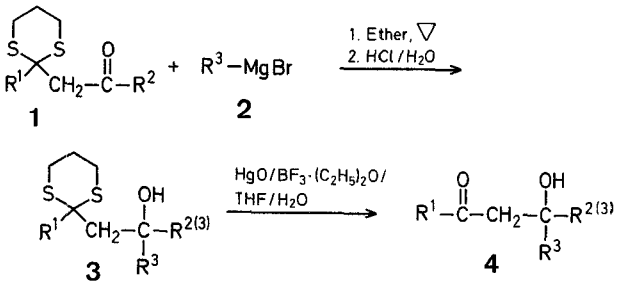
Neue ergiebige Synthese von β-Hydroxyketonen aus 1,3-Dithianen via Grignard-Reaktion

Ingfried STAHL*, Jürgen GOSSELCK

Bereich Organische Chemie des Fachbereichs 19, Universität/Gesamthochschule Kassel, D-3500 Kassel

Die synthetische Einsatzmöglichkeit des 1,3-Dithian-Ringes als Schutz-Gruppe für Carbonyl-Verbindungen ist in der Literatur ausführlich dokumentiert[1]. Da die cyclische Thioacetal-Funktion gegenüber Säuren und Basen weitgehend indifferent ist, lassen sich zahlreiche Reaktionen am Restmolekül durchführen, wobei die Schutz-Gruppe unversehrt bleibt. Letztere wird im Anschluß daran unter Freilegung der bislang maskierten Carbonyl-Gruppe wieder abgespalten[2]. Dabei werden neben den bekannten Hydrolyse-Methoden mit Quecksilber(II)-salzen vor allem auch elektrophile Alkylierungsmittel wie Methyliodid[3], Methyl-fluorosulfat[4] und Triethyloxonium-tetrafluoroborat[5,6,7], Nitrosonium- und Nitronium-salze[8] sowie Bromodimethylsulfonium-bromid[9] zur Abspaltung des 1,3-Dithian-Ringes eingesetzt.

Da „halbgeschützte" β-Dicarbonyl-Verbindungen noch über eine intakte, d. h. für synthetische Zwecke einsetzbare Carbonyl-Gruppe verfügen, haben wir durch Kondensation von 1,3-Propandithiol mit β-Dicarbonyl-Verbindungen die 2,2-disubstituierten 1,3-Dithiane **1** hergestellt[10]. Sie lassen sich mit den Grignard-Verbindungen **(2)** glatt in die ebenfalls noch nicht bekannten 2-(2-Hydroxyalkyl)-1,3-dithiane **3** überführen.



1 **2** **3** **4**

0039-7881/80/0732-0561 $ 03.00

© 1980 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Heruntergeladen von: Chinese University of Hong Kong. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle 1. Durch Grignard-Reaktion aus **1** hergestellte 1,3-Dithiane (**3**)

	Edukt **1**		Produkt **3**			Ausbeute [%]	F (Solvens) bzw. Kp/torr [°C]	Summenformel[a]
	R^1	R^2	R^1	R^2	R^3			
a	CH_3	OC_2H_5	CH_3	—	C_2H_5	71	Kp: 172–174°/18	$C_{11}H_{22}OS_2$ (234.2)
b	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	84	Kp: 160–162°/18	$C_{10}H_{20}OS_2$ (220.2)
c	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	C_6H_5	87	Kp: 138°/0.07	$C_{14}H_{20}OS_2$ (268.2)
d	CH_3	OC_2H_5	CH_3	—	C_6H_5	76	F: 110° (Ethanol)	$C_{19}H_{22}OS_2$ (330.2)[b]
e	CH_3	C_6H_5	CH_3	—	C_6H_5	81	F: 110° (Ethanol)	$C_{19}H_{22}OS_2$ (330.2)[b]
f	C_6H_5	OC_2H_5	C_6H_5	—	$CH_2-C_6H_5$	96	F: 121° (Hexan)	$C_{26}H_{28}OS_2$ (420.2)
g	C_6H_5	OC_2H_5	C_6H_5	—	C_6H_5	75	F: 136° (Ethanol)	$C_{24}H_{24}OS_2$ (392.2)

[a] Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten: C, ±0.34; H, ±0.29.
[b] Diese beiden Grignard-Reaktionen führen, von verschiedenen Edukten **1** ausgehend, zu den gleichen Produkten **3**.

