

## Einfache Darstellung von Aldehyden der Chromanon- und Thiochromanon-Reihe, Schlüsselprodukten für die Synthese von 6-Heterotetracyclinen

Richard Kirchlechner \*)

Pharma Forschung, Pharmazeutische Chemie, E. Merck,  
Frankfurter Str. 250, D-6100 Darmstadt

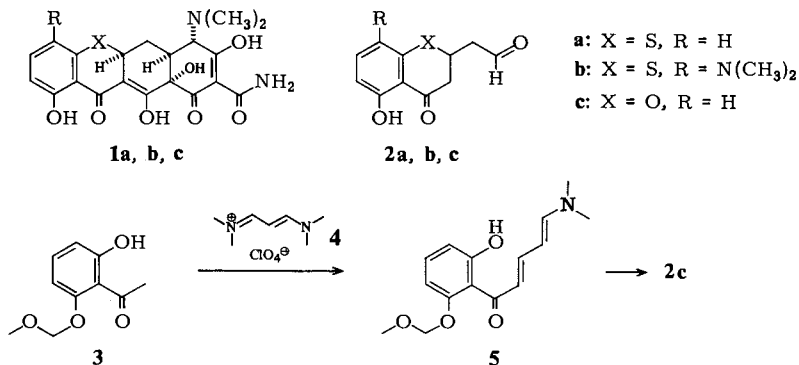
Eingegangen am 11. November 1981

Eine neue und einfache Methode zur Darstellung von Aldehyden in der Chromanon- und Thiochromanon-Reihe wurde in der Kondensation von *o*-Hydroxy- oder *o*-Mercapto-acetophenonen mit einem vinylogenen Formamidiniumsalz gefunden.

### Simple Preparation of Aldehydes in the Chromanone and Thiochromanone Series, Key Products for the Synthesis of 6-Heterotetracyclines

A new and simple method to prepare aldehydes in the chromanone and thiochromanone series has been found by the condensation of *o*-hydroxy- and *o*-mercapto-acetophenones with a vinylogous formamidinium salt.

Bei den Synthesen der 6-Heterotetracycline 6-Thiatetracyclin (**1a**)<sup>1-3</sup>, 6-Thiaminocyclin (**1b**)<sup>4</sup> und 6-Oxatetracyclin (**1c**)<sup>5</sup> spielen die Aldehyde **2a**, **b**, **c** als Schlüsselprodukte eine wichtige Rolle. Während wir die Aldehyde der Thiochromanon-Reihe, **2a** und **2b**, nach vielstufigen Verfahren herstellen mußten, war uns in der Chromanon-Reihe die Synthese des Aldehyds **2c** nach einer neuen Methode gelungen<sup>5</sup>.



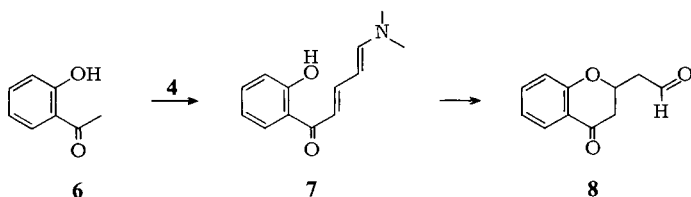
Monoalkyliertes 2',6'-Dihydroxyacetophenon **3** war dabei mit *N*-[3-(Dimethylamino)-2-propenylidene]-*N*-methylmethanaminium-perchlorat (**4**)<sup>6</sup> in Pyridin unter

\*) Neue Anschrift: Fa. Dr. Theodor Schuchardt & Co., Eduard-Buchner-Str. 14 – 20, D-8011 Hohenbrunn.

Zusatz von Natriummethylat und saurer Aufarbeitung über das vermutliche Zwischenprodukt **5** mit 67% Ausbeute zum Aldehyd **2c** umgesetzt worden (die säureempfindliche Methoxymethylethergruppe wurde mit abgespalten).

