

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

113. Jahrg. Nr. 11

S. 3405 – 3678

## Bildung und Umlagerung von cyclischen Halbaminalen mit einer $\alpha$ -Mercapto-Struktur

*Uwe Kuckländer\*, Edoho J. Edoho, Olaf Rinus und Werner Massa*

Institut für Pharmazie und Institut für Anorganische Chemie der Universität Marburg,  
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 14. Februar 1980

Die Reaktion von Thioessigsäure, Thiobenzoessäure und 2-Aminothiophenol mit dem racemischen cyclischen Halbaminal **3** erfolgt diastereoselektiv unter Erhaltung der Halbaminal-Struktur zu den Racematen ( $\alpha/\beta$ ) **4a**, **b**, **c**. Das ambidente Thiazolidin-2-thion setzt sich analog, jedoch unter Anlagerung des Stickstoff-Atoms, zu **4d** um. Die Umlagerungsmöglichkeiten der Addukte **4** werden diskutiert, und die Struktur der Umlagerungsprodukte wird durch eine Röntgenstrukturanalyse am Beispiel des Aminophenylthio-Derivates **9c** sowie  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch untersucht. Der Verlauf der diastereoselektiven Umlagerung zu den racemischen ( $\alpha/\beta$ ) 2-Azaspiro[4.4]nonen-Derivaten **9a** – **d** wird an Hand der Ergebnisse diskutiert.

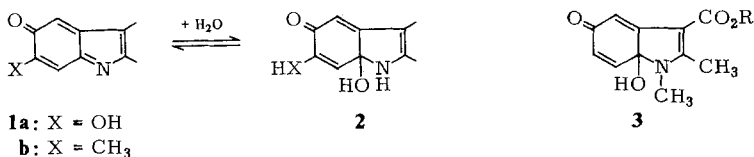
### Formation and Rearrangement of Cyclic Semi-aminals with $\alpha$ -Mercapto Groups

Reaction of thioacetic acid, thiobenzoic acid as well as 2-aminothiophenol with racemic cyclic semi-aminal **3** takes a diastereoselective course to racemic **4a**, **b**, **c**. The ambident thiazolidine-2-thione reacts analogously, however by attack of nitrogen yielding **4d**. The possibilities for rearrangement of adducts **4** are discussed and the structure of the rearranged products is examined by x-ray analysis of **9c** as well as by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. The course of the diastereoselective rearrangement to the racemic mixture ( $\alpha/\beta$ ) of 2-azaspiro[4.4]nonenes **9a** – **d** is discussed by aid of the results.

Eine gemeinsame Ursache der Schizophrenie, die durch eine Überaktivität des dopaminergen Systems gekennzeichnet ist, und des Parkinsonismus, für den eine zu geringe Aktivität der dopaminergen Neurone charakteristisch ist, könnte in einer Stoffwechsellentgleisung, bei der 6-Hydroxydopamin gebildet wird, bestehen.

Zur Erklärung der biologischen Wirkung von 6-Hydroxydopamin wird eine kovalente Anlagerung der als Oxidationsprodukt gebildeten Indolchinonimine (z. B. Aminochromon II, (**1a**)) an

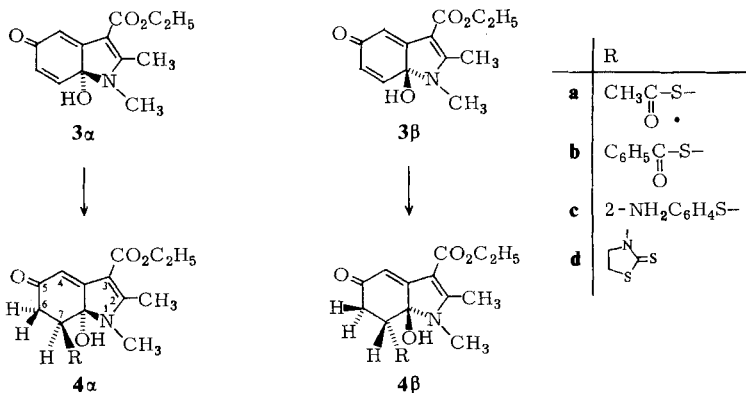
intraneurale mercaptogruppenhaltige Makromoleküle angenommen<sup>1)</sup>. Auch die halluzinogene Wirkung von Dimethoxymethylamphetamin (DOM) wird analog über **1b** erklärt<sup>2)</sup>. In diesem Zusammenhang wurde die entsprechende Halbamin-Vorstufe (z. B. **2**) nicht diskutiert.



Nachdem wir die Reaktivität des halbaminischen Zwischenproduktes **3** der Nenitzescu-Reaktion gegenüber verschiedenen Nucleophilen eingehend untersucht haben<sup>3-5)</sup>, erschien uns zunächst die Umsetzung von **3** als Modells substanz mit mercaptogruppenhaltigen Nucleophilen besonders interessant.

### 1. Addition von SH-Nucleophilen an **3**

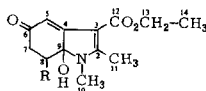
Aus **3** hatten wir mit Thioessigsäure in geringer Ausbeute eine Monoadditionsverbindung erhalten<sup>6)</sup>. Inzwischen ist auch die Isolierung der gelben Monoadditionsprodukte (UV:  $\lambda_{\text{max}}$  in Methanol 400–405 nm, lg  $\epsilon = 4.3$ ) mit Thiobenzoesäure, 2-Aminothiophenol und Thiazolidin-2-thion<sup>7)</sup> in Pyridin als Lösungsmittel in hoher Ausbeute erfolgreich verlaufen. Der Angriff des nucleophilen Schwefels bzw. Stickstoffs erfolgt, ebenso wie die Addition eines Enamins unter neutralen Bedingungen<sup>3)</sup>, in der 7-Stellung von **3** unter Erhaltung der halbaminischen Struktur. Die Anlagerung verläuft in unmittelbarer Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum C-7a diastereoselektiv. Aus dem racemischen Carbinolamin **3**( $\alpha/\beta$ ) bilden sich jeweils die Enantiomeren-Paare **4**( $\alpha/\beta$ )a–d. Die axiale Stellung des Schwefels in den Additionsprodukten ergibt sich aus dem Fehlen einer vicinalen axial-axial-Kopplung der cycloaliphatischen Protonen.



