

Eine neue Methode zur Darstellung von Dialkylsulfiden

Erich Vowinkel* und Christian Wolff

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
D-2300 Kiel, Olshausenstraße 40–60

Eingegangen am 15. Oktober 1973

O-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoffe (**2**) reagieren mit Alkanthiolen zu Dialkylsulfiden. Etwaige Umalkylierungen zu *S*-Alkylisothioharnstoffen stören den gewünschten Reaktionsablauf nicht. Bei der Umsetzung der 2-Mercaptoessigsäure mit **2** wird die Mercapto-Gruppe bevorzugt alkyliert.

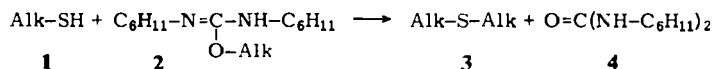
A New Method for Preparation of Dialkylsulfides

O-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisoureas (**2**) react with alkanethiols to form dialkylsulfides. Any transalkylation to *S*-alkylisothioureas which may occur does not affect the desired course of reaction. In the reaction of 2-mercaptoacetic acid with **2** the mercapto group is preferentially alkylated.

Bei unseren Alkylierungen mit *O*-Alkylisoharnstoffen fanden wir, daß die Acidität des zu alkylierenden Reaktionspartners und die Nucleophilie des korrespondierenden Anions für die Reaktivität von entscheidender Bedeutung sind. Die Reaktionsbereitschaft nimmt von den Thiophenolen¹⁾ über die Carbonsäuren^{2,3)} zu den Phenolen^{2,4)} ab; Alkohole reagieren wegen ihrer geringen Säurestärke nur in Ausnahmefällen²⁾.

Uns interessierte deshalb, ob auch Alkanthiole, in der Acidität zwischen den Phenolen und den Alkoholen, in der Nucleophilie über den Alkoholen liegend, nach der Isoharnstoffäther-Methode in Dialkylsulfide übergeführt werden können. Hier sollte sich u. U. die Möglichkeit ergeben, mit Hilfe von *O*-Alkylisoharnstoffen auf einfache und schonende Weise Thioäther herzustellen.

Bei der Umsetzung der leicht zugänglichen *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoffe⁴⁻⁶⁾ (**2**) mit Thiolen (**1**) bei 100–110°C ohne Lösungsmittel erhielten wir in allen Fällen die gewünschten Sulfide **3** in sehr guten Ausbeuten.



¹⁾ E. Vowinkel, *Angew. Chem.* **79**, 1021 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 1001 (1967).

²⁾ E. Däbritz, *Angew. Chem.* **78**, 483 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 470 (1966).

³⁾ E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **100**, 16 (1967).

⁴⁾ E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **99**, 1479 (1966).

⁵⁾ E. Schmidt und F. Moosmüller, *Liebigs Ann. Chem.* **597**, 235 (1955).

⁶⁾ S. Forman, C. Erickson und H. Adelman, *J. Org. Chem.* **28**, 2653 (1963).

Die Reaktionen können auch in Lösungsmitteln wie Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Dioxan oder Dimethylformamid durchgeführt werden; allerdings verlängert sich dann meist die Reaktionsdauer. Die Aufarbeitung ist einfach. Nach Abtrennen des schwer löslichen Dicyclohexylharnstoffs (4) gelangt man durch einmaliges Destillieren oder einfaches Umkristallisieren sofort zu reinen Produkten.

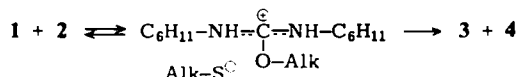
Tab. 1. Dialkylsulfide nach der Isoharnstoffäther-Methode

Sulfid	% Ausb.	
	a)	b)
Dibutylsulfid	87	—
Butylmethylsulfid	97	82
Benzylbutylsulfid	95	83
Benzylmethylsulfid	95	82
Dibenzylsulfid	—	92

a) Gaschromatographisch bestimmt.

b) Präparativ isoliert aus ca. 0.02 M Umsetzung.