Da uns dieses Verfahren einen so bequemen Zugang zum 6-Oxatetracyclin eröffnete hatte, beabsichtigten wir die Reaktion näher zu untersuchen. Bereits früher hatten wir das Salz **4** bzw. sein 2-Aza-Analoges mit CH-aciden Verbindungen in Pyridin mit Natriummethylat umgesetzt<sup>7)</sup>. Jutz et al.<sup>8)</sup> kondensierten später erstmals Methyl- bzw. Methylenketone mit **4**, Nair und Cooper<sup>9)</sup> setzten kürzlich **4** (als Chlorid) mit Ketonen und Natriumhydrid als Base um.

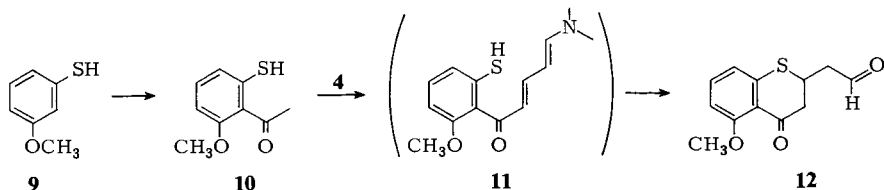
Zur weiteren Abklärung der Reaktion verwendeten wir die einfachste Grundverbindung, *o*-Hydroxyacetophenon (**6**), das wir unter analogen Bedingungen wie **3** mit dem Salz **4** umsetzten; hier konnten wir unter neutralen Bedingungen tatsächlich das Aminodienon **7** mit 75% Ausbeute isolieren.



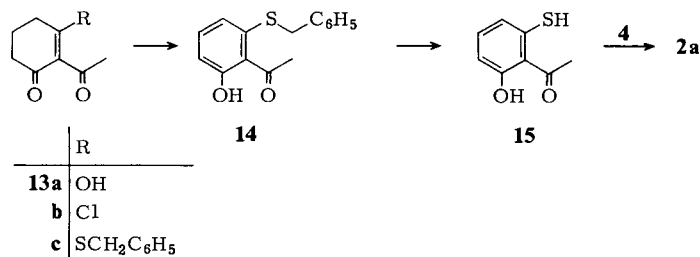
Dabei reagiert das mit **6** im Gleichgewicht stehende Carbanion mit **4** bzw. mit dem aus **4** entstandenen vinylogenen Aminalester und dessen durch Eigendissoziation<sup>8)</sup> daraus gebildeten, elektrophilen Kation nucleophil. Die Nucleophilie des mit **7** im Gleichgewicht stehenden Phenolatansions hatte demnach anschließend nicht ausgereicht, sich unter Ringschluß an das mesomeriestabilisierte Aminodienonsystem (Merocyanin) zu addieren. Somit konnte auch der Ringschluß bei der Umsetzung von **3** mit **4** erst beim Ansäuern erfolgt sein.

Löst man nun **7** z. B. in Tetrahydrofuran und säuert an, so läßt sich in der Tat nach kurzer Zeit der Aldehyd **8** isolieren. Das mit Säure aus **7** primär entstehende, schwächer resonanzstabilisierte Hydroxydienon schließt spontan den Ring.

Um die Reaktionsfolge auch in der Thiochromanonreihe zu untersuchen, gingen wir aus von *m*-(Methoxy)thiophenol (**9**), das wir mit Butyllithium und Essigester, ähnlich wie bei Resorcindimethylether beschrieben<sup>10)</sup>, allerdings nur mit 14% Ausbeute in das Acetophenon **10** umwandeln konnten. Bei der Kondensation mit **4** unter analogen Bedingungen wie in der Oxareihe entstand auch hier der entsprechende Aldehyd **12**. Interessanterweise zeigt sich hier in der Thiareihe, daß das Aminodienon **11** ein nicht isolierbares Zwischenprodukt ist, das unter den basischen Reaktionsbedingungen bereits den Ring schließt; das gebildete Enamin wird dann natürlich sehr leicht zum Aldehyd hydrolysiert. Die gegenüber Phenolat deutlich höhere Nucleophilie des Thiophenolates reicht aus, um sich an das resonanzstabilisierte Merocyanin zu addieren.



