

Offene und verbrückte Zwischenstufen, 9¹⁾

Regioselektive Synthesen von Vinylthioethern

Bernd Giese* und Stephen Lachhein

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt,
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 13. November 1978

Die Umsetzung der monoalkylierten Alkene **1** mit Methansulfonylbromid (**8**) liefert nach HBr-Eliminierung mit $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ die 2-Methylthioalkene **11** und 1-Methylthioalkene **12 + 13**. Führt man die Additionen bei -78°C durch (kinetische Kontrolle), so werden bevorzugt die 2-Methylthioalkene **11** gebildet (s. Tab. 1). Äquilibrierung der Addukte **9** und **10** bei 77°C (thermodynamische Kontrolle) liefert dagegen nach Basenbehandlung die 1-Methylthioalkene **12** und **13** als Hauptprodukte. – Die Regioselektivität der Synthese steigt mit zunehmender Größe der Alkylsubstituenten von **1** an (s. Tab. 1).

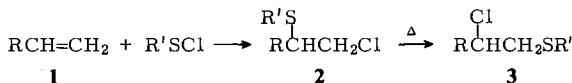
Open and Bridged Intermediates, 9¹⁾

Regioselective Syntheses of Vinyl Thioethers

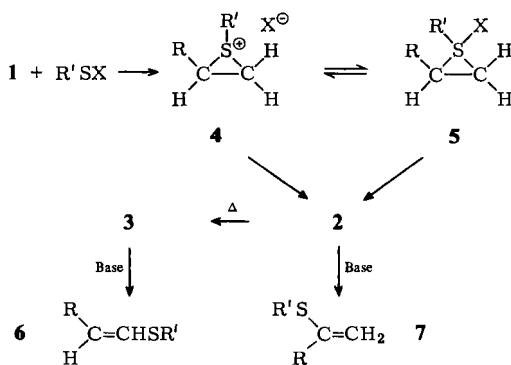
Reactions of monoalkylated alkenes **1** with methanesulfonyl bromide (**8**) yield after HBr elimination with $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 2-methylthioalkenes **11** and 1-methylthioalkenes **12** and **13**. In addition at -78°C (kinetic control) 2-methylthioalkenes **11** are formed predominately (table 1). Equilibration of the adducts **9** and **10** at 77°C (thermodynamic control) yields after treatment with base 1-methylthioalkenes **12** and **13** as main products. — The regioselectivity of the synthesis increases with increasing bulkiness of alkyl substituents in **1** (table 1).

Seit den ersten Synthesen durch *Escales* und *Baumann*²⁾ haben eine Reihe von Darstellungsweisen einen breiten Zugang für Vinylthioether eröffnet³⁾. Dabei ist die Methode, durch Addition von Sulfenylhalogeniden an Alkene und nachträgliche Halogenwasserstoff-Abspaltung die Vinylthioether herzustellen⁴⁾, noch nicht optimal genutzt worden.

Additionen von Sulfenylhalogeniden an unterschiedlich alkylsubstituierte Alkene **1** liefern unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen bevorzugt die Anti-Markownikoff-Addukte **2**, die beim Erwärmen thermodynamisch kontrollierte Produktgemische liefern, in denen die Markownikoff-Addukte **3** überwiegen⁵⁾.



Für die bevorzugte Bildung der thermodynamisch instabileren Isomere **2** wurde eine S_N2 -Ring-öffnung der Episulfonium-Ionen **4** verantwortlich gemacht⁵⁾. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Addukte **2** ebenfalls aus den σ -Sulfuranen **5** entstehen^{6, 7)}, die sich mit **4** ins Gleichgewicht setzen⁸⁾.

