

Einfache Synthesen und chemisches Verhalten neuer heterocyclischer Ringsysteme

Von Prof. Dr. F. ASINGER und Dr. M. THIEL

Institut für organische Chemie der T. H. Dresden
und pharmazeutisches Versuchslaboratorium der Leuna-Werke

Nach einem Plenarvortrag von F. Asinger auf der GDCh-Vortragstagung
am 4. Juni 1958 in Frankfurt/M.

Bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf aliphatische oder arylaliphatische Ketone entstehen in guten Ausbeuten Thiazoline- $\Delta 3$, eine bisher unbekannte Körperklasse. Die Untersuchung des Reaktionsmechanismus führte zu weiteren einfachen Synthesen von Thiazolinen- $\Delta 3$ und darüber hinaus zur Entdeckung der Dihydro-metathiazine- $\Delta 3$, der Imidazoline- $\Delta 3$ und aliphatischer 1.2.4-Trithiolane sowie zur Strukturaufklärung der Duplo-dithioketone. Schließlich wurden einfache Synthesen für 2.3.4.5-Tetrahydro-pyrimidine gefunden. Die chemische Charakterisierung der neuen Verbindungen erschloß zahlreiche synthetische Möglichkeiten.

1. Thiazoline- $\Delta 3$

Von den drei theoretisch möglichen Thiazolinen sind nur Thiazoline- $\Delta 2$ eingehender bearbeitet worden. Sie sind vor allem durch die elegante Synthese von R. Kuhn und F. Drawert¹⁾ durch Einwirkung von Cysteamin auf Nitrile der verschiedensten Art leicht zugänglich geworden. Thiazoline- $\Delta 3$ waren bisher unbekannt, während von Thiazolinen- $\Delta 4$ nur solche hergestellt wurden, bei denen die Doppelbindung zugleich einem Benzolring angehört²⁾.

Im Laufe der letzten Jahre gelang es uns, einfache und ergiebige Synthesen für Thiazoline- $\Delta 3$ auszuarbeiten, wodurch viele Vertreter dieser bisher unbekannten Klasse heterocyclischer Verbindungen leicht zugänglich geworden sind.

Vor wenigen Jahren erwogen G. Hesse und H. W. Gampp³⁾ erstmals die Möglichkeit des Vorliegens eines Thiazolin- $\Delta 3$ -Ringes in dem aus afrikanischem Pfeilgift isolierten Ucharin auf Grund der Tatsache, daß dieses bei der hydrolytischen Spaltung in Mercaptoacetaldehyd, Ammoniak und ein Keton noch unbekannter Struktur (Ucharidin) zerfiel.

Die einfachste Synthese besteht in der gemeinsamen Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf bestimmte aliphatische und alicyclische Ketone, die bereits bei Normaltemperatur und ohne Druck abläuft.

Ein anderer Weg wurde in der gemeinsamen Umsetzung von α -Mercapto-ketonen mit aliphatischen Ketonen oder aliphatischen und aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak gefunden. Schließlich gelang es uns, durch gemeinsame Einwirkung von gasförmigem Ammoniak und H_2S auf ein Gemisch aus α, α' -Diketo-disulfiden und aliphatischen Ketonen bzw. aliphatischen und aromatischen Aldehyden Thiazoline- $\Delta 3$ mit oft ausgezeichneten Ausbeuten zu erhalten.

1. Synthese von Thiazolinen- $\Delta 3$ aus S, NH_3 und Ketonen

Bei der gemeinsamen Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf aliphatische Ketone wie Aceton⁴⁾, Methyläthylketon⁵⁾, Diäthylketon⁶⁾, Di-n-propylketon⁷⁾ usw., aber auch auf cyclische Ketone wie Cyclopentanon⁸⁾, Cyclohexanon⁹⁾, Cycloheptanon⁸⁾ usw. bilden sich mit meist ausgezeichneten Ausbeuten Thiazoline- $\Delta 3$. Die Reaktion geht bei bestimmten Ketonen (z. B. Methyläthylketon, Diäthylketon und Cyclohexanon) bei Raumtemperatur, aber auch noch unterhalb 0 °C und ohne Anwendung von Druck vor sich. Bei höhermolekularen oder verzweigten Ketonen (z. B. Dipropylketon, Methyl-isopropylketon¹⁰⁾ usw.) tritt Reaktion nur dann ein, wenn man sie in Gegenwart von siedendem Benzol vornimmt und ständig das Reaktionswasser auskrist. Führt auch dies noch nicht zum Erfolg (z. B. beim Di-n-hexylketon⁷⁾), so versetzt man das umzusetzende Keton mit etwa der gleichen Vol.-Menge Pyridin.

Zur näheren Erläuterung der Vorgänge sei die Einwirkung von gasförmigem Ammoniak und elementarem Schwefel auf Diäthylketon herangezogen⁶⁾.

Leitet man in eine Aufschlammung von Schwefel in Diäthylketon gasförmiges Ammoniak ein, so kommt es auch noch unterhalb 0 °C zu einer Reaktion, die im allgem. erst nach einer Inkubationszeit von etwa 5–10 min richtig einsetzt. Sie geht unter Wärmeentwicklung, Braunfärbung, Wasserbildung und allmählichem Auflösen des Schwefels vor sich. Die Aufarbeitung des mit Wasser gewaschenen Reaktionsproduktes durch Destillation ergibt ein basisches Öl vom Kp_{12} 96 °C, das ein bei 92 °C schmelzendes Pikrat und ein bei 121–122 °C schmelzendes Styphnat liefert. Die Verbindung enthält keinen aktiven Wasserstoff und läßt sich

⁴⁾ M. Thiel u. F. Asinger, Liebigs Ann. Chem. 610, 17 [1957].

⁵⁾ F. Asinger, M. Thiel u. I. Kalzendorf, ebenda 610, 25 [1957].

⁶⁾ F. Asinger, M. Thiel u. E. Pallas, ebenda 602, 37 [1957].

⁷⁾ F. Asinger, M. Thiel u. G. Reckling, unveröffentl.

⁸⁾ F. Asinger, M. Thiel, K.-H. Gröbe u. H. Grundmann, unveröffentl.

⁹⁾ F. Asinger, M. Thiel u. H. Kaltwasser, Liebigs Ann. Chem. 606, 67 [1957].

¹⁰⁾ M. Thiel, F. Asinger u. G. Reckling, ebenda 611, 131 [1958].

¹⁾ R. Kuhn u. F. Drawert, Liebigs Ann. Chem. 590, 55 [1954].

²⁾ Vgl. R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds, Vlg. John Wiley & Sons, New York, 1957, Band V, S. 677.

³⁾ G. Hesse u. H. W. Gampp, Chem. Ber. 85, 933 [1952].

nicht acylieren, aber auch nicht quaternieren. Bei der sauren Hydrolyse entstehen mit guten Ausbeuten Diäthylketon, α -Mercapto-diäthylketon und Ammoniak, Bruchstücke, die auf einen Thiazolin- Δ 3-Ring hinweisen. Entscheidend für den Strukturbe-
weis der obigen Verbindung muß aber angesehen werden, daß die Hydrolyse rückläufig gestaltet werden kann: Leitet man in ein Gemisch aus α -Mercapto-diäthylketon und Diäthylketon gasförmiges Ammoniak ein⁶⁾, so kommt es in exothermer Reaktion unter Abscheidung von Wasser mit sehr guten Ausbeuten zur Bildung einer Verbindung, die in allen Eigenschaften mit der aus Diäthylketon, elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak entstehenden übereinstimmt. Die Verbindung ist demnach 2.2.4-Triäthyl-5-methylthiazolin- Δ 3, und ihre Hydrolyse bzw. Rückbildung aus den Spaltprodukten läßt sich folgendermaßen formulieren:

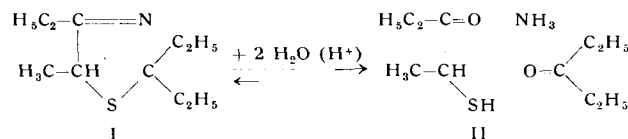
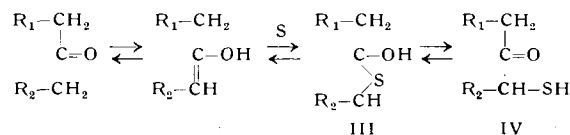


Tabelle 1 zeigt Thiazoline- Δ 3, die durch Einwirkung von Ammoniak und Schwefel auf Ketone entstehen.

Die Umsetzung des α -Mercapto-diäthylketons mit Diäthylketon und gasförmigem Ammoniak kann verallgemeinert werden. Alle bisher geprüften zahlreichen α -Mercapto-ketone und α -Mercapto-aldehyde lassen sich mit

a) Die Sulfhydrylierungsreaktion

Vermutlich bildet sich zuerst durch Einwirkung von Ammoniak auf den elementaren Schwefel eine kleine Menge maximal geschwefelten Ammoniumpolysulfids, wodurch der an sich reaktionsträge Schwefel aktiviert wird. Die wenigstens in kleinen Anteilen vorliegende Enol-Form des Ketons reagiert dann unter Bildung einer Hydroxyepithio-Verbindung (III), die sich in IV umlagert.



Ein Gleichgewicht zwischen III und IV konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden. Eigene Untersuchungen sowie Befunde von R. Haberl und F. Grass¹⁴⁾ beim 1-Mercapto-butanon-(2) ließen mit Hilfe der IR- und UV-Spektroskopie das Vorhandensein von III nicht deutlich erkennen.

Zur Stützung der Annahme über das Reaktionsgeschehen bei der Sulfhydrylierungsstufe sollen jedoch folgende Beobachtungen dienen:

Bei der Reaktion ist immer eine bestimmte Inkubationszeit zu überwinden, während der die Bildung des Ammoniumpolysulfides vor sich geht. Jedenfalls kommt die Reaktion erheblich schneller in Gang, wenn man Ammoniumpolysulfid von vornherein zusetzt.

| Keton | Thiazolin- Δ 3 | Ausb. % | Kp/Torr | Fp °C | Pikrat Fp °C |
|----------------------------------|---|---------|----------------------|-------|--------------|
| Aceton | 2.2.4-Trimethyl- ⁴⁾ | 7,5 | 66–67/25 | –22 | 128 |
| Butanon | 2.4.5-Trimethyl-2-äthyl- ⁵⁾ | 85 | 74–75/13 | — | 123 |
| Diäthylketon | 2.2.4-Triäthyl-5-methyl- ⁶⁾ | 85 | 96/12 | — | 92 |
| Di-n-propylketon | 2.2.4-Tri-n-propyl-5-äthyl- ⁷⁾ | 90 | 99–100/1 | — | — |
| Methyl-isopropylketon | 2.4.5.5-Tetramethyl-2-isopropyl- ¹⁰⁾ | 42 | 74–76/5 | — | 140,5 |
| | 2.4-Di-isopropyl-2-methyl- ¹⁰⁾ | 20 | 74–76/5 | — | 125 |
| Cyclohexanon | 2.2-Pentamethylen-4.5-tetramethylen- ⁹⁾ | 80 | 162/15 | 82 | 134–135 |
| Cycloheptanon | 2.2-Hexamethylen-4.5-pentamethylen- ⁸⁾ | 68 | 134/0,5 | — | 148 |
| 4-Acetylvaleriansäure-äthylester | 2.4-Dimethyl-2-(ω -carbäthoxy-n-butyl)-5-(ω -carbäthoxy-n-propyl)- ¹¹⁾ | 75 | 140/10 ^{–4} | — | — |
| Di-n-hexylketon | 2.2.4-Tri-n-hexyl-5-n-pentyl- ⁷⁾ | 90 | 188–190/1 | — | — |
| Phenylacetone | 2.4-Dimethyl-2-benzyl-5-phenyl- ¹²⁾ | 90 | Zers. | — | 125 |

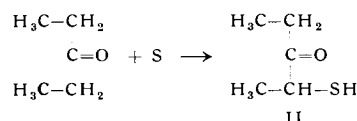
Tabelle 1. Thiazoline- Δ 3 aus Ketonen, Schwefel und Ammoniak

vielen aliphatischen Ketonen und aliphatischen sowie aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak zu Thiazolinen- Δ 3 umsetzen¹³⁾.

Diese Art der Synthese stellt die zweite von uns bisher aufgefundene Herstellungsmöglichkeit für Thiazoline- Δ 3 dar (s. unten).

2. Mechanismus der Thiazolin- Δ 3-Bildung

Die Möglichkeit der Herstellung von Thiazolinen- Δ 3 aus α -Mercapto-ketonen und Ketonen in Gegenwart von Ammoniak (Umkehrung der Hydrolysereaktion) berechtigt zu der Annahme, den Verlauf der Thiazolin- Δ 3-Bildung bei der gemeinsamen Einwirkung von Ammoniak und Schwefel auf Ketone zunächst formal in zwei Teilreaktionen zu zerlegen, und zwar in die Sulfhydrylierungsreaktion, bei der in unserem Beispiel Diäthylketon durch Einwirkung des Schwefels in α -Mercapto-diäthylketon



überführt wird, und in die Kondensations- oder Ringbildungsreaktion, bei der sich das α -Mercapto-keton mit Keton und Ammoniak zum Thiazolin- Δ 3 umsetzt.

¹¹⁾ F. Asinger, M. Thiel, H. Sedlak, O. Hampel u. R. Sowada, ebenda, im Druck.

¹²⁾ M. Thiel, F. Asinger u. M. Fedtke, ebenda, im Druck.

¹³⁾ F. Asinger, M. Thiel u. G. Esser, ebenda 670, 33 [1957].

Schwermetallsalze, wie Bleinitrat und Kupfer(II)-sulfat, unterbinden die Reaktion vollkommen, indem primär entstehender H_2S sofort durch Kupfer- oder Bleisulfid-Bildung abgefangen wird.

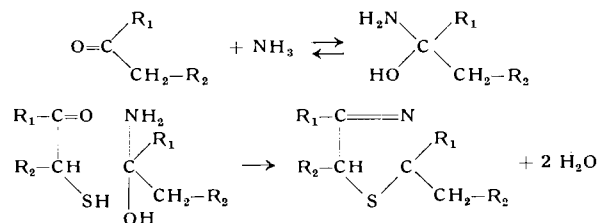
Wenn es bisher auch nicht gelang, intermediär entstehendes α -Mercapto-keton (IV) im Laufe der Thiazolin- Δ 3-Bildung direkt nachzuweisen, so gelang es jedoch, die Umkehrung der Sulfhydrylierungsreaktion, nämlich die „Entschwefelung“ des Mercapto-ketons unter Rückbildung des Ketons, zu verwirklichen. Bei der Behandlung z. B. von α -Mercapto-diäthylketon mit prim. Aminen wird bei 50 °C bis 60 °C elementarer Schwefel abgespalten, und es entsteht Diäthylketon⁶⁾. Bei Verwendung von sek. und tert. Aminen tritt dieser Effekt zugunsten andersartiger Reaktionen, deren Mechanismus noch nicht genau bekannt ist, in den Hintergrund. Ammoniak nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als es sehr häufig mit α -Mercapto-ketonen allein unter Bildung von Mercaptoalkyl-thiazolinen- Δ 3 (Selbstkondensationsprodukten, vgl. Abschn. 1, 2b) reagiert, während bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ketonen oder Aldehyden die bereits oben erwähnte Bildung einfacher alkylsubstituierter Thiazoline- Δ 3 eintritt. Ammoniak wirkt also bei der Thiazolin- Δ 3-Bildung aus Keton und Schwefel nicht nur als Katalysator der Sulfhydrylierung, sondern tritt außerdem als Reaktionspartner bei der Ringbildungsstufe auf, bei der in geringen Mengen gebildetes α -Mercapto-keton sogleich mit unverändertem Keton und Ammoniak zum Thiazolin- Δ 3 weiterreagiert. Daß

¹⁴⁾ R. Haberl u. F. Grass, Mh. Chem. 86, 599 [1955].

$$\begin{array}{ccc} \text{H}_5\text{C}_6\text{-CH-SH} & \xrightleftharpoons{\text{NH}_3} & \text{H}_5\text{C}_6\text{-CH}_2 \\ \text{H}_3\text{C-CO} & & | \\ & & \text{H}_3\text{C-C=O} + \text{S} \end{array}$$

Augenblick seiner Entstehung durch Kondensation mit dem in großem Überschuß vorhandenen Keton und Ammoniak sofort dem Gleichgewicht entzogen wird.

