

Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie VI^[**]

Synthesen mit Ketonen, Schwefel und Ammoniak oder Aminen bei Raumtemperatur^[***]

VON F. ASINGER UND H. OFFERMANN^[*]

Durch gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak oder Aminen auf Ketone ist eine Fülle präparativ interessanter Verbindungen bequem zugänglich geworden. Im einzelnen werden Direktsynthesen für Δ^3 -Thiazoline, Δ^3 -Imidazolin-5-thione, 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine und das 1,2,3,4,5,6-Hexathiocan-System auf Basis von Ketonen, Schwefel und Ammoniak oder Aminen beschrieben sowie weitere Synthesemöglichkeiten für diese heterocyclischen Systeme aufgeführt. Folgereaktionen dieser Verbindungen machen weitere N- sowie N- und S-haltige Heterocyclen in einfacher Weise zugänglich (Thiazole, Thiophene, Thiazolidine, Tetrahydro-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine, Thiomorpholine, 4-Amino-2H-imidazole u.a.). Durch Hydrolyse der Δ^3 -Thiazoline lassen sich α -Mercaptoketone gewinnen, die Ausgangsverbindungen weiterer Synthesen sind. Die meisten der beschriebenen Synthesen gelingen bereits bei Raumtemperatur und ohne Anwendung von Druck.

1. Einleitung
2. Δ^3 -Thiazoline.
(Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone)
- 2.1. Synthesen
- 2.2. Eigenschaften und Reaktionen
3. Synthesen mit α -Mercaptoketonen
4. 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine, 5,6,8,8a-Tetrahydro-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine und Thiomorpholine.

(Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Äthylenimin auf Ketone)

5. Δ^3 -Imidazolin-5-thione. (Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Methylketone)

5.1. Synthesen

5.2. Reaktionen

6. 8-Alkylamino-8-aryl-1,2,3,4,5,6-hexathiocan-7-thione.
(Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und primären Aminen auf Methylarylketone)

1. Einleitung

Neben Sauerstoff ist elementarer Schwefel oder auch Schwefel in polysulfidischer Form eine häufig verwendete Komponente für Dehydrierungen (Abstraktion von Wasserstoff unter Schwefelwasserstoffbildung)

[*] Prof. Dr. F. Asinger und Dr. H. Offermanns
Institut für Technische Chemie der Technischen Hochschule
51 Aachen, Alte Maastrichter Straße 2

[**] Die Beiträge dieser Reihe sind gesammelt in fünf Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Sie liegen auch in englischer Ausgabe vor. — Dieser Beitrag wird — erweitert um Tabellen und präparative Vorschriften — in Band VI der Reihe erscheinen.

oder Oxidationen (Einführung von Mercapto-, Thio- oder Dithiosäurefunktionen oder in deren Folge Einführung von Carbonyl- oder Carboxylgruppen) organischer Verbindungen^[1,2].

Während die Einwirkung von Schwefel allein oder Schwefel in Gegenwart basischer Zusätze (Alkalien,

[***] Einfache Synthesen und chemisches Verhalten neuer heterocyclischer Ringsysteme, 2. Mitteilung. 1. Mitteilung: F. Asinger u. M. Thiel, Angew. Chem. 70, 667 (1958). Man vgl. ferner: F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus u. H. Triem, Angew. Chem. 75, 1050 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 19 (1964).

[1] R. Wegler, E. Kühle u. W. Schäfer, Angew. Chem. 70, 351 (1958).

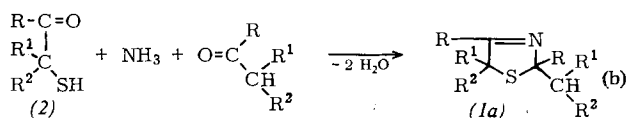
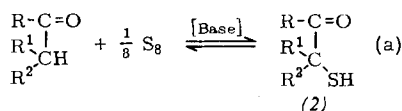
[2] W. A. Pryor: Mechanisms of Sulfur Reactions. McGraw-Hill, New York 1962.