Im 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum z. B. von **4c** in [D<sub>6</sub>]Aceton betragen die Konstanten für die Kopplung von 7-H<sub>eq</sub> ( $\delta = 4.12$ ) mit 6-H<sub>ax</sub> ( $\delta = 3.02$ )  $J = 4.9$  Hz und mit 6-H<sub>eq</sub> ( $\delta = 2.46$ ) 1.8 Hz. Es wird ferner eine geminale Kopplung der Protonen an C-6 von  $J = 18.0$  Hz festgestellt. Zusätzlich beobachtet man eine long-range-, W“-Kopplung des Vinyl-Protons 4-H mit 6-H<sub>eq</sub> von

0.8 Hz und mit  $6-H_{ax}$  von 0.5 Hz. Die „W“-Kopplung konnte durch ein Doppelresonanzexperiment bewiesen werden. Beim Einstrahlen bei  $4-H = 6.2$  ppm entfällt die Kopplung mit 0.5 bzw. 0.8 Hz bei 6-H. Die axiale Stellung des Schwefels dürfte die Folge einer sterischen Behinderung durch die *N*-Methyl-Gruppe bei äquatorialer Anordnung sein.

Weder dünn-schichtchromatographisch noch in den  $^{13}C$ -NMR-Spektren sind diastereomere Verunreinigungen erkennbar. Der diastereoselektive Verlauf der Addition ist leicht zu verstehen, da der Angriff jeweils an der der halbaminalischen OH-Gruppe entgegengesetzten Seite der C=C-Doppelbindung erfolgt, so daß eine axial-axial-Anordnung von OH-Gruppen und Schwefel resultiert. Die  $^{13}C$ -NMR-Spektren (s. Tab. 1) bestätigen die Konstitutionen **4a–d**, und zwar insbesondere die Erhaltung der Carbinolamin-Struktur aufgrund des  $sp^3$ -C-Atom-Signals bei  $\delta = 90–93$ .

 Tab. 1.  $^{13}C$ -NMR-Daten von **4a–d**


C-Atom	<b>4a</b> (CDCl <sub>3</sub> )		<b>4b</b> (CDCl <sub>3</sub> )			<b>4c</b> ([D <sub>6</sub> ]Aceton)			<b>4d</b> ([D <sub>6</sub> ]DMSO)		
	$\delta$	M	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)
2	165.5	s	165.0	s	—	165.4	s	—	164.2	s	—
3	97.4	s	97.6	s	—	98.1	s	—	95.8	s	—
4	159.8	s	159.9	s	—	159.8	s	—	159.2	s	—
5	112.8	d	113.0	d	168	113.3	d	167	113.8	d	168
6	195.8	s	196.0	s	—	194.4	s	—	192.7	s	—
7	39.7	t	40.0	t	130	39.7	t	131	36.4	t	130
8	45.0	d	45.1	d	144	49.4	d	148	56.5	d	152
9	90.5	s	90.8	s	—	92.7	s	—	89.1	s	—
10	27.4	q	27.6	q	140	28.5	q	139	28.4	q	140
11	14.3	q	14.4	q	128	14.8	q	128	13.8	q	131
12	171.4	s	171.5	s	—	171.9	s	—	172.2	s	—
13	59.7	t	59.8	t	147	59.4	t	146	58.9	t	142
14	13.8	q	13.9	q	128	13.9	q	130	14.4	q	126
a			128.9	s	—	115.0	s	—	53.1	t	149
b			133.9	d	162	150.2	s	—	27.1	t	151
c			127.3	d	162	115.3	d	169	197.6	s	—
d			136.3	d	162	136.6	d	162			
e			127.3	d	162	117.5	d	165			
f			133.9	d	162	130.7	d	160			
g	193.5	s	189.4	s	—						
h	30.6	q									

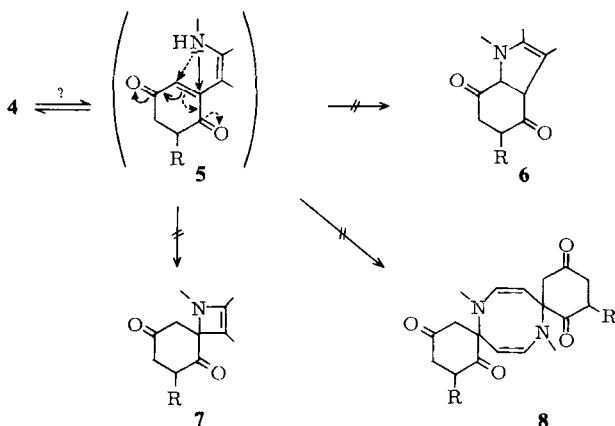
R =				
-----	--	--	--	--

Die Reaktion des Halbaminals **3** mit Nucleophilen verläuft demnach ganz anders als die des entsprechenden Iminiumsalses<sup>4)</sup> und die der chinon-iminartigen Oxidationsprodukte von 6-OH-DOPA<sup>1)</sup> bzw. DOM<sup>2)</sup>, bei denen ein aromatisiertes Reaktionsprodukt resultiert.