Den Verlauf der Ringbildungsreaktion kann man sich so vorstellen, daß das bei der Sulphydrylierungsreaktion entstehende α -Mercapto-*keton* mit dem Additionsprodukt von Ammoniak an das *Keton* — einer geminal substituierten Hydroxy-amino-Verbindung — unter Wasserabspaltung zum Thiazolin- $\Delta 3$ umgesetzt wird:



| Thiazolin- Δ 3 | Reaktionskomponenten | | Ausb. % | °C Kp/Torr | Pikrat Fp °C |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------|------------------|--------------|
| | α -Mercapto-keton | Aldehyd | | | |
| 4-Methyl- | Mercaptoacetone | Formaldehyd | 62 | 66–68/20 | 141–142 |
| 2-Äthyl-4-methyl- | Mercaptoacetone | Propionaldehyd | 76 | 57–59/4 | 114–115 |
| 2-Äthyl-4,5-dimethyl- | 2-Mercapto-butanon-(3) | Propionaldehyd | 80 | 63–64/5 | 114 |
| 4-Äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Formaldehyd | 90 | 70–72/12 | 110–111 |
| 2,5-Dimethyl-4-äthyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Acetaldehyd | 88 | 68–70/11 | 108–109 |
| 2,4-Diäthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Propionaldehyd | 77 | 87–89/14 | 112–113 |
| 2-Isopropyl-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Isobutyraldehyd | 79 | 87–90/10 | 117–118 |
| 2-tert.-Butyl-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Trimethylacetaldehyd | 76 | 67–68/2,5 | — |
| 2-Cyclohexyl-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Hexahydrobenzaldehyd | 92 | 100–102/1,5 | 113 |
| 2-(Pentahydroxyamyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Glucose | 25 | Fp 161–162 | — |
| 2-(β -Hydroxy-n-propyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Acetaldehyd | 31 | 100–102/1 | — |
| 2-Phenyl-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Benzaldehyd | 71 | 120–123/2 | 108–109 |
| 2-(o-Hydroxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Salicylaldehyd | 72 | Fp 107–108 | — |
| 2-(p-Chlorphenyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | 4-Chlorbenzaldehyd | 73 | 153–155/3 | 123–124 |
| 2-(p-Hydroxy-m-methoxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Vanillin | 65 | Fp 110–111 | — |
| 2-(p-Carboxymethoxy-m-methoxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl- (Ammoniumsalz) | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Vanillin-O-essigsäure | 48,5 | Zers.-P. 158–160 | — |
| 2-Furyl(2)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Furfural | 77 | 125–127/3 | 98–99 |
| 2-(1'-Methyl-2'-carbäthoxyäthyl)-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | β -Formylbuttersäureäthylester | 74 | 121–123/1 | — |
| 2-Äthoxy-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Äthoxyacetaldehyd | 70 | 114–116/10 | — |
| 4,5,5-Trimethyl- | 2-Methyl-2-mercapto-butanon-(3) | Formaldehyd | 54 | 48–49/5 | 176–177 |
| 2-Äthyl-4,5,5-Trimethyl- | 2-Methyl-2-mercapto-butanon-(3) | Propionaldehyd | 76 | 62–63/6 | 154–155 |
| 2-Äthyl-4-phenyl- | ω -Mercaptoacetophenon | Propionaldehyd | 56 | Fp 48–49 | 125 |
| 2,4-Dimethyl-5-phenyl- | Methylmercaptobenzylketon | Acetaldehyd | 58 | 114/2 | 157 |
| 2,5-Diphenyl-4-methyl- | Methylmercaptobenzylketon | Benzaldehyd | 52 | Fp 86 | 156 |
| 4-Methyl-5-(ω -acetoxy-äthyl)- | 3-Mercapto-5-acetoxy-pentanon-(2) | Formaldehyd | 58 | 114–116/1 | 117–118 |
| 2-Methyl-4-cyclohexyl- | ω -Mercaptoacetyl-cyclohexan | Acetaldehyd | 69 | 103–104/1 | 95 |
| 4-Carboxy-(Ammoniumsalz) | Mercapto-brenztraubensäure | Formaldehyd | 56 | Fp 156 | — |
| 2-Methyl-4-carboxy-(Ammoniumsalz) .. | Mercapto-brenztraubensäure | Acetaldehyd | 47 | Fp 142 | — |
| 2-Äthyl-4,5-trimethylen- | α -Mercapto-cyclopentanon | Propionaldehyd | 50 | 70–72/1 | — |
| 2-Äthyl-4,5-tetramethylen- | α -Mercapto-cyclohexanon | Propionaldehyd | 46 | 88/2 | — |
| 2-Äthyl-4,5-pentamethylen- | α -Mercapto-cycloheptanon | Propionaldehyd | 43 | 95–96/1 | 100–101 |
| 4,4'-Diäthyl-5,5'-dimethyl-di-thiazolin- Δ 3-2-yl | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Glyoxalbisulfit | 23 | 145–148/2 | — |
| 1,3-Bis-(4-äthyl-5-methyl-thiazolin- Δ 3-2-yl)-propan | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Glutar-di-aldehyd | 48 | 175–178/2 | — |
| 1,4-Bis-(4-äthyl-5-methyl-thiazolin- Δ 3-2-yl)-butan | 2-Mercapto-pentanon-(3) | Adipin-di-aldehyd | 52 | 191/2 | — |

669

| Thiazolin-Δ3 | Reaktionskomponenten | | Ausb. % | Kp/Torr | Pikrat Fp |
|---|--------------------------------|-----------------------------|---------|-------------|-----------|
| | α-Mercapto-keton | Keton | | | |
| 2.2.4-Trimethyl- | Mercaptoaceton | Aceton | 73 | 66–67/25 | 128 |
| 2.4.5-Trimethyl-2-äthyl- | 2-Mercaptobutanon-(3) | Butanon | 80 | 63–64/5 | 123 |
| 2.4-Diäthyl-2-methyl- | 1-Mercaptobutanon-(2) | Butanon | 56 | 80/16 | 104–105 |
| 2.2.4-Triäthyl-5-methyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Diäthylketon | 72 | 96/12 | 92 |
| 2.5-Dimethyl-2-Isopropyl-4-äthyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Methylisopropylketon | 60 | 83–85/6 | 117–118 |
| 2.5-Dimethyl-2-tert.-butyl-4-äthyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Pinakolin | 13 | 70–72/3 | 121–123 |
| 2.2-Pentamethylen-4-äthyl-5-methyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Cyclohexanon | 83 | 94–97/3 | 118–119 |
| 2-(β-Hydroxy-β-methyl-n-propyl)-2.5-dimethyl-4-äthyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Diacetonalkohol | 61 | 97–100/1,7 | — |
| 2-(α-Hydroxy-n-propyl)-2.4-diäthyl-5-methyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Propionoin | 62 | 98–100/2 | — |
| 2.5-Dimethyl-2-(carbäthoxy-methyl)-4-äthyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | Acetessigester | 78 | 107–108/2,5 | — |
| 2.5-Dimethyl-2-(ω-carbäthoxy-n-butyl)-4-äthyl- | 2-Mercaptopentanon-(3) | 6-Oxoönanthsäure-äthylester | 58 | 134–136/1,5 | — |
| 2.4.5.5-Tetramethyl-2-isopropyl- | 2-Methyl-2-mercaptobutanon-(3) | Methylisopropylketon | 80 | 74–76/5 | 140–141 |
| 2-Methyl-2.4-diisopropyl- | 1-Mercapto-3-methylbutanon-(2) | Methylisopropylketon | 72 | 74–76/5 | 125–126 |
| 2.2.4-Tri-n-propyl-5-äthyl- | 3-Mercaptoheptanon-(4) | Di-n-propylketon | 65 | 99–100/1 | — |
| 2.2-Diäthyl-4-phenyl- | ω-Mercaptoacetophenon | Diäthylketon | 55 | 117–119/0,5 | — |
| 2.4-Dimethyl-2-benzyl-5-phenyl- | Methylmercapto-benzylketon | Phenylacetone | 70 | (Zers.) | 125 |
| 2-Methyl-2.4-dibenzyl- | Mercaptomethyl-benzylketon | Phenylacetone | 68 | 155–158/2 | 125 |
| 2-Methyl-2.4-dicyclohexyl- | Mercaptomethyl-cyclohexylketon | Acetylcyclohexan | 41 | 172–174/3 | 126 |
| 2.2-Dimethyl-4-carboxy-(Ammoniumsalz) | Mercaptobrenztraubensäure | Aceton | 56 | Fp 147 | — |
| 2.2-Diäthyl-4-carboxy-(Ammoniumsalz) | Mercaptobrenztraubensäure | Diäthylketon | 84 | Fp 142 | — |
| 2.2-Dimethyl-4.5-trimethylen- | α-Mercaptocyclopentanon | Aceton | 62 | 48–50/0,5 | 95 |
| 2.2-Tetramethylen-4.5-trimethylen- | α-Mercaptocyclopentanon | Cyclopentanon | 65 | 93/0,2 | — |
| 2.2-Dimethyl-4.5-tetramethylen- | α-Mercaptocyclohexanon | Aceton | 59 | 106–108/12 | 145 |
| 2.2-Pentamethylen-4.5-tetramethylen- | α-Mercaptocyclohexanon | Cyclohexanon | 60 | 162/15 | 134–135 |
| 2.2-Hexamethylen-4.5-pentamethylen- | α-Mercaptocycloheptanon | Cycloheptanon | 52 | 134–135/0,5 | 143 |

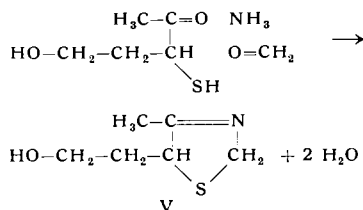
Tabelle 3. Thiazoline-Δ3 aus α-Mercapto-ketonen, Ammoniak und Ketonen

Diese Formulierung läßt erkennen, daß beliebige α-Mercapto-ketone nicht nur mit den verschiedensten Ketonen, sondern auch mit Aldehyden aller Art in Gegenwart von Ammoniak zur Reaktion gebracht werden können¹³⁾.

Dadurch ergibt sich die Möglichkeit der Herstellung einer großen Anzahl von Thiazolinen-Δ3, die gegebenenfalls auch die verschiedensten funktionellen Gruppen in der Molekel enthalten können.

Inzwischen hat G. Hesse gezeigt (Privatmitteilung), daß auch die Hydrolyse des Pfeilgiftes Usscharin, von dem anfänglich schon die Rede war, umkehrbar ist, d. h. das Usscharin kann aus dem Keton Usscharidin, Mercapto-acetaldehyd und Ammoniak wieder aufgebaut werden.

Die Tabellen 2 und 3 geben ein Bild von den zahlreichen Möglichkeiten zur Synthese von Thiazolinen-Δ3 und lassen erkennen, daß sowohl aliphatische (einschließlich Formaldehyd) als auch aromatische Aldehyde mit gutem Erfolg brauchbar sind. Verbindungen, die außer der Oxo-Gruppe noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie Hydroxyl oder Carboxalkyl (z. B. Propionoin, Glucose, Acetessigester usw.), sind der Reaktion mit α-Oxo-mercaptanen und Ammoniak ebenfalls zugänglich. So ist es gelungen, die Synthese der Thiazol-Komponente des Aneurins durch folgende Kondensationsreaktion zu verwirklichen¹⁵⁾:

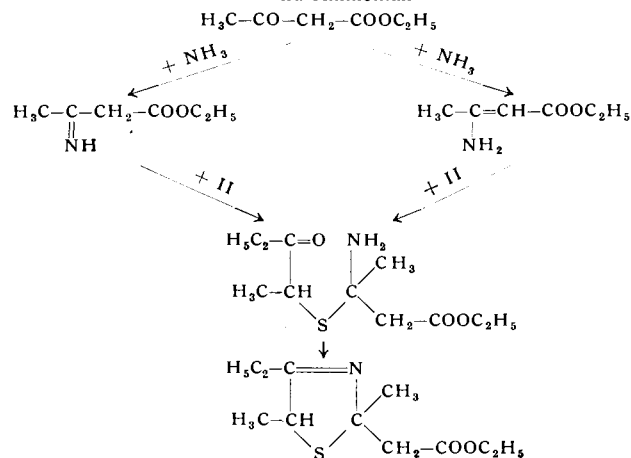


Das zunächst entstehende Thiazolin-Δ3 (V) kann — wie später gezeigt werden wird — sehr leicht zum 4-Methyl-5-(β-hydroxy-äthyl)-thiazol dehydriert werden.

¹⁵⁾ M. Thiel, F. Asinger u. W. Stengler, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

Während normalerweise die Kondensationsreaktion einfach so ausgeführt wird, daß man in ein Gemisch des α-Mercapto-ketons mit der Oxo-Verbindung Ammoniak einleitet, empfiehlt es sich in manchen Fällen, z. B. beim Acetessigester, als Stickstoff-Quelle Ammoniumacetat zu verwenden¹³⁾, da Acetessigester mit Ammoniakgas so schnell zum β-Amino-crotonsäureester reagiert, daß die Kondensationsreaktion in den Hintergrund tritt. Dennoch gelingt es, auch den Amino-crotonsäureester mit α-Mercapto-ketonen im gewünschten Sinne umzusetzen, wenn man dafür Sorge trägt, daß das Reaktionswasser ständig entfernt wird¹³⁾ (Auskreisung durch azeotrope Destillation).

Kondensation von α-Mercapto-diäthylketon mit Acetessigester und Ammoniak



Es ist verständlich, daß auch α-Mercapto-aldehyde die bisher nur für α-Mercapto-ketone beschriebene Kondensationsreaktion eingehen können¹⁶⁾. In Tabelle 4 sind verschiedene aus α-Mercapto-aldehyden gewonnene Thiazoline-Δ3 aufgezählt.

¹⁶⁾ M. Thiel, F. Asinger u. K. Schmiedel, ebenda 611, 121 [1957].

| Thiazoline-Δ3 | Reaktionskomponenten | | Ausb. % | Kp/Torr | Pikrat Fp |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------|---------|-------------|-----------|
| | α-Mercapto-aldehyd | Oxo-Verb. | | | |
| 2-Methyl- | Mercapto-acetaldehyd | Acetaldehyd | 69 | 62/30 | — |
| 2-Äthyl- | Mercapto-acetaldehyd | Propionaldehyd | 74 | 65/17 | — |
| 2-Phenyl- | Mercapto-acetaldehyd | Benzaldehyd | 15 | 122/2 | — |
| 2.2-Dimethyl- | Mercapto-acetaldehyd | Aceton | 58 | 49/18 | — |
| 2-Methyl-2-äthyl- | Mercapto-acetaldehyd | Butanon | 56 | 60/13 | — |
| 2.2-Diäthyl- | Mercapto-acetaldehyd | Diäthylketon | 52 | 70,5/12 | — |
| 2.2-Pentamethylen- | Mercapto-acetaldehyd | Cyclohexanon | 78 | 98/8 | — |
| 2-Äthyl-5-methyl- | α-Mercapto-propionaldehyd | Propionaldehyd | 32*) | 42–44/2 | — |
| 2.2-Diäthyl-5-methyl- | α-Mercapto-propionaldehyd | Diäthylketon | 50*) | 46–47/1 | — |
| 2.5-Diäthyl- | α-Mercapto-n-butylaldehyd | Propionaldehyd | 47*) | 58–59/3 | — |
| 2.2.5-Triäthyl- | α-Mercapto-n-butylaldehyd | Diäthylketon | 77*) | 65–66/1 | 104–105 |
| 2-Äthyl-5.5-dimethyl- | α-Mercapto-isobutylaldehyd | Propionaldehyd | 71*) | 45/2 | 90–92 |
| 2-Isopropyl-5.5-dimethyl- | α-Mercapto-isobutylaldehyd | Isobutylaldehyd | 64*) | 37–38/1 | 104–105 |
| 2-Phenyl-5.5-dimethyl- | α-Mercapto-isobutylaldehyd | Benzaldehyd | 34*) | 106–108/0,5 | 137–137,5 |
| 2.2-Diäthyl-5.5-dimethyl- | α-Mercapto-isobutylaldehyd | Diäthylketon | 63*) | 50–51/1 | 108–109 |

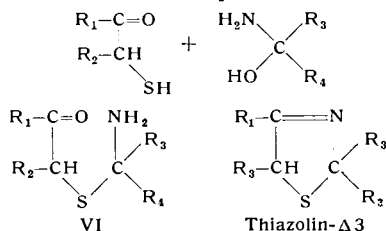
*) Die Ausbeute ist auf α-Bromaldehyd bezogen.

Tabelle 4. Kondensationsreaktionen von α-Mercapto-aldehyden mit Oxo-Verbindungen und Ammoniak¹⁸⁾

Es sind jedoch nicht die reinen außerordentlich labilen α-Mercapto-aldehyde notwendig, sondern es genügt, die relativ leicht zugänglichen α-Bromaldehyde¹⁷⁾ in alkoholischer Lösung nach dem von T. Bacchetti und A. Sartori¹⁸⁾ angegebenen Verfahren mit Natriumhydrogensulfid zu behandeln, dieser Lösung die Oxo-Verbindung zuzufügen und schließlich Ammoniak einzuleiten. Es ist bisher nicht gelungen, aus Mercapto-acetaldehyd, Formaldehyd und Ammoniak den Grundkörper der Reihe, das Thiazolin-Δ3 selber, rein darzustellen. Seine Existenz konnte aber dadurch festgestellt werden, daß es gelang, eine Lösung von Thiazolin-Δ3 zu dehydrieren und das entstandene Thiazol eindeutig nachzuweisen¹⁶⁾.