Amine) bei höheren Temperaturen auf organische Verbindungen wie Paraffine, Cycloparaffine, Olefine, Alkylaromaten, nitrierte Alkylaromaten, Arylalkylketone u.a. eingehend untersucht wurde^[1,2] und in vielen Fällen, z.B. zur Darstellung von Schwefelkohlenstoff, Thiophenen, Dicarbonsäuren (Terephthalsäure), *p*-Aminobenzaldehyd, Schwefelfarbstoffen sowie bei der Vulkanisation technisches Interesse besitzt, fehlten lange Zeit Arbeiten über die Umsetzung organischer Verbindungen mit elementarem Schwefel unter milden Bedingungen.

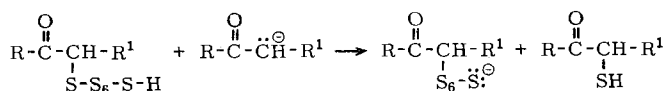
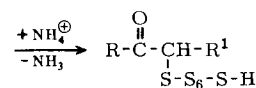
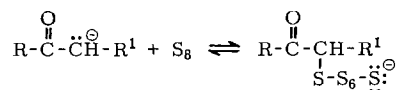
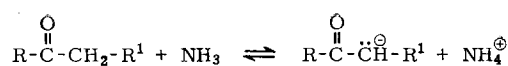
1956 fand der eine von uns^[3] eine neuartige Synthese, bei der drucklos und bei Raumtemperatur Δ^3 -Thiazoline durch gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone entstehen.

Bei der Δ^3 -Thiazolin-Synthese bildet sich durch eine Thiolierungsreaktion intermediär ein α -Mercapto-keton, das momentan und irreversibel mit Keton und Ammoniak zum Δ^3 -Thiazolin kondensiert. Die erste Stufe dieser Reaktion (Thiolierung/Sulfhydrylierung = basen-katalysierter Ersatz eines H-Atoms in α -Stellung zur Carbonylgruppe durch die Mercaptogruppe) nennt *W. A. Pryor*^[2] noch 1962 „the only known sulfur oxidation at a carbon atom that has an appreciable rate at 25 °C“.

Dadurch war die Möglichkeit gezeigt, die Einwirkung von Schwefel auf geeignete Systeme unter schonenden Bedingungen zu studieren. Die Δ^3 -Thiazolin-Bildung verläuft in zwei Schritten.



Bei der ersten Stufe (a), einer α -Thiolierung, handelt es sich um eine aminkatalysierte Ionenreaktion, die



mit anschließender cyclischer Stabilisierung unter Wasseraustritt aufgefaßt werden (vgl. ^[4], dort S. 28f.) (Variante der Mannich-Kondensation).

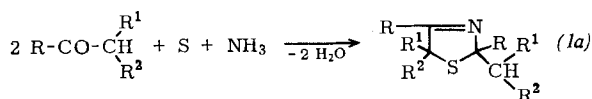
Das Studium der beiden Teilschritte der Δ^3 -Thiazolin-Synthese ließ erkennen, daß sowohl die Thiolierungsreaktion als auch die Ringschlußreaktion verallgemeinerungsfähig und auf andere Systeme übertragbar sind, was sich als präparativ sehr ergiebig erwies^[5].

2. Δ^3 -Thiazoline. (Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone)

2.1. Synthesen

Bei der gemeinsamen Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf aliphatische, alicyclische, gemischt aliphatisch-alicyclische sowie heterocyclische Ketone, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe mindestens ein H-Atom besitzen und auch funktionelle Gruppen tragen können, entstehen drucklos und bei Raumtemperatur mit meist ausgezeichneten Ausbeuten substituierte Δ^3 -Thiazoline (1a)^[3,6]. Die Reaktion besitzt eine große Anwendungsbreite^[5,6] (Beispiele s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Δ^3 -Thiazoline (1a) durch gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone (Auswahl).



