

Beschreibung der Versuche

Methode A zur Darstellung von 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen 1a–p sowie 6a–f:

Äquimol. Mengen eines primärenamins und wässriger Base (bei aliphatischen Aminen 10proz. Natronlauge, bei bifunktionellen Aminen doppelt molare Menge, bei aromatischen Aminen konz. Ammoniakflüssigkeit) werden unter Eiskühlung mit äquimol. Menge CS₂ tropfenweise versetzt und bei Raumtemperatur weitergerührt, bis eine homogene Lösung des Dithiocarbamats entstanden ist. Im Falle schlechter Wasserlöslichkeit fester Amine sowie bei den Umsetzungen mit α,α -Diphenyl- β -propiolacton wird zur Lösungsvermittlung Äthanol zugesetzt. Zur Lösung des Dithiocarbamats wird unter erneuter Eiskühlung entweder eine äquimol. Menge β -Propiolacton zugetropft oder das Lacton (5) portionsweise in Substanz zugegeben. Man rührt 2 Std. bei Raumtemperatur, setzt unter Eiskühlung äquimol. Mengen 37proz. Salzsäure zu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Scheidet sich beim Kühlen die β -(Amino-thiocarbonyl-mercapto)-propionsäure (2) kristallin ab, wird sie isoliert und später cyclisiert. Fällt die Verbindung 2 ölig aus, wird das ganze Reaktionsgemisch bei 60° i.Vak. bis zu einem viskosen Öl eingengt, das von Natriumchlorid- bzw. Ammoniumchloridkristallen durchsetzt ist. Man setzt etwa die 5-fach molare Menge Acetanhydrid sowie bei Ansatzgrößen von 0,1 bis 0,5 Mol 3–5 Tropfen konz. Schwefelsäure zu und erhitzt 1 Std. auf 90°. Beim Hydrolysieren des Ansatzes durch Zugabe von Eis fallen die höher schmelzenden Verbindungen direkt kristallin an und werden aus den in den Tab. angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Scheiden sich die Verbindungen ölig ab, wird 2- bis 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet und teilweise eingengt, worauf durch Zusatz eines unpolaren Lösungsmittels Kristallisation erzielt werden kann.

Anschrift: Dr. W. Hanefeld, 207 Großhansdorf, Alter Achterkamp 82a

[Ph 356]

G. Seitz, H. Hoffmann und W.D. Mikulla

Aldolreaktionen mit Thietan-3-on

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn und dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 6. September 1973)

Es werden Aldoladditions- und -kondensationsreaktionen des Thietan-3-ons mit Formaldehyd, verschiedenartig substituierten Benzaldehyden und Aceton beschrieben.

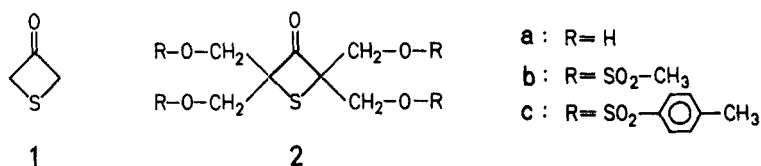
Aldol Reactions with Thietane-3-one

We describe aldol additions and condensations of thietane-3-one with formaldehyde, variously substituted benzaldehydes and acetone.

Thietan-3-on (1) wurde 1961 erstmals dargestellt¹⁾ und kürzlich auch als Baustein eines schwefelhaltigen Inhaltsstoffes der Composite *Berkheya barbata* (L.f.) Hutch. identifiziert²⁾.

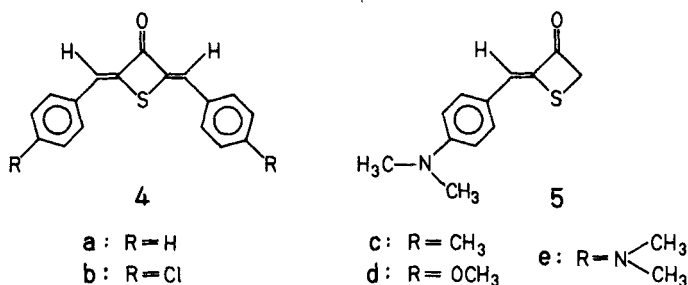
Eingehende Untersuchungen dieses interessanten Moleküls sind bisher nicht durchgeführt worden, lediglich Umsetzungen mit sekundären Aminen³⁾ und in neuester Zeit mit Benzaldehyd⁴⁾²⁾ sind beschrieben. Unabhängig davon haben wir die Reaktivität von 1 gegenüber verschiedenen Carbonylverbindungen unter den Bedingungen der alkalisch katalysierten Aldolreaktion untersucht. Auf Grund seiner geringen Carbonylaktivität reagiert 1 immer als Methylenkomponente mit anderen Carbonylverbindungen; Selbstkondensationen waren unter den von uns angewendeten Reaktionsbedingungen nicht zu beobachten.

