

20. Ringöffnungen von sterisch gehinderten spirocyclischen 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazolen mit cycloaliphatischen, sekundären Aminen

von Grzegorz Mlostoń* und Jaroslaw Romański

Institut für Chemie der Universität Łódź, Narutowicza 68, PL-90-136 Łódź

und Anthony Linden und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Professor *Waldemar Adam* zum 60. Geburtstag gewidmet

(30.X.96)

Ring Opening of Sterically Crowded Spirocyclic 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazoles by Cycloaliphatic Secondary Amines

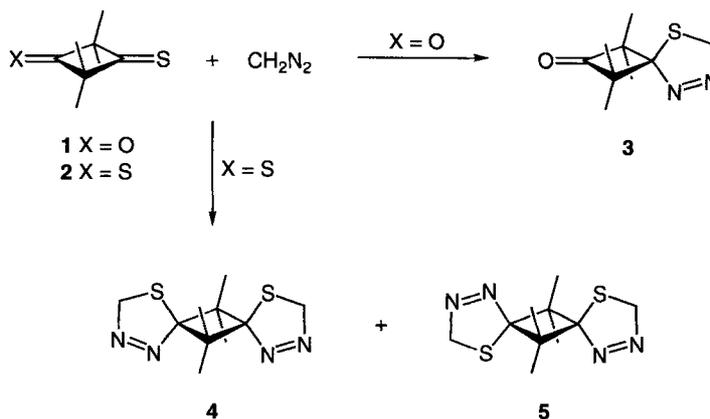
At room temperature, the spirocyclic 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole **3** reacted with cyclic secondary amines **6** via ring opening to give *N*-alkylidene-hydrazones of type **7** (Scheme 2). A reaction mechanism via a base-catalyzed transformation of the dihydrothiadiazole ring to the corresponding thiolate **19** and the intermediate thioaldehyde **21** is proposed in Scheme 6. An analogous reaction occurred with the mixture of the dispiro compounds **4/5** and morpholine (**6a**) or azetidine (**6d**), leading to a mixture of isomeric dihydrazones **8** and **9** (Scheme 3). The structure of the 'symmetrical' isomer **8a** was established by X-ray crystallography. In addition to **8a** and **9a**, the thiirane **10a** (Scheme 3) was isolated as a minor product.

Einleitung. – Bei Thioketonen handelt es sich oft um wenig stabile Verbindungen, die sich bei Raumtemperatur leicht enolisieren, trimerisieren oder zu undefinierten Produkten zersetzen [1]. Ende der 60er Jahre wurde die Thionierung von 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion, dem Dimer des Dimethylketens, mittels P_4S_{10} beschrieben, bei der ein Gemisch des Monothions **1** und des Dithions **2** erhalten wurde [2]. Durch Verkürzung der Reaktionszeit wurde das Verfahren zugunsten von **1** optimiert [3]. Infolge sterischer Abschirmung der (C=S)-Gruppe sind diese Thioketone stabil, kristallisationsfreudig und gut haltbar¹⁾. Aus diesem Grund fand **1** zahlreiche Anwendungen bei Untersuchungen zur Reaktivität von Thiocarbonyl-Verbindungen [5–9].

Diebert setzt das Thioketon **1** mit CH_2N_2 um und gab an, dass als *unstables* Cycloadukt das 2,5-Dihydrothiadiazol **3** entstand [10] (Schema 1). Dieses wurde ohne Isolierung durch Erwärmen in Et_2O -Lösung unter N_2 -Abspaltung in das entsprechende Thiiran umgewandelt. Erst in späteren Arbeiten wurde festgestellt, dass **3** eine isolierbare, kristalline und recht gut haltbare Substanz ist [11]. Aufgrund der leicht erfolgenden thermischen Abspaltung von N_2 bei relativ niedrigen Temperaturen (40–50°) ist **3** zu einem

¹⁾ Ein Vorteil bei der Verwendung von **1** und **2** als Modelle für Thioketone ist auch das Fehlen des unangenehmen Geruchs, der das Arbeiten mit Thiocarbonyl-Verbindungen häufig erschwert [1]. Die Kristallstrukturen von **1** und **2** wurden kurz nach ihrer Synthese ausführlich untersucht und mit derjenigen von 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion verglichen [4].

Schema 1

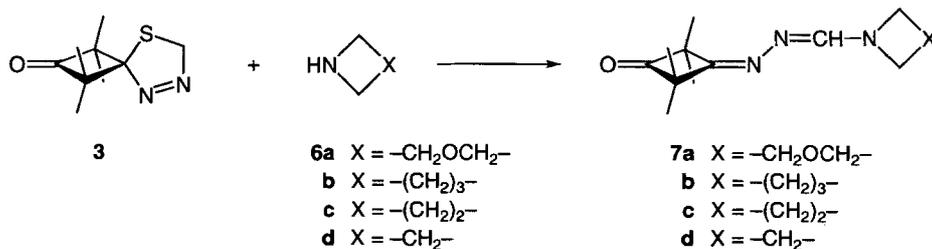


wichtigen Vorläufer eines sterisch gehinderten ‘Thiocarbonyl-ylids’ geworden, mit dem z. B. die ersten nicht-konzertierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit elektronenarmen Dipolarophilen nachgewiesen wurden (vgl. z. B. [12]). Bei der Umsetzung des Dithioke-ton 2 mit CH_2N_2 wurden die (1:2)-Addukte 4 und 5 erhalten [13]²⁾. Im Gegensatz zu 3 fanden 4 und 5 bisher keine bemerkenswerte Anwendung³⁾.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Reaktionen von 3–5 mit sekundären, cyclischen Aminen zu untersuchen.

