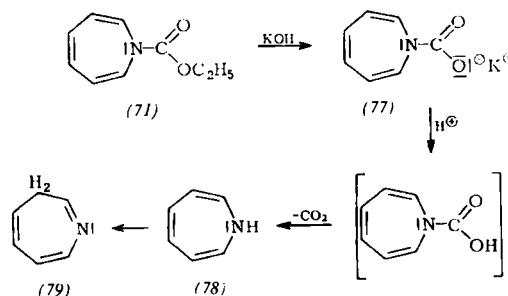


Elektronensextett findet in der Reaktion des Azepin-N-carbonsäureäthylesters (71) mit Protonensäuren eine Bestätigung. Diese führt rasch zum N-Phenyl-urethan (76), wobei vermutlich nach primärer Sauerstoffprotonierung die Aziridin-Zwischenstufe (75) durchlaufen wird, aus der dann unter bedeutendem Gewinn an Resonanzenergie das benzoide System irreversibel gebildet wird [60].



Die alkalische Verseifung des Azepin-Derivats (71) eröffnet einen Weg zum NH-Azepin (78) selbst. Das primär entstehende Alkalialsalz der Carbaminsäure (77) decarboxyliert leicht unter dem Einfluß verdünnter Säuren. Das sich hierbei bildende, thermisch sehr unbeständige, bisher nur in Lösung erhaltene Azepin (78)

[60] K. Hafner u. D. Zinser, unveröffentlichte Versuche.

gleicht, wie auch sein N-Methyl-Derivat spektroskopisch dem Pyrrol. Seiner Bildung folgt rasch eine Umlagerung, vermutlich in das tautomere 2-Azatropiliden (79) [61], eine Stabilisierung wie im Falle der Darstellung des Wolff-Huisgenschen Azepin-Derivates (69) [55], die dort allerdings von dem mit der Ausbildung des Amidinsystems verbundenen Gewinn an Resonanz profitiert. Hier dagegen dürfte möglicherweise die treibende Kraft für den Übergang des 8π-Elektronen enthaltenden doppelten Enamins in das Azatriensystem in der Umhybridisierung des Stickstoffs und dessen Einbeziehung in die Konjugation zu suchen sein.

*Mein aufrichtiger Dank gilt meinen an diesen Arbeiten beteiligten Mitarbeitern, den Herren und Damen Dr. K. F. Bangert, Dr. M. Danielisz, W. aus der Fünften, W. Klinner, Dr. C. König, Dr. H. Patzelt, Dr. H. Pelsler, Dr. H. Riedel, H. Schaum, Dr. G. Schneider, Dr. J. Schneider, Dr. A. Stephan, E. Sturm, Dr. H. Weldes, M. Woschée und D. Zinser. Herrn Prof. Ziegler, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Badischen Anilin- und Soda-fabrik und der Degussa danke ich für die großzügige Unterstützung unserer Untersuchungen.*

Eingegangen am 17. September 1963 [A 339]

[61] K. Hafner u. W. aus der Fünften, unveröffentlichte Versuche.

## Zum Verlauf der Willgerodt-Kindler-Reaktion bei Aryl-alkylketonen [\*]

VON PROF. DR. F. ASINGER, DR. WOLFGANG SCHÄFER, DR. K. HALCOUR,  
DIPL.-CHEM. A. SAUS UND DIPL.-CHEM. H. TRIEM

INSTITUT FÜR TECHNISCHE CHEMIE  
DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE AACHEN

Herrn Prof. Dr. Karl Ziegler zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet

Bei Raumtemperatur lassen sich Ketone mit Schwefel und NH<sub>3</sub> oder Aminen umsetzen, wobei je nach Wahl der Reaktionspartner und -bedingungen Δ<sup>3</sup>-Thiazoline, 5-Alkyldien-Δ<sup>3</sup>-thiazoline, Δ<sup>3</sup>-Imidazolin-5-thione, Hexathiacycloheptan-Derivate, α,α'-Dioxodisulfide, Bis-[1-phenylalkyl-1-yl]-disulfide oder Thioncarbonsäureamide entstehen. Es wurde erkannt, daß die Bildung dieser vielen Verbindungstypen letztlich auf primär ablaufende Thiolierungen und geminale Dithiolierungen zurückgeführt werden kann, die in Kombination mit ihrer Umkehrung (Entschwefelung) und der Annahme eines Thioreduktions-Gleichgewichts eine neue Interpretation des Verlaufs der Willgerodt-Kindler-Reaktion bei Aryl-alkylketonen gestatten.

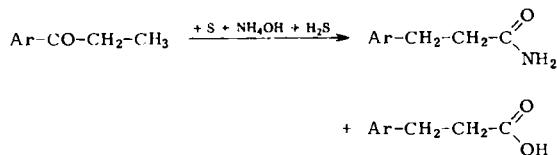
### Einleitung

Die Willgerodt-Reaktion [3–9] im engeren Sinne besteht in der Umsetzung von Aryl-alkylketonen mit wäßriger Ammoniumpolysulfid-Lösung bei ca. 200 °C im Einschlüßrohr. Sie führt ohne Skelettumlagerung zu ω-

[\*] In Vorbereitung ist eine Übersicht (Fortsetzung von [1]), in der u.a. die in dieser Arbeit besprochenen neuen Verbindungen ausführlicher behandelt werden. Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung [2] veranlaßt uns zur Bekanntgabe unserer Vorstellungen vom Verlauf der Willgerodt-Kindler-Reaktion.

Carbonsäureamiden und ω-Carbonsäuren gleicher Kettenlänge, d. h. sie ist gekennzeichnet durch Reduktion der Oxo- zur Methylengruppe, verbunden mit einer oxydativen Veränderung am Ende der Alkylkette (Redox-Amidierung [10]):

- [1] F. Asinger u. M. Thiel, Angew. Chem. 70, 667 (1958).
- [2] K. F. Funk u. R. Mayer, J. prakt. Chem., 4. Reihe, 21 (293), 65 (1963).
- [3] C. Willgerodt, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2467 (1887).
- [4] C. Willgerodt, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 534 (1888).
- [5] C. Willgerodt, J. prakt. Chem. 80 (2), 183 (1909).



Als oxydierendes Agens wirkte S; als reduzierendes Agens sah zuerst Willgerodt H<sub>2</sub>S an.

Die präparativ wichtigste Variante der Willgerodt-Reaktion wurde 1923 von Kindler [11] eingeführt. Seitdem versteht man unter der Willgerodt-Kindler-Reaktion die Umsetzung von Aryl-alkylketonen mit S und prim. oder sek. Aminen bei erhöhter Temperatur. Fieser und Kilmer [12] konnten die Temperatur der Willgerodt-Reaktion durch Dioxanzusatz auf 160 °C senken. Unter Verwendung von Morpholin lässt sich die Willgerodt-Kindler-Reaktion bei 130 °C im offenen Gefäß ausführen [13].

Das der Reaktion entgegengebrachte wissenschaftliche Interesse ist bis heute rege (Zahl der Publikationen etwa 250, unter den Bedingungen der Willgerodt-Reaktion und Willgerodt-Kindler-Reaktion wurden nahezu 700 Verbindungen umgesetzt); über ihren Verlauf besteht noch keine endgültige Klarheit. Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Arbeiten erübrigts sich an dieser Stelle, da mehrere gute Übersichten vorliegen [14–19].

Arbeiten über den Reaktionsverlauf beschäftigten sich mit der Frage des Primärangriffs (an der Carbonylgruppe [20–24] oder in  $\alpha$ -Stellung [16, 25–30] zur