## 2. Diskussion der Umlagerung der Additionsprodukte

Die gelben Mono-Addukte **4a–d** gehen beim Erwärmen (z. B. in Chlorbenzol) in farblose Verbindungen über. Es bilden sich auch jetzt wider Erwarten keine aromati-

schen Verbindungen, wie man als Folge einer Enolisierung und Wasser-Abspaltung vermuten würde. Die Isomerisierung war früher durch eine Ringöffnung aufgrund einer vermuteten Ring-Ketten-Tautomerie und erneuten Ringschluß unter intramolekularer 1,4-Addition zu **6** erklärt worden. Alle damals verfügbaren spektroskopischen Daten stimmten mit der Konstitution **6** überein.



Bei der  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchung hat sich jetzt jedoch herausgestellt, daß die Formel **6** nicht zutreffen kann, da Signale für  $\text{sp}^3\text{-C}$ -Atome mit anderen Multiplizitäten beobachtet werden (s. Tab. 7).

Als alternative Konstitutionen kommen die Spiro-Strukturen **7** und **8** in Frage. **8** konnte jedoch durch eine osmometrische Molmassenbestimmung sowie durch Feldionen-Desorption ausgeschlossen werden. Auffällig bei der Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale für die Konstitution **7** war der starke Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Cyclohexandion-Carbonylgruppen  $\delta = 179 - 180$  und  $210 - 212$ .

Somit erschien auch die Konstitution **7** fragwürdig. Das Rätsel wurde durch eine Röntgenstruktur-Analyse des Aminophenylthio-Derivates gelöst.

### 3. Röntgenstrukturanalyse des Umlagerungsproduktes von **4c**

*Experimentelles:* An einem rautenförmig tafeligen Einkristall mit Abmessungen von ca.  $0.5 \times 0.3 \times 0.1$  mm wurde durch Filmaufnahmen mit einer Präzessionskamera trikliner Laue-Symmetrie festgestellt. Die Gitterkonstanten und Intensitätsdaten wurden an einem Vier-Kreis-Diffraktometer (CAD4, Enraf-Nonius) vermessen, die Zelldaten ergaben sich dabei durch Verfeinerung aus 16 Reflexen zu

$$a = 733.9 (4)^{10} \text{ pm}, \quad b = 983.2 (4) \text{ pm}, \quad c = 1387.0 (6) \text{ pm}$$

$$\alpha = 72.26 (3)^\circ, \quad \beta = 75.32 (4)^\circ, \quad \gamma = 87.39 (4)^\circ.$$

Mit der Annahme von  $Z = 2$  Formeleinheiten pro Elementarzelle berechnet sich eine Dichte von  $1.349 \text{ g cm}^{-3}$ . Das wegen  $Z = 2$  vermutete Vorliegen eines Racemats in der zentrosymmetrischen Raumgruppe  $P\bar{1}$  bestätigte sich im Verlauf der Strukturbestimmung.

Unter Verwendung monochromatisierter  $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung wurden insgesamt 2355 Reflexe im Bereich  $2^\circ < \theta < 23^\circ$  vermessen, von denen zu den Verfeinerungen 359 nicht beobachtete

( $F_0 < 3\sigma$ ) unterdrückt wurden. Nach Anbringen der Lorentz- und Polarisationskorrektur wurde die Struktur mit direkten Methoden gelöst (MULTAN<sup>8</sup>). Die richtige Lösung (Struktur **9c**) wurde dabei erst nach mehrfacher Renormalisierung der  $E$ -Werte und Variation des Startphasensatzes bei Übergewichtung des  $\Psi(O)$ -Wertes gegenüber  $M(\text{Abs})$  unter den besten kombinierten 'Figures of Merit' gefunden. Sie erlaubte die Lokalisierung aller 26 schwereren Atome aus einer  $E$ -Map. Diese wie die weiteren mit dem Programm SHELX<sup>9</sup>) vorgenommenen Rechnungen wurden am TR440-Rechner des Rechenzentrums der Universität Marburg durchgeführt.

Eine Verfeinerung aller Lageparameter nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate führte bei isotroper Behandlung der Temperaturfaktoren auf einen konventionellen  $R$ -Wert von 0.128. Eine Differenz-Fourier-Synthese lieferte die Positionen aller H-Atome, die abschließende Verfeinerung aller Lageparameter einschließlic der H-Atome, denen jedoch ein konstanter isotroper Temperaturfaktor  $U$  von 0.05 zugeordnet wurde, endete bei einem  $R$ -Wert von 0.06. Dabei wurden für H3 alle schwereren Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die Ergebnisse sind in Tab. 2–4 zusammengestellt. Abb. 1 zeigt eines der beiden enantiomorphen Moleküle in der Elementarzelle mit den resultierenden Bindungslängen.

