

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 762–770 (1978)

Hiroko Yamamura und Hans-Hartwig Otto

Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen, 17. Mitt.¹⁾

Darstellung substituierter Thianderivate durch doppelte Additionen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 22. September 1977)

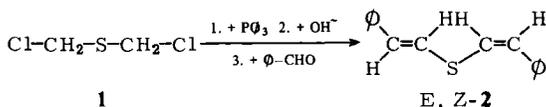
Distyrylsulfide und -sulfoxide lassen sich nicht wie die entsprechenden Sulfone mit CH_2 -aciden Verbindungen umsetzen. Erst die zusätzliche Aktivierung der Doppelbindungen durch Estergruppen ermöglicht auch hier die Synthese entsprechender Thianderivate, deren Darstellung und stereochemische Eigenschaften beschrieben werden.

Reactions of Pentadienones, XVII¹⁾: – Synthesis of Substituted Thiane Derivatives by Double Addition Reactions

Distyryl sulfides and sulfoxides do not react with activated methylene compounds as do the corresponding sulfones. But if activated by two additional ester groups, distyryl sulfides and sulfoxides react to yield thiane compounds. Preparation and stereochemical behaviour of the products are described.

Durch basenkatalysierte Additionen von Verbindungen mit aktivierten Methylgruppen an sulfonanalogue Pentadienone – Distyrylsulfone – sind substituierte Thian-1,1-dioxide gut zugänglich geworden. Wie wir dabei vor kurzem zeigen konnten, zeichnen sich diese Reaktionen durch eine bemerkenswerte Stereoselektivität aus²⁾. In diesem Zusammenhang war es für uns von Interesse, ob analoge Reaktionen auch bei den entsprechenden Sulfiden und Sulfoxiden möglich sind, und wenn ja, ob auch hier eine ähnliche Stereoselektivität beobachtet werden kann. Über diesbezügliche Untersuchungen soll im folgenden berichtet werden.

Das Distyrylsulfid (**2**) läßt sich nach *Dimroth*³⁾ in brauchbaren Ausbeuten aus Dichlordimethylthioäther (**1**) gewinnen. Das bei dieser Reaktion entstehende **2**

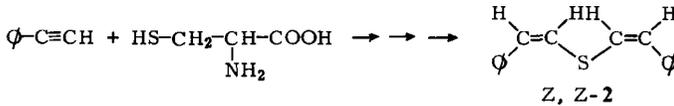


1 16. Mitt. H.-H. Otto, Monatsh. Chem., 1977, 1500.

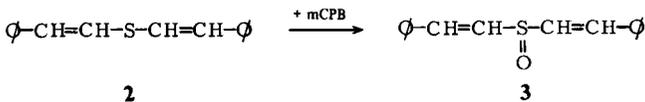
2 H.-H. Otto und H. Yamamura, Justus Liebigs Ann. Chem., 1977, 1500.

3 K. Dimroth, H. Follmann und G. Pohl, Chem. Ber. 99, 642 (1966).

liegt in der E,Z-Konfiguration vor. 2 läßt sich ebenfalls nach einem von Carson und Boggs⁴⁾ angegebenen Verfahren aus Phenylacetylen und L-Cystein darstellen, jedoch



entsteht dabei das Z,Z-konfigurierte Isomer. Für die Darstellung der entsprechenden Sulfoxide 3, die bisher nicht beschrieben sind, hat sich nach verschiedenen Versuchen die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure (mCPB) in Chloroform als das geeignete Verfahren erwiesen. Die Ausbeuten liegen bei über 80 % d. Th. Als besonderer Vor-



