

Herstellung α -thiolierter Carbonylverbindungen^{1,2)}

Dieter Seebach* und Manfred Teschner

Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 Chemie der Universität Gießen,
D-6300 Gießen, Heinrich-Buff-Ring 58

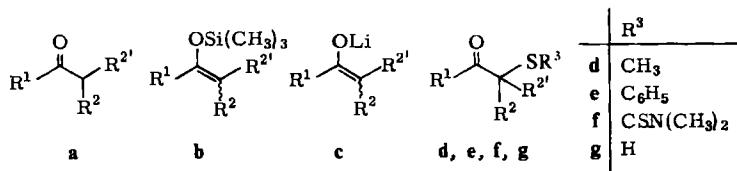
Eingegangen am 22. September 1975

α -Thiolierte Carbonylverbindungen **d – g** sind für synthetische Transformationen nützlich (Schema 1) und lassen sich durch direkte Thiolierung von Lithiumenolaten mit Sulfenylchloriden (CH_3 und C_6H_5), Disulfiden [CH_3 , C_6H_5 und $\text{CSN}(\text{CH}_3)_2$] und elementarem Schwefel leicht herstellen. Am saubersten verlaufen die Thiolierungen, wenn man die Enolate zu einer bei -100°C gerührten Sulfenylchloridlösung in THF gibt. Methyl- und Phenyl-Thiolierungen von Aldehyden **1 – 3** sind nur so möglich. Mit Thiuramdisulfid reagieren Aldehyd-, Keton- und Esterenolate zwischen -30° und 0°C . Lithiumenolate von Ketonen (**5c – 14c**) setzen sich bei Raumtemperatur auch mit Diphenyldisulfid, Ester- und Lactonenolate auch mit dem weniger reaktiven Dimethyl-disulfid und doppelt metallierte Carbonsäuren (**15 – 21**) sogar mit Schwefel um.

Preparation of α -Thiolated Carbonyl Compounds

The title compounds **d – g** are useful for synthetic transformations and they are readily accessible by direct thiolations of lithium enolates with sulfenyl chlorides (CH_3 , C_6H_5), disulfides [CH_3 , C_6H_5 , $\text{CSN}(\text{CH}_3)_2$] and elemental sulfur. The smoothest procedure involves addition of enolates to solutions of sulfenyl chlorides in THF stirred at -100°C . Methyl- and phenylthiolations of aldehydes (**1 – 3**) are only feasible under these conditions. Thiuram disulfide thiolates aldehyde, ketone, and ester enolates between -30° und 0°C . Lithium enolates of ketones (**5c – 14c**) react with diphenyl disulfide at room temperature, ester and lactone enolates can also be thiolated with the less reactive dimethyl disulfide, and finally doubly metallated carboxylic acids (**15 – 21**) are converted to the α -mercapto derivatives with sulfur.

α -Thiolierte Carbonylverbindungen **d – g** sind seit langem bekannt. Sie wurden aus Carbonylverbindungen **a** oder deren Derivaten und den verschiedensten Sulfenylierungsreagenzien hergestellt^{3 – 8)}.



¹⁾ Die Publikation enthält wesentliche Ergebnisse der Dissertation von M. Teschner, Univ. Gießen 1975.

²⁾ Vorläufige Mitteil.: D. Seebach und M. Teschner, Tetrahedron Lett. 1973, 5113.

Teilweise sind die Literaturverfahren unbefriedigend, weil die Ausbeute, bezogen auf die Carbonylverbindung, gering ist, die Methode zu umständlich oder nur auf bestimmte Carbonylverbindungen anwendbar ist. Wir begannen vor etwa 2 Jahren eine Untersuchung mit dem Ziel, die heute leicht zugänglichen Lithiumenolate *c* direkt zu thiolieren^{1,2)}. Hierfür fanden wir in der Literatur zu jenem Zeitpunkt nur ein einziges Beispiel^{9,10)}.

Daß dies ein lohnenswertes Unterfangen war, geht aus der Formelübersicht des Schemas 1 hervor. Dort sind mit Literaturangaben auf den Reaktionspfeilen die wichtigsten Folgereaktionen α -thiolierter Carbonylverbindungen zusammengestellt. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, die der angegebenen Literatur zu entnehmen sind, möchten wir kurz darauf hinweisen, daß über Zwischenprodukte vom Typ **d**–**g** eine große Zahl von synthetisch nützlichen Transformationen zu schwefelfreien Verbindungen möglich ist: regioselektive Mono- und Dialkylierungen von Carbonylverbindungen, nucleophile Acylierungen und ihre Umkehrung, Oxidationen von Carbonylverbindungen zu 1,2-Dicarbonylverbindungen, 1,2-Verschiebungen von Carbonylgruppen, Olefin- und Heterocyclensynthesen.

³⁾ Aus Carbonylverbindungen und ^{3a)} Diaryldisulfiden: *T. Fujisawa, K. Hata* und *T. Kojima*, Chem. Lett. 1973, 287. – ^{3b)} Sulfenaminen: *T. Mukaiyama, S. Kobayashi* und *T. Kumamoto*, Tetrahedron Lett. 1970, 5115. – ^{3c)} Sulfenamiden: siehe ^{3b)} und *T. Kumamoto, S. Kobayashi* und *T. Mukaiyama*, Bull. Chem. Soc. Japan 45, 866 (1972). – ^{3d)} Sulfenylchloriden: *J. A. Barltrop* und *K. J. Morgan*, J. Chem. Soc. 1960, 4486. – ^{3e)} Sulfonsäurethioestern: *L. G. S. Broker* und *S. Smiles*, ebenda 1926, 1723; *R. L. Autrey* und *P. W. Scullard*, J. Amer. Chem. Soc. 87, 3284 (1965); *B. G. Boldyrev* und *L. N. Aristarkhova*, Zh. Org. Khim. 11, 454, und zwar 455 (1975) [C. A. 82, 129964e (1975)]. – ^{3f)} *S*-(Alkylthio)isothioharnstoffen: *O. Aki* und *Y. Nakagawa*, Chem. Pharm. Bull. 20, 1862 (1972). – ^{3g)} nach *Asinger* sind α -thiolierte Carbonylverbindungen über Thiazoline zugänglich: *F. Asinger, W. Schäfer* und *H. Triem*, Monatsh. Chem. 97, 1510 (1966); *D. Neurath* und *F. Asinger*, Schwefel in der organischen Synthese, S. 30, Forschungsbericht des Landes NRW Nr. 2231, Westdeutscher Verlag, Opladen 1973. – ^{3h)} α -thiolierte Nitrile aus Nitrilen und Alkyrlrhodaniden unter Phasen-Transfer-Bedingungen: *M. Makosza*, Chem. Eng. News 52, 25 (1974).

⁴⁾ Aus Silylenoläthern und Sulfenylhalogeniden: *S. Murai, Y. Kuroki, K. Hasegawa* und *S. Tsumi*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 946.

⁵⁾ Aus Enaminen und ^{5a)} Disulfiden: *E. Fanghanel*, J. Prakt. Chem. 317, 123 (1975). – ^{5b)} Sulfenaminen und Sulfenamiden: *T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio* und *H. Takei*, Chem. Lett. 1972, 237; *M. Furukawa, Y. Kojima, S. Tsuji* und *S. Hayashi*, Chem. Pharm. Bull. 20, 2738 (1972); *M. Furukawa, S. Tsuji, Y. Kojima* und *S. Hayashi*, ebenda 21, 1965 (1973); *M. Furukawa, Y. Kojima, Y. Okahara* und *S. Hayashi*, ebenda 22, 262 (1974).