**Diskussion der Struktur 9c:** Nach der Röntgen-Struktur-Analyse handelt es sich bei dem Umlagerungsprodukt von **4c** um die Spiro-Verbindung **9c**. Das 2-Azaspiro[4.4]nonen-Ringgerüst besteht aus einem in guter Näherung planarem 5-Ring (s. Tab. 5), der die Lactam-Gruppe mit den typischen Bindungslängen und -winkeln enthält, und einem über C(5) spirocyclisch verknüpften Cyclopentanon-Ring. Die Bindungswinkel C(4)–C(5)–C(6) bzw. C(4)–C(5)–C(9) sind um 7 bzw. 9° gespreizt bei gleichzeitiger Verengung der Bindungswinkel C(1)–C(5)–C(4) bzw. C(6)–C(5)–C(9) um 8 bzw. 7°. Die beiden 5-Ringe stehen in guter Näherung senkrecht aufein-

Tab. 2. Lage- und Temperaturparameter von **9c** (ohne H-Atome). Die Temperaturfaktoren sind nach  $\exp[-2\pi^2(U_{11}h^2a^{*2} + \dots 2U_{12}hka^*b^*)]$  definiert

	x/a	y/b	z/c	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
S	.5609(2)	.6120(2)	.7152(1)	.055(1)	.050(1)	.042(1)	-.012(1)	-.017(1)	.008(1)
C(a)	.4913(7)	.7710(5)	.7492(4)	.032(3)	.045(3)	.039(3)	-.005(2)	-.010(2)	.005(2)
C(b)	.5475(8)	.9028(6)	.6742(4)	.041(3)	.052(3)	.043(3)	-.002(3)	-.010(3)	.017(3)
C(c)	.4941(9)	1.0266(7)	.7036(5)	.062(4)	.047(4)	.066(4)	-.004(3)	-.015(4)	.022(3)
C(d)	.3821(10)	1.0155(8)	.8024(6)	.065(5)	.068(5)	.083(5)	-.033(4)	-.023(4)	.040(4)
C(e)	.3259(9)	.8855(8)	.8751(5)	.057(4)	.080(5)	.055(4)	-.020(4)	-.007(3)	.029(4)
C(f)	.3754(8)	.7626(7)	.8485(4)	.042(3)	.065(4)	.045(4)	-.006(3)	-.008(3)	.012(3)
N(1)	.6527(8)	.9154(6)	.5744(4)	.079(4)	.048(3)	.046(3)	-.006(3)	-.002(3)	.020(3)
C(1)	.7846(7)	.6732(5)	.9060(4)	.043(3)	.036(3)	.039(3)	-.013(2)	-.015(3)	.015(2)
N(2)	.8389(6)	.8125(4)	.8585(3)	.046(3)	.031(2)	.043(3)	-.015(2)	-.008(2)	.010(2)
C(3)	.9398(7)	.8362(5)	.7535(4)	.035(3)	.033(3)	.042(3)	-.006(2)	-.008(2)	.003(2)
C(4)	.9520(7)	.7111(5)	.7299(3)	.035(3)	.035(3)	.030(3)	-.006(2)	-.007(2)	.006(2)
C(5)	.8524(7)	.5933(5)	.8243(4)	.047(3)	.031(3)	.032(3)	-.008(2)	-.010(2)	.017(2)
C(6)	.9744(8)	.4663(5)	.8680(4)	.055(4)	.036(3)	.034(3)	-.006(2)	-.014(3)	.018(3)
C(7)	.9235(8)	.3451(5)	.8360(4)	.062(4)	.037(3)	.041(3)	-.009(2)	-.003(3)	.009(3)
C(8)	.7443(8)	.3736(6)	.7980(5)	.056(4)	.031(3)	.055(4)	-.013(3)	-.005(3)	-.005(3)
C(9)	.6802(7)	.5170(5)	.8168(4)	.045(3)	.040(3)	.031(3)	-.007(2)	-.012(2)	.010(2)
C(10)	.7969(11)	.9175(7)	.9151(6)	.085(5)	.036(3)	.059(4)	-.020(3)	-.018(4)	.012(3)
C(11)	1.0087(11)	.9830(7)	.6886(5)	.075(5)	.041(3)	.051(4)	-.007(3)	-.003(3)	-.005(3)
O(1)	.6974(5)	.6210(4)	.9968(3)	.055(2)	.047(2)	.031(2)	-.010(2)	-.001(2)	.006(2)
O(2)	1.0062(6)	.2340(4)	.8438(4)	.094(4)	.036(2)	.094(3)	-.021(2)	-.024(3)	.031(2)
C(12)	1.0678(7)	.6955(5)	.6319(4)	.039(3)	.042(3)	.041(3)	-.009(3)	-.003(3)	.003(3)
O(3)	1.1433(6)	.7887(4)	.5539(3)	.095(3)	.047(2)	.043(2)	-.004(2)	.019(2)	.003(2)
O(4)	1.0805(5)	.5555(3)	.6374(3)	.052(2)	.041(2)	.039(2)	-.015(2)	.007(2)	.008(2)
C(13)	1.2153(10)	.5228(7)	.5511(5)	.058(4)	.065(4)	.047(4)	-.024(3)	.008(3)	.009(3)
C(14)	1.2382(14)	.3678(8)	.5816(6)	.124(8)	.070(5)	.065(5)	-.026(4)	.024(5)	.036(5)

Tab. 3. Lageparameter der H-Atome in **9c**. In Spalte 2 der jeweilige Bindungspartner

		<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>			<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>
H(1)	C(c)	.539(7)	1.112(6)	.655(4)	H(12)	C(10)	.911(8)	.969(6)	.915(4)
H(2)	C(d)	.368(7)	1.104(6)	.821(4)	H(13)		.766(7)	.868(6)	.986(4)
H(3)	C(e)	.261(7)	.881(5)	.941(4)	H(14)		.781(8)	.989(6)	.879(4)
H(4)	C(f)	.330(7)	.673(6)	.896(4)	H(15)	C(11)	1.033(7)	1.046(6)	.728(4)
H(5)	N(1)	.690(8)	.994(6)	.536(4)	H(16)		1.107(8)	.982(6)	.657(5)
H(6)		.674(8)	.839(6)	.563(4)	H(17)		.988(8)	1.006(6)	.629(4)
H(7)	C(9)	.582(7)	.486(5)	.890(4)	H(18)	C(13)	1.173(7)	.561(5)	.488(4)
H(8)	C(6)	1.123(7)	.495(5)	.842(4)	H(19)		1.342(8)	.575(5)	.538(4)
H(9)		.952(7)	.439(5)	.942(4)	H(20)	C(14)	1.313(7)	.343(5)	.529(4)
H(10)	C(8)	.657(7)	.300(6)	.832(4)	H(21)		1.108(8)	.316(6)	.602(4)
H(11)		.785(7)	.382(5)	.725(4)	H(22)		1.264(8)	.331(6)	.646(4)

