

Umsetzung von Aldehyden mit Enolaten des Dithiancarbonsäure-ethylesters

Manfred Braun* und Michael Esdar

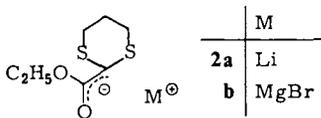
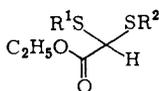
Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe,
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

Eingegangen am 17. März 1981

Reaction of Aldehydes with Enolates of Ethyl Dithiancarboxylate

The carbinols **3a**, **3b**, **4a** and **4b** are formed by 1,2-addition of the magnesium enolate **2b** to aldehydes. 1,4-addition is observed in the reactions of the lithium compound **2a** with cinnamaldehyde and crotonaldehyde.

Vor einiger Zeit wurde über die Deprotonierung zweifach thiolierter Essigsäureester 1 berichtet¹⁾. Die dabei gebildeten Enolate konnten mit α,β -ungesättigten Ketonen, Estern, Lactonen und Lactamen umgesetzt werden^{1b)}, wobei – bis auf eine Ausnahme^{1c)} – ausschließlich Michael-artige Addition beobachtet wurde.

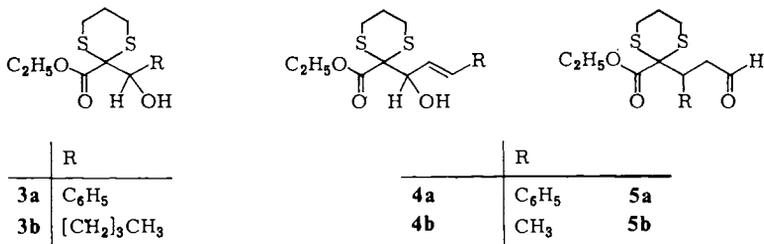


	R ¹	R ²
1a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
b	-[CH ₂] ₂ -	
c	-[CH ₂] ₃ -	

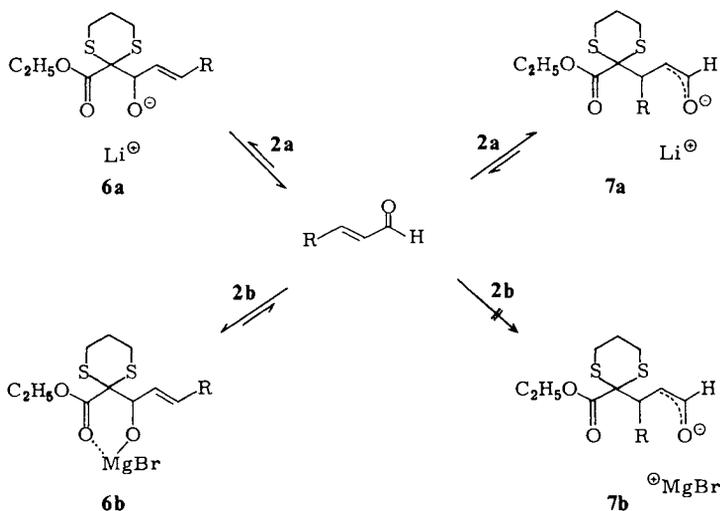
Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese des Adriamycinons²⁾ haben wir nun geprüft, ob bei der Reaktion des lithiierten Carbonsäureesters **2a** mit Aldehyden und Ketonen auch 1,2-Addukte erhalten werden können.

Die Umsetzung von **2a**, das aus **1c** beim Behandeln mit Lithium-diisopropylamid entsteht, mit Benzaldehyd führt nicht zum gewünschten Alkohol **3a**; statt dessen werden die Ausgangssubstanzen zurückgewonnen. Erstaunlicherweise liefert das durch Ummetallierung von **2a** mit Magnesiumbromid erhaltene Grignardreagenz **2b** bereits bei –78 °C mit Benzaldehyd bzw. mit Valeraldehyd die Produkte **3a** bzw. **3b**³⁾. Dagegen wird Benzophenon weder von **2a** noch von **2b** angegriffen.