So erhielten wir mit Formaldehyd in wäßriger Lösung bei Anwesenheit überschüssigen Calciumoxids⁵⁾ das Tetracarbinol 2a, das wir in das Tetramesylat 2b bzw. das Tetratosylat 2c überführen konnten.



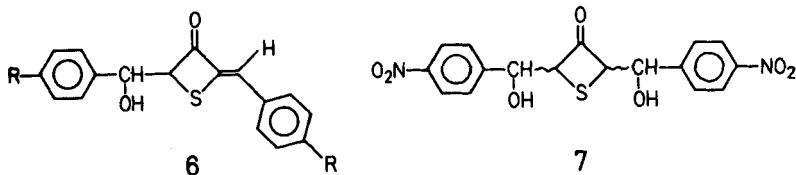
Mit substituierten Benzaldehyden entstehen je nach Substituent in 4-Stellung zur Carbonylgruppe und Reaktionsbedingungen Aldoladditions- und/oder Aldolkondensationsprodukte.

In den meisten Fällen isoliert man in guten Ausbeuten die 2,4-Dibenzyliden-thietan-3-one 4, wenn man äquimolare Mengen Thietanon und Aldehyd in wäßrig-äthanolischer Natronlauge bei Raumtemperatur reagieren läßt.

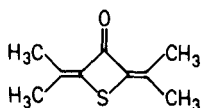


- 1 R. Mayer und K.F. Funk, *Angew. Chem.* 73, 578 (1961); H. Prinzbach und G.v. Veh, *Z. Naturforsch.* 16, 763 (1961).
- 2 F. Bohlmann und W. Skuballa, *Chem. Ber.* 106, 497 (1973).
- 3 K.F. Funk und R. Mayer, *J. prakt. Chem.* 421, 65 (1963).
- 4 A.J. Krubsack, T. Higa und W.E. Slack, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 5258 (1970).
- 5 C. Mannich und R. Brose, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 56, 833 (1923).

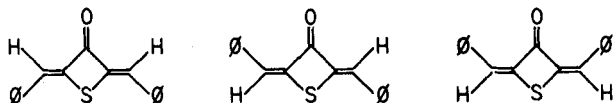
Mit p-Dimethylaminobenzaldehyd erhält man jedoch unter gleichen Reaktionsbedingungen das Monokondensationsprodukt **5**. Auch **4c** entsteht nur, wenn man die Reaktionstemperatur auf 70° erhöht. Andernfalls wird das Carbinol **6c** gebildet. 4-Chlorbenzaldehyd bildet bevorzugt **4b** neben geringen Mengen **6b**,



4-Nitro-benzaldehyd ausschließlich das Additionsprodukt **7**. Die sterische Anordnung der beiden Carbinolreste am Thietanring in **7** wurde nicht aufgeklärt. Mit Aceton ist eine zweifache Kondensation möglich. Es entsteht das 2,4-Diisopropyliden-thietan-3-on (**8**) als kristalline Verbindung.

**8**

Die Strukturen der Thietanonderivate sind durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten belegt. Von den für **4** denkbaren drei Alternativen **9a–c** ist aus sterischen Gründen **9a** das thermodynamisch stabilste Produkt. In den geometrischen Isomeren **9b** und **c** stehen nämlich zwei stark raumerfüllende Substituenten in einer energetisch ungünstigen cis-coplanaren Position zueinander, so daß **9a** mit Z,Z-Konfiguration⁶⁾

**9a****b****c**

ausschließlich gebildet werden sollte⁷⁾.

