

Manfred Rimpler

Über die Si—S-Bindung, II<sup>1)</sup>

## Eine neue Thiolestersynthese

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 15. Oktober 1965)

Trimethylsilylmercapto-carbonsäureester\*) setzen sich mit Säurechloriden zu *S*-acylierten Produkten um. Die Esterbindung bleibt unverändert, läßt sich aber anschließend im Falle eines Silylesters leicht hydrolytisch spalten. Dabei entstehen Si-freie Thiolester R—COS—R'.

Die Bedeutung von *S*-Acylderivaten für biochemische Acylierungsreaktionen hat das Interesse für die Thiolester und ihre Reaktionen schon wiederholt wachgerufen<sup>2)</sup>. Die Darstellungsmethoden<sup>3)</sup> lassen sich in zwei Gruppen einteilen, nämlich die Acylierung von Mercaptanen und die Alkylierung von Thiocarbonsäuren. Die Umsetzung von Mercaptanen mit Carbonsäuren ist möglich, doch werden häufig nur unbefriedigende Ausbeuten erzielt<sup>4)</sup>. Als erfolgreiche Acylierungsmittel dienen Säureanhydride<sup>5)</sup>, Säurechloride<sup>6)</sup> und Keten<sup>7)</sup>.

Thioglykolsäure wurde bereits mit Acetylchlorid umgesetzt<sup>8)</sup>. Gleichfalls ist *S*-Acetylthiomilchsäure bekannt<sup>9)</sup>. *Wieland* und Mitarbb.<sup>10)</sup> sowie *Schwyzler*<sup>11)</sup> benutzten zur Synthese von Thioleestern mit Chlorameisensäureestern bereitete Anhydride. Die Thiolester wurden später bei der Synthese von cyclischen, homodeten Peptiden eingesetzt<sup>12)</sup>.

Deshalb schien es wünschenswert, weitere Darstellungsverfahren für Thiolester kennenzulernen. Hierzu boten sich die neu dargestellten Trimethylsilylmercapto-carbonsäure-trimethylsilylester<sup>1)</sup> an.

\*) Der Trimethylsilylrest wird als Silylgruppe bezeichnet.

1) I. Mitteil.: *M. Rimpler*, Chem. Ber. **99**, 1523 (1966), vorstehend.

2) *R. Schwyzler*, Helv. chim. Acta **36**, 414 (1963); *R. Schwyzler* und *Ch. Hürlimann*, ebenda **37**, 155 (1954).

3) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. IX, S. 749, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

4) *E. M. Reid*, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Vol. IV, S. 24, Chemical Publ. Co. Inc., New York 1962.

5) *O. Hinsberg*, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2433 (1906); *L. W. C. Miles* und *L. N. Owen*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 817; *F. W. Wenzel jr.* und *E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1089 (1937).

6) *R. B. Baker* und *E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1567 (1929); *F. W. Wenzel* und *E. E. Reid*, ebenda **59**, 1089 (1937); *R. O. Clinton* und *U. J. Salvador*, ebenda **68**, 2076 (1946).

7) *R. Kuhn* und *G. Quadbeck*, Chem. Ber. **84**, 844 (1951).

8) *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 2103 (1913).

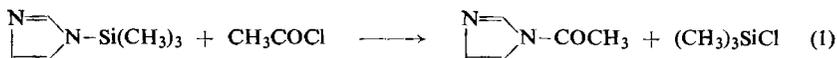
9) *A. Neuberger*, Biochem. J. **32**, 1456 (1938).

10) *Th. Wieland*, *W. Schäfer* und *E. Bokelmann*, Liebigs Ann. Chem. **573**, 99 (1951).

11) *R. Schwyzler*, Helv. chim. Acta **37**, 647 (1954).

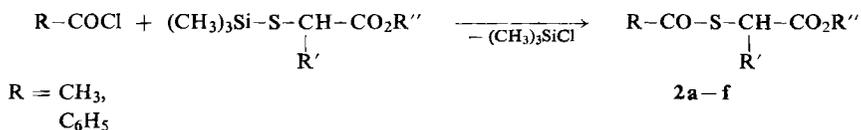
12) *R. Schwyzler*, *B. Iselin*, *W. Rittel* und *P. Sieber*, Helv. chim. Acta **39**, 872 (1956).