Resultate. – Bei der portionenweisen Zugabe von 3 zu gekühltem Morpholin (6a) bei Raumtemperatur fand eine kräftig exotherme Reaktion statt, die nach wenigen Sekunden zu Ende war. Dabei wurde die Freisetzung von H_2S nachgewiesen. Nach Zugabe von H_2O wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und das Gemisch mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert. Aufgrund der Daten wurde für das Produkt die Struktur 7a (Schema 2) formuliert⁴⁾.

Schema 2

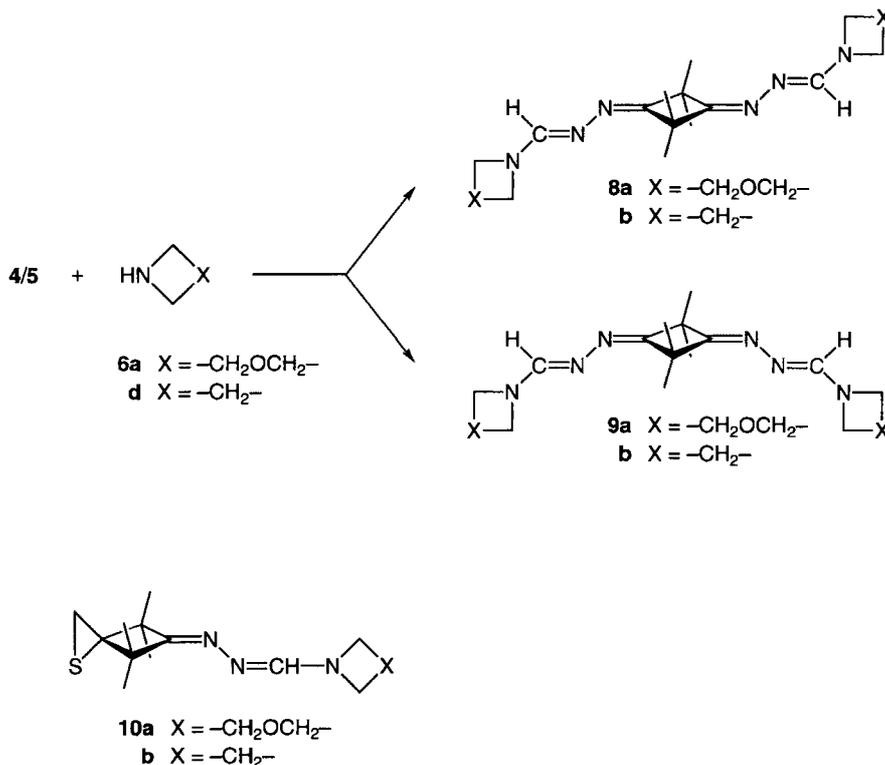


²⁾ Krapcho *et al.* gaben zwar an, dass es sich beim Produkt um ein Stereoisomergemisch handelt ($^1\text{H-NMR}$: 3s für Me-Gruppen bei 1,34, 1,25 und 0,95 ppm), allerdings ohne Angabe des Verhältnisses von 4 und 5.

³⁾ Vor kurzem ist aber über neue, interessante Reaktionen von 2 mit heteroaromatisch-substituierten Diazomethanen zu linearen (‘rod-like’) Molekülen berichtet worden [14].

⁴⁾ Die spektroskopischen Daten erlaubten uns nicht, die Konfiguration der (CH=N)-Bindung zu bestimmen.

Schema 3



Neben den ^1H -NMR-Signalen des Morpholin-Ringes von **7a** erschienen im Hochfeld-Bereich des Spektrums zwei *s* bei 1,43 und 1,32 ppm und ein weiteres *s* bei 7,88 ppm. Die Integration ergab für diese Signale ein Protonenverhältnis von 6:6:1. Die kristallisierte Substanz zeigte im ^{13}C -NMR-Spektrum charakteristische Signale für sp^2 -C-Atome bei 219,0 (*s*, C=O), 170,3 (*s*, C=N) und 158,9 (*d*, CH=N). Die Elementaranalyse wies auf die Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ hin, und das Molekulargewicht wurde durch ein EI-MS (m/z 251 (100%)) bestätigt.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Umsetzungen von **3** mit Piperidin (**6b**), Pyrrolidin (**6c**) und Azetidin (**6d**) erhalten. Beim Versuch, ein Aziridin-Derivat vom Typ **7** herzustellen, wurde eine exotherme Reaktion unter Bildung von polymeren Produkten beobachtet.

Die entsprechende Umsetzung des Gemisches **4/5**⁵⁾ mit Morpholin (**6a**) ergab zwei isomere Produkte **8a** und **9a**, die beide zwei Morpholin-Einheiten enthielten, sowie **10a** mit nur einem Morpholin-Ring (Schema 3). Die wichtigsten Unterschiede in den ^1H -NMR-Spektren der Isomeren **8a** und **9a** zeigten sich im Bereich der Me-Absorptionen (**8a**: nur 1*s* bei 1,47 ppm (4 Me); **9a**: 2*s* bei 1,62 und 1,37 ppm (je 2 Me)). Aufgrund

⁵⁾ Das Gemisch wurde nach Umkristallisieren in analytisch reiner Form erhalten. Dabei blieb das Verhältnis **4/5** unverändert (1:3). Auch Versuche, dieses Gemisch chromatographisch (SC, präp. DC; SiO_2) zu trennen, schlugen fehl.

der Integrale dieser Signale wurde das Verhältnis **8a/9a** im Rohgemisch zu 5:3 bestimmt. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte chromatographisch (präp. DC).