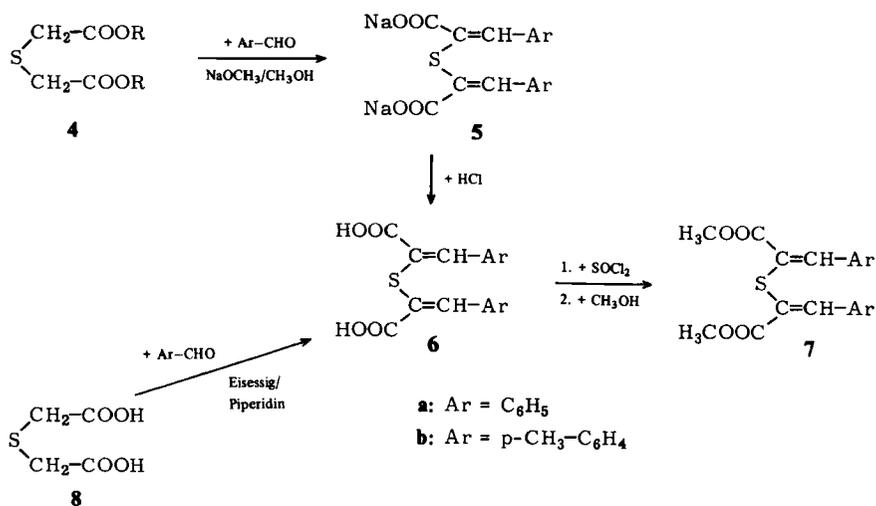
teil ist zu erwähnen, daß unter diesen Bedingungen keine Isomerisierung an den Doppelbindungen beobachtet wird. So erhielten wir aus E, Z - 2 ausschließlich E, Z - 3 und aus Z,Z - 2 entsprechend Z,Z - 3.

Die IR-Spektren von 3 (KBr) sind charakterisiert durch die S=O-Schwingung, die die stärkste Bande der Spektren darstellt und bei der E,Z-Verbindung bei 1040 cm^{-1} und bei der Z,Z-Verbindung bei 1020 cm^{-1} zu finden ist. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) zeigt Z,Z-3 neben den Signalen der aromatischen Protonen nur ein AB-System bei $\delta = 6,84$ ppm mit $J = 10$ Hz für 4 olefinische Protonen und E,Z-3 zwei AB-Systeme bei $\delta = 6,75$ ppm ($J = 10$ Hz) und $\delta = 7,14$ ppm ($J = 16$ Hz) für jeweils zwei olefinische Protonen.

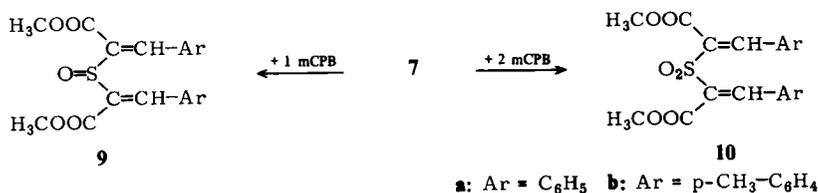
Im Gegensatz zur Reaktionsweise der entsprechenden Sulfone konnten wir bei den verschiedensten Umsetzungen von 2 und 3 mit reaktiven Methylenverbindungen in keinem Falle eine Addition beobachten. Wir erhielten stets die Ausgangsverbindungen unverändert zurück, was zum einen auf eine beachtliche Stabilität sowohl der Sulfide als auch der Sulfoxide schließen läßt und zum anderen bestätigt, daß der aktivierende Effekt dieser Gruppen wesentlich geringer ist als derjenige der Sulfongruppe. Eine stärkere Aktivierung sollte jedoch möglich sein, wenn zusätzlich in 2- und 4-Stellung Estergruppen eingeführt werden wie in 7, dessen prinzipielle Synthesemöglichkeit Backer⁵⁾ am Beispiel von 7b auf dem angegebenen Wege aus dem Thiodiessigsäure-diester 4 über das Salz 5 und die freie Säure 6 beschreibt. Wie wir fanden, läßt sich diese Synthese besser und einfacher durchführen, wenn man statt vom Ester 4 von der freien Säure 8 ausgeht und diese mit dem entsprechenden Aldehyd in Eisessig/-Piperidin direkt zu 6 kondensiert. Wir konnten so 7 in guten Ausbeuten erhalten.

