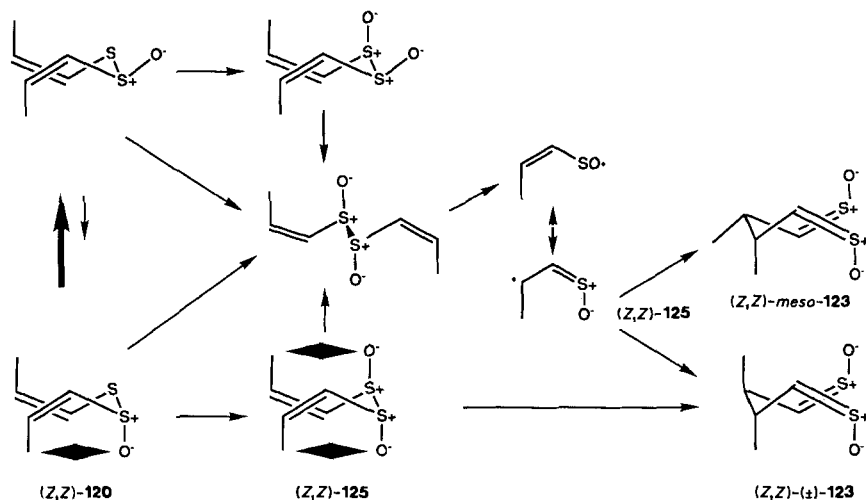
sulfoxid (*E,E*)-**125** hervorgeht (Schema 46). Tatsächlich führt die Oxidation von (*E,E*)-**119** mit 2.2 Äquivalenten MCPBA bei -60°C oder die Oxidation von (*E,E*)-**120** mit einem Äquivalent MCPBA zu einem Produkt, das mit der aus Zwiebel-Extrakten isolierten Verbindung **123** identisch ist^[144] (Schema 47). Die Oxidation von (*E,E*)-**120** sollte zu (*E,E*)-**125** mit *anti*-diaxialer Anordnung der Sauerstoffatome führen. Nach theoretischen Berechnungen an Modellsystemen entspricht diese Anordnung der Sauerstoffatome einem Energieminimum^[146] und korreliert mit der (*Z*)-CSO-Anordnung in **123** (Schema 47). (*E,E*)-**125** sollte – ei-



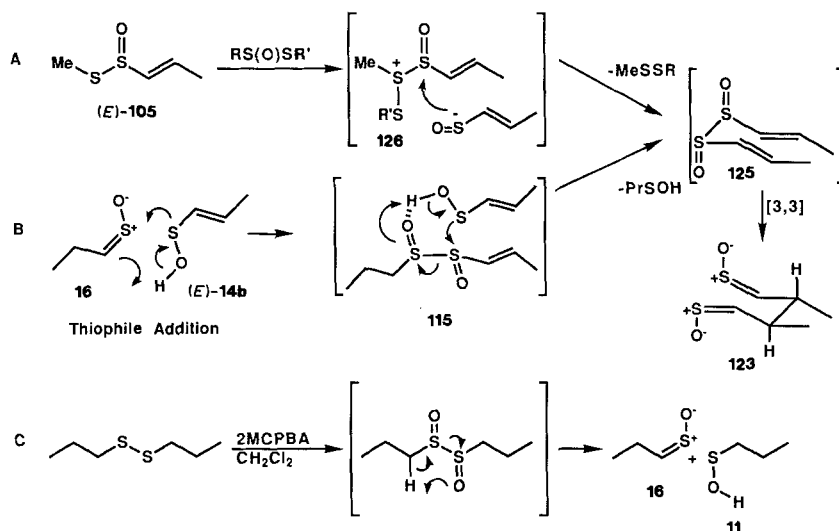
Schema 47. Oxidation von (*E,E*)-**120** zu (\pm)-**123** (als (*S,S*)-Form gezeichnet).

nerseits wegen der sehr schwachen S-S-Bindung (vergleichbar mit der S-S-Bindung in Diphenyl-*vic*-disulfoxid, d. h. ca. 26 kcal mol^{-1}) und andererseits wegen des beschleunigenden Effekts der beiden zwitterionischen Sulfinylgruppen – sehr leicht in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung reagieren^[113]. Diese Annahme ist in Einklang mit der Beobachtung, daß (*E,E*)-**125** bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Oxidation von (*E,E*)-**120** bei niedrigen Temperaturen nicht nachgewiesen werden konnte^[147]. Während die Oxidation von (*E,E*)-**120** oder von dessen Vorstufe (*E,E*)-**119** stereospezifisch verläuft, erhält man bei der Oxidation von (*Z,Z*)-**119** mit zwei Äquivalenten MCPBA ein 2:1-Gemisch von (\pm)-**123** und *meso*-**123** (Schema 48)^[135b]. Um auch in diesem Fall eine antiperiplanare Ausrichtung der Sauerstoffatome zu erzielen, müßte das Bis(1-propenyl)-*vic*-disulfoxid (*Z,Z*)-**125** eine gestreckte Konformation annehmen, aus der eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ungünstig ist und die stattdessen bevorzugt in einer homolytischen Umsetzung reagiert^[135b].

Wie kann **123** in Zwiebel-Extrakten entstehen? Ein denkbarer Weg wäre die Thioalkylierung von (*E*)-**105**, $\text{R} = \text{Me}$, zum Ion **126**, das dann am Sulfinyl-Schwefelatom durch (*E*)-1-Propensulfenat nucleophil substituiert werden könnte (Schema 49 A). Eine zweite Möglichkeit wäre die „thiophile“ Addition von (*E*)-**14 b** an **16** (Schema 49 B; dies ist die Umkehrung der in Schema 49 C dargestellten *vic*-Disulfoxid-Zersetzung^[148]), gefolgt von einem nucleophilen Angriff eines zweiten Moleküls (*E*)-**14 b** auf das *vic*-Disulfoxid-Zwischenprodukt **115**. Ein Schwachpunkt beider Mechanismen ist, daß ein reaktives Zwischenprodukt ((*E*)-**14 b** oder dessen Anion) ein zweites reaktives Zwischenprodukt (**126** oder **115**) angreifen muß. Ein zusätzliches Problem des zweiten Mechanismus liegt darin, daß der Angriff von (*E*)-**14 b** auf **115** schneller erfolgen müßte als eine Umlagerung von **115**



Schema 48. Oxidation von $(Z,Z)\text{-120}$ zu $(\pm)\text{-123}$ (als (R,R) -Form gezeichnet) und *meso*-123.



Schema 49. Vermutete Mechanismen für die Bildung des Bissulfins **123** in Zwiebel-Homogenaten. A–C siehe Text.

nach **116** (siehe Schema 39), denn **116** konnte in Zwiebel-Extrakten nicht nachgewiesen werden.

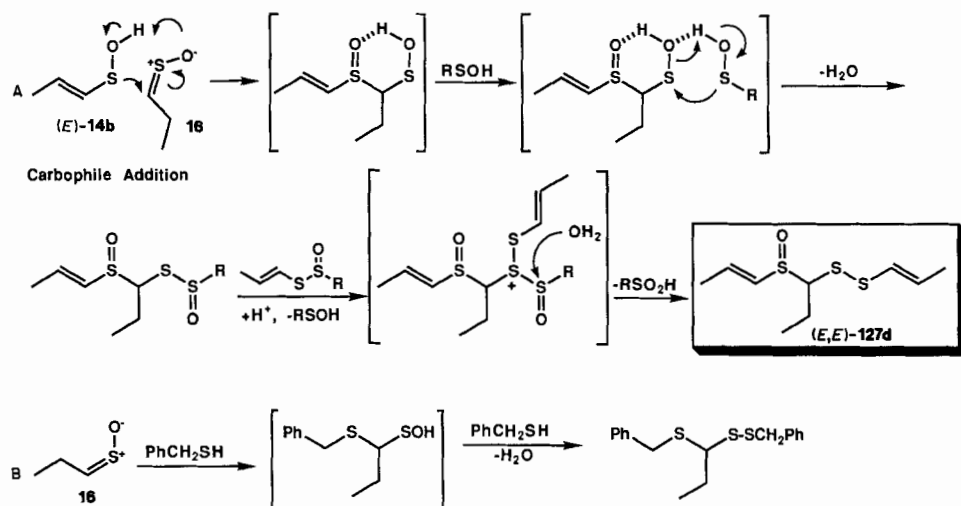
5.2.6. Cepaene

Isolierung und Bildungsmechanismus von Cepaenen: 1988 identifizierten Kawakishi und Morimitsu in Zwiebel-Extrakten Methyl-1-(methylsulfinyl)propyldisulfid **127a**, $R = R' = \text{Me}$, einen neuen Blutplättchen-Aggregationshemmer^[149a]. Etwa gleichzeitig berichteten Wagner et al. über die Isolierung der beiden Diastereomeren-Paare 1-((*E*)-1-Propenylsulfinyl)propyl-propyldisulfid **127c**, $R = (E)\text{-MeCH=CH}$, $R' = \text{Pr}$, und 1-((*E*)-1-Propenylsulfinyl)propyl-(*E,Z*)-1-propenylpropyldisulfid **127d**, $R = (E)\text{-MeCH=CH}$, $R' = (E,Z)\text{-MeCH=CH}$, als Cyclooxygenase- und 5-Lipoxygenase-Hemmer aus Zwiebel-Extrakten^[125c, 136]. Wagner schlug vor, diese α -Sulfinyldisulfide als „Cepaene“ zu bezeichnen. Später wurde mitgeteilt, 1) daß noch weitere Cepaene, unter anderem 1-(Methylsulfinyl)propyl-(*E,Z*)-1-propenylpropyldisulfid **127b**, $R = \text{Me}$, $R' = (E,Z)\text{-MeCH=CH}$, isoliert werden konnten^[149b], 2) daß sich die jeweiligen Enantiomere nur um das Zwei- bis Vierfache in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden, obwohl man aufgrund der stereospezifischen enzy-

matischen Erkennung erhebliche Unterschiede in der biologischen Aktivität erwarten sollte^[149c], 3) daß Cepaene eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten entfalten können (siehe Abschnitt 7.3)^[125a, b, 149d, 150], und 4) daß durch Mischen von frischem Zwiebel- und Knoblauchsafte mehrere gemischte Cepaene, auch solche mit Allylgruppen, hergestellt werden können^[149d]. In Schema 50A ist ein Mechanismus für die Bildung der Cepaene in Zwiebelsaft vorgeschlagen^[135c, 144, 149c, d]. Neben der vorrangigen „carbophilen“ Addition von (*E*)-**14b** an **16** wird auch die Addition von Thiolen an **16** (Schema 50B)^[151] und von Sulfensäuren an Thione^[152] einbezogen.

In destillierten Ölen von Winterzwiebeln und Schalotten sind α -Alkylthiodisulfide („Desoxycepaene“) gefunden worden, z.B. Ethyl-1-(methylthio)propyldisulfid^[95], Methyl-1-(methylthio)propyldisulfid, 1-(Methylthio)propyl-propyldisulfid^[153], 1-(Methylthio)propyl-1-propenyl-disulfid, 1-Propenyl-1-(propylthio)propyldisulfid und 1-Propenyl-1-(1-propenylthio)propyldisulfid^[141, 153, 154]. Es ist unbekannt, ob diese Verbindungen durch Desoxygenierung von Cepaenen in Lösung oder im Einlaß des Gaschromatographen oder völlig anders gebildet werden.

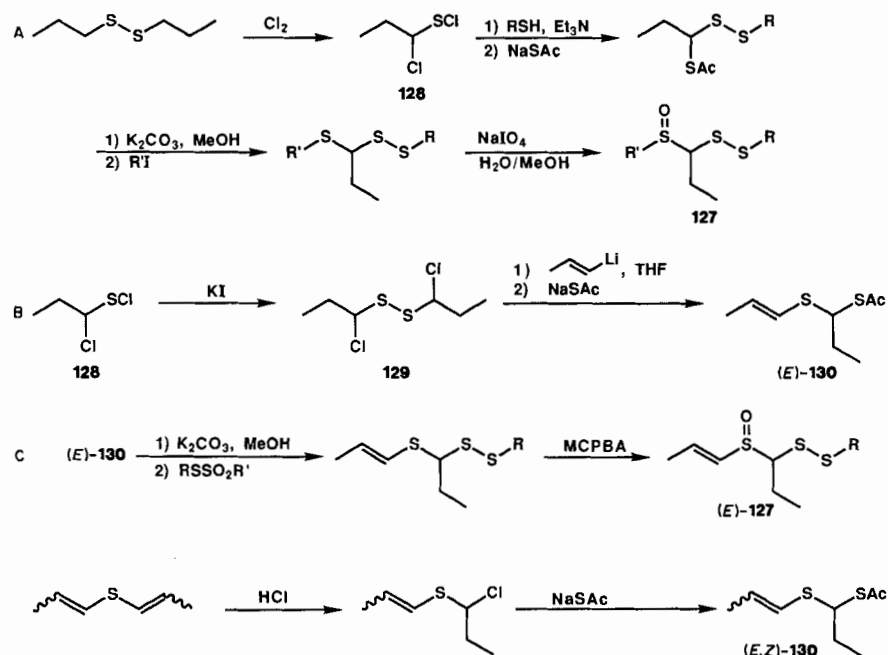
Synthese vollständig gesättigter Cepaene: 1973 haben wir darüber berichtet, daß Alkylalkanthiosulfinate beim Sieden



Schema 50. Vermuteter Mechanismus für die Bildung der Cepaene **127** in Zwiebel-Homogenaten. A, B siehe Text.

in Benzol/Wasser zu α -Sulfinyldisulfiden reagieren, z.B. zu **33** oder **34** (Schema 11)^[54d]. Während **33** in hoher Ausbeute isoliert werden konnte, war die Ausbeute an **34** nur gering. Ein effizienterer Syntheseweg zu gesättigten Cepaenen geht von 1-Chlorpropansulfinylchlorid **128** aus und verläuft über folgende Schritte: 1) nucleophiler Angriff eines Alkanthiols an der Sulfinylchlorid-Gruppierung unter Bildung eines Alkyl-1-chlorpropyldisulfids; 2) Austausch des α -Chloratoms durch Thioacetat; 3) Hydrolyse und Alkylierung zum Alkyl-1-(alkylthio)propyldisulfid, welches 4) zum Alkyl-1-(alkylsulfinyl)propyldisulfid **127** oxidiert wird. **127** entsteht als Diastereomerenpaar (Schema 51 A). Wird Methanthiol verwendet, so geht **128** direkt in Methyl-1-(methylthio)propyldisulfid über^[155a].

Chloratoms bei einer Synthese einfach ungesättigter Cepaene. Sie umfaßt 1) Oxidation von **128** zu Bis(1-chlorpropyl)disulfid **129**; 2) Umsetzung von **129** mit (*E*)- oder (*Z*)-1-Propenyllithium bei tiefer Temperatur und anschließendem Austausch des α -Chloratoms durch Thioacetat zu **130**; 3) Hydrolyse von **130** und nachfolgende Thioalkylierung mit einem Alkylalkanthiosulfonat zu Alkyl-1-((*E*)- oder (*Z*)-1-propenylthio)propyldisulfid; 4) Oxidation zu den Alkyl-1-((*E*)- oder (*Z*)-1-propenylsulfinyl)propyldisulfid-Diastereomeren (Schema 51 B). Ein alternativer, nicht stereospezifischer Syntheseweg zu **130** verläuft über die Addition eines Äquivalents HCl an Bis(1-propenyl)sulfid und den Austausch des α -Chloratoms durch Thioacetat (Schema 51 C). 1-(Methylthio)propyl-(*E,Z*)-1-propenyl-disulfid (ein Desoxy-

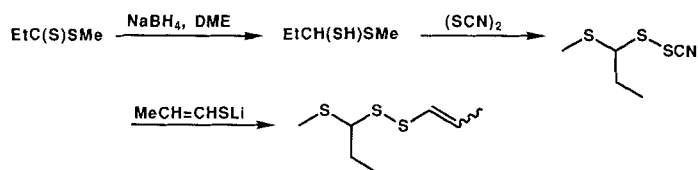


Schema 51. Synthese gesättigter und einfach ungesättigter Cepaene **127**. A–C siehe Text.

Synthese einfach ungesättigter Cepaene: Bei den obigen Synthesen wird die Disulfid-Funktion in **127** aus der Sulfinylchlorid-Gruppe erzeugt, und die Alkylsulfinyl-Gruppe geht aus dem α -Chloratom in **128** hervor. Genau entgegengesetzt ist das Schicksal der Sulfinylchlorid-Gruppe und des α -

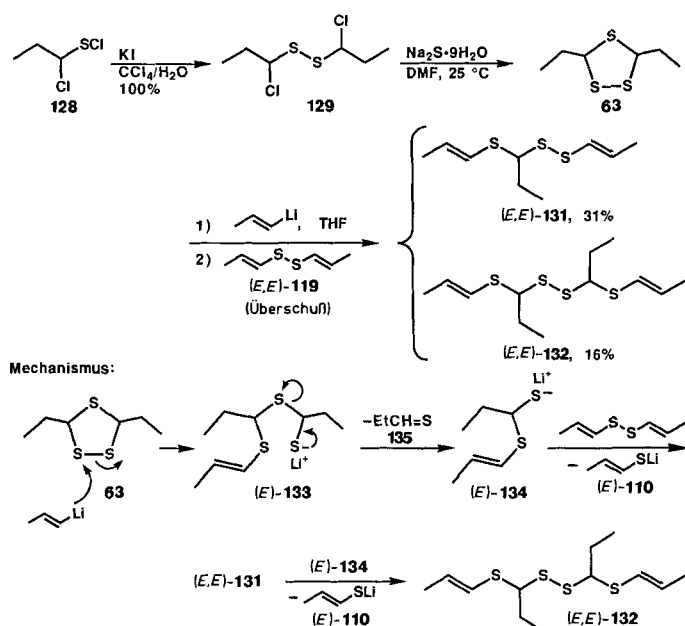
cepaen) konnte aus Methylthiopropionat hergestellt werden (Schema 52)^[156].