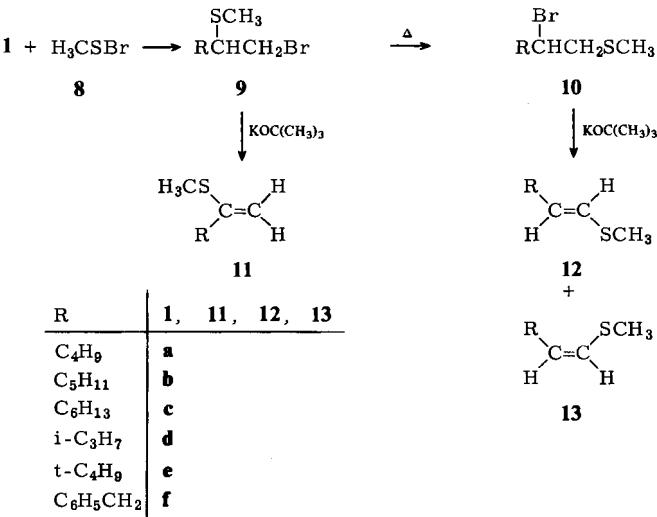


Wenn die HX -Eliminierung aus **2** unter so milden Bedingungen vorgenommen werden kann, daß die Isomerisierung **2** \rightarrow **3** unterbleibt, sollten sich je nach den Additionstemperaturen nach der Eliminierung entweder die Vinylthioether **7** oder **6** mit hoher Regioselektivität synthetisieren lassen.

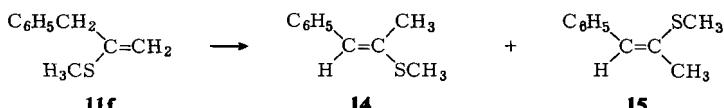
Diese regioselektive Synthese konnten wir durch Umsetzung von Methansulfenylbromid (**8**) mit den Alkenen **1** bei unterschiedlichen Temperaturen und anschließender HBr -Abspaltung aus den Addukten ausarbeiten⁹⁾.

A) Umsetzungen bei tiefen Temperaturen

Additionen von CH_3SBr (**8**) an die Alkene **1a**–**f** bei -78°C lieferten nach HBr -Eliminierung mit $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ bevorzugt die 2-Methylthioalkene **11a**–**f** in bis zu 70proz. Ausbeuten (s. Tab. 1).



Nur die Umsetzung von Allylbenzol (**1f**) mit **8** wurde durch nachträgliche Isomerisierung von **11f** in ein 70:30-Gemisch der Styrolderivate **14** und **15** kompliziert.



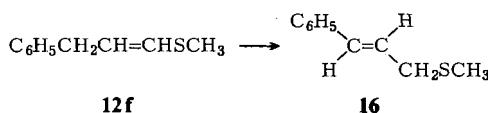
B) Umsetzungen bei hohen Temperaturen

Ermöglichte man bei der Umsetzung der Alkene **1a–f** mit **8** die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Addukten **9** und **10** durch Erhitzen auf 77°C, so wurden nach der HBr-Eliminierung bevorzugt die Vinylthioether **12** bzw. **13** gebildet (s. Tab. 1). Die Ausbeuten dieser Reaktionen erreichen ebenfalls 70%.

Tab. 1. Synthese der Vinylthioether **11** bis **13** durch Umsetzung von Methansulfenylbromid (**8**) mit den Alkenen **1** und Eliminierung durch $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$

Alken	Kinetisch kontrollierte Addition (–78°C)		Thermodynamisch kontrollierte Addition (77°C)		
	11:(12 + 13)	% Ausb.	11:(12 + 13)	12:13	% Ausb.
1a	84:16	43	8:92	55:45	57
1b	84:16	46	5:95	60:40	58
1c	85:15	70	8:92	60:40	71
1d	90:10	33	4:96	98:2	60
1e	94:6	17	<1: >99	>99: <1	58
1f	96:4	52			

Analog **11f** isomerisierte auch die Allylverbindung **12f** in ein Styrolderivat **16**. Diese Doppelbindungsverschiebung (**12f** → **16**) lief so rasch ab, daß **12f** nicht isoliert werden konnte und sein Auftreten nur spektroskopisch wahrscheinlich gemacht wurde.