6 Vgl. IUPAC-Mitt. J.org.Chemistry **35**, 2849 (1970).

7 Vgl. hierzu die Strukturzuordnung der Kondensationsprodukte alicyclischer Ketone mit aromatischen Aldehyden: a) A.C. Huitric und W.D. Kumler, J.Amer.chem.Soc. **78**, 614 (1956); b) A.T. Nielsen und W.J. Houlihan, Org.React. **16**, 38, 238 (1968); c) J.M. Conia und J.P. Sandre, Bull.Soc.Chim.Fr. **1963**, 744; d) U.E. Mater, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon und S. Sternhell, Tetrahedron (London) **25**, 691, 2023 (1969); e) H. George und H.J. Roth, Tetrahedron Letters (London) **1971**, 4057; f) A.T. Nielsen, R.C. Weiss und D.W. Moore, J.org.Chemistry **37**, 1086 (1972); g) H.H. Otto, Arch.Pharmaz. **306**, 463 (1973).

In den *IR-Spektren* wird die Lage der Carbonylbande deutlich durch die Donatoreigenschaften der Substituenten in 4-Stellung des aromatischen Ringes beeinflusst. Daneben werden im Bereich um 1600 cm^{-1} zwei weitere mehr oder weniger intensive Banden registriert. Zum Vergleich sind auch die IR-Banden von 1, 2, 5 und 8 aufgeführt (Tab. 1).

Tabelle 1: Charakteristische IR-Frequenzen von 4a – e

Vbdg.	R	$\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$	$\tilde{\nu}_{1\text{C=C}}$	$\tilde{\nu}_{2\text{C=C}}$
4a	H	1738	1647	1605
4b	Cl	1737	1648	1602
4c	CH ₃	1729	1644	1595
4d	OCH ₃	1723	1647	1602, 1592
4e	N(CH ₃) ₂	1702	1628 S	1585, 1568
5		1720	1615	1580
1 ³⁾		1780		
2		1760		
8		1727	1670	1622

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung, der Stiftung Volkswagenwerk für die Bereitstellung eines T 60 A – Kernresonanzspektrometers.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Linströmgerät ermittelt und unkorrigiert angegeben. Elektronenspektren: Zeiss-Spektralphotometer PMQ III; NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Varian T-60-A, TMS als interner Standard; IR-Spektren: Photometer 521 (Perkin-Elmer).

2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-thietan-3-on (2a)

17,6 g 1 werden in 70 g 35proz. wäßriger Formaldehydlösung suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung so lange Calciumoxid in Portionen von 100 mg zugesetzt, bis die nunmehr klare Lösung alkalisch bleibt. Anschließend läßt man 24 Std. im Kühlschrank stehen. Die nach dieser Zeit ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 23 g (55 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 174° (Zers.).

C₇H₁₂O₅S (208,2) Ber.: C 40,38, H 5,81, S 15,39; Gef.: C 39,91, H 5,73, S 15,32.

2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-thietan-3-on (2b)

Unter Kühlung mit Eis/Kochsalzmischung tropft man vorsichtig 45,8 g Methansulfonsäurechlorid in 200 ml trockenes Pyridin. Zu diesem Gemisch läßt man anschließend unter Rühren eine Lösung von 20,8 g 2a so schnell zufließen, daß die Temperatur nicht über -10° ansteigt.

Nach 2 Std. gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis. Das kristallin anfallende Produkt wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 42,4 g (81,5 % d.Th.), Schmp. 159°.

$C_{11}H_{20}O_{13}S_5$ (520,6) Ber.: C 25,38, H 3,88, S 30,80; Gef.: C 25,71, H 4,31, S 30,75.

2,2,4,4-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-thietan-3-on (2b)

Zu einer Lösung von 10,4 g 2a in 100 ml abs. Pyridin tropft man unter Kühlung mit Eis/Kochsalzmischung eine Lösung von 38,1 g p-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 ml abs. Pyridin. Die Reaktionstemperatur soll dabei nicht über -2° ansteigen. Nach 2stdg. Rühren bei -5° gießt man das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von 300 ml konz. Salzsäure und 300 g Eis. Das Reaktionsprodukt fällt als zähflüssige Masse aus, die überstehende Mutterlauge kann abdekantiert werden. Durch Behandeln mit wenig heißem Methanol kristallisiert das Tosylat und kann aus Äthanol/Chloroform (1 : 1) umkristallisiert werden. Schmp. 168°, Ausbeute 8,45 g (20,5 % d.Th.).

$C_{35}H_{36}O_{13}S_5$ (825,0) Ber.: C 50,95, H 4,40, S 19,44; Gef.: C 50,56, H 4,60, S 19,59.

Allg. Vorschrift zur Darstellung von 4b, 5, 6c, 7.