Synthese zweifach ungesättigter Cepaene: Es sind zwei neuartige Synthesewege zu zweifach ungesättigten Cepaenen entwickelt worden. Der erste Syntheseweg verläuft über 3,5-



Schema 52. Synthese des Desoxycepaens 1-(Methylthio)propyl-(*E,Z*)-1-propenyldisulfid; Gesamtausbeute 36%.

Diethyl-1,2,4-trithiolan **63**, eine Komponente des Zwiebelöls. Die Umsetzung von **63** mit (*E*)-1-Propenyllithium und Bis(*E*)-1-propenyl)disulfid (*E,E*)-**119** im Überschuß führt zu den Desoxycepaenen (*E,E*)-6-Ethyl-4,5,7-trithiadeca-2,8-dien **131** (31 %) und (*E,E*)-6,8-Diethyl-4,6,7,9-tetrathiodeca-2,10-dien **132** (16 %) (Schema 53)^[135d, 155b]. Wir ver-

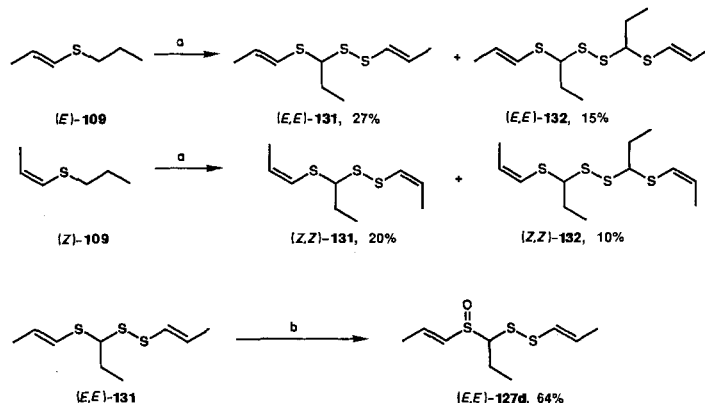


Schema 53. Synthese der zweifach ungesättigten Desoxycepaene **131** und **132** über 3,5-Diethyl-1,2,4-trithiolan **63**.

muten, daß das zunächst durch Ringöffnung von **63** entstehende Produkt **133** zu **134** und Propanthial **135** mit etwa der gleichen Geschwindigkeit fragmentiert, mit der auch der nucleophile Angriff auf (*E,E*)-**119** und damit die Bildung von **132** erfolgt. Die Umkehrung der Fragmentierung, d. h. die „carbophile“ Addition an **135**, könnte ebenfalls beteiligt sein.

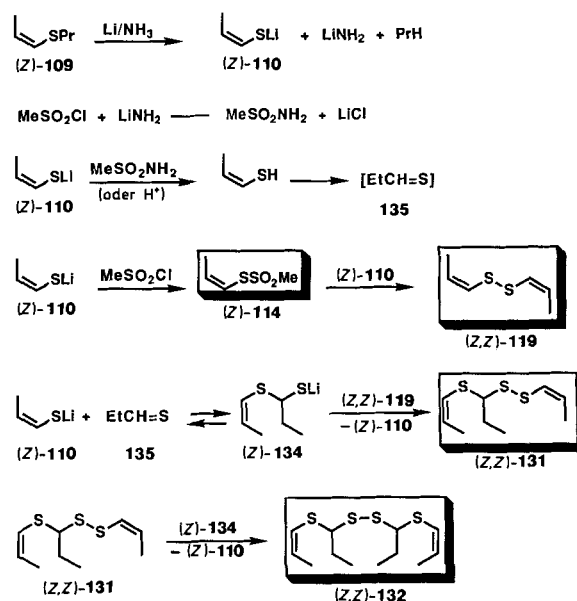
Eine zweite Synthese zu **131** und **132** verläuft über die Fragmentierung von α -(Alkenylthio)alkanthiolaten wie **134** zu Thialen wie **135**. Dieser Syntheseweg wurde im Zusammenhang mit einer Studie über den Gebrauch von Mesylchlorid anstelle von Iod bei der Umwandlung von (*E*)- oder (*Z*)-1-Propenylthiolat **110** zu (*E,E*)- oder (*Z,Z*)-**119** (Schemata 37 und 40) entwickelt. Während die Umsetzung von (*E*)-**110** (erhältlich durch Spaltung von (*E*)-**109** mit Lithium/Ammoniak) mit zwei Äquivalenten Mesylchlorid in 82% Ausbeute zu (*E,E*)-**119** führt, ergibt die Umsetzung mit 0.7 Äquivalenten ein Gemisch von (*E,E*)-**131** (27%) und (*E,E*)-**132** (15%). In ähnlicher Weise wird bei der Umsetzung von (*Z*)-**110** (aus (*Z*)-**109**) mit zwei Äquivalenten Mesylchlorid in 72% Ausbeute erhalten, während die Umset-

zung mit 0.7 Äquivalenten Mesylchlorid ein Gemisch von (*Z,Z*)-**131** (20%) und (*Z,Z*)-**132** (10%) ergibt. Die Oxi-



Schema 54. Synthese von **131**, **132** und **127d**. (*E,E*)-**127d** entsteht als chromatographisch trennbares 2:1-Diastereomergemisch a: 1) Li/NH₃; 2) 0.7 MeSO₂Cl, -60 °C; 3) -5 °C 1.5 h; H₂O. b: 100% MCPBA, -78 °C, CH₂Cl₂.

tion von (*E,E*)-**131** mit MCPBA führt zu einem 2:1-Diastereomeren-Gemisch des Cepaens (*E,E*)-6-Ethyl-4,5,7-trithiadeca-2,8-dien-7-oxid **127d** (64%), welches sich chromatographisch trennen läßt. Die Ergebnisse in Schema 54 lassen sich mit dem in Schema 55 wiedergegebenen Mechanismus erklären.



Schema 55. Mechanismus der Bildung von (*Z,Z*)-**131** und (*Z,Z*)-**132** durch Umsetzung von (*Z*)-**110**, das man durch Reduktion von **109** mit Lithium in flüssigem Ammoniak erhält, mit Mesylchlorid.

5.3. Charakterisierung von Organoschwefelverbindungen aus *Allium*-Gewächsen durch NMR-Spektroskopie

My dear Watson,
you see but you do not observe!
Sir Arthur Conan Doyle (1859–1930)

Keine analytische Methode ist für die Untersuchung der empfindlichen Organoschwefelverbindungen aus *Allium*-Ge-

wachsen so bedeutungsvoll wie die NMR-Spektroskopie! Durch NMR-Spektroskopie können alle wichtigen Atome (H, C, O) sowohl bei niedrigen Temperaturen als auch bei Raumtemperatur direkt beobachtet werden. Die chemischen Verschiebungen sind über einen weiten Bereich verteilt, so daß die Komponenten komplizierter Gemische identifiziert werden können. Die Konfiguration kann durch die Analyse der Kopplungskonstanten ermittelt werden, welche durch zweidimensionale NMR-Methoden erleichtert wird, und – im Falle von Verbindungen, die Sulfinylgruppen enthalten – durch Untersuchung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und vom Zusatz an Verschiebungsreagentien. Die ungewöhnlicheren Organoschwefelverbindungen führen zu einer Vielzahl neuartiger NMR-Effekte.

5.3.1. NMR-spektroskopische Untersuchung von LF und verwandten Sulfinen

Sulfine (Thiocarbonyl-S-oxide) spielen in der *Allium*-Chemie eine bedeutende Rolle. Wir haben die S-Oxide von Ethanthial **44**, Propanthial **16**, (Trimethylsilyl)methanthial **66** und 2-(Alkansulfinyl)propanthial **116** sowie das Bissulfon (\pm)-2,3-Dimethylbutanthial-S,S'-dioxid **123** untersucht. Die Anordnung an den C=S-Bindungen ließ sich mit NMR-Methoden bestimmen.

So erscheint das Methin-Proton im NMR-Spektrum des tränenreizenden Faktors (LF) der Zwiebel **16** in CDCl_3 als Triplet bei $\delta = 8.21$ ($J = 7.81$ Hz). Dies ist in Einklang mit dem Spektrum von **16**, das aus Propansulfinylchlorid **19** oder durch Pyrolyse von (*E,Z*)-*tert*-Butyl-1-propenylsulfonid **58** hergestellt wurde. Das NMR-Spektrum von natürlichem LF **16** in CDCl_3 zeigt noch ein zweites Triplet bei tiefem Feld bei $\delta = 8.88$ ($J = 8.79$ Hz), dessen Peakfläche etwa 5% des Triplets bei 8.21 beträgt. Dieses kleinere Triplet, das in früheren NMR-Untersuchungen nicht erwähnt wurde, tritt auch – mit etwas geringerer Intensität – im NMR-Spektrum von synthetischem **16** auf. In C_6D_6 liegen diese Triplets bei $\delta = 7.61$ (größeres Triplet, $J = 7.82$ Hz) und 8.37 (kleineres Triplet, $J = 8.89$ Hz)^[77b, 157].

Es läßt sich also feststellen, daß das NMR-Spektrum von Verbindung **16** ein kleineres Triplet zeigt, das in CDCl_3 gegenüber dem Haupt-Triplet um $\Delta\delta = 0.67$ – 0.68 und in C_6D_6 um $\Delta\delta = 0.77$ zu tieferem Feld verschoben ist. Verwendet man C_6D_6 statt CDCl_3 als Lösungsmittel, so wird das Haupt-Triplet um $\Delta\delta = 0.59$ und das kleinere Triplet um $\Delta\delta = 0.50$ zu höherem Feld verschoben. Aus einem Vergleich dieser NMR-Daten mit NMR-Daten von ähnlichen Strukturen des Typs $\text{RCH}=\text{NX}$, $\text{X} = \text{OR}, \text{OMe}, \text{NR}'\text{R}''$ ^[158], haben wir gefolgert, daß **16** ein Gemisch des (*E*)- und (*Z*)-Isomers ist, in dem das (*Z*)-Isomer überwiegt. Diese Feststellung ist in Einklang mit folgenden Beobachtungen an den Stickstoff-Systemen: 1) Die Protonenresonanz liegt bei tieferem Feld, wenn das Proton in $\text{RCH}=\text{NX}$ „*syn*“ zu X angeordnet ist; 2) wechselt man das Lösungsmittel von CCl_4 zu C_6H_6 , so werden *anti*-Protonen stärker zu höherem Feld verschoben als *syn*-Protonen, und 3) die Kopplungskonstante $J_{\text{H-H}}$ (z.B. $J_{\text{H-H}2}$ in **16**) ist bei der *anti*-Verbindung etwas höher als bei der *syn*-Verbindung^[158]. In Analogie zum Mechanismus, der für die durch aromatische Lösungsmittel induzierten chemischen Verschiebungen in Stickstoff-Systemen^[158]

und Sulfoxiden^[73, 159] vorgeschlagen wird, sollten Dipol-Kräfte eine Orientierung relativ zu Benzol begünstigen, wie sie in Abbildung 8 gezeigt ist. Bei einer derartigen Orientierung sollte das *anti*-Proton im (*Z*)-Isomer stärker abgeschirmt werden als das *syn*-Proton im (*E*)-Isomer.

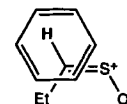


Abb. 8. Durch aromatische Lösungsmittel induzierte Effekte (ASIS) auf die chemische Verschiebung des LF der Zwiebel (*Z*)-**16**.

Ähnliche Schlußfolgerungen können aus Lösungsmittel-Effekten auf die ^1H -NMR-Spektren von **44**, **66**, **116** und **123** gezogen werden. Im Falle des aus Zwiebeln isolierten Bissulfins **123** wird eine *Z,Z*-Konfiguration angenommen, da das $\text{HC}=\text{SO}$ -Proton noch weiter nach tieferem Feld verschoben ist ($\delta = 8.09$ in CDCl_3 , $\delta = 7.06$ in C_6D_6) und dieser Wechsel des Lösungsmittels die chemische Verschiebung noch stärker beeinflusst ($\Delta\delta = 1.03$) als beim entsprechenden Proton in (*Z*)-**16**. Für das Sulfin **116**, $\text{R} = \text{Me}$ und Pr , vermutet man *Z*-Konfiguration aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen von **116** und (*Z*)-**16** (**116**, $\text{R} = \text{Me}$, Diastereomer **A**: $\text{HC}=\text{SO}$ erscheint als Dublett bei $\delta = 8.27$ in CDCl_3 und bei $\delta = 7.19$ in C_6D_6 ; Diastereomer **B**: $\text{HC}=\text{SO}$ erscheint bei $\delta = 8.44$ in CDCl_3 und $\delta = 7.62$ in C_6D_6 ; ähnliche Effekte zeigen die beiden Diastereomere von **116**, $\text{R} = \text{Pr}$). Es ist interessant, daß im Methanthial-S-oxid **40** die chemischen Verschiebungen der beiden Protonen sehr viel näher beieinander liegen ($\delta = 7.84$ und 7.73 in CFCl_3 ^[68]) als bei den höheren Homologen, möglicherweise bedingt durch die leicht veränderten HCS-Winkel. Es ist außerdem interessant, die chemischen Verschiebungen der $\text{HC}=\text{S}$ -Protonen in 2,2-Dimethylpropanthial ($t\text{BuCH}=\text{S}$)^[160] bei $\delta = 11.67$ mit der chemischen Verschiebung dieser Protonen in 2,2-Dimethylpropanthial-S-oxid ($t\text{BuCH}=\text{SO}$) bei $\delta = 7.62(\text{Z})/9.00(\text{E})$ zu vergleichen (alle Daten wurden in CDCl_3 gemessen). Während die C=S-Gruppe ein an sie gebundenes Proton im Vergleich zu C=O entschirmt, bewirkt die C=SO-Gruppe genau das Gegenteil!

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von (*Z*)- und (*E*)-**16** findet man die Resonanzen für C=SO bei $\delta = 180.5$ bzw. 184.5 . Das *E*-Isomer ist am sp^2 -Kohlenstoff im Vergleich zum überwiegenden *Z*-Isomer entschirmt. Beim Sulfin **116**, $\text{R} = \text{Me}$ oder Pr , und beim Bissulfon **123** betragen die chemischen Verschiebungen von C=SO in CDCl_3 $\delta_{\text{C}} = 175.92$ (**116**, $\text{R} = \text{Me}$), 176.24 (**116**, $\text{R} = \text{Pr}$) und 179.6 (**123**) – Werte, die eher zu einer *Z*- als zu einer *E*-Konfiguration passen. Diese ^{13}C -NMR-Werte für C=SO unterscheiden sich stark vom Wert für $\text{HC}=\text{S}$ in 2,2-Dimethylpropanthial^[160] ($\delta_{\text{C}} = 255.6$).

Im ^{17}O -NMR-Spektrum erscheint das Signal für das Sulfin-Sauerstoffatom von (*Z*)-**16** und (*Z*)-**44** bei $\delta_{\text{O}} = 196$ bzw. 199 . Diese Werte können mit den ^{17}O -chemischen Verschiebungen von SOCl_2 , $(\text{MeO})_2\text{S}=\text{O}^*$, $\text{Me}_2\text{S}=\text{O}$, Thian-S-oxid und Thiolan-S-oxid verglichen werden, die zu $\delta_{\text{O}} = 292, 176, 13, -3$ bzw. 15 bestimmt worden sind^[49, 161]. Die starke Entschirmung des Sauerstoffatoms in Sulfinen im Vergleich zu einfachen Sulfoxiden könnte eine Folge der erhöhten Elektronegativität des an das Sulfin-Schwefelatom gebunde-

nen Kohlenstoff-sp²-Orbitals im Vergleich zum Kohlenstoff-sp³-Orbital in einfachen Sulfoxiden sein, denn auch andere Sulfinylverbindungen mit elektronegativen Substituenten am Schwefel sind stärker entschirmt als einfache Sulfoxide.

5.3.2. NMR-Spektroskopie des Dimers von LF: der Vierring-Sulfon-Effekt

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten des LF-Dimers **18b** (siehe Schema 24) und der homologen Verbindung *trans*-3,4-Bis-(trimethylsilyl)-1,2-dithietan-1,1-dioxid **67** (siehe Schema 25) weisen eindeutig auf zwei völlig verschiedene, gekoppelte „CHR“-Gruppen hin, d.h. SO₂CHR und SCHR. Die δ_C -Werte sind bei beiden Paaren von Methin-Kohlenstoffatomen auffallend verschieden (97.9 und 39.2 in **18b** und 88.4 und 14.8 in **67**). Teilweise ist dieser Unterschied in den δ_C -Werten auf eine Entschirmung der α -Sulfonyl-Kohlenstoffatome in Thiosulfonaten im Vergleich zu Sulfonen^[162] und auf einen vicinalen Entschirmungseffekt, der den *trans*-Ethyl- oder *trans*-Trimethylsilylgruppen zuzuschreiben ist, zurückzuführen (zum Vergleich: die ¹³C-NMR-Verschiebungen von 2-Methyloxetan sowie *cis*- und *trans*-2,3-Dimethyloxetan betragen für C-2/C-3 δ_C = 78.3/29.2, 79.6/31.8 bzw. 85.0/37.4^[163]). Diese Effekte genügen jedoch nicht, um einen so großen Unterschied der δ_C -Werte zu erklären. Es muß deshalb ein außergewöhnlicher, für viergliedrige Sulfonringe charakteristischer Entschirmungseffekt angenommen werden^[164].