Tabelle 2. ^{1}H-N.M.R.-Daten der 1,3-Dithiane **3**

3	^{1}H-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS) δ [ppm][a,b]
a	0.73 (t, CH_3); 1.63 (q, CH_2); 1.80 (s, CH_2); 3.20 (s, CH_2); 1.5–3.2 (m, 6H); 3.37 (s, OH)
b	0.93 (t, CH_3); 1.28 (s, CH_3); 1.57 (q, CH_2); 1.78 (s, CH_3); 1.7–2.2 (m, 2H); 2.23 (d, d, CH_2); 2.80–3.17 (m, 4H); 3.47 (s, OH)
c	1.12 (s, CH_3); 1.57 (s, CH_3); 2.70 (d, d, CH_2); 1.55–3.46 (m, 6H); 5.27 (s, OH); 7.23–7.93 (m, 5H)
d/e	1.12 (s, CH_3); 1.63–2.35 (m, 2H); 3.22 (s, CH_2); 2.52–3.5 (m, 4H); 5.77 (s, OH); 7.26–7.83 (m, 10H)
f	1.63–2.10 (m, 2H); 2.50 (s, CH_2); 2.62 (s, 4H); 2.47–2.83 (m, 4H); 2.88 (s, OH); 7.03–8.03 (m, 15H)
g	1.42–2.08 (m, 2H); 2.45–2.82 (m, 4H); 3.15 (s, CH_2); 4.08 (s, OH); 7.17–8.17 (m, 15H)

[a] Die Diastereotopie der CH_2-Protonen bei **3b** und **3c** ergibt hier doppelte Dubletts (AB-Typ), in DMSO-d_6 bei **3b** durch zufällige Isochronie ein Singulett (δ = 2.05 ppm).
[b] Die OH-Resonanzen wurden durch Deuterium-Austausch mit D_2O lokalisiert.

Raumtemperatur vollzogene Hydrolyse der Dithiane **3** mit Quecksilberoxid/Bortrifluorid-etherat[12] als ein besonders geeignetes, mildes Verfahren zur Entfernung der Schutz-Gruppe. Verglichen mit der Direktherstellung von β-Hydroxyketonen aus Organomagnesium-halogeniden und 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen[13–16] ist das hier beschriebene, über eine gezielte reduktive Alkylierung verlaufende Verfahren gekennzeichnet durch die einfache und schonende Aufarbeitung der Reaktionsprodukte sowie die guten Ausbeuten an den β-Hydroxyketonen **4**.

2-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,1-diphenylethanol (3e); Typische Arbeitsvorschrift:

In einer ausgeheizten Apparatur bereitet man unter Argon zunächst eine Lösung von Phenylmagnesium-bromid (**2**; $R^3 = C_6H_5$) aus Magnesium-Spänen (1.21 g, 0.05 mol) in absolutem Ether (30 ml) und einer Lösung von Bromobenzol (7.85 g, 0.05 mol) in absolutem Ether (10 ml). Hierzu läßt man bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren langsam (innerhalb 10 min) eine Lösung von 2-Methyl-2-phenacyl-1,3-dithian (**1e**; 10.08 g, 0.02 mol) in absolutem Ether (10 ml) tropfen, wobei sich unter Erwärmung des Gemisches allmählich ein farbloser Niederschlag bildet. Nach Beendigung der Zugabe erhitzt man noch 2 h unter Rückfluß, kühlt das Gemisch dann ab und gibt zerstoßenes Eis (50 g) zu. Dann säuert man mit 2 normaler Salzsäure an, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 × 50 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser säurefrei gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird am Rotavapor abgezogen und der gelbe kristalline Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 10.7 g (81%); F: 110 °C.

$C_{19}H_{22}OS_2$	ber.	C 69.05	H 6.72
(330.2)	gef.	69.03	6.98

Tabelle 3. Durch Hydrolyse aus den Dithianen **3** hergestellte β-Hydroxyketone **4**

4	R^1	R^2	R^3	Ausbeute [%]	F (Solvens) bzw. Kp/torr [°C] gefunden	Lit.-Werte	Summenformel[a]
a	CH_3	—	C_2H_5	70	Kp: 45°/2 torr	—[13]	$C_8H_{16}O_2$ (144.1)
b	CH_3	CH_3	C_2H_5	67	Kp: 68°/4 torr	Kp: 100–107°/7 torr[17]	$C_7H_{14}O_2$ (130.1)
c	CH_3	CH_3	C_6H_5	71	Kp: 63°/0.12 torr	Kp: 68°/0.16 torr[15]	$C_{11}H_{14}O_2$ (178.1)
d	CH_3	—	C_6H_5	74	F: 86° (Hexan)		$C_{16}H_{16}O_2$ (240.1)
e	C_6H_5	—	$CH_2-C_6H_5$	35	F: 163° (Hexan/Petrolether)		$C_{23}H_{22}O_2$ (330.2)
f	C_6H_5	—	C_6H_5	70	F: 118° (Hexan)	F: 121°[19]	$C_{21}H_{18}O_2$ (302.1)

[a] Die Mikroanalysen der Produkte sind in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten: C, ±0.50; H, ±0.20.