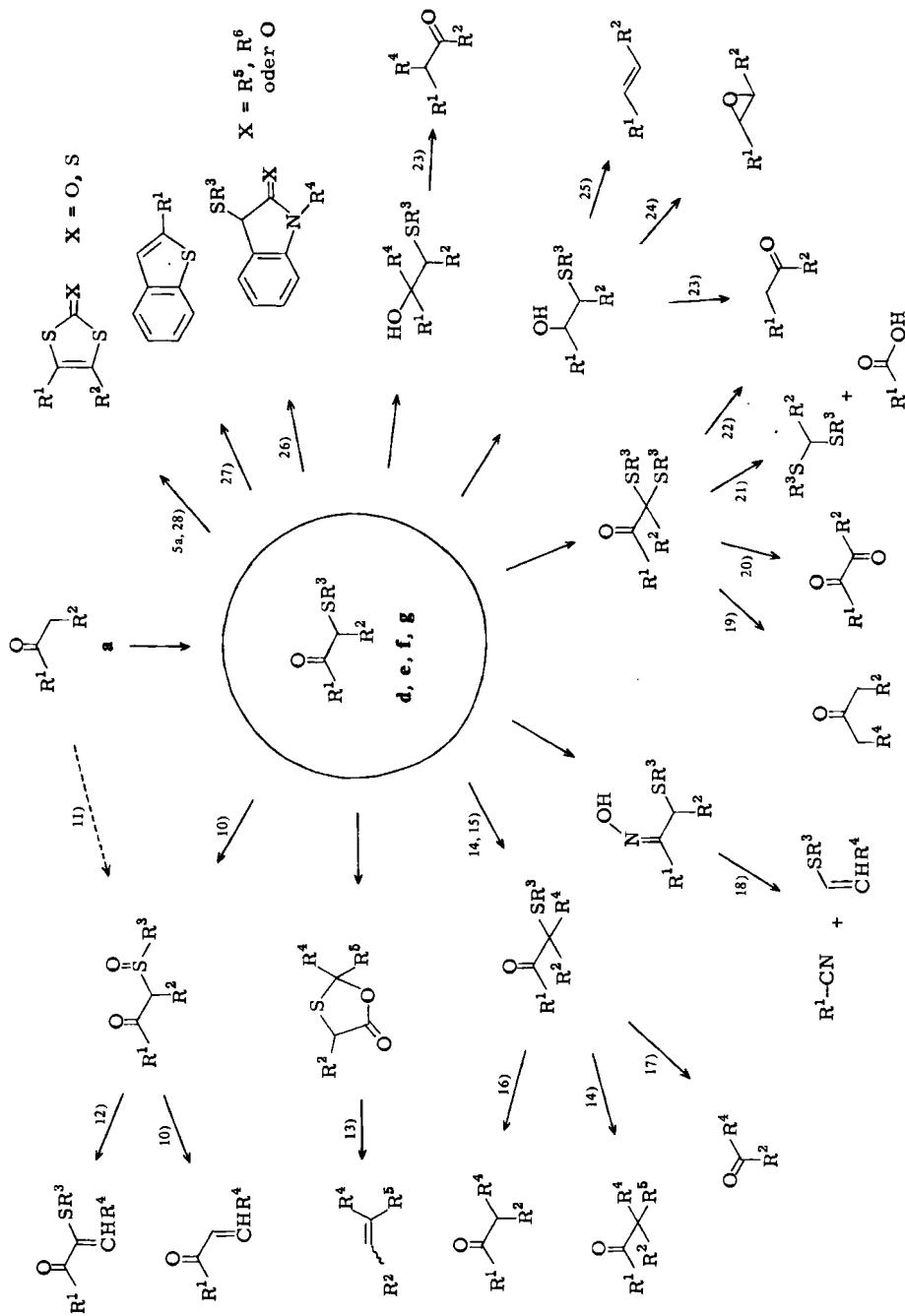
⁶⁾ Aus Thiolaten und ^{6a)} α -Halogen-Carbonylverbindungen: *R. Otto* und *A. Rössing*, Ber. Deut. Chem. Ges. 23, 756 (1890). – ^{6b)} Epoxiden von Enolacetalen: *J. J. Riehl, P. Casara* und *A. Fougerousse*, C. R. Acad. Sci., Sér. C 279, 79 113 (1974).

⁷⁾ Aus 1,3,2-Dioxaphospholenen und Sulfenylchloriden: *D. N. Harpp* und *P. Mathiaparanam*, J. Org. Chem. 36, 2540 (1971).

⁸⁾ Unter Kettenverlängerung um ein C-Atom lassen sich Aldehyde und Ketone in homologe α -thiolierte Carbonylverbindungen überführen, siehe z. B. *I. Kuwajima* und *Y. Kurata*, Chem. Lett. 1972, 291; *H. J. Bestmann* und *J. Angerer*, Liebigs Ann. Chem. 1974, 2085; *T. Cohen, D. Kuhn* und *J. R. Falck*, J. Amer. Chem. Soc. 97, 4749 (1975).

⁹⁾ *G. A. Russell* und *J. Ochrymowyczk*, J. Org. Chem. 34, 3618 (1969).

¹⁰⁾ ^{10a)} Gleichzeitig beschäftigte sich die *Trostsche* Arbeitsgruppe mit diesem Gebiet: *B. M. Trost* und *T. N. Salzmann*, J. Amer. Chem. Soc. 95, 6840 (1973); s. a. Lit. ^{17, 20, 23}. – ^{10b)} Publikationen weiterer Arbeitsgruppen: *T. J. Brocksom, N. Petragnani* und *R. Rodriguez*, J. Org. Chem. 39, 2114 (1974); *P. A. Grieco* und *J. J. Reap*, Tetrahedron Lett. 1974, 1097; *S. J. Selikson* und *D. S. Watt*, ebenda 1974, 3029; vgl. auch Lit. ^{3h)}.



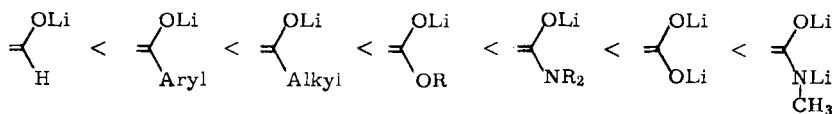
Schema 1. Folgereaktionen α -thiolerter Carbonylverbindungen

Die benötigten Lithiumenolate erzeugten wir entweder nach der kinetischen Methode direkt aus der Carbonylverbindung und Lithiumdiisopropylamid (LDA)²⁹⁾ oder aus den Silylenoläthern **b** und Methylolithium³⁰⁾. Doppelt metallierte Carbonsäuren und sek. Amide stellten wir durch Umsetzung der entsprechenden Vorläufer mit 2 Moläquivv. LDA her³¹⁾. Als Thiolierungsmittel setzten wir Disulfide, Sulfenylchloride oder elementaren Schwefel ein.

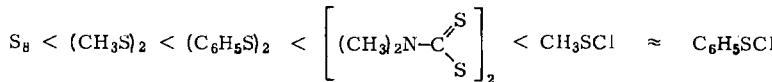
Es stellt sich heraus, daß je nach der Reaktivität des eingesetzten Enolats (s. Schema 2) die Thiolierungsmittel, deren Reaktivitätsreihenfolge ebenfalls in Schema 2 angegeben ist, gewählt werden müssen oder können.

