

R_F-Werte nach ¹¹⁾ im System BPEW 3:1:1:1

4-Methylthiobutylglucosinolat (Kaliumsalz)	0,48
4-Methylthiobutylglucosinolat (Tetramethylammoniumsalz)	0,49
O-Tetraacetyl-4-methylthiobutylglucosinolat (Kaliumsalz)	0,69

R_{Ph}-Werte nach ¹²⁾ im System CW

4-Methylthiobutylthioharnstoff	0,98
N ¹ -Methylthiobutyl-N ² -Benzylthioharnstoff	1,30

Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Scheibe, Institut für Pflanzenanbau und Pflanzenzüchtung Göttingen, für die großzügige Überlassung von *Eruca sativa* Samen; Herrn Prof. Dr. A. Kjaer, Department of organic chemistry, Kopenhagen, für synth. Vergleichssubstanzen.

¹¹⁾ H. Wagner, L. Hörhammer und H. Nufer, *Arzneimittel-Forsch.* 15, 453 (1965).

¹²⁾ A. Kjaer und K. Rubinstein, *Acta chem. scand.* 7, 528 (1953).

Anschrift: Doz. Dr. R. Gmelin, Berlin, Schweinfurth-Str.

[Ph 767]

W. Hänsel und R. Haller

Zur Struktur von Kondensationsprodukten aus Acetondicarbonsäureestern und Aldehyden ¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 22. Juli 1969)

Vorwiegend mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß aus Acetondicarbonsäureestern und Aldehyden gebildeten Kondensationsprodukten keine Alkyliden-bis-Struktur, sondern vielmehr eine cyclische Struktur zukommt.

Structure of the Condensation Products of Dialkyl Acetone Dicarboxylates and Aldehydes

Studies of ¹H-NMR-spectra have shown that the condensation products of dialkyl acetone dicarboxylates and aldehydes are substituted cyclohexanone-oles and that alkylidene-bis-structure for these compounds is not correct.

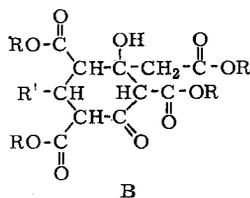
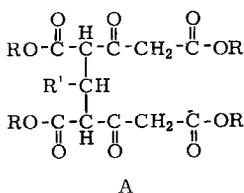
Bei der Umsetzung von Acetondicarbonsäuredialkylestern mit aliphatischen oder aromatischen Aldehyden in Gegenwart basischer Katalysatoren bilden sich schwerlösliche Kondensationsprodukte. *Knoevenagel*²⁾ teilte die Synthese einer Reihe derartiger Verbindungen mit und schrieb ihnen eine Alkyliden-bis-Struktur A zu. Später wurden solche Verbindungen gelegentlich als Nebenprodukte bei Piperidon-

¹⁾ Vgl. Dissertation W. Hänsel, Freiburg i. Br. 1969.

²⁾ E. Knoevenagel, *Liebigs Ann. Chem.* 288, 347 (1895).

Ringschlußreaktionen nach *Petrenko-Kritschenko* mit verschiedenen Aldehyden erhalten^{1) 3-6)}; dabei wurde diese Struktur A für solche Nebenprodukte durchweg übernommen⁷⁾. *Rabe* und *Elze*⁸⁾ vertraten schon vor längerer Zeit die Auffassung, daß sich das chemische Verhalten des aus Benzaldehyd und Acetondicarbonsäurediäthylester erhaltenen Reaktionsproduktes VI nicht mit einer Struktur A in Einklang bringen läßt. Auf Grund ausführlicher chemischer Untersuchungen postulierten sie daher für diese Verbindungen eine cyclische Struktur (B), entstanden aus der Alkyliden-bis-Verbindung (Struktur A) durch intramolekulare Aldol-Addition.

Die Ergebnisse sowohl IR- wie ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen*) sprechen nunmehr bei den Verbindungen I—VI ebenfalls für eine solche Cyclohexanon-ol-Struktur B. Von V und VI konnte darüber hinaus auch die Konfiguration und Konformation weitgehend aufgeklärt werden.



Nr.	I	II ²⁾	III	IV ⁶⁾	V	VI ²⁾
R	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
R'	CH ₃	CH ₃	H	Pyridyl-(3)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

Im IR-Spektrum zeigen alle diese Kondensationsprodukte I—VI eine scharfe, intensive ν -OH-Bande im Bereich zwischen 3500 cm⁻¹ und 3400 cm⁻¹. Da, wie den IR-Spektren weiterhin zu entnehmen ist, eine Enolisierung der Verbindungen nicht auftritt, läßt sich diese ν OH-Absorption zwar mit der cyclischen Struktur B vereinbaren, nicht jedoch mit der symmetrischen offenkettigen Struktur A.