Während das Lithiumenolat **2a** mit Zimt- bzw. Crotonaldehyd in Tetrahydrofuran oder in einer Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid-Mischung ausschließlich zu den 1,4-Addukten **5a** bzw. **5b** führt, reagiert die magnesiumorganische Verbindung **2b** mit den beiden α,β -ungesättigten Aldehyden regiospezifisch zu den 1,2-Addukten **4a** bzw. **4b**⁴⁾.



Die dirigierende Wirkung, die das jeweilige Metall ausübt, kann folgendermaßen erklärt werden: grundsätzlich haben die Enolate **2** die Möglichkeit, mit α,β -ungesättigten Aldehyden sowohl in einer 1,2-Addition zu den Alkoholaten **6** als auch Michael-artig zu den Enolaten **7** zu reagieren. Die hohe Acidität der Dithiancarbonsäureester und die damit verbundene große Stabilität der Enolate **2** ist vermutlich die Ursache für die 1,4-Addition, die mit dem Lithiumreagenz **2b** beobachtet wird. Offensichtlich ist nämlich das Alkoholat **6a**, das bei einer 1,2-Addition gebildet würde, instabiler als das Enolat **2a**, so daß das Gleichgewicht eindeutig auf seiten der Edukte **2a** und Aldehyd liegt. Deshalb scheinen die Reaktanden die Michael-Addition zu bevorzugen, bei der aus dem Enolat **2a** ein neues Enolat **7a** gebildet wird. Daß diese Addition reversibel ist, geht aus dem Zerfall von **7a** in die Ausgangssubstanzen hervor, der bei erhöhter Reaktionstemperatur beobachtet wird.



Es erscheint plausibel, daß die Ursache für die 1,2-Addition der magnesiumorganischen Verbindung **2b** in einer besonderen Stabilisierung des Alkoholats **6b** durch die im Formelbild ange deutete Chelatisierung des Magnesiumions liegt; im Michael-Addukt **7b** ist eine solche Komple xierung unwahrscheinlich. Eine Bestätigung für diese Überlegungen wird durch die Umsetzung des Alkohols **4a** mit Lithium-diisopropylamid erbracht: hierbei entsteht nämlich der Aldehyd **5a**. Offensichtlich zerfällt das aus **4a** gebildete Lithiumalkoholat **6a** (R = C₆H₅) in das Enolat **2a** und

Zimtaldehyd, die dann sogleich in einer Michael-artigen Addition zu **7a** weiterreagieren, welches nach Aufarbeitung den Aldehyd **5a** liefert.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Fr. U. Schweizerhof danken wir für ihre Hilfe bei der Ausführung einiger Experimente.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 221; Beckman IR 8. – NMR-Spektren in CDCl_3 : Varian A 60; Bruker WH 90 und WH 300. Die Angabe der Signale erfolgt in δ -Werten mit Tetramethylsilan als innerem Standard. – Massenspektren: Varian MAT CH 5. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063) der Fa. Merck. – Dünnschichtchromatographie: Polygram Sil G/UV₂₅₄-Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel. – Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ (Typ 60) der Fa. Merck.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Alkohole 3 und 4: Zu einer bei -20°C unter N_2 -Atmosphäre gerührten Lösung von 0.77 ml (5.5 mmol) Diisopropylamin in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) spritzt man 3.4 ml einer 1.6 M Lösung (5.5 mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan durch eine Serumkappe zu, läßt 15 min bei -20°C rühren und versetzt dann mit 0.96 g (5.00 mmol) **1c**^{1a}, das in 10 ml THF gelöst ist. Nach 2stdg. Rühren bei der gleichen Temperatur gibt man das Reaktionsgemisch zu einer aus 0.17 g (0.007 mol) Magnesiumspänen und 0.52 ml (6.0 mmol) 1,2-Dibromethan hergestellten Suspension von Magnesiumbromid in 10 ml THF, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Abkühlen auf -78°C werden 5.00 mmol des jeweiligen Aldehyds ohne Lösungsmittel zugespritzt. Man läßt 1 bis 2 h bei -78°C rühren, gießt die Mischung dann in etwa 100 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch (100 g Kieselgel/Chloroform) gereinigt. Auf diese Weise werden erhalten:

2-(α -Hydroxybenzyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (3a): Ausb. 1.35 g (91%). Zu analytischen Zwecken wird eine kleine Probe destilliert: Sdp. 145°C (Badtemp.)/0.015 Torr. – IR (Film): 3465, 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 1.30$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, OCH_2CH_3), 1.65–2.16 (m; 2H, SCH_2CH_2), 2.48–3.25 (m; 4H SCH_2CH_2), 3.70 (d, $J = 6$ Hz, fällt nach Zugabe von $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ zum Singulett zusammen; 1H, OH), 4.27 (q; $J = 7$ Hz; 2H, OCH_2CH_3), 5.16 (d, $J = 6$ Hz, fällt nach Zugabe von $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ zum Singulett zusammen; 1H, CHOH), 7.20–7.55 (m; 5H, Aryl-H). – MS (70 eV): $m/e = 192$ (19%, M – $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$), 163 (3%; 192 – C_2H_5), 119 (100%; 163 – CO_2); $m^* 73.8$ (192 \rightarrow 119).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (298.4) Ber. C 56.35 H 6.08 Gef. C 55.79 H 6.30

2-(1-Hydroxypentyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (3b): Ausb. 1.21 g (87%). Beim Versuch der Destillation trat Zersetzung ein. – IR (Film): 3500, 1710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 0.74$ (mc; 3H, 5'-H), 1.36 (t, $J = 7$ Hz; 3H, OCH_2CH_3), 2.50–1.10 (m; 8H, 2'-H, 3'-H, 4'-H und SCH_2CH_2), 3.45–2.56 (m; 5H, SCH_2CH_2 und OH), 3.92 (t, $J = 7$ Hz; 1H, CHOH), 4.30 (q, $J = 7$ Hz; 2H, OCH_2CH_3).

2-(α -Hydroxy-trans-cinnamyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (4a): Farbloses Öl; Ausb. 0.88 g (55%)⁵. – IR (Film): 3470, 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 1.37$ (t, $J = 7$ Hz;

3 H, OCH_2CH_3), 1.70–2.35 (m; 2 H, SCH_2CH_2), 2.55–2.90 (m; 2 H, SCH_2CH_2), 3.00–3.45 (m; 3 H, OH und SCH_2CH_2), 4.32 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, OCH_2CH_3), 4.66 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 7$ Hz; 1 H, CHOH), 6.38 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 16$ Hz; 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.76 (d, $J = 16$ Hz; 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.20–7.50 (m; 5 H, Aryl-H). – MS (70 eV): $m/e = 192$ (30%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$), 163 (12% $192 - \text{C}_2\text{H}_5$), 132 (28%, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$), 131 (33%, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 119 (100%, $192 - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ (324.4) Ber. C 59.23 H 6.21 Gef. C 58.89 H 6.33

2-(1-Hydroxy-trans-2-butenyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (4b): Ausb. 1.10 g (85%)⁵⁾. – IR (Film): 3450, 1710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 1.36$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, OCH_2CH_3), 1.74 (d, $J = 5$ Hz; 3 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.10 (mc; 2 H, SCH_2CH_2), 3.50–2.55 (m; 5 H, SCH_2CH_2 und OH), 4.30 (mc; 3 H, OCH_2CH_3 und CHOH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (262.4) Ber. C 50.35 H 6.91 Gef. C 49.43 H 6.91

Darstellung der Aldehyde 5a und 5b: Eine nach der obigen allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellte Lösung von 5.00 mmol des Lithiumenolats **2a** in THF/Hexan wird unter N_2 -Atmosphäre mit 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und anschließend mit 5.00 mmol Zimt- bzw. Crotonaldehyd versetzt; Reaktionstemp. und Reaktionsdauer siehe unten. Zur Aufarbeitung gießt man das Gemisch in 100 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert dreimal mit insgesamt 200 ml Petrolether. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. werden erhalten:

2-(3-Oxo-1-phenylpropyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (5a): Reaktionstemp.: -20°C ; Reaktionsdauer: 1 h. Reinigung des Rohproduktes⁶⁾ durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel/Chloroform) liefert 0.98 g (60%) farbloses **5a**, das sich bei einem Destillationsversuch zersetzte. – IR (Film) 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, OCH_2CH_3), 1.73–1.89 (m; 1 H, CH_2CHO), 1.99–2.11 (m; 1 H, CH_2CHO), 2.71–2.76 (m; 2 H, SCH_2CH_2), 3.02–3.42 (m; 4 H, SCH_2CH_2), 4.07 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 4$ Hz; 1 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 4.14 (q, $J = 7$ Hz; 1 H, OCH_2CH_3), 4.16 (q, $J = 7$ Hz; 1 H, OCH_2CH_3), 7.20–7.41 (m; 5 H, Aryl-H), 9.61 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 1$ Hz; 1 H, CH_2CHO). – MS (70 eV): $m/e = 324$ (2%, M^+), 251 (6%; $\text{M} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 234 (4%; 251 – OH), 191 (100%; $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}-\text{CH}_2 - \text{CHO}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ (324.4) Ber. C 59.23 H 6.21 Gef. C 60.22 H 6.76

2-(1-Methyl-3-oxopropyl)-1,3-dithian-2-carbonsäure-ethylester (5b): Reaktionstemp.: -78°C ; Reaktionsdauer: 18 h. Rohausb.⁶⁾ 1.20 g (91%). Zu analytischen Zwecken wurde eine kleine Menge durch präp. Schichtchromatographie (Chloroform; $R_F = 0.45$) gereinigt. – IR (Film): 1715 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 1.14$ (d, $J = 7$ Hz; 3 H, CHCH_3), 1.33 (t, $J = 7$ Hz; 3 H, OCH_2CH_3), 3.50–1.50 (m; 9 H, CHCH_3 , CH_2CHO und Dithian-H), 4.26 (t, $J = 7$ Hz; 2 H, OCH_2CH_3), 9.74 (mc; 1 H, CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (262.4) Ber. C 50.35 H 6.91 Gef. C 50.60 H 7.00

5a aus **4a**: Zu einer bei -20°C unter N_2 -Atmosphäre gerührten Lösung von 0.51 ml (3.3 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF spritzt man 2.05 ml (3.3 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung. Nach 20 min. Rühren bei -20°C gibt man 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und anschließend 0.97 g (3.00 mmol) **4a** in 10 ml THF zu und läßt dann 4 h bei der gleichen Temperatur rühren. Nach Aufarbeitung wie oben beschrieben besteht das Rohprodukt (0.91 g; 94%) laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 46% aus nicht umgesetztem **4a** und zu 54% aus **5a**. Beide Substanzen wurden durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel mit Methylchlorid (**4a**: $R_F = 0.20$; **5a**: $R_F = 0.53$) getrennt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der oben erhaltenen Proben von **4a** und **5a** überein.

- 1) ^{1a)} E. L. Eliel und A. A. Hartmann, *J. Org. Chem.* **37**, 505 (1972). – ^{1b)} R. J. Cregge, J. L. Herrmann, J. E. Richman, R. F. Romanet und R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2595; J. L. Herrmann, J. E. Richman und R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2599. – ^{1c)} H. Paulsen und W. Koebnick, *Chem. Ber.* **110**, 2127 (1977).
- 2) Vgl. M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3871.
- 3) Ein analoger Reaktivitätsunterschied wurde auch zwischen Lithium- und Magnesiumenolat des α -Sulfinylessigsäureesters beobachtet: C. Mioskowski und G. Solladié, *Tetrahedron* **36**, 227 (1980).
- 4) Mit α,β -ungesättigten Ketonen wie 2-Cyclohexen-1-on reagiert auch **2b** in Form einer 1,4-Addition.
- 5) Die ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte **4a** und **4b** zeigen, daß diese keine Verunreinigungen durch die 1,4-Addukte **5a** bzw. **5b** enthalten.
- 6) Laut ¹H-NMR-Spektren sind die Rohprodukte **5a** und **5b** frei von **4a** bzw. **4b**.

[118/81]

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981 – Printed in the Federal Republic of Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München.

Anzeigenleitung: R. J. Roth, Weinheim.

Verlag Chemie GmbH (Geschäftsführer Dr. Helmut Grünewald), Pappelallee 3, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen oder sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54(2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestr. 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that the copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.
Herstellung: Krebs-Gehlen Druckerei, Hemsbach (Bergstraße).