- ¹¹⁾ H. J. Monteiro und J. P. De Souza, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 921; R. M. Coates und H. D. Pigott, *Synthesis* **1975**, 319.
- ¹²⁾ H. J. Monteiro und A. L. Gemal, *Synthesis* **1975**, 437.
- ¹³⁾ D. H. R. Barton und B. J. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1972**, 305.
- ¹⁴⁾ R. M. Coates, H. D. Pigott und J. Ollinger, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3955.
- ¹⁵⁾ A. G. Schultz und D. S. Kashdan, *J. Org. Chem.* **38**, 3814 (1973).
- ¹⁶⁾ ^{16a)} Mit $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$: W. E. Truce und F. E. Roberts, *J. Org. Chem.* **28**, 961 (1963); E. L. Eliel und A. A. Hartmann, ebenda **37**, 305 (1972). — ^{16b)} mit Raney-Nickel: M. S. Newman und H. M. Walborsky, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 4296 (1950). — ^{16c)} mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak; siehe ¹⁴⁾; S. Kamata, S. Uyeo, N. Haga und W. Nagata, *Synth. Commun.* **3**, 265 (1973); R. E. Ireland, T. I. Wrigley und W. G. Young, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4604 (1958). — ^{16d)} mit Thiolen oder Thiolaten: M. Oki, W. Funakoshi und A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **44**, 828 (1971); Y. Aufaure, M. Verny und R. Vessière, *Bull. Soc. Chim. France* **1973**, 1373. — ^{16e)} mit Hydrazinhydrat/Base: Y. Georgian, R. Harrison und N. Gubisch, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5834 (1959). — ^{16f)} mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$: T. Mukaiyama, M. Hayashi und K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1973**, 291.
- ¹⁷⁾ B. M. Trost und Y. Tamura, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 3528 (1975).
- ¹⁸⁾ R. L. Autrey und P. W. Scullard, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 4924 (1968).
- ¹⁹⁾ Z. B.: R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives und R. B. Kelly, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1131; C. Djerassi, J. Osiecki und E. J. Eisenbraun, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4433 (1961); G. Stork, P. Rosen, N. Goldmann, R. V. Coombs und J. Tsuji, ebenda **87**, 275 (1963); J. M. Midgley, B. J. Millard, W. B. Whally und C. J. Smith, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 19; R. J. Cregge, L. J. Herrmann und R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2603.
- ²⁰⁾ Siehe ^{16a)}; R. B. Woodward, I. J. Pachter und M. L. Scheinbaum, *J. Org. Chem.* **36**, 1137 (1971); B. M. Trost und T. N. Salzmann, ebenda **40**, 148 (1975).
- ²¹⁾ J. A. Marshall und D. E. Seitz, *J. Org. Chem.* **39**, 1814 (1974); B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **7**, 85 (1974).
- ²²⁾ J. A. Marshall und H. Roebke, *J. Org. Chem.* **34**, 4188 (1969).
- ²³⁾ B. M. Trost, K. Hiroi und S. Kurozumi, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 438 (1975); T. Mukaiyama, M. Shioio und T. Sato, *Chem. Lett.* **1974**, 37.
- ²⁴⁾ J. M. Townsend und K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3313; J. R. Shanklin, C. R. Johnson, J. Ollinger und R. M. Coates, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 3429 (1973).
- ²⁵⁾ R. L. Sowerby und R. M. Coates, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4758 (1972); I. Kuwajima, S. Sato und Y. Kurata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 737; S. Song, M. Shioio und T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1161.
- ²⁶⁾ P. G. Gassman, T. J. van Bergen und W. B. Cue jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **96**, 5495 (1974); P. G. Gassman und T. J. van Bergen, ebenda **96**, 5508 (1974).
- ²⁷⁾ O. Dauw, E. Hieke, H. H. Miseric, G. Lürding und R. Rößler, *Liebigs Ann. Chem.* **734**, 23 (1970).
- ²⁸⁾ A. K. Bhattacharya und A. G. Hortmann, *J. Org. Chem.* **39**, 95 (1974).
- ²⁹⁾ M. Schlosser und G. Heinz, *Chem. Ber.* **102**, 1944 (1969); H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall und H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **34**, 2324 (1969).
- ³⁰⁾ G. Stork und P. F. Hudrik, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 4462, 4464 (1968); andere Methoden: E. S. Binkley und C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **40**, 2156 (1975); I. Kuwajima und E. Nakamura, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 3257 (1975).
- ³¹⁾ ^{31a)} Carbonsäuren: P. L. Creger, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 2500 (1967). — ^{31b)} Carbonsäureamide: R. L. Gay, S. Boatman und C. R. Hauser, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 1789; T. Oguri, T. Shioiri und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 173 (1975).

Reihenfolge zunehmender Reaktivität der Enolate:

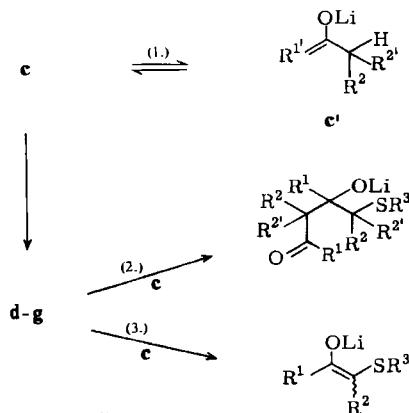


Reihenfolge zunehmender Reaktivität der Thiolierungsmittel:



Schema 2. Reaktivitäten der Lithiumderivate **c** und der verwendeten Schwefelverbindungen.

So reagiert, um extreme Beispiele zu nennen, elementarer Schwefel bei Temperaturen bis $+25^\circ\text{C}$ nur noch mit den sehr scharfen doppelt metallierten Carbonsäurederivaten, während die Aldehyd- und Ketonenolate mindestens Diphenyldisulfid als Reaktionspartner bei $+25^\circ\text{C}$ erfordern, sich aber mit den Sulfenylchloriden selbst bei -100°C momentan umsetzen.



Mit drei die Ausbeute verringernden Komplikationen mußte gerechnet werden: (1.) können die zwei möglichen Enolate **c** und **c'** eines unsymmetrisch substituierten Ketons bei höheren Temperaturen³²⁾ miteinander äquilibrieren; (2.) kann das einmal gebildete thiolierte Produkt **d-g** mit unumgesetztem Enolat entweder unter Addition oder (3.) unter Umenolatisierung reagieren³³⁾. Bei tiefen Reaktionstemperaturen, durch

³²⁾ Siehe: *H. O. House, Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 557 ff, Benjamin-Verlag, Menlo Park 1972; vgl. auch Untersuchungen über die Stabilität von Kupferenolaten: *G. H. Posner, J. J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz und D. J. Brunelle*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 107 (1975).

³³⁾ Am Beispiel des Cyclohexanons wurde gezeigt, daß die Acidität eines Protons in α -Stellung zur Carbonylgruppe durch Einführung einer SR -Gruppe um mindestens 2 bis $3p_{\text{K}_\text{s}}$ -Einheiten gesteigert wird, vgl. Lit.¹⁴⁾.

Verwendung von überschüssigem Thiolierungsmittel und/oder unter Einsatz der hochreaktiven Sulfenylchloride, mit denen die Carbonylverbindungen **d**, **e** nicht mehr als Elektrophile (2.) oder Säuren (3.) konkurrieren können, lassen sich diese Komplikationen weitgehend unterdrücken (s. u.).

In den folgenden Kapiteln werden die Thiolierungen, nach Typen von Carbonylverbindungen geordnet, beschrieben. Die Buchstaben a – g geben jeweils die auf Seite 1601 unten angegebenen, allgemeinen Strukturen wieder, während für die entsprechenden individuellen Carbonylderivate im folgenden die Nummern 1 – 23 eingesetzt werden.

A. Thiolierungen von Aldehyden

Da sich Aldehydenolate **c**, $R^1 = H$, nur in schlechten Ausbeuten direkt aus den Aldehyden erzeugen lassen, wählten wir hier den Weg über die Silylenoläther **b**, $R^1 = H$, die mit Methylolithium diese Enolate lieferten (s. o.). Als Aldehyde setzten wir ein: Hexanal (**1a**, $R^1 = R^{2'} = H$, $R^2 = C_4H_9$), Heptanal (**2a**, $R^1 = R^{2'} = H$, $R^2 = C_5H_{11}$) und 3-Cyclohexen-1-carbaldehyd (**3a**, $R^1 = H$, $R^{2'} - R^2 = -CH_2 - CH = CH - [CH_2]_2 -$). Wegen der Gefahr der Weiterreaktion des thiolierten Aldehyds mit noch vorhandenem Aldehydenolat nach (2.) (Aldolreaktion) wählten wir als Thiolierungsmittel die reaktiveren Sulfenylchloride und Thiuramdisulfid (s. Schema 2). Die stöchiometrische Menge Sulfenylchlorid wurde in Tetrahydrofuran (THF) bei $-100^\circ C$ vorgelegt und mit der Enolatlösung versetzt. Die Reaktion zu den Methylthio- (**1d**, **2d**) und Phenylthioderivaten (**1e**, **2e**) tritt dabei momentan ein (die gelbliche Farbe der Sulfenylchloride verschwindet mit dem letzten Tropfen Enolatlösung). Das Enolat des Tetrahydrobenzaldehyds **3a** setzten wir auf ähnliche Weise zwischen $-30^\circ C$ und $0^\circ C$ mit einer Suspension von Thiuramdisulfid in THF um. Die Ausbeuten liegen zwischen 60 und 90%. Die anderen Thiolierungsmittel (s. Schema 2) konnten mit Aldehydenolaten nicht zur Reaktion gebracht werden.