Keton	R	R ¹	R ²	Ausb. (%)	Fp (°C)	Kp (°C/Torr)	Lit.
Diäthylketon	C ₂ H ₅	H	CH ₃	85	—	96/12	[11]
Cyclohexanon	—(CH ₂) ₄ —	H	H	80	81,5–82	162/15	[12]
Cyclooctanon	—(CH ₂) ₆ —	H	H	62	—	150–152/0,5	[13]
6-Oxoheptan-säure-äthylester	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ —CO ₂ C ₂ H ₅	80	—	140/10–4	[14]
1-Thia-4-cyclohexanon	—(CH ₂) ₂ —S—CH ₂ —	H	H	85	115	—	[13]

durch ein Carbanion eingeleitet wird (vgl. ^[2], S. 154f.) (R² = H).

Der zweite Schritt (Ringbildungsstufe) (b) kann auch als α -Amino-alkylierung einer SH-aciden Verbindung

[3] *F. Asinger*, *Angew. Chem.* 68, 377, 413 (1956).

[4] *H. Hellmann* u. *G. Opitz*: α -Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960.

[5] *F. Asinger* et al., Forschungsbericht des Landes Nordrhein-Westfalen Nr. 1594. Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1966.

[6] *F. Asinger* u. *M. Thiel*, *Angew. Chem.* 70, 667 (1958).

Die Optimalbedingungen bestehen darin, daß man Ammoniak im Überschuß bei Raumtemperatur in die gut gerührte Suspension aus Keton (1 mol) und Schwefel ($\frac{1}{2}$ g-Atom) einleitet. Nach einer kurzen Inkubationszeit tritt Erwärmung (oftmals bis ca. 60 °C) und Braunfärbung des Reaktionsgemisches ein. Die Reaktion ist in der Regel nach 3–4 Std. beendet. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten muß man die Bedingungen je nach Keton variieren. In manchen Fällen empfiehlt es sich, in benzolischer Lösung unter Auskreisung des Wassers (Methyl-isopropylketon)^[7], in Pyridin bei 60 °C (7-Tridecanon)^[8], in Dimethylformamid bei 60 °C (Arylmethylketone)^[9] oder in Methanol (*N*-Methyl- und *N*-Benzylpiperidon)^[10] zu arbeiten. In einigen Fällen (z.B. bei Acetophenon und seinen Derivaten) ist es günstig, die Mengenverhältnisse zu variieren.

Die Δ^3 -Thiazolin-Synthese hat aber auch ihre Grenzen. Cyclopentanon liefert undefinierte harzartige Produkte. Aus Campher, Stearon und Isophoron konnten die Δ^3 -Thiazoline bisher nicht dargestellt werden^[6]. Ketocarbonsäuren und deren Ester ergeben erst dann Δ^3 -Thiazoline, wenn Keto- und Carboxylgruppe so weit voneinander entfernt sind, daß sie sich nicht mehr beeinflussen (z.B. 6-Oxo-hexancarbonsäure und deren Ester^[14]).

Die Reaktion von Aldehyden mit Schwefel und Ammoniak verläuft unübersichtlich. Unter ähnlichen Bedingungen wie bei Ketonen entstehen aus Aldehyden (Propionaldehyd, *n*-Butyraldehyd) die Δ^3 -Thiazoline nur in schlechten Ausbeuten (maximal 10 %); daneben werden 2,3,5-trialkylierte Pyridine gebildet (Ausbeuten 20–35 %)^[14a].

Aceton reagiert mit Schwefel und Ammoniak unübersichtlich^[15, 15a].

Aus asymmetrischen Ketonen mit mindestens je einem thiolierbaren H-Atom in beiden α -Stellungen zur Carbonylgruppe entstehen in der Thiolierungsstufe zwei stellungsisomere α -Mercaptoketone und in der Ringbildungsstufe folglich zwei isomere Δ^3 -Thiazoline.

