

Franz Effenberger und Rolf Gleiter¹⁾

Enoläther, IV²⁾

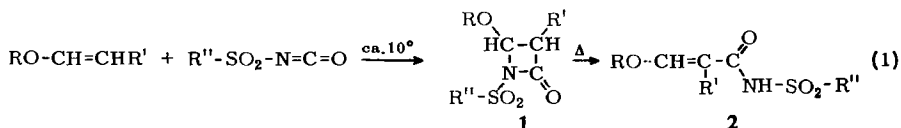
1.2-Thiazetidin-1-oxide aus Enoläthern mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 9. Juli 1966)

Enoläther reagieren mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden (4) schon bei 0° unter Cycloaddition zu *N*-substituierten 3-Alkoxy-1.2-thiazetidin-1-oxiden (7). — Die Spaltung der Thiazetidine 7 mit Grignard-Verbindungen liefert β-Alkoxy-β-sulfonylamino-sulfoxide (8), die mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin die Osazone 12 bilden.

Sulfonylisocyanate reagieren mit Enoläthern bei ca. +10° primär ausschließlich unter Cycloaddition zu 4-Alkoxy-azetidinonen-(2) (1)³⁾. Schon bei Raumtemperatur, rascher jedoch beim Erwärmen, lagern sich die Verbindungen 1 in die thermodynamisch stabileren β-Alkoxy-acrylamide 2 um³⁾.



Entscheidend für den leichten Übergang von 1 in 2 ist einerseits die Ringspannung in β-Lactamen⁴⁾ und zum anderen der Gewinn an Mesomerieenergie durch die Ausbildung der vinylogenen Estergruppierung in 2.

4-Alkylsubstituierte Azetidinone-(2) gehen bei Raumtemperatur erst im Verlaufe von mehreren Monaten in die entsprechenden Acrylamide über⁵⁾. Als treibende Kraft für diese langsame Umlagerung ist ausschließlich die Ringspannung in den β-Lactamen anzusehen.

Bei Ersatz der C=O-Gruppe in 1 durch S=O müßte nun die Umlagerung analog 1 → 2 erschwert sein, da einerseits die mesomere Wechselwirkung von Sulfoxidgruppen mit π-Elektronensystemen kleiner ist als die vergleichbarer Carbonylgruppen⁶⁾ und

1) Teil der Dissertat. R. Gleiter, Techn. Hochschule Stuttgart 1964. Auszugsweise vortragen anlässlich der GDCH-Hauptversammlung in Heidelberg am 11. 9. 1963 (Angew. Chem. 75, 1117 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 142 (1964)).

2) III. Mitteil.: F. Effenberger, R. Gleiter und G. Kiefer, Chem. Ber. 99, 3892 (1966), vorstehend.

3) F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. 97, 1576 (1964).

4) R. B. Woodward in „The Chemistry of Penicillin“, S. 436, Princeton University Press 1949.

5) R. Graf, Liebigs Ann. Chem. 661, 111 (1963).

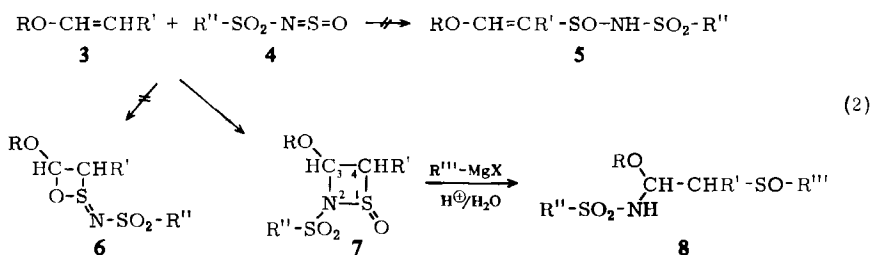
6) H. H. Szmant in „Organic Sulfur Compounds“ (Herausg. N. Kharasch), Bd. I, S. 154 ff., Pergamon Press 1961.

zum anderen die Ringspannung durch die Vergrößerung der Bindungsabstände und Verkleinerung des Bindungswinkels bei Einführung von Schwefel als Ringatom geringer wird. Wir untersuchten deshalb das Reaktionsverhalten von *N*-Sulfinylverbindungen mit Enoläthern im Vergleich zu dem der Isocyanate mit Enoläthern³⁾.