*N*-Trialkylsilyl-Heterocyclen geben mit Acetylchlorid bereits bei 0° biochemisch interessante *N*-Acyl-Heterocyclen<sup>13)</sup> (1), während z. B. die Umsetzung von Imidazol mit Acetylchlorid lange Reaktionszeiten erfordert<sup>14)</sup>.



Ähnlich sollten sich silylierte Mercaptocarbonsäureester verhalten.

Es gelang uns, in inertem Lösungsmittel Acetyl- und Benzoylchlorid mit den Silylmercapto-carbonsäureestern **1** zu den Acylmercapto-carbonsäureestern **2** umzusetzen:



1a: R' = H, R'' = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
b: R' = CH<sub>3</sub>, R'' = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
c: R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>

	R	R'	R''
2a	CH <sub>3</sub>	H	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
c	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
e	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>

Vermutlich wird dabei als Zwischenstufe eine Sulfoniumverbindung gebildet, die in die *S*-acylierten Mercaptocarbonsäurederivate und Trimethylchlorsilan zerfällt. Die Verbindungen **2** sind größtenteils farblose Flüssigkeiten, die sich unzersetzt destillieren lassen.

Die beschriebenen Verbindungen sind auch ohne Lösungsmittel darstellbar. Die Bildung der Acylmercapto-carbonsäure-silylester zeigt, ebenso wie bereits die partielle Hydrolyse<sup>1)</sup>, daß die Schwefel-Siliciumbindung leichter als die Silylestergruppe reagiert.

Wegen der Möglichkeit des Einsatzes von Thioleestern mit freier Carboxylgruppe bei Peptidsynthesen<sup>12)</sup> sollten die Silylreste partiell abgespalten werden. Das gelang in ätherischer Lösung mit der erforderlichen Menge Wasser.

Die Zuordnung der IR-Banden der Verbindungen entsprach den Literaturwerten<sup>15)</sup>. Die *S*-Acetylmercaptocarbonsäure-silylester zeigen eine Thiolesterbande bei 1700/cm, die entsprechenden Benzoylverbindungen bei 1665/cm. Die Silylierung gibt sich aus den Banden 763, 847 und 1250/cm zu erkennen. Die *S*-Acetylderivate besitzen eine Bande um 627/cm, die *S*-Benzoylderivate eine bei 615/cm. Beide können der C-S-Bindung zugeordnet werden. Eine Bande um 1050/cm zeigt eine Si-O-Gruppierung an.

Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. A. Schöberl danke ich herzlich für die Förderung und das Interesse an dieser Arbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie ist für die Gewährung von Sachbeihilfen an Herrn Prof. Schöberl zu danken.

<sup>13)</sup> L. Birkofer, P. Richter und A. Ritter, Chem. Ber. **93**, 2804 (1960).

<sup>14)</sup> Th. Wieland und G. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **580**, 159 (1953); H. A. Staab, Chem. Ber. **89**, 1927 (1956).

<sup>15)</sup> L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen, London 1954; W. Otting, Spektrale Zuordnungstafel der Infrarot-Absorptionsbanden, Springer-Verlag, Berlin 1963.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Silicium wurde nach *McHard*, *Servais* und *Clark*<sup>16)</sup> bestimmt. Die S-Analysen nach der Methode von *Schöniger*<sup>17)</sup> fertigte in unserem analytischen Laboratorium Fräulein *H. Timpe* an. — Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 221, durch Herrn Dipl.-Chem. *K. Magosch* aufgenommen. Feste Proben wurden in KBr, andere als Flüssigkeitsfilm ohne Distanzscheibe vermessen. Für den Bereich bis 700/cm wurde eine NaCl-Gitter-Prismeneinheit, für den Bereich bis 400/cm eine KBr-Austauscheinheit verwandt.