	R ²	R ^{2'}	R ³
1-3			
1d	C ₄ H ₉	H	CH ₃
1e	C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅
2d	C ₅ H ₁₁	H	CH ₃
2e	C ₅ H ₁₁	H	C ₆ H ₅
3f	-CH ₂ -CH=CH-[CH ₂] ₂ -		CSN(CH ₃) ₂

B. Thiolierung von Keton- und Esterenolaten

Diese Enolate wurden entweder ebenfalls über die zugehörigen Silylenoläther oder direkt aus den Carbonylverbindungen mit LDA erzeugt. Sie reagieren wie die Aldehydenolate bei -100°C momentan mit den Sulfenylchloriden. Letztere müssen allerdings im Falle der kinetisch LDA-erzeugten Enolate in 100proz. Überschuß eingesetzt werden, da sie auch mit dem im Reaktionsgemisch vorhandenen Diisopropylamin reagieren; die Abtrennung der dabei gebildeten Sulfensäureamide von den gewünschten thiolierten Produkten hat bei den – meist flüssigen – Methylthioderivaten gelegentlich Schwierigkeiten bereitet. Ketonenolate lassen sich auch mit Diphenyldisulfid und Thiuramdisulfid – aber nicht mehr mit Dimethyldisulfid und elementarem Schwefel – thiolieren. Die

Tab. 1. Umsetzungen der Lithiumenolate von Ketonen mit Sulfenylchloriden, Diphenyldisulfid und Thiuramdisulfid

Methode I: **c** aus **b**, RSCl; II: **c** aus **b**, (RS)₂; III: **c** aus **a** + LDA, 2 RSCl; IV: **c** aus **a** + LDA, (RS)₂

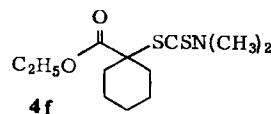
Ausgangsketon → thioiertes Produkt	Thioiertes Keton				% Ausb. nach Methode			
	R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	I	II	III	IV
<i>Dialkylketone</i>								
Diisopropylketon → 5f	CH(CH ₃) ₂	CH ₃		CH ₃		CSN(CH ₃) ₂		75
Phenylaceteton → 6d	CH ₃	C ₆ H ₅		H		CH ₃		46
<i>Aralkylketone</i>								
Acetophenon → 7d	C ₆ H ₅	H		H		CH ₃		63
Cyclohexyl-phenyl-keton → 8f	C ₆ H ₅		-[CH ₂] ₅ -			CSN(CH ₃) ₂		20 ^{a)}
α -Tetralon → 9d	ortho-C ₆ H ₄		-[CH ₂] ₂ -	H		CH ₃		60 ^{a)}
<i>Cycloalkanone</i>								
Cyclopentanon → 10d		-[CH ₂] ₃ -		H	CH ₃		51-56	24-26
→ 10e		-[CH ₂] ₃ -		H	C ₆ H ₅		77	65
Cyclohexanon → 11d		-[CH ₂] ₄ -		H	CH ₃		58-78	23-35
→ 11e		-[CH ₂] ₄ -		H	C ₆ H ₅		95	85-90
Cycloheptanon → 12d		-[CH ₂] ₅ -		H	CH ₃		84-95	28
→ 12e		-[CH ₂] ₅ -		H	C ₆ H ₅		79	79
Cyclooctanon → 13d		-[CH ₂] ₆ -		H	CH ₃		95	
→ 13e		-[CH ₂] ₆ -		H	C ₆ H ₅		95	15 ^{a)}
→ 13f		-[CH ₂] ₆ -		H	CSN(CH ₃) ₂			63
<i>Cyclododecanon</i>								
→ 14d		-[CH ₂] ₁₀ -		H	CH ₃		68	
→ 14e		-[CH ₂] ₁₀ -		H	C ₆ H ₅		79	86
→ 14f		-[CH ₂] ₁₀ -		H	CSN(CH ₃) ₂			92

^{a)} Spektroskopisch bestimmte Ausbeute (aus Gewicht und NMR-Spektrum des Rohproduktes).

Reaktion verläuft nur dann mit guten Ausbeuten, wenn man einen etwa dreifachen Überschuß an Diphenyldisulfid bei Raumtemperatur zur Ketonenolatlösung gibt und 1-2 h reagieren läßt. Überschüssiges Disulfid wird nach der Aufarbeitung durch Filtration über eine kurze Silicagel-Säule entfernt. Thiuramdisulfid wird, wie oben für Aldehydenolate angegeben, nach inverser Zugabe zwischen -30°C und 0°C stöchiometrisch umgesetzt. In beiden Fällen ist diese Durchführung unabhängig davon, ob das Enolat über den Silylenoläther oder LDA erzeugt worden war. In Tab. 1 sind die thioierten offenkettigen Dialkyl- und Aralkylketone sowie Cycloalkanone zusammengestellt. Man sieht, daß bei der Phenylthiolierung mit Sulfenylchlorid und Disulfid vergleichbare Aus-

beuten erreicht werden und dies, obwohl im zweiten Fall bei einer um 120°C höheren Reaktionstemperatur gearbeitet wird und damit die obengenannten Konkurrenzreaktionen (1.) bis (3.) eine viel bessere Chance hätten. Für den Fall äquilibrierender isomerer Enolate (kinetisch oder nach der Silylmethode erzeugt) empfehlen wir die Tieftemperaturmethode.

Esterenolate können genauso wie die Ketonenolate thioliert werden, außer daß ihre höhere Reaktivität auch Dimethyldisulfid unter den oben für die Umsetzung von Ketonenolaten mit Diphenyldisulfid angegebenen Bedingungen zuläßt^{10a)}. Aus dem Cyclohexan carbonsäureäthylester-enolat und Thiuramdisulfid entsteht das Derivat **4f** (92% Ausb.). Nach Umsetzung desselben Enolats mit Schwefel bei Temperaturen bis +25°C konnten wir keinen α -Mercaptoester **4g** isolieren³⁴⁾. Lactonenolate stimmen in ihrer Reaktivität mit Esterenolaten überein¹⁰.



C. Thiolierung doppelt metallierter Carbonsäurederivate mit elementarem Schwefel und Disulfiden

α -Mercaptocarbonsäuren sind wichtige Ausgangsprodukte für die Synthese von schwefelhaltigen Heterocyclen, was vor allem durch die neueren Arbeiten von *Barton* zur Synthese hochsubstituierter Olefine über Oxathiolanone dokumentiert wird

Tab. 2. Herstellung von α -Mercaptocarbonsäuren aus Carbonsäuredianionen und Schwefel

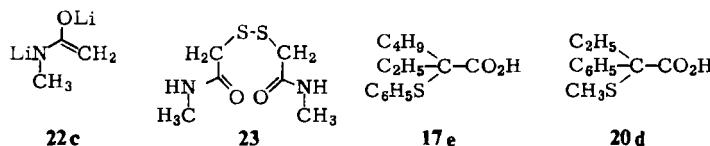
Ausgangssäure a → g	α -Mercaptocarbonsäure		% Ausb.
	15-21 (g, R ¹ = OH; R ³ = H)	R ²	
Propionsäure → 15g		CH ₃	H 50 ^{a)}
Heptansäure → 16g		C ₅ H ₁₁	H 50
2-Äthylhexansäure → 17g		C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ 65–90
Cyclopentan carbonsäure → 18g		–[CH ₂] ₄ –	83–93
Cyclohexan carbonsäure → 19g		–[CH ₂] ₅ –	90 ^{a)}
α -Phenylbuttersäure → 20g	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	70–87
Diphenylessigsäure → 21g	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	75–90

^{a)} Spektroskopisch bestimmte Ausbeute (aus Gewicht und NMR-Spektrum des Rohproduktes).

³⁴⁾ Vgl. dazu auch: *L. Brandsma, H. E. Wijers und C. Jonker, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **83**, 207 (1964).

(s. Schema 1, Lit.¹³⁾). Wir fanden nun, daß nach der Zugabe von doppelt metallierten Carbonsäuren zu einer bei -80°C gerührten Schwefelsuspension in THF und anschließendem Aufwärmen auf 0°C Mercaptocarbonsäuren in meist hohen Ausbeuten isoliert werden können. Es empfiehlt sich, die Ansätze unter Argon-Schutzgas-Atmosphäre aufzuarbeiten, um Luftoxidation zu Disulfiden zu vermeiden. Die so teilweise erstmals hergestellten Vertreter dieser Substanzklasse **15g** – **21g** sind in Tab. 2 mit den erreichten Ausbeuten zusammengestellt³⁵⁾.