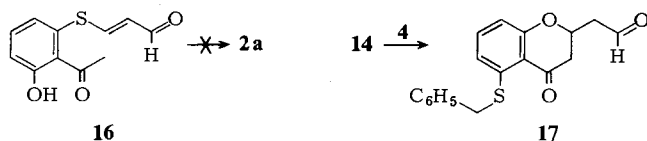
Der Aldehyd **12** wird in Dichlormethan bei  $-50^\circ$  mit Bortribromid mit 48% Ausbeute zum Aldehyd **2a** gespalten, dem Schlüsselprodukt der Thiatetracyclinsynthese. Da die Etherspaltung etwas diffizil ist, und vor allem **10** aus **9** so schlecht zugänglich ist, suchten wir nach einem anderen Zugang zu einem entsprechenden Thiophenol und entwickelten folgende Synthese.



2-Acetyl-1,3-cyclohexandion (**13a**), das nun nach einer neueren Arbeit<sup>11)</sup> in 83proz. Ausbeute aus 1,3-Cyclohexandion zugänglich ist, wird mit Oxalylchlorid bei Raumtemperatur zu 97% in das Chlorid **13b** übergeführt. Umsetzung mit Benzylmercaptan (Versuche, die Schwefelfunktion über Thioessigsäure oder Thioharnstoff einzuführen, ergaben kein brauchbares Ergebnis) in Tetrahydrofuran unter Triethylaminzusatz gibt den Thioether **13c** in 90proz. Ausbeute. Bromierung mit NBS in Tetrachlormethan und unmittelbar folgende Bromwasserstoffabspaltung mit Triethylamin liefern zu 84% den aromatischen Thioether **14**, der mit Aluminiumbromid bei Raumtemperatur<sup>12)</sup> mit 84% Ausbeute zu 2'-Hydroxy-6'-mercaptoacetophenon (**15**) gespalten wird.

Während es uns in der Oxareihe nicht gelungen war, 2',6'-Dihydroxyacetophenon direkt mit **4** umzusetzen, und erst zu **3** monoalkyliert werden mußte, ist in der Thiareihe tatsächlich die direkte Reaktion von **15** mit **4** möglich. Man erhält den Aldehyd **2a** mit 47% Ausbeute und hat nun damit eine Synthesefolge für **2a**, die deutlich einfacher und kürzer ist, als die bei der Synthese des 6-Thiatetracyclins von uns beschriebene<sup>2)</sup>.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß die Umsetzung von **15** mit Propargylaldehyd laut DC neben Spuren von **2a** zu einer Vielzahl von Produkten führt. Weiterhin gelang es nicht, von Verbindung **16**, die man durch Umsetzung von **15** mit 3-(Ethoxycarbonyloxy)acrolein erhält, zum gewünschten Aldehyd **2a** zu gelangen. Unter Bedingungen, bei denen die Cyclisierung anscheinend erst einzutreten beginnt, reagiert der Aldehyd **2a** bereits zu Folgeprodukten weiter.



Obiges Zwischenprodukt **14** erschien uns ebenfalls interessant, das neue Verfahren anzuwenden. Tatsächlich ließ sich auch hier nach Umsetzung mit **4** der Aldehyd **17** in 72proz. Ausbeute isolieren.

Herrn Dr. *H. A. Kurmeier* danke ich für Diskussion und Anregungen, den Herren *L. Weigand* und *D. Koethe* für geschickte experimentelle Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Dr. Tottoli (unkorr.). Elektronenspektren: Zeiss DMR 21. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 397. –  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WH-90, Bruker WM-250 (TMS als innerer Standard). – MS: Varian CH 7. – Elementaranalysen: Mikroanalyt. Labor der Fa. Merck.

