

Kurzmitteilungen:

Ungesättigte Oxime, 30. Mitt.¹⁾:

Oxime mit Süßstoffeigenschaften

Unsaturated Oximes, XXX: Oximes as Sweeteners

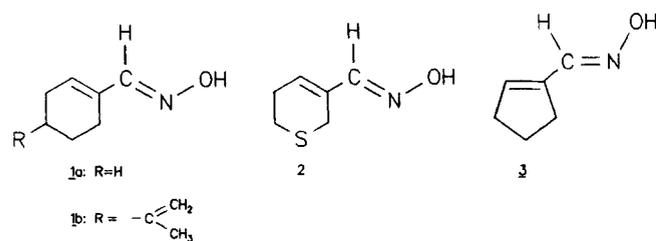
Bernard Unterhalt* und Ute Dabringhaus

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster

Eingegangen am 25. Oktober 1990

Vor einigen Jahren hatten wir im Cyclohexen-carbaldoxim **1a**, das den Grundkörper des stark süßen Perillaaldoxims **1b** bildet²⁾, die in 5-Position stehende Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt und das andeutungsweise süße 5-Thia-cyclohexen-carbaldoxim **2** erhalten³⁾.

Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen an synthetischen Süßstoffen waren wir bestrebt herauszufinden, ob auch zum schon früher getesteten Cyclopenten-carbaldoxim **3** bioisostere Thia-Verbindungen süß schmecken⁴⁾.



3-Thia-cyclopentan-2-on **4**, das durch Cyclisierung von 3-Thiaadipinsäure herzustellen ist⁵⁾, wurde ins Cyanhydrin umgewandelt und dies als Rohprodukt mit POCl_3 /Pyridin dehydratisiert. Es bildeten sich die isomeren ungesättigten Nitrile **5** und **6** im Verhältnis 1:1, die als Gemisch mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) bei -60°C zu den Aldehyden **7/8** reduziert und in die einheitlichen Oxime **9/10** übergeführt wurden (Schema)^{2,6)}.

Die Trennung von **9/10** gelang durch präp. DC, die Strukturzuordnung erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Die sen-

sorische Prüfung der Kristalle ergab für beide Oxime einen reineren Süßgeschmack als für Cyclopenten-carbaldoxim **3**. Dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen.

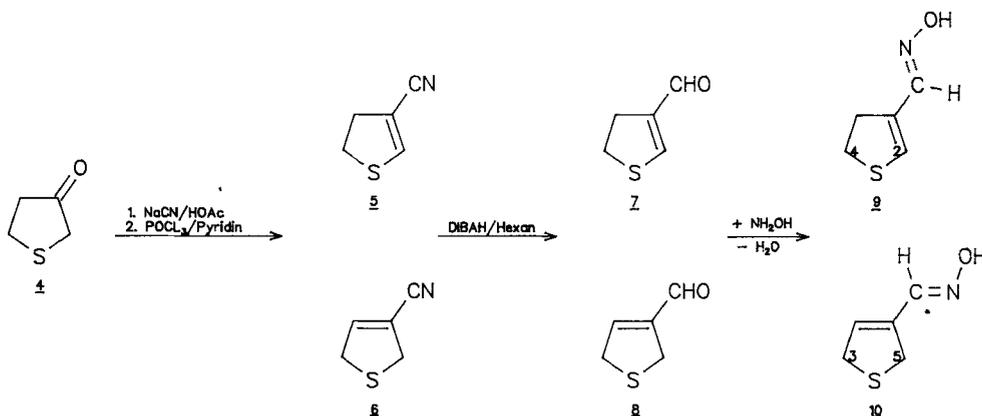
Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T 60; Bruker WM 300; TMS int. Stand..- ¹³C-NMR: Bruker WH 90 (22.63 MHz).- Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin Elmer; S nach *Schöniger*.- Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop Reichert (unkorr.).

3-Thia-cyclopenten-carbonitril (**5**) und 4-Thia-cyclopenten-carbonitril (**6**)⁷⁾

39.7 g (0.81 mol) NaCN werden in 100 ml H_2O gelöst und mit 200 ml Et_2O versetzt. Man kühlt im Eisbad und tropft eine Mischung aus 20.4 g (0.2 mol) 3-Thia-cyclopentan-2-on **4**⁵⁾ und 22.2 g (0.37 mol) HOAc so zu, daß die Temp. unter 5°C bleibt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. - nach je 1 h werden 1.7 g HOAc hinzugefügt - trennt man die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 80 ml Et_2O , wäscht die vereinigten org. Phasen mit gesättigter NaCl-Lsg., setzt 0.3 g Chloressigsäure zu und engt schonend ein: Rohausb. 79%.