Außer den doppelt metallierten Carbonsäuren reagiert auch das doppelt metallierte *N*-Methylacetamid (**22c**) ($\text{R}^1 = \text{LiNCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}'^2 = \text{H}$) mit dem am wenigsten reaktiven Thiolierungsmittel Schwefel, siehe Produkt **23**. Selbstverständlich können auch Disulfide mit diesen Anionen umgesetzt werden, was wir am Beispiel der Thiolierung von 2-Äthylhexansäure (**17a**) ($\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}'^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) und α -Phenylbuttersäure (**20a**) ($\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}'^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) zu den Produkten **17e** bzw. **20d** zeigten³⁶⁾.



Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Projekte Se 158/6 und 158/10) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma Büchi mit 50°C -Bereichs-Anschützthermometern ($1/5^{\circ}\text{C}$ -Eichung). — **Brechungsindices:** Abbé-Refraktometer der Firma Zeiss. — **IR-Spektren:** Perkin-Elmer 225 Infrarotgitterspektrometer. — **NMR-Spektren:** Varian A60 und T60 oder Jeol-Minimar 100 (TMS innerer Standard). — Über die Reinigung von Lösungsmitteln und die Techniken bei der Durchführung der hier beschriebenen Versuche sei auf frühere Mitteilungen aus unserem Laboratorium verwiesen³⁷⁾.

1. Ausgangsprodukte

3-Cyclohexen-1-carbaldehyd (**3a**), Cyclododecanon (**14a**) und Trimethylchlorsilan wurden freundlicherweise von der *Bayer AG*, Leverkusen, zur Verfügung gestellt. Alle weiteren Carbonylverbindungen sowie die Disulfide sind im Handel erhältlich; sie wurden vor der Verwendung destilliert oder umkristallisiert. Die Sulfenylchloride wurden aus den Disulfiden nach Literaturverfahren hergestellt³⁸⁾.

³⁵⁾ Aus **20g** und Benzaldehyd erhält man unter den in Lit.¹³⁾ angegebenen Bedingungen in 80 proz. Ausbeute 4-Äthyl-2,4-diphenyl-1,3-oxathiolanon, das durch 5stündige Pyrolyse bei 200°C in quantitativer Ausbeute in eine *cis-trans*-Mischung von 1,2-Diphenyl-1-buten übergeführt werden kann.

³⁶⁾ Siehe auch Lit.¹⁷⁾.

³⁷⁾ *D. Seebach und D. Enders, Chem. Ber.* **108**, 1293 (1975).

³⁸⁾ Methylsulfenylchlorid: *H. Brintzinger, K. Pfannstiel und H. Koddebusch, Chem. Ber.* **83**, 87 (1950); Phenylsulfenylchlorid: *H. Lecher und F. Holschneider, Ber. Deut. Chem. Ges.* **57**, 755 (1924).

a) *Herstellung der Trimethylsilylenoläther b*

Sämtliche Silylenoläther wurden nach dem Verfahren von *House*²⁹⁾ aus der Carbonylverbindung, Triäthylamin und Trimethylchlorsilan in *N,N*-Dimethylformamid hergestellt: (*1-Hexenyloxy)trimethylsilan* (**1b**) aus *n*-Hexanal (**1a**), (*1-Methyl-2-phenyläthenyloxy)trimethylsilan* (**6b**) aus Phenylaceton (**6a**), (*1-Phenyläthenyloxy)trimethylsilan* (**7b**) aus Acetophenon (**7a**), (*3,4-Dihydro-1-naphthyloxy)trimethylsilan* (**9b**) aus α -Tetralon (**9a**), (*1-Cyclopentyloxy)trimethylsilan* (**10b**) aus Cyclopantanon (**10a**) und (*1-Cyclohexenyloxy)trimethylsilan* (**11b**) aus Cyclohexanon (**11a**) sind in Lit.²⁹⁾ beschrieben; auch (*1-Heptenyloxy)trimethylsilan* (**2b**)³⁹⁾ und (*1-Cycloheptenyloxy)trimethylsilan* (**12b**)⁴⁰⁾ sind bekannt.

(*3-Cyclohexen-1-ylidenmethoxy)trimethylsilan* (**3b**): in 50% Ausb. aus 3-Cyclohexen-1-carb-aldehyd (**3a**); Sdp. 82°C/13 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\text{C}=\text{CH}-\text{OSi}$ δ = 3.12 ppm und 3.09 ppm (2s; *E/Z*), Ringolefin-H 2.88 (m), $\text{Si}-\text{CH}_3$ 0.13 (s), restl. H 1.45–1.08 (m). — IR (Film): 3023 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 1678 ($\text{C}=\text{COSi}$), 1648 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{OSi}$ (182.3) Ber. C 66.18 H 9.45 Gef. C 65.92 H 9.60

(*1-Cyclooctenyloxy)trimethylsilan* (**13b**): in 74% Ausb. aus Cyclooctanon (**13a**); Sdp. 57°C/3 Torr; n_D^{20} 1.4611. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ δ = 4.61 ppm (*t*, J = 8 Hz), $\text{Si}-\text{CH}_3$ 0.15 (s), restl. H 2.25–1.32 (m). — IR (Film): 1665 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OSi}$ (197.5) Ber. C 66.98 H 11.21 Gef. C 66.27 H 11.02

(*1-Cyclododecenyloxy)trimethylsilan* (**14b**): in 69% Ausb. aus Cyclododecanon (**14a**); Sdp. 65°C/0.12 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ δ = 4.70–4.30 ppm (m), $\text{Si}-\text{CH}_3$ 0.14 (s), restl. H 2.47–1.05 (m). — IR (Film): 1668 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSi}$ (254.5) Ber. C 71.35 H 11.87 Gef. C 71.10 H 12.02

b) *Erzeugung der Enolate c*

Die Aldehyd- und Ketonenolate **1c–3c** und **5c–14c** wurden entweder aus den Silylenoläthern **b** nach dem Verfahren von *Stork*³⁰⁾ durch einstündiges Rühren mit der äquivalenten Menge Methylolithium in THF bei Raumtemp. hergestellt oder, bei den Ketonenolaten, nach dem Verfahren von *House*²⁹⁾ durch $\frac{1}{2}$ ständiges Rühren der Carbonylverbindung **a** mit der äquivalenten Menge LDA bei -30°C bis 0°C erzeugt. Mit LDA erhielten wir in analoger Weise das Esterenolat **4c**. Die Carbonsäuredianionen **15c–21c** wurden durch 2ständiges Rühren der Carbonsäuren **15a–21a** mit der doppeltäquivalenten Menge LDA bei Raumtemp. erzeugt^{31a)}. Die Dianionen **17c** und **19c** werden nur dann quantitativ gebildet, wenn zusätzlich 3 h auf $+50^\circ\text{C}$ erwärmt wird, vgl. 1. c.⁴¹⁾. Das Amidenolat **22c** erhielten wir durch Umsetzung von *N*-Methylacetamid mit 2 Äquivalenten LDA nach 3ständiger Reaktion bei Raumtemp.^{31b)}.

2. Thiolierung von Aldehyden

2-(*Methylthio)hexanal* (**1d**): Eine Lösung von 10 mmol **1c** aus **1b** in 20 ml THF wird langsam zu einer -100°C kalten Lösung von 830 mg (10 mmol) Methylsulfonylchlorid in 10 ml THF gegeben. Man röhrt $\frac{1}{2}$ h bei dieser Temp., gießt dann in eine Mischung aus 100 ml Wasser und 100 ml Äther, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 , engt ein und destilliert. Ausb. 1.0 g (70%), hellgelbe Flüssigkeit. Analyse und Daten s. Tab. 3.

2-(*Phenylthio)hexanal* (**1e**): Wie vorstehend; statt Methyl- Phenylsulfonylchlorid (1.52 g, 10 mmol). Ausb. 1.2 g (57%), farbloses Öl. Analyse und Daten s. Tab. 3.