In den ^{13}C -NMR-Spektren zeigte sowohl **8a** als auch **9a** zwei Signale für sp^2 -C-Atome, nämlich ein *s* bei 174,2 bzw. 174,3 ppm (C=N) und jeweils ein *d* bei 158,4 ppm (CH=N). Beim Isomeren **8a** absorbierten alle 4 Me-Gruppen bei 23,0 ppm, während **9a** zwei Signale für je 2 Me-Gruppen bei 24,1 und 21,8 ppm aufwies. Die (C=N)-Absorptionen in den IR-Spektren von **8a** und **9a** unterscheiden sich nicht; in beiden Fällen traten zwei intensive Banden bei 1660–1650 (C=N) und 1600 cm^{-1} (CH=N) auf. Das EI-MS zeigte für beide Isomere den Molekülionen-Pik bei *m/z* 362 als Basispek.

Basierend auf den NMR-Spektren schrieben wir dem 'symmetrischen' Isomeren **8a** die (*E*)-Konfiguration und dem 'unsymmetrischen' **9a** die (*Z*)-Konfiguration bezüglich der Cyclobutandiimin-Einheit zu. Auch in diesen Fällen konnte aber keine Aussage über die Konfiguration der (CH=N)-Bindungen getroffen werden; allerdings muss jeweils die Konfiguration beider (CH=N)-Bindungen gleich sein. Die Lösung dieser Frage gelang bei **8a** mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung (*Fig.*).

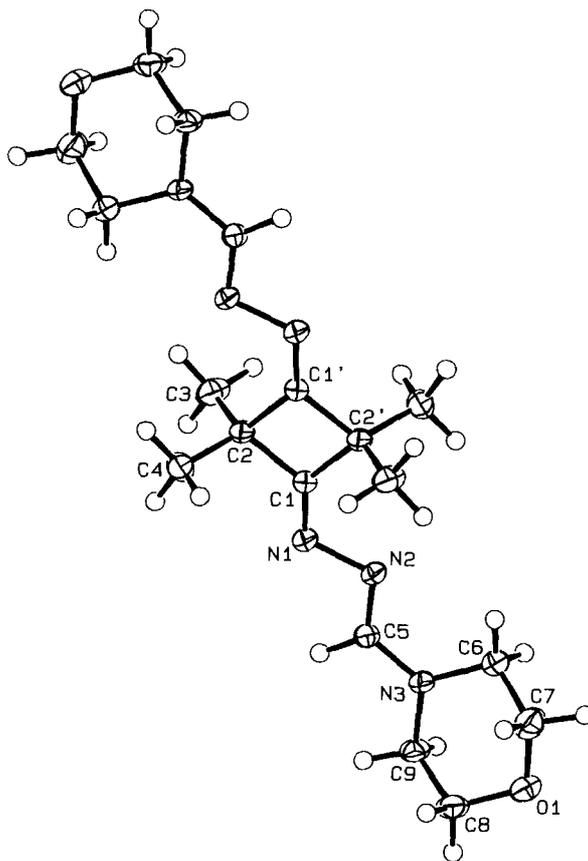
In der Elementarzelle befinden sich zwei kristallographisch unabhängige Moleküle, die je ein Inversionszentrum aufweisen; die Konformationen der beiden Moleküle sind nahezu identisch. Die Kristallstruktur bestätigt die (*E*)-Konfiguration der beiden (C=N)-Gruppen am planaren Cyclobutan-Ring (intraannulare Torsionswinkel $0,0^\circ$, N(2)–N(1)–C(1)–C(2) $-178,1(2)^\circ$, N(2)–N(1)–C(1)–C(2') $-2,4(3)^\circ$). Die beiden (CH=N)-Gruppen weisen ebenfalls die (*E*)-Konfiguration auf. Auch die Atome N(2), C(5) und N(3) liegen praktisch in der durch den Cyclobutan-Ring definierten Ebene (Torsionswinkel C(1)–N(1)–N(2)–C(5) $170,7(2)^\circ$, N(1)–N(2)–C(5)–N(3) $-176,7(2)^\circ$). Damit ist das Molekül **8a** von N(3) bis N(3') nahezu planar, und sogar die N(3) bzw. N(3') benachbarten C-Atome des Morpholin-Ringes (C(6), C(9) bzw. C(6'), C(9')) weichen nur geringfügig aus dieser Ebene ab (0,14 bzw. 0,53 Å).

Die Struktur der Verbindung **10a** wurde aufgrund der spektroskopischen Daten zugeschrieben (*Schema 3*). Entsprechende Ergebnisse wurden bei der Umsetzung des Gemisches **4/5** mit **6d** erhalten, wobei das Verhältnis **8b/9b** ca. 3:1 betrug. Zudem wurde in geringer Menge (< 5%) **10b** gebildet.

Die Verbindung **10a** wies im ^1H -NMR-Spektrum vier charakteristische *s* bei 1,37, 1,31, 1,28 und 1,19 ppm auf. Ausserdem erschien ein breites AB-System ($J = 4,5\text{ Hz}$) für zwei H bei 2,55–2,5 ppm, d. h. im für CH_2 -Gruppen von Thiiränen typischen Bereich. Sowohl die Elementaranalyse als auch das EI-MS bestätigten das Vorliegen von **S**.

Diskussion. – Ringöffnungen unter basischen Bedingungen sind bei verschiedenen 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazolen, die bei Umsetzungen von Thiocarbonyl- mit Diazo-Verbindungen erhalten wurden, beobachtet worden. So führte die Reaktion von **11** mit Methanolat zu einem Produkt, das mit 1-Chloro-2,4-dinitrobenzol unter Bildung von **14** abgefangen wurde [16]. Als Reaktionsmechanismus ist die Deprotonierung von **11** zum Anion **12**, gefolgt von Ringöffnung zum Thiolat **13**, anzunehmen (*Schema 4*). Entsprechende 1,3-Thiazol-Derivate **15** wurden in Gegenwart von Base unter Deprotonierung und Aromatisierung in 1,3,4-Thiadiazol-Derivate vom Typ **16** übergeführt [17] [18].