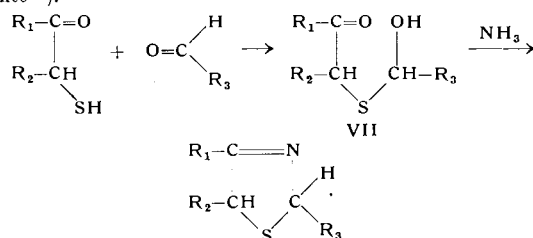
Für die Formulierung des Mechanismus der Ringbildungsreaktion bieten sich noch folgende Möglichkeiten an:

α) Das primäre Additionsprodukt aus Oxo-Verbindung und Ammoniak ist als N-Halbacetal bzw. N-Halbketal zu betrachten. Derartige N-Halbacetale können auf Mercaptane aminoalkylierend wirken¹⁹⁾, so daß wir als Zwischenprodukt VI annehmen können.



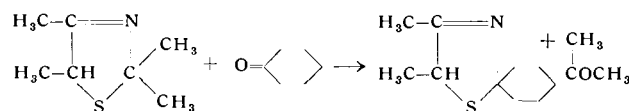
VI stabilisiert sich unter Wasserabspaltung zum Thiazolin-Δ3.

β) Als erster Schritt folgt zwischen α-Mercapto-oxo-Verbindung und Oxo-Verbindung die Bildung eines Halbmercaptals (VII), dessen Existenz bei bestimmten Aldehyden nachgewiesen werden konnte¹³⁾.



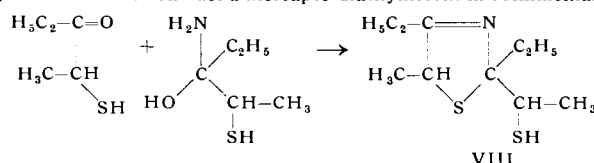
Das Halbmercaptal VII reagiert dann mit Ammoniak unter Bildung des Thiazolins-Δ3. Übrigens nimmt die Synthese von Thiazolidinen aus Cysteamin und Aldehyden oder Ketonen einen ähnlichen Verlauf²⁰⁾. Aber nicht nur hinsichtlich der Darstellung,

sondern auch in ihrem Verhalten gegenüber Oxo-Verbindungen ähneln die Thiazoline-Δ3 den Thiazolidinen. Wenn man z. B. 2.2.4-Trimethyl-thiazolin-Δ3 mit Cyclohexanon in Gegenwart geringer Mengen Oxalsäure-hydrat erhitzt, so destilliert langsam Aceton unter Bildung von 2.2-Pentamethylen-4-methyl-thiazolin-Δ3 ab. Es hat also formal ein Austausch der Substituenten am C-Atom-2 des Thiazolin-Δ3-Ringes stattgefunden, eine Reaktion, wie sie von A. H. Cook und J. M. Heilbron²⁰⁾ bei bestimmten Thiazolidinen ebenfalls beschrieben worden ist.

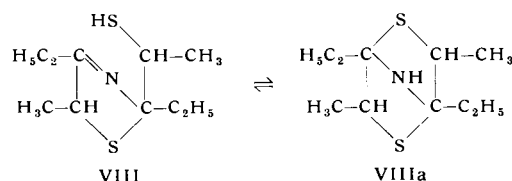


Abschließend sei auf eine weitere Möglichkeit der Thiazolin-Δ3-Bildung hingewiesen, und zwar auf die bereits vorher erwähnte sog. „Selbstkondensation“ von α-Mercapto-aldehyden bzw. α-Mercapto-ketonen in Gegenwart von Ammoniak. Man kann auch hier annehmen, daß sich 1 Mol α-Mercapto-oxo-Verbindung mit Ammoniak zur geminalen Amino-hydroxy-Verbindung umsetzt und diese dann mit einem weiteren Mol Mercapto-oxo-Verbindung die Kondensationsreaktion eingeht und ein 2-Mercapto-alkyl-thiazolin-Δ3 bildet.

„Selbstkondensation“ des α-Mercapto-diäthylketons mit Ammoniak⁸⁾



Es ist zu berücksichtigen, daß die Selbstkondensationsprodukte, vor allem im sauren Medium, auch als 2.5-Endimino-1.4-dithiane (VIIIa) aufgefaßt werden können, wofür die Existenz stabiler Hydro-halogenide spricht, während die beschriebenen Thiazoline-Δ3 nur sehr unbeständige Salze mit Mineralsäuren bilden. Die Zunahme des basischen Charakters kann durch die Umwandlung der schwach basischen Azomethin-Gruppe in ein sek. Amin und durch das Verschwinden der sauren Sulfhydryl-Gruppe sehr gut erklärt werden (VIII/VIIIa).



Auch mit Hilfe der IR-Spektroskopie konnten beide Formen nachgewiesen werden²¹⁾.

²¹⁾ F. Stache, Diplomarbeit, Halle 1957.

¹⁷⁾ L. A. Janovskaja u. A. P. Terentjew, J. allg. Chem. (russ.) 22, 1598 [1952].

¹⁸⁾ T. Bacchetti u. A. Sartori, Gazz. chim. ital. 83, 665 [1953].

¹⁹⁾ C. M. McLeod u. G. M. Robinson, J. chem. Soc. [London] 119, 1470 [1921].

²⁰⁾ Vgl. A. H. Cook u. J. M. Heilbron: The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press 1949, S. 921 und H. Bestian, Liebigs Ann. Chem. 566, 224 [1950].

Bei der Kondensation einer α -Mercapto-oxo-Verbindung mit Aldehyden oder Ketonen und Ammoniak spielt die Selbstkondensation im allgemeinen keine Rolle. Sie wird erst dann vorherrschend, wenn die für die Thiazolin- Δ^3 -Bildung notwendige geminale Amino-hydroxy-Verbindung aus Aldehyd bzw. Keton und Ammoniak oder das


| α -Mercapto-oxo-Verb. | 2.5-Endimino-1.4-dithian | Kp/Torr | Hydro-chlorid Fp | Hydro-bromid Fp |
|--------------------------------------|---|------------|---------------------|--------------------|
| α -Mercaptobutyraldehyd | 3.6-Diäthyl-*) | 87/3 | — | 148—151 |
| α -Mercaptoacetone | 2.5-Dimethyl-*) | 101/9 | 158 | — |
| 2-Mercaptobutanon-(3) | 2.3.5.6-Tetramethyl-*) | 122—124/15 | — | 204—206 |
| 2-Mercaptopentanon-(3) | 3.6-Dimethyl-2.5-diäthyl-*) | 118—120/5 | 150—152 | 141—142 |
| 1-Mercapto-3-methylbutanon-(2) .. | 2.5-Di-isopropyl- ¹⁰⁾ | 107/2 | 147—148 | 153—154 |
| 2-Mercapto-2-methylbutanon-(3) .. | 2.3.3.5.6.6-Hexamethyl- ¹⁰⁾ | 120—122/6 | — | 218—219 |
| α -Mercaptocyclohexanon |  | 158—162/6 | 141—142 | — |

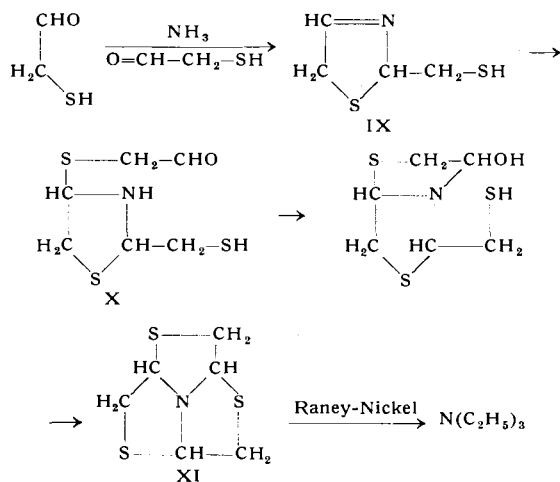
Tabelle 5. Kondensationsprodukte von α -Mercapto-oxo-Verbindungen mit Ammoniak (formuliert als 2.5-Endimino-1,4-dithiane)

Halbmercaptal aus α -Mercapto-oxo-Verbindung und Aldehyd bzw. Keton nicht oder nur schwer entstehen.

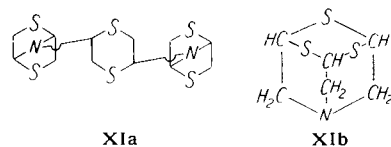
So kann man z. B. Benzophenon oder Acetophenon für die Synthese von Thiazolinen- Δ^3 durch Ringschlußreaktion nicht als Komponente verwenden. Beim Einleiten von Ammoniak in ein Gemisch aus Benzophenon und α -Mercapto- β -keto-lacton läuft ausschließlich die Selbstkondensation ab. Es kommt auch vor, daß beide Reaktionen nebeneinander ablaufen. In diesem Falle kann man die Selbstkondensation durch einen großen Überschuß an Oxo-Verbindung zurückdrängen.

Der erste Schritt der Reaktion besteht darin, daß sich zunächst ein normales „Selbstkondensationsprodukt“ IX bildet, an dessen C=N-Doppelbindung sich dann ein weiteres Mol Mercaptoacetaldehyd anlagert. Es entsteht ein Thiazolidin-Derivat X, das sich unter Bildung eines neuen Ringes durch Wasserabspaltung stabilisiert:

Beim Studium der Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf α -Mercapto-ketone fanden wir am Beispiel des α -Mercapto-diäthylketons, daß stürmische Schwefelwasserstoff-Entwicklung unter Bildung eines Diketo-disulfides stattfindet²⁴⁾.



R. Haberl und *O. Hromalka*²²⁾ geben dem Einwirkungsprodukt von Ammoniak auf Mercaptoacetaldehyd die Struktur **XIa**, während *D. Craig* und Mitarbeiter²³⁾ einem Nebenprodukt bei der Reaktion von Ammonium-dithiocarbonat mit Chloracetaldehyd, das auf Grund des Schmelzpunktes und der Bruttozusammensetzung offenbar mit **XI** oder **XIa** identisch ist, eine Adamantan-Struktur **XI b** zuschreiben:


$$2 \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{COCH-SH} \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{S} \rightarrow \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{CO-CH-S-S-CH-COC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} + \text{H}_2\text{S}$$

Es handelt sich um eine bereits durch Spuren von Ammoniak oder Amin katalysierte Reaktion, die in einigen Fällen praktisch quantitativ verläuft und einen Spezialfall der von *F. H. McMillan* und *J. A. King*²⁵⁾ entdeckten Dehydrierung von Mercaptanen zu Disulfiden durch elementaren Schwefel in Gegenwart von Aminen darstellt. Sie verläuft bei den α -Mercapto-ketonen infolge der Aktivierung der SH-Gruppe durch die Carbonyl-Gruppe mit außerordentlicher Geschwindigkeit. Als Ausnahme sind diejenigen α -Mercapto-ketone anzusehen, bei denen sich die SH-Gruppe an einem tert. C-Atom befindet. In diesen Fällen kommt es zur Bildung von Trisulfiden²⁶⁾. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen und des oben diskutierten Reaktionsmechanismus der Thiazolin-Bildung dürfte es bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone nur zur Bildung von Diketo-disulfiden kommen, was aber praktisch auch nicht in geringstem Umfang der Fall ist.

Der Grund hierfür liegt darin, daß die Dehydrierungsreaktion umkehrbar ist und zwischen dem Diketo-disulfid

22) R. Haberl u. O. Hromatka, Mh. Chem. 88, 996 [1957].

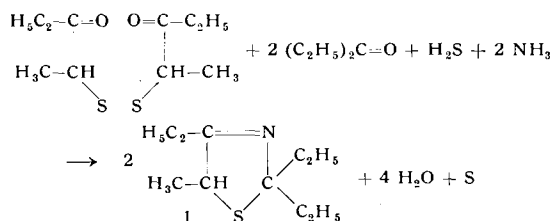
²³) D. Craig, J. J. Shipman, A. Hawshoon u. R. Fowler, J. Amer. chem. Soc. 77, 1283 [1955].

²⁴⁾ F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁵⁾ F. H. McMillan u. J. A. King, J. Amer. chem. Soc. 70, 4144 [1948]; vgl. auch B. Holmberg, Liebigs Ann. Chem. 359, 81 [1908].

²⁶⁾ F. Asinger, M. Thiel u. V. Tesar, ebenda, im Druck.

und H_2S einerseits und dem α -Mercapto-keton und Schwefel andererseits ein Gleichgewichtszustand besteht, der durch Abfangen des Mercapto-ketons gestört werden kann. Wenn man α, α' -Diketo-disulfide mit einer Oxo-Verbindung mischt und H_2S und NH_3 einleitet, so findet unter Schwefel-Abscheidung (Polysulfid-Bildung) Kondensation zum Thiazolin- $\Delta 3$ statt, z. B.



Wir können also von einer Umkehrung der *McMillan-Kingschen* Reaktion sprechen, bei der das Disulfid durch H_2S zum Mercapto-keton reduziert wird, das dann für die übliche Thiazolin-Kondensation zur Verfügung steht. Diese Reaktion ist weitgehend verallgemeinerungsfähig und verläuft mit guten Ausbeuten²⁴). Die Umkehrbarkeit der *McMillan-Kingschen* Reaktion ist auch der Grund dafür, daß bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone keine Disulfide oder deren Hydrolyse- bzw. Ammonolyseprodukte*) gefunden werden, so daß man auch auf Grund des Gleichgewichtes zwischen Mercapto-keton und Schwefel einerseits und Diketo-disulfid und Schwefelwasserstoff andererseits folgern darf, daß die zweite Phase der Thiazolin-Synthese aus Ketonen, elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak als Kondensation von α -Mercapto-keton mit Keton und Ammoniak aufzufassen ist (Ringbildungsreaktion).

3. Grenzen der Thiazolin- $\Delta 3$ -Synthese

Beim gemeinsamen Einwirken von Schwefel und Ammoniak auf Aceton wird das erwartete 2.2.4-Trimethylthiazolin- $\Delta 3$ nur in sehr geringer Ausbeute erhalten; dafür entstehen größere Mengen undefinierbarer Harze und eine Base, die Schwefel und Stickstoff enthält⁴) (vgl. Abschn. III).

Diese Sonderstellung des Acetons gegenüber seinen nächst höheren Homologen hat verschiedene Ursachen. Aceton ist im Gegensatz zu Butanon und Diäthylketon imstande, in Gegenwart von Ammoniumsalzen, wie z. B. Ammonium-polysulfid, mit Ammoniak allein zu reagieren, wobei Acetonin (2.2.4.4.6-Pentamethyl-2.3.4.5-tetrahydropyrimidin) entsteht^{27, 28}), dessen Bildungsgeschwindigkeit offenbar wesentlich größer ist als die des betreffenden Thiazolins- $\Delta 3$. Acetonin setzt sich ferner mit elementarem Schwefel zu H_2S und asphaltartigen Produkten um⁴). H_2S in größerer Konzentration hemmt aber die Thiazolin-Bildung infolge Abbaues der Polysulfide zu niedriger geschwefelten Verbindungen — wovon man sich am Beispiel des Diäthylketons überzeugen kann — und führt im speziellen Falle des Acetons zur Bildung von Nebenprodukten in Form eines neuen heterocyclischen Ringsystems, das später noch eingehender besprochen wird (Dihydro-metathiazine- $\Delta 3$).

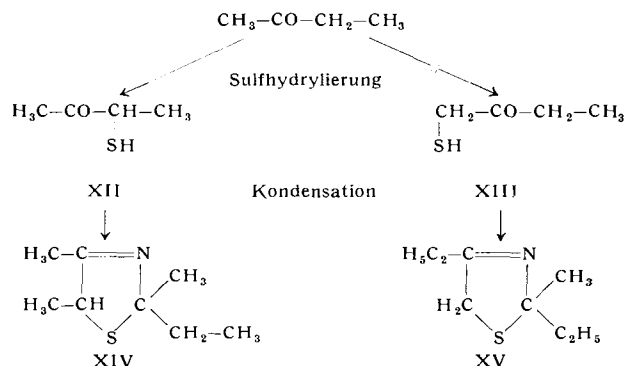
Als weiterer Grund der schlechten Thiazolin- $\Delta 3$ -Ausbeute beim Aceton ist schließlich die Reaktionsträgheit der Methyl-Gruppe an sich hinsichtlich ihres Sulfhydrylierungsvermögens anzuführen (s. u.). Bei der Reaktion von Butanon mit Schwefel und Ammoniak⁵) müßte man auf

*) Über die Spaltung von α, α' -Diketo-disulfiden mit Wasser bzw. Ammoniak werden wir demnächst berichten.

²⁷) B. B. Bradbury, V. C. Hancock u. H. H. Hatt, J. chem. Soc. [London] 1947, 1394.

²⁸) E. Matter, Helv. chim. Acta 30, 1114 [1947].