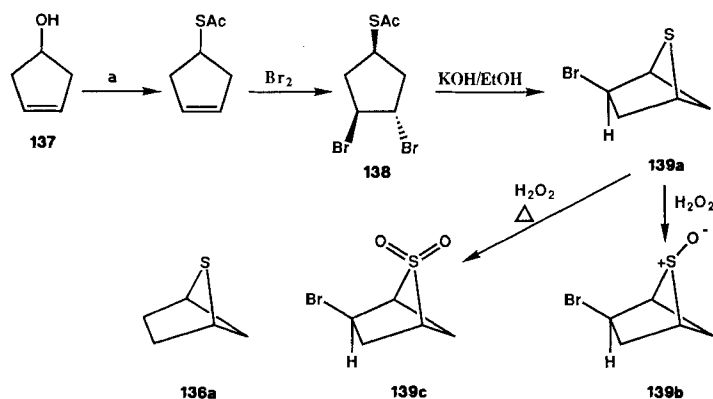
Man betrachte die ¹³C-NMR-Verschiebungen der α -Kohlenstoffatome in den drei- bis sechsgliedrigen Schwefel-Heterocyclen Thiiran, Thietan, Thiolan und Thian (mit S-Gruppe), die 18.1, 26.1, 31.7, 29.1 betragen. In den analogen Sulfoxiden (S(O)) und Sulfonen (S(O₂)) sind die Werte 33.8, 52.7, 54.3, 49.0 bzw. 31.6, 65.6, 51.1, 52.6^[164]. Auffallend ist die Tieffeld-Verschiebung des C α -Signals um $\Delta\delta$ = 40 bei der Oxidation von Thietan zu Thietan-1,1-dioxid und die Tieffeld-Verschiebung um $\Delta\delta$ = 13 bei der Oxidation von Thietan-1-oxid zum 1,1-Dioxid. Bei den meisten Sulfid-Sulfoxid-Sulfon-Systemen bewirkt die Oxidation vom Sulfid zum Sulfon eine derartige Tieffeld-Verschiebung um nur $\Delta\delta$ = 20–25; meist wird auch nur ein geringer Unterschied zwischen den chemischen Verschiebungen der α -Kohlenstoffatome im Sulfoxid und im Sulfon beobachtet. Die C α -Signale der Sulfone erscheinen sogar in manchen Fällen bei etwas höherem Feld (vgl. z.B. die oben angegebenen Daten von Thiolan-1-oxid und Thiolan-1,1-dioxid). Man vermutet, daß der „Vierring-Sulfon-Effekt“ zu den oben beschriebenen, stark verschiedenen chemischen Verschiebungen der Methin-Kohlenstoffatome in den Sulfin-Dimeren **18b** und **67** beiträgt.

Die bei Thietan-1,1-dioxid und verwandten viergliedrigen Ringen – wie **18b** oder **67** – beobachteten, ungewöhnlichen ¹³C-Verschiebungseffekte spiegeln sich in abgeschwächter Form auch in den ¹H- und ¹⁷O-chemischen Verschiebungen wider. So zeigen sowohl **18b** als auch **67** ungewöhnlich stark entschirmte HCSO₂-Protonen bei δ = 4.35 bzw. 5.06. Die ¹⁷O-chemischen Verschiebungen für Thiiran-, Thietan-, Thiolan- und Thian-1,1-dioxid liegen bei δ_O = 111, 182, 165 und 142. Wiederum wird eine maximale Entschirmung für den viergliedrigen Ring beobachtet. Verbindung **18b** zeigt Signale bei δ_O = 210 und 243. Diese Werte sind einerseits be-

merkenswert wegen der sehr starken Entschirmung und andererseits, weil erstmalig getrennte ¹⁷O-Signale für nicht-äquivalente Sulfon-Sauerstoffatome beobachtet werden konnten^[164]. Daraufhin sind noch weitere Beispiele für ¹⁷O-NMR-Untersuchungen an Sulfonen mit diastereotopen Protonen erschienen^[165].

5.3.3. Vergleichende NMR-Spektroskopie an Derivaten von Bicyclo[2.1.1]hexan sowie 5-Thia- und 5,6-Dithiabicyclo[2.1.1]hexan

Im Zusammenhang mit der Identifizierung der Zwiebelane (**117** und **118**) durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie waren Heterobicyclo[2.1.1]hexane als Modellverbindungen für den Vergleich von Kopplungskonstanten gefragt. 5-Thiabicyclo[2.1.1]hexan **136a** sowie sein S-Oxid **136b** und sein S,S-Dioxid **136c** waren zwar bekannt, doch schränkt die hohe Symmetrie von **136** die Zahl der beobachtbaren H-H-Kopplungen ein. Es wurde daher eine Synthese für ein weniger symmetrisches Derivat von **136a**, nämlich für Verbindung **139a** entwickelt (Schema 56)^[166]. Setzt man 3-Cyclopente-

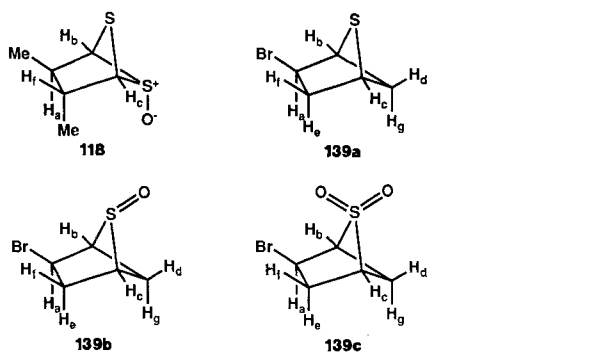


Schema 56. Synthese von 2-Brom-5-thiabicyclo[2.1.1]hexan **139a** und seinen Oxiden **139b** und **139c**. a: HSAc, Ph₃P, EtO₂CN=NCO₂Et.

nol **137** den Bedingungen der Mitsunobo-Thioacetylierung aus, so erhält man S-3-Cyclopentenylthioacetat, welches mit Brom in CCl₄ direkt in 54% Gesamtausbeute zum *trans*-1,2-Dibromderivat **138** reagiert. Erhitzt man **138** mit KOH in wäßrigem Ethanol 90 h unter Rückfluß, so entsteht *exo*-2-Brom-5-thiabicyclo[2.1.1]hexan **139a** in 40% Ausbeute. Verbindung **139a** wurde mit H₂O₂/HOAc/CH₂Cl₂ bei 0 °C oder unter Rückfluß zum Sulfoxid **139b** bzw. Sulfon **139c** oxidiert. Tabelle 2 ermöglicht einen Vergleich der NMR-Daten des Zwiebelans **118** mit denen der Modellverbindungen **139**. Es ist bemerkenswert, daß die Brückenkopf-Brückenkopf-Kopplungskonstante ⁴J_{HH} in **118** (6.7 Hz) ähnlich ist wie die in **139a–c** (6.1 Hz) und in Bicyclo[2.1.1]hexan (6.23 Hz)^[167]. Offensichtlich wird diese Fernkopplung wenig durch die Natur der „Spacer-Atome“ zwischen den CH-Gruppen beeinflusst.

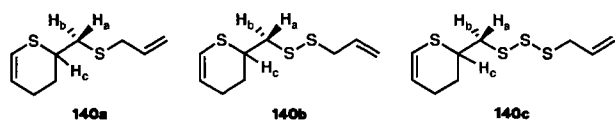
5.3.4. Diastereotopie-Effekte in Polysulfiden

Der diastereotope Charakter von CH₂-Protonen in Sulfinyl-Verbindungen ist wohl bekannt und führt bei Verbindun-

Tabelle 2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **118** und **139a–c**.


| Verb. | | a | b | c | Position d | e | f | g |
|-------------|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------|------|
| 118 | ^{13}C | 48.0 | 79.4 | 77.7 | | | 39.4 | |
| | ^1H | 2.33 | 4.25 | 4.21 | | | | |
| | J_{HH} | J_{ab} 1.0 | J_{bc} 6.7 | J_{cd} 1.0 | | | 2.85 | |
| | | J_{af} 4.0 | | | | | | |
| 139a | ^{13}C | 51.1 | 62.4 | 54.6 | 49.0 | 43.6 | | |
| | ^1H | 4.79 | 3.89 | 3.80 | 3.09 | 2.87 | 2.53 | 1.88 |
| | J_{HH} | J_{ab} 2.2 | J_{bc} 6.2 | J_{cd} 2.2 | J_{de} 2.2 | J_{ef} 13.0 | | |
| | | J_{ac} 7.3 | J_{bd} 2.2 | J_{ce} 1.7 | J_{dg} 7.5 | | | |
| | | J_{af} 2.2 | | J_{cf} 0.7 | | | | |
| 139b | ^{13}C | 41.3 | 68.5 | 63.0 | 33.6 | 22.8 | | |
| | ^1H | 4.49 | 3.88 | 3.66 | 1.17 | 2.97 | 2.79 | 1.49 |
| | J_{HH} | J_{ab} 2.2 | J_{bc} 6.1 | J_{cd} 2.2 | J_{de} 2.2 | J_{ef} 13.4 | | |
| | | J_{ac} 7.8 | J_{bd} 2.2 | J_{ce} 2.2 | J_{dg} 12.3 | | | |
| | | J_{af} 3.2 | | | | | | |
| 139c | ^{13}C | 38.3 | 78.5 | 72.0 | 33.6 | 31.8 | | |
| | ^1H | 4.49 | 4.14 | 3.98 | (2.76) | (2.76) | 2.65 | 1.76 |
| | J_{HH} | J_{ab} 2.3 | J_{bc} 6.1 | J_{cd} 2.3 | J_{de} 2.3 | J_{ef} 12.8 | | |
| | | J_{ac} 10.7 | | | J_{dg} 12.8 | | | |
| | | J_{af} 4.6 | | | | | | |

gen wie Allicin **1**, Alliin **2** und Ajoen **75** zu komplizierten NMR-Spektren. Es ist dagegen weit weniger bekannt, daß auch die helicale Anordnung von Polysulfiden zu magnetisch nicht-äquivalenten Methylenprotonen führt oder in Verbindungen mit weiteren Chiralitätszentren eine Verstärkung dieses Effekts bewirkt. Betrachtet man die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **140a–c** (Abb. 9), die in Wasserdampf-destilliertem Knoblauchöl nachgewiesen wurden, so stellt man fest, daß bei der $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{H}_b\text{S}-$ Gruppe in **140c** der Unterschied zwischen H_a und H_b am größten ist ($\delta_a = 3.09$, $\delta_b = 3.17$, $J_{\text{ab}} = 14.1$ Hz, $J_{\text{ac}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{bc}} = 6.5$ Hz). Im ^1H -NMR-Spektrum von **140a** ist keine Trennung von H_a und H_b zu erkennen, während sie in **140b** etwa um $\Delta\delta = 0.01$ voneinander getrennt sind^[18].

Abb. 9. 3,4-Dihydro-2H-thiopyran-Derivate **140a–c**.

6. Wasserdampf-destillierte Öle

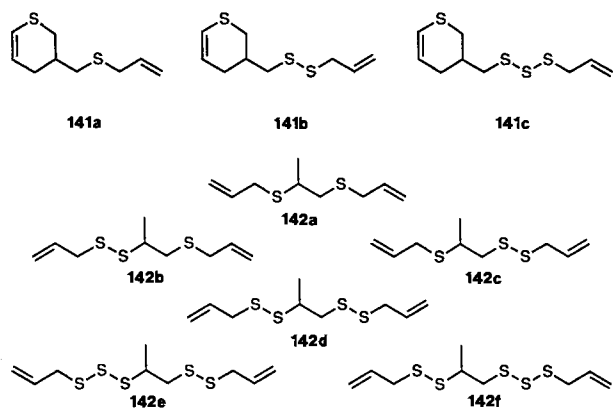
Die ersten chemischen Untersuchungen an Knoblauch und Zwiebeln waren Destillationen. Der erste detaillierte chemische Bericht über die Herstellung und Analyse von Knoblauchöl erschien 1844^[4], doch haben wahrscheinlich Alchi-

misten und Apotheker schon viele Jahrhunderte früher Knoblauchzehen destilliert, um Tränklein gegen allerlei Krankheiten zu gewinnen. In Wertheims Veröffentlichung von 1844 wird die Attraktivität des Knoblauchs „der Gegenwart eines schwefelhaltigen, flüchtigen Körpers, des sogenannten Knoblauchöls“ zugeschrieben. Wertheim schreibt weiter: „Alles, was man bisher von diesem Körper wußte, beschränkt sich auf einige dürftige Angaben in Betreff des rohen Productes, welches durch Destillation der Zwiebeln von *Allium sativum* mit Wasser gewonnen wird; auch sind bisher noch so wenige organische Schwefelverbindungen näher untersucht, daß das Studium eines jeden derartigen Körpers Resultate für die Wissenschaft zu liefern versprach.“ Die Komponenten des Knoblauchöls, die Wertheim durch fraktionierende Destillation getrennt hat, wurden als Zustandsformen des „Allylschwefels“ beschrieben, wodurch die Beziehung zwischen Knoblauch und der allgemeinen Bezeichnung „Allyl“ hergestellt war. Semmler^[5] zeigte, daß die Hauptbestandteile der ätherischen Öle aus Knoblauch und Zwiebel Diallyldisulfid **4b** bzw. eine Verbindung der Formel $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_2$ sind, deren Struktur von ihm nicht bestimmt wurde, die von anderen jedoch für Allylpropyldisulfid gehalten wurde^[168]. Für die Analyse des ätherischen Öls der Zwiebel wurden damals 5000 kg Zwiebeln destilliert. Die Ausbeute an ätherischem Öl betrug nur 233 g, das sind 0.005 %. Heute sind die Wasserdampf-destillierten Öle von Knoblauch und Zwiebel als Bestandteile von Nahrungsmitteln und Heilmitteln von kommerzieller Bedeutung.

6.1. Knoblauchöl

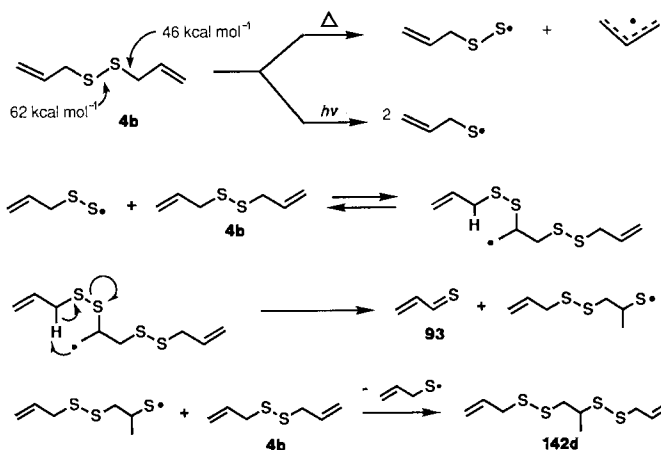
Das ätherische Öl des Knoblauchs zeigt zwar nicht die antibakterielle und antithrombotische Wirkung des Raumtemperatur-Extrakts, hat jedoch interessante Antitumor- und antioxidante Eigenschaften. Knoblauchöl und einige seiner Komponenten hemmen Lipoxygenase, ein Enzym, das am Arachidonsäure-Metabolismus beteiligt ist. Mit dieser Eigenschaft könnten die Antitumor-Wirkung und weitere biologische Eigenschaften verbunden sein. Es waren insbesondere zwei Beobachtungen, die uns veranlaßten, die Auswirkungen des Erhitzens auf Knoblauchöl zu untersuchen: 1) Belman und Barany stellten fest, daß gealtertes oder erhitztes Allylmethyltrisulfid, eine Komponente des Knoblauchöls, gegenüber Sojabohnen-15-Lipoxygenase (LO) stärker inhibierend wirkt als die frisch synthetisierte Verbindung^[169]. 2) Granroth beobachtete, daß sich Diallyldisulfid **4b** selbst bei Raumtemperatur langsam zersetzt und bei 100 °C im Gaschromatogramm mindestens 25 Reaktionsprodukte zeigt, wobei die tatsächliche Anzahl an Reaktionsprodukten noch größer ist, und wies außerdem darauf hin, daß beim Erhitzen Knoblauch-gewürzter Speisen die Allylverbindungen verändert werden könnten, die Chemie und die physiologische Bedeutung dieser Veränderungen anscheinend aber noch nicht untersucht worden sind^[20]. Die GC- und GC-MS-Analyse der thermisch stabileren, schwereren Verbindungen aus Knoblauchöl ließen die Anwesenheit einer ungewöhnlichen Gruppe von Thiaheterocyclen und acyclischen Verbindungen vermuten. Die Zusammensetzung und die Herkunft dieser Verbindungen konnten durch die Untersuchung des Verhaltens von Diallyldisulfid beim Erhitzen aufgeklärt werden.

