

THIOLIERUNG VON ALDEHYD- UND KETON-LITHIUMENOLATEN

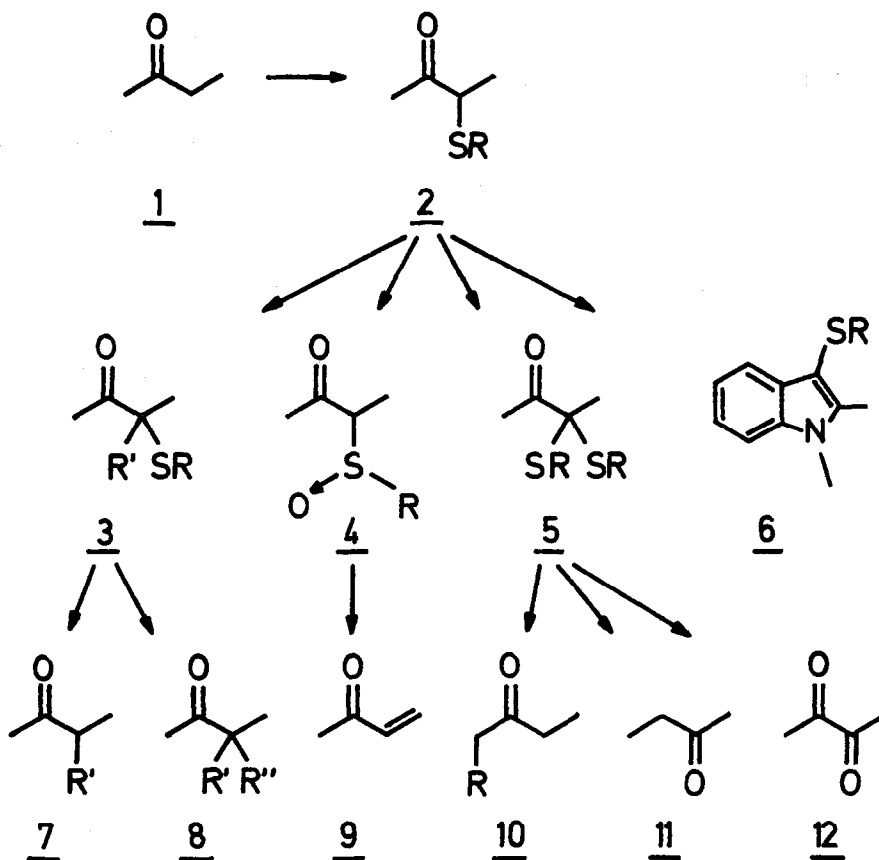
Dieter Seebach * und Manfred Teschner

Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 Chemie

Justus Liebig-Universität, D 63 Giessen, W.-Germany

(Received in Germany 27 October 1973; received in UK for publication 12 November 1973)

In α -Stellung thiolierte Carbonylverbindungen 2 gewinnen in der organischen Synthese immer mehr an Bedeutung: a) durch die acidifizierende Wirkung und die unter milden Bedingungen mögliche, reduktive Abspaltung¹⁻⁴⁾ der RS-Gruppe sind regiospezifische Mono- und Dialkylierungen zu 7 bzw. 8 über 3 erreichbar³⁾; b) Oxidation von 2 zum Sulfoxid 4 und



thermische Eliminierung führt zu α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen 9⁵⁾; c) Dithio-derivate 5 wurden zur regiospezifischen Blockierung einer α -Position 6⁶⁾ (\rightarrow 10), zur Verschiebung einer Carbonylfunktion um ein C-Atom 7 a) (\rightarrow 11) und zur Herstellung von 1.2-Diketonen 12 ausgenutzt 7 b); d) schließlich sind Verbindungen vom Typ 2 Ausgangsprodukte für eine neue Indolsynthese (\rightarrow 6)⁸⁾.

Umso erstaunlicher ist es, daß die Entwicklung von Darstellungsmethoden 9) für Verbindungen 2 bisher nicht mit dem Bedarf schrittgehalten hat. Auf den ersten Blick am einfachsten erscheint von den bisher begangenen Wegen die direkte Umsetzung eines Ketons 1 mit einem Sulfenylchlorid 9 f); um annehmbare Ausbeuten zu erzielen, muß hierbei jedoch häufig die wertvollere Carbonylkomponente im Überschuß eingesetzt werden.

Wir beschreiben hier die Ergebnisse erster Versuche zur Thiolierung von Li-Enolaten mit Diphenyldisulfid und Methyl- bzw. Phenylsulfenylchlorid. Enolate sind heute nach einer Reihe von Methoden - bei unsymmetrischen Ketonen auch regiospezifisch - zugänglich 10), Diphenyldisulfid ist kommerziell erhältlich, die Sulfenylchloride sind aus Mercaptanen oder Disulfiden in einfacher Reaktion darstellbar 11).

Wir testeten vier verschiedene Methoden der Umsetzung:

- A) Lithiumenolat aus Silylenoläther und Methylolithium, anschließende Reaktion mit dem Sulfenylchlorid
- B) Ketonenolat aus Keton und Lithiumdiisopropylamid, Thiolierung des gebildeten Enolats mit Diphenyldisulfid
- C) wie B, Umsetzung des Enolats mit dem Sulfenylchlorid
- D) wie B, Erzeugung des Enolats mit Lithium-cyclohexyl-isopropylamid.