- [6] C. Willgerodt u. F. H. Merk, J. prakt. Chem. 80 (2), 192 (1909).
- [7] C. Willgerodt u. W. Hambrecht, J. prakt. Chem. 81 (2), 74 (1910).
- [8] C. Willgerodt u. Th. Scholtz, J. prakt. Chem. 81 (2), 382 (1910).
- [9] C. Willgerodt u. B. J. Albert, J. prakt. Chem. 84 (2), 383 (1911).
- [10] H. Krauch u. W. Kunz: Namenreaktionen der Organischen Chemie. 2. Aufl., Hüthig-Verlag, Heidelberg 1962, S. 255, 498.
- [11] K. Kindler, Liebigs Ann. Chem. 431, 187 (1923).
- [12] L. F. Fieser u. G. W. Kilmer, J. Amer. chem. Soc. 62, 1354 (1940).
- [13] E. Schwenk u. E. Bloch, J. Amer. chem. Soc. 64, 3051 (1942).
- [14] W. A. Pryor: Mechanisms of Sulfur Reactions. McGraw-Hill, New York 1962, S. 127, 162, 172.
- [15] K. Halcour, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1961 (enthält eine kurze Zusammenstellung aller Reaktionsmechanismen außer [28]).
- [16] R. Wegler, E. Kühle u. Werner Schäfer, Angew. Chem. 70, 351, 570 (1958).
- [17] H. Kaltwasser, Chem. Techn. 9, 392 (1957).
- [18] H. Henecka u. P. Kurtz in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1952, Bd. VIII, 665.
- [19] M. Carmack u. M. A. Spielmann, Org. Reactions 3, 83 (1946).
- [20] M. Carmack u. D. L. F. DeTar, J. Amer. chem. Soc. 68, 2029 (1946).
- [21] J. A. King u. F. H. McMillan, J. Amer. chem. Soc. 68, 632 (1946).
- [22] Y. Yukawa u. Y. Kishi, J. chem. Soc. Japan, pure chem. Sect. 72, 371 (1951); Chem. Abstr. 46, 7061 (1952).
- [23] Y. Yukawa, F. Tokuda u. S. Amano, J. chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. 73, 498 (1952); Chem. Abstr. 48, 2000 (1954).
- [24] M. A. Naylor u. A. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 75, 5392 (1953).
- [25] G. A. Berchtold, Dissertation, Indiana University, 1959; Dissertations Abstr. 20, 1162 (1959).
- [26] W. G. Dauben u. J. B. Rogan, J. Amer. chem. Soc. 78, 4135 (1956).
- [27] W. G. Dauben, R. P. Ciula u. J. B. Rogan, J. org. Chemistry 22, 362 (1957).
- [28] V. Franzen, Chemiker-Ztg. 83, 328 (1959).
- [29] B. Milligan u. J. M. Swan, J. chem. Soc. (London) 1959, 2969.
- [30] G. Purrello, Gazz. chim. ital. 91, 1373, 1378 (1961).
- [31] F. H. McMillan u. J. A. King, J. Amer. chem. Soc. 70, 4143 (1948).
- [32] R. P. Barone, Dissertation, University of Pennsylvania, 1953; Dissertations Abstr. 13, 174 (1953); siehe auch Chemistry 1953, 174.
- [33] W. J. Horton u. J. van den Berghe, J. Amer. chem. Soc. 70, 2425 (1948).
- [34] R. Moreau u. N. Biju-Duval, Bull. Soc. chim. France 1958, 1527.
- [35] R. Moreau u. N. Biju-Duval, Bull. Soc. chim. France 1958, 1532.
- [36] E. M. Shantz u. D. Rittenberg, J. Amer. chem. Soc. 68, 2109 (1946).
- [37] J. Stančec, Collect. czechoslov. chem. Commun. 15, 392 (1950); Chem. Listy 44, 159, 253 (1950); Chem. Abstr. 45, 5136, 10224 (1951).
- [38] M. E. Balis, Dissertation, University of Pennsylvania, 1949.
- [39] F. Asinger, Angew. Chem. 68, 413 (1956).
- [40] F. Asinger, M. Thiel u. E. Pallas, Liebigs Ann. Chem. 602, 37 (1957).

Carbonylgruppe), dem Problem der Wanderung einer funktionellen Gruppe entlang der Kohlenstoffkette [20–28, 30] und mit der irreversiblen Oxydation am Kettenende [31]. Meist wurde versucht, hypothetische Zwischenprodukte in Arylalkyl- $\omega$ -carbonsäuren oder in deren Derivate zu überführen oder durch Einsatz spezieller Ketone Hinweise auf die bei der Reaktion auftretenden Zwischenstufen zu erhalten [3, 22, 25, 27, 32–38].

1956 berichteten wir erstmals [39], daß bei gemeinsamer Einwirkung von S und NH<sub>3</sub> auf Ketone, wie Cyclohexanon, Diäthylketon u. ä., bereits bei Raumtemperatur glatt und mit oft ausgezeichneten Ausbeuten  $\Delta^3$ -Thiazoline entstehen [1]. Inzwischen wurden Anwendungsbreite, Verlauf, Abhängigkeit von den Bedingungen usw. eingehend studiert und dabei einige neue Heterocyclen gefunden.

Hinsichtlich der Ausgangsmaterialien (Keton, S, NH<sub>3</sub> oder Amin, evtl. H<sub>2</sub>S) besteht kein Unterschied zur Willgerodt-Kindler-Reaktion, wohl aber in der Reaktionstemperatur. Unter diesen Umständen waren Zusammenhänge zu vermuten, und ein wesentlicher Teil unserer Untersuchungen galt dem Zweck, solche Querverbindungen aufzuspüren. Dabei wurde bewußt darauf verzichtet, die Temperaturbedingungen denen der Willgerodt-Kindler-Reaktion anzugeleichen; bot doch gerade die Möglichkeit, die Reaktionen bei Raumtemperatur zu studieren, die Aussicht, Zwischenprodukte zu fassen, deren Reaktivität ihre Isolierung bei höherer Temperatur ausschloß. Überdies waren wir der Schwierigkeit enthoben, das Reaktionsmilieu der Willgerodt-Kindler-Reaktion genau zu imitieren, ein Gesichtspunkt, der bei Einsatz vermuteter Zwischenprodukte bisher außer acht gelassen wurde.

Bei der  $\Delta^3$ -Thiazolin-Synthese entstehen in der Primärstufe durch Keton-Thiolierung  $\alpha$ -Mercaptoketone [40] ( $\alpha$ -Mercaptoketimine [\*]) in sehr geringer Konzentration.

- [41] W. G. Dauben, R. P. Ciula u. J. B. Rogan, J. org. Chemistry 22, 362 (1957).
- [42] V. Franzen, Chemiker-Ztg. 83, 328 (1959).
- [43] B. Milligan u. J. M. Swan, J. chem. Soc. (London) 1959, 2969.
- [44] G. Purrello, Gazz. chim. ital. 91, 1373, 1378 (1961).
- [45] F. H. McMillan u. J. A. King, J. Amer. chem. Soc. 70, 4143 (1948).
- [46] R. P. Barone, Dissertation, University of Pennsylvania, 1953; Dissertations Abstr. 13, 174 (1953); siehe auch Chemistry 1953, 174.
- [47] W. J. Horton u. J. van den Berghe, J. Amer. chem. Soc. 70, 2425 (1948).
- [48] R. Moreau u. N. Biju-Duval, Bull. Soc. chim. France 1958, 1527.
- [49] R. Moreau u. N. Biju-Duval, Bull. Soc. chim. France 1958, 1532.
- [50] E. M. Shantz u. D. Rittenberg, J. Amer. chem. Soc. 68, 2109 (1946).
- [51] J. Stančec, Collect. czechoslov. chem. Commun. 15, 392 (1950); Chem. Listy 44, 159, 253 (1950); Chem. Abstr. 45, 5136, 10224 (1951).
- [52] M. E. Balis, Dissertation, University of Pennsylvania, 1949.
- [53] F. Asinger, Angew. Chem. 68, 413 (1956).
- [54] F. Asinger, M. Thiel u. E. Pallas, Liebigs Ann. Chem. 602, 37 (1957).
- [\*] Im Schema I sind die Zwischenprodukte der Übersichtlichkeit wegen ausschließlich als Ketimine formuliert.

Sie werden durch unverändertes Keton und  $\text{NH}_3$  praktisch momentan und irreversibel unter  $\Delta^3$ -Thiazolin-Bildung aus dem Reaktionsgemisch eliminiert. Dieses Prinzip, reaktive Zwischenprodukte durch systematische Abwandlung der Reaktionsbedingungen und -komponenten in Form stabiler Sekundärprodukte abzufangen, erwies sich als sehr aufschlußreich. Wir versuchen in dieser Arbeit, die vorzugsweise so gewonnenen Resultate im Hinblick auf den Verlauf der Willgerodt-Kindler-Reaktion zu interpretieren.

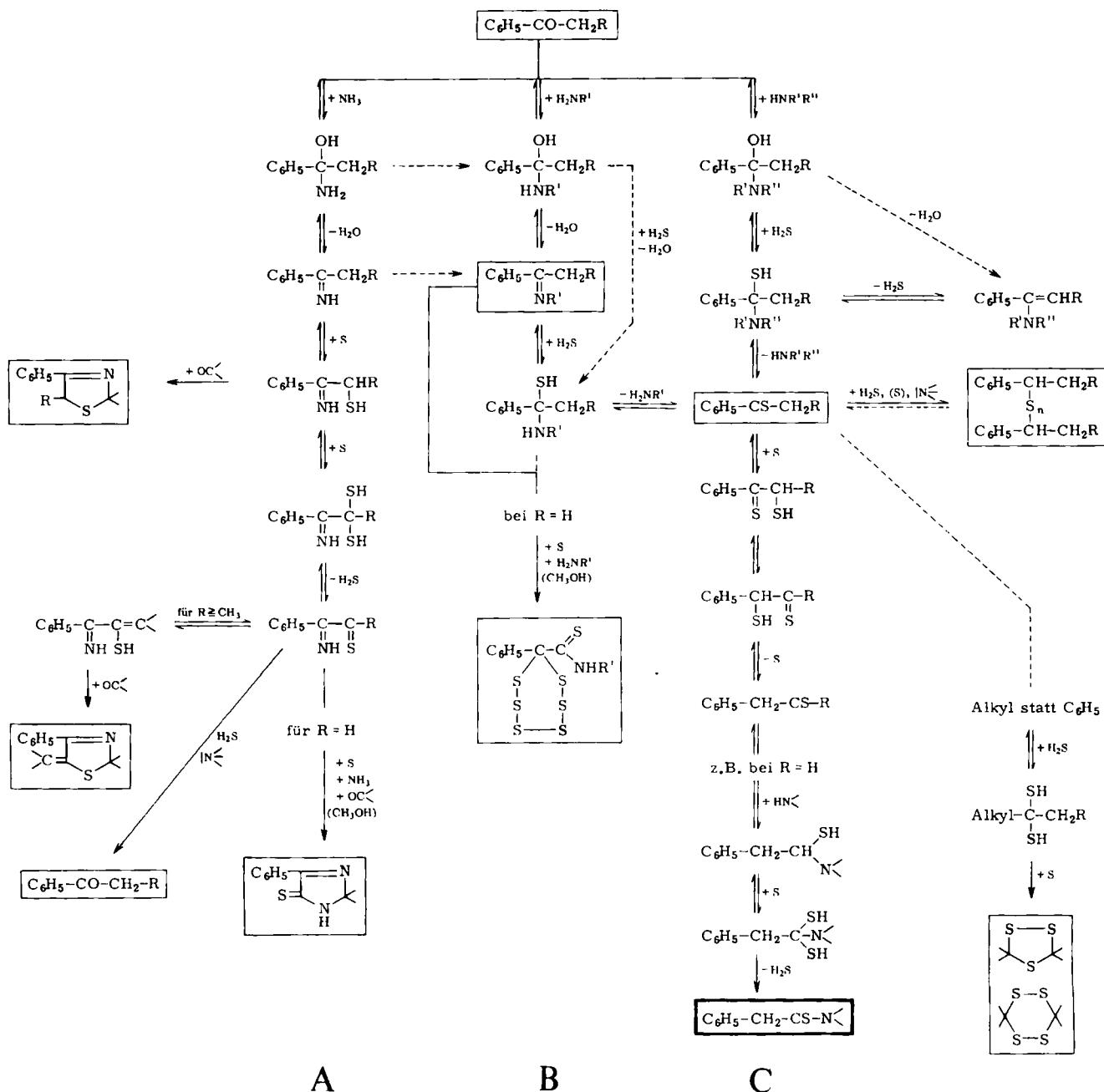
Es ist chemisch zu begründen, daß wir das Thema in drei Hauptabschnitte gliedern, in denen wir die Reaktionsprodukte von Ketonen mit S und  $\text{NH}_3$  oder prim. oder sek. Aminen abhandeln. Zur Orientierung dient das entsprechend in die Reaktionsfolgen A, B und C unterteilte Schema 1, in dem isolierte Zwischen- und Endprodukte umrandet sind.