³⁹⁾ *R. Bourhis und E. Frainmet*, Bull. Soc. Chim. France 1967, 3552.

⁴⁰⁾ *L. Birkofe und H. Diekopp*, Chem. Ber. 102, 14 (1969).

⁴¹⁾ *P. E. Pfeffer, L. S. Silbert und J. M. Chirinko*, J. Org. Chem. 37, 451 (1972).

Tab. 3. Elementaranalysen, physikalische und spektroskopische Daten der hergestellten thiolierten Verbindungen **d** – **g**

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Analysen C H N	Sdp. (°C/Torr) Schmp. (°C) (Lösungsmittel zur Kristallisation)	NMR-Spektrum (Lösungsmittel); δ (ppm); (Multipizität, Kopplungs-Konstante)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) charakteristische Banden in cm^{-1}
2-(Methylthio)hexanal (1d)	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OS}$ (146.3)	— ^{a)}	76 – 78/12.5	(CCl_4) CHO 9.24 (d, 4 Hz), CH ₃ 3.15 (2t, 7 Hz, 4 Hz), CH ₂ S 1.98 (s), restl. H 0.75 – 2.01 (m)	(Film) 2800 (CHO), 2700 (CHO), 1710 (C=O)
2-(Phenylthio)hexanal (1e)	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OS}$ (208.3)	— ^{b)}	Öl	(CCl_4) CHO 9.30 (d, 4 Hz), Aryl-H 7.10 – 7.55 (m), CH ₃ 3.46 (2t, 7 Hz, 4 Hz), restl. H 0.70 – 1.95 (m)	(Film) 3060 (Aryl-H), 2830 (CHO), 2720 (CHO), 1722 (C=O)
2-(Methylthio)heptanal (2d)	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OS}$ (150.3)	— ^{a)}	60/1 (Lit. ⁴²); 63/1.5	(CCl_4) CHO 9.26 (d, 4 Hz), [Lit. ⁴²] 9.25 (d, 4 Hz)]	(Film) 1714 (C=O) (Lit. ⁴²) 1715
2-(Phenylthio)heptanal (2e)	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OS}$ (222.3)	— ^{b)}	93 – 95/0.05	(CCl_4) CHO 9.36 (d, 4 Hz), [Lit. ⁴²] 9.35 (d, 4 Hz)]	(Film) 1724 (C=O) (Lit. ⁴²) 1722
1-(Dimethylthiocarbamoyl- thio)-3-cyclohexen-1-carb- aldehyd (3f)	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$ (229.4)	Ber. 52.36 6.59 6.11 Gef. 52.36 6.56 6.15	72.2 – 72.5 (Methanol)	(CCl_4) CHO 9.60 (s), olefin. H 5.60 – 5.75 (m), NCH ₃ 3.43 (s), restl. H 1.95 – 2.90 (m)	(KJ) 3025 (C=CH) (CHO), 2695 (CHO), 1715 (C=O), 1650 (C=C)
1-(Dimethylthiocarbamoyl- thio)-1-cyclohexanecarbon- säure-äthylester (4f)	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ (275.4)	Ber. 52.32 7.68 5.09 Gef. 51.97 7.56 5.23	69.6 – 70.0 (Methanol)	(CCl_4) Äthyl-CH ₂ 4.00 (q, 7 Hz), NCH ₃ 3.27 (s), Äthyl-CH ₃ 1.15 (t, 7 Hz), restl. H 1.30 – 2.30 (m)	(KJ) 1725 (C=O)
2,4-Dimethyl-2-(dimethyl- thiocarbamoylthio)- 3-pentanon (5f)	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ (233.4)	Ber. 51.46 8.20 6.03 Gef. 51.50 8.30 6.19	56.0 – 56.5 (Methanol)	(CCl_4) NCH ₃ 3.30 (s), 2-H 3.26 (septett, 7 Hz), 4-CH ₃ , 1.58 (s), 2-CH ₃ 1.02 (d, 7 Hz)	(KJ) 1700 (C=O)
1-Methylthio-1-phenyl- 2-propanon (6d)	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$ (180.3)	— ^{c)}	96 – 98/1.2 (Lit. ²⁶) 76/0.25, Lit. ⁴³) 140 bis 141/11)	(CCl_4) Aryl-H 7.00 – 7.60 (m), CH ₃ 1.83 (s)	(Film) 3050 (Aryl-H), 1718 (C=O)
α -(Methylthio)acetophenon (7d)	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ (166.2)	— ^{c)}	105 – 107/1 (Lit. ⁴⁴) 94 – 96/ 0.3)	(CCl_4) Aryl-H 7.02 – 7.55 (m), CH ₂ S 3.40 (s), SCH ₃ 2.12 (s)	(Film) 3060 (Aryl-H), 1678 (C=O)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	C H N	Analysen Sdp. (°C/Torr) Schmp. (°C) (Lösungsmittel zur Kristallisation)	NMR-Spektrum (Lösungsmittel); δ(ppm); (Multiplizität); Kopplungs-Konstante	IR-Spektrum (Lösungsmittel) charakteristische Banden in cm ⁻¹
[1-(Dimethylthiocarbamoyl)-thiocyclohexyl]-phenyl-keton (8f)	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ (307,5)	— ^a	— ^a	(CDCl ₃) Aryl-H 7.05 bis 7.90 (m), NCH ₃ 3.30 (s), restl. H 1.52 – 2.70 (m)	— ^c
2-Methylthio-1-tetralon (9d)	C ₁₁ H ₁₈ OS (192,3)		45 – 46/0.009 (Lit. ⁴⁵) 88 – 90/0.09	(CCl ₄) Aryl-H 7.05 – 8.25 (m), [Lit. ⁴⁵] 6.88 – 8.12 (m), CHS 3.32 (m), SCH ₃ 2.00 (s) [Lit. ⁴⁵] 2.05 (s), restl. H 2.30 – 3.30 (m), [Lit. ⁴⁵] 2.05 – 3.45 (m)	— ^a
2-Methylthio-1-cyclopentanon (10d)	C ₆ H ₁₀ OS (130,2)		84/10.5 (Lit. ²⁶) 90 – 100/20, Lit. ⁴⁶) 71 – 72/6	(CCl ₄) CHS 2.96 (mc), SCH ₃ 2.08 (s), restl. H 1.70 – 2.57 (m)	(Film) 1726 (C=O)
2-Phenylthio-1-cyclopentanon (10e)	C ₁₁ H ₁₂ OS (192,3)	Ber. 7.19 5.59 Gef. 7.249 5.73	99 – 103/0.03	(CCl ₄) Aryl-H 7.12 – 7.69 (m), CHS 3.54 (Pseudo-t, 1.16 Hz), restl. H 1.59 – 2.55 (m)	(Film) 3060 (Aryl-H), 1740 (C=O)
2-Methylthio-1-cyclohexanon (11d)	C ₇ H ₁₂ OS (144,2)		83 – 84/6.8 (Lit. ²⁶) 45 – 48/0.2, Lit. ⁴⁷ 109 – 112/14)	(CCl ₄) CHS 3.17 (mc), SCH ₃ 1.98 (s), restl. H 1.54 – 3.06 (m)	(Film) 1703 (C=O)
2-Phenylthio-1-cyclohexanon (11e)	C ₁₂ H ₁₄ OS (206,3)		50 (CCl ₄) (Lit. ⁴⁸) 53 – 54/118 bis 120/0.04 (Lit. ⁴⁸) 150 – 153/5)	(CCl ₄) Aryl-H 7.07 – 7.54 (m), CHS 3.78 (mc), restl. H 1.27 – 3.15 (m)	(Film) 3055 (Aryl-H), 1708 (C=O)
2-Methylthio-1-cycloheptanon (12d)	C ₈ H ₁₄ OS (158,3)		91 – 92/6 (Lit. ⁴⁹) 66 – 67/0,5	(CCl ₄) CHS 2.66 – 3.04 (m), SCH ₃ 2.00 (s), restl. H 1.16 – 2.40 (m)	(Film) 1692 (C=O)