Bei der Thiolierung mit dem Disulfid wurde die Enolatlösung bei Raumtemperatur zum dreifachen Überschuß des Reagenz gegeben (Reaktionszeit 30 Min.), bei Verwendung von Sulfenylchlorid wurde dieses bei -100°C vorgelegt (Reaktionszeit 1 Stunde, Menge: 1 Äquivalent in Abwesenheit von Amin, sonst 2 Äquivalente). In allen Fällen diente THF als Lösungsmittel. Wie aus der Tabelle ersichtlich, kann man so in guten Ausbeuten α -Methylthio- und α -Phenylthio-aldehyde und -ketone herstellen. Die angegebenen Ausbeuten gelten für destillierte, durch chromatographische Filtration (Silicagel) von überschüssigem Disulfid getrennte oder

umkristallisierte Produkte, die sich zum Teil beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur allmählich zersetzen. Die IR- und NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den angegebenen Strukturen überein, neue Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen, die physikalischen Eigenschaften der bereits bekannten Derivate 2 entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.

Tabelle

Li-Enolat von Keton <u>1</u>	Methode	Ausbeute (%) an <u>2</u>	
		α -SCH ₃ -Derivat	α -SC ₆ H ₅ -Derivat
Cyclopentanon	A	45	77
	B	- a)	60
	C	25	65
Cyclohexanon	A	55	95
	B	- a)	65
	C	35	83
Cycloheptanon	A	77	80
	C	28	79
Cyclooctanon	A	90	95
Cyclododecanon	D	68	86
n-Hexanal	A	71	58
n-Heptanal	A	67	65

a) keine Reaktion mit CH₃SSCH₃

Literatur:

- 1) mit NiB₂: W.E. Truce, F.E. Roberts, *J.Org.Chem.* 28, 961 (1963);
W.E. Truce, F.M. Perry, *J.Org.Chem.* 30, 1316 (1965);
E.L. Eliel, A.A. Hartmann, *J.Org.Chem.* 37, 505 (1972).
- 2) mit Raney-Ni: M.S. Newman, H.M. Walborsky, *J.Amer.Chem.Soc.* 72, 4296 (1950).
- 3) mit Li/HNR₂: R.M. Coates, *Angew.Chem.* 85, 630 (1973).
- 4) mit RSH: M. Oki, W. Funakoshi, A. Nakamura, *Bull.Chem.Soc. Japan* 44, 828 (1971);
s.a. D. Seebach, M. Braun, N. du Preez, *Tetrahedron Letters* 1973, 3509.
- 5) B.M. Trost, Th.N. Salzmann, *J.Amer.Chem.Soc.*, im Druck; vergl. auch H.J. Reich,
I.L. Reich, J.M. Renga, *J.Amer.Chem.Soc.* 95, 5813 (1973); K.B. Sharpless, R.F.
Lauer, A.Y. Teranishi, *J.Amer.Chem.Soc.* 95, 6137 (1973).

- 6) z. B. a) R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, *J. Chem. Soc.* 1957, 1131;
b) C. Djerassi, J. Osiecki, E. J. Eisenbraun, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 4433 (1961);
c) G. Stork, P. Rosen, N. Goldmann, R. V. Coombs, J. Tsuji, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 275 (1963);
d) J. M. Midgley, B. J. Millard, W. B. Whally, C. J. Smith, *J. Chem. Soc.* 1971, C, 19.
- 7) a) J. A. Marshall, H. Roebke, *J. Org. Chem.* 34, 4188 (1969);
b) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *J. Org. Chem.* 36, 1137 (1971).
- 8) P. G. Gassman et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 588, 590, 591, 6508 (1973).
- 9) aus Disulfid und 1,3-Dicarbonylverbindungen (a), aus α -Halogencarbonylderivat und Thiolat-Anionen (b), aus Thiotosylaten (c) oder Sulfenamiden (d) und Ketonen oder deren Enaminderivaten (e), aus Sulfenylchloriden und Ketonen (f) oder deren Trimethylsilylenoläthern (g):
a) T. Fujisawa, K. Hata, T. Kojima, *Chem. Lett.* 1973, 287;
b) z. B. V. Prelog et al., *Helv. Chim. Acta* 27, 1209 (1944);
c) J. C. A. Chivers, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* 1928, 697; s. a. 7 b).
d) T. Mukaiyama et al., *Tetrahedron Letters* 1970, 5115; *Bull. Chem. Soc. Japan* 44, 3077 (1971); *Bull. Chem. Soc. Japan* 45, 866 (1972); *Chem. Lett.* 1972, 237;
e) M. Furukawa, Y. Kojima, S. Tsuiji, S. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 2738 (1972).
f) H. Brintzinger, M. Langheck, *Chem. Ber.* 86, 557 (1953); J. A. Barltrop, K. J. Morgan, *J. Chem. Soc.* 1960, 4486; P. Held, M. Gross, A. Jumar, *Z. Chem.* 10, 187 (1970);
g) S. Murai, Y. Kuroki, K. Hasegawa, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 946.
- 10) a) M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.* 102, 1944 (1969), und dort zitierte Literatur.
b) H. O. House et al., *J. Org. Chem.* 34, 2324 (1969); *J. Org. Chem.* 36, 2361 (1971);
c) D. Seebach, V. Ehrig, *Angew. Chem.* 84, 107 (1972).
- 11) a) H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch, K. E. Kling, *Chem. Ber.* 83, 87 (1950);
b) H. Lecher, F. Holschneider, *Chem. Ber.* 57, 755 (1924).