Wie bei den Isocyanaten erfolgt auch bei den *N*-Sulfinylverbindungen erst mit den reaktionsfähigsten Vertretern dieser Verbindungsklasse, den *N*-Sulfinyl-sulfonamiden⁷⁾ eine Umsetzung. Beim Zusammengeben von molaren Mengen Enoläther und *N*-Sulfinyl-sulfonamid in einem inerten Lösungsmittel scheiden sich nach kurzer Zeit farblose Kristalle ab, deren Elementaranalysen auf 1:1-Addukte stimmen. Die kristallisierten Verbindungen werden beim Erhitzen braun und sind auch bei Raumtemperatur nur begrenzt haltbar.

Beim Erwärmen des Adduktes aus Vinyläthyläther und *N*-Sulfinyl-*p*-chlor-benzol-sulfonamid (**4**: R'' = *p*-Cl-C₆H₄) mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung entsteht Glyoxal-[2,4-dinitro-phenylsazon], woraus auf eine Reaktion am β-C-Atom des Enoläthers zu schließen ist.

Postuliert man auf Grund der abgestuften Elektronegativitäten von O, N und S eine Verknüpfung des nucleophilen β-C-Atoms im Enoläther mit dem Schwefel als dem elektrophilsten Atom der *N*-Sulfinylgruppe, so sind für die 1:1-Addukte die Strukturen **5**, **6** und **7** zu diskutieren.



Die Substitution zu **5** ist auszuschließen, da die IR-Spektren im Bereich zwischen 3100 und 3500/cm weder in KBr noch in Chloroform eine ν(NH)-Bande zeigen. Auch im C=C-Doppelbindungsgebiet zwischen 1600 und 1650/cm liegt keine Absorptionsbande. Gegen die Struktur **5** spricht auch, daß in Gegenwart eines Pd-Katalysators kein Wasserstoff aufgenommen wird und daß eine benzolische Bromlösung nicht entfärbt wird.

Die Spaltung der Addukte mit Grignard-Verbindungen führt zu den Sulfoxiden **8** (vgl. unten). Daraus ist zu folgern, daß Enoläther mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden (**4**) unter Cycloaddition zu 1,2-Thiazetidinen-1-oxiden (**7**) reagieren.

Die in KBr aufgenommenen IR-Spektren von **7** zeigen neben den ν(SO₂)-Banden bei 1130–1160/cm und 1330–1350/cm noch Banden zwischen 1080 und 1100/cm, die wahrscheinlich der SO-Valenzschwingung zuzuordnen sind. Die ν(SO)-Bande linearer Sulfinensäureamide liegt zwischen 1025 und 1050/cm. In cyclischen Sulfinensäureamiden mit 6-Ringstruktur fanden Kresze und Mitarbb.⁷⁾ für ν(SO) 1080/cm, während in

⁷⁾ G. Kresze, A. Maschke, R. Albrecht, K. Bederke, P. Patzschke, H. Smalla und A. Trede, Angew. Chem. **74**, 135 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 89 (1962).

1.2-Thiazetidin-on-(3)-1-oxiden $\nu(\text{SO})$ -Banden zwischen 1130 und 1143/cm gefunden wurden⁸⁾.

Tab. 1. 1.2-Thiazetidin-1-oxide (7) aus Enoläthern mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden (4)

Vers. Nr.	Enoläther (3)		<i>N</i> -Sulfinyl-sulfonamid (4) R''	% Ausb. a)	Thiazetidine 7	
	R	R'			roh	Schmp. rein
1	C ₂ H ₅	H	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	76	73–75°	76–77°
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	63	72–76°	83–84°
3	-[CH ₂] ₃ -		<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	91	78–85°	82–85°
4	C ₂ H ₅	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	97	75–80°	80–81°
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	59	71–75°	75–78°
6	-[CH ₂] ₃ -		<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	81	97–98°	97–98°