2-Phenylthio-1-cycloheptanon (12e)	C ₁₃ H ₁₆ OS (220,3)		111 – 115/0.02 (Lit. ⁵⁰) 201/15)	(CCl ₄) Aryl-H 7.05 – 7.57 (m), CHS 3.54 – 3.92 (m), restl. H 0.85 – 2.97 (m)	(Film) 3065 (Aryl-H), 1703 (C=O)
2-Methylthio-1-cyclooctanon (13d)	C ₉ H ₁₆ OS (172,3)		88 – 89/2 (Lit. ⁵¹) 59 – 61/0,5)	(CCl ₄) CHS 2.70 – 3.02 (m), SCH ₃ 1.93 (s), restl. H 0.96 – 2.24 (m)	(Film) 1690 (C=O)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Analysenwerte	Sdp. (°C/Torr)	NMR-Spektrum (Lösungsmittel); δ (ppm); (Multipizität, Koppungs-Konstante)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) charakteristische Banden in cm^{-1}
2-Phenylthio-1-cyclo-octanon (13e)	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}$ (234.3)	C 73.3 H 7.7 N 5.77	— ^{a)} Schmp. (°C) zur Kristallisation)	(CCl_4) Aryl-H 7.10 – 7.50 (m), CHS 3.63 (t, 7 Hz), restl. H 0.90 – 3.05 (m)	(Film) 3070 (Aryl-H), 1696 (C=O)
2-(Dimethylthiocarbamoyl-thio)-1-cyclooctanon (13f)	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ (245.4)	Ber. 53.83 Gef. 53.75	7.80 7.77	78.8 – 79.2 (Methanol)	(CCl_4) CHS 5.02 (mc), NCH ₃ 3.45 (s), restl. H 0.90 – 3.00 (m)
2-Methylthio-1-cyclo-dodecanon (14d)	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OS}$ (228.4)	Ber. 68.37 Gef. 68.59	10.59 10.54	59.4 (Methanol)	(CCl_4) CHS 3.24 – 3.56 (m), SCH ₃ 1.91 (s), restl. H 1.09 – 2.72 (m)
2-Phenylthio-1-cyclo-dodecanon (14e)	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OS}$ (290.5)	Ber. 74.43 Gef. 74.31	9.02 8.99	41.0 – 41.5 (Methanol)	(CCl_4) Aryl-H 7.10 – 7.45 (m), CHS 3.79 (mc), restl. H 0.84 – 2.90 (m)
2-(Dimethylthiocarbamoyl-thio)-1-cyclododecanon (14f)	$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOS}_2$ (301.5)	Ber. 58.75 Gef. 58.60	9.03 8.85	101.4 – 102.2 (Methanol)	(CDCl_3) CHS 5.10 (mc), NCH ₃ 3.10 – 3.55 (m), restl. H 0.90 – 2.90 (m)
2-Mercaptopropionsäure (15g)	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$ (106.1)	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	(CCl_4) CO ₂ H 11.90 (s), CHS 3.48 (quintett, 7 Hz), SH 2.24 (d, 7 Hz), CH ₃ 1.44 (2d, 7 Hz)
2-Mercaptoheptansäure (16g)	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (162.3)	Ber. 51.80 Gef. 51.45	8.70 8.80	90/0.07	(CCl_4) CO ₂ H 12.11 (s), CHS 3.22 (d von t, d: 7 Hz, t: 6.5 Hz), SH 1.98 (d, 7 Hz), restl. H 0.76 – 2.08 (m)
2-Äthyl-2-(phenylthio)-hexansäure (17e)	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ (252.4)	Ber. 66.63 Gef. 66.73	7.98 7.96	66.5 – 67.0 (Methanol)	(CCl_4) CO ₂ H 11.77 (s), Aryl-H 6.90 – 7.30 (m), restl. H 0.75 – 1.95 (m)
2-Äthyl-2-mercaptohexansäure (17g)	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (176.3)	Ber. 55.64 Gef. 55.81	9.15 9.09	85/0.05	(CCl_4) CO ₂ H 12.20 (s), SH 2.09 (s), Buyl-CH ₃ 1.00 (t, 7 Hz), Äthyl-CH ₃ 0.95 (t, 7 Hz), restl. H 1.18 – 2.07 (m)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			Sdp. (°C/Torr) Schmp. (°C) (Lösungsmittel zur Kristallisation)	δ (ppm): (Multipizität, Kopplungs-Konstante)	IR-Spektrum (Lösungsmittel); charakteristische Banden in cm ⁻¹	
		C	H	N				
1-Mercaptocyclopentan-carbonsäure (18 g)	C ₆ H ₁₀ O ₂ S (146.2)	Ber. 49.29 Gef. 48.81	6.90 7.05	— ^a	90/0.07 Öl ^b	(CCl ₄) CO ₂ H 123.8 (s), SH 2.44 (s), restl. H 1.40 – 2.60 (m)	(CCl ₄) CO ₂ H 123.8 (s), SH 2.20 (s), restl. H 1.08 – 2.45 (m)	(Film) 3600 – 2400 (CO ₂ H), 1710 (C=O)
1-Mercaptocyclohexan-carbonsäure (19 g)	C ₇ H ₁₂ O ₂ S (160.3)	— ^a	— ^a	— ^a	(CCl ₄) CO ₂ H 11.97 (s), SH	(CCl ₄) CO ₂ H 11.97 (s), SH	(Film) 3600 – 2300 (CO ₂ H), 1696 (C=O)	
2-Methylthio-2-phenylbuttersäure (20 d)	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S (210.3)	Ber. 62.83 Gef. 63.04	6.71 6.71	84 – 85 (Methanol)	(CCl ₄) CO ₂ H 11.75 (s), Aryl-H 7.10 – 7.60 (m), CH ₂ 2.10 (q, 7 Hz), SCH ₃ 1.90 (s), CH ₃ 0.85 (t, 7 Hz)	(KJ) 3600 – 2400 (CO ₂ H), 3060 (Aryl-H), 1685 (C=O)		
2-Mercapto-2-phenylbuttersäure (20 g)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ S (196.3)	Ber. 61.20 Gef. 61.24	6.16 6.09	60.5 – 61.5 (Äther/Pentan) 2:1)	(CCl ₄) CO ₂ H 121.18 (s), Aryl-H 7.20 – 7.65 (m), SH 2.49 (s), CH ₂ 2.22 (q, 7 Hz), CH ₃ 0.90 (t, 7 Hz)	(Film) 3550 – 2300 (CO ₂ H), 3060 (Aryl-H), 1708 (C=O)		
1-Mercapto-1,1-diphenylessigsäure (21 g)	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ S (244.3)	— ^a	— ^a	150.5 – 151.5 (Äther/Pentan) (Lit. 52) 150 – 152)	(CCl ₄) CO ₂ H 11.76 (s), Aryl-H 7.02 – 7.46 (m), SH 3.04 (s)	(KJ) 3600 – 2300 (CO ₂ H), 3055 (Aryl-H), 1698 (C=O)		
N,N'-Dimethyl-3,4-dithiadipinsäurediamid (23)	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (208.3)	Ber. 34.59 Gef. 34.40	5.80 5.67	13.40 13.12	96.0 – 96.8 (Chloroform)	(CDCl ₃) NH 7.15 (s), CH ₂ 3.47 (s), CH ₃ 2.82 und 2.90 (2s, <i>syn/anti</i>)	(KJ) 3340 (NH), 1648 (C=O)	