4 J. F. Carson und L. E. Boggs, J. Org. Chem. 32, 673 (1967).

5 H. J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pay-Bas 59, 899 (1940).



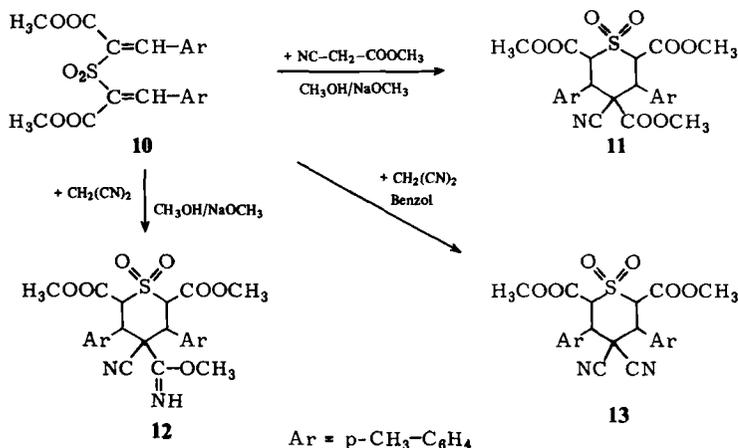
Durch gezielte Oxidation mit einem bzw. zwei Äquiv. mCPB lassen sich aus 7 in z. T. über 90 proz. Ausbeute die entsprechenden Sulfoxide 9 oder die Sulfone 10 gewinnen. Die wichtigsten Daten von 7, 9 und 10 sind in Tab. 1 zusammengefaßt.



Tab. 1: IR-Spektren (KBr) und ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃; δ ppm gegen TMS ca. 37°) von 7, 9 und 10.

Nr.	ν_{COOCH_3}	ν_{SO}	ν_{SO_2}	$\delta_{=\text{CH}}$	δ_{COOCH_3}	$\delta_{\text{aromat.}}$	$\delta_{\text{Ar-CH}_3}$
7a	1710s	—	—	7,83s	3,75s	7,5m	—
7b	1710s	—	—	7,50s	3,75s	7,37q	2,37s
9a	1715s	1040s	—	8,13s	3,76s	7,5m	2,37s
9b	1720s	1060m	—	8,15s	3,75s	7,40q	2,37s
10a	1720s	—	1315s 1140s	8,10s	3,83s	7,4m	—
10b	1720s	—	1310s 1140s	8,03s	3,80s	7,34q	2,37s

Die Reaktionsmöglichkeiten dieser Stoffe mit reaktiven Methylenverbindungen hängen stark von den äußeren Bedingungen ab. Während z. B. 7 und 9 trotz des zusätzlichen aktivierenden Effektes der beiden Estergruppen in Methanol in Gegenwart von Methylat weder mit Cyanessigester noch mit Malondinitril zur Reaktion gebracht werden konnten, ließen sich die Sulfone 10 unter diesen Bedingungen sehr glatt umsetzen. So erhielten wir mit Cyanessigester in der Siedehitze in 86 proz. Ausbeute das erwartete doppelte Addukt 11 als einheitliche, farblose, kristalline Verbindung. Bei der entsprechenden Umsetzung mit Malondinitril trat partielle Solvolyse ein, so daß hier 12 erhalten wurde, wobei auch diese Solvolyse selektiv nur an der äquatori-



Tab. 2: IR-Spektren (KBr) und ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃; δ ppm gegen TMS ca. 37°) von 11–17

Nr.	ν _{COOCH₃}	ν _{SO}	ν _{SO₂}	δ _{H2/6}	δ _{H3/5}	J _{2/3} =J _{6/5}	δ _{COOCH₃(2,6)}	δ _{COOCH₃(4)}	δ _{aromat.}	δ _{Ar-CH₃}
11	1750s	—	1330s 1145s	4,83	4,40	13 Hz	3,58 s	3,27 s	7,17 s	2,28 s
12	1750s 3340s(NH) 1670s(C=N)	—	1330s 1145s	4,81	4,39	13 Hz	3,57 s	3,65 s (CNHOCH ₃)	7,12 s	2,27 s
13	1750s	—	1340s 1150s	4,78	4,26	13 Hz	3,60 s	—	7,20 s	2,33 s
14	1740s	—	—	4,66	4,04	11 Hz	3,47 s	3,22 s	7,18 q	2,28 s
15	1740s	—	—	4,40	3,90	11 Hz	3,50 s	—	7,27 q	2,33 s
16	1750s	1070s	—	4,66	3,91	12 Hz	3,56 s	3,25 s	7,23 s	2,32 s
17	1750s	1070s	—	4,44	4,29	12 Hz	3,58 s	—	7,32 q	2,33 s

alen Nitrilgruppe erfolgte²⁾. Durch Wahl eines anderen Reaktionsmediums - wasserfreies Benzol und Benzyltrimethylammoniumhydroxid als Base - konnten **7**, **9** und **10** ohne Schwierigkeiten zu den entsprechenden Thianderivaten **13**–**17** umgesetzt werden. Diese Reaktionen verlaufen z. T. mit guten Ausbeuten und liefern stets jeweils nur ein einheitliches Produkt. Die Eigenschaften der so gewonnenen Thianderivate sind in Tab. 2 zusammengestellt.