*2'-Hydroxy-6'-(methoxymethoxy)acetophenon* (**3**): 15.2 g (0.1 mol) *2',6'*-Dihydroxyacetophenon und 8.5 g (105 mmol) Chlordimethylether<sup>13</sup> werden mit 20 g Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen und Destillation i. Vak. erhält man 14.5 g (74%) farblose Flüssigkeit, Sdp. 95–97°C/0.5 Torr. – IR (Film): 1625, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.72 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.53 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.60 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H,  $J$  = 8 Hz), 7.25, 7.41 (dd, 1 H, 4'-H,  $J$  = 8 Hz), 12.45 (s, 1 H, OH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (196.2) Ber. C 61.22 H 6.17 Gef. C 61.05 H 6.23

*5-Hydroxy-4-oxochroman-2-acetaldehyd* (**2c**): 3.92 g (20 mmol) **3** löst man in 50 ml Pyridin und versetzt mit 22 ml (44 mmol) 2 N  $\text{NaOCH}_3$  in Methanol. Unter Rühren und Einleiten von Stickstoff erwärmt man auf 60°C und gibt eine Lösung von 4.5 g (20 mmol) *N*-[3-(Dimethylamino)-2-propenyliden]-*N*-methylmethanaminium-perchlorat<sup>6</sup> (**4**) in 20 ml Pyridin zu. Nach 1 h bei 60°C gibt man nochmals 2.25 g **4** in 10 ml Pyridin zu, und wiederum nach 1 h weitere 2.25 g. Man hält noch 1 h bei 60°C, rührt auf Eis und säuert mit Salzsäure an. Nach Extraktion mit Dichlormethan und SC an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol 97:2:1) 2.75 g (67%) farblose Kristalle, Schmp. 42°C (Ether). – IR (KBr): 3150 (breit), 1715, 1650, 1615  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.78–3.13 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4.99 (mc, 1 H, O–CH), 6.42, 6.54 (2 d, 2 H, 6-H, 8-H,  $J$  = 8 Hz), 7.37 (t, 1 H, 7-H,  $J$  = 8 Hz), 9.88 (s, 1 H, CHO), 11.6 (s, 1 H, OH). – MS (70 eV):  $m/e$  = 206 ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$  (206.2) Ber. C 64.07 H 4.89 Gef. C 63.94 H 4.93

*5-Dimethylamino-1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on* (**7**): 6.8 g (50 mmol) *o*-Hydroxyacetophenon setzt man wie bei **2c** beschrieben mit **4** und Natriummethylat um, jedoch 2.5 h bei 70°C. Nach Abziehen des Pyridins i. Vak. wird in 500 ml Wasser gerührt, worauf die Verbindung auskristallisiert. Ausb. 8.1 g (75%) weinrote, metallisch glänzende Nadeln vom Schmp. 159–160°C (Methanol). – IR (KBr): 3400 (breit), 1620, 1575  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 244 (3.94), 278 (3.92), 439 nm (4.78). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.99 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.38 (t, 1 H, 4-H,  $J$  = 12 Hz), 6.69 (d, 1 H, 2-H,  $J_{2,3}$  = 14 Hz), 6.80–6.97 (m, 2 H arom.), 6.88 (d, 1 H, 5-H,  $J_{4,5}$  = 12 Hz), 7.75 (dd, 1 H, 3-H,  $J_{2,3}$  = 14 Hz,  $J_{3,4}$  = 12 Hz), 7.65–7.70 (m, 1 H arom.), 7.83–7.91 (m, 1 H arom.), 13.87 (s, 1 H, OH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.76 H 6.94 N 6.46