Untersuchungen an asymmetrischen Ketonen haben ergeben, daß die Thiolierungsrichtung (die sich im Δ^3 -Thiazolin-Isomerenverhältnis ausdrückt, das durch stufenweise Pikratfällung und in neuerer Zeit exakt durch gaschromatographische Analyse ermittelt wurde^[16]) in besonderem Maße von der Temperatur abhängt:

[7] M. Thiel, F. Asinger u. G. Reckling, Liebigs Ann. Chem. 611, 131 (1958).

[8] F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgen, B. D. Reintges, G. Scharein u. A. Wegerhoff, Liebigs Ann. Chem. 672, 156 (1964).

[9] F. Asinger u. N. B. Desai, unveröffentlichte Ergebnisse.

[10] F. Asinger, W. Schäfer u. H.-W. Becker, Liebigs Ann. Chem. 674, 57 (1964).

[11] F. Asinger, M. Thiel u. E. Pallas, Liebigs Ann. Chem. 602, 37 (1957).

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

[13] F. Asinger, W. Schäfer, M. Baumann u. H. Römgen, Liebigs Ann. Chem. 672, 103 (1964).

[14] F. Asinger, M. Thiel, H. Sedlak, O. Hampel u. R. Sowada, Liebigs Ann. Chem. 615, 84 (1958).

[14a] F. Asinger, H. Offermanns u. P. Crozet, unveröffentlichte Ergebnisse.

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

[15a] F. Asinger, H. Offermanns u. F. Abo Dagga, unveröffentlichte Ergebnisse.

[16] F. Asinger, W. Schäfer, B. D. Reintges, A. Wegerhoff u. G. Scharein, Liebigs Ann. Chem. 683, 121 (1965).

20 °C: $\text{CH}_2 \gg \text{CH} > \text{CH}_3$

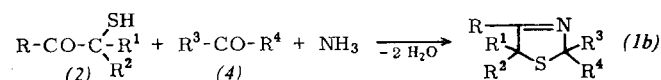
80 °C: $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$

Durch Zusatz von Basen oder Lösungsmitteln läßt sich das Isomerenverhältnis nur geringfügig ändern (vgl. ^[17] mit weiteren Literaturhinweisen).

Bei der Δ^3 -Thiazolin-Synthese kommt dem Keton eine doppelte Rolle zu. Einmal wird es zum α -Mercaptoketon thioliert, zum anderen tritt es in der zweiten Phase der Reaktion als Oxokomponente in die irreversible Ringschlußreaktion ein. Durch die Wahl des Ketons sind die Substituenten des Δ^3 -Thiazolins festgelegt. Eine große Variationsbreite (vor allem hinsichtlich der Substituenten in 2-Stellung) hat die Synthese aus nahezu beliebigen α -Mercaptooxoverbindungen (α -Mercaptoaldehyden, α -Mercaptoketonen), Ammoniak und Ketonen, Aldehyden oder funktionell substituierten Carbonyl-Verbindungen^[6] (Resynthese).

Eine kleine Auswahl der von uns so dargestellten Δ^3 -Thiazoline (insgesamt ≈ 180) gibt Tabelle 2.

Tabelle 2. Δ^3 -Thiazoline (1b) aus α -Mercaptoketonen oder -aldehyden (2), Carbonylverbindungen (4) und Ammoniak (Resynthese, Auswahl).



R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)	Lit.
CH ₃	H	H	H	H	62	66–68/20	[30]
CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	80	63–64/5	[6]
C ₂ H ₅	CH ₃	H	<i>o</i> -C ₆ H ₁₁	H	92	100–102/1,5	[30]
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	80	63–64/5	[31]
C ₂ H ₅	CH ₃	H	—(CH ₂) ₅ —	H	83	94–97/3	[30]
H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	34 [a]	106–108/0,5	[32]

[a] Ausbeute bezogen auf α -Brom-isobutyraldehyd.

