

Synthese von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-R-thiophenolen, III¹⁾

Newman-Kwart-Synthesen unter Substituenten-Umwandlung

Kurt Besserer, Hans Köhler und Wolfgang Rundel*

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

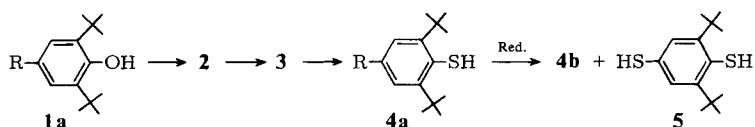
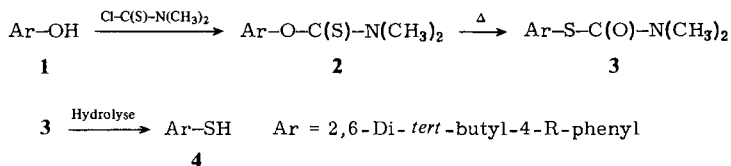
Eingegangen am 20. April 1982

Synthesis of 2,6-Di-*tert*-butyl-4-R-thiophenols, III¹⁾

Syntheses by Combined Newman-Kwart Reaction – Substituent Transformation

The preparation of 2,6-di-*tert*-butyl-4-R-thiophenols (R = SCH₃, NH₂) by the Newman-Kwart method, including a transformation of the *p*-substituent R, is described.

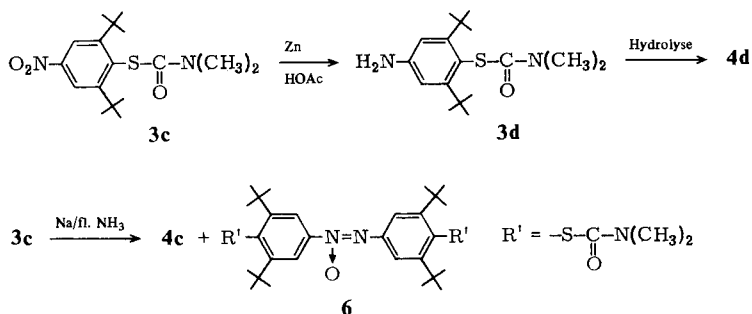
Thiophenole, insbesondere auch 2,6-di-*tert*-butylsubstituierte, lassen sich dann vorteilhaft nach der Methode von Newman-Kwart²⁾ (Formelschema: **1** → **2** → **3** → **4**) herstellen, wenn a) das entsprechende Phenol gut zugänglich und b) R kein stark elektronenschiebender Substituent ist. Ist letzteres der Fall, so wird zum einen die *O*-Acylierung des Phenols (**1** → **2**) erschwert bzw. durch *C*-Acylierung, z. B. in 4-Stellung umgangen^{3a)}, zum anderen die Isomerisierungstemperatur **2** → **3** so hoch, daß die thermische Zersetzung der Thiocarbamate **2** bzw. **3** der Isomerisierung den Rang abläuft. Steht jedoch eine geeignete Substituenten-Umwandlungsreaktion zur Verfügung, so lassen sich, wie hier am Beispiel der 4-Methylthio- (**4b**) und 4-Aminoverbindung (**4d**) gezeigt wird, auch Thiophenole des letzteren Typs nach dieser Methode darstellen.



	R		R
a	SO ₂ CH ₃	c	NO ₂
b	SCH ₃	d	NH ₂

Für **4b** wird das entsprechende Phenol **1b** zur 4-Methylsulfonylverbindung **1a** oxidiert und nach Überführung in **4a** mit Diisobutylaluminiumhydrid, allerdings unter teilweiser Demethylierung, wieder zur Methylthioverbindung reduziert⁴⁾. Zur Herstellung von **4d** (R = NH₂) geht

man, da die Acylierung von **1d** ausschließlich an der nicht sterisch behinderten Aminogruppe erfolgt, vom Nitrophenol **1c** aus, das sich gut zu **2c** acylieren und in **3c** umlagern läßt^{3a}. **3c** wiederum läßt sich mit Zink in Eisessig glatt zum 4-Amino-S-(aryl)thiocarbamat **3d** reduzieren; Spaltung von **3d** in Diethylenglycolmonomethylether mit Kaliumhydroxid⁵ führt in guter Ausbeute zu **4d**.