Vor kurzem wurde gezeigt, dass das 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazol **3** bei der Umsetzung mit Sulfinen durch das 'Thiocarbonyl-methanid' **17**, das durch N_2 -Abspaltung aus **3** *in situ* erzeugt wird, deprotoniert werden kann. Als Produkt dieser Reaktion wurde die Verbindung **20**, das Abfangprodukt des Thiolats **19** mit dem Sulfenium-Ion **18**, gefunden [19] (*Schema 5*). Die Bildung eines analogen Abfangproduktes ist schon früher bei der Thermolyse von **11** bei 45° beobachtet worden [16].



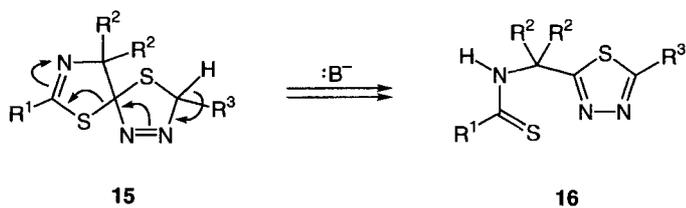
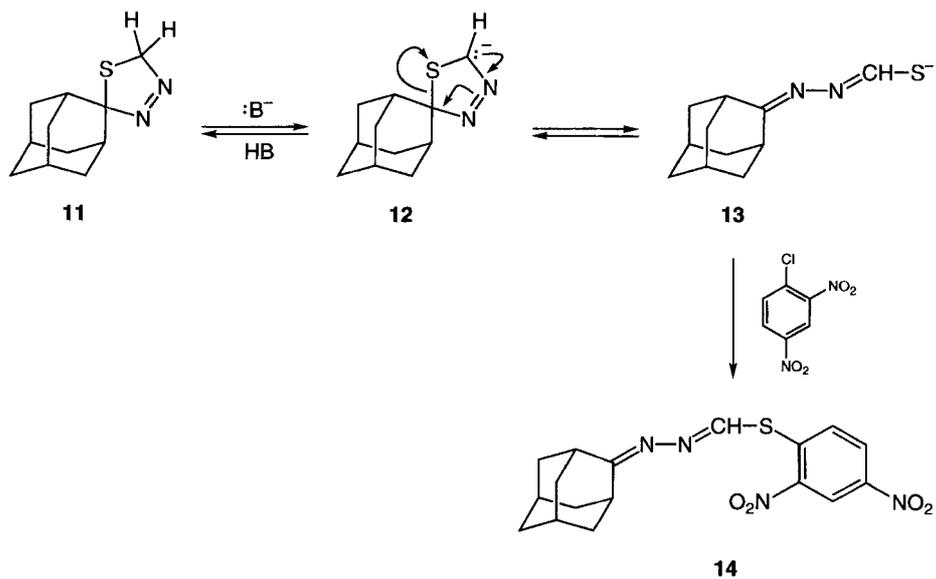
Figur. ORTEP-Darstellung [15] der Molekülstruktur von **8a**. Es ist nur eines der beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle, die nahezu identische Konformationen aufweisen, wiedergegeben; Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit.

Aufgrund der voranstehend beschriebenen Befunde ist anzunehmen, dass organische Basen vom Typ der sekundären cyclischen Amine **6** ebenfalls geeignet sind, sowohl **3** als auch **4/5** zu deprotonieren. In Analogie zu $\mathbf{12} \rightleftharpoons \mathbf{13}$ (Schema 4) bildet sich **19**, das rasch zu **21** weiterreagiert (Schema 6). In Gegenwart von überschüssigem Amin **6** wird **21** unter Abspaltung von H_2S in **7** übergeführt⁶⁾. Die Umwandlung von **4/5** in **8/9** muss dem gleichen Mechanismus folgen.

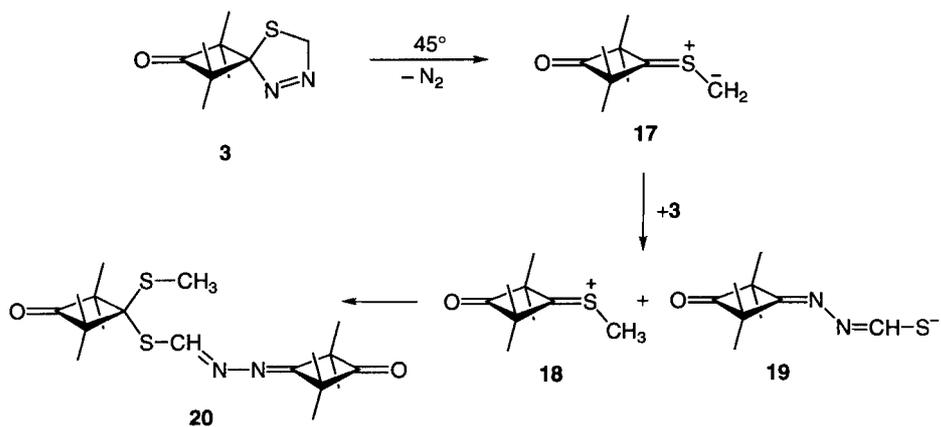
Eines Kommentars bedarf noch die Bildung von **10** (Schema 3). Auf der einen Seite der Dispiro-Verbindungen **4/5** reagierte der 1,3,4-Thiadiazol-Ring unter Deprotonierung gemäss Schema 6. Die erhöhte Temperatur des Reaktionsgemisches löste andererseits die N_2 -Abspaltung aus dem zweiten 1,3,4-Thiadiazol-Ring aus, was auf eine bekannte Weise *via* das entsprechende 'Thiocarbonyl-ylid' zum Thiiran führte.