Die α -Mercapto-oxoverbindungen sind aus α -Halogen-carbonylverbindungen und Natriumhydrogensulfid in alkoholischer Lösung^[18] zugänglich. Man hat auch die Möglichkeit, eine α -Mercapto-oxoverbindung durch Hydrolyse eines Δ^3 -Thiazolins^[19] darzustellen und es mit einer beliebigen Oxokomponente zu einem anderen Δ^3 -Thiazolin umzusetzen.

Die Kondensation von α -Mercaptoaldehyden und -ketonen mit Carbonylverbindungen und Ammoniak (α -Aminoalkylierung einer SH-aciden Verbindung, verbunden mit anschließender cyclischer Stabilisierung) ist verallgemeinerungsfähig und kann auf spezielle Acyloine sowie auch auf α -Aminoketone übertragen werden.

Acyloine ergeben bei ihrer Umsetzung mit Oxokomponente und Ammoniak Δ^3 -Oxazoline^[20], und α -Aminoketone bilden Δ^3 -Imidazoline^[21].

[17] F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus u. H. Triem, Angew. Chem. 75, 1050 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 19 (1964).

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

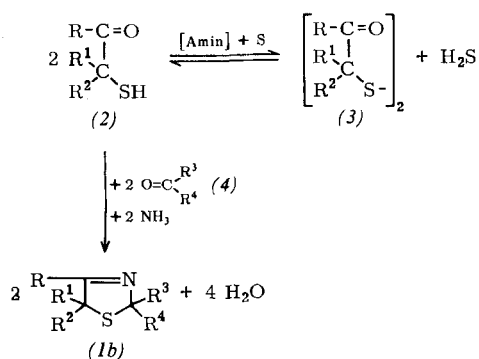
[19] F. Asinger, W. Schäfer u. G. Herkelmann, Liebigs Ann. Chem. 672, 179 (1964).

[20] J. R. Gaines u. G. R. Hansen, J. heterocyclic Chem. 1, 96 (1964).

[21] F. Asinger, M. Thiel u. R. Sowada, Mh. Chem. 90, 402 (1959).

Die analoge Ringschlußreaktion mit β -Mercapto-oxoverbindungen führt zu Dihydro- Δ^3 -1,3-thiazinen [22, 22a], die mit β -Aminoketonen macht 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine [23] zugänglich.

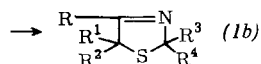
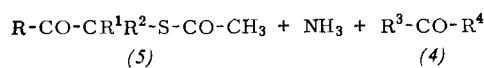
Bei der Einwirkung von elementarem Schwefel auf α -Mercaptoketone in Gegenwart von Spuren Ammoniak oder Amin kommt es in heftiger Reaktion unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff zur fast quantitativen Bildung von α, α' -Diketodisulfiden [24]. Die Reaktion ist ein Spezialfall der von *McMillan* und *King* [25] entdeckten Dehydrierung von Thiolen zu Disulfiden durch elementaren Schwefel unter Aminkatalyse. Sie ist umkehrbar, wenn man die α -Mercapto-oxoverbindung durch anderweitige Reaktionen aus dem Gleichgewicht entfernt.



So entstehen bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefelwasserstoff und Ammoniak auf ein Gemisch aus α, α' -Diketodisulfiden und Oxokomponenten mit ausgezeichneten Ausbeuten Δ^3 -Thiazoline (modifizierte Resynthese) [24, 33–36].

Dieses Verfahren hat sich vor allem dann bewährt, wenn bei Anwesenheit von Ammoniak die Entschwefelungstendenz, d.h. die Eliminierung von Schwefel unter Rückbildung des Ketons, oder aber die Epimino-dithianbildung so im Vordergrund stehen (s.u.), daß die Resynthese versagt.

Gute Thiazolin-Ausbeuten erzielt man in diesen Fällen auch, wenn man von den *S*-acetylierten α -Mercaptoketonen ausgeht und sie mit Ammoniak und Carbo-nylverbindungen umsetzt, wobei dann pro mol Δ^3 -Thiazolin ein mol Acetamid anfällt [26].