## 1. Die Umsetzung von Ketonen mit S und $\text{NH}_3$ (Reaktionsfolge A)

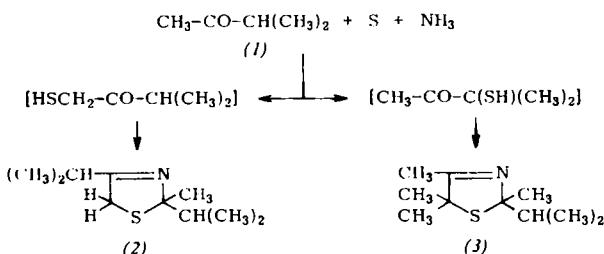
### a) Die $\alpha$ -Thiolierung (Sulfhydrylierung) bei Einsatz von Ketonen; $\Delta^3$ -Thiazoline

Die bei der  $\Delta^3$ -Thiazolin-Bildung intermediär vor sich gehende  $\alpha$ -Thiolierung des Ketons ist eine amin-katalysierte Ionenreaktion. Sie kann nur erfolgen, wenn in mindestens einer  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylfunktion mindestens ein H-Atom vorhanden und substituierbar (thiolierbar) ist.

Von besonderem Interesse sind unsymmetrische Ketone. Aus ihnen entstehen intermediär meistens zwei stellungsisomere  $\alpha$ -Mercaptoketone oder -ketimine und folglich auch zwei in 4- und 5-Stellung strukturisomere



Schema 1. Übersicht über die zur Aufklärung des Mechanismus der Willgerodt-Kindler-Reaktion ausgeführten Reaktionen.



$\Delta^3$ -Thiazoline, z. B. beim Methyl-isopropylketon (1) die  $\Delta^3$ -Thiazoline (2) und (3).

Das Verhältnis, in dem die beiden  $\Delta^3$ -Thiazoline gebildet werden, gestattet Rückschlüsse auf das Ausmaß der konkurrierenden Thiolierungen und erlaubt Vergleiche zwischen den Reaktivitäten aller möglichen Paarungen von  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}$ -Gruppen. Die Reaktivität nimmt grundsätzlich in der Reihenfolge  $\text{CH}_2 \gg \text{CH} > \text{CH}_3$  ab [41, 42]. Das Isomerenverhältnis ändert sich im Verlauf der Reaktion kaum, es ist unabhängig vom Umsatz. Allgemein ist die Thiolierungsrichtung am stärksten durch Temperaturänderungen zu beeinflussen. Aus Tabelle I ist zu erkennen, daß die Thiolierung in der  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei höherer Temperatur stets relativ zunimmt, besonders wenn eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe mit einer  $\text{CH}$ -Gruppe konkurriert.

Auch durch Lösungsmittel sowie durch organische Basen läßt sich das Isomerenverhältnis beeinflussen, meist jedoch nur in beschränktem Umfang. Alkoholzusätze wirken vor allem umsatzsteigernd.

Tabelle I. Abhängigkeit der  $\alpha$ -Thiolierung unsymmetrischer Ketone durch S und  $\text{NH}_3$  von der Reaktionstemperatur.

Keton	thiolierte Gruppe	Thiolierung [%] bei	
		20 °C	80 °C
Butanon	$\text{CH}_3$	3	10
	$\text{CH}_2$	97	90
2-Pantan	$\text{CH}_3$	5	23
	$\text{CH}_2$	95	77
Methyl-isobutylketon	$\text{CH}_3$	20	31
	$\text{CH}_2$	80	69
Methyl-isopropylketon	$\text{CH}_3$	6	72
	$\text{CH}$	94	28
Methyl- <i>sek.-</i> butylketon	$\text{CH}_3$	19	87
	$\text{CH}$	81	13
$\text{Äthyl-isopropylketon}$	$\text{CH}_2$	94	96
	$\text{CH}$	6	4

Als ersten Schritt der Thiolierung kann man die Abspaltung eines Protons in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe diskutieren. Das setzt voraus, daß die  $\alpha$ -Wasserstoffatome hinreichend acid sind, um in nucleophiler Reaktion mit  $\text{NH}_3$  oder Amin abgespalten zu werden. Vorangehende Ketiminbildung steigert die Reaktivität  $\alpha$ -ständiger H-Atome bemerkenswert.

Nach Haury [43, 44] lassen sich Schiffssche Basen des Acetophenons mit Keten an der Methylgruppe acetylieren. Moszew

- [41] F. Asinger, M. Thiel u. H. Sedlak, Liebigs Ann. Chem. 634, 164 (1960).
- [42] F. Asinger, W. Schäfer, B. D. Reiniges, G. Scharein u. A. Wegerhoff, unveröffentlicht.
- [43] V. E. Haury, L. Cerrito u. S. A. Ballard, US-Pat. 2418173; Chem. Abstr. 41, 4510 (1947); Belg. Pat. 638091; Chem. Abstr. 44, 9476 (1950).
- [44] V. E. Haury u. S. A. Ballard, Franz. Pat. 951655; Chem. Zbl. 1950, II, 1876.

et al. [45] gelang es, das Anilid des Acetophenons an der Methylgruppe zweimal mit Phenylisocyanat umzusetzen. Beide Reaktionen sind am Acetophenon selbst nicht möglich. Das *n*-Butylketimin des Acetophenons reagiert mit S in Methanol leicht unter Sulfhydrylierung [46, 47], worauf wir noch eingehen werden. Weitere, noch nicht abgeschlossene Versuche [48] zeigten, daß N-substituierte Ketamine und Aldimine, z.T. unter sehr milden Bedingungen, durch S thioliert werden. Versuche in dieser Richtung sind schon früher unternommen worden, allerdings bei erheblich höheren Temperaturen [11, 16, 49–51].

Die Umkehrung der Thiolierung ist die Entschwefelung von  $\alpha$ -Mercaptoketonen zu Ketonen, die allgemein mit prim. Aminen [1] und in bestimmten Fällen auch mit  $\text{NH}_3$  [52] zu verwirklichen ist. Sekundäre Amine sind weniger, tert. Amine praktisch ungeeignet.

Polysulfid-Schwefel wirkt als thiolierendes Agens; die Anwesenheit geringer  $\text{H}_2\text{S}$ -Mengen ist für den Ablauf der Thiolierung günstig. Auch Amin/Schwefel-Gemische (mit Ausnahme von Pyridin/Schwefel) vermögen  $\text{H}_2\text{S}$  zu bilden [53]. Damit erklärt sich die stets zu beobachtende Inkubationszeit bei der Umsetzung von S und  $\text{NH}_3$  mit Ketonen zu  $\Delta^3$ -Thiazolinen, die wegfällt, wenn man von vornherein Spuren  $\text{H}_2\text{S}$  einleitet. Übereinstimmend damit ist die Addition von Aminen an Ketone oder Aldehyde säurekatalysiert [54], und  $\text{H}_2\text{S}$  könnte diese Katalysatorrolle übernehmen. Selbstverständlich läßt sich die Polysulfid-Bildung auch mit Carbanionen des zu thiolierenden Systems oder mit freien Elektronen eines anderen Katalysatorsystems formulieren.