Wir haben Knoblauchöl analysiert und die Hemmung der Sojabohnen-Lipoxygenase (LO) dazu benutzt, die biologisch wirksamen Komponenten zu bestimmen. Wir haben dabei folgendes gefunden: 1) Die hemmende Wirkung des Knoblauchöls auf LO nimmt beim Erhitzen und Konzentrieren zu. 2) Durch GC-MS-Analyse des Knoblauchöls konnte eine Gruppe zuvor unbekannter, höher siedender cyclischer und acyclischer Organoschwefelverbindungen mit zwei bis fünf Schwefelatomen entdeckt werden (z.B. **140a–c**, Abb. 9; **141a–c**, **142a–f**, Schema 57). 3) Die meisten dieser Verbindungen entstehen auch beim Erhitzen von reinem Diallyldisulfid **4b**.



Schema 57. Verbindungen höheren Molekulargewichts vom Typ **141** und **142** aus der Pyrolyse von Diallyldisulfid **4b**.

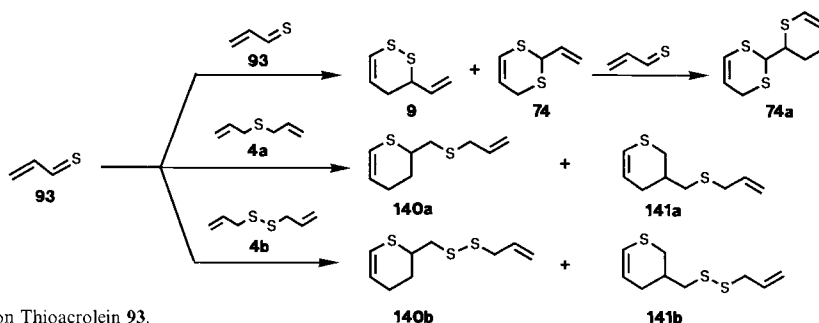
4) Die Bildung dieser neuen Substanzen ist am



Schema 58. Mechanismus für die Zersetzung von Diallyldisulfid **4b**.

verständlich können die hier beschriebenen Verbindungen auch beim Erhitzen von Knoblauch oder mit Knoblauch gewürzten Speisen erzeugt werden, was im Zusammenhang mit der antioxidanten und Lipoxygenase-hemmenden Wirkung dieser Substanzen möglicherweise von gesundheitlichem Vorteil ist^[170].

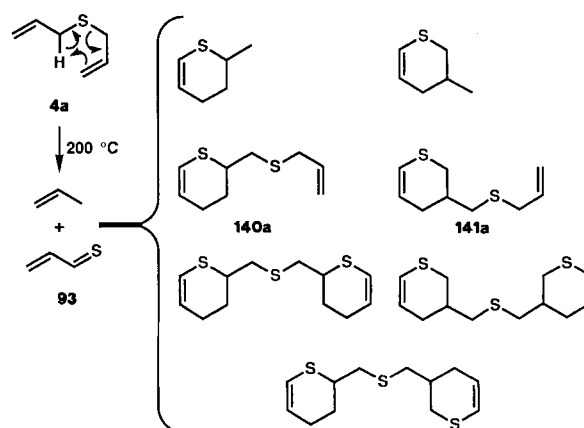
Bei unserer Suche nach thermischen Quellen für **93** fiel uns mit Diallylsulfid **143** unerwartet einer der effizientesten Lieferanten für **93** bei niedrigen Temperaturen in die Hände. Erhitzt man **143** im Überschuß mit Dienophilen wie *N*-Phenylmaleinimid, Dimethylfumarat oder Ethylacrylat auf 110 °C, so können die Thioacrolein-Diels-Alder-Addukte wie **144** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten isoliert wer-



Schema 59. Diels-Alder-Reaktion von Thioacrolein **93**.

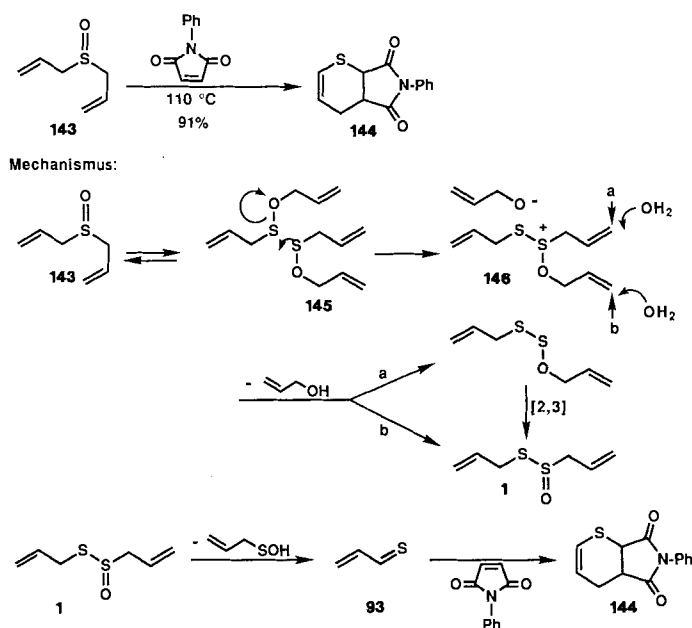
besten über folgende bemerkenswerte Reaktionsfolge zu erklären: thermische C-S-Homolyse von **4b** (eher als S-S-Homolyse, die nur bei Photolyse auftritt), Markownikoff-Addition des Allyldithio-Radikals an **4b**, intramolekulare Wasserstoff-Abstraktion und Fragmentierung des radikalischen Addukts zu Thioacrolein **93** (Schema 58) und schließlich Diels-Alder-Addition von **93** als Heterodien an Diallylsulfid **4a** und **4b** sowie Dimerisierung zu **9** und **74** (Schema 59; vgl. Schema 30)^[118]. Die Durchführbarkeit derartiger Prozesse konnte auf unabhängigen Wegen bewiesen werden, indem **93** thermisch aus Allicin **1** (Schema 31) oder Diallylsulfid **4a** (abgeschmolzene Ampulle; Schema 60) gewonnen wurde und indem durch massenspektroskopische Methoden gezeigt wurde, daß die Dissoziationsenergien für die C-S- und S-S-Bindung in **4b** 46 bzw. 62 kcal mol⁻¹ betragen^[118]. Wir schließen daraus, daß das komplizierte Gemisch acyclischer und heterocyclischer Polysulfide in Knoblauchöl dadurch entsteht, daß Allicin **1** und **4b** während der Destillation thermisch zu **93** und Allyldithio-Radikalen zerlegt werden. Selbst-

den (Schema 61)^[170]. Wir vermuten, daß das Schwefelatom des reversibel gebildeten Allyl-2-propensulfenats **145** als Nu-



Schema 60. Pyrolyse von Diallylsulfid **4a** in einer abgeschmolzenen Ampulle.

cleophil auf ein zweites Molekül **145** einwirken kann, so daß das Sulfonium-Ion **146** entsteht. Ein ähnlicher Prozeß wurde auch bei Thiosulfonaten gefunden (Schemata 11 und 31). Die Hydrolyse von **146** ergibt Allicin **1**, das als Lieferant für **93** bei niedriger Temperatur bekannt ist (Schema 31).



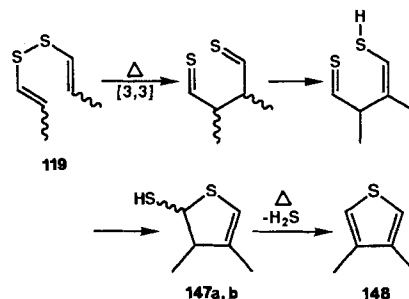
Schema 61. Pyrolyse von Diallylsulfoxid **143** zu Thioacrolein **93**; Abfangen als 3,4-Dihydro-2H-thiopyran-Derivat **144**.

Durch HPLC von Knoblauchöl werden Polysulfide mit bis zu sechs S-Atomen gefunden (z.B. All_2S_6 , **4f**)^[171]. Diese sind aufgrund ihrer thermischen Instabilität durch GC schwer nachweisbar. Sie könnten durch bekannte Schwefeltransfer-Prozesse aus Allyldisulfiden entstehen^[118, 172].

6.2. Pyrolyse von Bis(1-propenyl)disulfid

Erhitzt man eine 1proz. Lösung der Isomere von Bis(1-propenyl)disulfid **119** in Benzol 3 h auf 85 °C, so entsteht in über 85 % ein 1:1-Gemisch von zwei Verbindungen, die als *cis*- und *trans*-3,4-Dimethyl-2,3-dihydrothiophen-2-thiol **147a, b** identifiziert wurden; daneben entstehen geringe Anteile an 3,4-Dimethylthiophen **148**^[173], welches bekanntlich das Hauptprodukt ist, wenn **119** in Gegenwart von KHSO_4 auf 150–200 °C erhitzt wird^[174]. Bei längerem Erhitzen auf höhere Temperaturen wandelt sich **147a, b** zu **148** um (Schema 62). Alle drei Isomere von **119** führen zum selben Gemisch von **147a, b**; unter den Pyrolyse-Bedingungen findet keine gegenseitige Isomerisierung der Isomere von **119** statt. Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der drei Isomere von **119** wurden zu $E, Z > E, E > Z, Z$ ermittelt.

Es wird vermutet, daß **147a, b** aus **119** durch [3,3]-sigmatrope Dithio-Claisen-Umlagerung^[175] mit nachfolgender Thioenolisierung und intramolekularer Addition von SH an $\text{CH}=\text{S}$ (Schema 62), ähnlich bekannten Cyclisierungen über 1,4-Diketone, gebildet wird. Die Ähnlichkeit der Aktivierungsparameter für die Umlagerung von (*Z, Z*)-**119** ($E_a = 19 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 18.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -24.8 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ und $\Delta G^\ddagger = 27.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 373 K)^[135a] mit



Schema 62. Dithio-Claisen-Reaktion von Bis(1-propenyl)disulfid **119** und Bildung von *cis*- und *trans*-3,4-Dimethyl-2,3-dihydrothiophen-2-thiol **147a, b** sowie 3,4-Dimethylthiophen **148**.

den entsprechenden Werten für (*Z, Z*)-**120** (Abschnitt 5.2.5, vgl. Schemata 41–43) läßt einen ähnlichen Reaktionsmechanismus vermuten. Die fehlende gegenseitige Umwandlung der Isomere schließt einen homolytischen Prozeß zu **147a, b** aus. Sowohl **147a, b** als auch 2-Alkyldithio-3,4-dimethylthiophene (Alkyl = Me oder Pr) sind unter den durch Wasserdampf-Destillation isolierten flüchtigen Bestandteilen von Winterzwiebeln und Welsh-Zwiebeln nachgewiesen worden^[141]. Es ist wahrscheinlich, daß das Thiophen **148**, eine der Komponenten, die entscheidend zu Aroma und Geschmack von Knoblauch und Porree sowie gebratenen und gedünsteten Zwiebeln beiträgt^[176], in diesen Pflanzen durch Abspaltung von H_2S aus **147a, b** entsteht, obwohl auch andere Wege zu **148** und anderen Thiophenen vorstellbar sind.

7. Physiologische Wirksamkeit

Es gibt Gemüsepflanzen, denen seit Jahrtausenden eine heilende oder gesund erhaltende Wirkung zugeschrieben wird. Knoblauch, Zwiebel, Kresse und Kohl sind einige Beispiele. In Osteuropa und Kleinasien gehören große Mengen roher Zwiebeln oder rohen Knoblauchs zur normalen Nahrung. Die Ernährungswissenschaft hat dieser Überlieferung bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt, denn Wirkungen der genannten Art ließen sich zum Teil durch die in der Pflanze enthaltenen Vitamine und Mineralstoffe erklären, zum Teil mußten – soweit solche Wirkungen überhaupt bestanden – Stoffe dafür verantwortlich sein, die man eher zu den Drogen als zu den Nahrungsmitteln rechnete.

A. Virtanen (1895–1973) [2]

7.1. Antimikrobielle Wirksamkeit

*Since things that here in order shall ensue,
Against all poysons have a secret power.
Peare, garlicke, reddish root, nuts, rape and rue –
But garlicke chiefe; for they that it devoure
May drinke, and care not who their drinke do brewe.
May walk in aires infected, every houre
Sith Garlicke them have power to save from death,
Bear with it though it maketh unsavory breath,
And scorne not garlicke, like some that thinke
It only maketh men winke, and drinke – and stinke.*

„The Englishman's Doctor“
Sir John Harington (1561–1612) [177a]

Bevor es die modernen Antibiotica gab, wurden Knoblauch-Präparate häufig zur Bekämpfung von Epidemien wie

Typhus, Cholera, Ruhr, Amöben-Ruhr, Diphtherie und Tuberkulose verwendet^[31]. Albert Schweitzer behandelte die Amöben-Ruhr in Afrika zunächst nur mit Knoblauch^[177b]. Die antimikrobielle Wirkung von Allicin **1** ist beachtlich^[122b]. Es hat selbst in Verdünnungen von 1:100 000 noch eine wachstumshemmende Wirkung auf Gram-negative und Gram-positive Bakterien (z.B. auf *Streptococci*, *Staphylococci*, *Eberthella typhosa*, *B. dysenteriae*, *B. enteritidis* und *Vibrio cholerae*)^[33]. Die antimikrobielle Wirkung von Methylmethanthiosulfat **12**, Propylpropanthiosulfat **13** und Thiosulfaten aus Zwiebel-Extrakten (deren antibakterielle Wirksamkeit erstmals von Louis Pasteur erwähnt wurde!^[178]) ist schwächer als die von Allicin **1**^[2, 179, 180]. Allicin und Knoblauch-Extrakte wirken auch gegen Candidosen und Pilzkrankungen (z.B. gegen *Cryptococcus neoformans*)^[181–183]. Flüchtige Bestandteile aus Knoblauchzehen haben auch fungicide Eigenschaften^[184, 185], die dazu dienen könnten, die Pflanze vor eindringenden Mikroorganismen zu schützen. Diallyltrisulfid **4c**, ein Bestandteil des Knoblauchöls, ist in China für die Behandlung von Virusinfektionen und Cryptococcen-Meningitis eingesetzt worden^[186].

7.2. Krebsvorbeugende Eigenschaften

Seit 1957 entdeckt wurde, daß Ethylethanthiosulfat **31** Antitumor-Wirksamkeit aufweist, hat man den krebsvorbeugenden Eigenschaften der *Allium*-Gewächse große Beachtung geschenkt^[186, 187]. Eine faszinierende epidemiologische Studie in der Volksrepublik China ergab, daß in einer Region Chinas mit hohem Aufkommen an Magenkrebs das Krebsrisiko durch vermehrten Verzehr von Knoblauch, Winterzwiebeln und Chinesischem Schnittlauch erheblich verringert werden konnte. Personen mit einer Aufnahmedosis an diesen Pflanzen im oberen Viertel zeigten nur 40 % des Krebsrisikos von Personen mit einer Aufnahmedosis im unteren Viertel^[188]. Nitrite stehen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Magenkrebs. Es ist daher von Bedeutung, daß die Nitritkonzentration im Magensaft bei Individuen, die viel Knoblauch aßen, geringer war als bei Individuen, die kaum Knoblauch zu sich nahmen. Die Abnahme der Nitritkonzentration im Magensaft war nach Eingabe von Homogenaten aus frischem Knoblauch erheblich größer als bei Kontrollen^[189a]. Es ist außerdem bekannt, daß Diallyldisulfid **4b** in vivo die Aktivierung von Nitrosaminen hemmt^[189b]. Ungesättigte Polysulfide aus *Allium*-Gewächsen hemmen das Tumorstadium^[187, 190–193] – möglicherweise durch Vermehrung der Glutathion-abhängigen Entgiftungs-Enzyme^[194a, b] – und wirken regulierend auf die Mutagenität von Aflatoxin B1^[194c]. Durch Wasserdampf-Destillation erhaltenes Zwiebelöl, Knoblauchöl jedoch nicht, kann in Mäusehaut, die mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen initiiert wurde, sowohl schwach Tumor-auslösend als auch Tumor-hemmend wirken^[195].