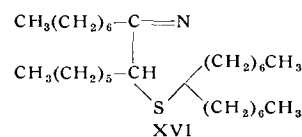
Grund der unsymmetrischen Struktur des Butanons zwei isomere Thiazoline- $\Delta 3$ als Reaktionsprodukte erwarten:



Tatsächlich wird jedoch nur XIV erhalten, das durch Kondensation von 2-Mercapto-Butanon-(3) (XII), Butanon und Ammoniak entsteht⁵). Die Sulfhydrylierung des Butanons verläuft demnach ausschließlich an der Methylen-Gruppe. Ähnliche Verhältnisse liegen bei der *Mannich*-Reaktion mit Butanon vor, bei der ebenfalls nur das an der CH_2 -Gruppe aminomethylierte Produkt entsteht^{29, 30}). Auch bei der Behandlung von Phenylaceton mit Schwefel und Ammoniak bleibt die Methyl-Gruppe intakt, d. h. die Sulfhydrylierung geht auch hier nur an der Methylen-Gruppe vor sich¹²).

Versuche mit Methyl-isopropylketon haben gezeigt, daß die Methin-Gruppe hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit zwischen der CH_2 - und CH_3 -Gruppe steht. Man erhält nämlich bei der gemeinsamen Einwirkung von Ammoniak und Schwefel auf Methyl-isopropylketon zwei isomere Thiazoline- $\Delta 3$, und zwar das 2.4-Diisopropyl-2-methyl-thiazolin- $\Delta 3$ (über das 1-Mercapto-3-methylbutanon-(2); Sulfhydrylierung der CH_3 -Gruppe) und das 2.4.5.5-Tetramethyl-2-isopropyl-thiazolin- $\Delta 3$ (über das 2-Mercapto-2-methylbutanon-(3); Sulfhydrylierung der CH -Gruppe) im Verhältnis 1:2¹⁰).

Aber auch die Reaktionsfähigkeit von Ketonen mit in Nachbarstellung zur CO-Gruppe befindlichen Methylen-Gruppen wird mit fortschreitender Kettenlänge immer kleiner. Di-n-propylketon reagiert bereits nicht mehr, wenn man wie üblich einfach nur Ammoniak in die Keton-Schwefel-Suspension einleitet, vielmehr muß man dafür sorgen, daß das entstehende Reaktionswasser durch Auskreisen mit Benzol entfernt wird⁷). Das Benzol dient nicht nur als Schleppmittel für Wasser, sondern es ist auch Lösungsmittel für Schwefel, wodurch die Sulfhydrylierungsreaktion gefördert wird. Aus ähnlichen Gründen wirken sich Zusätze von Pyridin günstig für den Verlauf der Reaktion aus. So gelingt es z. B., das Di-n-heptylketon mit Schwefel und Ammoniak bei ca. 60°C in XVI überzuführen⁷).



Mit Stearon konnte dagegen bisher auf keine Weise mehr Thiazolin- $\Delta 3$ -Bildung herbeigeführt werden.

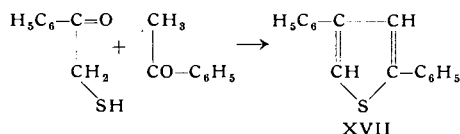
Während Cyclopentanone mit Schwefel und Ammoniak sehr heftig zu einer undefinierbaren schwarzen Masse reagiert, werden mit Cyclohexanon⁹) hervorragende und mit Cycloheptanon⁸) mäßige Ausbeuten der betreffenden Thiazoline- $\Delta 3$ erzielt.

²⁹) H. J. Hagemeyer jr., J. Amer. chem. Soc. 71, 1119 [1949]; H. M. E. Cardwell, J. chem. Soc. [London] 1950, 1056.

³⁰) H. Haeussler u. W. Schacht, Chem. Ber. 83, 129 [1950].

Das Versagen der Reaktion beim Cyclopentanone ist unter anderem darauf zurückzuführen, daß Cyclopentanone schon mit Ammoniak allein so schnell reagiert, daß die Sulphydrylierungsreaktion praktisch bedeutungslos wird.

Es gibt eine Reihe von Ketonen, deren Versagen sehr leicht dadurch erklärt werden kann, daß zwar die Sulphydrylierung in üblichem, wenn auch geringem Maße vor sich geht, daß aber die Kondensationsreaktion zwischen Mercaptoketon, Keton und Ammoniak zum Thiazolin- $\Delta 3$ nicht möglich ist. Zu diesen Ketonen gehören z. B. Acetophenon und Di-isopropylketon. So erhält man mit Acetophenon, Schwefel und Ammoniak in Gegenwart von siedendem Toluol 2.4-Diphenyl-thiophen (XVII), dessen Entstehung durch Kondensation primär sich bildenden ω -Mercapto-acetophenons mit Acetophenon vorstellbar ist, während die Kondensation zum Thiazolin- $\Delta 3$ nicht stattfindet.



Di-isopropylketon erweist sich ebenfalls der Kondensationsreaktion mit α -Mercapto-di-isopropylketon²⁶⁾ und auch der mit anderen α -Mercapto-ketonen völlig unzugänglich, so daß also tatsächlich aus Di-isopropylketon, Schwefel und Ammoniak kein Thiazolin- $\Delta 3$ erwartet werden kann.

Mit Pinacolin kann nur in geringem Maße Thiazolin- $\Delta 3$ -Bildung erreicht werden³¹⁾. In diesem Fall wird wohl auch das Versagen der Sulphydrylierungsreaktion eine Rolle spielen, womit erneut die mäßige Reaktionsfähigkeit der Methyl-Gruppe zum Ausdruck käme.

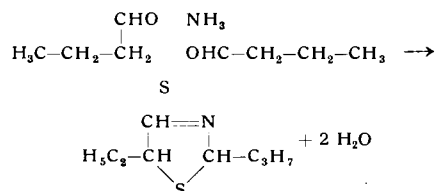
Aus Keto-carbonsäureestern erhält man durch Einwirkung von Schwefel und Ammoniak erst dann Thiazoline- $\Delta 3$, wenn Keto- und Carboxyl-Gruppen in der Molekel so weit voneinander entfernt sind, daß sie sich gegenseitig nicht mehr beeinflussen können. Brenztraubensäure oder deren Ester zersetzen sich in Gegenwart von Ammoniak unter Kohlensäure-Entwicklung³²⁾, während Acetessigester bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak ausschließlich zum β -Amino-crotonsäureester reagiert¹¹⁾. In beiden Fällen reagiert der Schwefel also nicht. Dagegen wird mit ω -Acetyl-valeriansäure in guten Ausbeuten das gewünschte Thiazolin- $\Delta 3$ erhalten¹¹⁾ (vgl. Tabelle 1).

4. Gemeinsame Einwirkung von S und NH₃ auf Aldehyde

Die Reaktion von Schwefel und Ammoniak mit Aldehyden verläuft im Gegensatz zu der mit Ketonen wesentlich unübersichtlicher und mit schlechteren Ausbeuten. Da die Kondensationsreaktion von α -Mercapto-aldehyden mit Oxo-Verbindungen und Ammoniak glatt zu Thiazolinen- $\Delta 3$ führt (vgl. Tab. 4), muß man annehmen, daß die Sulphydrylierung der Aldehyde zu langsam vor sich geht, d. h. von Reaktionen der Aldehyde mit Ammoniak allein überholt wird. So reagiert z. B. Acetaldehyd mit Schwefel und Ammoniak ausschließlich zum Acetaldehyd-Ammoniak, während der Schwefel vollkommen unverändert bleibt. Dabei ist natürlich die bereits beim Aceton festgestellte Reaktionsträgheit der Methyl-Gruppe im Hinblick auf die Sulphydrylierung zu berücksichtigen (vgl. Abschn. I, 3). Propionaldehyd und Butyraldehyd, die CH₂-Gruppen in Nachbarschaft zur CO-Gruppe besitzen, reagie-

ren mit Schwefel und Ammoniak zu den Thiazolinen- $\Delta 3$, wobei allerdings die Ausbeuten 10% nicht übersteigen³³⁾.

Beispiel: Butyraldehyd + S + NH₃



Daneben entstehen höhersiedende, basische Verbindungen, die noch nicht näher untersucht worden sind. Die aus Propion- und Butyraldehyd hergestellten Thiazoline- $\Delta 3$ lassen sich, z. B. mit Schwefel, zu den entsprechenden Thiazolen dehydrieren (vgl. Abschn. I, 5b).

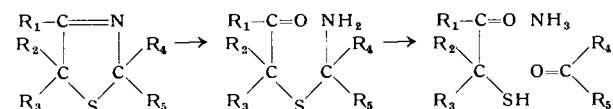
5. Verhalten und Reaktionen der Thiazoline- $\Delta 3$

Die mit Alkyl-Gruppen substituierten Thiazoline- $\Delta 3$ sind farblose Flüssigkeiten von unangenehmem Geruch. Mit steigendem Molgewicht wird der Geruch terpenartig und verliert sich schließlich fast ganz. Als Ausnahme ist das aus Cyclohexanon, Schwefel und Ammoniak hergestellte Thiazolin- $\Delta 3$ anzusehen, das kristallin ist und fast gar nicht riecht⁹⁾, während das vom Cycloheptanon stammende Thiazolin- $\Delta 3$ wieder flüssig ist⁸⁾. Das durch Kondensation von α -Mercapto-cyclopentanone mit Cyclopentanone und Ammoniak entstehende 2.2-Tetramethylen-4.5-trimethylen-thiazolin- $\Delta 3$ ⁸⁾ ist ebenfalls flüssig und wenig haltbar. Die Thiazoline- $\Delta 3$ sind jedoch fast alle beständig, besonders wenn sie verschlossen und im Dunkeln aufbewahrt werden. Mit aromatischen Resten substituierte Thiazoline- $\Delta 3$ werden häufig kristallin erhalten. Zur Charakterisierung der Thiazoline- $\Delta 3$ eignen sich in vielen Fällen die Pikrate, deren Schmelzpunkte zwischen 90 °C und 150 °C liegen. Allerdings geben die ersten Glieder der Reihe und die mit langen Alkylketten substituierten Thiazoline- $\Delta 3$ keine kristallinen Pikrate; erschwert ist die Pikrat-Bildung bei denjenigen Thiazolinen- $\Delta 3$, die in 4-Stellung unsubstituiert sind. Die Thiazoline- $\Delta 3$ lösen sich nicht in Wasser, wohl aber in Alkoholen, Äther, Chlorkohlenwasserstoffen, Benzol und Benzin.

a) Hydrolyse der Thiazoline- $\Delta 3$

Die Thiazoline- $\Delta 3$ sind sehr schwache Basen, weshalb sich nicht alle in verd. Mineralsäuren lösen, besonders dann nicht, wenn die Substituenten aus längeren Alkyl- oder mehreren Phenyl-Resten bestehen. In verd. Essigsäure sind alle Thiazoline- $\Delta 3$ nur sehr wenig oder gar nicht löslich. Die mineralischen Lösungen sind nicht lange haltbar; nach mehr oder minder kurzer Zeit beginnen sich unter Trübung Hydrolyseprodukte abzuscheiden. Die saure Hydrolyse führt zu folgenden Produkten:

α -Oxo-mercaptan bzw. dessen Folgeprodukte, Oxo-Verbindung und Ammoniumsalz, d. h. die Hydrolyse ist als Umkehrung der Ringbildungsreaktion aufzufassen. Als erster Schritt der Hydrolyse ist die Lösung der Azomethin-Bindung anzusehen, welcher dann der Zerfall des Aminohalbmercaptals folgt:



Einige α -Mercaptoketone kondensieren sich in Gegenwart von Mineralsäuren unter Wasseraustritt zu Endoxydithianen^{4-10, 34)}, für deren Entstehen offenbar die dimere

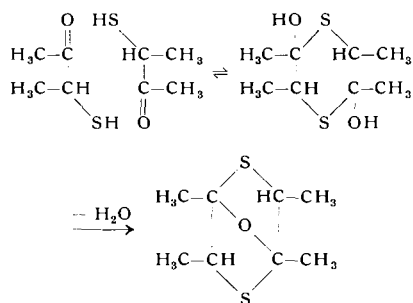
³¹⁾ F. Asinger, M. Thiel, G. Peschel u. K.-H. Meinicke, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

³²⁾ C. Böttinger, ebenda 181, 293, 329 [1877], 208, 140 [1881].

³³⁾ F. Asinger, M. Thiel u. K. Rühlmann, unveröffentl.

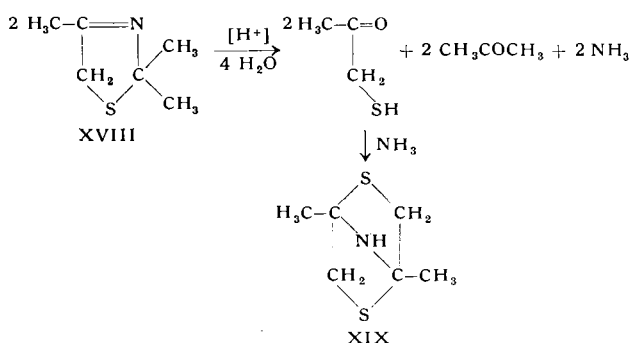
³⁴⁾ O. Hromatka u. E. Engel, Mh. Chem. 78, 38 [1948].

Form der α -Oxo-mercaptane verantwortlich zu machen ist, was am Beispiel des 2-Mercaptobutanons-(3) gezeigt wird.



In solchen Fällen empfiehlt sich für die Hydrolyse der Thiazoline- $\Delta 3$ die Verwendung von verd. Essigsäure, deren geringe Wasserstoffionen-Konzentration die Endoxyd-Bildung aus α -Oxo-mercaptanen praktisch nicht mehr zustande kommen läßt. Falls die Hydrolysegeschwindigkeit mit Essigsäure zu klein ist, verfährt man in der Weise, daß man zwar die Hydrolyse mit verd. Salzsäure vornimmt, dann aber die α -Oxo-mercaptane durch Wasserdampfdestillation möglichst schnell aus dem Reaktionsgemisch entfernt⁹⁾. Nach diesen Verfahren gelingt es, α -Oxo-mercaptane in zwei Stufen aus Oxo-Verbindung, Schwefel und Ammoniak herzustellen: zuerst synthetisiert man das Thiazolin- $\Delta 3$, das man dann durch Hydrolyse im sauren Medium spaltet.

Bei der Hydrolyse mit verd. Essigsäure kann die Ausbeute an α -Oxo-mercaptan nicht nur deshalb niedrig sein, weil der Umsatz sehr gering ist, sondern weil sich ein Teil des α -Oxo-mercaptans mit dem Hydrolyseprodukt Ammoniumacetat zum Selbstkondensationsprodukt umgesetzt hat^{4, 5, 6)}. So erhält man z. B. bei der Hydrolyse des 2.2.4-Trimethyl-thiazolins- $\Delta 3$ (XVIII) mit 10proz. Essigsäure ausschließlich das „Selbstkondensationsprodukt“ XIX.



Die Bildung von Endimino-Verbindungen vom Typ XIX bei der Hydrolyse von Thiazolinen- $\Delta 3$ geht jedoch im allgem. in untergeordnetem Maße vor sich. Bei Verwendung von starken Säuren liegt das Hydrolysegleichgewicht praktisch vollkommen auf der Seite der Zerfallsprodukte, während mit Essigsäure eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Thiazolin- $\Delta 3$, Selbstkondensationsprodukt, Mercaptoketon, Oxo-Verbindung und NH_3 erreicht wird^{5, 6)}.

b) Dehydrierung der Thiazoline- $\Delta 3$ geeigneter Konstitution

Bei der Einwirkung von elementarem Schwefel auf Thiazoline- $\Delta 3$, die in 2- und 4-Stellung mindestens je ein H-Atom besitzen, geht bereits bei 125–135 °C unter lebhafter H_2S -Entwicklung eine glatte Dehydrierung zum betreffenden Thiazol vor sich³⁵⁾.

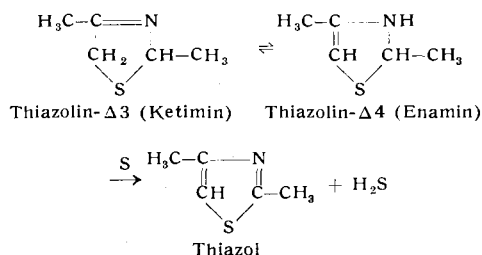
³⁵⁾ F. Asinger, M. Thiel u. L. Schröder, Liebigs Ann. Chem. 610, 49 [1957].

Ebenso glatt lassen sich übrigens Thiazoline- $\Delta 3$ auch durch die üblichen Oxydationsmittel, wie Kaliumdichromat, Kaliumcyanoferat(III) und Eisen(III)-chlorid, in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei wesentlich niedrigeren Temperaturen dehydrieren (vgl. Tabelle 6).