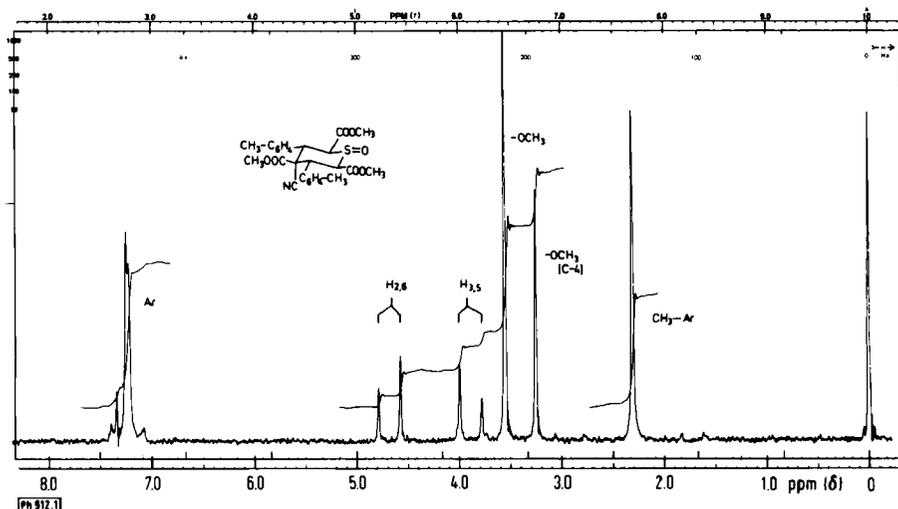
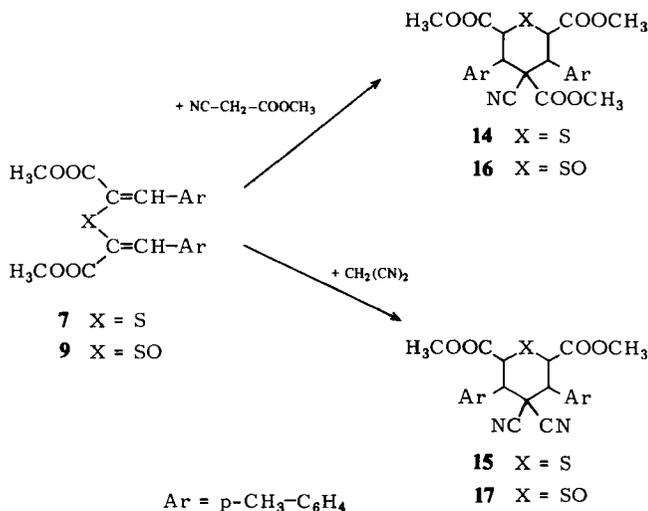


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum von 4(a)-Cyan-2,4,6-trimethoxycarbonyl-3,5-bis(4-methylphenyl)thian-1-oxid (**16**) in CDCl₃

Alle aufgeführten Verbindungen zeigen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nur ein AB-System mit Kopplungskonstanten zwischen 11 und 13 Hz für die Protonen des Thianrings (Abb. 1). Daraus muß geschlossen werden, daß die Protonen an C-3 und C-5 sowie an C-2 und C-6 jeweils äquivalent sind. Das Gleiche gilt für die beiden Tolylysubstituenten an C-3 und C-5 und die beiden Methoxycarbonylgruppen an C-2 und C-6, da auch hier jeweils nur ein scharfes Signal registriert wird. Aus diesen Fakten muß auf eine symmetrische Anordnung geschlossen werden, wie sie bei cis-Stellung der jeweils gleichen Substituenten gegeben ist. Bestätigt wird diese Annahme durch die Äquivalenz der entsprechenden Kohlenstoffatome des Ringes, wie sie den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zu entnehmen ist. Als Beispiel gibt Abb. 2 die Werte der Verbindung **15** wieder. Die Größe der Kopplung H-2/H-3 bzw. H-6/H-5 entspricht einer axial-axialen