7.3. Kardiovaskuläre Wirkung, Einfluß auf den Lipid- und Arachidonsäure-Metabolismus und Wirksamkeit als Blutplättchen-Aggregationshemmer

Knoblauch hat als Nahrungsmittel eine Lipid- und Cholesterin-senkende Wirkung^[31, 196]. γ -Glutamyl-S-alkylcysteine inhibieren das blutdruckregulierende Hormon^[201a]. Eine

ausführliche Mortalitätsstudie mit Herzinfarktpatienten ergab^[196b], daß bei den Patienten, denen drei Jahre lang Gelatinkapseln mit Knoblauchöl (ca 6 mg pro Person und Tag), das reich an Ajoen **75** und den Dithiinen **9** und **74** war^[119b], verabreicht wurden, der Serum-Lipidgehalt deutlich niedriger, das Risiko eines neuen Herzinfarkts 35 % und die Sterblichkeit 45 % geringer waren als bei der Vergleichsgruppe, die mit Placebokapseln behandelt wurde. Allicin **1** ist ein spezifischer Inhibitor für pflanzliche Acetyl-CoA-Synthetasen^[197a], während Diallyldisulfid **4b** 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA hemmt^[197b]. Auf diese Weise kann die Cholesterin- und Fettsäure-Biosynthese gehemmt werden. Der inhibierende Effekt von Knoblauch und Zwiebeln auf die Aggregation menschlicher Blutplättchen ist seit etwa zwei Jahrzehnten bekannt und ist seitdem abwechselnd Adenosin, Allicin **1**, Alliin **2**, Ajoen **75**, Polysulfiden (wie **4f**) und Vinyldithiinen (z.B. **9** und **74**) zugeschrieben worden^[28, 198]. Die nach dem Verzehr dieser Pflanzen im Blut oder Gewebe vorliegenden Organoschwefelverbindungen sind bisher noch unbekannt (mit Ausnahme der Verbindungen, die man nach der Aufnahme von Knoblauch in der Atemluft und im Schweiß gefunden hat). Es ist unwahrscheinlich, daß Allicin **1** nach dem Verzehr von Knoblauch im Blut nachweisbar ist, denn nach in-vivo-Untersuchungen von Lawson^[28] und Beobachtungen von Cavallito^[30] und Wills^[199a] reagiert Allicin sofort mit freien oder Enzym-gebundenen Cystein-SH-Gruppen zu S-(Allylthio)cystein, das wohl die Ursache eines Großteils der biologischen Wirkung von Knoblauch im menschlichen Körper ist^[28a]. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, daß Komponenten von frisch zerschnittenem Knoblauch^[199] und Zwiebeln^[149] die Aggregation der Blutplättchen und die Kontraktion der glatten Muskulatur durch Hemmung von Cyclooxygenase und verwandten Enzymen inhibieren. Zwiebel-Extrakte haben nachweislich eine antiasthmatische Wirkung; in dieser Hinsicht zählen Thiosulfinate und Cepaene (wie **127**) zu den wirksamsten Komponenten.

Diese Verbindungen haben ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum, zu dem die Hemmung von Cyclooxygenase und von Lipoxygenase im Arachidonsäure-Metabolismus, die Hemmung der Histamin-Freisetzung und der Leukotrien-Biosynthese, die Verhinderung von Bronchialasthma bei Meerschweinchen nach Inhalation von Allergenen und dem Plättchen-aktivierenden Faktor sowie Entzündungshemmung^[125] gehören. Von Allicin wird berichtet, daß es in vitro die Aggregation menschlicher Blutplättchen hemmt, dabei aber nicht die Aktivität der Cyclooxygenase oder der Thromboxan-Synthetase oder den cAMP-Spiegel beeinflußt. Möglicherweise verändert Allicin die Calcium-Beweglichkeit^[198].

7.4. Physiologische Wirksamkeit von Ajoen

Ajoen **75** wirkt cytotoxisch gegen tumorgene Lymphoidzellen mit einem EC₅₀-Wert von 12 μ M^[200]. Gegen 5-Lipoxygenase und Cyclooxygenase zeigt Ajoen IC₅₀-Werte von 1.6 μ M bzw. 5.1 μ M^[201]. Es potenziert synergistisch die antiaggregatorische Wirkung von Prostacyclin, Forskolin, Indomethacin und Dypiridamol auf menschliche Blutplättchen^[106]. Die Eingabe von **75** an Hunde unter Bedingungen, die bei Operationen am offenen Herzen vorliegen, verhindert

eine Thrombocytopenie, die durch den Kontakt von Blut mit künstlichen Oberflächen verursacht wird. **75** verhindert ausgedehnt den Verlust von Blutplättchen und stellt die Gerinnungsaktivität schnell wieder her^[202a]. Andere Antikoagulantien (Aspirin, Heparin) haben eine länger anhaltende Wirkung und schützen die Blutplättchen nicht. Man vermutet, daß Ajoen die Plättchen-Aktivierung hemmt, indem es die Wechselwirkung der Fibrinogen-Rezeptoren auf der Plättchen-Oberfläche mit dem Rest des Reizleitungssystems der Membran schwächt und auf die innere Mikroviskosität der Plasma-Membran einwirkt^[202b-d]. Alternativ könnte Ajoen die Konformation eines Hämoproteins, das an der Plättchen-Aktivierung beteiligt ist, verändern^[203a]. Ajoen kann außerdem die adhäsiven Wechselwirkungen menschlicher Neutrophile hemmen und infolgedessen in vivo die Bildung von Superoxid-Anionen bewirken^[203b]. Außerdem hat Ajoen eine signifikante fungicide Wirkung. Es hemmt das Wachstum von *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Paracoccidioides-Brasiliensis* und *Fusarium*-Spezies bei Konzentrationen von $< 20 \mu\text{g mL}^{-1}$ ^[22b, 204]; wahrscheinlich zerstört es die Zellwände der Pilze^[204]. Ajoen deaktiviert die menschliche Magenlipase (HGL), ein Sulfhydryl-Enzym, das an der Verdauung und der Adsorption von Nahrungsmittel-Fetten beteiligt ist. Diese Beobachtung bestätigt frühere Berichte über die Fähigkeit des Knoblauchs, den Triacylglycerin-Spiegel im Blut zu senken (dieser Effekt wird in der Volksmedizin als „Blutverdünnung“ bezeichnet)^[205]. Ein Knoblauch-Präparat, das durch Lösen von frischem Knoblauch-Extrakt in Kokosöl erhalten wurde (dabei entstehen Ajoen **75** und Dithiine wie **9** und **74**^[28]), zeigte bei Versuchspersonen, die über vier Wochen täglich 0.25 mg kg^{-1} dieses Präparates einnahmen, eine deutliche Verringerung der ADP-induzierten Plättchen-Aggregation^[206].

7.5. Effekt des Magensäure-Rücklaufs

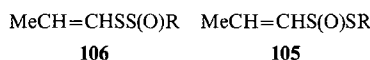
*Eat no onions nor garlic,
for we are to utter sweet breath.*
„A Midsummer Night's Dream“
William Shakespeare (1564–1616)

Jeder, der schon einmal zu viel Zwiebeln gegessen hat, kennt die Folgen. Gastroenterologen bezeichnen diesen Effekt als „Säure-Rücklauf und Rücklauf-Symptom“, das bedeutet ein Zurückströmen des Mageninhalts in die Speiseröhre, wodurch es zu „Sodbrennen“ kommt. Eine genauere physiologische Bezeichnung für diesen Vorgang ist „unerwünschte vorübergehende Erschlaffung des Schließmuskels am unteren Ende der Speiseröhre“, d. h. ungewollte Öffnung der Klappe zwischen Speiseröhre und Magen^[207]. Wie schon in Abschnitt 7.3 erwähnt, hemmen einige der beim Zerschneiden von Zwiebeln gebildeten Organoschwefelverbindungen die am Arachidonsäure-Metabolismus beteiligte Lipoxygenase und Cyclooxygenase. Die Blockierung dieser Reaktionen könnte als Erklärung für das Auftreten von Sodbrennen nach dem Verzehr roher Zwiebeln dienen^[208]. Diese Hemmung könnte also zur vorübergehenden Erschlaffung des unteren Schließmuskels der Speiseröhre und/oder einer Verletzung der Speiseröhren-Schleimhaut führen.

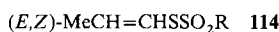
7.6. Tränenreizende, geruchliche und geschmackliche Charakteristika der *Allium*-Gewächse

Provence with her garlic-scented smile.
Rudyard Kipling (1865–1936)

Auch wenn man nicht genau weiß, wie Zwiebeln den Menschen zum Weinen bringen, so hat man doch vermutet, daß der tränenreizende Faktor LF sowie andere tränenreizende Substanzen wie Tränengase nach Aufnahme in der Membran einer Nervenzelle sehr leicht durch NADPH reduziert werden^[209]. Die organoleptischen Eigenschaften einiger Extrakte von frischen Zwiebeln und von Komponenten aus destilliertem Zwiebelöl sind von Geschmacksprüfern hinsichtlich ihres Geruchs und Geschmacks ausgewertet worden. Das „Raumtemperatur-Wasserdampf-Destillat“ von Zwiebeln, das hauptsächlich aus α, β -ungesättigten Thiosulfonaten zusammengesetzt ist, riecht und schmeckt sehr ähnlich wie frische Zwiebeln. Von dem Isomerenpaar (*E*)-**106**, R = Me, (*E*)-**105**, R = Me, riecht das erste Isomer ausgeprägt nach



frischen Zwiebeln oder Schalotten, das zweite aber mehr in Richtung Kohl oder Rettich. Der Geruch von (*E,Z*)-**106**, R = Pr, entspricht dem Geruch frischer, roher, grüner Zwiebeln. (*E,Z*)-**114**, R = Pr, hat dagegen nicht den Duft frischer



roher Zwiebeln, der von Thiosulfonaten stammt, sondern eher einen zwiebeligen, Lösungsmittel-ähnlichen Geruch. Das Cepaen (*E,E*)-**127 d** besitzt einen fruchtigen, Melonen-ähnlichen Duft in Verbindung mit einem leichten Duft nach frischen Zwiebeln^[21]. Propyl- sowie Propenyl-di- und -trisulfide riechen wie gedünstete Zwiebeln^[176]. Die Grenzwerte, bis zu denen Verbindungen in wäßrigen Lösungen am Geschmack erkannt werden konnten, reichten von 5–10 ppb für die Thiosulfonate, die Desoxycepaene (*E,E*)- und (*Z,Z*)-**131** und



das Cepaen **127 d** und 2–6 ppb für Pr_2S_2 , MeSSCH=CHMe und PrSSCH=CHMe bis hin zu dem erstaunlichen Wert von 0.001 ppb (der von einem erfahrenen Geschmacksprüfer erreicht wurde) für (*E,Z*)-**114**, R = Pr^[21, 176].

7.7. Mundgeruch und weitere negative Auswirkungen von Knoblauch und anderen *Allium*-Gewächsen

...edit cicutis alium nocentius.^[*]
„Epode 3“
Horaz (65–8 v. Chr.)

Der Verzehr von *Allium*-Pflanzen verursacht Mundgeruch und Schweißgeruch. Zu den Komponenten des Knoblauchs,

[*] ...der esse Knoblauch, ärger noch als Schierlingsaft.

die in der Atemluft und im Schweiß gefunden wurden, zählen: Allylmethylsulfid und -disulfid, Diallylsulfid und -disulfid, 2-Propenthioi sowie *p*-Cymol und (+)-Limonen (Verbindungen, die man im destillierten Knoblauchöl findet)^[210, 211]. Der Geruch der Atemluft nach dem Verzehr von Knoblauch kommt aus der Lunge – vermutlich über das Blut – und nicht allein von im Mundraum zurückgebliebenen Knoblauch-Partikeln^[212]. Nach der Aufnahme von 2 g rohem Knoblauch hielt der Knoblauch-Geruch im menschlichen Urin noch bis zu 96 h an, während er in der ausgeatmeten Luft nur bis zu 24 h zu riechen war^[213a]. Zerreibt man Knoblauch auf den Füßen, so kann man bald einen Knoblauchgeschmack im Mund feststellen^[213b]. Vermutlich wird das fettlösliche Allicin **1** über die Haut (wie Dimethylsulfoxid) in das lymphatische System absorbiert, durch welches es in einem protein- und cysteinfreien Medium unzerstört in die oberen Körperteile gelangt^[213]. In Gebieten, in denen *Allium*-Gewächse wild wachsen, werden diese von den Kühen gefressen, wodurch die Milch einen schlechten Geschmack erhält. Durch Vakuum-Behandlung können die Schwefelverbindungen und der damit verbundene schlechte Geschmack beseitigt werden^[20]. Untersuchungen an stillenden Müttern haben gezeigt, daß ihre Milch 2 h nach dem Verzehr von Knoblauch einen intensiveren Geruch hat. Darüber hinaus saugten die Babies besser und nahmen mehr Milch zu sich, wenn die Milch nach Knoblauch roch^[214].

Einige Individuen reagieren allergisch, z.B. durch Dermatitis oder Asthma, auf frischen Knoblauch oder Zwiebeln^[215a], Diallyldisulfid, Allicin oder Knoblauch-Pollen^[3i, 215]. Frisch gemahlener Knoblauch kann bei längerem Kontakt mit der Haut eine schwere Dermatitis verursachen^[216]. In einem Fall, in dem eine übermäßige Menge Knoblauch verzehrt wurde, wurde von einem spontanen spinalen epiduralen Hämatom berichtet, das eine Paraplegie (doppelseitige Lähmung) in Folge einer qualitativen Störung der Blutplättchen auslöste^[217]. Es wird erwähnt, daß die orale Verabreichung von Knoblauch an Versuchstiere zu Anämie^[3i], Unterleibsbloodungen und zum Tod führen kann^[187]. Bei Mäusen beträgt die letale Dosis LD₅₀ von Allicin 1 60 mg kg⁻¹ i.v. und 120 mg kg⁻¹ s.c.^[30]. Es wurde auch von einem Fall berichtet, bei dem Schwefelverbindungen im Schweiß einer Knoblauch-Liebhaberin berufliche Probleme verursachten^[211].

7.8. Anziehung oder Abweisung von Tieren und Insekten durch *Allium*-Gewächse

Das in zerkleinertem Porree gefundene Propylpropanthio-sulfinat **13** ist als die Verbindung identifiziert worden, die die größte Anziehungskraft auf den Porree-Falter, *Acrolepiopsis assectella*, ausübt. **13** wirkt dagegen abstoßend auf *Ephestias kuehniella* (aufgrund unserer neuesten Analysen über Thio-sulfinate aus Porree muß diese Arbeit vielleicht revidiert werden!)[²⁹]. Allicin, seine Homologen und verwandte Schwefelverbindungen dienen vermutlich dazu, *Allium*-Gewächse gegen Krankheiten und Schädlinge zu schützen [^{10b, 14b}]. Die Knoblauchölkomponten/-metaboliten Diallyldisulfid und -trisulfid sind in Konzentrationen von 2 ppm toxisch für Mücken und andere Insektenlarven [²¹⁸] und wirken abwehrnd auf *Ixodes ricinus*, die Zecke, die das Encephalitis-Virus trägt [²¹⁹]. Diallyldisulfid ist dazu verwendet worden, Vögel aus Getreidefeldern zu verschrecken [³¹].

8. Zusammenfassung und Ausblick

Seit der Entdeckung des Allicins $\mathbf{1}^{[30]}$ vor etwa fünfzig Jahren hat man große Fortschritte erzielt – sowohl bei der Identifizierung der ungewöhnlichen Schwefelverbindungen, die beim Zerschneiden von Knoblauch und Zwiebeln entstehen, als auch hinsichtlich des Verständnisses ihrer Herkunft (Abb. 10 und 11). Trotz dieses Fortschritts gibt es in *Allium*-Extrakten noch viele nicht identifizierte Substanzen. Wendet man beispielsweise die Felddesorptions-Massenspektrome-

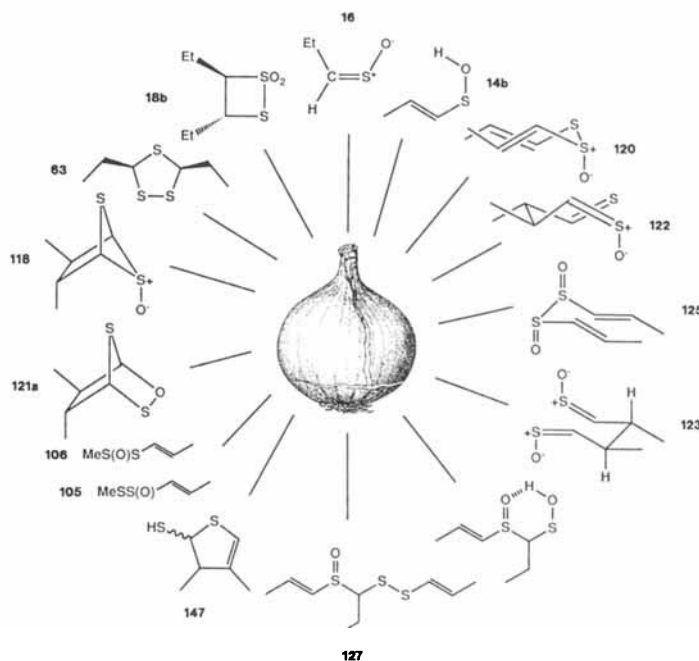


Abb. 10. Zusammenstellung einiger der wichtigsten Organoschwefelverbindungen und Zwischenprodukte aus Zwiebeln.