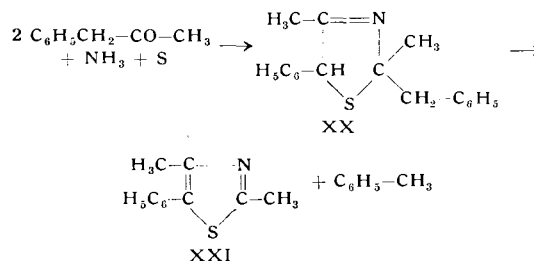
| Thiazolin- $\Delta 3$ | % Thiazol-Ausb. durch Dehydrierung m. | | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----|
| | FeCl_3 | $\text{K}_3(\text{Fe}(\text{CN})_6)$ | $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ | H_2O_2 | S |
| 4-Äthyl-5-methyl- ... | 52 | 74 | 60 | 22 | 94 |
| 2-Äthyl-4-phenyl- ... | — | — | — | — | 81 |
| 2.4-Diphenyl- ... | — | — | — | — | 75 |
| 2.5-Dimethyl-4-äthyl- | 48 | 70 | 57 | 18 | 93 |
| 2.4-Diäthyl-5-methyl- | 45 | 66 | 58 | 20 | 94 |
| 2-Phenyl-4-äthyl-5-methyl- ... | 68 | 71 | 64 | 25 | 95 |
| 2-Furyl(2)-4-äthyl-5-methyl- | — | — | — | — | 93 |
| 2-Äthoxymethyl-4-äthyl-5-methyl- | — | — | — | — | 85 |
| 2-(1'-Methyl-2'-carbäthoxyäthyl)-4-äthyl-5-methyl- | — | — | — | — | 84 |
| 2-Äthyl-4.5-tetramethylen- ... | — | — | — | — | 63 |
| 4-Methyl-2-(ω -hydroxyäthyl)- | — | — | — | — | 73 |
| 4.4'-Diäthyl-5.5'-dimethyl-di-thiazolyl-(2.2')- ... | — | — | — | — | 97 |

Tabelle 6. Ausbeuten bei Anwendung verschiedener Dehydrierungsmittel

Dieses eigenartige Verhalten der Thiazoline- $\Delta 3$ findet möglicherweise seine Erklärung darin, daß sich infolge eines Ketimin-Enamin-Gleichgewichtes jeweils kleine Mengen Thiazolin- $\Delta 3$ in Thiazolin- $\Delta 4$ umlagern, welches dann an C(2) und N dehydriert wird. Wegen der hohen Dehydrierungstemperatur der Thiazoline- $\Delta 2$ sind diese als Intermediärprodukte bei der Dehydrierung der Thiazoline- $\Delta 3$ auszuschließen³⁶⁾.



Die Tendenz der Thiazol-Bildung kann auch bei bestimmten, sonst nicht dehydrierbaren Thiazolinen- $\Delta 3$ so groß sein, daß es schon beim Erhitzen zur Abspaltung von Kohlenwasserstoffen kommt. So reagieren z. B. Phenylacetone, Schwefel und Ammoniak zunächst auf übliche Weise zum Thiazolin- $\Delta 3$ XX, das dann aber bei der Destillation in das Thiazol XXI und Toluol zerfällt³⁷⁾.



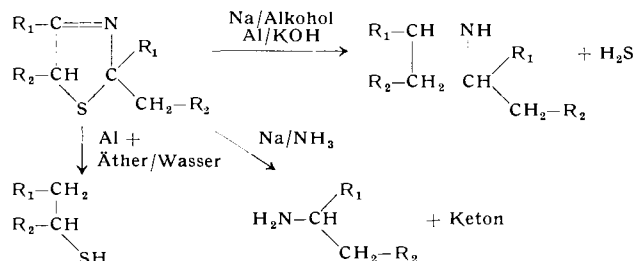
Zur Abspaltung von Propan kommt es, wenn man 2.4-Diisopropyl-2-äthyl-5-methyl-thiazolin- $\Delta 3$ (aus Äthyl-isopropylketon, NH_3 und S) auf 235 °C erhitzt; es bildet sich 2-Äthyl-4-isopropyl-5-methyl-thiazol³⁷⁾.

³⁶⁾ F. Asinger, M. Thiel u. Th. Schneider, unveröffentl.

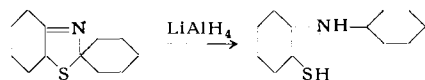
³⁷⁾ F. Asinger, M. Thiel u. H. Sedlak, unveröffentl.

c) Hydrierung der Thiazoline- $\Delta 3$

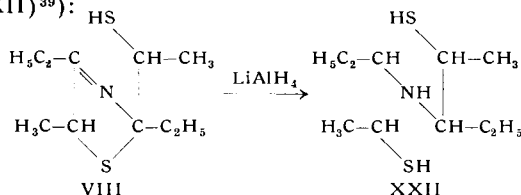
Die Reduktion von Thiazolinen- $\Delta 3$ mit naszierendem Wasserstoff im alkalischen Medium verläuft nicht eindeutig und je nach dem angewendeten Verfahren (Reduktion mit Natrium und Alkohol, Natrium und flüssigem Ammoniak, Aluminium in Gegenwart von Kalilauge oder feuchtem Äther usw.) werden die einen oder anderen Hydrogenolyseprodukte in den Vordergrund gerückt (prim. Amine, sek. Amine, Mercaptane usw.). Das Schema gibt einen ublick über die nicht sehr einheitlichen Ergebnisse verschiedener Reduktionsversuche:



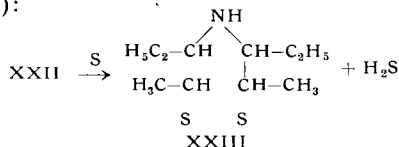
Sehr glatt verläuft dagegen die Hydrierung der Thiazoline- $\Delta 3$ mit Lithiumalanat. Neben der Hydrierung der Azomethin-Gruppe findet hydrogenolytische Spaltung des Ringes zwischen Schwefel und C (2) statt, wobei am Stickstoff durch Alkyl- oder Aryl-Gruppen substituierte Cysteamine gebildet werden³⁸⁾.



Diese Reduktionsmethode läßt sich natürlich auch auf die „Selbstkondensationsprodukte“, also auf die 2-Mercaptoalkyl-thiazoline- $\Delta 3$ (bzw. Endimino-dithiane), wie sie durch Einwirkung von Ammoniak allein auf α -Oxo-mercaptane entstehen, übertragen. So bildet sich z. B. aus 2,4-Diäthyl-5-methyl-2-(1'-mercaptothyl)-thiazolin- $\Delta 3$ (VIII) mit Lithiumalanat ein Dimercapto-amin (XXII)³⁹⁾:



Wenn man das Dimercapto-amin XXII mit Schwefel versetzt, so findet unter H_2S -Entwicklung (McMillan-Kingsche Reaktion²⁵⁾) intramolekulare Disulfid-Bildung statt, und es entsteht ein siebengliedriger Heterocyclus (XXIII)³⁹⁾:

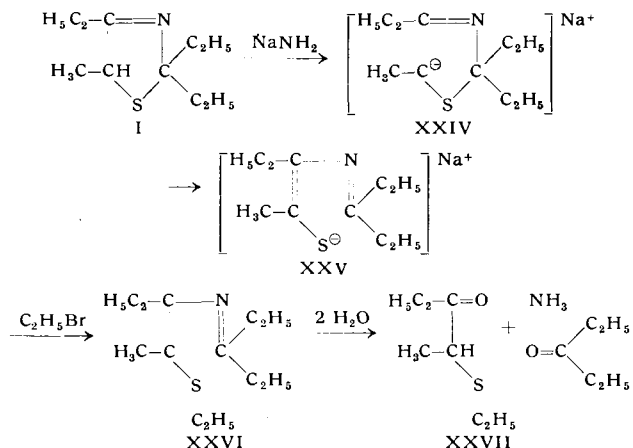


Die katalytische Hydrierung der Thiazoline- $\Delta 3$ hat bisher noch zu keinem Erfolg geführt.

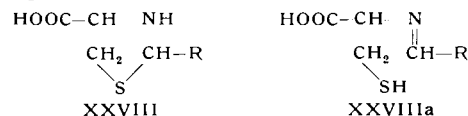
d) Alkylierungsversuche mit Thiazolinen- $\Delta 3$

Thiazoline- $\Delta 3$, die in 5-Stellung noch ein H-Atom enthalten, reagieren mit Natriumamid bei Siedetemperatur des Toluols unter Bildung von Natrium-Verbindungen. Diese sind gegen Wasser unbeständig und zerfallen in das ursprüngliche Thiazolin- $\Delta 3$ und NaOH. Sie lassen sich aber mit Alkylhalogeniden unter Bildung von Alkyl-

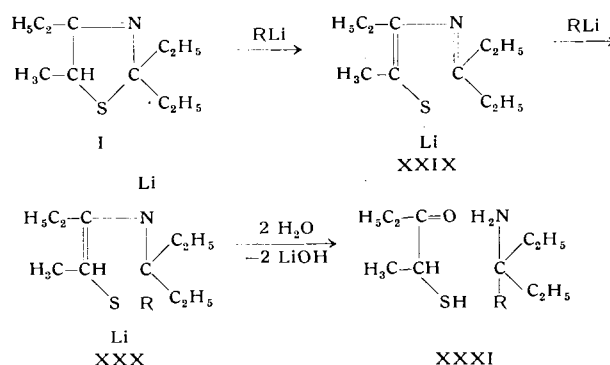
thiothern umsetzen⁴⁰⁾. Natriumamid wirkt also ring-öffnend, und zwar in der Weise, daß sich zunächst durch Substitution des H-Atoms in 5-Stellung ein Natriumsalz XXIV bildet, das sich durch Elektronenverschiebung und Ring-Öffnung zum Mercaptid XXV stabilisiert. Durch Äthylbromid wird XXV am S alkyliert, und es entsteht XXVI, dessen Struktur durch die saure Hydrolyse zu Oxo-Verbindung, Ammoniak und α -Alkylmercapto-keton XXVII bewiesen worden ist⁴⁰⁾. Thiazoline- $\Delta 3$, die in 5-Stellung durch Alkyl-Gruppen substituiert sind (z. B. 1.4.5.5-Tetramethyl-2-isopropyl-thiazolin- $\Delta 3$), verhalten sich gegen Natriumamid indifferent.



Die Abhängigkeit der Stabilität der Thiother-Bindung von der Substitution des Thiazolins- $\Delta 3$ findet ihre Parallele bei den Thiazolidinen. So konnte M. P. Schubert⁴¹⁾ zeigen, daß 2-Alkyl-thiazolidin-4-carbonsäuren (XXVIII) mit Jod unter Bildung von Disulfiden titriert werden können, d. h. sie verhalten sich wie Mercaptane.



Die Labilität der Thiother-Bindung in Thiazolinen- $\Delta 3$ macht sich auch bei der Einwirkung von Lithiumbutyl oder Lithiumphenyl bemerkbar⁴²⁾. Der erste Schritt der Reaktion ist die Ring-Öffnung unter Bildung von Lithiummercaptid (XXIX), dessen Azomethin-Bindung ein weiteres Mol lithium-organischer Verbindung addiert (XXX). Die Hydrolyse des Reaktionsproduktes ergibt schließlich α -Oxo-mercaptan und das Amin XXXI:



Die Ausbeuten bei dieser Art von Reaktionen lassen häufig zu wünschen übrig, so daß auch noch mit anderen Möglichkeiten der Einwirkung von Lithiumalkyl oder -aryl auf Thiazoline- $\Delta 3$ gerechnet werden muß.

⁴⁰⁾ M. Thiel, F. Asinger u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 613, 120 [1958].

⁴¹⁾ M. P. Schubert, J. biol. Chemistry 114, 341 [1936].

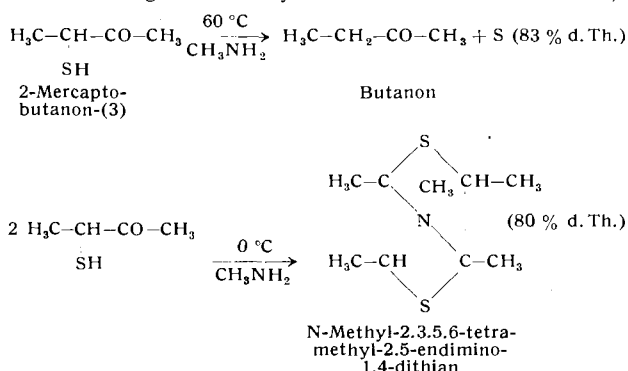
⁴²⁾ M. Thiel, W. Schäfer u. F. Asinger, Liebigs Ann. Chem. 613, 128 [1958].

e) Die Addition von HCN an Thiazoline- Δ 3

Thiazoline- Δ 3 addieren in der Kälte HCN. Die Additionsprodukte sind nur beständig und lassen sich dann sogar im Vakuum destillieren, wenn die C(4)-Stellung des Thiazolins- Δ 3 durch H oder CH_3 substituiert ist. So kann z. B. vom 2.2.5.5-Tetramethyl-thiazolin- Δ 3 ein kristallines, bei 70°C schmelzendes und bei 83–84°C / 1 Torr siedendes Additionsprodukt gefaßt und charakterisiert werden.

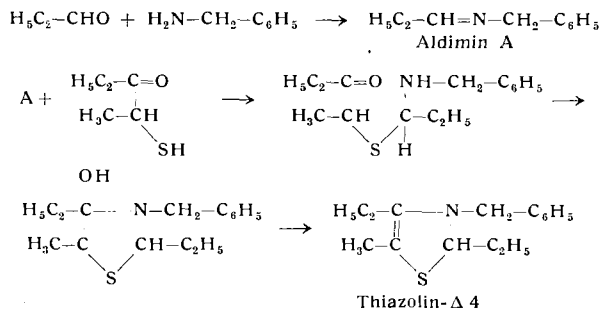
II. Thiazoline- Δ 4

Die Einwirkung eines prim. Amins auf ein α -Oxo-mercaptan führt, besonders bei etwa 40 bis 60°C, zur Entschwefelung (vgl. Abschn. I, 2a). Bei 0°C reagieren die Anfangsglieder der α -Oxo-mercaptane mit prim. Aminen unter Bildung von N-Alkyl-2.5-endimino-1.4-dithianen⁴⁴⁾.



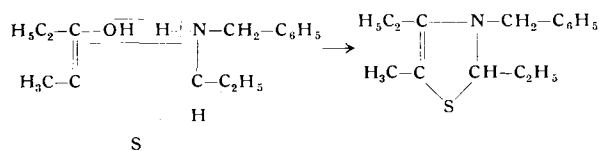
Diese Endimino-dithiane lassen sich nach *H. Habert* und *O. Hromatka*⁴⁵⁾ ohne besondere Vorsichtsmaßregeln in wäßrig-alkoholischer Lösung aus den α -Oxo-mercaptanen und den Acetaten der Alkylamine oder bestimmter essigsaurer Derivate des Ammoniaks, wie Semicarbazide, Hydrazide, Oxime usw., herstellen, ohne daß Gefahr besteht, daß die Entschwefelungsreaktion in den Vordergrund tritt.

Läßt man aber prim. Amine nicht nur auf α -Oxo-mercaptane allein, sondern auf ihr Gemisch mit einem aliphatischen oder aromatischen Aldehyd bei 0°C einwirken, so wird auch die Endimino-dithian-Bildung vollkommen unterdrückt, und es entstehen Thiazoline- Δ 4⁴⁴⁾. Ihr Zustandekommen kann analog zur Ringschlußreaktion bei der Thiazolin- Δ 3-Synthese (vgl. Abschn. I, 2b) formuliert werden, d. h. das Additionsprodukt aus Aldehyd und prim. Amin setzt sich unter Abspaltung von zwei Molen Wasser mit dem Oxo-mercaptan um. Dabei muß man allerdings annehmen, daß Aldehyde und prim. Amine nicht nur labile Amino-hydroxy-Verbindungen bilden, sondern sich durch Wasserabspaltung zu Aldiminen stabilisieren, und daß sich dann die Sulfhydryl-Gruppe des α -Oxo-mercaptans an die Azomethin-Bindung des Aldimins addiert. In diesem Addukt findet eine intramolekulare Addition des Wasserstoff-Atoms der Imino-Gruppe an die Carbonyl-Gruppe un-



ter Bildung eines am Stickstoff alkylierten 4-Hydroxy-thiazolidin-Ringes statt, wobei sich anschließend Wasser abspaltet und ein Thiazolin- Δ 4 gebildet wird.

Die Ringbildungsreaktion kann man sich auch so vorstellen, daß das Keton in der Enol-Form Wasser abspaltet.



In vielen Fällen ist es günstiger, die Aldimine nicht intermediär während der Reaktion durch gemeinsame Einwirkung von prim. Amin und Aldehyd entstehen zu lassen, sondern direkt mit dem α -Mercapto-keton umzusetzen, um Nebenreaktionen auszuschalten⁴⁶⁾.

Die erste Thiazolin- Δ 4-Synthese dieser Art hat *T. Iwatsu*⁴⁷⁾ ausgeführt. Er erhielt bei der Kondensation von 3-Mercapto-5-hydroxy-pentanon-(2) mit Formaldehyd und 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin Dihydrothiamin (XXXII), das von *P. Karrer* und *H. Krishna*⁴⁸⁾ aus Thiamin durch Reduktion mit LiAlH_4 erstmalig dargestellt worden war. Die von *T. Iwatsu* beschriebene Synthese kann analog der Thiazolin- Δ 4-Kondensation formuliert werden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß XXXII nach *H. Hirano*, *T. Iwatsu* und *Sh. Yurugi*⁴⁹⁾ nicht als solches vorliegt, sondern intramolekulare Addition der Hydroxyl-Gruppe an die Doppelbindung des Thiazolin- Δ 4-Ringes zu XXXIII stattfindet, Dihydrothiamin also als Perhydrofuro-[2,3-d]-thiazol-Derivat aufzufassen ist.