Hingegen bereitet wegen der Alkaliempfindlichkeit der Nitrogruppe die Spaltung von **3c** zum 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(nitro)thiophenol (**4c**) Schwierigkeiten; sie gelingt reproduzierbar nur mit genau dosiertem Natrium in fl. Ammoniak, aber auch hierbei wird in erheblichem Umfang die Nitrogruppe unter Bildung der Azoxyverbindung **6** angegriffen⁶.

Diese Versuche erfreuten sich teilweise der Unterstützung durch den *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: im Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt, unkorrigiert. – IR-Spektren: PE 221 (NaCl-Prisma). – ¹H-NMR-Spektren: Standard TMS, 60 MHz, EM 360. – Massenspektren: MS-9 (AEI-Manchester) bzw. Varian MAT 711. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen Institute, Universität Tübingen.

1) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methylthio)thiophenol (**4b**)

O-[2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]-*N,N*-(dimethyl)thiocarbamat (**2a**): Aus 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methylsulfonyl)phenol (**1a**)⁷ mit Natriumhydrid/*N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid in Dimethylformamid nach Lit.^{3a}). Umlösen des durch Eingießen in 2 *N* NaOH gefällten Rohprodukts aus Petrolether/Benzol (3 + 1) unter Zurücklassen des Unlöslichen (**1a**) liefert **2a** in 55 – 60proz. Ausb. Schmp. 118 °C (feine Nadelchen) bzw. 133 °C (derbe Kristalle, nach längerem Stehenlassen unter der Mutterlauge). – IR (KBr): 1530/1200 cm⁻¹ (N – C = S).

S-[2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methylsulfonyl)phenyl]-*N,N*-(dimethyl)thiocarbamat (**3a**): Aus 8 g **2a** durch 30 min. Siedenlassen (ca. 295 °C) unter einem schwachen Stickstoffstrom, Vakuumdestillation (0.1 Torr) und Kristallisation des Destillats aus Ethylacetat: 3.2 g (40%) farblose Kristalle, Schmp. 146 °C. – IR (KBr): 1667 cm⁻¹ (C = O).

$$\begin{array}{l}
 \text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2 \quad (371.5) \quad \text{Ber.} \quad \text{C} \ 58.20 \quad \text{H} \ 7.87 \quad \text{N} \ 3.77 \quad \text{S} \ 17.25 \\
 \text{Gef.} \quad \text{C} \ 58.50 \quad \text{H} \ 8.01 \quad \text{N} \ 3.84 \quad \text{S} \ 17.45
 \end{array}$$

2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methylsulfonyl)thiophenol (**4a**): Durch Spalten von **3a** (2.3 g, 7.5 mmol) mit 350 mg (15 mmol) Natrium in flüss. Ammoniak entsprechend Lit.^{3a}). Mehrmalige Kristallisa-

tion des Rohprodukts aus Methanol ergibt 0.9 g (48%) **4a** als farblose derbe Kristalle, Schmp. 167°C. – MS (70 eV): $m/e = 300$ (85%, M⁺), 285 (100%, M⁺ – 15). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 2.13$ (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.95 (3H, s), 8.4 (18H, s).

C₁₅H₂₄O₂S₂ (300.5) Ber. S 21.40 Gef. S 21.14

2,6-Di-tert-butyl-4-(methylthio)thiophenol (4b) und 2,6-Di-tert-butyl-4-(mercapto)thiophenol (5): In einem getrockneten Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr löst man unter Stickstoff (Magnetrührer!) 0.9 g (3 mmol) **4a** in 50 ml absol. Toluol, gibt unter Beachtung der nötigen Sicherheitsvorschriften mit einer hierzu geeigneten Spritze langsam 16.5 mmol Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. Lösung in Hexan⁸⁾) zu und kocht 48 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man vorsichtig einige ml Ethanol, dann Wasser zu, macht salzsauer, trennt und wäscht die organische Phase gründlich mit Wasser. Zur Entfernung von **5** schüttelt man mit 2 N NaOH (mit ausgekochtem Wasser frisch bereitet) aus und erhält aus der getrockneten (Natriumsulfat) organischen Phase durch Abziehen des Lösungsmittels 0.4 g (45%) rohes **4b**⁹⁾ als gelbliches, in der Kälte viskoses Öl, das auch nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (PSC-Fertigplatten Merck, Kieselgel, 2 mm; Benzol/Hexan 1 + 2) im Verlauf mehrerer Wochen in der Kälte nicht kristallisierte. – MS (70 eV): $m/e = 268$ (M⁺). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 2.6$ (2H, s), 6.4 (1H, s), 7.55 (3H, s), 8.4 (18H, s).