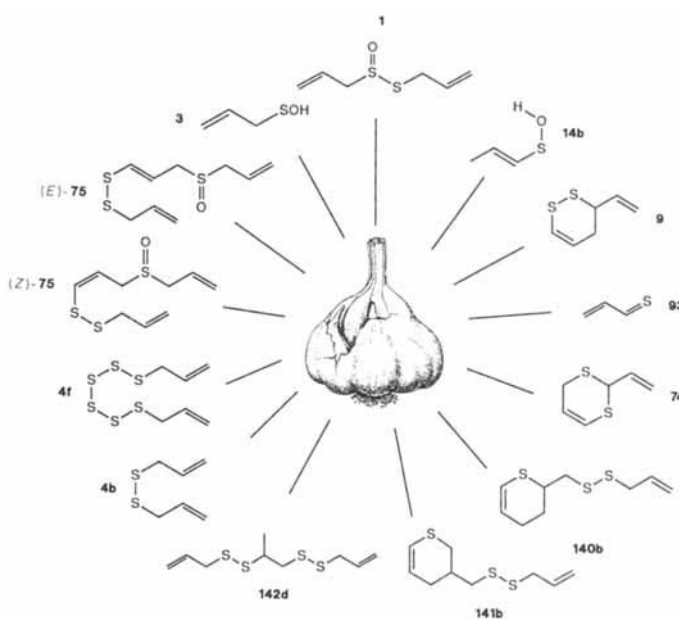
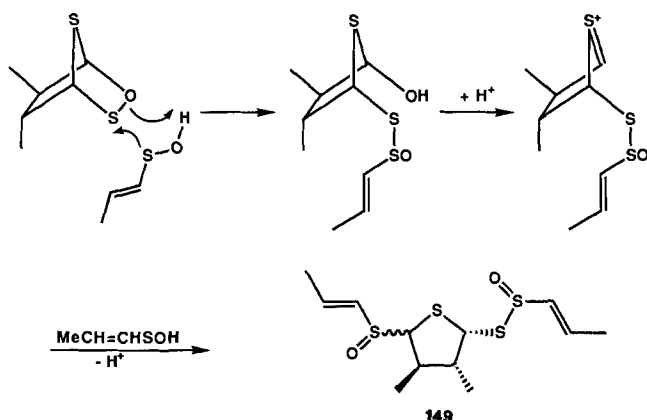


Abb. 11. Zusammenstellung einiger der wichtigsten Organoschwefelverbindungen und Zwischenprodukte aus Knoblauch.

trie zur Analyse von Zwiebel-Extrakten an, so findet man die höchsten Massen bei m/z 325–326 und bei 298–301, was auf Verbindungen der Formeln $C_{12}H_{20}S_4O_2/C_{12}H_{22}S_4O_2$ und $C_{10}H_{18}S_4O_2/C_{10}H_{20}S_4O_2$ hinweist. Die Untersuchung dieser Extrakte durch LC-MS deutet auf eine Verbindungsreihe (vielleicht einer Familie homologer Isomere) mit den Massen 324/326 und 298 hin. Es ist denkbar, daß es sich dabei um die S,S' -Dioxide von **132** (Schema 53) oder die Isomere von **149** (Schema 63) handelt sowie um deren Homologe, in denen die Methylgruppe durch die 1-Propenylgruppe ersetzt ist. An diesen Problemen wird gearbeitet.



Schema 63. Mögliche Struktur der Verbindung mit m/z 324 (**149**) aus Zwiebel-Extrakten.

Wie könnten uns *Allium*-Gewächse nun als Nahrungsmittel von Nutzen sein? Hierzu sei folgendes bedacht: 1) Beim Verzehr wird das Gewebe der *Allium*-Gewächse nicht vollständig zerkleinert, so daß eine signifikante Menge der S -Alk(en)ylcystein- S -oxide (wie **2**, **5**, **6** und **7**) unverändert in den Verdauungstrakt gelangt. Während die Allinasen beim pH-Wert der Magensäure irreversibel deaktiviert werden, können Darmbakterien die S -Oxide letztlich bis zu den Disulfiden spalten^[10b]. 2) Thiosulfinate, die bis in den Magen gelangt sind, könnten den niedrigen pH-Wert lange genug überstehen, um dort pathogene Mikroorganismen anzugreifen. 3) Die Alk(en)ylthiolierung bestimmter biologischer SH-Gruppen durch Thiosulfinate, Di- oder Polysulfide oder durch Ajoen **75** könnte vorteilhaft sein, da beispielsweise Allithiamin, das durch „Allylthiolierung“ von Thiamin entsteht, im Darm besser absorbiert werden sollte als Thiamin^[31, 38]. 4) Man vermutet, daß Disulfide und andere Schwefelverbindungen aus *Allium*-Gewächsen im Verdauungstrakt eine entscheidende Rolle bei der Deaktivierung von Nitriten und anderen Umweltgiften spielen. Eines wird jedenfalls deutlich: Die Aufklärung des Metabolismus der Organoschwefelverbindungen aus *Allium*-Gewächsen ist auch in Zukunft ein wichtiges und ergiebiges Forschungsbereich.

Meinen vielen ausgezeichneten Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitaten aufgeführt sind, danke ich sehr für ihre wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt S. Naganathan, D. Putman und S.-H. Zhao für ihre sachkundige Hilfe bei der Erstellung dieses Manuskripts. Ich danke auch der National Science Foundation, der American Heart Association, der John Simon Guggenheim Foundation, dem

von der American Chemical Society verwalteten Petroleum Research Fund, der Herman Frasch Foundation, der NATO, der Société Nationale Elf Aquitaine, McCormick and Company, der Wakunaga Pharmaceutical Company und der State University of New York in Albany für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Dr. Larry Lawson sei für die kritische Durchsicht des gesamten Manuskripts und den Professoren C. T. Ho, W. le Noble und O. Sticher sowie Dr. L. Lawson für noch nicht veröffentlichte Beiträge gedankt.

Eingegangen am 3. Januar 1992 [A 876]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Odenthal-Osenau

- [1] Allgemeiner Überblick über die Organoschwefelchemie siehe E. Block, *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York, 1978.
- [2] A. I. Virtanen, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 374–382; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 299–306.
- [3] Allgemeine Übersichten zur *Allium*-Chemie: a) E. Block, *Sci. Am.* **1985**, 252, 114–119; *Spektrum Wiss.* **1985**, 66–72; b) E. Block, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1987**, 9, 27–31; c) E. Block in *Sulfur-Centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology* (Hrsg.: C. Chatgililoglu, D. Asmus), Plenum Press, New York, 1991, S. 282–289 [NATO Conf. Ser.]; d) E. Block, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, 58, 3–15; e) G. R. Fenwick, A. B. Hanley, *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1985**, 22, 199–271, 273–377; **1986**, 23, 1–73; f) J. F. Carson, *Food Rev. Int.* **1987**, 3, 71–103; g) J. L. Brewster, H. D. Rabinowitch (Hrsg.), *Onions and Allied Crops*, CRC Press, Boca Raton, 1990, Vol. 1–3; h) J. R. Whitaker, M. Mazelis in *Food Enzymology*, Vol. 1 (Hrsg.: P. Fox), Elsevier, London, 1991, Kap. 13, S. 479–498; i) J. R. Whitaker, *Adv. Food. Res.* **1976**, 22, 73–133; j) H. P. Koch, G. Hahn, *Knoblauch*, Urban & Schwarzenberg, München, 1988; k) M. K. Jain, C. Scanzello, R. Apitz-Castro, *Chem. Unserer Zeit* **1988**, 22, 193–200; l) E. Block, S. Naganathan, D. Putman, S.-H. Zhao, *Pure Appl. Chem.* **1993**, im Druck.
- [4] T. Wertheim, *Ann. Chem. Pharm.* **1844**, 51, 289–315.
- [5] F. W. Semmler, *Arch. Pharm.* **1892**, 230, 434–443, 443–448.
- [6] C. J. Cavallito, J. H. Bailey, J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1032–1033.
- [7] K. Knobloch, L. Lawson, *Planta Med.* **1990**, 56, 246.
- [8] a) A. Stoll, E. Seebeck, *Experientia* **1947**, 3, 114–115; b) A. Stoll, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 189–210; c) A. Stoll, E. Seebeck, *ibid.* **1949**, 32, 197–205; d) A. Stoll, E. Seebeck, *Sci. Pharm.* **1950**, 18, 61–79; e) A. Stoll, E. Seebeck, *Adv. Enzymol.* **1951**, 11, 377–400.
- [9] J. E. Lancaster, H. A. Collin, *Plant Sci. Lett.* **1981**, 2, 169–176.
- [10] a) A. I. Virtanen, C.-G. Spärr, *Suom. Kemistil. B* **1961**, 34, 72; *ibid.* **1962**, 35, 28; b) A. I. Virtanen, *Phytochemistry* **1965**, 4, 207–228.
- [11] L. D. Lawson, Z.-Y. J. Wang, B. G. Hughes, *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 436–444.
- [12] a) M. Mütsch-Eckner, *Dissertation*, ETH Zürich **1991**; b) M. Mütsch-Eckner, B. Meier, A. D. Wright, O. Sticher, *Phytochemistry* **1992**, 31, 2389–2391.
- [13] Y. Ueda, M. Sakaguchi, K. Hirayama, R. Miyajima, A. Kimizuka, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, 54, 163–169.
- [14] a) T. Kasai, P. O. Larsen, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1980**, 39, 173–285; b) J. E. Lancaster, M. L. Shaw, *Phytochemistry* **1991**, 30, 2857–2859.
- [15] J. E. Lancaster, M. L. Shaw, *Phytochemistry* **1989**, 28, 455–460.
- [16] S. J. Ziegler, O. Sticher, *Planta Med.* **1989**, 55, 372–378.
- [17] H. Renneberg, *Phytochemistry* **1982**, 21, 2771.
- [18] J. W. Anderson in *The Biochemistry of Plants*, Vol. 5 (Hrsg.: E. E. Conn, P. K. Stumpf), Academic Press, New York, 1980, S. 203.
- [19] a) R. J. Parry, G. R. Sood, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4514–4515; b) R. J. Parry, F.-L. Li, *ibid.* **1991**, 113, 4704–4706.
- [20] B. Granroth, *Ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A2* **1970**, 154, 1–71.
- [21] a) In Knoblauch-Knollen von zwei Farmen im Staat New York wurden 0.08–0.25 mg **6** pro g Knoblauch gefunden. Die „normale“ Konzentration von **6** liegt bei 1–1.6 mg g⁻¹. Die Konzentrationen von **2** und den S -substituierten Glutamylcysteinen **e**, **f** und **g** (siehe Schema 2) in den in New York angebauten Knoblauch-Knollen lagen im Rahmen des „Normalen“. Wir danken Dr. L. D. Lawson für die Durchführung dieser Analyse [21b] (siehe auch [28b]); b) E. Block, S. Naganathan, D. Putman, S. H. Zhao, *J. Agric. Food Chem.* **1992**, im Druck; c) E. Block, D. Putman, S. H. Zhao, *ibid.* **1992**, im Druck.
- [22] a) H. Jansen, B. Müller, K. Knobloch, *Planta Med.* **1989**, 55, 434–439, 440–445; L. P. Nock, M. Mazelis, *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, 248, 27–33; b) H. Jansen, B. Müller, K. Knobloch, *ibid.* **1987**, 53, 559–562.
- [23] A. Rabinov, M. Wilchek, D. Mirelman, *FASEB J.* **1991**, 5, 1149.
- [24] M. Fujita, M. Endo, M. Sano, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, 54, 1077–1079.
- [25] F. P. Kupiecki, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1960**, 14, 1913–1918.

- [26] M. Mazelis, L. Crews, *Biochem. J.* **1968**, *108*, 725–730.
- [27] S. Schwimmer, *Arch. Biochem. Biophys.* **1969**, *130*, 312–320.
- [28] a) L. D. Lawson, D. K. Ransom, B. G. Hughes, *Thromb. Res.* **1992**, *65*, 141–156; b) Lancaster [28c] gibt außerdem zu bedenken, daß S-Methylcystein-S-oxid 6 grundsätzlich anders reguliert wird als Alliin 2; c) J. E. Lancaster, E. M. Dommissé, M. L. Shaw, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2123–2124.
- [29] a) J. Auger, C. Lecomte, E. Thibout, *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 1847–1854; b) J. Auger, F. X. Lalau-Keraly, C. Belinsky, *Chemosphere* **1990**, *21*, 837–843; c) J. Auger, E. Thibout, *C. R. Séances Acad. Sci. Ser. III* **1981**, *292*, 217–220; d) J. Auger, E. Thibout, *Can. J. Zool.* **1979**, *57*, 2223–2229.
- [30] a) C. J. Cavallito, J. H. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1950–1951; b) C. J. Cavallito, J. S. Buck, C. M. Suter, *ibid.* **1944**, *66*, 1952–1954; c) C. J. Cavallito, US-A 2554088, **22. Mai 1951**.
- [31] Nach der Chemical-Abstracts-Nomenklatur wird Alliin 1 als 2-Propenyl-sulfinothiosäure-S-2-propenylester bezeichnet, 12 als Methansulfinothiosäure-S-methylester und Alliin 2 als L-Alanin, 3-(2-propenylsulfinyl), (S)-. Der Gebrauch dieser Namen ist sehr mühsam. Wir verwenden hier die IUPAC-Nomenklatur. Verbindungen vom Typ RS(O)SR' werden nach Regel C-641 als Ester von Thiosulfinsäure RS(O)SH benannt. Demnach heißt Alliin 1 S-2-Propenyl- (oder S-Allyl)-2-propenthiosulfinat. (Da hier nur S-Ester vorkommen, wird auf das S verzichtet.) Diese Nomenklatur ist einem alternativen System vorzuziehen, welches die Verbindungen RS(O)SR' als Alk(enyl)-alk(enyl)-thiosulfinate bezeichnet, wobei die als erstes aufgeführte Gruppe (R) an den Sulfinyl-Schwefel und die als zweites aufgeführte Gruppe (R') an den Sulfenyl-Schwefel gebunden ist [121].
- [32] V. V. Nosyrev, S. V. Amosova, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 1412–1415 (*Engl. Transl.* 1218–1221).
- [33] L. V. Small, J. H. Bailey, C. J. Cavallito, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1710–1713.
- [34] C. J. Cavallito, L. V. D. Small, USA 2508745, **23. Mai 1950**.
- [35] a) M. H. Brodnitz, J. V. Pascale, L. Van Derslice, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 273–275. b) Wir vermuten, daß 1-Propenylpropyldisulfid nicht durch direkte Dehydratisierung aus 13 entsteht, sondern über das Zwischenprodukt 34 (Schema 11).
- [36] K. Saito, M. Horie, Y. Hoshino, N. Nose, E. Mochizuki, H. Nakazawa, M. Fujita, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1989**, *72*, 917–920.
- [37] a) Alkylcystein-S-oxide findet man auch in anderen Pflanzen [37b] wie Kohl [37c], Steckrüben [37d] und Phaseolus [37e]; Allinase war nicht in allen Fällen vorhanden [42]. Alliin 1 entsteht auch beim Schneiden des Amazonischen Knoblauch-Busches (*Adenocalymma alliaceum*) [37f]. In der Natur sind SS(O) und SSCH=CH-Verknüpfungen ungewöhnlich. Die erste Gruppe kommt nur als Teil von cyclischen Verbindungen vor [37g]; zu den Beispielen für die zweite Gruppe zählen die wirksamen Antitumormittel Esperamycin [37h] und Calicheamicin [37i] sowie Inhaltsstoffe der Pflanzen *Agathosma apiculata* [37j], *Azadirachta indica* [37k] und *Ferula assa-foetida* [37l]; b) R. Gmelin, M. N'Galamulume-Treves, G. Höfle, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 553–557; c) R. L. M. Synge, J. C. Wood, *Biochem. J.* **1956**, *64*, 252–259; d) C. J. Morris, J. F. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1605–1608; e) H. Rinderknecht, D. Thomas, S. Aslin, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1; f) M. G. Zoghbi, L. R. Ramos, J. G. S. Maia, M. L. Da Silva, A. I. R. Luz, *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 1009–1010; g) A. Kato, M. Numata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 203–206; h) Yanagawa, T. Kato, Y. Kitahara, *ibid.* **1973**, 1073–1075; S. J. Wratten, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2465–2467; G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2901–2904; F. Balza, G. Pattenden, A. J. Shuker, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6625–6628; h) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462–3464; i) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **1946**, *31*, 3466–3468; j) J. L. B. Smith, D. E. A. Rivett, *Trans. R. Soc. S. Afr.* **1946**, *31*, 111; *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 6752; k) A. M. Mubarak, C. P. Kulatilake, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3351–3352; M. F. Balandrin, S. M. Lee, J. A. Klocke, *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 1048–1054; l) T. Kajimoto, K. Yaburo, T. Nohara, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1761–1763.
- [38] M. Fujiwara, M. Yoshimura, S. Tsuno, *J. Biochem. (Tokyo)* **1955**, *42*, 591.
- [39] A. R. Saghir, L. K. Mann, R. A. Bernhard, J. V. Jacobsen, *Proc. Am. Hort. Sci.* **1964**, *84*, 386–398.
- [40] a) W. D. Niegisch, W. H. Stahl, *Food Res.* **1956**, *21*, 657–665; b) Kohmann identifizierte als erster Propanal in den flüchtigen Verbindungen der Zwiebel: E. F. Kohmann, *Science (Washington, D.C.)* **1947**, *106*, 625–627.
- [41] a) J. F. Carson, R. E. Lundin, T. M. Lukes, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1634–1635; b) J. F. Carson, L. E. Boggs, *ibid.* **1966**, *31*, 2862–2864.
- [42] R. Kuttan, N. G. Nair, A. N. Radhakrishnan, T. F. Spande, H. J. Yeh, B. Witkop, *Biochemistry* **1974**, *13*, 4394–4400.
- [43] C.-G. Spärr, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 641–650.
- [44] E. J. Matikkala, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2891–2893.
- [45] J. E. Lancaster, K. E. Kelly, *J. Sci. Food Agric.* **1983**, *34*, 1229–1235.
- [46] a) E. Däbritz, A. I. Virtanen, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 781–788; b) E. Däbritz, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 837–838.
- [47] a) W. F. Wilkens, *Ph. D. Thesis*, Cornell University, Ithaca, NY, **1961**; b) W. F. Wilkens, *Cornell Agricultural Experimental Station Memoir*, Ithaca, NY, **Jan. 1964**, 385.
- [48] a) W. A. Sheppard, J. Diekmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1891–1892; b) J. F. King, R. Rathore in *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters, and their Derivatives* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rapoport), Wiley, New York, **1991**, S. 697–766; c) B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 1–26; B. G. Lenz, B. Zwanenburg in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Teil 2, Vol. E11, Thieme, Stuttgart, **1985**, 911; B. Zwanenburg in *Reviews on Heteroatom Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: S. Oae), Myo, Tokyo, **1988**, S. 218–234; d) L. Thijs, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 631–636.
- [49] E. Block in *Organic Sulfur Chemistry* (Hrsg.: R. Kh. Freidlina, A. E. Skorova), Pergamon Press, Oxford, **1981**, S. 15–34.
- [50] M. H. Brodnitz, J. V. Pascale, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 269–272.
- [51] J. L. Kice, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 65–181.
- [52] T. L. Moore, D. E. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1964**, *31*, 3587–3592.
- [53] a) R. W. Murray, R. D. Smetana, E. Block, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 299–302; b) R. W. Murray, S. L. Jindal, *Photochem. Photobiol.* **1972**, *16*, 147–151; c) R. W. Murray, S. L. Jindal, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3516–3520.
- [54] a) E. Block, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 642–644; b) E. Block, *ibid.* **1972**, *94*, 644–645; c) E. Block, S. W. Weidman, *ibid.* **1973**, *95*, 5046–5048; d) E. Block, J. O'Connor, *ibid.* **1973**, *95*, 5048–5051; e) E. Block, J. O'Connor, *ibid.* **1974**, *96*, 3921–3929; f) E. Block, J. O'Connor, *ibid.* **1974**, *96*, 3929–3944.
- [55] R. E. Penn, E. Block, L. K. Revelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3622–3624.
- [56] Die wachsende Bindungslänge in der Reihe ArSSAr, ArSO₂SAr, ArS(O)SAr (2.03 Å, 2.09 Å, 2.108 Å) entspricht der schwächer werdenden S-S-Bindung: C. T. Kiers, A. Vos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 166–170.
- [57] J. B. F. N. Engberts, G. Zuidema, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 1202.
- [58] E. Block, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 734–736.
- [59] a) E. Block, E. R. Corey, R. E. Penn, T. L. Renken, P. F. Sherwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5715–5717; b) E. Block, E. R. Corey, R. E. Penn, T. L. Renken, P. F. Sherwin, H. Bock, T. Hirabayashi, S. Mohmand, B. Solouki, *ibid.* **1982**, *104*, 3119–3130.
- [60] F. A. Davis, R. L. Billmers, L. A. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1033–1040.
- [61] G. Winnewisser, M. Winnewisser, W. Gordy, *J. Chem. Phys.* **1968**, *51*, 3465.
- [62] F. Turecek, L. Brabec, T. Vondrák, V. Hanus, J. Hájíček, Z. Havlas, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 2140–2158; F. Turecek, D. E. Drinkwater, F. W. McLafferty, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7696–7701.
- [63] S. Besnainou, J. L. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7444–7448.
- [64] N. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7172–7173.
- [65] J. L. Kice, L. Weclas-Henderson, A. Kewan, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4198–4203.
- [66] E. Block, R. E. Penn, R. J. Olsen, P. F. Sherwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1264–1265.
- [67] D. E. Powers, C. A. Arrington, W. C. Harris, E. Block, V. F. Kalasinsky, *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 1890–1892.
- [68] Y. Vallee, J.-L. Ripoll, C. Lafon, G. Pfister-Guillouzo, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 290–291.
- [69] E. Suzuki, R. Ishiguro, F. Watari, *J. Mol. Struct.* **1990**, *238*, 71–77.
- [70] E. Block, A. Wall, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1425–1428.
- [71] a) H. Kallio, L. Salorinne, *J. Agric. Food Chem.* **1989**, *38*, 1560–1564; b) H. Kallio, M. Leino, L. Salorinne, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 174–177.
- [72] E. Block, R. E. Penn, L. K. Revelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2200–2201.
- [73] E. Block, A. Wall, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 809–818.
- [74] E. Block, M. Aslam, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4203–4206.
- [75] C. R. Johnson, J. E. Keiser, J. C. Sharp, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 860–864.
- [76] G. A. Krafft, P. T. Meinke, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1947–1950.
- [77] a) E. Block, A. Wall, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1783–1784; b) E. Block, A. A. Bazzi, L. K. Revelle, R. E. Penn, C. Saha, unveröffentlicht.
- [78] W. Walter, K. Wohlers, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *752*, 115–135.
- [79] a) Y. Makisumi, S. Takada, Y. Matsukara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 850; b) G. A. Koppel, S. Kukolja, *ibid.* **1975**, 57–58; c) R. Bell, P. D. Cottam, J. Davies, D. N. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2106–2115; d) R. Bell, P. D. Cottam, J. Davies, D. N. Jones, N. A. Me-anwell, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4379–4382; e) A. Heckel, W. Pfeiderer, *ibid.* **1983**, *24*, 5047–5050.
- [80] F. Turecek, F. W. McLafferty, B. J. Smith, L. Radom, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1990**, *101*, 283–300.
- [81] a) S. Tahara, H. Okamura, Y. Miura, J. Mizutani, *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 2017–2020; b) S. Tahara, J. Mizutani, *ibid.* **1979**, *43*, 2021–2028.
- [82] E. Block, R. E. Penn, A. A. Bazzi, D. Cremer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 29–32.
- [83] R. Hoffman, R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 943–946.
- [84] H. Kameoka, Y. Demizu, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 397–1398.