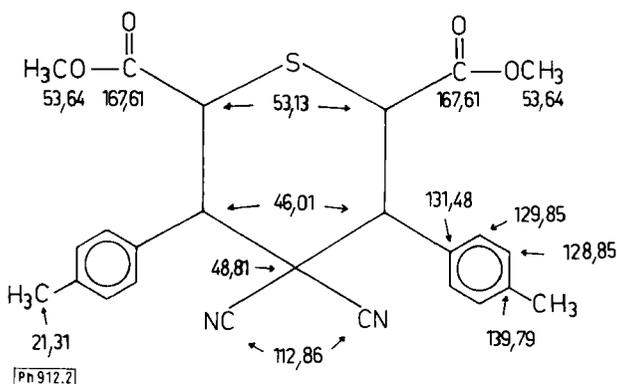


Abb. 2: Werte des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums von 4(a),4(e)-Dicyan-2,4-dimethoxycarbonyl-3,5-bis-(4-methylphenyl)-thian (**15**)

Kopplung im sechsgliedrigen Ring mit Sesselkonformation, d. h. die Substituenten an C-2, C-3, C-5 und C-6 sind sämtlich äquatorial angeordnet. In Übereinstimmung damit beträgt die Kopplungskonstante zwischen dem axialen Proton an C-3 bzw. C-5 und dem Kohlenstoff der axialen Nitrilgruppe 9,5 Hz, während der Kohlenstoff der äquatorialen Nitrilgruppe mit dem gleichen Proton nur eine Kopplungskonstante $^3J = 2,5$ Hz zeigt. Die relative Konfiguration der Substituenten ist folglich 2,6/3,5 - cis und 2,3/5,6 - trans (Abb. 3). Die Konfiguration an C-4 ergibt sich schließlich aus der Tatsache, daß 1. die Lage der Methoxysignale in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Cyanessigester-Umsetzungsprodukte **11**, **14** und **16** sowie des Solvolysproduktes **12** einen deutlichen Abschirmeffekt durch die Aromaten erkennen läßt und damit der äquatorialen Position entspricht²⁾, und daß 2. in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen²⁾ in keinem IR-Spektrum dieser Verbindungen eine Nitrilschwingung auftritt.

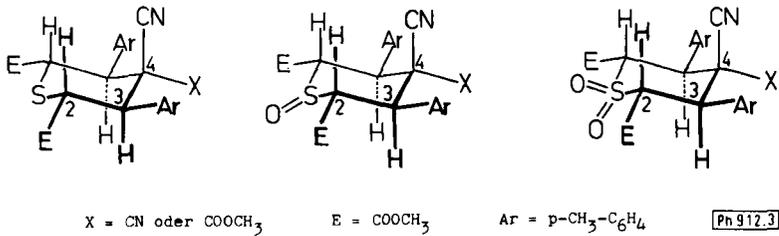


Abb. 3

Diese Ergebnisse machen deutlich, daß die hier beschriebenen Reaktionen stereoselektiv ablaufen, und damit weitere Beispiele darstellen für nucleophile Additionen an Doppelbindungssysteme, die unter Basenkatalyse stereoselektiv erfolgen.

Dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – Frankfurt (Main) danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, der BASF, Ludwigshafen, für eine großzügige Chemikalienspende. H. Yamamura dankt dem Marburger Universitätsbund für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Block, nicht korr. *IR-Spektren*: (cm^{-1}) Perkin-Elmer 257 als KBr-Preßling. *NMR-Spektren*: Varian T 60, A 60 D oder XL 100, soweit nicht anderes angegeben, in CDCl_3 mit TMS als inn. Stand. bei etwa 37° , Werte in δ ppm. *Elementaranalysen* aus der Mikroanalytik des Instituts.

E,Z-1,5-Diphenyl-3-thia-1,4-pentadien-3-oxid (E,Z-3)

2,4 g (0,01 mol) *E,Z-2* werden in 50 ml CHCl_3 gelöst und auf -10° gekühlt. Eine auf -10° gekühlte Lösung der äquivalenten Menge *m*-Chlorperbenzoesäure in CHCl_3 wird langsam zugefügt, und das Reaktionsgefäß dicht verschlossen 2 Tage bei -20° belassen. Danach wird die ausgefallene *m*-Chlorperbenzoesäure abgetrennt und die Lösung zweimal mit je 50 ml ges. wäßriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wird im Vak. abgedampft. Der Rückstand wird in wenig Äther gelöst und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. *Schmp.* 76° (Äther), *Ausb.* 2,3 g (91 % d. Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$ (254,4) *Ber.*: C 75,56 H 5,55 S 12,61; *Gef.*: C 74,89 H 5,51 S 12,23.