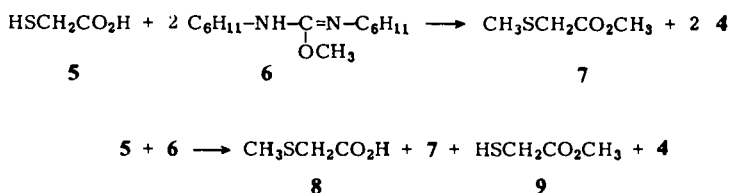
In Analogie zur Äther-⁴⁾ und Esterdarstellung³⁾ nehmen wir an, daß auch hier der Substitution die Protonierung des Isoharnstoffs durch das Alkanthiol vorausgeht.



Dementsprechend nimmt die Reaktivität mit steigender Acidität zu. Die Alkylierung des 2-Mercaptoessigsäure-methylesters (pK_a 7.68⁷⁾) zum 2-(Methylthio)essigsäure-methylester erfolgt beispielsweise erheblich schneller als die entsprechende Methylierung des weniger aciden Butanthiols (pK_a 12.4⁸⁾).

Hinsichtlich des Isoharnstoffs tritt die gleiche abgestufte Reaktionsbereitschaft auf, wie wir sie bei der Alkylierung von Phenolen bzw. Carbonsäuren^{3,4)} fanden. Mit zunehmender Kettenlänge sinkt die Reaktivität, was auf die stärkere Abschirmung des reaktiven Zentrums durch die voluminöseren Alkylgruppen zurückzuführen sein dürfte.

2-Mercaptoessigsäure (5) gibt mit zwei Äquivalenten *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (6) in glatter Reaktion 2-(Methylthio)essigsäure-methylester (7). Mit einem Äquivalent werden vorwiegend 2-(Methylthio)essigsäure (8) und 2-(Methylthio)essigsäure-methylester (7) gebildet. Daneben entsteht in sehr geringer Menge 2-Mercaptoessigsäure-methylester (9). Analog liefert die Umsetzung mit dem *O*-Ben-

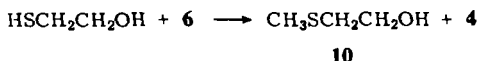


⁷⁾ J. Danehy und C. Noel, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 2511 (1960).

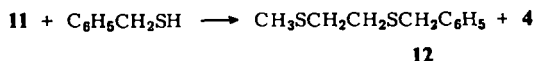
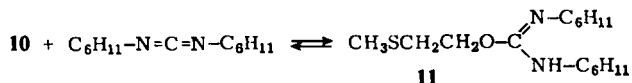
⁸⁾ J. Maurin und R. Paris, C. R. Acad. Sci. **232**, 2428 (1951).

zylisoharnstoff als Hauptprodukte 2-(Benzylthio)essigsäure und 2-(Benzylthio)essigsäure-benzylester. Aus allem folgt, daß die Thiolgruppe rascher alkyliert wird als die Carboxylgruppe, entsprechend ihrer größeren Nucleophilie.

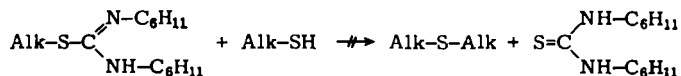
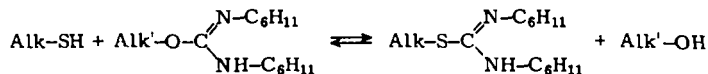
Im Falle der Mercaptoalkanole bietet die Isoharnstoffäther-Methode den Vorteil, daß man die Thiolgruppe selektiv alkylieren kann. So liefert beispielsweise 2-Mercaptoäthanol in der Umsetzung mit dem *O*-Methylisoharnstoff **6** als einziges Alkylierungsprodukt das 2-(Methylthio)äthanol (**10**) (Ausb. 91 %).



Damit ist gleichzeitig eine Möglichkeit eröffnet, zu gemischt dialkylierten Alkandithiolen (Typ **12**) zu gelangen. Führt man nämlich das 2-(Methylthio)äthanol (**10**) mit Dicyclohexylcarbodiimid in den Isoharnstoff **11** über, so kann dieser mit einem zweiten Thiol, hier dem Benzylmercaptan, zum Dithioäther **12** umgesetzt werden. Die Ausbeute über beide Stufen beträgt 89 %.