Je 10 mMol Thietan-3-on und 20 mMol Aldehyd werden in 15 ml 96proz. Äthanol gelöst bzw. suspendiert und innerhalb von 2 Std. unter ständigem Rühren zu einer Lösung von 75 mg Natriumhydroxid in 75 ml 70proz. Äthanol gegeben. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlen mit Wasser auf 20° gehalten. Nach weiteren 2 Std. wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 20 ml 70proz. Äthanol, anschließend mit Wasser gewaschen und sc bzw. durch Umkristallisieren gereinigt.

2,4-Bis(4-chlor-benzyliden)-thietan-3-on (4b) und 2-(4-chlor-benzyliden)-4-[1-(4-chlor-phenyl)-hydroxymethyl]-thietan-3-on (6b)

Das erhaltene Gemisch aus 4b und 6b wird in 20 ml Chloroform/Essigsäureäthylester (1 : 1) gelöst und an einer Kieselgelsäule (0,05–0,2 mm Merck) zunächst mit Chloroform chromatographiert. Nach Einengen des Eluats erhält man 4b in Form hellgelber Plättchen. Ausbeute 30 % d.Th., Schmp. 273° (Äthanol).

$C_{17}H_{10}Cl_2OS$ (333,2) Ber.: C 61,32, H 3,05, S 9,63; Gef.: C 61,02, H 3,18, S 9,61.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 5,15 (s, 2H_{vinyl}), 7,43 (m, 8H_{arom})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{max}$ = 1737, 1646, 1485, 1402, 1115, 1079, 1005, 880, 812/cm

Anschließend wird mit Essigsäureäthylester/Aceton (1 : 1) eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert man 6b als gelbe, feinkristalline Verbindung. Ausbeute 4,3 % d.Th., Schmp. 169° (Äthanol).

$C_{17}H_{12}Cl_2O_2S$ (351,3) Ber.: C 58,17, H 3,45, S 9,14; Gef.: C 58,09, H 3,40, S 9,70.

1H -NMR: Wegen zu geringer Löslichkeit nicht registriert.

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{max}$ = 3460, 1722, 1600, 1580, 1502, 1482, 1399, 1126, 1085, 1044, 1003/cm

2-(4-Dimethylamino-benzyliden)-thietan-3-on (5)

Ausbeute 37 % d.Th., Schmp. 181° (Äthanol).

$C_{12}H_{13}NOS$ (219,3) Ber.: C 65,73, H 5,97, S 14,62; Gef.: C 65,77, H 6,12, S 14,65.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,05 ppm (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,38 (s, 2H, S-CH_2), 7,09 (m, 4H_{arom}) 7,27 (s, 1H_{vinyl})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1720, 1582, 1523, 1370, 1105, 860, 795/cm

2-(4-Methyl-benzyliden)-4-[1-(4-methyl-phenyl)-hydroxymethyl]-thietan-3-on (6c)

Ausbeute 52 % d.Th., Schmp. 153° (Äthanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (310,4) Ber.: C 73,50, H 5,84, S 10,33; Gef.: C 73,75, H 5,74, S 10,53.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,36 (s, 6H, CH_3), 5,1 (2s, 2H, S-CH-CHO), 7,30 (m, 8H_{arom}), 7,28 (s, 1H_{vinyl})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3460, 1726, 1594, 1503, 1406, 1210, 1123, 1040, 871/cm

2,4-Bis[1-(4-nitro-phenyl)-hydroxymethyl]-thietan-3-on (7)

Ausbeute 68 % d.Th., Schmp. 191° (Essigsäureäthylester)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (390,4) Ber.: C 52,30, H 3,61, S 8,21, N 7,17; Gef.: C 52,57, H 3,64, S 8,75, N 6,89.

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3518, 1742, 1601, 1588, 1504, 1333, 1104, 1055, 850/cm

2,4-Bis(4-methyl-benzyliden)-thietan-3-on (4c)

0,6 g 6 werden in 50 ml 96proz. Äthanol gelöst und nach Zusatz von 0,7 ml 30proz. H_2O_2 und 0,6 ml 6 nNaOH 3 Std. auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0,18 g (33 % d.Th.), Schmp. 157° (Äthanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OS}$ (292,4) Ber.: C 78,04, H 5,51, S 10,96; Gef.: C 78,22, H 5,25, S 11,11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,38 (s, 6H, CH_3), 7,29 (m, 8H_{arom}), 7,4 (s, 2H_{vinyl})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1729, 1644, 1595, 1509, 1120, 1087, 877, 792/cm