Z,Z-1,5-Diphenyl-3-thia-1,4-pentadien-3-oxid (Z,Z-3)

Hergestellt wie vorstehend *E,Z-3* aus 2,4 g (0,01 mol) *Z,Z-2*. *Schmp.* 94° (Äther), *Ausb.* 2,1 g (82 % d. Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$ (254,4) *Ber.*: C 75,56 H 5,55 S 12,61; *Gef.*: C 75,41 H 5,37 S 12,63.

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-diphenyl-3-thia-1,4-pentadien (7a)

16 g 2,4-Dicarboxy-1,5-diphenyl-3-thia-1,4-pentadien (**6a**) werden mit 24 g Thionylchlorid versetzt und 3 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren erhitzt. Nich umgesetztes Thionylchlorid wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand in Methanol aufgenommen, wobei eine starke HCl-Entwicklung einsetzt. Nach Beendigung dieser wird zur Vervollständigung der Umsetzung noch 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag mehrmals mit

kaltem n-Pentan gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 117° (Methanol), Ausb. 12,7 g (72 % d. Th.). $C_{20}H_{18}O_4S$ (354,4) Ber.: C 67,77 H 5,11 S 9,04; Gef.: C 67,69 H 4,95 S 9,06.

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-bis-(4-methylphenyl)-3-thia-1,4-pentadien (7b)

Hergestellt wie vorstehend aus **6b**. Schmp. 135–136° (Methanol), Lit. ⁵⁾ 134–136°, Ausb. 14,9 g (78 % d. Th.).

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-diphenyl-3-thia-1,4-pentadien-3-oxid (9a)

Hergestellt aus 3,5 g (0,01 mol) **7a** entsprechend der Vorschrift für *E,Z*-3. Schmp. 78° (Äther), Ausb. 3,0 g (82 % d. Th.). $C_{20}H_{18}O_5S$ (370,4) Ber.: C 64,85 H 4,90 S 8,66; Gef.: C 64,85 H 4,91 S 8,85.

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-bis-(4-methylphenyl)-3-thia-1,4-pentadien-3-oxid (9b)

Hergestellt aus 3,8 g (0,01 mol) **7b** entsprechend der Vorschrift für *E,Z*-3. Schmp. 113° (Methanol), Ausb. 3,6 g (91 % d. Th.). $C_{22}H_{22}O_5S$ (398,5) Ber.: C 66,31 H 5,56 S 8,05; Gef.: C 66,51 H 5,56 S 7,90.

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-diphenyl-3-thia-1,4-pentadien-3,3-dioxid (10a)

Hergestellt aus 3,5 g (0,01 mol) **7a** entsprechend *E,Z*-3, jedoch mit der doppelt äquiv. Menge *m*-Chlorperbenzoesäure. Schmp. 131° (Methanol), Ausb. 2,8 g (73 % d. Th.). $C_{20}H_{18}O_6S$ (386,4) Ber.: C 62,17 H 4,70 S 8,30; Gef.: C 62,30 H 4,61 S 8,43.

2,4-Bis-(methoxycarbonyl)-1,5-bis-(4-methylphenyl)-3-thia-1,4-pentadien-3,3-dioxid (10b)

Hergestellt aus 3,8 g (0,01 mol) **7b** entsprechend *E,Z*-3, jedoch mit der doppelt äquiv. Menge *m*-Chlorperbenzoesäure. Schmp. 157° (Methanol), Ausb. 3,1 g (75 % d. Th.). $C_{22}H_{22}O_6S$ (414,5) Ber.: C 63,75 H 5,35 S 7,73; Gef.: C 63,70 H 5,15 S 7,78.

2,4,6-Tris-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4-cyan-thian-1,1-dioxid (11)

2,1 g (5 mmol) **10b** und 0,7 g (7 mmol) Cyanessigsäuremethylester werden in wenig Methanol mit 0,5 ml 5 proz. $NaOCH_3$ -Lösung versetzt und zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert **11** aus. Schmp. 235° (Methanol), Ausb. 2,2 g (86 % d. Th.). $C_{26}H_{27}NO_8S$ (513,6) Ber.: C 60,81 H 5,30 N 2,73 S 6,24; Gef.: C 60,81 H 5,35 N 2,62 S 6,49.