Bei diesem Alkylierungsverfahren ist wesentlich, daß *S*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoffe nach unseren Befunden im Gegensatz zu den *O*-Alkylisoharnstoffen *keine* Alkylierungsmittel sind. Wenn es im Verlauf der Reaktion zu einer Umalkylierung kommt, so führt das nicht zur Bildung unerwünschter Dialkylsulfide.

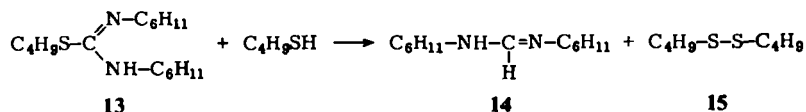


S-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoffe können durch Addition von Thiolen an Dicyclohexylcarbodiimid hergestellt werden. Sie sind instabil und zerfallen bereits bei Raumtemperatur teilweise in die Ausgangskomponenten. Bei etwaigen Umalkylierungen dürfte das Gleichgewicht entsprechend den Untersuchungen von *Schlack* und *Keil*⁹⁾ bei 100°C weitgehend auf die Seite der Ausgangskomponenten verschoben sein.

Wir erhitzen den *S*-Butyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoff (**13**) unter den Bedingungen der Dialkylsulfidbildung mit Butanthiol und erhielten nach 16 Tagen 91 % des eingesetzten Isothioharnstoffs zurück. Außerdem isolierten wir 8 % Dibutyldisulfid

⁹⁾ P. Schlack und G. Keil, Liebigs Ann. Chem. **661**, 164 (1963).

(15), jedoch kein Dibutylsulfid. Das Disulfid könnte durch Luftoxidation oder in Analogie zur Reaktion von Thiophenolen mit *S*-Arylisothioharnstoffen¹⁰⁾ durch eine Redoxreaktion des Isothioharnstoffs mit dem Thiol unter gleichzeitiger Bildung von Dicyclohexylformamidin (14) entstanden sein.



Experimenteller Teil

Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten mit einem A 7620-Gerät (Hewlett-Packard) und Integrator unter Verwendung von 6ft-Säulen, belegt mit 4% Apiezon L (FID, N₂ als Trägergas, Strömung 2.6 Sct). Die IR-Spektren wurden als Film mit dem Perkin-Elmer-Gitterspektrometer IR 137 aufgenommen.

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Sulfide

Alkylthiole und *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoffe werden in äquimolaren Mengen in einer Ampulle auf 100–110°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Methylenchlorid aufgenommen und der Dicyclohexylharnstoff¹⁴⁾ abgetrennt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Destillieren oder Umkristallisieren gereinigt (Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte Dialkylsulfide

	Reakt.- Dauer (h)	% Ausb. c)	Ausb. d)	Reten- tionszeit (s)	Sdp. °C/Torr bzw. Schmp. (Lit.)
Dibutylsulfid ^{a)}	360	87	—	297 ^{e)}	183/758 (187/765) ¹¹⁾
Butylmethylsulfid ^{a)}	50	97	82	185 ^{f)}	123/760 (123/761) ¹¹⁾
Benzylbutylsulfid ^{b)}	80	95	83	550 ^{e)}	125/13 (123/14) ¹²⁾
Benzylmethylsulfid ^{b)}	5	95	82	427 ^{e)}	75–78/8 (90–91/12) ¹²⁾
Dibenzylsulfid ^{b)}	1	—	92	—	48–49 (49) ¹³⁾

a) Durch Umsetzung von Butanthiol.

b) Durch Umsetzung von Phenylmethanthiol.

c) Gaschromatographisch.

d) Präparativ bei Umsetzung von ca. 0.02 mol.

e) Temperaturprogramm: 50°C (2 min) $\xrightarrow{30^\circ\text{C}/\text{min}}$ 160°C.

f) Isotherm 50°C.