[22] F. Asinger, M. Thiel u. W. Höringlee, Liebigs Ann. Chem. 610, 1 (1957); M. Thiel, F. Asinger u. G. Trümpler, ibid. 619, 137 (1958).

[22a] F. Asinger u. M. Fischer, J. prakt. Chem. [4], 35, 81 (1967).

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

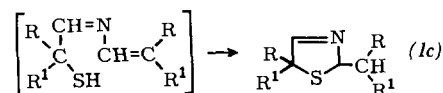
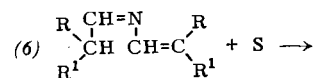
[24] F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem. 615, 70 (1958).

[25] F. H. McMillan u. J. A. King, J. Amer. chem. Soc. 70, 4143 (1948).

[26] F. Asinger, W. Schäfer u. N. B. Desai, unveröffentlichte Ergebnisse.

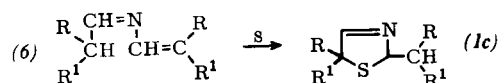
Die *S*-acetylierten α -Mercaptoketone erhält man durch Acetylierung monomerer oder auch dimerer α -Mercaptoketone mit Acetanhydrid in Pyridin oder Umsetzung von α -Halogenketonen mit Na-Thiolacetat [26].

Als weitere Synthesemöglichkeit für Δ^3 -Thiazoline sei die Umsetzung von Alkylden-vinylaminen (6) (darstellbar aus sekundären aliphatischen Aldehyden und Ammoniak) [27] mit Schwefel erwähnt.



Der α -Thiolierung des Kondensationsproduktes aus 2 mol Aldehyd und 1 mol Ammoniak (= Enazomethin) schließt sich eine intramolekulare Cycloaddition der Thiolgruppe an die olefinische Doppelbindung unter Bildung des stabilen Ringsystems der Δ^3 -Thiazoline an. Diese Möglichkeit ist erstmals 1959 [28] beschrieben worden und wurde in neuerer Zeit von uns [29] wieder aufgegriffen. Wir studierten sie eingehend am Beispiel des Isobutylden- β, β -dimethylvinylamins und übertrugen sie auf andere Alkylden-vinylamine. Durch Zusatz von Lösungsmitteln und speziellen Aminen läßt sich [29] die Reaktionstemperatur von 140 °C auf 65 °C, ja sogar 20 °C senken, wobei eine Ausbeutesteigerung um 100 % auf 80 % erzielt wurde (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. 2,5,5-Trialkylsubstituierte Δ^3 -Thiazoline (1c) aus Alkylden-vinylaminen (6) (0,1 mol) und Schwefel (0,4 g-Atom).



R	R ¹	Bedingungen	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)	Lit.
CH ₃	CH ₃	[a]	40	55–56/5	[28]
CH ₃	CH ₃	[b]	80	65/7	[29]
CH ₃	n-C ₃ H ₇	[a]	40	90/3	[28]
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	[b]	65	74–75/0,1	[29]
C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	[b]	52	110–111/0,1	[29]

[a] Lösungsmittelfrei 140 °C.

[b] In Methanol mit Zusatz von 0,1 mol Diazabicyclooctan pro 0,1 mol (6), 65 °C.

[27] A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 205, 4 (1880); 211, 345 (1882); R. H. Hasek, E. U. Elan u. J. C. Martin, J. org. Chemistry 26, 1822 (1961); J. W. Clark u. A. L. Wilson, US-Pat. 2319848 (25. Mai 1943), Carbide and Carbon Chemicals Corp.; Chem. Abstr. 37, 6275 (1943).

[28] H. Schade u. M. Thiel, DAS 1063 602 (13. März 1957), Leuna-Werk.

[29] F. Asinger u. M. Schröder, unveröffentlichte Ergebnisse.

[30] F. Asinger, M. Thiel u. G. Esser, Liebigs Ann. Chem. 610, 33 (1957).