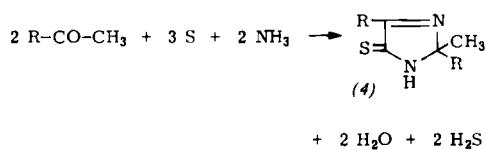
Nachdem wir eine große Auswahl – auch funktionell substituierter – aliphatischer, cycloaliphatischer oder heterocyclischer Ketone mit Erfolg in die  $\Delta^3$ -Thiazolin-Synthese eingesetzt hatten [41, 52, 55–63], untersuchten

- [45] J. Moszew, A. Inasinski, K. Kubiczek u. J. Zawrzykra, Roczniki Chem. 34, 1169 (1960); Chem. Abstr. 55, 15383 (1961).
- [46] F. Asinger, W. Schäfer u. A. Saus, unveröffentlicht.
- [47] F. Asinger, W. Schäfer u. H.-W. Becker, unveröffentlicht.
- [48] F. Asinger, W. Schäfer u. H. Berding, unveröffentlicht.
- [49] B. Böttcher u. F. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 568, 218 (1950).
- [50] K. Kindler, Arch. Pharm. 265, 389 (1927).
- [51] M. Milligan u. J. M. Swan, J. chem. Soc. (London) 1961, 1194.
- [52] M. Thiel, F. Asinger u. M. Fedtke, Liebigs Ann. Chem. 615, 77 (1958).
- [53] R. E. Davis u. H. F. Nakshbendi, J. Amer. chem. Soc. 84, 2085 (1962).
- [54] E. Royals: Advanced Organic Chemistry. Prentice-Hall, New York 1954, S. 660ff.
- [55] F. Asinger, M. Thiel u. I. Kalzendorf, Liebigs Ann. Chem. 610, 25 (1957).
- [56] F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgens, B. D. Reiniges, G. Scharein u. A. Wegerhoff, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [57] F. Asinger, M. Thiel u. H. Kaltwasser, Liebigs Ann. Chem. 606, 67 (1957).
- [58] M. Thiel, F. Asinger u. G. Reckling, Liebigs Ann. Chem. 611, 131 (1958).
- [59] F. Asinger, M. Thiel, G. Peschel u. K.-H. Meinicke, Liebigs Ann. Chem. 619, 145 (1958).
- [60] F. Asinger, M. Thiel, H. Usbeck, K. H. Gröbe, H. Grundmann u. S. Tränkner, Liebigs Ann. Chem. 634, 144 (1960).
- [61] F. Asinger, M. Thiel, H. Sedlak, O. Hampel u. R. Sowada, Liebigs Ann. Chem. 615, 84 (1958).
- [62] F. Asinger, W. Schäfer, M. Baumann u. H. Römgens, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [63] F. Asinger, W. Schäfer u. H.-W. Becker, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

wir Acetophenon sowie Propiophenon und n-Butyrophenon. Auch in diesen Fällen entsteht das erwartete  $\Delta^3$ -Thiazolin, doch sind die Ausbeuten geringer und die Produkte uneinheitlicher. Da gerade Aryl-alkylketone gut geeignete Ausgangsmaterialien für die Willgerodt-Kindler-Reaktion sind, haben wir unser Interesse besonders den Nebenprodukten gewidmet und dabei zwei bisher nicht bekannte Verbindungstypen gefunden, die  $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thione und die 5-Alkylden- $\Delta^3$ -thiazoline.

### b) $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thione

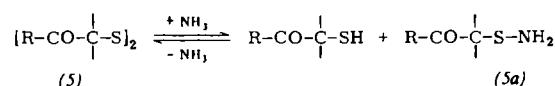
Die gelben, kristallinen  $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thione (4) entstehen mit meist sehr guten Ausbeuten aus Acetophenon oder dessen kernsubstituierten Derivaten, wenn



man pro Mol Keton 8 g-Atom S (obwohl theoretisch nur 1,5 g-Atom erforderlich sind) und 250 ml Methanol zusetzt und das Gemisch etwa 24 Std. bei ca. 20 °C unter Normaldruck mit NH<sub>3</sub> behandelt [64,65]. Eine Erörterung der zweifelsfrei gesicherten Struktur [66,67] dieser Verbindungen erübrigts sich an dieser Stelle.

### Reaktionsverlauf

$\alpha$ -Mercaptoketone reagieren mit S in Gegenwart katalytischer Mengen Amin oder NH<sub>3</sub> zu  $\alpha,\alpha'$ -Dioxodisulfiden, und zwar wesentlich lebhafter, als es bei der von *McMillan* und *King* [31] gefundenen analogen Reaktion mit einfachen Mercaptanen der Fall ist. Man sollte daher bei Einwirkung von S und NH<sub>3</sub> auf Ketone erwarten, daß  $\alpha,\alpha'$ -Dioxodisulfide und nicht  $\Delta^3$ -Thiazoline entstehen. Das ist jedoch nicht der Fall, weil die Disulfid-Bildung eine Gleichgewichtsreaktion ist [68]. Die intermediäre Bildung von  $\alpha,\alpha'$ -Dioxodisulfiden ist damit sowohl bei der  $\Delta^3$ -Thiazolin- als auch bei der  $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thion-Bildung durchaus möglich, ebenso wie eine ammonolytische (hydrolytische) Spaltung der Dioxodisulfide (5) und deren Umkehrung [69,70]:



[64] F. Asinger, W. Schäfer, G. Baumgarte u. P. F. Müting, Liebigs Ann. Chem. 661, 95 (1963).

[65] F. Asinger, W. Schäfer u. G. Kriebel, unveröffentlicht.

[66] F. Asinger, W. Schäfer u. F. Haaf, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

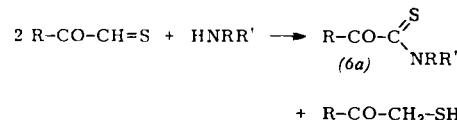
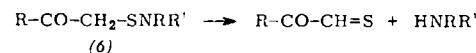
[67] F. Asinger, W. Schäfer u. H. Meisel, unveröffentlicht.

[68] F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem. 615, 70 (1958).

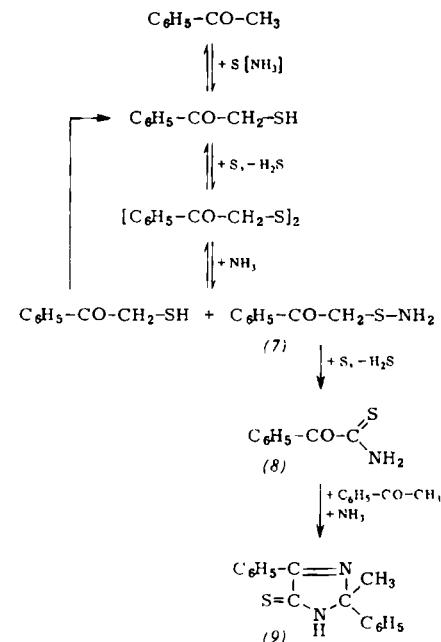
[69] F. Asinger, M. Thiel u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 637, 146 (1960).

[70] M. Thiel, F. Asinger, W. Schäfer u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem. 638, 174 (1960).

$\beta$ -Oxosulfenamide (5a) erhält man präparativ durch Umsetzung der bei der chlorolytischen Spaltung von  $\alpha,\alpha'$ -Dioxodisulfiden entstehenden  $\beta$ -Oxosulfenylchloride mit NH<sub>3</sub>, prim. oder sek. Aminen bei -70 °C. Sie sind nur in Ausnahmefällen bei höherer Temperatur stabil [69]. Das aus Phenacylsulfenylchlorid und Morpholin primär entstehende Phenacylsulfenylmorpholid (6) lagert sich beim Erwärmen auf Raumtemperatur in Phenylglyoxylsäure-thionmorpholid (6a) um [71]. Diese unter Dehydrierung verlaufende neuartige Umlagerung läßt sich folgendermaßen formulieren [2,46]:



Setzt man vor dem Erwärmen auf Raumtemperatur S zu, so erhöht sich die Ausbeute an Thionmorpholid (6a) deutlich [72]. Die Umlagerung läßt sich auch mit anderen  $\beta$ -Oxosulfenamiden mit 20 bis 60% Ausbeute verwirklichen [64]. Sie führt nur dann zu definierten Produkten, wenn die Sulfoxamide N-disubstituiert sind [64]. Dessen ungeachtet prüfen wir, ob sich 2-Methyl-2,4-diphenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-5-thion (9) über das instabile Phenacylsulfenylamid (7) nach Umlagerung zum Phenylglyoxylsäure-thionamid (8) durch Kondensation mit Acetophenon und NH<sub>3</sub> bilden kann.



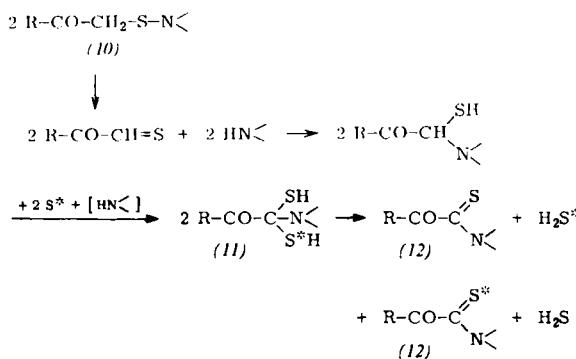
Die nach diesem Schema vorauszusagende Ausbeute-steigerung durch Erhöhung der S-Menge bestätigte sich. Daß Phenylglyoxylsäure-thionamid (8) eine zentrale Stellung im Reaktionsgeschehen einnimmt, ließ sich beweisen: Die Verbindung (9) entsteht auch aus Benzoylcyanid, Acetophenon, NH<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>S in einer Reaktion, bei der Phenylglyoxylsäure-thionamid als Zwischenstufe auftritt [66]. Phenylglyoxylsäure-thionamid läßt sich

[71] W. Schäfer, Dissertation, Universität Halle, 1959.