¹⁰⁾ G. Claussen, Diplomarbeit Univ. Kiel 1973.

¹¹⁾ A. Vogel und D. Cowan, J. Chem. Soc. 1943, 19.

¹²⁾ J. Büchi, M. Prost, H. Eichenberger und R. Lieberherr, Helv. Chim. Acta 35, 1527 (1952).

¹³⁾ J. Smythe, J. Chem. Soc. 121, 1404 (1922).

¹⁴⁾ Abkürzung DCH.

2-(Methylthio)essigsäure-methylester: 2.00 g (18.9 mmol) 2-Mercaptoessigsäure-methylester und 4.50 g (19 mmol) *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff werden in 150 ml Methylenchlorid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der DCH abgetrennt und mit Methylenchlorid gewaschen. Fraktionierte Destillation liefert 2.05 g (92%) 2-(Methylthio)essigsäure-methylester. Sdp. 160–161°C/761 Torr, Sdp. 58°C/13 Torr (Lit.¹⁵) Sdp. 54–58°C/12 Torr).

Umsetzung von 2-Mercaptoessigsäure (5) mit 2 Äquiv. O-Methyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff (6): 1.29 g (14.0 mmol) **5** und 6.73 g (28.2 mmol) **6** werden in 50 ml Methylenchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennen des DCH werden gaschromatographisch 97% 2-(Methylthio)essigsäure-methylester (**7**) nachgewiesen; die fraktionierte Destillation liefert 1.41 g (84%).

Umsetzung von 5 mit 1 Äquiv. 6: 2.56 g (27.8 mmol) **5** und 6.63 g (27.8 mmol) **6** werden in 50 ml Pyridin 10 h auf 40°C erhitzt. Das Filtrat der DCH-Abtrennung wird mit 50 ml Benzol versetzt und dreimal mit 2 N H₂SO₄ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen werden bei der gaschromatographischen Analyse (OV 1; Temperaturprogramm: 50°C (1 min) $\xrightarrow{20^\circ\text{C}/\text{min}}$ 100°C (1 min) $\xrightarrow{30^\circ\text{C}/\text{min}}$ 200°C) 2% 2-Mercaptoessigsäure-methylester (**9**) (*R_T* 186 s), 26% 2-(Methylthio)essigsäure-methylester (**7**) (*R_T* 261 s) und 42% 2-(Methylthio)essigsäure (**8**) (*R_T* 488 s) nachgewiesen.

2-(Benzylthio)essigsäure-benzylester: 4.58 g (0.05 mol) 2-Mercaptoessigsäure (**5**) werden mit 32.0 g (0.102 mol) *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff in 200 ml absol. Dioxan unter Rühren 4 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der DCH abgetrennt. Durch fraktionierte Destillation werden 11.40 g (84%) 2-(Benzylthio)essigsäure-benzylester erhalten (Ausb. gaschromatographisch 99%). Sdp. 141–142°C/0.02 Torr, *n*_D²⁰ 1.5795.

C₁₆H₁₆O₂S (272.4) Ber. C 70.55 H 5.92 S 11.78 Gef. C 70.65 H 5.66 S 11.66

Umsetzung von 2-Mercaptoessigsäure (5) mit 1 Äquiv. O-Benzyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff: 5.25 g (57 mmol) **5** und 11.95 g (57 mmol) *O*-Benzyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff werden in 100 ml Pyridin 8 h auf 40–50°C erhitzt. Nach dem Abtrennen des DCH wird das Filtrat eingengt, in 200 ml Äther aufgenommen und viermal mit je 50 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Aus der Ätherphase werden durch fraktionierte Destillation 3.58 g (24%) 2-(Benzylthio)essigsäure-benzylester gewonnen. Die wäbr. Phase wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Dessen Abdampfrückstand liefert aus Petroläther 4.50 g (43%) 2-(Benzylthio)essigsäure vom Schmp. 60–61°C (Lit.¹⁶) 60–61°C).