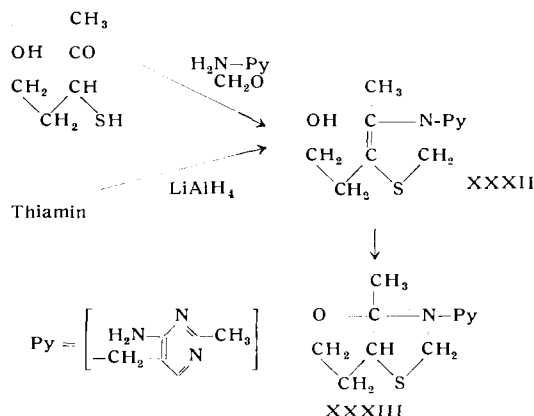


Tabelle 7 (s. S. 678) zeigt einen Teil der von uns hergestellten Thiazoline- Δ 4.

Ketone können nur selten zur Thiazolin- Δ 4-Synthese verwendet werden. Abgesehen von einer erschwerten Ketimin-Bildung als der ersten Stufe der Reaktion muß das Versagen auch auf die Unfähigkeit der meisten Ketimine, α -Oxo-mercaptane zu addieren, zurückgeführt werden.

So kommt es bei der Einwirkung von Methylamin auf ein Gemisch von α -Mercapto-diäthylketon und Diäthylketon einerseits zur Bildung von N-Methylendiminodithian und andererseits zur Entschwefelung, ohne daß auch nur geringe Mengen des zu erwartenden Thiazolins- Δ 4 entstehen. Schließlich reagieren Ketimine und α -Oxo-mercaptane unter den üblichen Bedingungen der Synthese mit Aldiminen lediglich in der Weise, daß das α -Oxo-mercaptan entschweifelt wird, und zwar sowohl unter S- als auch

⁴⁶⁾ K. Rühlmann, F. Asinger u. M. Thiel, unveröffentl.

⁴⁷⁾ T. Iwatsu, Pharmac. Soc. Japan 75, 671 [1955]; ref. in Chem. Abstr. 50, 3459d [1956].

⁴⁸⁾ P. Karrer u. H. Krishna, Helv. chim. Acta 33, 555 [1950]; vgl. auch P. Karrer, ebenda 40, 2476 [1957].

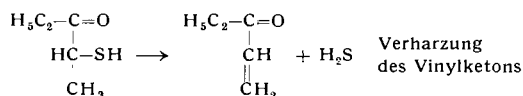
⁴⁹⁾ H. Hirano, T. Iwatsu u. Sh. Yurugi, Pharmac. Soc. Japan 76, 1332 [1956]; ref. in Chem. Abstr. 51, 3607d [1957].

⁴⁴⁾ F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, unveröffentl.
⁴⁵⁾ H. Habert u. O. Hromatka, Mh. Chem. 88, 996 [1957].

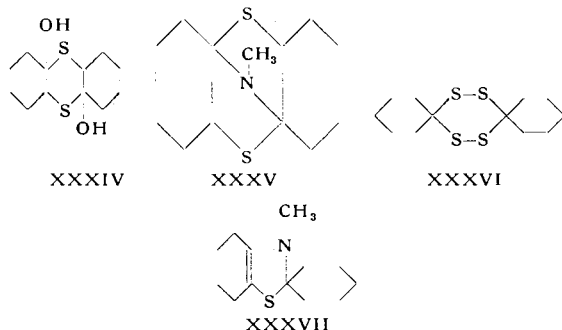
| Reaktionskomponenten | | Amin | Thiazolin-Δ 4 | Ausb. % | Kp/Torr |
|-------------------------|-----------------|-----------|---|------------|-----------|
| α-Mercapto-keton | Aldehyd (Keton) | | | | |
| 2-Mercapto-pentan-3-on | Acetaldehyd | n-Butyl- | 2.5-Dimethyl-3-n-butyl-4-äthyl- | 59 | 71–73/1 |
| 2-Mercapto-pentan-3-on | Propionaldehyd | n-Propyl- | 2.4-Diäthyl-3-n-propyl-5-methyl- | 56 | 76/1 |
| 2-Mercapto-pentan-3-on | Propionaldehyd | Benzyl- | 2.4-Diäthyl-3-benzyl-5-methyl- | 65 | 131/2 |
| 2-Mercapto-pentan-3-on | Cyclohexanon | n-Propyl- | 2.2-Pentamethylen-3-propyl-4-äthyl-5-methyl- | 70 | 95–96/0,5 |
| 3-Mercapto-heptan-4-on | Propionaldehyd | n-Propyl- | 2.5-Diäthyl-3.4-dipropyl- | 79 | 84/0,7 |
| α-Mercapto-cyclohexanon | Propionaldehyd | n-Propyl- | 2-Äthyl-3-propyl-4.5-tetramethylen- | 68 | 105/1 |
| α-Mercapto-cyclohexanon | Cyclohexanon | n-Propyl- | 2.2-Pentamethylen-3-propyl-4.5-tetramethylen- | 46 | 147/1 |

Tabelle 7

H₂S-Abspaltung. Diese H₂S-Abspaltung ist wohl der Grund für die unvermeidliche Verharzung des Reaktionsgemisches, weil sie zur Bildung von Vinylketonen führt.



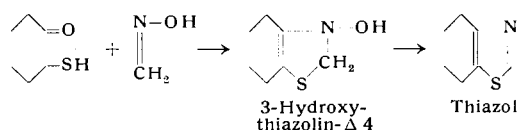
Als Ausnahme ist das Cyclohexanon hervorzuheben, welches verschiedene Thiazolin-Δ4-Synthesen mit recht guten Ausbeuten gestattet. Am Cyclohexanon sind die Schwierigkeiten der Thiazolin-Δ4-Bildung sehr deutlich zu erkennen. Methylamin und Schwefel reagieren zwar mit Cyclohexanon in exothermer Reaktion – dem Äußeren nach genau so wie Ammoniak und Schwefel; die Aufarbeitung der Reaktionsmischung zeigt dann allerdings, daß eine Vielfalt von Produkten entstanden ist, die entweder Schwefel oder Schwefel und Stickstoff enthalten. Mit Sicherheit konnten α-Mercapto-cyclohexanon (XXXIV, existiert in dimerer Form), das Endimino-dithian XXXV und Duplo-dithio-cyclohexanon (XXXVI) (vgl. Abschn. VI) identifiziert werden. Die Bildung des Thiazolins-Δ4 XXXVII konnte sehr wahrscheinlich gemacht werden⁵⁰).



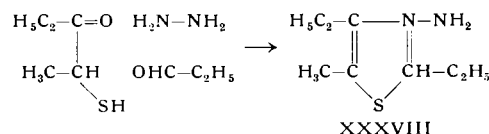
⁵⁰) M. Thiel, F. Asinger u. G. Reckling, unveröffentl.

Schließlich sei auf die Reaktion von α-Oxo-mercaptan und Aldehyden oder Ketonen mit Hydroxylamin oder Hydrazin bzw. deren Derivaten hingewiesen⁴⁴). Aldoxime reagieren mit α-Oxo-mercaptanen zunächst unter Bildung von 3-Hydroxy-thiazolinen-Δ4, die dann unter geeigneten Bedingungen Wasser abspalten und in Thiazole übergehen. Man kann auch Hydroxylamin auf ein Gemisch von α-Oxomercaptan und Aldehyd einwirken lassen und erhält dann in schlechten Ausbeuten

3-Hydroxy-thiazoline-Δ4, die übrigens meist sofort zum Thiazol dehydratisiert werden. Das folgende Beispiel zeigt die Reaktion des α-Mercapto-cyclohexanons mit polymerem Formaldoxim.



Hydrazin oder Phenylhydrazin reagieren ähnlich; so erhält man z. B. aus 2-Mercapto-pentan-3-on, Propionaldehyd und Hydrazin das 3-Amino-thiazolin-Δ4 XXXVIII.



Ähnlich wie die 3-Hydroxy-thiazoline-Δ4 Wasser abspalten, können die 3-Amino-thiazoline-Δ4 in manchen Fällen in Thiazol und Ammoniak zerfallen.

Die Thiazoline-Δ4 sind wesentlich unbeständiger als die Thiazoline-Δ3. Sie werden außerordentlich leicht hydrolysiert und zersetzen sich langsam.

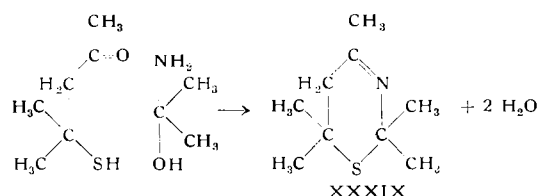
III. Dihydro-metathiazine-Δ3

Auch β-Mercapto-ketone können die vielfach beschriebene Umsetzung mit NH₃ und Oxo-Verbindungen eingehen, wobei sich dann Dihydro-metathiazine-Δ3 bilden, Vertreter einer bisher unbekannten Verbindungsklasse. So bildet sich bei der Einwirkung von Ammoniak auf ein Gemisch aus 2-Mercapto-2-methylpentanon-4 (Diaceton-

| Dihydro-metathiazin-Δ3 | β-Mercapto-keton | Oxo-Verb. | Kp/Torr | Pikrat Fp | Ausb. % |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|-----------|---------|
| 4.6.6-Trimethyl- | Diaceton-mercaptan | Formaldehyd | 74–76/12 | 195 | 76 |
| 2.4.6.6-Tetramethyl- | Diaceton-mercaptan | Acetaldehyd | 74–75/12 | 180 | 70 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-äthyl- | Diaceton-mercaptan | Propionaldehyd | 87–88/12 | 152 | 48 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-propyl- | Diaceton-mercaptan | Butyraldehyd | 101–103/12 | — | 76 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-phenyl- | Diaceton-mercaptan | Benzaldehyd | 165–166/12 | 168 | 42 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-(o-hydroxyphenyl)- | Diaceton-mercaptan | Salicylaldehyd | Fp 136 | — | 98 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-(p-hydroxyphenyl)- | Diaceton-mercaptan | p-Oxybenzaldehyd | Fp 193 | — | 98 |
| 2.2.4.6.6-Pentamethyl- | Diaceton-mercaptan | Aceton | 69–72/12 | 183 | 38 |
| 2.4.6.6-Tetramethyl-2-äthyl- | Diaceton-mercaptan | Butanon | 85–86/13 | 173 | 86 |
| 4.6.6-Trimethyl-2.2-diäthyl- | Diaceton-mercaptan | Diäthylketon | 100/13 | 148 | 34 |
| 2.2-Pentamethylen-4.6.6-trimethyl- | Diaceton-mercaptan | Cyclohexanon | 126–127/12 | 165 | 57 |
| 2.4.5-Trimethyl- | 1-Mercapto-2-methylbutanon-(3) | Acetaldehyd | 78–80/10 | 110–112 | 70 |
| 2-Propyl-4.5-dimethyl- | 1-Mercapto-2-methylbutanon-(3) | Butyraldehyd | 110/11 | — | 85 |
| 2-Phenyl-4.5-dimethyl- | 1-Mercapto-2-methylbutanon-(3) | Benzaldehyd | 95/10 ⁻² | — | 73 |

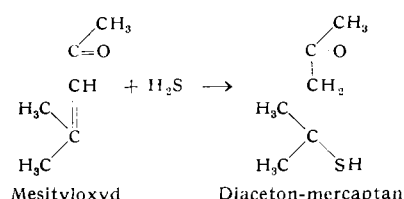
Tabelle 8. Dihydro-metathiazine-Δ3 aus β-Mercapto-ketonen, NH₃ und Oxo-Verbindungen

mercaptan) und Aceton 2.2.4.6.6-Pentamethyl-dihydro-metathiazin- Δ 3 (XXXIX), dessen Entstehungsweise folgendermaßen zu formulieren ist⁵¹⁾:



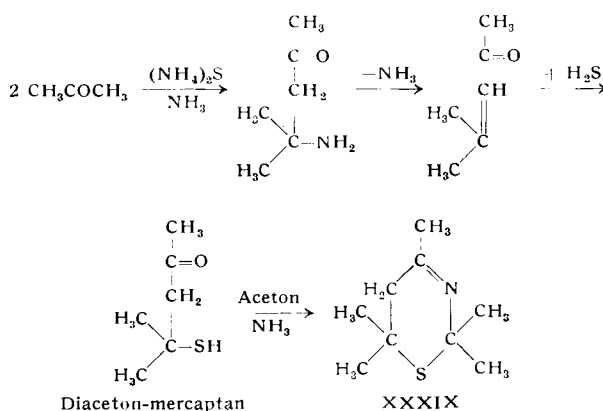
Wie bei der Thiazolin- Δ 3-Synthese kann die Oxo-Komponente auf jede nur denkbare Weise variiert werden. Ebenso gut läßt sich auch das Diaceton-mercaptan durch andere β -Mercapto-ketone ersetzen, etwa durch 1-Mercapto-2-methyl-butanon-(3)⁵²⁾. Über die Ergebnisse derartiger Kondensationsreaktionen unterrichtet Tabelle 8.

Die Herstellung der β -Mercapto-ketone ist durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff an α,β -ungesättigte Ketone möglich, zu welchem Zweck als Katalysator außer Alkalihydroxyd^{51, 53)} auch Triäthylamin⁵⁴⁾ empfohlen wird.

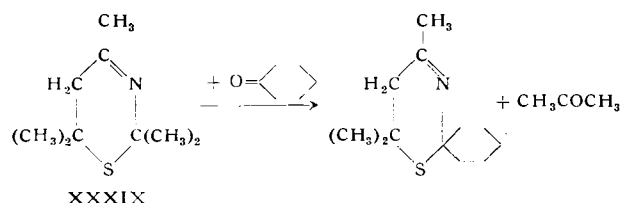


Diese basenkatalysierte β -Mercapto-keton-Bildung läßt vermuten, daß auch Ammoniak die Anlagerung von H_2S an das α,β -ungesättigte Keton beschleunigen kann, so daß die Synthese von Dihydro-metathiazinen- Δ 3 durch gemeinsame Einwirkung von H_2S und NH_3 auf α,β -ungesättigte Ketone zu verwirklichen wäre. Tatsächlich lassen sich mit Mesityloxyd oder Propenyl-methylketon, wenn auch nicht mit so guten Ausbeuten wie aus β -Mercapto-ketonen direkt, Dihydro-metathiazine- Δ 3 herstellen (vgl. Tabelle 9).

lich mit Aceton und Ammoniak die Kondensationsreaktion zu XXXIX einget.