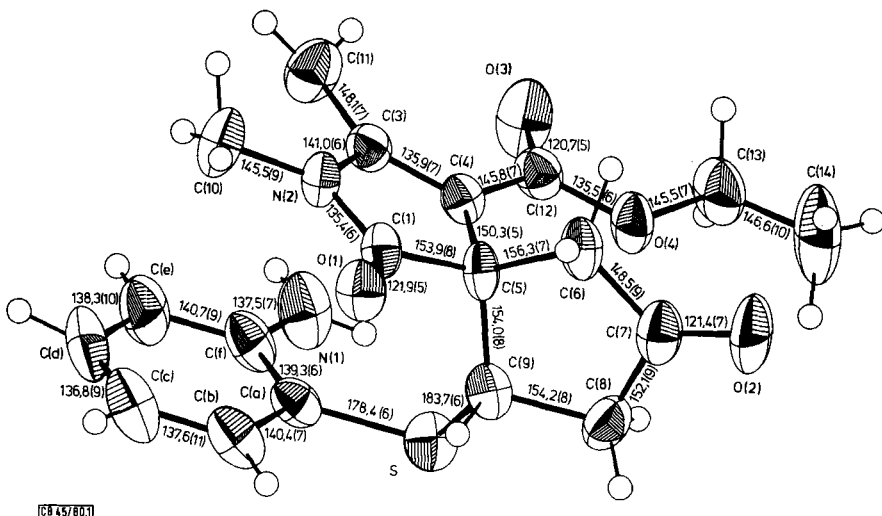


Abb. 1. Eines der beiden enantiomorphen Moleküle von **9c** mit Bindungslängen (pm). Standardabweichungen  $\leq 1$  pm. Thermische Schwingungsellipsoide auf dem 50%-Wahrscheinlichkeitsniveau<sup>11)</sup>

ander (Interplanarwinkel von  $89.1^\circ$  zwischen der Ebene des Heterocyclus (I) und der Ebene C(5)–C(6)–C(9)). Der Cyclopentanon-Ring ist in kristallinem Zustand an der Achse C(6)–C(9) um  $27.5^\circ$  zum Ester (C(12)) hin abgewinkelt. Die Atome C(6), C(7), C(8) und C(9) befinden sich annähernd in einer Ebene (s. Tab. 5). Der Cyclopentanon-Ring liegt demnach in einer Briefumschlag-Konformation vor, die eine sterisch günstige pseudoäquatoriale Anordnung des Schwefels ermöglicht. Die Cyclopentanon-Carbonyl-Gruppe ist geringfügig in der zum Schwefel entgegengesetzten Richtung aus der Ebene II herausgeklappt. Die in Tab. 5 aufgeführten Abstände der Substituenten von der Ebene I des Heterocyclus zeigen, daß die Substituenten O(1), C(10) und C(11) in der Ringebene liegen. Lediglich die zur Ester-Gruppierung gehörenden Atome C(12) und O(3) sind erstaunlicherweise aus der Ebene abgelenkt. Der Bindungswinkel von  $102.3^\circ$  am Schwefelatom und die Abstände C–S entsprechen den Erwartungen, der daran

Tab. 4. Ausgewählte Winkel [in Grad] in **9c**

C(a)–S–C(9)	102.3 (3)	C(5)–C(6)–C(7)	106.2 (5)
N(2)–C(1)–C(5)	107.5 (4)	C(6)–C(7)–C(8)	111.0 (5)
C(1)–N(2)–C(3)	111.5 (4)	C(7)–C(8)–C(9)	103.8 (5)
N(2)–C(3)–C(4)	109.6 (4)	S–C(9)–C(5)	117.2 (3)
C(3)–C(4)–C(5)	109.5 (4)	S–C(9)–C(8)	107.8 (4)
C(1)–C(5)–C(4)	101.9 (4)	C(5)–C(9)–C(8)	107.9 (4)
–C(6)	109.1 (4)	C(4)–C(12)–O(4)	110.3 (4)
–C(9)	108.2 (4)	C(12)–O(4)–C(13)	116.0 (4)
C(4)–C(5)–C(6)	116.6 (4)	O(4)–C(13)–C(14)	107.7 (5)
–C(9)	118.0 (4)		
C(6)–C(5)–C(9)	102.8 (4)		

Tab. 5. Abstände in pm von der besten Ebene durch den heterocyclischen Fünfring (Ebene I) und durch die Atome C(6) bis C(9) (Ebene II) des Cyclopentanon-Ringes von **9c**. Die mit \* bezeichneten Atome der Ringsubstituenten wurden nicht zur Ebenenberechnung verwendet

Ebene I		Ebene II			
C(1)	0.7	O(1)*	2.1	C(6)	–1.3
N(2)	–0.5	C(10)*	1.0	C(7)	2.3
C(3)	0.0	C(11)*	–2.8	C(8)	–2.4
C(4)	0.4	C(12)*	18.2	C(9)	1.4
C(5)	–0.6	O(3)*	14.6	O(2)*	14.7
				S*	–94.3

gebundene Phenylring liegt etwa parallel zur Ebene des heterocyclischen 5-Rings und scheint stark zu schwingen. Danach dürften die C–C-Abstände im aromatischen Ring etwas verfälscht werden. Auch bei der endständigen Methylgruppe des Esterrests zeigen die Temperaturfaktoren stärkere Schwingung an.