Ansäuern der wäßrig-alkalischen Phase liefert **5** als rasch erstarrendes Öl; nach Kristallisation aus wenig Ethanol farblose Kristalle (0.1 g, 15%), Schmp. 79°C. – IR (KBr): 2550 cm⁻¹ (ν_{SH}). – MS (70 eV): $m/e = 254$ (95%, M⁺), 239 (33%, M⁺ – 15). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 2.7$ (2H, s), 6.4/6.6 (je 1H, s), 8.45 (18H, s).

Bis[2,6-di-tert-butyl-4-(methylthio)phenyl]-disulfid: Aus ungereinigtem **4b** in wäßrig-ethanolischer, hydrogencarbonat-gepufferter Lösung mit ethanol. Iodlösung bis zum Bestehenbleiben der Iodfärbung. Aufnehmen mit Petrolether, Waschen mit Wasser und einer Spur Thiosulfat und Entfernen des Lösungsmittels lieferte ein gelbes viskoses Öl, das aus Ethylacetat nach Tagen im Kühlschrank kristallisierte; gelbe Kristalle, Schmp. 158°C (2mal aus Ethylacetat).

C₃₀H₄₆S₄ (534.9) Ber. S 23.94 Gef. S 23.82

2) 4-Amino-2,6-di(tert-butyl)thiophenol (4d)

S-(4-Amino-2,6-di-tert-butylphenyl)-N,N-(dimethyl)thiocarbamat (3d): Zu 2 g (6 mmol) S-(2,6-Di-tert-butyl-4-nitrophenyl)-N,N-(dimethyl)thiocarbamat (**3c**)^{3a)}, gelöst in 100 ml 80proz. Essigsäure, gibt man in der Siedehitze 15 g Zinkstaub portionsweise in rascher Folge zu. Sobald der Ansatz, der sich zwischenzeitlich kräftig orange gelb färbt, wieder nahezu farblos erscheint, gießt man in ca. 300 ml Wasser, neutralisiert die Essigsäure weitgehend mit Natriumcarbonat und schüttelt mit Benzol aus. Die Benzolphase hinterläßt nach Säurefreiwaschen mit Sodalösung im Rotationsverdampfer 1.8 g (ca. 85%) weitgehend reines **3d**. Aus wenig Benzol farblose, Kristallbenzol-haltige Nadeln, Schmp. 175°C. – IR (KBr): 3200–3400 (ν_{NH}), 1635 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 3.23$ (2H, s), 6.35 (2H, s, breit), 6.95 (6H, s), 8.6 (18H, s).

C₁₇H₂₈N₂OS (308.4) Ber. C 66.20 H 9.15 N 9.08 S 10.39

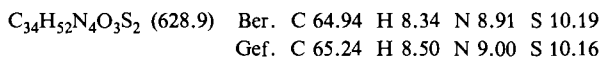
Gef. C 66.18 H 8.97 N 8.93 S 10.60

4-Amino-2,6-di(tert-butyl)thiophenol (4d): Zu der unter Stickstoff bereiteten Lösung von 1 g Kaliumhydroxid in 10 ml Diethylen glycolmonomethylether gibt man 0.15 g (0.5 mmol) **3d** und läßt 90 min in einem schwachen Stickstoffstrom unter Rückfluß kochen (Abzug!). Nach dem Erkalten gießt man in Wasser, neutralisiert mit verd. Salzsäure und schüttelt mit Benzol aus. Die mehrfach mit Wasser gewaschene Benzolphase hinterläßt im Rotationsverdampfer 0.15 g alsbald erstarrendes Öl; bei 60°C/0.1 Torr sublimiert hieraus 0.1 g (85%) farbloses **4d**. Aus Petrolether (30–50°C) farblose Kristalle, Schmp. 96°C. – IR (KBr): 3350/3450 cm⁻¹ (ν_{NH}), 2540 cm⁻¹

(ν_{SH})¹⁰. – MS (70 eV): $m/e = 237$ (95%, M^+). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 3.25$ (2H, s), 6.45 (2H, s, verbreitert), 6.9 (1H, s), 8.48 (18H, s).