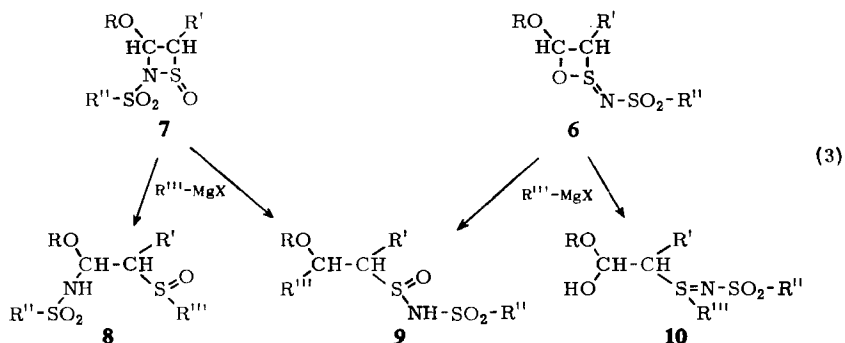
a) Es sind die Ausbeuten der kristallisiert anfallenden Rohprodukte angegeben. Zur Analyse wurde umkristallisiert, dabei treten jedoch Substanzverluste infolge Zersetzung auf.

Spaltung der Addukte 7 mit Grignard-Verbindungen

Die Lage der asymmetr. $\nu(\text{SO}_2)$ -Bande⁹⁾ in den Addukten (1330–1350/cm) spricht für die Struktur 7. 6 kann jedoch auf Grund der IR-Spektren nicht eindeutig ausgeschlossen werden, da eine Bande bei 950/cm der Gruppierung >S=N- zugeordnet werden könnte¹⁰⁾. Der eindeutige Strukturbeweis für die Cycloaddition zu 7 mußte deshalb auf chemischem Wege erbracht werden.

Setzt man die Addukte aus Enoläthern und 4 in einem Äther/Benzol-Gemisch mit Grignard-Verbindungen um, so entstehen salzartige hygroskopische Niederschläge, die bei der Aufarbeitung in 2*n* HCl farblose Öle oder farblose Kristalle liefern. Die Elementaranalyse dieser Reaktionsprodukte entspricht der Zusammensetzung Addukt : Kohlenwasserstoff der Grignard-Verbindung = 1:1. Aus 6 und 7 können die Spaltprodukte 8, 9 oder 10 entstehen, vorausgesetzt, daß unter den angewandten Bedingungen die C-C- und die C-S-Bindung nicht angegriffen werden.

Da 10 als Halbacetal in 2*n* HCl nicht beständig ist, kann als Spaltprodukt nur 8 oder 9 vorliegen.

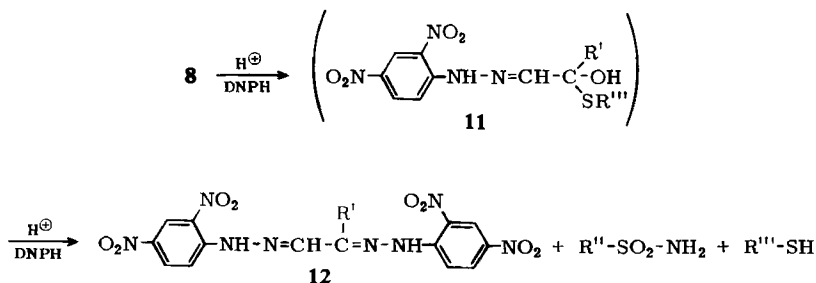


⁸⁾ H. Beeken und F. Korte, Tetrahedron [London] 18, 1527 (1962).

⁹⁾ A. Wagner, Privatmitteil.

¹⁰⁾ A. Wagner und R. Banholzer, Angew. Chem. 71, 311 (1959); A. Kucsman, I. Kapovits und F. Ruff, Acta chim. Acad. Sci. hung. 40, 75 (1964), C. A. 61, 9046 b (1964).