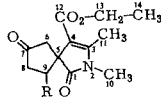
Die ( $C_{sp^2}$ )–H-Abstände liegen zwischen 91 und 98 pm, die ( $C_{sp^3}$ )–H-Abstände zwischen 75 und 108 pm. Beide N–H-Bindungslängen betragen 81 pm.

Die Packung der Enantiomerenpaare im Kristall enthält über Van der Waals-Kontakte hinaus keine intermolekularen Wechselwirkungen.

#### 4. NMR-Spektren der Umlagerungsprodukte **9** und des Adduktes **4d**

Unter Zugrundelegung der 2-Azaspiro[4.4]nonen-Strukturen **9a–d** lassen sich die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (s. Tab. 6) eindeutig interpretieren. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung der Carbonyl-C-Atome C-1 und C-7 ist nun aufgrund der Lactam- bzw. Keton-Struktur verständlich.

Die Konstitution des *N*-Adduktes **4d** bzw. des entsprechenden Umlagerungsproduktes **9d** ergibt sich jeweils aus der chemischen Verschiebung des C-8-Atoms bei **4d** ( $\delta = 56.5$ ) bzw. des C-9-Atoms bei **9d** ( $\delta = 60.9$ ) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Atomnummerierung s. Tab. 1 bzw. 6). Die Signallage dieses Atoms ist im Vergleich zu den Schwefel-Addukten **4a, b, c** bzw. **9a, b, c** zu großen Werten verschoben. Ferner geht der Angriff von **3** am Stickstoff des ambidenten Thiazolidin-2-thions aus dem Vergleich der entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen, insbesondere des  $sp^2$ -C-Atoms (c), von **4d** und

Tab. 6.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **9a**, **c**, **d**

C-Atome	<b>9a</b> in $\text{CDCl}_3$			<b>9c</b> in $[\text{D}_6]$ Aceton			<b>9d</b> in DMSO		
	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
1	179.4	s	—	180.2	s	—	179.2	s	—
3	155.8	s	—	156.7	s	—	157.7	s	—
4	110.5	s	—	110.9	s	—	105.8	s	—
5	55.1	s	—	57.2	s	—	55.8	s	—
6	48.0	t	133	49.5	t	135	45.7	t	142
7	212.3	s	—	211.7	s	—	210.7	s	—
8	44.0	t	134	44.1	t	140	39.2	t	146
9	46.1	d	145	50.2	d	147	60.9	d	147
10	26.8	q	140	26.5	q	140	26.9	q	141
11	14.1	q	130	14.5	q	130	14.0	q	127
12	163.5	s	—	164.9	s	—	163.9	s	—
13	60.1	t	148	60.2	t	146	59.7	t	150
14	12.1	q	126	12.9	q	128	12.7	q	130
a	194.3	s	—	115.3	s	—	53.9	t	143
b	30.2	q	130	150.7	s	—	28.3	t	147
c				115.6	d	170	197.6	s	
d				137.6	d	168			
e				118.2	d	170			
f				130.7	d	168			

R =

Tab. 7.  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Daten ( $\delta$ -Werte)

	in $[\text{D}_5]$ Pyridin	in $\text{CDCl}_3$	in $\text{CDCl}_3$	<b>4d</b> $[\text{D}_6]$ DMSO <b>9d</b>	
a	51.9	55.4	63.4	53.1	53.9
b	33.9	28.0	34.9	27.1	28.3
c	200.7	201.7	164.7	197.6	197.3
d		171.0	14.4		
e		26.7			

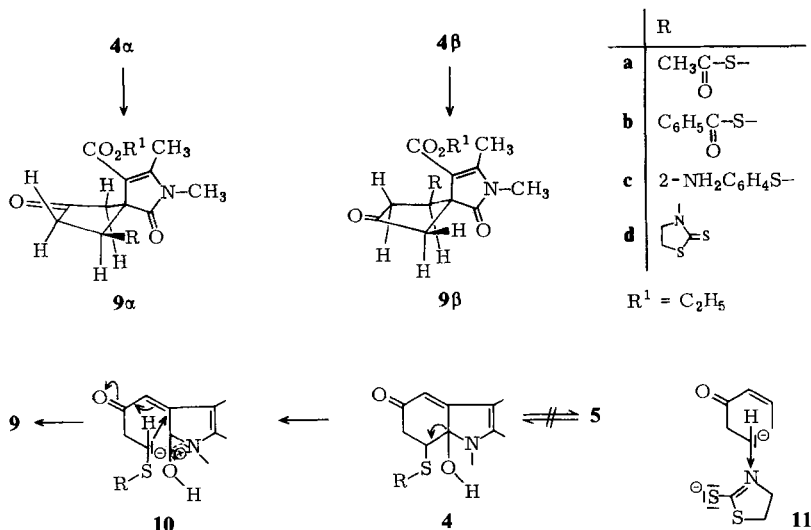
**9d** mit denen des Thiazolidin-2-thions<sup>7)</sup> sowie des *N*-Acetyl- und *S*-Methyl-Derivates hervor (s. Tab. 7).

Auffällig ist auch die chemische Verschiebung von 7-H bzw. 8-H in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in  $[\text{D}_6]$ DMSO:  $\delta = 5.91$  (**4d**) und  $5.68$  (**9d**), die von der entsprechenden chemischen Verschiebung der Verbindungen **4a**, **b**, **c** und **9a**, **b**, **c** (im Bereich 4.1–4.7 ppm) stark abweicht. Dieser Befund steht ebenfalls in Übereinstimmung mit den Konstitutionen **4d** und **9d**.