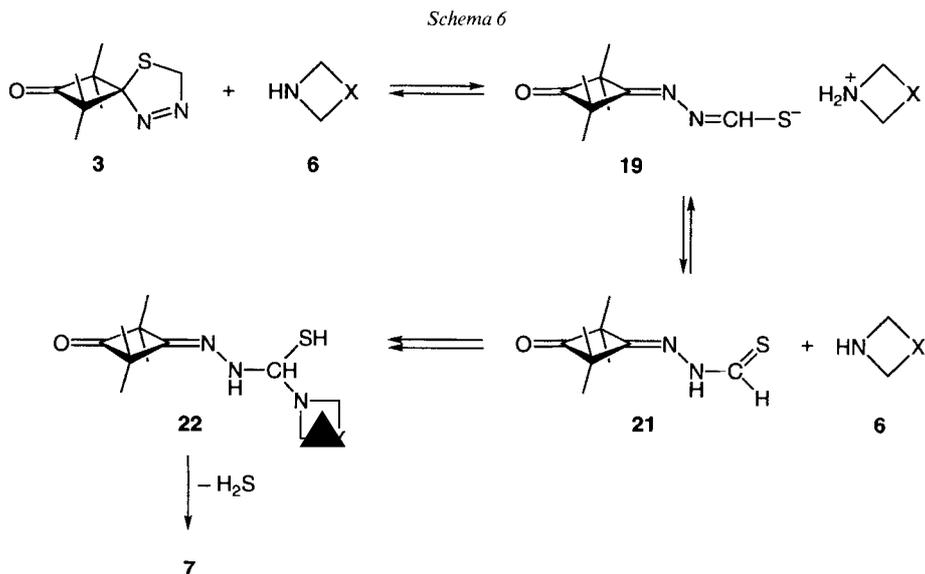
⁶⁾ In [16] wurde, ohne Beschreibung der Produkte, auf ähnliche Reaktionen mit **11** hingewiesen.

Scheme 4



Scheme 5





Wir danken den analytischen Abteilungen unserer Institute für Spektren und Elementaranalysen und dem Polnischen Nationalkomitee zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (grant KBN Nr. 3 TO9A 157 10), dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [20].

1. *Ausgangsmaterialien.* 1,1,3,3-Tetramethyl-8-thia-5,6-diazaspiro[3.4]oct-5-en-2-on (**3**; Schmp. 39–41° (Zers.); [11 b]: 40–42°) und cis/trans-6,6,12,12-Tetramethyl-4,11-dithia-1,2,8,9-tetrazadispiro[4.1.4.1]dodeca-1,8-dien (**4/5**; Schmp. 78–79° (Zers.); [13]: ca. 58°) wurden durch Umsetzung von 2,2,4,4-Tetramethyl-3-thioxocyclobutan-1-on bzw. 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dithion mit CH₂N₂ in Et₂O bei 0° hergestellt. Gemäss ¹H-NMR-Spektrum betrug das Verhältnis von cis- und trans-Isomer **4/5** ca. 1:3. Alle Versuche, **4** und **5** mittels präp. DC (SiO₂, Pentan) oder durch fraktionierte Kristallisation (Pentan, –78°) zu trennen, misslangen. Aus diesem Grund wurde für die beschriebenen Umsetzungen das Gemisch **4/5** eingesetzt.

Bei Morpholin (**6a**), Piperidin (**6b**) und Pyrrolidin (**6c**) handelte es sich um kommerziell erhältliche Reagentien (Fluka), und Azetidin (**6d**) wurde gemäss [21] hergestellt.

2. *Umsetzungen von 3 mit cyclischen, sekundären Aminen 6: Allgemeine Vorschrift.* Frisch destilliertes **6** (3 ml) wurde bei RT. unter Rühren portionenweise mit 594,0 mg (3 mmol) **3** versetzt (ca. 15 min). Jede Zugabe löste eine heftige, exotherme Reaktion unter Freisetzung von H₂S aus. Das Gemisch wurde weitere 45 min bei RT. gerührt und dann mit 50 ml H₂O versetzt. Die org. Phase wurde mit 3 × 25 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das rohe Gemisch wurde mittels ¹H-NMR analysiert; in allen Fällen wurde jeweils nur ein Produkt vom Typ **7** nachgewiesen. Anal. reine Produkte wurden nach Umkristallisieren aus Pentan bei –78° erhalten.

Morpholin-4-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethyl-3-oxocyclobutyliden)hydrazon] (7a): 663 mg (88%). Farblose Kristalle. Schmp. 122–123°. IR: 2980m, 2930m, 2860m, 1795s (C=O), 1670s (C=N), 1605vs (CH=N), 1470m, 1270m, 1240m, 1120s. ¹H-NMR: 7,88 (s, CH=N); 3,72 (t, J = 4,6, 2 CH₂O); 3,37 (t, J = 4,6, 2 CH₂N); 1,43, 1,32 (2s, je 2 Me). ¹³C-NMR: 219,0 (s, C=O); 170,3 (s, C=N); 158,9 (d, CH=N); 66,4 (t, 2 CH₂O); 65,3, 61,9 (2s, 2 Me₂C); 46,4 (br. t, 2 CH₂N); 21,4, 20,3 (2 q, je 2 Me). EI-MS: 251 (100, M⁺), 223 (17), 222 (25), 180 (40),

141(21), 138(11), 137(35), 125(12), 113(20), 110(11), 109(20), 86(28), 84(20). Anal. ber. für $C_{13}H_{21}N_3O_2$ (251,33): C 62,13, H 8,42, N 16,72; gef.: C 62,10, H 8,48, N 16,45.