2,4-Bis(4-methoxy-benzyliden)-thietan-3-on (4d)

12,5 mMol 1 und 25 mMol Anisaldehyd werden in wenig Alkohol gelöst und portionsweise innerhalb von 30 Min. unter Rühren einer Lösung von 25 ml 10proz. Natronlauge in 20 ml 96proz. Äthanol zugefügt. Die Reaktionstemperatur wird dabei zwischen 20–25° gehalten. Der ausgefallene Niederschlag wird scharf abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 46 % d.Th., Schmp. 163,5°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ (324,4) Ber.: C 70,35, H 4,97, S 9,88; Gef.: C 70,26, H 5,00, S 9,63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,86 (s, 6H, OCH_3), 7,23 (m, 8H_{arom}), 7,50 (s, 2H_{vinyl})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1723, 1645, 1592, 1510, 1261, 1095, 820, 700/cm

Nach der gleichen Vorschrift wurde auch 4a dargestellt. Schmp. 167° (Äthanol) (Lit.⁴⁾: 168°).

2,4-Bis(4-dimethylamino-benzyliden)-thietan-3-on (4e)

Eine Lösung von 1,26 g 1 und 4,32 g Dimethylaminobenzaldehyd in 16 ml 96proz. Äthanol tropft man unter Rühren innerhalb von 2 Std. zu einer Lösung von 6 g Natriumhydroxid in 80 ml 70proz. Äthanol. Die Temperatur soll 20° nicht überschreiten. Anschließend rührt man 48 Std. bei Raumtemperatur. Der nach dieser Zeit gebildete kristalline Niederschlag wird abge-

saugt, zweimal mit 20 ml 70proz. Äthanol, anschließend mit viel Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Essigsäureäthylester ergibt rote Kristalle vom Schmp. 219°. Ausbeute 2,8 g (56 % d.Th.)

$C_{21}H_{22}N_2OS$ (350,5) Ber.: C 71,96, H 6,32, S 9,14; Gef.: C 71,96, H 6,22, S 9,32.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,05 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 7,06 (m, 8H_{arom}), 7,38 (s, 2H_{vinyl})

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{max}$ = 1702, 1570, 1515, 1355, 1068, 805/cm

2,4-Diisopropyliden-thietan-3-on (8)

3,1 g 1 werden in einer Mischung von 9 g Aceton und 25 ml n NaOH in einem verschlossenen Gefäß bei 20° gerührt, bis sich nach etwa 1 Std. ein Öl abscheidet. Man fügt soviel Methanol hinzu, daß wieder eine klare Lösung entsteht und läßt anschließend 12 Std. stehen. Der nach dieser Zeit ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und anschließend aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert. Ausbeute 32 % d.Th., Schmp. 95° (Äthanol).

$C_9H_{12}OS$ (168,3) Ber.: C 64,25, H 7,19, S 19,06; Gef.: C 64,28, H 7,27, S 18,90.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,80 (s, 6H, CH_3), 2,40 (s, 6H, CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{max}$ = 2910, 1727, 1669, 1622, 1428, 1372, 1171, 1022, 850/cm

Anschrift: Prof.Dr. G. Seitz, 3 Hannover, Bischofsholer Damm 15

[Ph 358]

H.J. Roth, T. Schrauth und M.H. El Raie

Ein neuer Weg zu β -Dicarbonylverbindungen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 11. September 1973)

Die Glykolspaltung von 2-Aminocyclopropanolen-(1) mit Bleitetraacetat führt zu β -Dicarbonylverbindungen.

A New Way to β -Dicarbonyl Compounds

2-Amino-cyclopropanols-(1) react with lead tetraacetate to β -dicarbonyl compounds.

Nachdem uns die Darstellung verschiedener N-tertiärer 2-Amino-cyclopropanole-(1) durch Photocyclisierung gut zugänglicher 3-Aminoketone im präparativen Maßstab gelungen ist¹⁾²⁾³⁾ und wir vor Jahren bereits gefunden hatten, daß sich N-tertiäre

1 H.J. Roth und M.H. El Raie, Tetrahedron Letters (London) 1970, 2445.

2 H.J. Roth und M.H. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 213 (1972).

3 H.J. Roth, M.H. El Raie und T. Schrauth, Arch. Pharmaz. im Druck.