## 5. Verlauf der Umlagerung

Die erhaltenen Azaspiro[4.4]nonene enthalten eine Chiralitätsachse und ein Chiralitätszentrum. Von den zu erwartenden vier Stereoisomeren werden wiederum nur zwei beobachtet, wie sowohl im DC als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum festgestellt wurde. Es entsteht das racemische Gemisch  $9\alpha/\beta$ , bei dem Schwefelatom und Lactam-Carbonyl-Gruppen quasi-*trans*-ständig angeordnet sind.



Die Umlagerung erfolgt demnach wiederum mit hoher Diastereoselektivität. Das ist verständlich, wenn man sich folgenden Reaktionsverlauf vor Augen führt: 1.) Ringöffnung zwischen C-7 und C-7a zu **10**. 2.) Anionotrope Wanderung von C-7 nach C-3a unter intramolekularer 1,4-Addition mit der Folge einer Ringverengung. Der Angriff des Carbanions, das durch das benachbarte Schwefelatom stabilisiert<sup>(11)</sup> ist, erfolgt an der C=C-Doppelbindung wieder von der der halbaminalischen OH-Gruppe entgegengesetzten Seite. Das Elektronendefizit des halbaminalischen C-Atoms stabilisiert sich durch die Bildung der Säureamid-Struktur. Es resultiert das jeweils erhaltene Enantiomeren-Gemisch  $9\alpha/\beta$ . Die Erhaltung der Konfiguration an C-7 spricht für den anionischen Verlauf. Ebenso die Beobachtung, daß die Umlagerung an die Möglichkeit der Stabilisierung des Anions z. B. durch den Schwefel gebunden ist, denn die analogen Enamin-Addukte<sup>(4)</sup> konnten von uns nicht zu Spiro-Verbindungen umgelagert werden. Im Falle der Substitution durch den Thiazolidinthion-Rest (**4d**) kann das Anion **11** vermutlich durch den  $-I$ -Effekt des Stickstoffs stabilisiert werden.

Demnach kann auch im Falle der Mono-Additionsverbindung **4**, ebenso wie bei **3**, keine Ring-Ketten-Tautomerie  $4 \rightleftharpoons 5$ , die man sonst bei cyclischen Halbaminalen kennt, beobachtet werden. Vielmehr findet eine Ringverengung zu einer Spiro-Verbindung statt, für die ein Parallellfall in der Literatur uns nicht bekannt ist.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur, unkorrigiert. – IR-Spektren (in KBr): Perkin-Elmer 237. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60A bzw. Jeol JNM FX 100 ( $\delta$ -Werte, TMS als interner Standard). –  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Jeol JNM FX 100 bzw. Varian XL 100 A ( $\delta$ -Werte, Tetramethylsilan als Standard). – Massenspektren: Varian MAT 111. – UV-Spektren: Beckman Acta MVI.

*7-Acetylthio-5,6,7,7a-tetrahydro-7a-hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-3-indolcarbonsäure-ethyl-ester (4a)*<sup>6)</sup>: Eine Mischung von 2.5 g (10 mmol) **3** und 5 ml Thioessigsäure sowie 20 ml Pyridin wird bei Raumtemp. bis zur Bildung einer klaren gelben Lösung gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. vorsichtig abgezogen und der ölige Rückstand mit Chlorbenzol versetzt. Der entstandene gelbe Niederschlag wird abgenutscht und mit Petrolether gewaschen. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 2.1 g (65%), Schmp. 150 °C.

*7-Benzoylthio-5,6,7,7a-tetrahydro-7a-hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-3-indolcarbonsäure-ethyl-ester (4b)*: Analog zur Synthese von **4a** werden 2.0 g (8.0 mmol) **3** und 2.0 g (14 mmol) Thiobenzoesäure in 200 ml Pyridin umgesetzt. Ausb. 2.8 g (90%), Schmp. 140 °C (Toluol). – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 239 (4.37); 278 (4.38); 405 nm (4.30). – IR: 1680, 1660, 1675, 3150  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$  (387.5) Ber. C 62.00 H 5.46 N 3.62 S 8.28  
Gef. C 61.98 H 5.49 N 3.43 S 8.25

*7-(2-Aminophenylthio)-5,6,7,7a-tetrahydro-7a-hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-3-indolcarbonsäure-ethylester (4c)*: Analog zur Darstellung von **4a** werden 2.5 g (10 mmol) **3** und 3.0 g (20 mmol) 2-Aminothiophenol in 20 ml Pyridin umgesetzt. Ausb. 3.1 g (83%), Schmp. 158 °C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 237 (4.27), 290 (4.32), 405 nm (4.27). – IR: 1700, 1680, 3420, 3400, 3320  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (96 °C):  $m/e$  (rel.  $I\%$ ) = 374 (4), 356 (3), 281 (3), 249 (7), 239 (10), 233 (98), 204 (66), 188 (100), 176 (38), 161 (38), 150 (12), 136 (23), 125 (44), 112 (26), 93/94 (19).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (374.5) Ber. C 60.94 H 5.92 N 7.48 S 8.56  
Gef. C 60.72 H 5.58 N 7.18 S 8.72