Auch an Hand der bei 60 MHz aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren kann eine symmetrische Struktur A ausgeschlossen werden: bei Vorliegen dieser Struktur wären für die Protonen der Alkoxygruppen auf Grund der paarweisen magnetischen Äquivalenz zwei Signale zu erwarten. Es werden jedoch in jedem Falle (I—VI) vier Signale beobachtet. Daraus folgt die Nichtäquivalenz der Alkoxygruppen. Dieses

*) Beckman-Spektrophotometer IR 5A; Varian-Kernresonanzspektrometer A 60 und HA 100.

¹⁾ P. Petrenko-Kritschenko und M. Lewin, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 2882 (1907).

⁴⁾ C. Mannich, Arch. Pharmaz. 272, 323 (1934).

⁵⁾ K. W. Merz und K. Röchle, Arch. Pharmaz. 293, 968 (1960).

⁶⁾ K. W. Merz und R. Haller, Pharmaz. Acta Helvetiae 38, 442 (1963).

⁷⁾ G. Jones, Organic Reactions Vol. 15, S. 204ff.; J. Wiley & Sons, Inc., New York 1967.

⁸⁾ P. Rabe und F. Elze, Liebigs Ann. Chem. 323, 83 (1902).

Ergebnis läßt sich nicht mit der symmetrischen offenkettigen Struktur A vereinbaren.

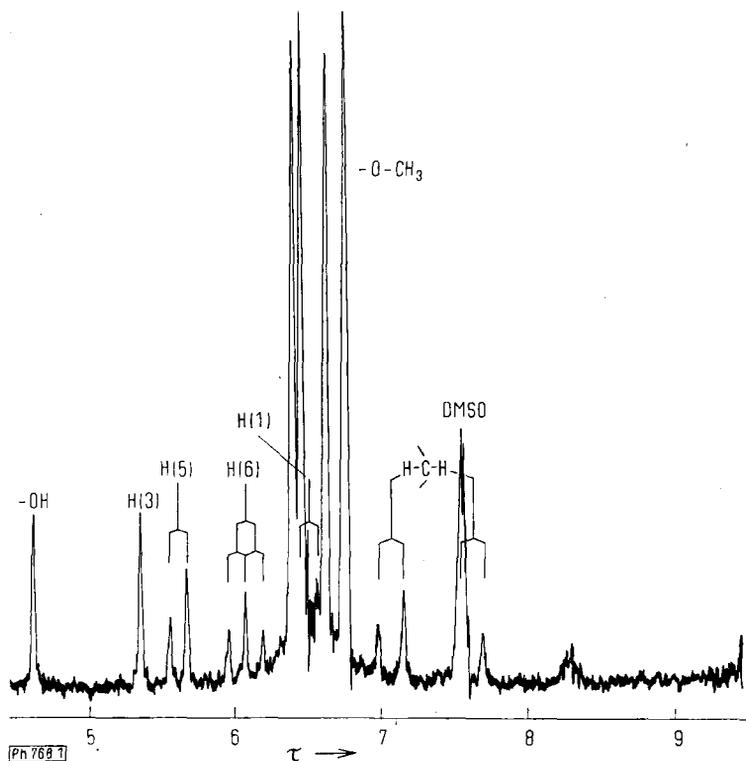
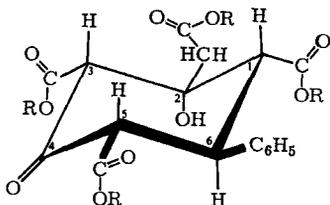


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum von V (in Hexadeuterodimethylsulfoxid)

Zur Aufklärung der Konfiguration und Konformation der Verbindungen V und VI wurden ^1H -NMR-Spektren bei 100 MHz aufgenommen (s. Abb. 1; Tab. 1). Den Spektren ist die Nichtäquivalenz der vier Alkoxygruppen und der Ringprotonen zu entnehmen. Dem Signal des Protons an C-6 (Triplett) wie den Signalen der Protonen an C-5 (Dublett) und C-1 (Dublett) lassen sich übereinstimmend für den Äthylester VI und den Methylester V die Kopplungskonstanten $J_{5,6}$ und $J_{1,6}$ — jeweils 12 Hz — entnehmen. Diese Daten lassen sich gut mit einer Sesselkonformation der substituierten Cyclohexanone vereinbaren, in welcher die Protonen an C-1, C-5 und C-6 die axiale Lage und die Substituenten an den genannten C-Atomen die äquatoriale Lage einnehmen. Das Proton an C-3 bildet ein Singulett. Das von den geminalen Protonen der Methylengruppe an C-2 gebildete AB-Quartett kann auf die Bindung dieser Gruppe an das asymmetrische Kohlenstoffatom C-2 zurückgeführt werden; die geminale Kopplungskonstante beträgt 17 Hz.