[72] P. Püchel, Dissertation, Universität Halle, 1959.

aus Benzoylcyanid glatt durch Begasen mit  $H_2S$  in Gegenwart eines tert. Amins und in Abwesenheit H-acider Lösungsmittel in sehr guter Ausbeute herstellen [46,73] und mit Acetophenon und  $NH_3$  zu (9) kondensieren [46].

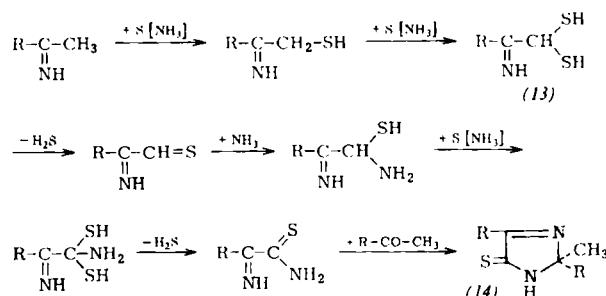
Neue Gesichtspunkte ergab die Umsetzung von Phenacylsulfenylmorpholid (10) mit radioaktivem Schwefel [46]. In dem entstehenden Gemisch aus Phenylglyoxylsäure-thionmorpholid (12) und  $H_2S$  verteilte sich die Radioaktivität zu genau 50% auf jedes der beiden Produkte. Diese Aktivitätsverteilung besteht von der ersten Minute an und bleibt auch mit fortschreitender Reaktion konstant, so daß die Möglichkeit eines S-Austausches ausgeschlossen werden muß. Das Ergebnis läßt nur eine Erklärung zu: es muß ein Zwischenprodukt (11) entstanden sein, in dem zwei S-Atome in gleicher Bindungsart enthalten sind. Der hier formulierte Reaktionsverlauf trägt dem Rechnung [46].



Das Sulfenamid (10) zerfällt unter Bildung von Thioaldehyd und Amin, die beide sofort zum geminalen  $\alpha$ -Oxo-aminothiol reagieren. Dieses wird abermals am Methinwasserstoff thioliert, der durch die (-I)-Effekte der Thiol- und Amino-gruppe stark gelockert ist. Das gebildete geminale Aminothiol (11) stabilisiert sich unter  $H_2S$ -Abspaltung zum  $\alpha$ -Oxocarbonsäure-thionamid (12), wobei für die Eliminierung beider Mercaptogruppen gleiche Wahrscheinlichkeit besteht, was die gefundene Aktivitätsverteilung erklärt.

Diese Erkenntnisse erlauben die Bildung der  $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thione wesentlich einfacher und in Übereinstimmung mit allen experimentellen Beobachtungen durch eine Dithiolierung am selben C-Atom -- gefördert durch S-Überschuß -- zu erklären (Schema 2).

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde  $\omega,\omega$ -Dimercaptoacetophenon (aus gem. Dichlorid und NaSH synthetisiert) z. B. mit Morpholin in Gegenwart überschüssigen Schwefels zu Phenylglyoxylsäure-thionmorpholid umgesetzt. Ohne S-Zusatz ist die Ausbeute geringer. Die Reaktion des gem. Dimercaptans (13) mit beispielsweise



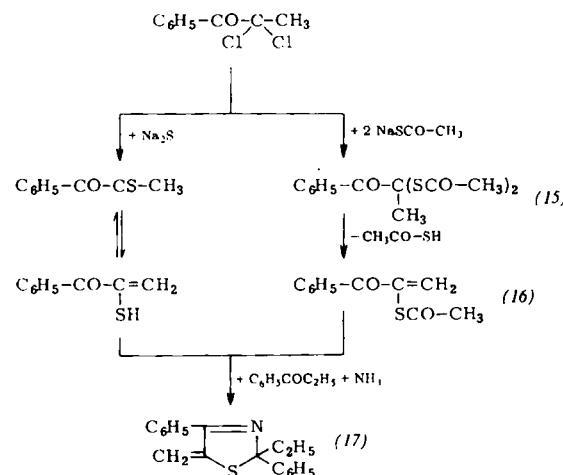
Schema 2. Bildung von  $\Delta^3$ -Imidazolin-5-thionen (14).

[73] F. Asinger u. F. Gentz, Angew. Chem. 75, 577 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 397 (1963).

Acetophenon und  $NH_3$  zu (14) läßt sich in Gegenwart von S in kürzester Zeit mit 84% Ausbeute verwirklichen [46]. In Abwesenheit von S sind die Ausbeuten geringer oder es tritt  $\Delta^3$ -Thiazolin auf [46].

### c) 5-Alkyliden- $\Delta^3$ -thiazoline

5-Alkyliden- $\Delta^3$ -thiazoline, die bei Einsatz von längerkettigen Homologen des Acetophenons und besonders bei S-Überschuß auftreten, verdanken ihre Entstehung gleichfalls einer  $\alpha$ -Dithiolierung. Behandelt man z. B. Propiophenon oder n-Butyrophenon bei Raumtemperatur mit S und  $NH_3$ , so entstehen in der Hauptsache die entsprechenden  $\Delta^3$ -Thiazoline, daneben jedoch Öle fast gleicher Elementarzusammensetzung. Die Ölanteile wurden als 5-Alkyliden- $\Delta^3$ -thiazoline (17) erkannt. Für die Struktur dieser oxydationsempfindlichen Verbindungen spricht die in Schema 3 angegebene Reaktionsfolge, formuliert am Beispiel der Propiophenon-Derivate, [74].



Schema 3. Beweis für die Struktur der 5-Alkyliden- $\Delta^3$ -thiazoline (17).

Die Reaktion geminaler  $\alpha$ -Oxo-dichloride mit Natriumthioacetat führt zu den instabilen diacetylierten Dithiolen (15), die schon bei der Darstellung Thiobessigsäure abzuspalten beginnen, so daß im Reaktionsgemisch überwiegend die acetylierte  $\alpha$ -Oxoenthiol-Form (16) vorliegt. Diesen Beobachtungen entsprechen Resultate von Campaigne und Edwards [75] bei der Acetylierung von 1,3-Diphenyl-2,2-dimercaptopropan mit Acetanhydrid.

Daß S-Acetyl- $\alpha$ -mercaptopketone mit zahlreichen Oxokomponenten und  $NH_3$  im allgemeinen glatt -- manchmal sogar vorteilhafter als  $\alpha$ -Mercaptoketone selbst -- zu  $\Delta^3$ -Thiazolinen kondensieren, haben eigene Untersuchungen ergeben [76]. Auch das im Schema 3 formulierte 1-Phenyl-2-acetylmercaptopropan mit (16) läßt sich mit einer Vielzahl von Ketonen oder Aldehyden und  $NH_3$  zu 4-Phenyl-5-methylen- $\Delta^3$ -thiazolinen (17) umsetzen [74].

Die 5-Alkyliden- $\Delta^3$ -thiazoline verdanken ihre Entstehung folgenden Reaktionen (vgl. Schema 1, Reaktionsfolge A):

Das zur Oxo-(Ketimino-)gruppe  $\alpha$ -ständige C-Atom wird zweifach thioliert. Es entsteht ein  $\alpha$ -Thiono-keton oder -ketimin, das in seiner tautomeren  $\alpha$ -Oxo- (bzw.  $\alpha$ -Ketimino-)enthiol-Form wie ein  $\alpha$ -Mercaptoketon mit

[74] F. Asinger, W. Schäfer u. H. Triem, unveröffentlichte, zum Teil noch nicht abgeschlossene Versuche.

[75] E. Campaigne u. B. Edwards, J. org. Chemistry 27, 4488 (1962).

[76] F. Asinger, W. Schäfer u. N. B. Desai, unveröffentlicht.

unverändertem Keton und  $\text{NH}_3$  in bekannter Weise zum  $\Delta^3$ -Thiazolin kondensiert. Erhöhung der S-Menge muß die Bildung des 5-Alkyldien- $\Delta^3$ -thiazolins zu Lasten des normalen  $\Delta^3$ -Thiazolins begünstigen. Das läßt sich experimentell bestätigen [74].

#### d) Entschwefelung von $\alpha$ -Thionoketonen

Eine für den Ablauf der Willgerodt-Kindler-Reaktion wesentliche Reaktionsmöglichkeit besteht in der Entschwefelung von  $\alpha$ -Thionoketonen mit  $H_2S$  in Gegenwart von Aminen, bei der die Gruppierung  $-CO-CS-$  in  $-CO-CH_2-$  übergeht [74] (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. Entschwefelung von  $\alpha$ -Thionoketonen mit  $H_2S$  in Gegenwart von Aminen in wasserhaltigem Methanol bei Raumtemperatur.