*5,6,7,7a-Tetrahydro-7a-hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-7-(2-thioxo-3-thiazolidinyl)-3-indolcarbonsäure-ethylester (4d)*: 1.0 g (4.0 mmol) **3** und 0.5 g (4.0 mmol) Thiazolidin-2-thion werden in 10 ml Pyridin 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die gelbe Lösung wird mit Ether versetzt und der Niederschlag aus  $\text{CHCl}_3$  oder Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (61%), Schmp. 187 °C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 288 (3.73), 406 nm (3.50). – IR: 1580, 1685, 3100  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (160 °C):  $m/e$  (rel.  $I\%$ ) = 368 (44)  $\text{M}^+$ , 249 (27)  $\text{M}^+$  –  $\text{C}_3\text{H}_5\text{NS}_2$ ; 204 (20), 195 (84), 176 (100), 144 (53), 119 (87).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (368.5) Ber. C 52.15 H 5.47 N 7.60 S 17.40  
Gef. C 51.95 H 5.38 N 7.84 S 17.56

*9-Acetylthio-2,3-dimethyl-1,7-dioxo-2-azaspiro[4.4]non-3-en-4-carbonsäure-ethylester (9a)*<sup>9)</sup>: Die Lösung von 0.50 g (15 mmol) **4a** in 20 ml Chlorbenzol wird 2 h zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Toluol versetzt. Man erhält farblose Kristalle, 0.40 g (82%), Schmp. 139 °C.

*9-Benzoylthio-2,3-dimethyl-1,7-dioxo-2-azaspiro[4.4]non-3-en-4-carbonsäure-ethylester (9b)*<sup>9)</sup>: Analog der Darstellung von **9a** werden 0.70 g (1.8 mmol) **4b** in Chlorbenzol zur Reaktion gebracht. Ausb. 0.50 g (72%), Schmp. 130 °C.

*9-(2-Aminophenylthio)-2,3-dimethyl-1,7-dioxo-2-azaspiro[4.4]non-3-en-4-carbonsäure-ethylester (9c)*: Die bei der Darstellung von **4c** erhaltene Chlorbenzol-Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Ether zur Kristallisation gebracht. Der farblose Nieder-

schlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.20 g (4%). – Die gleiche Substanz erhält man beim mehrstündigen Erhitzen von reinem **4c** in Chlorbenzol. Schmp. 130 °C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 235 (4.28), 300 nm (4.22). – IR: 3490, 3390, 1760, 1735, 1685  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (108 °C):  $m/e$  (rel. I%) = 374 (18)  $\text{M}^+$ , 249 (19)  $\text{M}^+$  – Aminothiophenol, 239 (46) 281 – Keten, 203 (37) 249 –  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; 195 (72) 239 – CS, 193 (60) 239 –  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; 176 (100) 204 – CO; 167 (10) 195 – CO, 150 (48) 195 –  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ , 136 (98)  $\text{M}^+$  – 240 (= 2,3-Dihydrobenzothiazol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (374.5) Ber. C 60.94 H 5.92 N 7.48 S 8.56

Gef. C 61.04 H 5.90 N 7.43 S 8.63

**2,3-Dimethyl-1,7-dioxo-9-(2-thioxo-3-thiazolidinyl)-2-azaspiro[4.4]non-3-en-4-carbonsäureethylester (9d)**: Die Lösung von 0.74 g (2.0 mmol) **4d** in 20 ml Chlorbenzol wird 2 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 0.60 g (86%), Schmp. 175 °C. – UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 281 nm (3.50). – IR: 1610, 1660, 1730, 1750  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (120 °C):  $m/e$  (rel. I%) = 368 (27)  $\text{M}^+$ , 249 (18)  $\text{M}^+$  –  $\text{C}_3\text{H}_5\text{S}_2\text{N}$ , 204 (11) 249 –  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ , 195 (46), 176 (100) 204 – CO.

**3-Acetylthiazolidin-2-thion**: Durch 2stündiges Erhitzen der Lösung von 3.0 g „2-Mercapto-2-thiazolin“ (Aldrich) in 10 ml Acetanhydrid unter Rückfluß wurde das *N*-Acetyl-Derivat gewonnen. Schmp. 30 °C (aus Ethanol).

**2-Methylthio-2-thiazolin**<sup>12)</sup>: Die Herstellung erfolgte durch 24stündiges Rühren eines Gemisches von 12 g „2-Mercapto-2-thiazolin“ (Aldrich), 43 g Methyljodid, 50 ml Aceton und 50 g Silberoxid. Die zweimalige Destillation bei 0.01 Torr und 34 °C ergab reines *S*-Methyl-Derivat als Öl.

## Literatur

- 1) R. T. Borchardt, J. R. Reid, D. R. Thakker, Y. O. Liang, R. W. Wightman und R. N. Adams, J. Med. Chem. **19**, 1201 (1976).
- 2) P. Jacob, T. Kline und N. Castagnoli, J. Med. Chem. **22**, 662 (1979).
- 3) U. Kuckländer und E. J. Edoho, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 582 (1980).
- 4) U. Kuckländer und E. J. Edoho, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 679 (1980).
- 5) U. Kuckländer und E. J. Edoho, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 697 (1980).
- 6) U. Kuckländer, Tetrahedron **31**, 2289 (1975).
- 7) Das Vorliegen eines Thiazolidin-2-thions, das von Aldrich als 2-Mercapto-thiazolin verkauft wird, ist auch in  $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$  durch das  $\text{sp}^2\text{-C}$ -Atom-Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 200.7$  belegt.
- 8) P. Main, M. M. Woolfson, L. Lessinger, G. Germain und J.-P. Declercq, MULTAN 74, A System of Computer Programmes for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data, York 1974.
- 9) G. M. Sheldrick, SHELX 76, A Program for Crystal Structure Determination, Cambridge 1976.
- 10) C. K. Johnson, ORTEP, A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, ORNL (1965).
- 11) Sh. Nishi und M. Matsuda, J. Am. Chem. Soc. **101**, 4632 (1979).
- 12) M. Chanon und J. Metzger, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 2847.