- [85] A. M. Hamid, S. Trippett, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1612–1615.
- [86] D. Barnard, E. R. Cole, *Anal. Chim. Acta* **1959**, 20, 540–547.
- [87] L. Field, R. B. Barbee, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 36–41.
- [88] a) E. Block, A. A. Bazzi, L. K. Revelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2490–2492. b) Kürzlich wurde die 1,3-Dipolare Addition eines Sulfoxins beschrieben: G. Mloston, R. Huisgen, K. Polborn, *Abstr. 15th Int. Symp. Org. Chem. Sulfur* (Caen, Frankreich) **1992**, 157.
- [89] E. Block, A. Yench, M. Aslam, V. Eswarakrishnan, J. Luo, A. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4748–4753.
- [90] a) E. Block, A. A. Bazzi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 110, 4569–4572; b) siehe auch: F. Freeman, M. C. Keindl, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2026–2031.
- [91] E. Block, A. Schwan, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3492–3499.
- [92] a) E. M. Calvey, J. M. Betz, J. E. Matusik, K. D. White, E. Block, S. Naganathan, im Druck; b) N. K. Sinha, D. E. Guyer, D. A. Gage, C. T. Lira, *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 368–372.
- [93] J. F. Carson, F. F. Wong, *J. Agric. Food Chem.* **1961**, 9, 140–143.
- [94] Verwandtes Beispiel einer Wasserdampf-Destillation unter vermindertem Druck siehe: N. S. A. Edwards, R. D. Gillard, P. W. Groundwater, *Chem. Ind. (London)* **1991**, 763.
- [95] J. L.-P. Wu, C.-M. Wu, *J. Chromatogr.* **1981**, 214, 234–236.
- [96] H. Miething, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **1985**, 125, 2049–2050; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 187, 210.
- [97] a) C. H. Wijaya, H. Nishimura, T. Tanaka, J. Mizutani, *J. Food Sci.* **1991**, 56, 72–75; b) H. Nishimura, C. H. Wijaya, J. Mizutani, *J. Agric. Food Chem.* **1988**, 36, 563–566; c) H. Nishimura, K. Fujiwara, J. Mizutani, Y. Obata, *ibid.* **1971**, 19, 992–994.
- [98] a) V. V. Talyzin, V. Y. Anisimova, O. I. Yakovleva, R. V. Golovnya, T. A. Misharina, S. V. Vitt, *Zh. Anal. Khim. (USSR)* **1988**, 43, 911–916 (Engl. Transl. 718–722); b) T.-H. Yu, C.-M. Wu, Y.-C. Liou, *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 725–730; c) G. Vernin, J. Metzger, D. Fraisse, C. Scharff, *Planta Med.* **1986**, 96–101; d) L. Schreyen, P. Dirinck, F. Van Wassenhove, N. Schamp, *J. Agric. Food Chem.* **1976**, 24, 336–341.
- [99] R. A. Bernhard, *Phytochemistry* **1977**, 9, 2019–2027.
- [100] G. G. Freeman, R. J. Whenham, *J. Sci. Food Agric.* **1975**, 26, 1869–1886.
- [101] H. Iida, S. Hashimoto, M. Miyazawa, H. Kameoka, *J. Food Sci.* **1983**, 48, 660–661.
- [102] I. A. Mackenzie, D. A. Ferns, *Phytochemistry* **1977**, 16, 763–764.
- [103] I. Sakai, *US-A 4933201*, **12. Juni 1990**.
- [104] B. H. Müller, *Dissertation*, Universität Erlangen-Nürnberg, **1991**.
- [105] a) M. Mikolajczyk, J. Drabowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2510–2515. b) Man beachte, daß tBuSOH in Gegenwart chiraler Amine chirales tBuS(O)SRu ergibt: J. Drabowicz, P. Lyzwa, M. Mikolajczyk, *Phosphorus Sulfur* **1983**, 16, 267–270.
- [106] a) R. Apitz-Castro, S. Cabrera, M. R. Cruz, E. Ledezma, M. K. Jain, *Thromb. Res.* **1983**, 32, 155–169; b) R. Apitz-Castro, E. Ledezma, J. Escalante, F. M. Pinate, J. Moreno-Rea, G. Carrillo, O. Leal, M. K. Jain, *ibid.* **1986**, 42, 303–311.
- [107] a) E. Block, S. Ahmad, M. K. Jain, R. W. Crecely, R. Apitz-Castro, M. R. Cruz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8295–8296; b) E. Block, S. Ahmad, J. Catalfamo, M. K. Jain, R. Apitz-Castro, *ibid.* **1986**, 108, 7045–7055; c) E. Block, S. Ahmad, *US-A 4643994*, **17. Febr. 1987**; d) E. Block in *Folk Medicine: The Art and the Science* (Hrsg.: R. P. Steiner), American Chemical Society, Washington, D.C., **1986**, S. 125–137.
- [108] a) A. J. Mura, Jr., D. A. Bennett, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4433–4436; b) E. Vilsmaier, J. Schutz, S. Zimmerer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2231–2242.
- [109] E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 366–367.
- [110] E. Block, S. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6731–6732.
- [111] H. Kwart, J. L. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1575–1583.
- [112] C. J. Burrows, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6983–6984.
- [113] J. R. Hwu, D. A. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4965–4968; J. R. Hwu, D. A. Anderson, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1* **1991**, 3199–3206.
- [114] J. B. Lambert, D. S. Bailey, C. Mixan, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 377–382.
- [115] A. Mukherjee, E. M. Schulman, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3120–3126.
- [116] a) B. Iberl, G. Winkler, K. Knobloch, *Planta Med.* **1990**, 56, 202–211. b) Mit 2-Propanol als Lösungsmittel werden Ausbeuten bis zu 45 % angegeben: B. Iberl, G. Winkler, B. Müller, K. Knobloch, *ibid.* **1990**, 56, 320.
- [117] a) H. Bock, S. Mohmand, T. Hirabayashi, A. Semkow, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1339–1348; b) E. Vedejs, T. H. Eberlein, D. L. Varie, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1445–1447; c) P. Beslin, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1753–1754.
- [118] E. Block, R. Iyer, S. Grisoni, C. Saha, S. Belman, F. P. Lossing, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7813–7827.
- [119] a) Lawson stellt fest, daß Verbindung **1** aus in Wasser homogenisiertem Knoblauch nach 24 h bei Raumtemperatur zu etwa 9 % zersetzt ist, wobei **4c** und **4b** im Molverhältnis 2:1 entstehen [119b]. Des weiteren bestimmt er als Halbwertszeiten von **1** bei Raumtemperatur in 1 mM Zitronensäure (pH 3) 10 Tage, in Wasser 4 Tage, in MeOH oder CHCl₃ 2 Tage, in Ether 3 h, in Hexan 2 h und ohne Lösungsmittel 16 h [119b]. Brodnitz berichtet dagegen, daß sich unverdünntes **1** in 20 h bei 20 °C fast vollständig zu **4c** und **4b** im Molverhältnis 0.14:1 zersetzt [35a]. b) L. D. Lawson in *Human Medicinal Agents from Plants* (Hrsg.: A. D. Kinghorn, M. Balandarin), American Chemical Society, Washington, DC, USA, im Druck; c) E. J. Corey, T. A. Engler, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 149–152. d) Neueste Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß bis zu 10 % an **79** in der Tat aus der Zersetzung von **1** stammen (L. D. Lawson, persönliche Mitteilung).
- [120] M. A. Belous, I. Y. Postovskii, *Zh. Obshch. Khim.* **1950**, 20, 1701–1710; *Chem. Abstr.* **1951**, 45, 2391.
- [121] a) L. D. Lawson, B. G. Hughes, vorgetragen beim International Joint Symposium, Bonn, **Juli 1990**; b) L. D. Lawson, S. G. Wood, B. G. Hughes, *Planta Med.* **1991**, 57, 263–270.
- [122] a) L. D. Lawson, B. G. Hughes, *Planta Med.* **1992**, 58, 345–350; b) B. G. Hughes, L. D. Lawson, *Phytother. Res.* **1991**, 5, 154–158.
- [123] A. Sendl, H. Wagner, *Planta Med.* **1991**, 57, 361–362.
- [124] R. E. Hermes, *US-A 4917921*, **17. April 1990**.
- [125] a) W. Dorsch, E. Schneider, T. Bayer, W. Breu, H. Wagner, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **1990**, 92, 39–42; b) H. Wagner, W. Dorsch, T. Bayer, W. Breu, F. Willer, *Prostaglandins, Leukotrienes Essential Fatty Acids* **1990**, 39, 59–62; c) T. Bayer, H. Wagner, V. Wray, W. Dorsch, *Lancet* **1988**, 906; d) W. Dorsch, H. Wagner, T. Bayer, B. Fessler, G. Hein, J. Ring, P. Scheftner, W. Sieber, T. Strasser, E. Weiss, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 4479–4485; e) W. Dorsch, B. Adelman-Grill, T. Bayer, M. Ettl, G. Hein, H. Jaggy, J. Ring, P. Scheftner, H. Wagner, *Allergologie* **1987**, 10, 316–324; f) W. Dorsch, M. Ettl, G. Hein, P. Scheftner, J. Weber, T. Bayer, H. Wagner, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **1987**, 82, 535–536; g) W. Dorsch, H. Wagner, T. Bayer, *Allergologie* **1989**, 12, 388–396; h) W. Dorsch in *Late Phase Allergic Reactions* (Hrsg.: W. Dorsch), CRC Press, Boca Raton, **1990**, Kap. 32, S. 325–332.
- [126] H. Nishimura, A. Mizuguchi, J. Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3201–3202.
- [127] P. Vermeer, J. Meijer, C. Eylander, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, 51, 25–27.
- [128] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Okamoto, K. Kabeta, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772–3781.
- [129] C. E. Fuller, D. G. Walker, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4066–4067.
- [130] F. Freeman, C. S. Lee, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26, 813–816.
- [131] J. E. Baldwin, G. Höfle, S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2810–2812.
- [132] M. Tada, Y. Hiroe, S. Kiyohara, S. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 2383–2385.
- [133] Y. H. Kim, T. Takata, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 26, 2305–2308.
- [134] J. A. Ross, R. P. Seiders, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4325–4327.
- [135] a) E. Block, S. Naganathan, T. Bayer, unveröffentlicht; b) E. Block, S. Naganathan, T. Bayer, unveröffentlicht; c) E. Block, D. Putman, H. Gulati, S.-H. Zhao, J. Catalfamo, unveröffentlicht; d) E. Block, S.-H. Zhao, *J. Org. Chem.* **1992**, im Druck.
- [136] T. Bayer, *Dissertation*, Universität München, **1988**.
- [137] T. Bayer, H. Wagner, E. Block, S. Grisoni, S. H. Zhao, A. Neszmelyi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3085–3086.
- [138] A. Ishii, J. Nakayama, M. Ding, N. Kotaka, M. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2421.
- [139] P. Vittorelli, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1293–1309.
- [140] M. G. Matturro, R. P. Reynolds, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4981–4984, zit. Lit.
- [141] a) M.-C. Kuo, M. Chien, C.-T. Ho, *J. Agric. Food Chem.* **1990**, 38, 1378–1381; b) M.-C. Kuo, C. T. Ho, *ibid.* **1992**, 40, 111–117.
- [142] R. Huisgen, E. Langhals, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5369–5372.
- [143] a) W. C. Lumma, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2820–2821; b) J. R. Hwu, J. A. Robl, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 704.
- [144] E. Block, T. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4584–4585.
- [145] B. Zwanenburg, A. Wagenaar, L. Thijs, J. Strating, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 73–75.
- [146] F. Freeman, C. N. Angeletakis, W. J. Pietro, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1161–1165.
- [147] P. L. Folkins, D. N. Harpp, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8998–9000.
- [148] a) F. Freeman, C. N. Angeletakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6232–6235; **1982**, 104, 5766–5774; **1983**, 105, 4039–4044; b) F. Freeman, C. Lee, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1263–1266; c) F. Freeman, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 117.
- [149] a) S. Kawakishi, Y. Morimitsu, *Lancet* **1988**, 330; b) Y. Morimitsu, S. Kawakishi, *Phytochemistry* **1990**, 29, 3435–3439; c) Y. Morimitsu, S. Kawakishi, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 889–890; d) Y. Morimitsu, Y. Morioka, S. Kawakishi, *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 368–372.
- [150] T. Bayer, W. Breu, O. Seligmann, V. Wray, H. Wagner, *Phytochemistry* **1989**, 28, 2373–2377.
- [151] M. Yagami, S. Kawakishi, M. Namiki, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2533–2538.
- [152] E. Block, M. Aslam, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2259–2262.
- [153] J. W. Chen, C.-M. Wu, vorgetragen beim 9th Int. Congr. of Essential Oils, Singapore, **1983**.
- [154] H. Naimie, Z. Samek, L. Doleis, Z. ReHacek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 1166–1177.
- [155] a) P. Dubs, R. Stüssi, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2351–2359; b) verwandte Synthesen siehe: P. Dubs, M. Joho, *ibid.* **1978**, 61, 2809–2812.
- [156] J. Meijer, P. Vermeer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 242.