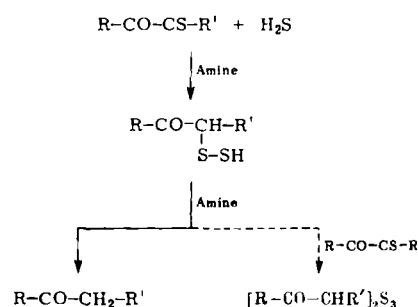
Ausgangsketon $C_6H_5-CO-RR'$	Amin	S [%]	Keton [a] [%]	$\alpha$ -Oxo-polysulfid [%]
$-CHCl_2$	$C_6H_5NH_2$	84	45 Ac	—
$-CHCl_2$	$(C_2H_5)_2NH$	75	36 Ac	—
$-CHCl_2$	$(C_2H_5)_3N$	90	65 Ac	—
$-CHCl_2$	$C_5H_5N$	59	Spuren Ac	93 Di-Ac
$-CS-CH_3$	$(C_2H_5)_3N$	79	75 Pro	—
$-C(SOCH_3)=CH_2$	$C_6H_5NH_2$	65	62 Pro	—
$-C(SOCH_3)=CH_2$	$(C_2H_5)_2NH$	67	79 Pro	—
$-C(SOCH_3)=CH_2$	$(C_2H_5)_3N$	75	84 Pro	—
$-C(SOCH_3)=CH_2$	$C_5H_5N$	—	—	49 Di- + Tri-Pro
$-CS-CH_2-CH_3$	$C_5H_5N$	25	Spuren But	67 Tri-But
$-CCl_2-CH_2-CH_3$	$C_6H_5NH_2$	75	80 But	—
$-CCl_2-CH_2-CH_3$	$(C_2H_5)_2NH$	81	76 But	—
$-CCl_2-CH_2-CH_3$	$(C_2H_5)_3N$	84	83 But	—

[a] Ac = Acetophenon; Pro = Propiophenon; But = n-Butyrophenon.

Da  $\alpha$ -Thioketone recht instabile Verbindungen sind, wurden an ihrer Stelle auch geminale  $\alpha$ -Oxo-dichloride eingesetzt, die bei Behandlung mit  $H_2S$  und Amin über geminale  $\alpha$ -Oxo-dithiole oder  $\alpha$ -Thionoketone zum Keton entschwefelt werden. Einen Hinweis auf den Reaktionsverlauf erhält man durch die mit Pyridin katalysierte Entschwefelung mit  $H_2S$ . Aus  $\alpha$ -Thionopropiophenon entsteht in diesem Falle Bis-[1-phenylpropan-1-on-2-yl]-trisulfid.

Von Thioketonen sind analoge Reaktionen bekannt. Beispielsweise reagiert Dichlor-diphenyl-methan mit NaSH in H<sub>2</sub>S-gesättigter alkoholischer Lösung zu Dibenzhydryldisulfid [77]. Disulfide des Benzophenons erhielten Bergmann et al. [78] aus diesem mit alkoholischer Ammoniumsulfid-Lösung.

Die von uns gefundene, schon bei Raumtemperatur ablaufende, exotherme Entschwefelung von  $\alpha$ -Thionoketonen ist als Umkehrung der Thiolierung zu formulieren:



[77] L. Gattermann u. H. Schulz, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2944 (1896).

[78] E. Bergmann, M. Magat u. D. Wagenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 63 B, 2576 (1930).

## 2. Acetophenon, S und prim. Amine (Reaktionsfolge B)

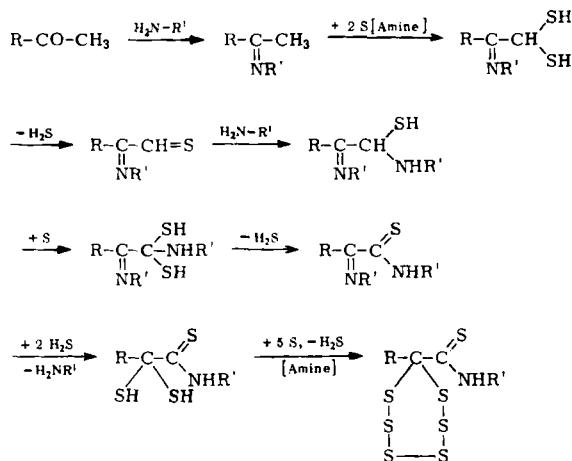
Weitere wichtige Hinweise für den Verlauf der Willgerodt-Kindler-Reaktion ergab die Umsetzung von Acetophenon [+] mit Butylamin und Schwefel.

a) 1-Phenyl-2,3,4,5,6,7-hexathiacycloheptan-1-carbonsäurethionamide

Acetophenon oder Propiophenon und n-Butylamin reagieren bei 20°C praktisch nicht miteinander. In Gegenwart von S erhält man die N-n-Butylketimine dieser Ketone bei Raumtemperatur mit ca. 40% Ausbeute [15]. Damit ist es erstmalig gelungen, ein unter milden Bedingungen entstehendes Zwischenprodukt aus dem bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion vorliegenden Reaktionsgemisch (Keton, S, Amin) zu isolieren. Ketimine als Zwischenprodukte wurden bereits von Kindler [11] und anderen [49,79] vermutet.

Methyl-phenyl-N-n-butylketimin kann man auch durch 20-stündige Einwirkung von Butylamin auf Acetophenon in Methanol – in Abwesenheit von S – mit ca. 50% Ausbeute erhalten [46]. Behandelt man das Ketimin in Methanol mit S und Morpholin 20 Std. bei 20 °C, so entsteht Phenylessigsäure-thionmorpholid mit 65% Ausbeute [46]. Nach unserer Kenntnis ist das die tiefste Temperatur, bei der bisher eine Willgerodt-Kindler-Reaktion gelungen ist. Führt man die Umsetzung des Ketimins mit S und Butylamin statt Morpholin bei 20 °C aus, so erhält man unerwarteterweise mit 40% Ausbeute 1 - Phenyl - 2.3.4.5.6.7 - hexathiacycloheptan - 1 - thioncarbonsäure-n-butylamid. Vom Acetophenon ausgehend, sind die Ausbeuten etwas geringer.

Die Struktur der Verbindung kann als gesichert gelten, obwohl unsere Untersuchungen über Bildungsweise, Abbau-



R	R'	Fp [°C]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	139
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	138
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	109

#### Schema 4 Bildung der Hexathiacyclonheptane

[\*] Die Untersuchung längerkettiger Arylalkylketone ist im Gange [47, 48].

[79] R. Bouder, Ann. Chimie 10, 178 (1955).

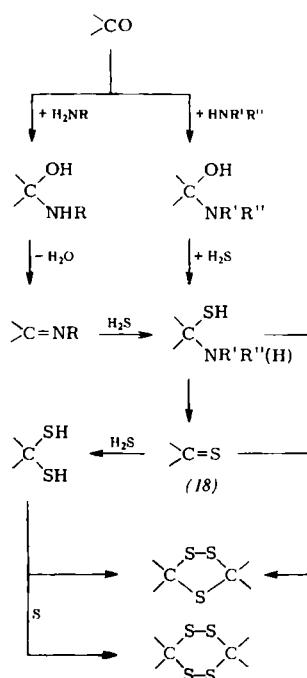
reaktionen usw. noch nicht abgeschlossen sind [80]. Nach den bisherigen Teilergebnissen läßt sich diese Reaktion auch zur Synthese anderer Hexathiacycloheptane verwenden. Sie basiert wieder auf einer Dithiolierung der Methylgruppe, bei der 2 Mol H<sub>2</sub>S gebildet werden. Entsprechend der von Magnusson [81, 82] beobachteten Bildung geminaler Dithiole aus Schiffsschen Basen einiger aliphatischer Ketone addiert sich H<sub>2</sub>S an die Azomethinbindung. Das dabei entstehende Dithiol unterliegt einer intramolekularen McMillan-Kingschen Reaktion, die zum Aufbau des Hexathiacycloheptan-Ringes führt (Schema 4).

### 3. Umsetzung von Arylalkylketonen mit S und sek. Aminen (Reaktionsfolge C)

#### a) Bis-[1-phenylalk-1-yl]-polysulfide

Die bei S-Überschuß eintretende Bildung der Hexathiacycloheptan-Derivate aus Acetophenonimininen wirft die Frage auf, ob durch H<sub>2</sub>S-Überschuß die Reaktionsrichtung abermals zu ändern sei. Das ist tatsächlich der Fall.

Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Beobachtung, daß die  $\Delta^3$ -Thiazolin-Bildung durch zusätzliches Einleiten von H<sub>2</sub>S während der Reaktion gehemmt werden kann (vgl. [1]). Als wir diesem Befund nachgingen, fanden wir eine neue Synthese für 1.2.4-Trithiolane und 1.2.4.5-Tetrathiane [83, 84]. Sie besteht in der Einwirkung von H<sub>2</sub>S und S auf Ketone – weniger geeignet sind Aldehyde – in Gegenwart von NH<sub>3</sub>, prim. oder sek. Aminen bei 0 °C. Läßt man den Schwefel weg, so sind

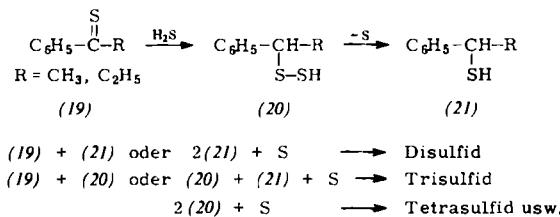


Schema 5. Bildung von 1.2.4-Trithiolanen und 1.2.4.5-Tetrathianen.