C) Diskussion

Die Isomerenverhältnisse in Tab. 1 zeigen, daß aus den bei –78°C in kinetisch kontrollierten Reaktionen erzeugten Addukten aus **8** und **1** durch nachträgliche Basenbehandlung bevorzugt die 2-Methylthioalkene **11** gebildet werden. Dagegen entstehen aus den Adduktgemischen des thermodynamisch kontrollierten Reaktionsabschlusses (77°C) die 1-Methylthioalkene **12** und **13** als Hauptprodukte. Die Regioselektivität dieser Synthesen steigt mit zunehmender Raumerfüllung der Alkylsubstituenten von **1** an. So beträgt für $\text{R} = \text{n-C}_4\text{H}_9$ bei kinetisch kontrollierter Addition das **11a:(12a + 13a)**-Verhältnis 84:16 und bei thermodynamisch kontrollierter Reaktionsführung 8:92. Der sperrige *tert*-Butylrest in **1e** lenkt die Reaktion dagegen zum einheitlicheren Produktgemisch **11e:(12e + 13e)** von 94:6 (kinetische Kontrolle) bzw. <1: >99 (thermodynamische Kontrolle). In gleicher Weise erhöht sich das *E*:*Z*-Isomerenverhältnis (**12:13**)

mit steigender Größe der Substituenten. Während aus dem Alken **1a** die Isomeren **12a** und **13a** noch im 55:45-Verhältnis gebildet werden, entsteht aus **1e** ausschließlich das *E*-Isomere **12e** (s. Tab. 1).

Diese Synthesemethode ermöglicht die gezielte Funktionalisierung von monoalkylierten Alkenen in der Position 1 oder 2 mit recht hoher Regioselektivität.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: in CDCl₃-Lösung Varian A-60, Varian EM-390, Bruker WH-270, Tetramethylsilan als innerer Standard. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 527. — Gaschromatographie: Perkin-Elmer F-20, Perkin-Elmer Sigma 3, Carlo-Erba FTV-2150. Säulen: SE-30, 15%, 1 m; Reoplex, 15%, 2 m; Reoplex, 25%, 2 m, Silikon OV-11, 40 m (Glaskapillare),

A) Umsetzungen bei tiefen Temperaturen

1. Allgemeine Reaktionsbedingungen: 9.40 g (100 mmol) Dimethyldisulfid wurden in 50 ml Diethylether gelöst und bei -30°C unter N₂ mit 8.0 g (50 mmol) Brom versetzt. Nach 1 h ließ

Tab. 2. ¹H-NMR- (δ -Werte, J -Werte in Hz, TMS als int. Standard) und IR-Daten der 2-Methylthioalkene^{a)}

Verb.	1-H _{syn} ^{b)}	1-H _{anti} ^{b)}	SCH ₃	$J_{1syn,1anti}$	$\nu_{CH}(\text{cm}^{-1})$
11a	s 4.46	s 4.90	s 2.16		845
11b	s 4.46	s 4.92	s 2.15		845
11c	s 4.47	s 4.90	s 2.16		835
11d	s 4.36	s 4.91	s 2.15		840
11e	d 4.56	d 5.11	s 2.21	1.5	845
11f	s 4.43	s 4.94	s 2.18		845

^{a)} Aus den Gemischen der Tab. 1.

^{b)} *syn* und *anti* bezieht sich auf die Stellung zur CH₃S-Gruppe.

Tab. 3. Siedepunkte und Elementaranalysen der 2-Methylthioalkene^{a)}

Verb.	2-Methylthio-1-hexen	Sdp. (°C)/ Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	S
11a	2-Methylthio-1-hexen	52-54/ 14	C ₇ H ₁₄ S (130.3)	Ber. 64.55	10.83	
				Gef. 64.50	10.99	
11b	2-Methylthio-1-hepten	65-69/ 14	C ₈ H ₁₆ S (144.3)	Ber. 66.59	11.17	
				Gef. 66.50	11.16	
11c	2-Methylthio-1-octen	39-42/ 0.4	C ₉ H ₁₈ S (158.3)	Ber. 68.28	11.46	20.25
				Gef. 68.37	11.43	20.41
11d	3-Methyl-2-methyl- thio-1-butene	61-64/ 70	C ₆ H ₁₂ S (116.2)	Ber. 62.00	10.40	
				Gef. 61.73	10.46	
11e	3,3-Dimethyl-2-methyl- thio-1-butene	64-65/ 42	C ₇ H ₁₄ S (130.3)	Ber. 64.55	10.83	24.61
				Gef. 64.32	10.96	24.49
11f	2-Methylthio-3-phenyl- 1-propen	61-62/ 0.3	C ₁₀ H ₁₂ S (164.3)	Ber. 73.11	7.36	19.53
				Gef. 72.79	7.08	19.81