- [157] E. Block, L. K. Revelle, A. A. Bazzi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1277–1280.
- [158] a) G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4373–4378; b) G. J. Karabatsos, N. Hsi, *Tetrahedron* **1967**, 23, 1079; c) G. J. Karabatsos, K. L. Krumel, *ibid.* **1967**, 23, 1097; d) G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *ibid.* **1968**, 24, 3347; e) G. J. Karabatsos, C. E. Osborne, *ibid.* **1968**, 24, 3361.
- [159] R. R. Fraser, T. Durst, M. R. McClory, R. Viau, Y. Y. Wigfield, *Int. J. Sulfur Chem. Part A* **1971**, 1, 133–142.
- [160] E. Vedejs, D. A. Perry, R. G. Wilde, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2985–2989.
- [161] W. G. Klemperer, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 258–271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 246–254.
- [162] T. Takata, Y. H. Kim, S. Oae, K. T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4303–4306.
- [163] D. F. Ewing, K. A. Holbrook, R. A. Scott, *Org. Magn. Reson.* **1975**, 7, 554–556.
- [164] a) E. Block, A. A. Bazzi, J. B. Lambert, S. M. Wharry, K. K. Andersen, D. C. Dittmer, B. H. Patwardhan, D. J. H. Smith, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4807–4810; b) J. B. Lambert, S. M. Wharry, E. Block, A. A. Bazzi, *ibid.* **1983**, 48, 3928–3985.
- [165] a) T. A. Powers, S. A. Evans, K. Pandiarajan, J. C. N. Benny, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5589–5594; b) T. A. Powers, L. G. Pedersen, S. A. Evans, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, 58, 499–504.
- [166] E. Block, S. Naganathan, *Heteroat. Chem.*, im Druck.
- [167] M. Barfield, E. W. Della, P. E. Pigou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5051–5054.
- [168] F. Challenger, D. Greenwood, *Biochem. J.* **1949**, 44, 87–91.
- [169] S. Belman, G. Barany, persönliche Mitteilung.
- [170] a) Beim 20minütigen Kochen von zerkleinertem Knoblauch in Wasser entstehen im geschlossenen Gefäß aus **1** die Verbindungen **4b** und **4c**, während im offenen Gefäß 7% der Thiosulfinate erhalten bleiben und die Verbindungen **4b** und **4c** weitgehend verdampft sind [119b]. Werden dagegen ganze Knoblauchzehen unter ähnlichen Bedingungen gekocht, können als Schwefelverbindungen nur Cysteinsulfide und γ -Glutamylcysteine (siehe Schema 2) nachgewiesen werden [119b]. Werden zerkleinerte Knoblauchzehen 1 min in heißem Sojaöl unter Rühren gebraten, enthält das Öl anschließend noch 16% der Verbindungen **4b** und **4c**, aber kein **1** [119b]; b) L. D. Lawson, Z.-Y. J. Wang, B. G. Hughes, *Planta Med.* **1991**, 57, 363–370.
- [171] E. Block, S.-H. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5003–5006.
- [172] R. D. Baechler, J. P. Hummel, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4442–4444.
- [173] E. Block, S.-H. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4999–5002.
- [174] H. Boelens, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1972**, 91, 141–145.
- [175] a) M. M. Campbell, D. M. Evgenios, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2866; b) F. C. V. Larsson, L. Brandsma, S.-O. Lawesson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 258.
- [176] M. Boelens, P. J. de Valois, H. J. Wobben, A. van der Gen, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, 19, 984–991.
- [177] a) Dies soll ein Rabelaischer Vers aus der Medizinischen Fakultät von Salerno sein, der von Harrington übersetzt wurde. b) Simon, *Med. Klin. (Munich)* **1932**, 3, 86–87.
- [178] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys. Ser. 3* **1858**, 52, 404–418.
- [179] A. I. Virtanen, E. J. Matikola, *Acta Chem. Scand.* **1959**, 13, 1898–1900.
- [180] N. Didry, M. Pinkas, L. Dubreuil, *Pharmazie* **1987**, 42, 687–688.
- [181] F. Barone, M. Tansey, *Mycologia* **1977**, 69, 713–824.
- [182] L. E. Davis, J.-K. Shen, Y. Cai, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 651–653.
- [183] M. A. Ghannoum, *J. Gen. Microbiol.* **1988**, 134, 2917–2924.
- [184] a) V.-N. Tariq, A. C. Magee, *Mycol. Res.* **1990**, 94, 617–620; b) R. D. Durbin, T. F. Uchytel, *Phytopathol. Mediterr.* **1971**, 10, 227–230.
- [185] Y. Cai in *Cardiol. Practice* **1991**, June Suppl., S. 11.
- [186] A. S. Weisberger, J. Pensky, *Science (Washington, D.C.)* **1957**, 126, 1112–1115.
- [187] a) B. H. S. Lau, P. P. Tadi, J. M. Tosk, *Nutr. Res. (N.Y.)* **1990**, 10, 937–948; b) J. G. Dausch, D. W. Nixon, *Prev. Med.* **1990**, 19, 346–361.
- [188] a) W. C. You, W. J. Blot, Y. S. Chang, A. Ershow, Z. T. Yang, Q. An, B. E. Henderson, J. F. Fraumeni, Jr., T. G. Wang, *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, 81, 162–164; b) W. J. Blot in *Accomplishments in Cancer Research 1987* (Hrsg.: J. G. Fortner, J. E. Rhoads), J. B. Lippincott, Philadelphia, **1987**, S. 231–239; c) E. Buiatti, W. Blot et al., *Int. J. Cancer* **1989**, 44, 611–616.
- [189] a) M. Xing, W. Mei-ling, X. Hai-xiu, P. Xi-pu, G. Chun-yi, H. Na, F. Mei-yun, *Yingyang Xuebao (Acta Nutr. Sin.)* **1982**, 4, 53–58; b) C. S. Yang, *Cancer Res.* **1991**, 51, 1509–1514.
- [190] a) S. Belman, J. Solomon, A. Segal, E. Block, G. Barany, *J. Biochem. Toxicol.* **1989**, 4, 151–160; b) J. P. Perchellet, E. M. Perchellet, S. Belman, *Nutr. Cancer* **1990**, 14, 183–193.
- [191] a) M. Wargovich, *Carcinogenesis (London)* **1987**, 8, 487–489; b) M. Wargovich, J. C. Woods, L. V. Eng, L. C. Stephens, K. Gray, *Cancer Res.* **1988**, 48, 6872–6875; c) M. A. Hayes, M. T. Goldbert, T. H. Rushmore, *Carcinogenesis* **1987**, 8, 1155–1157; d) J. F. Brady, H. Ishizaki, D. Li, C. S. Yang, *Cancer Res.* **1988**, 48, 5937–5940; e) H. Sumiyoshi, M. Wargovich, *ibid.* **1990**, 50, 5084–5087.
- [192] V. L. Spornins, G. Barany, L. W. Wattenberg, *Carcinogenesis* **1988**, 9, 131–134.
- [193] L. W. Wattenberg, *Proc. Nutr. Soc.* **1990**, 49, 173–183.
- [194] a) V. A. Gudi, S. V. Singh, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, 42, 1261–1265; A. K. Maurya, S. V. Singh, *Cancer Lett.* **1991**, 57, 121–129; b) H. J. Prochaska, A. B. Santamaria, P. Talalay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 2394–2398; c) P. P. Tadi, *Nutr. Cancer* **1991**, 15, 87–95.
- [195] S. Belman, A. Sellakumar, M. C. Bosland, K. Savarese, R. D. Estensen, *Nutr. Cancer* **1990**, 14, 141–148.
- [196] a) A. Bordia, H. C. Bansal, *Lancet* **1973**, 2, 1491–1492; A. Bordia, *Am. J. Clin. Nutr.* **1981**, 34, 2100–2103; b) *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **1989**, 129 (Suppl. 15), 16–17; *Cardiol. Practice* **1989**, 7 (Suppl. 10), 14; c) K. T. Augusti, P. T. Mathew, *Experientia* **1974**, 30, 468–470; d) M. F. Kerekes, T. Feszt, *Artery* **1975**, 1, 325–326; e) R. C. Jain, *Am. J. Clin. Nutr.* **1977**, 30, 1380–1381; f) Zweites internationales Knoblauch-Symposium in *Die Medizinische Welt* **1991**, Suppl. 7a, S. 1–50; *Cardiol. Practice* **1991**, June Suppl., S. 2–19; *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **1991**, 131, Suppl. 24, S. 1–24.
- [197] a) M. Focke, A. Feld, H. K. Lichtenthaler, *FEBS-Lett.* **1990** (14), 106–108; b) R. V. O. Kumar, A. Banerji, C. K. R. Kurup, T. Ramasarma, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1078, 219–225.
- [198] a) P. R. Mayeux, K. C. Agrawal, J.-S. H. Tou, B. T. King, H. L. Lipperton, A. L. Hyman, P. J. Kadowitz, D. B. McNamara, *Agents Actions* **1988**, 25, 182–190; b) A. Bordia, *Atherosclerosis (Shannon, Irel.)* **1978**, 30, 355–360; c) D. J. Boullin, *Lancet* **1981**, 776–777; d) A. N. Makheja, J. Y. Vanderhoek, R. W. Bryant, J. M. Bailey, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **1980**, 6, 309–312; e) J. Y. Vanderhoek, A. N. Makheja, J. M. Bailey, *Biochem. Pharmacol.* **1980**, 29, 3169–3173; f) H. Weisenberger, H. Grube, E. Koenig, H. Pelzer, *FEBS-Lett.* **1972** (26), 105–108; g) M. Ali, M. Thomson, M. A. Alnaqeeb, J. M. Al-Hassan, S. H. Khater, S. A. Gomes, *Prostaglandin Leukotriene Essential Fatty Acids* **1990**, 41, 95–99.
- [199] a) E. D. Wills, *Biochem. J.* **1956**, 63, 514–520; b) J. D. Gaffen, I. A. Tavares, A. Bennett, *J. Pharm. Pharmacol.* **1984**, 36, 272–274.
- [200] K. Scharfenberg, R. Wagner, K. G. Wagner, *Cancer Lett.* **1990**, 53, 103–108.
- [201] a) A. Sendl, G. Elbl, B. Steinke, K. Redl, W. Breu, H. Wagner, *Planta Med.* **1992**, 58, 1–7; b) H. Wagner, M. Wierer, B. Fessler, *ibid.* **1987**, 53, 305–306.
- [202] a) R. Apitz-Castro, E. Ledezma, J. Escalante, F. M. Pinate, J. Moreno-Rea, G. Carrillo, O. Leal, M. K. Jain, *Drug Res.* **1988**, 38, 901–904; b) F. Rendu, M. K. Jain, D. Daveloose, J. C. Debouzy, R. Apitz-Castro, N. Bourdeau, S. Levy-Toledano, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 1321–1328; c) J. C. Debouzy, D. Daveloose, J. M. Neumann, J. Viret, M. Herve, R. Apitz-Castro, *Eur. Biophys. J.* **1989**, 17, 211–216; d) R. Apitz-Castro, M. K. Jain, F. Bartoli, E. Ledezma, M.-C. Ruiz, R. Salas, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1094, 269–280.
- [203] a) M. P. Jamaluddin, L. K. Krishnan, A. Thomas, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 153, 479–486; b) G. F. Sud'ina, A. V. Tatarintsev, A. A. Koshkin, S. V. Zaitsev, N. A. Fedorov, S. D. Varfolomeev, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1091, 257–260.
- [204] a) S. Yoshida, S. Kasuga, N. Hayashi, T. Ushiroguchi, H. Matsuura, S. Nakagawa, *Appl. Environ. Microbiol.* **1987**, 53, 615–617; b) U. P. Singh, V. N. Pandey, K. G. Wagner, K. P. Singh, *Can. J. Bot.* **1990**, 68, 1354–1356; c) G. Sanblas, F. Sanblas, F. Gil, L. Marino, R. Apitz-Castro, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 1641–1644.
- [205] Y. Gargouri, H. Moreau, M. K. Jain, G. H. de Haas, R. Verger, *Biochem. Biophys. Acta* **1989**, 1006, 137–139.
- [206] a) S. A. Barrie, J. V. Wright, J. E. Pizzorno, *J. Orthomol. Med.* **1987**, 2, 15–21. b) Lawson nimmt an, daß das von Bordia et al. in umfangreichen klinischen Tests zur Verringerung des Lipidgehalts im Blut [196a] verwendete Knoblauchöl ebenfalls reich an **9**, **74** und **75** war [119b].
- [207] M. L. Allen, M. H. Mellow, M. G. Robinson, W. C. Orr, *Am. J. Gastroenterol.* **1990**, 85, 377–380.
- [208] E. Block, P. F. Purcell, S. R. Yolen, *Am. J. Gastroenterol.* **1992**, 87, 679.
- [209] K. Wallenfels, W. Ertel, A. Hockendorf, J. Rieser, K. H. Uberschar, *Naturwissenschaften* **1975**, 65, 459–467.
- [210] a) I. Laakso, T. Seppanen-Laakso, R. Hiltunen, B. Mueller, H. Jansen, K. Knobloch, *Planta Med.* **1989**, 55, 257–261; b) T. Minami, T. Boku, K. Inada, M. Morita, Y. Okazaki, *J. Food Sci.* **1989**, 54, 763–765; c) T. G. Hartman, J. Lech, R. T. Rosen, *Abstracts, Society of Mass Spectrometrists, Mai 1991*, Nashville, TN.
- [211] a) Eine Patientin, die Nachbildungen antiker Porzellanpuppen herstellte, beklagte sich über schwarze Flecken, die nach dem Brennen überall dort auf den Puppenköpfen erschienen, wo sie sie beim Bemalen berührt hatte, so daß diese Köpfe verworfen werden mußten [211 b]. Man fand, daß der verwendete Ton stark eisenhaltig war, daß die Flecken aus Eisensulfid bestanden, daß die Puppenmacherin ziemlich viel Knoblauch aß und daß sie bei der Arbeit stark schwitzte. Eine Analyse ergab, daß der Schweiß Diallyldisulfid, Allylmethyldisulfid und Dimethyldisulfid enthielt. Somit war das Geheimnis gelüftet, und es konnten einfache Lösungen vorgeschlagen werden wie der Gebrauch von Gummihandschuhen oder ein Verzicht auf Knoblauch; b) C. M. Harris, R. H. Waring, S. C. Mitchell, G. L. Hendry, *Lancet* **1986**, 492–493.
- [212] M. A. Blankenhorn, C. E. Richards, *J. Am. Med. Assoc.* **1936**, 107, 409–410.

- [213] a) P. Noether, *Munch. Med. Wochenschr.* **1925**, 72, 1641–1642; b) L. Lawson, persönliche Mitteilung (1992).
- [214] J. A. Mennella, G. K. Beauchamp, *Pediatrics* **1991**, 88, 737–744.
- [215] a) J. W. Burks, *Ann. Allergy* **1954**, 12, 592–596; b) C. Papageorgiou, J. P. Corbet, F. Menezes-Brandao, M. Pecegueiro, C. Benezra, *Arch. Dermatol. Res.* **1983**, 275, 229–234; c) A. E. Falleroni, C. R. Zeiss, D. Levitz, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1981**, 68, 156–160.
- [216] a) B. Kaplan, M. Schewach-Millet, S. Yorav, *Int. J. Dermatol.* **1990**, 29, 75–76; b) T. Y. Lee, T. H. Lam, *Contact Dermatitis* **1991**, 24, 193–196; c) G. Lembo, N. Balato, C. Patruno, L. Auricchio, F. Ayala, *ibid.* **1991**, 25, 330–331.
- [217] K. D. Rose, P. D. Croissant, C. F. Parliament, M. B. Levin, *Neurosurgery* **1990**, 29, 880–882.
- [218] a) S. V. Amonkar, A. Banerji, *Science (Washington, D.C.)* **1971**, 174, 1343–1344; b) S. V. Amonkar, E. L. Reeves, *J. Econ. Entomol.* **1970**, 63, 1172–1175.
- [219] G. Catar, *Bratisl. Lek. Listy* **1954**, 34, 1004–1010; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 2002.

WUT ZUR LÜ KE



**Hat schon wieder ein anderer die Angewandte?
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos auf dem
neuesten Stand mit einem persönlichen
Abonnement!**

Anruf oder Fax genügt

VCH

Tel. (06201) 6022 16, Fax (06201) 6023 28
Postfach 101161, D-6940 Weinheim