- [80] F. Asinger, W. Schäfer u. H.-W. Becker, unveröffentlicht.
- [81] B. Magnusson, Acta chem. scand. 16, 1536 (1962).
- [82] B. Magnusson, Acta chem. scand. 17, 273 (1963).
- [83] F. Asinger, M. Thiel, G. Lipfert, R. E. Pleßmann u. J. Menning, Angew. Chem. 70, 372 (1958).
- [84] F. Asinger, M. Thiel u. G. Lipfert, Liebigs Ann. Chem. 627, 195 (1959).

geminale Dithiole zu fassen [85]. Da sich diese Dithiole auch aus Ketiminen – oder weniger gut aus Aldiminen – und H<sub>2</sub>S synthetisieren lassen [81, 82], dürfte der im Schema 5 dargestellte Reaktionsverlauf zutreffen.

Zentrales Zwischenprodukt ist das Thioketon (18), dessen Bildung sowohl mit prim. Aminen (und NH<sub>3</sub>) als auch mit sek. Aminen zwangsläufig erklärt werden kann, so daß die weitere Betrachtung in dieser Hinsicht keine Unterscheidung erfordert. Bedeutungsvoll ist nun, daß gerade die für die Willgerodt-Kindler-Reaktion prädestinierten Aryl-alkylketone mit H<sub>2</sub>S und Amin keine Trithiolane oder Tetrathiane und ihre Ketimine mit H<sub>2</sub>S keine Dithiole [83, 87] bilden, sondern offenkettige Bis-[1-phenylalk-1-yl]-di- und -polysulfide [86]:



Die nicht zum geminalen Dithiol, sondern zum Monoarylalkylsulfan (20) führende H<sub>2</sub>S-Addition an das Thioketon (19) ist durch die Nachbarschaft der Phenylgruppe bedingt. Das Sulfan unterliegt in Gegenwart von Amin oder NH<sub>3</sub> einer Teilentschwefelung zum Mercaptan (21) [87, 88]. Daß die Entschwefelung nicht weiter führt, ist auf das Fehlen  $\alpha$ -ständiger, aktivierender Gruppen zurückzuführen.

Kombinationen zwischen (19), (20) oder (21) führen zur Polysulfidbildung, wobei in Gegenwart von S (aus der Teilentschwefelung) McMillan-Kingsche Reaktionen ablaufen können. Daß aus Thioketonen oder Thioaldehyden und Mercapanen mit benachbarter Phenylgruppe Disulfide entstehen können, ist bekannt [22, 23, 34, 87–92], ebenso wie die basische Schwefelung des Disulfids [93]. Bis-[1-phenyläth-1-yl]-disulfid wurde neben einem nicht identifizierten Öl erstmals von Baumann und Fromm durch 7-tägige Einwirkung von NH<sub>4</sub>SH auf Acetophenon in methanolischer Lösung erhalten [94]. Der Ölanteil wurde als Gemisch aus Bis-[1-phenyläth-1-yl]-di- und -polysulfid erkannt; Propiophenon gibt unter gleichen Bedingungen analoge Produkte [86].

Beim Einleiten von H<sub>2</sub>S in Acetophenon- oder Propiophenon-butyl-ketimin erhält man zunächst eine tiefdunkelblaue Lösung (Thioacetophenon-Bildung), ehe unter Farbaufhellung Polysulfid-Bildung eintritt [86]. Mit sek. Aminen bildet sich zunächst die geminale Aminohydroxy-Verbindung, die mit H<sub>2</sub>S unter Ersatz der Hydroxy- durch eine Mercapto-gruppe zum geminalen Aminomercaptan reagiert, das schließlich unter Eliminierung von Amin in das Thioketon übergeht. Enamin-Bildung durch Dehydratisierung der geminalen Aminohydroxy-Verbindung ist unter den milden Reaktionsbedingungen weniger wahrscheinlich.

- [85] J. Jenitsch, J. Fabian u. R. Mayer, Chem. Ber. 95, 1764 (1962).
- [86] F. Asinger u. K. Halcour, Mh. Chem., im Druck.
- [87] V. O. Lukashevich u. M. M. Sergeewa, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 67, 1041 (1949); Chem. Abstr. 44, 1921 (1950).
- [88] A. J. Parker u. N. Kharasch, Chem. Reviews 59, 583 (1959).
- [89] H. Staudinger u. H. Freudenberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1576 (1928).
- [90] G. F. Bloomfield, J. chem. Soc. Ind. 67, 14 (1948).
- [91] Y. Minoura, Rubber Chem. and Technol. 31, 615 (1958); Chem. Zbl. 1960, 7871.
- [92] H. E. Johnson u. D. G. Crosby, J. org. Chemistry 27, 3692 (1962).
- [93] J. N. Gurjanowa, Ja. K. Ssyrkin u. L. Ss. Kusina, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 86, 107 (1952); Chem. Zbl. 1953, 2420.
- [94] E. Baumann u. E. Fromm, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 907 (1895).

Die Frage, ob Bis-[1-arylalkyl-1-yl]-polysulfide als echte Zwischenstufen der Willgerodt-Kindler-Reaktion anzusehen sind, ist zu verneinen. Zwar lassen sie sich unter den Bedingungen der Willgerodt-Kindler-Reaktion in Arylalkyl- $\omega$ -carbonsäuren überführen, doch sind die Ausbeuten deutlich geringer, als wenn z. B. Acetophenon oder Propiophenon unter gleichen Bedingungen direkt mit Amin und S umgesetzt werden [86]. Überdies treten diese Polysulfide bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion mit Aryl-alkylketonen nicht in merklichem Umfang auf, was wegen ihrer Reaktionsträgheit der Fall sein müßte. Di- und Polysulfide wurden von Naylor [24] als Zwischenprodukte gedeutet.

Die Bearbeitung dieser Verbindungen hat jedoch die Erkenntnis untermauert, daß Ketimine und Thioketone Zwischenstufen der Willgerodt-Kindler-Reaktion sind, die nur bei H<sub>2</sub>S-Überschuß in den „Polysulfid-Seitenzweig“ einmünden. Weiterhin zeigt ihr Auftreten – gleichgültig, ob die Reaktion in Gegenwart von NH<sub>3</sub>, prim. oder sek. Amin ausgeführt wird – daß geminale Aminohydroxy-Verbindungen, Ketimine und Thioketone unabhängig von der Art des Amins zentrale Intermediärprodukte sind. Zwischenprodukte mit Thionogruppen wurden auch bereits von anderen Autoren in Erwähnung gezogen [21, 25, 34, 35].

#### b) Wanderung einer funktionellen Gruppe in der Alkylkette

Die bisherigen Ausführungen behandelten Reaktionen, die bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von der Kombination und Konzentration der Reaktionspartner Keton, S, NH<sub>3</sub>, prim. oder sek. Amin und H<sub>2</sub>S nach unserer jetzigen Kenntnis eine Rolle spielen können. Das Problem der Wanderung einer funktionellen Gruppe entlang der Kohlenstoffkette blieb offen. In der Annahme eines mit Thiolierungs- und Entschwefelungsreaktionen kombinierten Thioreduktion-Gleichgewichts [\*] [95] sehen wir die derzeit beste Möglichkeit, dieses Phänomen mit den festgestellten Tatsachen in Einklang zu bringen (siehe Schema 1, Reaktionsfolge C). Die Willgerodt-Kindler-Reaktion umschließt demnach folgende Reaktionsschritte:

**α) Oxydationsschritte:** Methylen- und langsamer Methin- und Methylgruppen werden thioliert ( $\alpha$ -Mercapto-ketone), CH<sub>2</sub>- und CH<sub>3</sub>-Gruppen darüber hinaus di-thioliert ( $\alpha$ -Thionoketone), wenn in  $\alpha$ -Stellung ungesättigte Gruppen ( $>\text{C}=\text{N}-$ ,  $>\text{C}=\text{S}$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ ), die modifiziert sein können (z. B.  $>\text{N}-\overset{\text{C}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{OH}$ , OR, SH, SR), labilisierend auf die H-Atome wirken [\*\*].

[\*] Daß Thioreduktone bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion eine wichtige Rolle spielen, ist erstmals 1958 von meinem (F. A.) früheren engen Mitarbeiter Dr. Max Thiel vermutet worden. Auf unseren Ergebnissen von der  $\alpha$ -Thiolierung basierend, hat Berchtold [25] Thioreduktion-Reaktionen als eine von drei Möglichkeiten zur Erklärung der Wanderung einer funktionellen Gruppe bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion diskutiert.

[\*\*] Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit sind im Schema 1 nur  $>\text{N}-\overset{\text{C}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{OH}$  und  $>\text{C}=\text{N}-$  angegeben.

[95] Bzgl. Thioreduktone s. H. v. Euler u. B. Eistert: Chemic und Biochemie der Reduktone und Reduktonate. Enke, Stuttgart 1957.

**β) Reduktionsschritte:** Die nach  $\alpha$ ) gebildeten Mercapto- und Thiono-Verbindungen werden in Umkehrung ihrer Bildung durch Amine allein oder durch Amine + H<sub>2</sub>S entschwefelt.