	2,4-Dinitrophenylhydrazone: Schmp. 115 – 116 °C (Methanol)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S (326.4)	Ber. C 47.84 H 5.56 N 17.17 Gef. C 48.00 H 5.50 N 17.09

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schim. 106—107 C (Methanol).
 Produkt-kidomný NMR spektrovodných heteromor. C₆H₂₀N₄O₅ (388.4) Ber. C 55.65 H 5.18 N 14.42 Gef. C 55.80 H 5.25 N 14.49

• Fluoribildung auf NMR-spektroskopischen Bestimmt.

Kuckstand entrte noch groÙe Mengen von Verunreinigungen.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 126-127°C (Methanol).

Nicht kristallisiertes Öl: $n_{D}^{20} 1,5185$ (Lit. $1,5130$).

H 567 N 1365

3.0 / N 13.03

200

2-(Methylthio)heptanal (2d): Aus je 10 mmol **2c** und Methylsulfonylchlorid (830 mg) wie oben. Ausb. 1.1 g (68 %), hellgelbe Flüssigkeit. Daten s. Tab. 3.

2-(Phenylthio)heptanal (2e): Wie vorstehend, statt Methyl- Phenylsulfonylchlorid (1.52 g, 10 mmol). Ausb. 1.4 g (65 %), gelbes Öl. Daten s. Tab. 3.

1-(Dimethylthiocarbamoylthio)-3-cyclohexen-1-carbaldehyd (3f): Eine Lösung von 10 mmol **3c** in 20 ml THF wird langsam zu einer -30°C kalten Suspension von 2.4 g (10 mmol) Thiuramdisulfid in 10 ml THF gegeben. Man lässt die Badtemp. innerhalb von 2 h auf 0°C ansteigen und gießt in Wasser. Extraktion mit Äther, Trocknen über Na_2SO_4 und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol/Wasser (95 : 5) ergeben 2.0 g (89 %) **3f**. Analyse und Daten s. Tab. 3.

3. Thiolierung von Cyclohexancarbonsäure-äthylester (4a)

1-(Dimethylthiocarbamoylthio)-1-cyclohexancarbonsäure-äthylester (4f): Wie vorstehend für **3f** beschrieben, werden 10 mmol **4c**, hergestellt durch $\frac{1}{2}$ stündiges Rühren von 1.56 g (10 mmol) **4a** und 10 mmol LDA in 30 ml THF, bei -30°C bis 0°C mit 2.4 g (10 mmol) Thiuramdisulfid umgesetzt. Ausb. 2.6 g (95 %), schuppige Kristalle (aus wäsr. Methanol). Analyse und Daten s. Tab. 3.

4. Thiolierung von Ketonen (Methoden I – IV, s. Tab. 1)

Methode I: Eine Lösung von 10 mmol Enolat **c** aus Silylenoläther **b** in 20 ml THF wird langsam zu einer -100°C kalten Lösung von 830 mg (10 mmol) Methylsulfonylchlorid oder 1.52 g (10 mmol) Phenylsulfonylchlorid in 10 ml THF gegeben. Man röhrt $\frac{1}{2}$ h bei dieser Temp., gießt in Wasser, extrahiert mit Äther, trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und destilliert oder kristallisiert um.

Methode II: Eine Lösung von 10 mmol Enolat **c** aus Silylenoläther **b** in 20 ml THF wird zu einer -30°C kalten Suspension von 2.4 g (10 mmol) Thiuramdisulfid in 10 ml THF gegeben. Man lässt die Badtemp. innerhalb von 2 h auf 0°C ansteigen und arbeitet wie oben auf. Bei Thiolierung mit Diphenyldisulfid gibt man zur Lösung von **c** bei Raumtemp. eine Lösung von 6.54 g (30 mmol) Disulfid in 10 ml THF, röhrt 2 h bei dieser Temp., gießt in Wasser, extrahiert mit Pentan, trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und gibt auf eine Silicagelsäule ($l = 15 \text{ cm}$, $\varnothing = 2 \text{ cm}$). Mit Pentan wird überschüssiges Disulfid ausgewaschen, das Produkt wird mit Chloroform eluiert.

Methode III: Eine Lösung von 10 mmol Enolat **c** aus dem Keton **a** und LDA in 20 ml THF wird langsam zu einer -100°C kalten Lösung von 20 mmol Sulfenyldichlorid in 10 ml THF gegeben. Man röhrt $\frac{1}{2}$ h bei dieser Temp. und arbeitet dann wie bei Methode I auf. Bei der Isolierung der gewünschten Produkte **d** und **e** muß man von Diisopropylsulfenylamid abtrennen;

⁴²⁾ P. Duhamel, L. Duhamel und J. Chauvin, C. R. Acad. Sci., Ser. C **274**, 1233 (1972).

⁴³⁾ M. Thiel, F. Asinger und M. Fedtke, Liebigs Ann. Chem. **615**, 77 (1958).

⁴⁴⁾ V. Prelog, V. Hahn, H. Brauchli und H. C. Beyermann, Helv. Chim. Acta **27**, 1209 (1944).

⁴⁵⁾ A. K. Maycock und G. A. Berchtold, J. Org. Chem. **35**, 2532 (1970).

⁴⁶⁾ W. E. Truce und R. Knospe, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5063 (1955).

⁴⁷⁾ H. Britzinger und M. Langbeck, Ber. Deut. Chem. Ges. **86**, 557 (1953).

⁴⁸⁾ F. Winternitz, N. J. Anita, M. Tumlirova und R. Lachazette, Bull. Soc. Chim. France **1956**, 1817.

⁴⁹⁾ F. Asinger, M. Thiel, H. Usbeck, K.-H. Gröbe, H. Grundmann und S. Tränkner, Liebigs Ann. Chem. **634**, 144 (1960).

⁵⁰⁾ P. Cagniant, M. Mennrath und D. Cagniant, Bull. Soc. Chim. France **1964**, 989.

⁵¹⁾ F. Asinger, W. Schäfer, M. Baumann und H. Römgens, Liebigs Ann. Chem. **672**, 103 (1964).

⁵²⁾ A. Schöberl, Ber. Deut. Chem. Ges. **70**, 1186 (1937).

⁵³⁾ J. M. McManus, J. W. McFarland, C. F. Gerber, W. M. McLamore und G. D. Laubach, J. Med. Chem. **8**, 766 (1965).

$(CH_3)_2NSCH_3$ siedet bei $49^\circ C/22$ Torr, das C_6H_5 -Derivat bleibt bei der Kristallisation der Verbindungen **e** in der Mutterlauge.

Methode IV: Eine Lösung von 10 mmol Enolat **e** aus dem Keton **a** und LDA in 20 ml THF wird entweder zu einer $-30^\circ C$ kalten Suspension von 10 mmol Thiuramdisulfid in 10 ml THF gegeben oder bei Raumtemp. mit einer Lösung von 30 mmol Diphenyldisulfid in 10 ml THF versetzt. Dann wird wie bei Methode II verfahren.

Ausb., Analysen und Daten der so hergestellten Verbindungen s. Tab. 1 und 3.

5. Thiolierung von Carbonsäuren

Eine Lösung von 10 mmol Dianion **c** aus 10 mmol Carbonsäure **a** und 20 mmol LDA in 30 ml THF wird langsam zu einer $-80^\circ C$ kalten Suspension von 320 mg (10 mmol) Schwefel in 5 ml THF gegeben. Innerhalb von 3 h lässt man die Badtemp. auf $0^\circ C$ ansteigen, gießt unter Argon-Schutzgas-Atmosphäre auf 40–50 ml ca. 5 N HCl, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und destilliert oder kristallisiert um. Ausb., Analysen und Daten der so hergestellten Mercaptoverbindungen s. Tab. 2 und 3.

2-Äthyl-2-(phenylthio)hexansäure (17e): Eine Lösung von 10 mmol **17c** in 30 ml THF versetzt man bei $0^\circ C$ mit einer Lösung von 2.18 g (10 mmol) Diphenyldisulfid in 5 ml THF, röhrt 1 h bei dieser Temp., gießt wie oben in ca. 5 N HCl, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Wasser (95:5) um. Ausb. 1.1 g (90 %), farblose Kristalle. Analyse und Daten s. Tab. 3.

2-Methylthio-2-phenylbuttersäure (20d): Aus 10 mmol **20c** und 940 mg (10 mmol) Dimethyl-disulfid wie vorstehend. Ausb. 2.0 g (96 %), farblose Kristalle. Analyse und Daten s. Tab. 3.

6. Thiolierung von *N*-Methylacetamid

N,N'-Dimethyl-3,4-dithia-adipinsäurediamid (23): Eine Lösung von 10 mmol **22c** in 30 ml THF wird zu einer $-80^\circ C$ kalten Suspension von 320 mg (10 mmol) Schwefel in 5 ml THF gegeben. Innerhalb von 3 h lässt man die Badtemp. auf $0^\circ C$ ansteigen, gießt auf ca. 5 N HCl, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Chloroform um. Ausb. 1.5 g (71 %), hellgelbe Kristalle. Analyse und Daten s. Tab. 3.

[432/75]