*4-Oxochroman-2-acetaldehyd* (**8**): 2.17 g (10 mmol) **7** werden in 40 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 20 ml 1 N HCl versetzt, worauf man eine gelbbraune Lösung erhält. Nach Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Toluol 1.78 g (94%) laut DC fast reiner Aldehyd. SC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 99:1) führt zu farblosen Nadeln von Schmp. 68°C (Ether). – IR (KBr): 1710, 1685, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.75–3.13 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 5.04 (mc, 1 H, O–CH), 6.94–7.08 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7.45–7.53 (m, 1 H, 6-H), 7.88 (d, 1 H, 5-H,  $J$  = 8 Hz), 9.89 (s, 1 H, CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (190.2) Ber. C 69.46 H 5.30 Gef. C 69.37 H 5.40

*2'-Mercapto-6'-methoxyacetophenon* (**10**): Zu 56 g (0.4 mol) 3-Methoxythiophenol (**9**) in 1 l Ether werden 512 ml (0.84 mol) Butyllithium (15proz. in Hexan) getropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Zutropfen von 35.2 g (0.4 mol) Essigsäure-ethylester wird noch 1 h zum Rückfluß erhitzt und dann auf Eis/Salzsäure gerührt. SC (Kieselgel, Dichlormethan/Petrol-

ether 3:2) liefert 10.3 g (14%, bezogen auf umgesetztes 9 31%) farblose Nadeln, Schmp. 90–91 °C (Ether). – IR (KBr): 2540, 1660, 1575, 1560  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.53$  (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.78 (s, 1H, SH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.74, 6.92 (2 d, 2H, 3'-H, 5'-H,  $J = 8$  Hz), 7.20 (t, 1H, 4'-H,  $J = 8$  Hz).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$  (182.2) Ber. C 59.32 H 5.53 Gef. C 59.50 H 5.63

*5-Methoxy-4-oxothiochroman-2-acetaldehyd* (**12**): 9.1 g (50 mmol) **10** werden mit 22.5 g (100 mmol) **4** analog umgesetzt, wie bei **2c** beschrieben. Nach SC (Kieselgel, Dichlormethan/Petrol-ether/Methanol 70:29:1) 7.3 g (62%) orangefarbenes Öl. – IR (Film): 1720, 1680, 1580, 1565  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.62$ – $3.47$  (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (mc, 1H, S–CH), 6.72 (t, 2H, 6-H, 8-H,  $J = 8$  Hz), 7.26 (t, 1H, 7-H,  $J = 8$  Hz), 9.72 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$  (236.3) Ber. C 61.00 H 5.12 Gef. C 60.73 H 5.28

*5-Hydroxy-4-oxothiochroman-2-acetaldehyd* (**2a**): Zu 2.36 g (10 mmol) **12** in 20 ml Dichlormethan tropft man bei  $-50^\circ\text{C}$  unter  $\text{N}_2$  und Rühren 3.01 g (12 mmol) Bortribromid, läßt dann auf  $0^\circ\text{C}$  kommen, rührt in Eiswasser und arbeitet auf. Nach SC (Kieselgel, Dichlormethan) 1.07 g (48%) hellgelbe Kristalle, Schmp.  $71^\circ\text{C}$  (Ether). – IR (KBr): 3700–3200, 1720, 1635, 1595  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.61$ – $3.29$  (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (mc, 1H, S–CH), 6.65, 6.69 (2 d, 2H, 6-H, 8-H,  $J = 8$  Hz), 7.23 (t, 7-H,  $J = 8$  Hz), 9.72 (s, 1H, CHO), 12.55 (s, 1H, OH). – MS (70 eV):  $m/e = 222$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$  (222.3) Ber. C 59.44 H 4.54 Gef. C 59.19 H 4.65