### 1. Darstellung *S*-acylierter Mercaptocarbonsäureester

*S*-Acetyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**2a**): 11.8 g (50 mMol) *S*-Trimethylsilyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**1a**) wurden in 25 ccm absol. Benzol mit 3.9 g (50 mMol) *Acetylchlorid* versetzt. Es wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und nach Abdestillieren von Lösungsmittel und gebildetem Trimethylchlorsilan i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Von der Fraktion Sdp.<sub>10</sub> 106° wurden 7.9 g (77%) erhalten.

Die weiteren Acetylierungen verliefen analog (s. Tab.).

*S*-Benzoyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**2d**): In 25 ccm Benzol wurden 12.5 g (50 mMol) *S*-Trimethylsilyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**1b**) mit 7.2 g (50 mMol) *Benzoylchlorid*<sup>18)</sup> 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von Trimethylchlorsilan und Benzol wurde i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 10 g (71%), Sdp.<sub>0.4</sub> 137°.

Die Tab. gibt Daten weiterer *S*-Benzoyl-mercaptocarbonsäureester.

Dargestellte *S*-acylierte Mercaptocarbonsäureester **2a–f**

Reaktionsprodukt	% Ausb. Sdp./Torr	$n_D^{20}$ Farbe	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				S	Si
<i>S</i> -Acetyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester ( <b>2a</b> )	77 106°/10	1.4589 farblos	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> SSi (206.3)	Ber. 15.54 Gef. 15.62	13.61 13.68
<i>S</i> -Benzoyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester ( <b>2b</b> )	71 140°/0.8	1.5292 blaßgelb	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> SSi (268.4)	Ber. 11.92 Gef. 11.91	10.46 10.24
<i>S</i> -Acetyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester ( <b>2c</b> )	62 102°/10	1.4529 farblos	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> SSi (220.3)	Ber. 14.52 Gef. 14.52	12.75 12.61
<i>S</i> -Benzoyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester ( <b>2d</b> )	71 137°/0.4	1.5203 blaßgelb	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> SSi (282.4)	Ber. 11.35 Gef. 11.32	9.95 9.89
<i>S</i> -Acetyl-thioglykolsäure-methylester ( <b>2e</b> )	85 98°/10.5	1.4779 farblos	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S (148.2)	Ber. 21.64 Gef. 21.46	— —
<i>S</i> -Benzoyl-thioglykolsäure-methylester ( <b>2f</b> )	80 148°/1.2	1.5683 blaßrosa	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S (210.3)	Ber. 15.26 Gef. 15.21	— —

### 2. Verseifung von *S*-acylierten Mercaptocarbonsäure-silylestern

*S*-Acetyl-thioglykolsäure: 5.15 g (25 mMol) *S*-Acetyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**2a**) wurden in 40 ccm wasser-gesätt. Äther aufgenommen und 10 Min. erwärmt. Anschließend wurde

16) *J. A. McHard*, *P. C. Servais* und *H. A. Clark*, *Analytic. Chem.* **20**, 325 (1948).

17) *W. Schöniger*, *Mikrochim. Acta* [Wien] **1955**, 123; **1956**, 869; *K. H. Szekiela*, *Chem. Lab. Betr.* **12**, 401 (1961).

18) Vgl. *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **3**, S. 113, Note 3, *J. Wiley & Sons, Inc.*, New York 1955.

mit  $\text{CaCl}_2$  getrocknet, der Äther unter Verwendung einer Widmer-Spirale abdestilliert und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Von der Fraktion Sdp.<sub>1,2</sub> 106–108° wurden 2.3 g (69%) erhalten (Lit.<sup>8)</sup>: Sdp.<sub>17</sub> 158–159°).

$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$  (134.2) Ber. S 23.39

Gef. S 23.31 Äquiv.-Gew. 133.6 (Titration mit  $n/_{10}$  NaOH)

*S*-Acetyl-thiomilchsäure: 5.5 g (25 mMol) *S*-Acetyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**2c**) wurden wie vorstehend verseift. Sdp.<sub>0.8</sub> 103° (Lit.<sup>9</sup>): Sdp.<sub>1</sub> 132–133°).