25.8 g (\approx 0.2 mol) des Rohprodukts werden in 130 ml absol. Toluol aufgenommen und während 40 min zu einer auf -10°C gekühlten Mischung aus 210 g (1.37 mol) POCl_3 in 260 ml absol. Pyridin so hinzuge tropft, daß die Temp. -5°C nicht übersteigt. Man rührt noch 2 h bei Raumtemp., erhitzt etwa 30 min auf 80°C , hydrolysiert nach dem Abkühlen mit Eiswasser, extrahiert mit Et_2O , wäscht die Et_2O -Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. sowie gesättigter NaCl-Lsg. und trocknet. Nach dem Einengen wird i. Vak. destilliert: Ausb. 9.4 g (42%); schwach gelbe Flüssigkeit; Sdp.₁₉: $105-106^\circ\text{C}$; Gemisch **5/6** \approx 1:1. $\text{C}_5\text{H}_5\text{NS}$ (111.2) Ber. C 54.0 H 4.53 N 12.6 S 28.8 Gef. C 54.0 H 4.56 N 12.9 S 28.8.- ¹H-NMR (CDCl_3): **5**: δ (ppm) = 2.8-3.7 (m, 4H), 7.2-7.3 (m, 1H).- **6**: δ (ppm) = 3.9-4.2 (m, 4H), 6.7-6.8 (m, 1H).



3-Thia-cyclopenten-carbaldehyd (7)⁸⁾ und 4-Thia-cyclopenten-carbaldehyd (8)

3.9 g (35 mmol) **5/6** in 50 ml absol. Et₂O werden auf etwa -60°C gekühlt und unter N₂ mit 36.8 ml einer 1 mol DIBALH-Lsg. in n-Hexan so versetzt, daß die Temp. nicht über -45°C steigt. Man rührt 30 min bei -30°C und 3 h bei Raumtemp., hydrolysiert, extrahiert 20 h mit Et₂O im Perforator, trocknet, engt ein und fraktioniert i. Vak.: Ausb. 2.7 g (68%); Sdp._{0.05}: 42-43°C; **7/8** ≈ 1:1. C₅H₆OS (114.2) Ber. C 52.6 H 5.30 Gef. C 51.9 H 5.20.-¹H-NMR (CDCl₃); **7**: δ (ppm) = 2.8-3.7 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 1H), 9.87 (s, 1H); **8**: δ (ppm) = 3.7-4.2 (m, 4H), 6.9-7.0 (m, 1H), 9.57 (s, 1H).

3-Thia-cyclopenten-carbaldoxim (9) und 4-Thia-cyclopenten-carbaldoxim (10)

1.71 g (15 mmol) **7/8** werden in 20 ml Et₂O gelöst, mit 1.40 g (20 mmol) NH₂OH·HCl und 2.52 g (30 mmol) NaHCO₃ versetzt und bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung stehengelassen. Man trennt ab, wäscht mehrmals mit Et₂O, engt ein und kristallisiert aus Petroleumbenzin (30-40°C) um. Ausb. 1.2 g (62%). 200 mg des Oximgemischs **9/10** werden durch PSC auf Kieselgel PF₂₅₄ "Merck" mit Toluol/EtOAc (95:5) getrennt (2maliges Entwickeln).- 70 mg **9** (untere Zone): farblose Nadeln, Schmp. 52-54°C.-C₅H₇NOS (129.2) Ber. C 46.5 H 5.46 N 10.9; Gef. C 46.6 H 5.61 N 10.7.-¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 2.97 (d v. t, J₁ = 8.9, J₂ = 1.7 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.87 (bs, 1H).-¹³C-NMR (CDCl₃, 22.63 MHz): δ (ppm) = 32.8, 32.9 (C-4, C-5), 130.6 (C-2), 134.6 (C-1), 146.6 (C-6).

80 mg **10** (obere Zone): farblose Nadeln v. Schmp. 89-91°C.-C₅H₇NOS (129.2) Gef. C 46.2 H 5.34 N 10.6 S 24.9 (Ber. 24.8).-¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3.8-3.9 (m, 4H), 6.2 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.7 (bs, 1H).-¹³C-NMR (CDCl₃, 22.63 MHz): δ (ppm) = 36.1, 38.6 (C-3, C-5), 134.9 (C-2), 136.9 (C-1), 147.0 (C-6).

Literatur

29. Mitt.: B. Unterhalt und S. Eljabour, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1146 (1986).
- zur Ergänzung: Es wurden neben 4-Methylcyclohexen-carbaldoxim [E.M. Acton und H. Stone, Science 193, 584 (1976)] alle übrigen Methylcyclohexen-carbaldoxime über ihre Nitrile hergestellt: U. Dabringhaus, Diss., Münster 1988. Diese zeigten einen unangenehmen, nicht süßen Geschmack.
- B. Unterhalt und M. Ghori, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 170, 34 (1980); zum 4-Isomer s. Lit. 2).
- E.M. Acton, M.A. Leaffer, S.M. Oliver und H. Stone, J. Agr. Food Chem. 18, 1061 (1970); B. Unterhalt und L. Böschmeyer, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 147, 153 (1971/72).
- F.A. Buitier, J.H. Sperna Weiland und H. Wynberg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 83, 1160 (1964).
- B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 608 (1966).
- Synthesemethode geht zurück auf O.H. Wheeler und I. Lerner, J. Am. Chem. Soc. 78, 63 (1956); s. auch D. Binder, C.R. Noe, K. Baumann und J.M.F. Wildberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 243 (1985).
- S. Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 62.181.273 (87.181.273) 8. Aug. 1987, Wendstone Chemicals PLC; C.A. 108, 150300 (1988). [KPh549]