Piperidin-1-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethyl-3-oxocyclobutyliden)hydrazon] (7b): 561 mg (75%). Farblose Kristalle. Schmp. 89–91°. IR: 2970s, 2940s, 2850s, 1790s (C=O), 1670s (C=N), 1595vs (CH=N), 1450m, 1440m, 1410m, 1370m, 1260s, 1210m, 1120m, 1010m. 1H -NMR: 7,88 (s, CH=N); 3,35–3,3 (m, 2 CH₂); 1,65–1,55 (m, 3 CH₂); 1,45, 1,33 (2s, je 2 Me). ^{13}C -NMR: 219,6 (s, C=O); 168,6 (s, C=N); 159,2 (d, CH=N); 65,2, 61,8 (2s, 2 Me₂C); 47,1 (br. t, 2 CH₂N); 25,5 (t, 2 CH₂); 24,6 (t, CH₂); 21,4, 20,3 (2q, je 2 Me). EI-MS: 249 (100, M⁺), 221(25), 220(43), 179(50), 178(11), 139(23), 137(18), 123(17), 112(16), 111(35), 84(94), 83(24). Anal. ber. für $C_{14}H_{23}N_3O$ (249,36): C 67,43, H 9,30, N 16,85; gef.: C 67,73, H 9,34, N 17,16.

Pyrrolidin-1-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethyl-3-oxocyclobutyliden)hydrazon] (7c): 627 mg (89%). Farblose Kristalle. Schmp. 73–75°. IR: 2980m, 2930m, 2880w, 1790s (C=O), 1670s (C=N), 1600vs (CH=N), 1420m, 1350m, 1005m. 1H -NMR: 8,09 (s, CH=N); 3,4–3,3 (m, 2 CH₂N); 1,9–1,85 (m, 2 CH₂); 1,43, 1,29 (2s, je 2 Me). ^{13}C -NMR: 219,9 (s, C=O); 168,6 (s, C=N); 156,6 (d, CH=N); 65,3, 61,8 (2s, 2 Me₂C); 47,1 (br. t, 2 CH₂N); 25,1 (t, 2 CH₂); 21,4, 20,3 (2q, je 2 Me). EI-MS: 236(20), 235(100, M⁺), 206(25), 165(22), 137(14), 125(25), 109(22), 98(12), 97(29), 83(21). Anal. ber. für $C_{13}H_{21}N_3O \cdot 0,2 H_2O$ (235,93): C 65,34, H 9,03, N 17,59; gef.: C 65,63, H 9,34, N 17,59⁷⁾.

Azetidin-1-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethyl-3-oxocyclobutyliden)hydrazon] (7d): 551 mg (83%). Farblose Kristalle. Schmp. 75–77°. IR: 2980s, 2900m, 1795s (C=O), 1670s (C=N), 1600vs (CH=N), 1400m, 1310m. 1H -NMR: 7,78 (s, CH=N); 4,03 (t, J = 7,6, 2 CH₂N); 2,28 (quint., J = 7,6, CH₂); 1,42, 1,31 (2s, je 2 Me). ^{13}C -NMR: 219,6 (s, C=O); 169,8 (s, C=N); 157,8 (d, CH=N); 65,4, 61,8 (2s, 2 Me₂C); 50,3 (t, 2 CH₂N); 21,4, 20,2 (2q, je 2 Me); 17,6 (t, CH₂). EI-MS: 221 (100, M⁺), 193(10), 151(18), 138(14), 137(11), 125(12), 83(26). Anal. ber. für $C_{12}H_{19}N_3O$ (221,30): C 65,12, H 8,65, N 18,99; gef.: C 64,76, H 8,64, N 18,71.

3. *Umsetzung von 4/5 mit Morpholin (6a)*. Zu 3 ml (34 mmol) frisch destilliertem **6a** wurden unter Rühren bei RT 768 mg (3 mmol) **4/5** portionenweise zugegeben (ca. 2 min). Dabei trat eine heftige, exotherme Reaktion unter H₂S-Entwicklung ein. Die Aufarbeitung des Gemisches erfolgte wie in *Exper. 2* beschrieben. 1H -NMR des Rohgemischs: **8a/9a** 5:3, geringe Mengen **10a**⁸⁾. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurden die Produkte mittels präp. DC (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) getrennt (*R_f* 0,7 für **10a**, 0,5 für **8a**, 0,4 für **9a**).

(E)-Morpholin-1-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethylcyclobutan-1,3-diyliiden)dihydrazon] (8a): 413 mg (38%). Farblose Kristalle. Schmp. (EtOH) 235–236°. IR: 2900m, 2800m, 1650s (C=N), 1600vs (CH=N), 1460m, 1440m, 1370m, 1280m, 1250s, 1200m, 1120s, 1085m, 1040m, 1025m, 1010m, 930m, 890m. 1H -NMR: 7,82 (s, 2 CH=N); 3,66 (t, J = 4,6, 4 CH₂O); 3,34 (t, J = 4,6, 4 CH₂N); 1,47 (s, 4 Me). ^{13}C -NMR: 174,2 (s, 2 C=N); 158,4 (d, 2 CH=N); 66,5 (t, 4 CH₂O); 54,8 (s, 2 Me₂C); 46,4 (br. t, 4 CH₂N); 23,0 (q, 4 Me). EI-MS: 363(30), 362(100, M⁺), 249(38), 212(67), 180(14), 135(18), 127(11), 95(14), 88(13), 86(33). Anal. ber. für $C_{18}H_{30}N_6O_2 \cdot 0,4 H_2O$ (369,68): C 58,48, H 8,40, N 22,73; gef.: C 58,75, H 8,26, N 22,51⁷⁾.