Bei den Dithianen **3** handelt es sich um potentielle Vorstufen von β-Hydroxyketonen[11], deren Keto-Gruppe durch Thioacetalisierung reversibel blockiert ist. Die Hydroxy-Gruppe in **3** verbietet allerdings eine Spaltung des *S,S*-Acetals mit alkylierenden Agenzien. Eine Hydrolyse mit Quecksilber(II)-chlorid/Quecksilber-oxid[1] war, wie wir fanden, wegen Retro-Aldol-Reaktion präparativ ebenfalls nicht durchführbar. Demgegenüber erwies sich die trotz acider Bedingungen in kurzen Zeiten (10–20 min) bei

Heruntergeladen von: Chinese University of Hong Kong. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle 4. Spektrometrische Daten der β-Hydroxyketone **4**

4	I.R. (KBr) ν [cm^{-1}]	^{1}H-N.M.R. ($CDCl_3$) δ [ppm]
a	3480 (OH); 1700 (C=O)[a]	0.87 (t, CH_3); 1.53 (q, CH_2); 2.20 (s, H_3C—CO); 2.62 (s, CH_2); 3.73 (s, OH)
b	3520 (OH); 1710 (C=O)[a]	0.90 (t, CH_3); 1.20 (s, CH_3); 1.57 (q, CH_2); 2.23 (s, H_3C—CO); 2.63 (s, CH_2); 3.77 (s, OH)
c	3500 (OH); 1705 (C=O)[a]	1.50 (s, CH_3); 1.97 (s, H_3C—CO); 2.97 (d, d, ^2J = 15 Hz, CH_2); 4.57 (s, OH); 7.10–7.67 (m, 5H)
d	3440 (OH); 1700 (C=O)	2.12 (s, CH_3); 3.40 (s, CH_2); 5.17 (s, OH); 7.20–7.63 (m, 10H)
e	3470 (OH); 1690 (C=O)	2.95 (s, CH_2—CO); 3.05 (s, CH_2); 7.2–7.95 (m, 15H)
f	3460 (OH); 1670 (C=O)	3.95 (s, CH_2); 5.50 (s, OH); 7.17–8.23 (m, 15H)

[a] Diese Spektren wurden durch Einbringen einer verdünnten Lösung der Substanzen in CCl_4 zwischen zwei KBr-Preßlingen erhalten.

4-Hydroxy-4,4-diphenyl-2-butanon (4d); Typisches Hydrolyse-Verfahren:

Zu einer Suspension von gelbem Quecksilber(II)-oxid (2.17 g, 0.01 mol) in wäßrigem Tetrahydrofuran (15%ig in Wasser; 12 ml) gibt man Bortrifluorid-diethyletherat (1.42 g, 0.01 mol). Anschließend läßt man innerhalb von 5 min unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,1-diphenylethanol (**3e**; 1.65 g, 0.005 mol) zutropfen, wobei sich nach intermediärem Lösen allmählich ein visköses Produkt abscheidet. Bei Raumtemperatur rührt man noch 15 min weiter, nimmt den Ansatz dann mit Ether (100 ml) auf, schüttelt im Kolben kräftig durch und trennt die Ether-Phase ab. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung (2 × 50 ml) und mit konzentrierter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird am Rotavapor abgezogen. Das zurückbleibende Festprodukt ist >95% reines (^{1}H-N.M.R.-analytisch) **4d**; es wird aus Hexan/Petrolether (Kp: 100–140 °C) umkristallisiert; Ausbeute: 0.88 g (73%); F: 86 °C.

$C_{16}H_{16}O_2$	ber.	C 79.96	H 6.72
(240.1)	gef.	79.70	6.57

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für Unterstützung dieser Arbeit durch Sachmittel.

Eingang: 26. November 1979

* Korrespondenz-Adresse.

[1] Übersicht: D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17.

[2] Übersicht der Hydrolyse-Methoden: B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.

[3] M. Fetizon, M. Jurion, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 382.

[4] T. L. Ho, C. M. Wong, *Synthesis* **1972**, 531.

[5] T. Oishi, K. Kamemoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1085.

[6] I. Stahl, M. Hetschko, J. Gosselck, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4077.

[7] I. Stahl, J. Apel, R. Manske, J. Gosselck, *Angew. Chem.* **91**, 179 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 165 (1979).

[8] G. A. Olah et al., *Synthesis* **1979**, 273.

[9] G. A. Olah, Y. D. Vankar, M. A. G. K. Surya Prakash, *Synthesis* **1979**, 720.

[10] I. Stahl, R. Manske, J. Gosselck, *Chem. Ber.* **113**, 800 (1980).

[11] D. Mayer, *Herstellung und Umwandlung von Hydroxyketonen bzw. deren Estern*, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., herausgegeben von E. Müller, Band VII/2c, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, S. 2173.

[12] E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **36**, 366 (1971).

[13] A. Chaney, M. J. Astle, *J. Org. Chem.* **16**, 57 (1951).

[14] P. Canonne, L. C. Leitch, *Can. J. Chem.* **45**, 1761 (1967).

[15] T. J. Leiteregg, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4019 (1968).

[16] F. Castelli, P. Canonne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 317.

[17] N. A. Domnin, S. Van, N. S. Glebovskaya, *Zh. Obshch. Khim.* **27**, 1512 (1957); *C. A.* **52**, 3701 (1958).

[18] F. Nerdel, E. Henkel, R. Kayser, G. Kannelby, *J. prakt. Chem.* [4] **3**, 153 (1956).

[19] J. Colonge, *C. R. Acad. Sci.* **196**, 1414 (1933).

0039-7881/80/0732-0563 $ 03.00 © 1980 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Heruntergeladen von: Chinese University of Hong Kong. Urheberrechtlich geschützt.