Auch bei den Dihydro-metathiazinen- Δ 3 kann man die Keton-Komponente durch andere Oxo-Gruppen enthaltende Verbindungen austauschen, wenn man sie mit diesen in Gegenwart von Oxalsäurehydrat erhitzt. So reagieren das Dihydro-metathiazin- Δ 3 XXXIX und Cyclohexanon folgendermaßen:



Dihydro-metathiazine sind im frisch destillierten Zustand campher-artig riechende Flüssigkeiten, soweit die Substituenten niedermolekularer Natur sind. Mit längeren aliphatischen oder aromatischen Resten bekommen die Verbindungen mehr aromatischen Geruch. Gegen Säuren sind Dihydro-metathiazine- Δ 3 ziemlich empfindlich; sie

| Dihydro-metathiazin- Δ 3 | α,β -ungesätt. Keton | Oxo-Verb. | Kp/Torr | Pikrat Fp | % Ausb./ α,β -unge-sätt. Keton |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------|------------|-----------|--|
| 4.6.6-Trimethyl-2-äthyl- | Mesityloxyd | Propionaldehyd | 87–88/12 | 152 | 35 |
| 4.6.6-Trimethyl-2-phenyl- | Mesityloxyd | Benzaldehyd | 165–166/12 | 168 | 30 |
| 2.2.4.6.6-Pentamethyl- | Mesityloxyd | Aceton | 69–72/12 | 183 | 85 |
| 2.2-Pentamethylen-4.6.6-trimethyl- | Mesityloxyd | Cyclohexanon | 126–127/12 | 165 | 40 |
| 4.6-Dimethyl-2-äthyl- | Methylpropenylketon | Propionaldehyd | 81–83/14 | — | 36 |
| 4.6-Dimethyl-2-propyl- | Methylpropenylketon | Butyraldehyd | 97–99/12 | — | 38 |
| 2.2.4.6-Tetramethyl- | Methylpropenylketon | Aceton | 60–68/12 | 156 | 55 |
| 4.6-Dimethyl-2.2-diäthyl- | Methylpropenylketon | Diäthylketon | 96–98/13 | — | 35 |
| 2.2-Pentamethylen-4.6-dimethyl- | Methylpropenylketon | Cyclohexanon | 120–123/12 | 147 | 42 |
| 2.2.4-Trimethyl-6-phenyl- | Benzalacetone | Aceton | 159–161/12 | 236 | 70 |

Tabelle 9. Dihydro-metathiazine- Δ 3 aus α,β -ungesättigten Ketonen, H_2S , NH_3 und Oxo-Verbindungen

Schließlich läßt sich beim 2.2.4.6.6-Pentamethyl-dihydro-metathiazin- Δ 3 (XXXIX) die Synthese noch weiter vereinfachen, indem man H_2S und NH_3 in Aceton einleitet⁵¹⁾. Ammoniumsulfid ist ein Katalysator für die Kondensation von Aceton mit Ammoniak zum Diacetonamin (vgl. Abschn. IV), das seinerseits wieder mit Mesityloxyd und Ammoniak im Gleichgewicht steht. Mesityloxyd reagiert aber mit H_2S zum Diaceton-mercaptan, das schließ-

zerfallen dabei zunächst wieder in β -Mercapto-ketone, Oxo-Verbindung und Ammoniak⁵¹⁾. Die Ähnlichkeit mit den Thiazolinen- Δ 3 liegt auf der Hand, und der Zerfallsmechanismus ist analog zu formulieren, d. h. den ersten Schritt der Hydrolyse stellt die Lösung der Azomethin-Bindung dar, und dann folgt Aufspaltung in β -Mercapto-keton, Oxo-Verbindung und Ammoniak. Je nach der Natur des β -Mercapto-ketons zerfällt dann auch dieses weiter, z. B. Diaceton-mercaptan in Mesityloxyd und H_2S . Die alkalische Hydrolyse verläuft grundsätzlich ähnlich. Die Hydrogenolyse des 2.2.4.6.6-Pentamethyl-dihydro-metathiazins- Δ 3 mit Lithiumalanat ist mit der der Thiazoline- Δ 3 zu vergleichen; es findet Hydrierung der Azomethin-

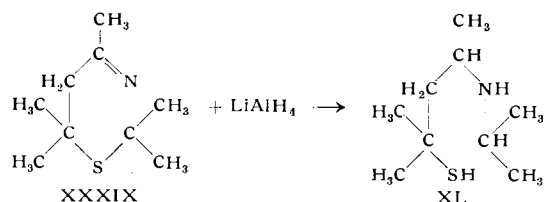
⁵¹⁾ E. Asinger, M. Thiel u. W. Höringkle, Liebigs Ann. Chem. 610, 1 [1957].

⁵²⁾ M. Thiel, F. Asinger u. G. Trümpler, ebenda, im Druck.

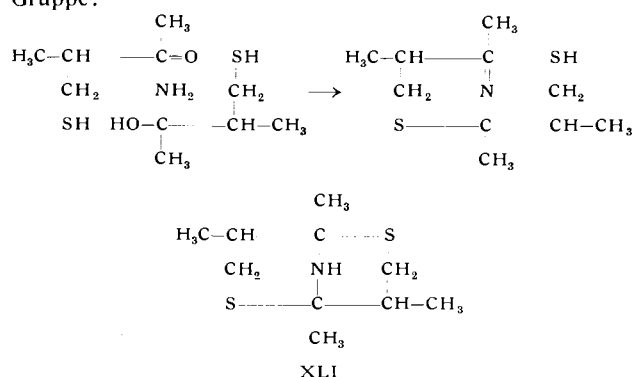
⁵³⁾ F. Arndt, Istanbul Üniv. Fen Fak. Mecmuası, 13 A, 57 [1948]; ref. in Chem. Zbl. 1950 (11), 765.

⁵⁴⁾ Z. Földi u. I. Kollonitsch, J. chem. Soc. [London] 1948, 1683.

Gruppe und Ringöffnung zwischen S und C (2) statt unter Bildung eines γ -Mercaptoamins (XL)³⁸⁾.



Diaceton-mercaptan verhält sich gegen Ammoniak allein völlig indifferent. Dagegen entsteht aus 1-Mercapto-2-methylbutanon-(3), das aus Methyl-isopropenylketon und H_2S herzustellen ist⁵²⁾, mit Ammoniak die Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$. Sie bildet ein stabiles Hydrohalogenid und kann in Analogie zu den Selbstkondensationsreaktionen bei α -Oxo-mercaptanen als 2.3.6.7-Tetramethyl-1.5-dithia-2.6-endaza-octan (XLI) aufgefaßt werden. Es findet demnach zunächst eine normale Kondensation zwischen zwei Molekeln β -Oxo-mercaptan statt, und dann folgt Ringschluß durch Addition der Mercapto-Gruppe an die Azomethin-Gruppe:



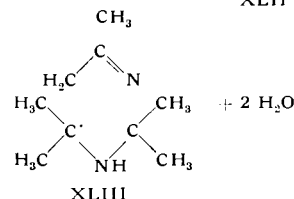
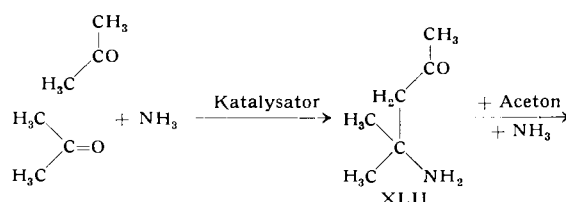
Versuche, Dihydro-metathiazine- Δ^3 zu dehydrieren, sind bisher mißlungen.

IV. 2.3.4.5-Tetrahydro-pyrimidine

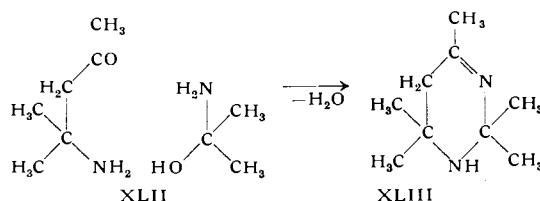
Die Bildung von Acetonin aus Aceton und Ammoniak ist bekannt⁵⁵⁾, während die Aufklärung der Struktur des Acetonins B. B. Bradbury und Mitarbeitern²⁷⁾ sowie E. Matter²⁸⁾ zu verdanken ist, die auch eine brauchbare Arbeitsvorschrift entwickelten. Sie leiten in Gegenwart von Calciumchlorid oder Ammoniumsalzen in Aceton NH_3 ein. Als Reaktionsmechanismus geben B. B. Bradbury und Mitarbeiter an, daß durch die katalytische Wirkung (z. B. von Calciumchlorid) zuerst Diacetonamin XLII entsteht, das dann schließlich ohne Katalysator mit Aceton und Ammoniak zum Acetonin XLIII weiter reagiert.

⁵⁵⁾ G. Städeler, Liebigs Ann. Chem. 111, 305 [1859]; E. Mulder, ebenda 168, 229 [1873]; W. Heintz, ebenda 174, 133 [1874].

Die Reaktion des Acetonamins mit Ammoniak und Aceton läßt sich nach F. Asinger und Mitarbeitern⁵⁶⁾ sehr leicht



als Kondensationsreaktion, wie sie analog bei α -Mercapto-ketonen und β -Mercapto-ketonen formuliert worden ist, auffassen, d. h. das Addukt aus Aceton und Ammoniak reagiert unter Wasseraustritt mit dem Diacetonamin.



Die Richtigkeit dieser Ansicht wird dadurch bewiesen, daß Diacetonamin nicht nur mit Aceton, sondern ganz allgemein mit Aldehyden und Ketonen unter Bildung von Tetrahydro-pyrimidinen umgesetzt werden kann (vgl. Tabelle 10). Als Ausnahmen sind aromatische Aldehyde hervorzuheben (s. unten).

| Oxo-Komponente | 2.3.4.5-Tetrahydro-pyrimidin | Kp/Torr | Ausb.% |
|------------------|------------------------------|-------------|--------|
| Formaldehyd ... | 4.4.6-Trimethyl- | 61–64/10 | 37,6 |
| Propionaldehyd . | 2-Äthyl-4.4.6-trimethyl- | 62–63/11 | 34 |
| Aceton | 2.2.4.4.6-Pentamethyl- | 76–77/17–18 | 66,5 |
| Diäthylketon ... | 2.2-Diäthyl-4.4.6-trimethyl- | 85–90/15–16 | 52 |

Tabelle 10
Kondensation von Diacetonamin mit Oxo-Verbindungen
in Gegenwart von NH_3

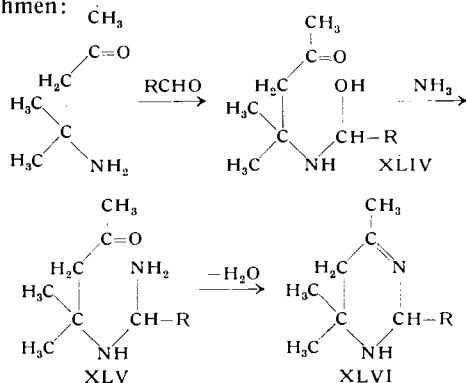
Wie man nun die Synthese der Dihydro-metathiazine dadurch vereinfachen kann, daß man an Stelle der für die Kondensationsreaktion notwendigen β -Mercapto-ketone das entspr. α,β -ungesättigte Keton und H_2S verwenden kann, so ist dies auch bei der Synthese der 2.3.4.5-Tetrahydro-pyrimidine möglich, indem man z. B. an Stelle des Diacetonamins Mesityloxyd und Ammoniak verwendet⁵⁶⁾ (Tabelle 11).

⁵⁶⁾ F. Asinger, M. Thiel u. H. Baltz, Mh. Chem. 88, 464 [1957].

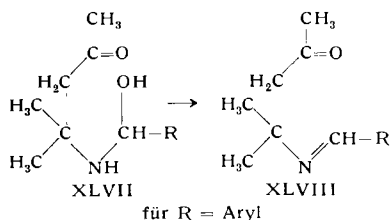
| α,β -ungesätt. Keton | Oxo-Komponente | 2.3.4.5-Tetrahydropyrimidin | Kp/Torr | % Ausb. |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---------|
| Mesityloxyd | Acetaldehyd | 2.4.4.6-Tetramethyl- | 62–64/14 | 57,5 |
| Mesityloxyd | Propionaldehyd | 2-Äthyl-4.4.6-trimethyl- | 68–71/13 | 70 |
| Mesityloxyd | n-Butyraldehyd | 2-n-Propyl-4.4.6-trimethyl- | 58–62/2 | 44,4 |
| Mesityloxyd | i-Butyraldehyd | 2-i-Propyl-4.4.6-trimethyl- | 45,5–48/2,5 | 66,7 |
| Mesityloxyd | i-Valeraldehyd | 2-i-Butyl-4.4.6-trimethyl- | 60/2,5 | 31,4 |
| Mesityloxyd | Trimethylacetaldehyd | 2-tert.-Butyl-4.4.6-trimethyl- | 48–52/2 | 61 |
| Mesityloxyd | Aceton | 2.2.4.4.6-Pentamethyl- | 54–56/11–12 | 78,2 |
| Mesityloxyd | Methyläthylketon | 2.4.4.6-Tetramethyl-2-äthyl- | 64–68/12 | 62,5 |
| Mesityloxyd | Cyclopentanon | 2.2-Tetramethylen-4.4.6-trimethyl- | 84–85/5 | 75 |
| Mesityloxyd | Cyclohexanon | 2.2-Pentamethylen-4.4.6-trimethyl- | 95/5 | 62 |
| Methylpropenylketon .. | Acetaldehyd | 2.4.6-Trimethyl- | 62–63/12 | 45 |
| Methylpropenylketon .. | Propionaldehyd | 2-Äthyl-4.6-dimethyl- | 69/11 | 72,8 |
| Benzalacetessigester | Benzaldehyd | 2.4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl- | Fp 125 | 57 |

Tabelle 11. Tetrahydro-pyrimidine aus α,β -ungesättigten Ketonen, NH_3 und Oxo-Gruppen enthaltenden Verbindungen

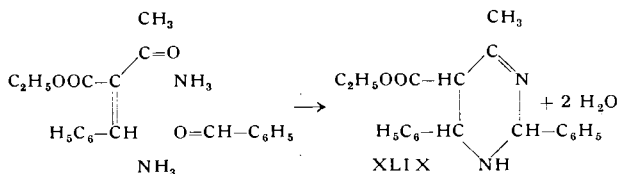
Zunächst kommt es wohl zur Bildung eines N-Halbacetals (XLIV), das auf Ammoniak aminoalkylierend wirkt unter Bildung eines N,N-Vollacetals (XLV), das sich schließlich durch Ringschluß zum Tetrahydro-pyrimidin XLVI stabilisiert. Die Kondensation von Diacetonamin (XLII) mit einem aliphatischen Aldehyd würde also folgenden Verlauf nehmen:



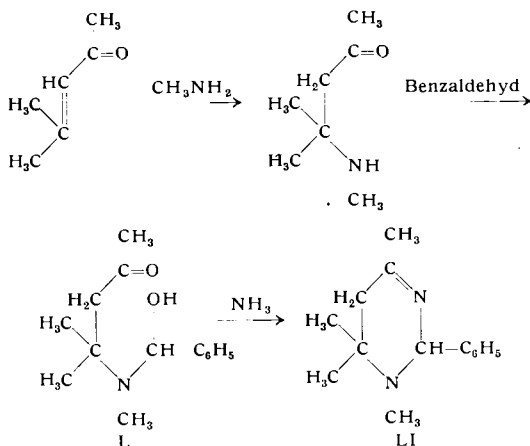
Bei aromatischen Aldehyden ist eine solche Kondensation unmöglich, vielmehr spalten die aromatischen N-Halbacetale (XLVII) (R = Aryl) Wasser ab und gehen in Arylidenamino-ketone (XLVIII) über⁵⁶⁾:



Die Reaktionsfähigkeit aromatischer N-Halbacetale kann aber durch eine in Nachbarschaft befindliche Carboxyl-Gruppe verändert werden, wie die Kondensation des Benzal-acetessigesters mit Benzaldehyd und Ammoniak zeigt. Hier kommt es doch zur Bildung des Vollacetals und damit zum Ringschluß^{56, 57)} (XLIX).



Die Vorstellung über den Verlauf dieser Kondensationsreaktion wird durch die Synthese von 1-Methyl-tetrahydro-pyrimidinen sehr gut bewiesen: Mesityloxyd wird mit wäß-



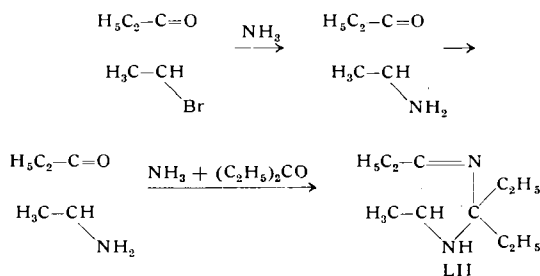
riger Methylamin-Lösung und anschließend mit Benzaldehyd behandelt; das entstandene N-Halbacetal (L), das nun keine Benzyliden-Verbindung mehr geben kann, wird mit Ammoniak-Wasser versetzt und kondensiert dabei zum Tetrahydro-pyrimidin (LI).

Als letzte Vereinfachung der Tetrahydro-pyrimidin-Synthese ist die Herstellung des Acetonins aus Aceton und Ammoniak mit Ammoniumsalzen als Katalysator anzusehen. Derartige Reaktionen sind auch beim Butanon, Diäthylketon⁵⁸⁾ und beim Cyclohexanon⁵⁹⁾ bekannt.

In diesen Fällen entsteht zunächst mit Hilfe der katalytischen Wirkung von Ammonsalzen ein β -Aminoketon, das dann die Kondensationsreaktion zum Tetrahydro-pyrimidin eingeht. Der katalytischen Wirkung des Ammonium-polysulfides ist es auch zuzuschreiben, daß die bereits erwähnte Reaktion der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Aceton im Gegensatz zu vielen anderen Ketonen anomal verläuft (vgl. Abschn. I, 3). Die Acetonin-Bildung geht nämlich schneller als die Sulfhydrylierung, weshalb nur geringe Ausbeuten an Thiazolin- $\Delta 3$ erhalten werden. Acetonin reagiert aber lebhaft mit Schwefel, und zwar unter Bildung undefinierbarer Harze und H_2S , der sich nun mit Ammoniak und Aceton (vgl. Abschn. III) zum 2.2.4.6.6-Pentamethyl-dihydrometathiazin- $\Delta 3$ kondensiert⁶¹⁾. Beim gemeinsamen Einwirken von Schwefel und Ammoniak auf Aceton spielen also alle drei geschilderten Kondensationsreaktionen eine Rolle.