**γ) Wanderungs- und Absangsschritte:** Als reversible Reaktionen verlaufen die Oxydationen (Thiolierungen) und Reduktionen (Entschwefelungen) mit Wanderung der – gegebenenfalls modifizierten – funktionellen Gruppen solange in beiden Richtungen entlang der C-Kette, bis die irreversible Oxydation (Thioncarbonsäure-amid-Bildung) des thiolerbaren Kettenendes erfolgt ist. Die hierdurch vermehrte H<sub>2</sub>S-Bildung gewährleistet den weiteren Reaktionsablauf (Ketimin  $\rightarrow$  Thion).

Daß prim. Amine für die Willgerodt-Kindler-Reaktion weniger geeignet sind als sek. Amine, dürfte auf die höhere Entschwefelungsaktivität der ersten zurückzuführen sein. Enthält die Kette ein quartäres C-Atom, so tritt lediglich Reduktion der Carbonyl- zur Methylengruppe ein [21]; bei einem tert. C-Atom beobachtet man zwar eine Willgerodt-Reaktion, doch betragen die Ausbeuten 0,5 bis 3 % [5, 7, 8, 21, 31, 96–98] und nur in einigen Fällen etwas mehr (maximal 19 %) [6, 20, 21]. Wir sehen in diesen Ergebnissen eine Bestätigung unserer Vorstellung, denn bei verzweigten Ketten läßt sich der Thioreduktion-Teil der Reaktion weniger gut deuten. Übereinstimmend damit liefern unverzweigte Aryl-alkylketone bei Einsatz in die Willgerodt-Kindler-Reaktion weit höhere Ausbeuten.

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-CD<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> in die Willgerodt-Reaktion eingesetzt, führt zu 95-proz. D<sub>2</sub>-Verlust [99], was durch intermediaire C=S-Bildung zwanglos zu erklären ist.

Gegen eine Wanderung über acetylenische oder olefinische Bindungen (vgl. [20, 21]) sprechen Ergebnisse von Nightingale et al. [100], die bei Einsatz von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C≡C-CO-CH<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH-CO-CH<sub>3</sub> in die Willgerodt-Kindler-Reaktion die entsprechenden ungesättigten Carbonsäuren mit unveränderter Stellung der Dreifach- bzw. Doppelbindung erhielten [101].

Neben der Ausbeutesteigerung bei Einsatz von Trithio-acetophenon an Stelle von Acetophenon (72  $\rightarrow$  83 %) [102] können zum Beweis der Wanderung einer Thionogruppe die Ergebnisse herangezogen werden, die bei der Willgerodt-Reaktion mit Verbindungen erhalten wurden, die am Ende der Seitenkette bereits eine Carboxylgruppe aufweisen: die wandernde Thionogruppe stößt hier letztlich gegen die Carboxylgruppe, d. h. es bildet sich eine Konfiguration, die zur Decarboxylierung, durch NH<sub>3</sub> oder Amine katalysiert, führt. In der Tat erhält man die um ein C-Atom kürzeren Aryl-alkylcarbonsäuren mit endständiger Carboxylgruppe [23, 38, 103, 104].

[96] A. Claus, J. prakt. Chem. 46 (2), 474 (1892).

[97] W. E. Bachmann u. M. Carmack, J. Amer. chem. Soc. 63, 2494 (1941).

[98] M. Carmack, Dissertation, University of Michigan, 1940.

[99] E. Cerwonka, R. C. Anderson u. E. V. Brown, J. Amer. chem. Soc. 75, 30 (1953).

[100] D. Nightingale u. R. A. Carpenter, J. Amer. chem. Soc. 71, 3560 (1949).

[101] Vgl. auch G. A. R. Kon, J. chem. Soc. (London) 1948, 224.

[102] E. Campaigne u. P. V. Rutan, J. Amer. chem. Soc. 69, 1211 (1947).

[103] C. H. Davis u. M. Carmack, J. org. Chemistry 12, 76 (1947).

[104] H. Feichtinger, Chem. Ber. 95, 2238 (1962); Brit. Pat. 709 573, Chem. Abstr. 49, 11003 (1955); D.B.P. 877 605; Chem. Zbl. 1953, 8991.

Auch für Sonderfälle (Erhaltung der Oxogruppe, Verbindungen, wie Cyclohexanon, Tetralon u.a.) ergeben sich neue Interpretationsmöglichkeiten, auf die hier aus Platzmangel nicht eingegangen werden kann.

#### 4. Ausblick

Die vielfältigen Reaktionen, die bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion ablaufen können – insbesondere, wenn man im weiteren Sinne auch die verschiedenen Verbindungsklassen in die Betrachtung einbezieht, die bisher schon mit S und Amin umgesetzt wurden – machen es unmöglich, mit einem einzigen Reaktionsverlauf alle Erscheinungen zu erklären. Möglicherweise ist das

Thioketon aber auch dann zentrales Zwischenglied. Wir haben Anhaltspunkte dafür, daß die Willgerodt-Kindler-Reaktion auch mit anderen Ausgangsmaterialien als Ketonen, z. B. in Gegenwart geeigneter Lösungsmittel, bei erheblich niedrigerer Temperatur als bisher üblich ausgeführt werden kann. Dies eröffnet die Aussicht, die Kenntnis der Willgerodt-Kindler-Reaktion durch neue Gesichtspunkte zu bereichern, und bietet gute Voraussetzungen, die Vielfalt der Reaktionen und Nebenreaktionen einzuschränken.

*Unsere Arbeiten wurden durch das Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen und das Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung unterstützt, wofür wir unserem Dank zum Ausdruck bringen.*

Eingegangen am 9. September 1963 [A 336]

## Tetramethylharnstoff als Lösungsmittel und Reaktionspartner [1]

VON PROF. DR. A. LÜTTRINGHAUS UND DR. H.-W. DIRKSEN  
CHEMISCHES LABORATORIUM DER UNIVERSITÄT FREIBURG/BRSG.

*Herrn Professor Karl Ziegler zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet*

*Tetramethylharnstoff besitzt ein gutes Lösungsvermögen für organische Substanzen, ein auffallend hohes für aromatische Verbindungen. Tetramethylharnstoff eignet sich als Medium für basenkatalysierte Isomerisierungen, für Alkylierungen, Acylierungen und andere Kondensationsreaktionen. Gegen Grignard-Verbindungen inert, ist er ein vorteilhaftes Solvens für deren Umsetzungen mit in Äthern wenig löslichen Komponenten. Einige Möglichkeiten zu technisch durchführbaren Synthesen des Tetramethylharnstoffs werden diskutiert.*

### Einleitung

Bei der Bedeutung, die Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon in den letzten Jahren erlangt haben, überrascht es, daß der ihnen – zumal den letztgenannten Amiden – nahe verwandte *Tetramethylharnstoff* (abgekürzt *Temur* [2]) bisher so wenig beachtet wurde. Er ist nur ganz vereinzelt in der Literatur als Lösungsmittel erwähnt, so für Acetylen [3,4] und Poly-

[1] Zur Struktur der Lösungen IV. – III. Mitteilung: A. Lüttringhaus u. Dagmar Berrer, Tetrahedron Letters No. 10, 10 (1959).

[2] Wir schlagen für „Tetramethylharnstoff“ diese Abkürzung vor. Sie ist aus dem griechisch-lateinischen Sonanzhybrid „TEtra-MethylURea“ gebildet worden. Wir halten derartig mnemotechnisch ausgerichtete Abkürzungen für vorteilhafter als die beinahe kriminellen aus dem Anfangsbuchstaben, etwa TMH. Zudem spricht sich TMH dreisilbig, „Temur“ zweisilbig. – DMS bedeutet z. B. je nach Wahl „Dimethylsulfoxid“ oder „Dokumentation der Molekül-Spektroskopie“ (in „DMS-Kartei“).

[3] D.R.P. 748 245 (1937), DuPont de Nemours, Erf.: N. D. Scott u. C. R. Harris.

[4] P. Hölemann u. R. Hasselmann, Forsch.-Ber. Wirtsch.- u. Verkehrsminist. Nordrhein-Westfalen, No. 109, 27 (1954).

acrylnitril [5]. Zaugg und Mitarbeiter [6] haben Tetramethylharnstoff gelegentlich ihrer Studien über den beschleunigenden Einfluß von Dimethylformamid und ähnlichen Amiden auf Alkylierungen vergleichend mit untersucht. Wir stießen auf den Tetramethylharnstoff bei systematischen Studien über Dipolmomente [7] und Infrarotspektren [8] von Carbonyl- und entsprechenden Thiocarbonyl-Verbindungen, bei Untersuchungen, die später von Günthard, Béguin und Gäumann [9, 14] vertieft wurden. Kohlrausch und Pongratz [10] haben das Raman-Spektrum des Tetramethylharnstoffs untersucht.

[5] U.S.-Pat. 2 683 128 (1954), Koppers, Erf.: G. F. d'Alelio.

[6] H. E. Zaugg, B. W. Horrom u. S. Borgwardt, J. Amer. chem. Soc. 82, 2895 (1960).

[7] A. Lüttringhaus u. J. Grohmann, Z. Naturforsch. 10b, 365 (1955).

[8] Ro. Mecke, Rei. Mecke u. A. Lüttringhaus, Z. Naturforsch. 10b, 367 (1955).

[9] C. Béguin u. Hs. H. Günthard, Helv. chim. Acta 42, 2262 (1959).

[10] K. W. Kohlrausch u. A. Pongratz, Mh. Chem. 70, 226 (1937).