Die Spaltprodukte liefern beim Erwärmen mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung (DNPH) die Osazone **12**:



Diese können aus **8** wie folgt entstehen: unter Abspaltung von Alkohol und Sulfonamid bildet sich zunächst das einfache Hydrazon. In Gegenwart der Säure lagert sich jedoch die Sulfoxidgruppierung nach *Pummerer*¹¹⁾ in ein Halbmercaptop (11) um, das mit einem weiteren Mol. DNPH zu **12** reagiert.

Die Entstehung der Osazone **12** ist beweisend für das Vorliegen von **8** und damit auch beweisend für die Struktur **7** der 1:1-Addukte aus Enoläthern und *N*-Sulfinyl-sulfonamiden.

Nur die Thiazetidine Nr. 3 und Nr. 6 in Tab. 1 geben bei der Behandlung mit Grignard-Verbindungen kristallisierte Spaltprodukte, die wir isoliert und charakterisiert haben. In den anderen Fällen entstehen Öle, die mit DNPH direkt weiter zu den Osazonen **12** umgesetzt wurden.

Tab. 2. Spaltung der Thiazetidine **7** mit Grignard-Verbindungen zu **8**

Vers. Nr.	Thiazetidine 7			Grignard-Verb. R'''	Spaltprodukte 8 ^{a)}	
	R	R'	R''		% Ausb.	Schmp.
7	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄		CH ₃	25	198–201°
8	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄		C ₂ H ₅	45	170–172°
9	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄		C ₆ H ₅	32	172–173°
10	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄		<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	36	170–171°
11	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄		C ₂ H ₅	31	174–175°
12	-[CH ₂] ₃ -	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄		C ₆ H ₅	50	178°

^{a)} In der Tabelle sind die Reinausbeuten und die Schmelzpunkte der umkristallisierten Verbindungen angegeben.

Die Verbindungen **8** lösen sich schlecht in Äther oder Benzol, gut dagegen in Formamid oder Dimethylsulfoxid. Sie sind thermisch stabil und färben sich beim Erhitzen erst bei 170° braun. Die IR-Spektren zeigen in KBr NH-Valenzschwingungen zwischen 3090 und 3250/cm. Die $\nu(\text{SO})$ -Banden liegen zwischen 1015 und 1040/cm.

Während sich 4-Alkoxy-azetidinone-(2) (**1**) beim Erwärmen oder beim Auflösen in polaren Lösungsmitteln sofort in die entsprechenden β -Alkoxy-acrylamide (**2**) umlagern³⁾, konnten wir eine vergleichbare Umwandlung der Cycloadditionsverbindungen **7** in β -Alkoxy-sulfinsäureamide **5** weder beim Erwärmen noch beim Auflösen der Verbindungen in polaren Lösungsmitteln beobachten.

¹¹⁾ R. *Pummerer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2282 (1909), **43**, 1401 (1910); H. D. *Becker*, G. J. *Mikoc* und G. A. *Russel*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3410 (1963).

Die experimentellen Ergebnisse bestätigen die oben diskutierten Vorstellungen über den Einfluß der Sulfoxidgruppe auf die Stabilität von Vierringen.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die großzügige Bereitstellung von Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der 1.2-Thiazetidin-1-oxide (7)

Allgemeine Arbeitsweise 1/100 Mol *N*-Sulfinyl-sulfonamid 4 wird in 5 ccm absol. Chloroform bzw. absol. Äther gelöst, auf ca. 0° abgekühlt und unter Kühlung eine Lösung von 1/100 Mol *Enoläther* 3 in 5–10 ccm Äther oder tiefsiedendem Petroläther zugegeben. Nach mehreren Stdn. werden die farblosen Kristalle abgesaugt und für die Analyse aus Äther oder aus Chloroform mit Äther umkristallisiert.