V. Imidazoline- $\Delta 3$ ⁶⁰⁾

Wenn β -Amino-ketone in glatter Reaktion mit Oxo-Verbindungen und Ammoniak zu 2.3.4.5-Tetrahydro-pyrimidinen umgesetzt werden können (vgl. Abschn. IV), so muß es auch möglich sein, analoge Kondensationen mit α -Amino-ketonen auszuführen. Die außerordentliche Unbeständigkeit der α -Amino-ketone zwingt allerdings dazu, diese in *statu nascendi* einzusetzen. Man verfährt so, daß man z. B. in ein Gemisch von α -Bromdiäthylketon und Diäthylketon Ammoniak einleitet. Zunächst findet Substitution des Br durch NH_2 statt, und das entstandene α -Aminoketon setzt sich mit NH_3 und Diäthylketon in folgender Weise zum Imidazolin- $\Delta 3$ (LII) um:



Die Verallgemeinerung dieser Reaktion muß noch untersucht werden; jedenfalls reagiert 2-Brombutanon-(3) ähnlich wie α -Bromdiäthylketon, während Bromaceton mit Ammoniak und Aceton nicht das gewünschte Imidazolin- $\Delta 3$ ergibt; in letzterem Fall kondensiert sich das intermediär entstehende Aminoaceton zum Dimethyl-dihydropyrazin, und Aceton reagiert in Gegenwart des Katalysators Ammoniumbromid mit Ammoniak zum Tetrahydro-pyrimidin XLIII.

⁵⁷⁾ Vgl. S. Ruhemann u. E. R. Watson, J. chem. Soc. [London] 85, I, 456 [1904].

⁵⁸⁾ AP. 2516626 vom 25. 12. 1950; DBP. 825412 vom 17. 12. 1951.

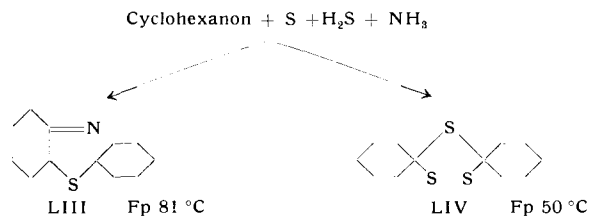
⁵⁹⁾ G. A. Rasuwajew, E. N. Silberman u. S. U. Svetosarsky, J. allg. Chem. (russ.) 26, (2), 601 [1956].

⁶⁰⁾ F. Asinger, M. Thiel u. R. Sowada, unveröffentlicht.

VI. 1.2.4-Trithiolane und Duplo-dithio-Verbindungen

Wir fanden, daß die Thiazolin- $\Delta 3$ -Bildung durch zusätzliches Einleiten von H_2S mehr oder minder gehemmt wird.

Wenn man z. B. in eine Aufschlammung von Schwefel in Cyclohexanon Ammoniak und H_2S einleitet, so erhält man das Thiazolin- $\Delta 3$ (LIII) nur mehr in 20proz. Ausbeute; außerdem wird aber eine zweite kristalline Substanz gewonnen, die wir als 3.3.5.5-Bis-(pentamethylen)-1.2.4-trithiolan (LIV)^{61, 62} erkannt haben.



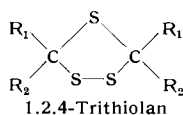
Wir fanden schließlich eine bequeme Methode⁶¹), die das 1.2.4-Trithiolan LIV mit wesentlich besseren Ausbeuten herzustellen gestattet, und zwar durch Einwirkung eines mit H_2S gesättigten prim. Amins und elementaren Schwefels auf Cyclohexanon.

Dieses Verfahren läßt sich ohne Schwierigkeiten auf andere Ketone und auch auf aliphatische Aldehyde übertragen, so daß die verschiedensten Vertreter dieser Verbindungsklasse, die man übrigens auch als Trithia-ozonide auffassen kann, zugänglich gemacht worden sind. Ganz ähnlich wie bei den Thiazolin- $\Delta 3$ -Bildungsreaktionen sind Ketone wie Benzophenon und Acetophenon für diese Trithiolan-Synthese völlig ungeeignet. Aldehyde geben oft nur mäßige Ausbeuten, sehr wahrscheinlich deshalb, weil sie mit Ammoniak oder Aminen allein zu schnell in stabile polymere Imin-Derivate übergehen oder durch Aldol-Kondensationen verändert werden. Tabelle 12 zeigt einige unserer 1.2.4-Trithiolane.

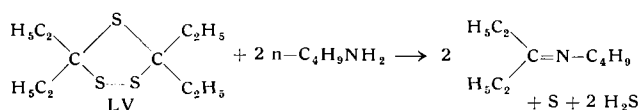
| Oxo-Verb. | R ₁ | R ₂ | Kp/Torr | % Ausb. |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------|---------|
| Propionaldehyd | H | C ₂ H ₅ | 77/1 | 50 |
| Butyraldehyd | H | C ₃ H ₇ | 86/0,4 | 47 |
| Aceton | CH ₃ | CH ₃ | 34/0,4 | 44 |
| Diäthylketon | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 84/0,2 | 87 |
| Methyl-propylketon .. | CH ₃ | C ₃ H ₇ | 84/0,3 | 80 |
| Cyclohexanon | -(CH ₂) ₅ - | | Fp 50 | 83 |

Tabelle 12

Synthese von 1.2.4-Trithiolanen der allgemeinen Formel



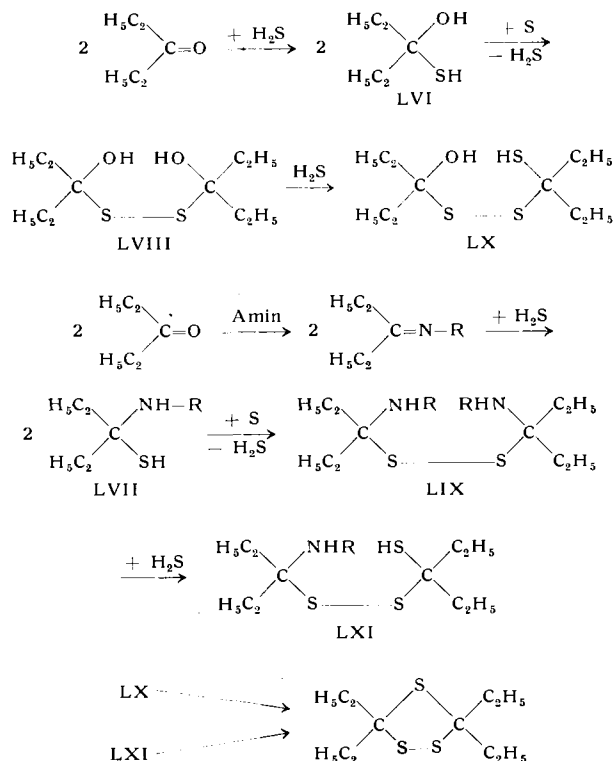
Die Struktur der 1.2.4-Trithiolane kann durch ihren Abbau mit prim. Aminen verständlich gemacht werden, wobei z. B. im Falle des aus Diäthylketon entstehenden 1.2.4-Trithiolans (LV) Diäthylketonimin, H_2S und S entstehen:



⁶¹) F. Asinger, M. Thiel, G. Lipfert, R.-E. Plessmann u. J. Mennig, diese Ztschr. 70, 372 [1958].

⁶²) Bisher sind in der Literatur nur zwei 1.2.4-Trithiolane beschrieben worden, die überdies auf einem anderen als dem hier geschilderten Wege entstehen. — Vgl. A. Schönberg, O. Schütz u. S. Nickel, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 2175 [1928]; H. Staudinger u. H. Freudenberg, ebenda 61, 1576 [1928]; E. Campaign u. W. B. Reid, J. org. Chemistry 12, 807 [1947].

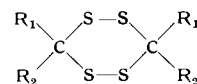
Dieser Abbau läßt aber auch die Bildungsweise deutlich werden. Der erste Schritt der Reaktion wird die Einwirkung von H_2S auf die Oxo-Verbindung oder auf das Ketimin sein, wobei es zur Bildung einer geminalen Mercaptohydroxy- oder Mercaptoamino-Verbindung (LVI oder LVII) kommt. Die Sulfhydryl-Gruppen reagieren mit S in Gegenwart von Amin nach *McMillan-King*²⁵) zum Disulfid LVIII oder LIX, bei denen dann der H_2S je eine Hydroxy- oder Amino-Gruppe durch SH ersetzt (LX bzw. LXI). Schließlich folgt unter nochmaliger Wasser- bzw. Amin-Abspaltung Ringschluß zum 1.2.4-Trithiolan.



Die 1.2.4-Trithiolane sind außerordentlich stabile Verbindungen, beständig gegen Säuren, Laugen und Schwermetallsalze.

Die 1.2.4-Trithiolan-Bildung verläuft beim Aceton (vgl. Tabelle 11) im Gegensatz zu den anderen Ketonen mit nur mäßiger Ausbeute⁶³). Dafür läßt sich jedoch eine weitere Substanz vom Fp 95 °C isolieren, die mit dem erstmalig von C. Willgerodt⁶⁴) aus Ammoniumpolysulfid und Aceton bei Zimmertemperatur hergestellten sogenannten Duplodithioacetone, dessen Struktur bisher unbekannt war, identisch ist.

Auch Diäthylketon und Cyclohexanon bilden Duplodithio-Verbindungen, denen folgende Struktur zuzuschreiben ist:

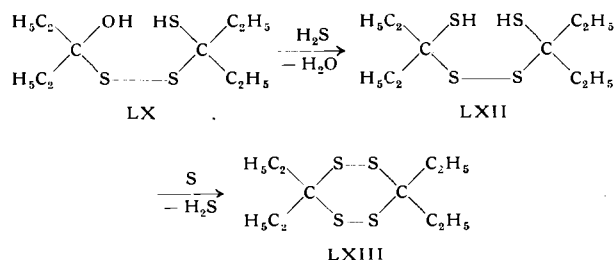


R₁ = R₂ = CH₃: Duplodithioacetone Fp 95 °C
 R₁ = R₂ = C₂H₅: Duplodithio-diäthylketon Fp 44–46 °C
 R₁ = R₂ = -(CH₂)₅ -: Duplodithio-cyclohexanon Fp 133 °C

Es reagiert das Disulfid LX (vgl. 1.2.4-Trithiolan-Bildung) mit einem weiteren Mol H_2S unter Bildung eines

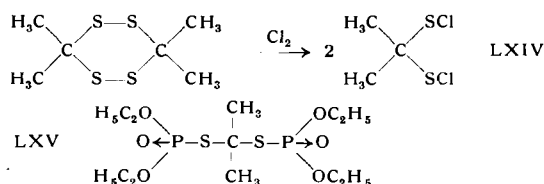
⁶³) H. Klug (Dissert., Göttingen 1948, Prof. Fehér) hat die Herstellung des Trithiolans und des Duplo-dithioacetons aus Ammoniumpolysulfid-Lösung und Aceton bereits beschrieben, ohne allerdings die Struktur dieser Verbindungen exakt zu beweisen.
⁶⁴) C. Willgerodt, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2467 [1887]; vgl. R. Wegler u. Mitarbb., diese Ztschr. 70, 351 [1958].

Dimercapto-disulfides (LXI), das dann mit Schwefel nach *McMillan-King*²⁵⁾ zum Duplo-dithio-diäthylketon (LXIII) dehydriert wird, wobei wieder Amin oder Ammoniak als Katalysator fungiert:



Die Struktur des Duplo-dithioacetons kann u. a. wie folgt bewiesen werden:

Durch Chlorolyse bei -70°C entsteht das geminal substituierte Disulfonylchlorid LXIV, das mit Triäthylphosphit zu LXV umgesetzt werden kann⁶⁵⁾.



Damit ergeben sich interessante Möglichkeiten, zu weiteren Derivaten geminal substituierter Dithiole zu gelangen, worüber wir in Kürze berichten werden.

Besonderer Dank gebührt unseren zahlreichen Mitarbeitern für ihre verständnisvollen und fleißigen Beiträge.

Eingegangen am 10. Juli 1958 [A 890]

⁶⁵⁾ F. Asinger, W. Schäfer u. M. Thiel, unveröffentl.

Die absolute Konfiguration der atropisomeren Diaryl-Verbindungen

Von Prof. Dr. K. MISLOW

Department of Chemistry, New York University, New York/N.Y. (USA),

z. Zt. Organisch-chemisches Laboratorium der E. T. H. Zürich¹⁾

Die Verfahren zur Bestimmung der Konfiguration bei atropisomeren optisch aktiven Diaryl-Verbindungen werden besprochen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration ist in mehreren Fällen mit Hilfe von asymmetrischen Synthesen gelungen. Somit ist zum ersten Male die absolute Konfiguration von Konstellationsisomeren (Konformeren) und gleichzeitig auch von Verbindungen mit axialer Asymmetrie festgelegt worden. Eine größere Anzahl von optisch aktiven Diaryl-Verbindungen konnte durch chemische und physikalische Verfahren mit Schlüsselverbindungen, deren absolute Konfiguration bestimmt wurde, konfigurativerknüpft werden.

Einleitung

Von den atropisomeren²⁾ Verbindungen mit einer axialen Asymmetrie wurden die Diaryl-Verbindungen am eingehendsten untersucht³⁾. Das Hauptziel der früheren Untersuchungen über atropisomere Diaryl-Verbindungen war, Atropisomerie durch Spaltung der Racemate in die Antipoden oder durch asymmetrische Transformationen⁴⁾ nachzuweisen. Darüber hinaus ist die Beziehung zwischen der Raumbeanspruchung der in o-Stellung stehenden Substituenten und der Racemisierungsgeschwindigkeit in qualitativer⁵⁾ und quantitativer⁶⁾ Hinsicht untersucht worden. In neuerer Zeit ist das Problem der absoluten Konfiguration bei diesen Verbindungen in den Vordergrund getreten.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration in der Diaryl-Reihe kann man entweder direkte physikalische Verfahren oder Verknüpfungen mit Verbindungen, deren absolute Konfiguration direkt ermittelt wurde, anwenden. Als solche kommen entweder Verbindungen mit zentraler

Asymmetrie — bisher ausschließlich Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff — oder Verbindungen mit axialer Asymmetrie in Frage. Eine größere Zahl von optisch aktiven Diaryl-Verbindungen wurde auf konfigurativer eindeutiger Weise mit Schlüsselverbindungen dieser Reihe, deren absolute Konfiguration ermittelt worden war, verknüpft.

I. Direkte Verfahren

Zur direkten Konfigurationsbestimmung stehen zwei Verfahren zur Verfügung. Die Frage der absoluten Konfiguration kann eindeutig auf röntgenographischem Wege⁶⁾ gelöst werden, wie das bereits für Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff geschehen ist⁷⁾; das Verfahren wurde aber bisher bei atropisomeren Verbindungen nicht angewendet. Es ist weiter prinzipiell möglich, die absolute Konfiguration auf Grund der Theorie des optischen Drehungsvermögens⁸⁾ zu bestimmen. Bei optisch aktiven Diaryl-Verbindungen haben sich besonders W. Kuhn und Mitarbeiter⁹⁾ mit dieser Frage beschäftigt und haben auf Grund modellmäßiger Betrachtungen und eines rechnerischen Annäherungsverfahrens die Vermutung ausgesprochen, daß die im Sichtbaren rechtsdrehenden

¹⁾ Erweiterte Fassung eines vor der Chemischen Gesellschaft Heidelberg am 10. Dezember 1957 gehaltenen Vortrages.

²⁾ „Atropisomerie“ ist definitionsgemäß eine Stereoisomerie, die durch Hemmung der freien Drehbarkeit um eine einfache Bindung erzeugt ist. Der Ausdruck ist synonym mit „Rotationsisomerie“; vgl. G. Wittig: Stereochemie, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930, S. 325.

³⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: R. Adams u. H. C. Yuan, Chem. Reviews 72, 261 [1933]; H. Hillebrand, diese Ztschr. 50, 435 [1937]; R. L. Shriner, R. Adams u. C. S. Marvel, in H. Gilman: Organic Chemistry, 2. Aufl., John Wiley and Sons, New York 1943, S. 343–382.

⁴⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: E. E. Turner u. M. M. Harris, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 1, 299 [1947]; M. M. Harris, in W. Klyne u. P. B. D. de la Mare: Progress in Stereochemistry, 2. Band, Butterworths Sci. Publ., London 1958, S. 157.

⁵⁾ F. H. Westheimer u. J. E. Mayer, J. chem. Physics 14, 733 [1946]; F. H. Westheimer, ebenda 15, 252 [1947]; M. Rieger u. F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 72, 19 [1950].

⁶⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: J. M. Bijvoet, Endeavour 14, 145 [1956]; R. Pepinsky, Rec. chem. Progr. 17, 145 [1956].

⁷⁾ J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman u. A. J. van Bommel, Nature [London] 168, 271 [1951]; J. Trommel u. J. M. Bijvoet, Acta crystallogr. 7, 703 [1954]; A. F. Peerdeman, ebenda 9, 824 [1956].

⁸⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung von W. Kauzman: Quantum Chemistry, Academic Press, New York 1957, S. 616–635 u. 703–725.

⁹⁾ W. Kuhn u. K. Bein, Z. physik. Chem. 24 (B), 335 [1934]; W. Kuhn u. R. Rometsch, Helv. chim. Acta 27, 1080, 1346 [1944]; W. Kuhn, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 62, 28 [1958].