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$  (148.2) Ber. S 21.65

Gef. S 21.72 Äquiv.-Gew. 150.2 (Titration mit  $n/_{10}$  NaOH)

*S*-Benzoyl-thioglykolsäure: 1.0 g *S*-Benzoyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**2b**) wurden mit der erforderlichen Menge wasser-gesätt. Äther 10 Min. geschüttelt. Man ließ den Äther abdunsten und kristallisierte den farblosen Rückstand aus Wasser um. Ausb. 630 mg (86%), Schmp. 106° (Lit.<sup>19</sup>): 104–106°).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$  (196.2) Ber. S 16.34

Gef. S 16.28 Äquiv.-Gew. 193.7 (Titration mit  $n/_{10}$  NaOH)

*S*-Benzoyl-thiomilchsäure: 1.0 g *S*-Benzoyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**2d**) wurden wie vorstehend verseift. Aus Wasser kristallisierten 590 mg (79%), Schmp. 67°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$  (210.3) Ber. S 15.25

Gef. S 15.22 Äquiv.-Gew. 212.2 (Titration mit  $n/_{10}$  NaOH)

#### Infrarot-Spektren

Folgende Hauptbanden wurden beobachtet:

*S*-Acetyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**2a**): 2960, 2925, 2850, 1720, 1700, 1380, 1350, 1300, 1250, 1180, 1130, 1045, 938, 847, 763, 700, 678, 627/cm.

*S*-Acetyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**2c**): 2960, 2930, 2870, 2850, 1720, 1700, 1445, 1370, 1350, 1250, 1175, 1128, 1075, 1055, 998, 945, 900, 847, 763, 727, 627/cm.

*S*-Acetyl-thioglykolsäure-methylester (**2e**): 2960, 2925, 2850, 1740, 1695, 1430, 1380, 1350, 1300, 1265, 1190, 1155, 1130, 1100, 998, 955, 885, 840, 778, 685, 627/cm.

*S*-Benzoyl-thioglykolsäure-trimethylsilylester (**2b**): 3065, 2960, 2930, 1720, 1665, 1595, 1580, 1445, 1370, 1300, 1250, 1208, 1170, 1115, 1070, 1045, 1025, 998, 921, 847, 803, 769, 763, 685, 647, 615/cm.

*S*-Benzoyl-thiomilchsäure-trimethylsilylester (**2d**): 3065, 2960, 2935, 2875, 2850, 1720, 1665, 1595, 1580, 1445, 1375, 1310, 1250, 1205, 1170, 1075, 1055, 998, 915, 847, 772, 763, 727, 690, 645, 615/cm.

*S*-Benzoyl-thioglykolsäure-methylester (**2f**): 3060, 3000, 2960, 2930, 2845, 1740, 1665, 1595, 1580, 1445, 1373, 1295, 1260, 1205, 1155, 1070, 998, 921, 772, 687, 647, 615/cm.

*S*-Acetyl-thioglykolsäure: 3100, 2990, 2930, 2675, 2580, 1720, 1695, 1405, 1350, 1280, 1195, 1125, 955, 895, 780, 715/cm.

*S*-Acetyl-thiomilchsäure: 3090, 2985, 2935, 2640, 1720, 1700, 1445, 1405, 1375, 1350, 1280, 1235, 1200, 1120, 1070, 995, 950, 850, 780/cm.

*S*-Benzoyl-thioglykolsäure: 3090, 3055, 2970, 2920, 2695, 2590, 1705, 1660, 1590, 1580, 1480, 1445, 1405, 1355, 1295, 1200, 1170, 1090, 1070, 1020, 995, 915, 870, 775, 675, 660, 640/cm.

*S*-Benzoyl-thiomilchsäure: 3065, 2980, 2935, 2880, 2685, 2600, 1710, 1660, 1590, 1580, 1480, 1445, 1410, 1375, 1300, 1200, 1175, 1070, 910, 780, 685, 640/cm.

<sup>19</sup> B. Holmberg, Ark. Kemi 9, 47 (1955), zitiert nach C. A. 50, 11325 g (1956). [489/65]