(Z)-Morpholin-1-carbaldehyd-[(2,2,4,4-tetramethylcyclobutan-1,3-diyliiden)dihydrazon] (9a): 250 mg (23%). Farblose Kristalle. Schmp. 162–164°. IR: 2900m, 2810m, 1660s (C=N), 1600vs (CH=N), 1450m (br.), 1375m, 1280m, 1250s, 1200m, 1120s, 1090m, 1050m, 890m. 1H -NMR: 7,82 (s, 2 CH=N); 3,69 (t, J = 4,6, 4 CH₂O); 3,36 (t, J = 4,6, 4 CH₂N); 1,62, 1,37 (2s, je 2 Me). ^{13}C -NMR: 174,3 (s, 2 C=N); 158,4 (d, 2 CH=N); 66,5 (t, 4 CH₂O); 58,5, 51,4 (2s, 2 Me₂C); 46,4 (br. t, 4 CH₂N); 24,1, 21,8 (2q, je 2 Me). EI-MS: 363(34), 362(100, M⁺), 249(48), 212(65), 180(17), 135(20), 127(12), 115(11), 110(11), 95(16), 88(17), 86(40). Anal. ber. für $C_{18}H_{30}N_6O_2 \cdot 2 H_2O$ (398,51): C 54,25, H 8,60, N 21,08; gef.: C 54,18, H 9,23, N 20,77⁷⁾.

Morpholin-1-carbaldehyd-[(4,4,6,6-tetramethyl-1-thiaspiro[2.3]hex-5-yliden)hydrazon] (10a): 101 mg (12%). Farblose Kristalle. Schmp. (Pentan) 77–79°. IR: 2900m, 1670m (C=N), 1610vs (CH=N), 1450m (br.), 1370m, 1280m, 1240m, 1200m, 1120s. 1H -NMR: 7,89 (s, CH=N); 3,72 (t, J = 4,7, 2 CH₂O); 3,39 (br. t, J = 4,7, 2 CH₂N); 2,55–2,5 (br. AB, J ≈ 4,5, CH₂S); 1,37, 1,31, 1,28, 1,19 (4s, 4 Me). ^{13}C -NMR: 175,6 (s, C=N); 158,5 (d, CH=N); 66,5 (t, 2 CH₂O); 51,0, 48,1 (2s, 2 Me₂C); 46,3 (br. t, 2 CH₂N); 31,6 (s, C(3)); 25,8 (t, CH₂S); 26,9, 25,6, 23,8, 22,9 (4q, 4 Me). EI-MS: 283(10), 282(30), 281(100, M⁺), 266(46), 170(30), 115(15), 113(83), 95(40), 88(19), 86(41), 85(25).

4. *Umsetzung von 4/5 mit Azetidin (6d)*. Die Umsetzung erfolgte wie in *Exper. 3* beschrieben. 1H -NMR des Rohprodukts: **8b/9b** 3:1, sehr geringe Menge **10b**. Mittels präp. DC (SiO₂, CH₂Cl₂/Aceton 3:2) wurde das am

⁷⁾ Die Substanz konnte nicht H₂O-frei erhalten werden.

⁸⁾ Das Verhältnis **8a/9a** wurde anhand der Me-Signale bei 1,47 ppm (s, 4 Me von **8a**) und 1,62 ppm (s, 2 Me von **9a**) bestimmt. Für **10a** war ein s bei 1,17 ppm (1 Me) charakteristisch.

Tabelle. Kristallographische Daten für die Verbindung **8a**

8a	
Kristallisiert aus	MeOH
Empirische Formel	C ₁₈ H ₃₀ N ₆ O ₂
Formelgewicht	362,47
Kristallfarbe	farblos
Kristallform	Plättchen
Kristallgrösse [mm]	0,11 × 0,40 × 0,45
Temp. [K]	173(1)
Kristallsystem	triclin
Raumgruppe	<i>P</i> $\bar{1}$
Z	2
<i>Gitterparameter</i>	
Zahl der zentrierten Reflexe	25
Bereich [°]	38 < 2θ < 40
a [Å]	10,363(2)
b [Å]	11,999(3)
c [Å]	9,213(2)
α [°]	99,93(2)
β [°]	115,92(1)
γ [°]	86,07(2)
V [Å ³]	1014,9(4)
Ber. Dichte [g cm ⁻³]	1,186
Linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK _α) [mm ⁻¹]	0,0804
2θ _{max} [°]	55
Zahl der gemessenen Reflexe	4922
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	4663
Zahl der verwendeten Reflexe (I > 2σ(I))	3106
Zahl der Variablen	355
R	0,0459
R _w ^a	0,0389
'Goodness of fit'	1,675
Final Δ _{max} /σ	0,0003
Δρ (max, min) [e Å ⁻³]	0,34, -0,22
^a) Minimisierte Funktion $\sum w(F_o - F_c)^2$, $1/w = \sigma^2(F_o) + (0,005 F_o)^2$.	

wenigsten polare **10b** abgetrennt; die (*E*)/(*Z*)-Isomeren **8b/9b** konnten nicht vollständig getrennt werden. Fraktionierte Kristallisation des angereicherten Hauptproduktes aus EtOH lieferte reines **8b**.

(*E*)-Azetidin-1-carbaldehyd-[2,2,4,4-tetramethylcyclobutan-1,3-diylden)dihydrason] (**8b**): 568 mg (56%). Farblose Kristalle. Schmp. 209–211°. IR: 2900s, 2800m, 1680s und 1650s (C=N); 1600vs (CH=N), 1480m, 1420m, 1310s, 1190m, 980m. ¹H-NMR: 7,65 (s, 2 CH=N); 3,92 (t, J = 7,6, 4 CH₂); 2,29 (quint., J = 7,6, CH₂); 1,44 (s, 4 Me). ¹³C-NMR: 173,9 (s, 2 C=N); 157,2 (d, 2 CH=N); 54,7 (s, 2 Me₂C); 50,2 (br. t, 4 CH₂N); 22,8 (q, 4 Me); 17,5 (t, 2 CH₂). EI-MS: 302 (100, M⁺), 234(11), 152(62), 150(11), 123(10), 110(7), 83(8). Anal. ber. für C₁₆H₂₆N₆ · 2 H₂O (338,45): C 56,78, H 8,93, N 24,83; gef.: C 56,72, H 8,93, N 24,78⁷).