^{a)} Es wurden die Gemische der Tab. 1 eingesetzt.

man das überschüssige Brom mit β -Naphthol (etwa 500 mg) zu HBr abreagieren, das nach einer weiteren Stunde bei -30°C mit N_2 ausgeblasen wurde. Zu dieser Lösung von Methansulfenylbromid (**8**) gab man bei -78°C unter N_2 100 mmol Alken **1**, gelöst in 200 ml Diethylether. Nach 2 h wurde mit weiteren 100 ml Ether versetzt und 22.6 g (200 mmol) Kalium-*tert*-butylat in fester Form zugegeben. Die Eliminierungen liefen innerhalb von 2 d ab, wobei sich die Reaktionslösungen langsam auf 0°C erwärmen. Anschließend wurden die Salze in 50 ml Wasser gelöst, die organische Phase 4 mal mit wässriger NH_4Cl -Lösung und 3 mal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Reaktionsprodukte i. Vak. destilliert.

Die Ausbeuten und Isomerenverhältnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt, die spektroskopischen und analytischen Daten stehen in Tab. 2 und 3.

2. Isomerisierung von 2-Methylthio-3-phenyl-1-propen (**11f**): Aus 3.0 g (18 mmol) **11f**, gelöst in 100 ml Chloroform, wurden nach 2 d bei 20°C 2.89 g (93%) eines 70:30-Gemisches der literaturbekannten¹⁰⁾ *E*- und *Z*-Isomeren 1-Methyl-1-methylthio-2-phenylethen (**14**) bzw. (**15**) bei 65 bis $71^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr abdestilliert.

B) Umsetzungen bei hohen Temperaturen

1. Allgemeine Reaktionsbedingungen: 9.40 g (100 mmol) Dimethyldisulfid wurden in 50 ml CCl_4 gelöst und bei -20°C unter N_2 mit 8.0 g (50 mmol) Brom versetzt. Nach 1 h überführte man das nicht umgesetzte Brom mit β -Naphthol (etwa 500 mg) in HBr, das nach 60 min mit N_2 ausgetrieben wurde. Zu dieser Lösung von Methansulfenylbromid (**8**) gab man bei -20°C 100 mmol Alken **1a**–**e** und erhitzte danach die Reaktionslösung 10 h unter Rückfluß. Nach Erreichen der Gleichgewichtseinstellung zwischen den Addukten **9** und **10** wurde das Lösungsmittel abdestilliert, die Reaktionsmischung in 300 ml Diethylether gelöst und bei -20°C mit 22.6 g (200 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Nach 5 h Sieden unter Rückfluß wurde aufgearbeitet, wie unter A. 1, beschrieben.

Die Ausbeuten und Isomerenverhältnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt, die spektroskopischen und analytischen Daten stehen in Tab. 4 und 5.

Tab. 4. $^1\text{H-NMR}$ -(δ -Werte, J -Werte in Hz, TMS als int. Standard) und IR-Daten der 1-Methylthioalkene^{a)}

Verb.	1-H	2-H	SCH_3	$J_{1,2}$	$J_{1,3}$	$\nu_{\text{CH}} (\text{cm}^{-1})$
12a	dt 5.97		s 2.18	15.0	1.0	940
12b	dt 5.90		s 2.15	15.1	0.95	935
12c	dt 5.97	dt 5.49	s 2.23	15.0	0.95	930
12d	dd 5.96	dd 4.44	s 2.21	14.9	1.0	935
12e	d 5.92	d 5.52	s 2.23	15.5		935
13a	dt 5.83		s 2.22	9.1	0.95	695
13b	dt 5.78		s 2.20	9.0	0.90	690
13c	dt 5.87	dt 5.54	s 2.27	9.2	0.90	685

^{a)} Aus den Gemischen der Tab. 1.