Tabelle 1

Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den ^1H -NMR-Spektren von V und VIV: R = CH₃
VI: R = C₂H₅

Nr.	H (1)	H (3)	H (5)	H (6)	OH	H—C—H	J _{5,6}	J _{1,6}
V	6,50	5,35	5,60	6,08	4,62	7,09/7,65	12	12
VI	6,48	5,38	5,62		4,72	7,05/7,58	12	12

Anmerkungen: Chemische Verschiebungen in τ (ppm), Tetramethylsilan als innerer Standard. Kopplungskonstanten J in Hz. Lösungsmittel: Hexadeuterodimethylsulfoxid

Nicht zu entnehmen ist den Spektren die Konfiguration an C-2 und C-3. Für die trans-diaxiale Lage der Hydroxylgruppe an C-2 und des Protons an C-3 spricht jedoch die leichte Eliminierbarkeit von Wasser²⁾ unter Bildung substituierter Cyclohexenone; daraus folgt eine äquatoriale Lage der Alkoxy-carbonylgruppe (an C-3) und der Alkoxy-carbonylmethylgruppe (an C-2). Die wahrscheinlichste Konformation ist somit die Sesselkonformation mit äquatorialer Lage aller Ringsubstituenten, mit Ausnahme der axialen OH-Gruppe (s. Formelbild in Tab. 1). In den Spektren finden sich keine Hinweise für das Vorliegen von Diastereomere ngemischen.

Dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1,3,5-Tris[methoxycarbonyl]-2-methoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-6-methyl-cyclohexanon-(4) (I)

17,4 g Acetondicarbonsäuredimethylester, 8,8 g Äthanal und 40 ml Methanol werden gemischt, gekühlt und tropfenweise mit 6,6 g Isopropylamin versetzt. Nach eintägigem Stehen wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 157° (Kofler-Mikroheiztisch); Ausbeute: 4,2 g (22% d. Th.)

C₁₆H₂₂O₁₀ (374,3)

Ber.: C 51,32

H 5,92

Gef.: C 51,52

H 6,04

1,3,5-Tris[methoxycarbonyl]-2-methoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-cyclohexanon-(4) (III)

17,4 g Acetondicarbon säuredimethylester, 3,0 g Formaldehydlösung (35proz.) und 20 ml Äthanol werden gemischt und mit 15 Tropfen Diäthylamin versetzt. Als bald setzt Kristallisation von III in sehr reiner Form ein. Nach Umkristallisieren aus Dioxan/Wasser Schmp. 149° (Zers.). Ausbeute: 12,1 g (67% d. Th.).

$C_{15}H_{20}O_{10}$ (360,3)	Ber.: C 50,01	H 5,59
	Gef.: C 50,20	H 5,65

1,3,5-Tris[methoxycarbonyl]-2-methoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-6-phenyl-cyclohexanon-(4) (V)

17,4 g Acetondicarbon säuredimethylester, 5,0 g Benzaldehyd und 50 ml Äthanol werden gemischt und mit 1 ml Diäthylamin versetzt. Nach mehreren Tagen wird abfiltriert und das in praktisch allen Solventien schwerlösliche Produkt aus viel Dioxan umkristallisiert. Schmp. 187—188° (Zers.). Ausbeute: 12,5 g (57% d. Th.).

$C_{21}H_{24}O_{10}$ (436,0)	Ber.: C 57,79	H 5,55
	Gef.: C 57,62	H 5,65

1,3,5-Tris[äthoxycarbonyl]-2-äthoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-6-phenyl-cyclohexanon-(4) (VI) (vgl. ²⁾)

Aus 4,0 g Acetondicarbon säurediäthylester, 1,0 g Benzaldehyd und 0,25 g 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan in 20 ml Äthanol nach eintägigem Stehen in Form weißer, baumwollartiger Nadeln. Nach Umkristallisation aus Äthanol Schmp. 138—139° (Zers.). Ausbeute: 2,2 g (44% d. Th.).

$C_{25}H_{32}O_{10}$	Mol.-Gew.: 492,5	Gef. 498 (osmometrisch)
----------------------	------------------	-------------------------