Azetidin-1-carbaldehyd-[4,4,6,6-tetramethyl-1-thiaspiro[2.3]hex-5-yliden)hydrazone] (**10b**): Geringe Mengen (< 5%). ¹H-NMR: 7,73 (s, CH=N); 4,00 (t, J = 7,6, 2 CH₂N); 2,50 (br. AB, J = 2,6, CH₂S); 2,42 (quint., J = 7,6, CH₂); 1,35, 1,28, 1,23, 1,15 (4s, 4 Me).

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von **8a** (s. Tab. und Fig.)⁹⁾. Die Intensitätsmessungen wurden auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer im '($\omega/2\theta$)-scan'-Modus mit MoK α -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$) und einem '12 kW rotating anode generator' durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für Lorentz- und Polarisationsfaktoren, aber nicht für Absorptionen, unterzogen. Die Strukturaufklärung mit direkten Methoden erfolgte mit dem Programmsystem SHELXS86 [22]. Die asymmetrische Einheit enthält je eine Hälfte der beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle, die je über einem Inversionszentrum liegen. Die Atomkoordinaten der beiden Moleküle wurden mit Hilfe der MISSYM-Routine [23] des Programms PLATON [24] sorgfältig auf das Vorliegen einer höheren Symmetrie überprüft, ohne dass eine solche gefunden wurde. Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Alle H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden; ihre Lagen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren gegen F verwendet. Die kristallographischen Daten sind in der Tabelle, die Molekülstruktur in der Fig. wiedergegeben.

Die neutralen Streufaktoren für die schwereren Atome wurden aus [25a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [26]. In F_c wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [27]; die Werte für f' und f'' stammen aus [25b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN-Software-Pakets [28] durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Maier, J. Morgenstern, J. Fabian, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 157; E. Campaigne, in 'The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of the Carbonyl Group', Ed. S. Patai, Wiley, New York, 1966, S. 917; J. Voss, in 'Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl', Ed. D. Klamann, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, Band E11/1, S. 195; T. Selzer, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5462.
- [2] E. U. Elam, H. E. Davis, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1562.
- [3] G. Mlostoń, J. Romański, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2147.
- [4] Ch. D. Shirell, D. E. Williams, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1973**, *29*, 1648; *ibid.* **1974**, *30*, 1974.
- [5] G. Mlostoń, J. Romański, C. Schmidt, H. P. Reisenauer, G. Maier, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2527.
- [6] G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1298; G. Mlostoń, J. Romański, A. Linden, H. Heimgartner, *ibid.* **1995**, *78*, 1067; *Polish J. Chem.* **1996**, *70*, 880.
- [7] R. Huisgen, L. Fišera, H. Giera, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9671.
- [8] L. Fišera, R. Huisgen, I. Kalwinski, E. Langhals, X. Li, G. Mlostoń, K. Polborn, J. Rapp, W. Sickling, R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 789.
- [9] M. Kägi, A. Linden, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 855.
- [10] C. E. Diebert, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1501.
- [11] a) R. Huisgen, G. Mlostoń, C. Fuika, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2207; b) R. Huisgen, J. Penelle, G. Mlostoń, A. Buyle Padias, H. K. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 266.
- [12] H. Zollinger, 'Diazo Chemistry II', VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1995, S. 210; A. Padwa, in 'Comprehensive Organic Synthesis', Eds. B. M. Trost und I. Fleming, Pergamon Press, Oxford 1991, Vol. 4, S. 1069; R. Huisgen, in 'Advances in Cycloaddition', Ed. D. P. Curran, JAI Press, Tokio, 1988, Vol. 1, S. 1.
- [13] A. P. Krapcho, D. R. Rao, M. P. Silvon, B. Abegaz, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3885.
- [14] S. Bernhard, P. Besler, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3559.
- [15] C. K. Johnson, 'ORTEP II, Report ORNL-5138', Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [16] G. Mlostoń, R. Huisgen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1053; G. Mlostoń, Habilitationsschrift, Universität Łódź, 1991.
- [17] M. Kägi, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1299.
- [18] M. Petit, A. Linden, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1076.
- [19] G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 31.
- [20] G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1386.
- [21] D. H. Wadsworth, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1104.

⁹⁾ Kristallographische Daten (ausgenommen Strukturfaktoren) wurden beim *Cambridge Crystallographic Data Centre* als Supplementary Publication No. CCDC-10/32 deponiert. Kopien der Daten können kostenlos beim Direktor des CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, bezogen werden (Fax: +44-(0)1223-336033 oder E-Mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).

- [22] G. M. Sheldrick, 'SHELXS86', *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [23] Y. LePage, *J. Appl. Crystallogr.* **1987**, *20*, 264; *ibid.* **1988**, *21*, 983.
- [24] A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, C 31.
- [25] a) E. N. Maslen, A. G. Fox, M. A. O'Keefe, in 'International Tables for Crystallography', Ed. A. J. C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992, Vol. C, Table 6.1.1.1, S. 477; b) D. C. Creagh, W. J. McAuley, *ibid.* Table 4.2.6.8, S. 219.
- [26] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [27] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [28] 'TEXSAN Single Crystal Structure Analysis Software, Version 5.0', Molecular Structure Corporation, The Woodlands, Texas, 1989.