*2-Acetyl-3-chlor-2-cyclohexen-1-on* (**13b**): Zu 154.2 g (1 mol) 2-Acetyl-1,3-cyclohexandion<sup>11)</sup> (**13a**) in 600 ml Chloroform (ethanolfrei!) tropft man in 15 min 140 g (1.1 mol) Oxalylchlorid und rührt 1 h unter leichtem Erwärmen. Nach Abziehen des Lösungsmittels destilliert man i. Vak. und erhält 167.6 g (97%) farblose Flüssigkeit, Sdp.  $127$ – $130^\circ\text{C}/5$  Torr. – IR (Film): 1710, 1670, 1615  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.92$ – $2.73$  (m, 4H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.88 (t, 2H,  $\text{COCH}_2$ ,  $J = 6$  Hz).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2$  (172.6) Ber. C 55.67 H 5.25 Cl 20.54 Gef. C 55.42 H 5.11 Cl 20.31

*2-Acetyl-3-benzylthio-2-cyclohexen-1-on* (**13c**): Zu 86.3 g (0.5 mol) **13b** und 55.6 g (0.55 mol) Triethylamin in 1 l Tetrahydrofuran werden 62.1 g (0.5 mol) Benzylmercaptan getropft. Nach 3 h wird vom Triethylamin-hydrochlorid abgesaugt, in Dichlormethan aufgenommen und nochmals filtriert. Man erhält 117.8 g (90.5%) vom Schmp.  $72^\circ\text{C}$  (Ether). – IR (KBr): 1700, 1650, 1550  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.96$ – $2.07$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.39– $2.46$  (m, 2H, C=C– $\text{CH}_2$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.79 (t, 2H,  $\text{COCH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 4.10 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7.33 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  (260.4) Ber. C 69.20 H 6.19 Gef. C 69.08 H 6.13

*2'-Benzylthio-6'-hydroxyacetophenon* (**14**): 104.2 g (0.4 mol) **13c** und 71.2 g (0.4 mol) *N*-Bromsuccinimid werden in 1.5 l Tetrachlormethan 4 h gerührt. Nach Zugabe von 50.6 g (0.5 mol) Triethylamin wird weitere 15 h gerührt, 30 min unter Rückfluß gekocht und nach Erkalten filtriert. Nach Extraktion der phenolischen Verbindung mit 1 *N* NaOH, Ansäuern und Extraktion mit Dichlormethan erhält man 86.8 g (84%) vom Schmp.  $82$ – $83^\circ\text{C}$  (Ether/Petrol-ether). – IR (KBr): 3200–2800, 1640, 1595  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.78$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 (t, 2H, 3'-H, 5'-H,  $J = 8$  Hz), 7.28 (t, 1H, 4'-H,  $J = 8$  Hz), 7.30 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 12.04 (s, 1H, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  (258.3) Ber. C 69.74 H 5.46 Gef. C 69.59 H 5.61

*2'-Hydroxy-6'-mercaptoacetophenon* (**15**): 77.5 g (0.3 mol) **14** in 1 l Benzol werden mit 120 g (0.45 mol) Aluminiumbromid 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitet mit Eis/Salzsäure auf, extrahiert mit Essigsäure, schüttelt die phenolische Verbindung mit 1 *N* NaOH aus und säuert an.

Ausb. 42.6 g (84.5%) gelbe Nadeln, Schmp. 50–51 °C (Heptan). – IR (KBr): 3400–2500, 1630, 1570  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.82 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 1 H, SH), 6.76, 6.82 (2 d, 2 H, 3'-H, 5'-H,  $J$  = 8 Hz), 7.17 (t, 1 H, 4'-H,  $J$  = 8 Hz), 12.50 (s, 1 H, OH). – MS (70 eV):  $m/e$  = 168 ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$  (168.2) Ber. C 57.12 H 4.79 Gef. C 56.85 H 4.92

*5-Hydroxy-4-oxothiochroman-2-acetaldehyd* (**2a**): 8.4 g (50 mmol) **15** und 22.5 g (100 mmol) **4** werden mit 165 mmol Natriummethylat analog der Darstellung von **2c** umgesetzt, wobei man jedoch die Temp. bei 70 °C hält. Ausb. 5.2 g (47%), übereinstimmend mit dem oben aus **12** dargestellten **2a**.