2,6-Di-*tert*-butyl-4-(nitro)thiophenol (**4c**) und 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-4,4'-bis[(dimethylcarbamoyl)thio]azoxybenzol (**6**): In ca. 75 ml verflüssigtes Ammoniak, die man unter Feuchtigkeitsausschluß in einer geeigneten Vorlage knapp unter dem Siedepunkt hält bzw. eben sieden läßt, gibt man 5 g (15 mmol) fein zerriebenes **3c**^{3a} und dann unter dauerndem Umrühren 0.9 g Natrium in kleinen Stückchen. Die Lösung nimmt alsbald eine tiefviolettrote Färbung an. Wenn die letzten Natriumstückchen in Lösung gegangen sind, läßt man nach Zugabe von 20 ml Petrolether absieden. Man fügt nun weitere 50 ml Petrolether (50–70 °C), die einige ml Ethanol enthalten, zu und dann Wasser, schüttelt im Scheidetrichter vorsichtig durch und filtriert die von der (klaren) wäßrigen Phase getrennte Petroletherphase vom orange-braunen Ungelösten ab. Der ölige bis harzige Rückstand der im Rotationsverdampfer eingeeengten Petroletherphase wird in Benzol durch eine Kieselgelsäule (ca. 2 × 30 cm) gegeben; das gelbe Eluat liefert ca. 0.7 g rohes **4c** im Gemisch mit etwas Disulfid. Sublimation (60 °C Badtemp., 0.1 Torr) liefert im Mittel 0.5 g (12%) reines farbloses **4c**; aus Petrolether (30–50 °C) farblose Kristalle, Schmp. 91 °C. – MS (70 eV): $m/e = 267$ (80%, M^+), 252 (100%, $M^+ - 15$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.78$ (2H, s), 5.62 (1H, s), 8.37 (18H, s).

Die Azoxyverbindung **6** bildet mit wechselnden Mengen unverändertem **3c** die in Petrolether unlöslichen Anteile (ca. 2 g, weitere Mengen finden sich in der Säule nach der Elution von **4c**). Reines **6** erhält man durch präp. DC (Kieselgel; Benzol/Ethylacetat) und Kristallisation aus Dimethylformamid, Eisessig oder Ethylacetat als orangegelbe Plättchen (oder Nadelchen, aus Eisessig) vom Schmp. 235–237 °C. – IR (KBr): 1668 cm⁻¹ (C=O), 1460 cm⁻¹ ($\nu_{\text{N=N}}$ Azoxy). – MS (70 eV): $m/e = 628$ (2%, M^+), 612 (4%, $M^+ - 16$), 571 (95%, $M^+ - 57$), 555 (60%, $M^+ - 16 - 57$), 72 (100%, (CH₃)₂NCO⁺). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.65/1.8$ (je 2H, s), 6.95 (12H, s), 8.45 (36H, s).



Von Zink/Eisessig (analog **3c** → **3d**) wird **6** ebenfalls zu **3d** reduziert.

¹) Als I. und II. Mitteilung gelten Lit. ^{3b}) und ^{3a}).

²) M. S. Newman und H. A. Karnes, J. Org. Chem. **31**, 3980 (1966); H. Kwart und E. R. Evans, J. Org. Chem. **31**, 410 (1966).

³) ^{3a}) W. Rundel und H. Köhler, Chem. Ber. **105**, 1087 (1972). – ^{3b}) W. Rundel, Chem. Ber. **101**, 2956 (1968).

⁴) J. N. Gardner, S. Kaiser, K. Krubiner und H. Lucas, Can. J. Chem. **51**, 1419 (1973).

⁵) Unter diesen Bedingungen lassen sich auch viele andere *N,N*-Dimethyl-*S*-(2,6-di-*tert*-butyl-4-*R*-phenyl)thiocarbamate zu den entsprechenden Thiophenolen spalten (Dissertation K. Besse-*rer*, Univ. Tübingen 1981).

⁶) Mit mehr Natrium werden schließlich auch an **6** die Carbamatreste abgespalten, doch wird dann die Isolierung von **4c** erschwert.

⁷) E. Müller, H. B. Stegmann und K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. **645**, 79 (1961); T. Fujisawa, K. Hato und T. Kojima, Synthesis **1973**, 38.

⁸) DIBAH-Schering®, von wo auch eine geeignete Spritze erhältlich ist.

⁹) Nach GC-MS (Varian MAT 111, 2-m-Säule mit 10% OV 17 auf Chromosorb W) besteht das rohe Reduktionsprodukt aus **4b** und **5** im Verhältnis 3:2 neben nur geringen Mengen anderer Produkte.

¹⁰) **4d** ist eines der wenigen 2,6-di-*tert*-butylierten Thiophenole, deren IR-Spektrum eine S–H-Schwingung nennenswerter Intensität aufweist.