Tab. 3. 1.2-Thiazetidin-1-oxide (7) aus Enoläthern (3) mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden (4)

Vers. Nr.	Enol-äther (3) g	<i>N</i> -Sulfinyl-verb. (4) g	Thiazetidin-1-oxid (7)	Ausb. an 7 g	Form	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
1	1.44	2.17	3-Äthoxy-2-[<i>p</i> -toluolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid	2.2	farbl. Nadeln (HCCl ₃ mit Äther)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S ₂ (289.4)	Ber. 45.65 5.22 4.85 Gef. 45.46 5.59 4.88
2	0.50	1.08	3-Äthoxy-4-äthyl-2-[<i>p</i> -toluolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid	1.0	farbl. Krist. (Äther)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S ₂ (317.4)	Ber. 49.19 6.04 4.42 Gef. 49.21 5.59 4.77
3	3.36	6.68	8-[<i>p</i> -Toluolsulfonyl]-2-oxa-7-thia-8-azabicyclo[4.2.0]octan-7-oxid	10.8	farbl. Krist. (HCCl ₃ mit Äther)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S ₂ (301.4)	Ber. 47.82 5.02 4.65 Gef. 47.79 5.13 4.80
4	4.0	2.37	3-Äthoxy-2-[4-chlor-benzolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid	3.0	farbl. Krist. (Äther)	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₄ S ₂ (309.8)	Ber. 38.76 3.90 4.52 Gef. 38.74 3.89 4.41
5	1.0	2.37	3-Äthoxy-4-äthyl-2-[4-chlor-benzolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid	2.5	farbl. Krist. (Äther)	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₄ S ₂ (337.9)	Ber. 42.67 4.78 5.11 Gef. 42.69 4.80 4.92
6	0.84	2.37	8-[4-Chlor-benzol-sulfonyl]-2-oxa-7-thia-8-aza-bicyclo[4.2.0]octan-7-oxid	2.7	farbl. Krist. (Benzol/Äther)	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₄ S ₂ (321.8)	Ber. 41.03 3.76 4.35 Gef. 41.34 4.09 4.27

Spaltung des 3-Äthoxy-2-[4-chlor-benzolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxids (Tab. 1, Nr. 4) mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin: 3.1 g des Thiazetidins werden in einer schwefelsauren Lösung von 2 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin ¹²⁾ kurze Zeit erwärmt. Man erhält einen roten Niederschlag von 2.5 g (80%) Glyoxal-[2.4-dinitro-phenylosazon], Schmp. 320° (Zers.) (Lit. ¹³⁾: Schmp. 323°).

¹²⁾ R. L. Shriner und R. C. Fuson in „The Systematic Identification of Organic Compounds“, Third Edition, S. 171, John Wiley & Sons, London, 1948.

¹³⁾ H. J. Lucas und W. T. Stewart, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1794 (1940).

Tab. 4. Spaltung der 1,2-Thiazetidine (7) mit Grignard-Verbindungen zu 8

Vers. Nr.	Thiazetidin (7) g	Halogenverb. g	Mg g	-tetrahydro- pyran (8)	Rohprod. 8 Ausb. g	Schmp.	Form	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
7	3.31	CH ₃ J 5.6	0.86	2-[p-Toluolsulfonyl- amino]-3-methan- sulfinyl-	2.0	165—170°	farbl. Krist. (Methanol)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S ₂ (317.4)	Ber. 49.19 6.03 4.42 Gef. 49.43 5.91 4.43
8	3.01	C ₂ H ₅ Br 3.3	0.72	2-[p-Toluolsulfonyl- amino]-3-äthan- sulfinyl-	2.3	140—150°	farbl. Krist. (Benzol)	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ S ₂ (331.4)	Ber. 50.74 6.40 4.23 Gef. 50.72 6.47 3.94
9	3.31	C ₆ H ₅ Br 4.7	0.72	2-[p-Toluolsulfonyl- amino]-3-benzol- sulfinyl-	—	—	farbl. Krist. (Benzol)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ S ₂ (379.5)	Ber. 3.70 S 16.59 Gef. 3.67 S 16.90
10	3.01	p(CH ₃)- C ₆ H ₄ Br 5.13	0.72	2-[p-Toluolsulfonyl- amino]-3-[p-toluol- sulfinyl]	—	—	farbl. Krist. (Benzol)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ S ₂ (393.5)	Ber. 57.99 5.89 3.56 Gef. 58.27 5.75 3.65
11	2.25	C ₂ H ₅ Br 3.3	0.72	2-[4-Chlor-benzol- sulfonylamino]- 3-äthansulfinyl-	1.5	160—165°	farbl. Krist. (Benzol)	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂ (351.9)	Ber. 44.39 5.15 3.98 Gef. 44.56 5.32 3.63
12	2.58	C ₆ H ₅ Br 1.35	0.2	2-[4-Chlor-benzol- sulfonylamino]- 3-benzolsulfinyl-	2.0	173—175°	farbl. Krist. (Benzol)	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂ (399.9)	Ber. 51.06 4.54 3.50 Gef. 50.71 4.69 3.44