Identisches **11** wird erhalten, wenn man **10b** mit Cyanessigsäuremethylester nach der für **13** angegebenen Vorschrift umsetzt.

2,6-Bis-(methoxycarbonyl)-4-methoxyformimidoyl-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4-cyan-thian-1,1-dioxid (12)

Hergestellt aus 2,1 g (5 mmol) **10b** und 0,4 g (6 mmol) Malonsäuredinitril nach **11**. Schmp. 247° (Methanol), Ausb. 2,3 g (90 % d. Th.). $C_{26}H_{28}N_2O_7S$ (512,6) Ber.: C 60,94 H 5,47 N 5,47 S 6,25; Gef.: C 60,91 H 5,16 N 5,45 S 6,29.

2,6-Bis-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4,4-dicyan-thian-1,1-dioxid (13)

2,1 g (5 mmol) **10b** und 0,4 g (6 mmol) Malonsäuredinitril werden in trockenem Benzol mit einigen Tropfen Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt und bei Raumtemp. 30 Min. gerührt. Anschließend wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. einge-

engt und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Schmp. 201° (Benzol), Ausb. 2,0 g (83 % d. Th.). $C_{25}H_{24}N_2O_6S$ (480,5) Ber.: C 62,49 H 5,03 N 5,83 S 6,67; Gef.: C 62,42 H 5,11 N 5,86 S 6,50.

2,4,6-Tris-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4-cyan-thian (14)

Hergestellt aus 1,9 g (5 mmol) **7b** und 0,7 g (7 mmol) Cyanessigsäuremethylester nach 13, jedoch wird 6 Std. am Rückfluß erhitzt. Schmp. 139° (Äther), Ausb. 1,5 g (62 % d. Th.). $C_{26}H_{27}NO_6S$ (481,6) Ber.: C 64,85 H 5,65 N 2,90 S 6,66; Gef.: C 64,84 H 5,64 N 2,79 S 6,57.

2,6-Bis-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4,4-dicyan-thian (15)

Hergestellt aus 1,9 g (5 mmol) **7b** und 0,5 g (7 mmol) Malonsäuredinitril nach 14. Schmp. 183° (Benzol), Ausb. 1,6 g (71 % d. Th.). $C_{25}H_{24}N_2O_4S$ (448,6) Ber.: C 66,95 H 5,39 N 6,25 S 7,15; Gef.: C 67,13 H 5,38 N 6,16 S 6,96.

2,4,6-Tris-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4-cyan-thian-1-oxid (16)

Hergestellt aus 2,0 g (5 mmol) **9b** und 0,7 g (7 mmol) Cyanessigsäuremethylester nach 13, jedoch wird 2 Std. am Rückfluß erhitzt, Schmp. 152° (Methanol), Ausb. 1,4 g (56 % d. Th.) $C_{26}H_{27}NO_7S$ (497,6) Ber.: C 62,76 H 5,47 N 2,82 S 6,44; Gef.: C 62,70 H 5,56 N 2,75 S 6,04.

2,6-Bis-(methoxycarbonyl)-3,5-bis-(4-methylphenyl)-4,4-dicyan-thian-1-oxid (17)

Hergestellt aus 2,0 g (5 mmol) **9b** und 0,5 g (7 mmol) Malonsäuredinitril nach 16. Schmp. 245° (Zers.) (Methanol), Ausb. 1,3 g (56 % d. Th.). $C_{25}H_{24}N_2O_5S$ (464,5) Ber.: C 64,65 H 5,17 N 6,03 S 6,89; Gef.: C 64,29 H 5,14 N 6,00 S 6,87.

Anschrift: Prof. Dr. H.-H. Otto, Hermann-Herder-Straße 9, D-7800 Freiburg.

[Ph 912]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 770-774 (1978)

Alfred Kreutzberger und Atif Tantawy

Antimykotische Wirkstoffe, 7. Mitt.¹⁾

Kernsubstituierte N-(1-Adamantyl)-N'-phenylthioharnstoffe

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 23. September 1977)

Im aromatischen Kern Methylthiogruppen, Fluoratome oder einen Trifluormethylsubstituenten tragende N-(1-Adamantyl)-N'-phenylthioharnstoffe **3** können durch nucleophile Addition entsprechend substituierter Aniline **2** an (1-Adamantyl)-isothiocyanat (**1**) gewonnen werden.

1 6. Mitt.: A. Kreutzberger, Chem.-Ztg. 101, 400 (1977).