2. Umsetzung von 3-Phenyl-1-propen (**1f**): Die nach B. 1. hergestellte Methansulfenylbromid-Lösung wurde mit 250 mg (3.0 mmol) NaHCO_3 und 11.8 g (10 mmol) **1f** 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von CCl_4 und Lösen des Rückstands in 300 ml Ether wurde die Eliminierung mit 22.6 g (200 mmol) Kalium-*tert*-butylat nach Vorschrift A. 1. durchgeführt. 9.5 g (58%) eines farblosen Öls wurden bei 74 – $79^{\circ}\text{C}/0.4$ Torr rasch abdestilliert. Es enthielt im

NMR-Spektrum ein Dublett mit $\delta = 3.38$, das dem Vinylthioether **12f** zugeordnet werden könnte. Diese Verbindung verschwand innerhalb weniger h zugunsten des literaturbekannten¹¹⁾ 3-Methylthio-1-phenyl-1-propens (**16**). Neben dem Styrollderivat **16** waren im NMR zu 20–30% die Nebenprodukte **11f**, **14** und **15** nachweisbar.

Tab. 5. Siedepunkte und Elementaranalysen der 1-Methylthioalkene^{a)}

Verb.		Sdp. (°C)/ Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	S
12a + 13a	1-Methylthio-1-hexen	66–71/ 19	C ₇ H ₁₄ S (130.3)	Ber.	64.55	10.83
				Gef.	64.36	10.72
12b + 13b	1-Methylthio-1-hepten	70–77/ 14	C ₈ H ₁₆ S (144.3)	Ber.	66.59	11.17
				Gef.	66.59	11.00
12c + 13c	1-Methylthio-1-octen	47–48/ 0.4	C ₉ H ₁₈ S (158.3)	Ber.	68.28	11.46
				Gef.	68.40	11.65
12d	3-Methyl-1-methyl- thio-1-butene	81–84/ 120	C ₆ H ₁₂ S (116.2)	Ber.	62.00	10.40
				Gef.	61.76	10.27
12e	3,3-Dimethyl-1-methyl- thio-1-butene	72/ 45	C ₇ H ₁₄ S (130.3)	Ber.	64.55	10.83
				Gef.	64.86	10.72
						24.61
						24.41

^{a)} Es wurden die Gemische der Tab. 1 eingesetzt.

Literatur

- ¹⁾ 8. Mitteil.: B. Giese und K. Jay, Chem. Ber. **110**, 1364 (1977).
- ²⁾ R. Escalas und E. Baumann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **19**, 1787 (1886).
- ³⁾ Übersicht: H. J. Boonstra, L. Brandsma, A. M. Wiegman und J. F. Arens, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **78**, 252 (1959); neuere Arbeiten: J. Gosselck, L. Béress, H. Schenk und G. Schmidt, Angew. Chem. **77**, 1140 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 1080 (1965); J. Shahak und J. Almong, Synthesis **1969**, 170; D. Paquer und J. Vialle, Bull. Soc. Chim. France **69**, 3327 (1969).
- ⁴⁾ Z. B. P. B. Hopkins und P. L. Fuchs, J. Org. Chem. **43**, 1208 (1978).
- ⁵⁾ W. H. Mueller, Angew. Chem. **81**, 475 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 482 (1969).
- ⁶⁾ B. Giese und C. Daub, Chem. Ber. **110**, 1101 (1977).
- ⁷⁾ W. A. Smit, A. S. Gybin, V. S. Bogdanov, M. Z. Krimer und E. A. Vorobieva, Tetrahedron Lett. **1978**, 1085.
- ⁸⁾ Kürzlich haben wir ein Beispiel vorgestellt⁶⁾, bei dem aus einem σ -Sulfuran das Additionsprodukt gebildet wurde, während das Episulfonium-Ion einen Allylthioether lieferte.
- ⁹⁾ Analoge Umsetzungen mit Benzolselenylbromid sind vor kurzem bekannt geworden: S. Raucher, J. Org. Chem. **42**, 2950 (1977).
- ¹⁰⁾ E. J. Corey und J. I. Shulman, J. Org. Chem. **35**, 777 (1970).
- ¹¹⁾ W. E. Parham und S. H. Groen, J. Org. Chem. **31**, 1694 (1966).