Reaktionen mit dem Thiazetidin-1-oxid Nr. 6 aus Tab. 1

a) *Katalyt. Hydrierung*: Eine Lösung von 2.3 g des Thiazetidins in 60 ccm Benzol wird bei Raumtemp. in Gegenwart eines Pd/Kohle-Katalysators¹⁴⁾ hydriert. Nach 2 Stdn. konnte keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden.

b) *Reaktion mit Brom*: eine Lösung des Thiazetidins in Benzol entfärbt eine benzolische Bromlösung nicht.

Spaltung der 1.2-Thiazetidin-1-oxide 7 mit Grignard-Verbindungen

Allgemeine Arbeitsweise: 1/100 Mol einer konzentrierten benzolischen Lösung des *Thiazetidins 7* läßt man zu 3/100 Mol der in absol. Äther gelösten *Grignard-Verbindung* tropfen. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wird $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt und der ausgefallene hygroskopische Niederschlag abgesaugt. Je 2—3 g des Niederschlages werden mit 30—40 ccm Äther überschichtet, 10—15 ccm 2*n* HCl zugegeben und geschüttelt. Die farblos anfallenden kristallisierten Verbindungen werden abgesaugt und umkristallisiert (Tab. 4).

Glyoxal-[2.4-dinitro-phenylosazone] (12) aus den Sulfoxiden 8

a) *Glyoxal-[2.4-dinitro-phenylosazon]*: 1.4 g der hygroskopischen *Additionsverbindung aus 3-Äthoxy-2-[4-chlor-benzolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid* (Tab.1, Nr.4) mit *Phenylmagnesiumbromid* wird mit einer schwefelsauren Lösung von 0.5 g *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* versetzt, 12 Stdn. stehengelassen und der rote Niederschlag abgesaugt. Ausb. 0.8 g (67%), Schmp. aus Dimethylformamid 330°. Die Verbindung ist mit authent. *Oszon*¹³⁾ identisch. Es tritt Geruch nach Thiophenol auf, das jedoch nicht isoliert wurde.

b) *Äthylglyoxal-[2.4-dinitro-phenylosazon]*: 0.5 g des öligen *Sulfoxids aus 3-Äthoxy-4-äthyl-2-[p-toluolsulfonyl]-1.2-thiazetidin-1-oxid* (Tab. 1, Nr. 2) mit *Phenylmagnesiumbromid* wird mit einer schwefelsauren Lösung von 2 g *DNPH* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Geruch nach Thiophenol tritt auf, rötliche Nadeln scheiden sich ab. Ausb. 0.56 g (quantitat.). Aus Benzol Schmp. 238—240° (Lit.¹⁵⁾: Schmp. 247°).

c) *3.4-Desoxy-pentose-[2.4-dinitro-phenylosazon]*: 1.9 g des kristallisierten *Sulfoxids* Nr. 9, Tab. 2, wird mit einer schwefelsauren Lösung von 2 g *DNPH* umgesetzt wie unter b) beschrieben. Ausb. 1.5 g (63%), Schmp. 231—232°. Aus Essigester Schmp. 235°. Die Verbindung ist mit authent. Material¹⁶⁾ identisch.

¹⁴⁾ Organic Syntheses, Coll. Vol. III, S. 686, John Wiley & Sons, New York, London 1955.

¹⁵⁾ C. K. Ingold, G. I. Prichard und H. G. Smith, J. chem. Soc. [London] 137, 85 (1934).

¹⁶⁾ C. D. Hurd und C. D. Kelso, J. Amer. chem. Soc. 70, 1484 (1948).