*3-(2-Acetyl-3-hydroxyphenylthio)acrolein* (**16**): 3.36 g (20 mmol) **15** in 50 ml Tetrahydrofuran werden mit 2.88 g (20 mmol) 3-(Ethoxycarbonyloxy)acrolein versetzt. Nach 90 min Rühren zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält 2.75 g (62%), Schmp. 99–100 °C (Ether/Petrol-ether). – IR (KBr): 3100 (breit), 1690, 1640, 1580, 1535  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.80 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 5.90 (dd, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $J_1$  = 15 Hz,  $J_2$  = 8 Hz), 7.11, 7.13 (2 d, 4-H, 6-H,  $J$  = 8 Hz), 7.44 (t, 1 H, 5-H,  $J$  = 8 Hz), 7.62 (d, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $J$  = 15 Hz), 9.44 (d, 1 H,  $\text{CHO}$ ,  $J$  = 8 Hz), 11.7 (s, 1 H, OH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$  (222.3) Ber. C 59.44 H 4.54 Gef. C 59.42 H 4.71

*5-Benzylthio-4-oxochroman-2-acetaldehyd* (**17**): 10.3 g (40 mmol) **14** in 250 ml Pyridin werden unter Stickstoff mit 44 ml (88 mmol) 2 N  $\text{NaOCH}_3$  versetzt und 30 min auf 60 °C erwärmt. Dann läßt man bei 60 °C innerhalb von 40 min 10.9 g (48 mmol) **4** in 60 ml Pyridin zutropfen, rührt noch 30 min bei dieser Temp. nach und zerlegt mit Eis/Salzsäure. Nach Extraktion mit Chloroform kristallisiert **17** bereits aus; 9 g (72%), Schmp. 204–205 °C. – IR (KBr): 1725, 1680, 1580  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 2.48–2.86 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.02 (mc, 1 H, O–CH), 6.74, 7.07 (2 d, 2 H, 6-H, 7-H,  $J$  = 8 Hz), 7.25–7.48 (m, 6-H, 8-H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.79 (s, 1 H,  $\text{CHO}$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  (312.4) Ber. C 69.21 H 5.16 Gef. C 68.83 H 5.33

- 1) R. Kirchlechner, Kurzvortrag, Seventeenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, Oct. 1977.
- 2) R. Kirchlechner und W. Rogalski, *Tetrahedron Lett.* **21**, 247 (1980).
- 3) R. Prewo, J. J. Stezowski und R. Kirchlechner, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7021 (1980).
- 4) R. Kirchlechner und J. Seubert, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, im Druck.
- 5) R. Kirchlechner, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1497 (1981).
- 6) S. S. Malhotra und N. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3812; einfache Darstellung der Vorstufe, S. M. Makin, A. A. Ismail, V. V. Jastrebov und K. I. Petrov, *Zh. Org. Khim.* **7**, 2120 (1971) [*Chem. Abstr.* **76**, 13712c (1972)].
- 7) R. Kirchlechner und C. Jutz, *Angew. Chem.* **80**, 367 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 376 (1968); C. Jutz, R. Kirchlechner und H. J. Seidel, *Chem. Ber.* **102**, 2301 (1969).
- 8) C. Jutz, R.-M. Wagner, A. Kraatz und H.-G. Löbering, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 874.
- 9) V. Nair und C. S. Cooper, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3155 (1980).
- 10) R. Levine und J. R. Sommers, *J. Org. Chem.* **39**, 3559 (1974).
- 11) A. A. Akhrem, F. A. Lakhvich, S. I. Budai, T. S. Khlebnicova und I. I. Petrusovich, *Synthesis* **1978**, 925.
- 12) D. P. Harnish und D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 4123 (1948).
- 13) Auf entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beim Arbeiten mit Chlordimethylether sei hingewiesen.

[403/81]