2-(Methylthio)äthanol (10): 7.81 g (0.1 mol) 2-Mercaptoäthanol und 23.95 g (0.1 mol) *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff (**6**) werden in 100 ml absol. Dioxan 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der DCH abgesaugt und das Filtrat fraktioniert destilliert. Man erhält 8.36 g (91%) 2-(Methylthio)äthanol. Sdp. 68–70°C/18 Torr (Lit.¹⁷) Sdp. 68–70°C/20 Torr, *n*_D²⁰ 1.4928 (Lit.¹⁷) *n*_D²⁰ 1.4930.

1-(Benzylthio)-2-(methylthio)-äthanol (12): 4.61 g (0.05 mol) 2-(Methylthio)äthanol (**10**) und 10.33 g (0.05 mol) Dicyclohexylcarbodiimid werden mit 100 mg CuCl₂^{5.4} I d bei 60°C gerührt. Anschließend wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2 N NH₃ und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Abdampfrückstand wird in 100 ml absol. Dioxan mit 6.20 g (0.05 mol) Phenylmethanthiol 4 d auf 80°C erhitzt. Nach dem Abtrennen

¹⁵) H. Böhme, D. B. P. 875 651 Mai 4 (1953) [C. A. **49**, 11 682f (1955)].

¹⁶) G. Stoner und G. Dougherty, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1481 (1941).

¹⁷) P. Fitt und L. Owen, J. Chem. Soc. **1957**, 2240.

des DCH wird eingedampft und der Rückstand mit CCl_4 an Kieselgel chromatographiert. Aus der Hauptfraktion werden bei der Destillation 8.92 g (89%) **12** gewonnen. Sdp. 86 bis $87^\circ\text{C}/0.01$ Torr, n_D^{20} 1.5868.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{S}_2$ (198.3) Ber. C 60.56 H 7.11 S 32.33 Gef. C 61.00 H 7.11 S 32.12

S-Butyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoff (**13**): 10.42 g (0.118 mol) Butanthiol und 11.91 g (0.058 mol) Dicyclohexylcarbodiimid werden unter Stickstoff 50 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Äther aufgenommen und eine Lösung von 7.27 g (0.058 mol) Oxalsäuredihydrat in 900 ml Äther zugetropft. Der voluminöse Oxalat-Niederschlag wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und noch ätherfeucht mit Äthanol/Äther umgefällt. Es werden 21.41 g (96%) *S*-Butyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoff-oxalat isoliert. Schmp. $218-219^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{C}_2\text{O}_4\text{H}$ (386.6) Ber. C 59.04 H 8.87 N 7.25 S 8.29

Gef. C 59.22 H 8.73 N 7.55 S 8.13

Aus dem Isothioharnstoff-oxalat erhält man durch Ausschütteln mit 2N NaOH **13** (Ausb. 98%) als farbloses Öl, dessen IR-Spektrum charakteristische Banden bei 3430 (NH), 1660 (C=N), 2660, 1350 und 1330 (S-Aliph.) sowie bei 770 cm^{-1} (C-S-C) aufweist.

Dibutyldisulfid (**15**): 2.96 g (0.01 mol) *S*-Butyl-*N,N'*-dicyclohexylisothioharnstoff (**13**) und 0.91 g (0.01 mol) frisch dest. Butanthiol werden unter Stickstoff in einer Ampulle 16 d auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgut wird in Äther aufgenommen und unter Rühren mit der Lösung von 1.26 g (0.01 mol) Oxalsäuredihydrat in 150 ml Äther versetzt. Das ausgefallene Oxalat wird abfiltriert und mit Äther gewaschen (Ausb. 91%). Fraktionierte Destillation des Filtrats liefert 139 mg (8%) Dibutyldisulfid. Sdp. $40^\circ\text{C}/0.01$ Torr (Lit.¹⁸) Sdp. $44-45^\circ\text{C}/0.01$ Torr. n_D^{20} 1.4906 (Lit.¹¹) n_D^{20} 1.49259).

¹⁸) H. Gilman, E. Smith und H. Parker, J. Amer. Chem. Soc. **47**, 859 (1925).