[31] F. Asinger, M. Thiel u. I. Kalzendorf, Liebigs Ann. Chem. 610, 25 (1957).

[32] M. Thiel, F. Asinger u. K. Schmiedel, Liebigs Ann. Chem. 611, 121 (1958).

[33] F. Asinger, M. Thiel, W. Dathe, O. Hampel, E. Mittag, E. Plaschil u. C. Schröder, Liebigs Ann. Chem. 639, 146 (1961).

[34] F. Asinger, M. Thiel, P. Püchel, F. Haaf u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 660, 85 (1962).

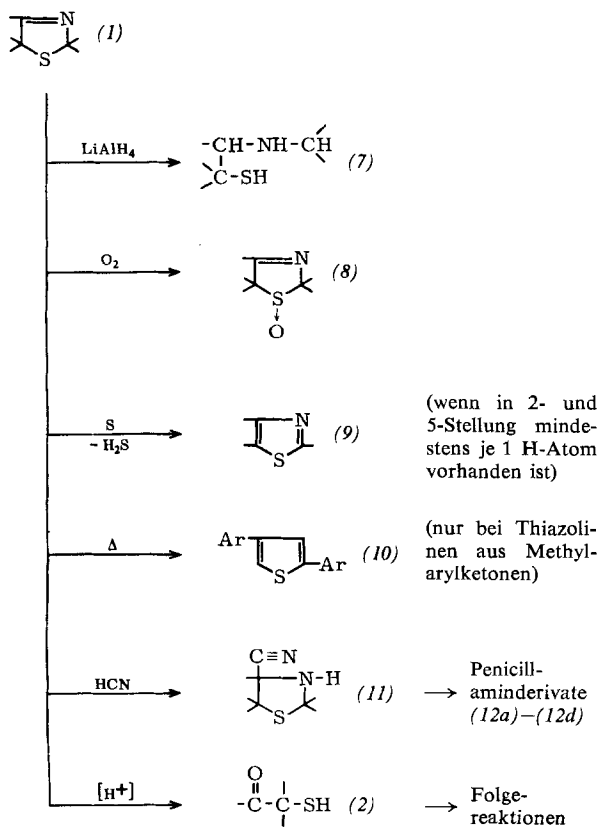
2.2. Eigenschaften und Reaktionen

Die mit Alkylgruppen substituierten Δ^3 -Thiazoline sind farblose Flüssigkeiten von dumpfem Geruch. Mit steigendem Molekulargewicht wird der Geruch terpenartig und verliert sich schließlich fast ganz. Als Ausnahme ist das aus Cyclohexanon entstehende Δ^3 -Thiazolin anzusehen, das kristallin und fast geruchlos ist^[12], während das vom Cycloheptanon stammende Δ^3 -Thiazolin^[35] und das durch Umsetzung von α -Mercaptocyclopentanon mit Cyclopentanon und Ammoniak zugängliche Δ^3 -Thiazolin^[35] wieder flüssig sind. Mit aromatischen Resten substituierte Δ^3 -Thiazoline werden häufig kristallin erhalten.

Zur Charakterisierung eignen sich in vielen Fällen die Pikrate, deren Schmelzpunkte zwischen 90 und 150 °C liegen.

Die Hydrochloride sind nur in Ausnahmefällen direkt und in anderen Fällen über die Hydrochloride der Thiazolidin-4-carbonitrile durch HCN-Abspaltung zugänglich (s.u.). Einige Δ^3 -Thiazoline bilden stabile BF_3 -Addukte^[29]. Die Δ^3 -Thiazoline lösen sich nicht in Wasser, wohl aber in Alkoholen, Chlorkohlenwasserstoffen, Äther, Benzol und Benzin. Die wichtigsten Reaktionen der Δ^3 -Thiazoline sind in Schema 1 zusammengefaßt.

Die Reduktionsversuche der Δ^3 -Thiazoline mit Natrium und Alkohol, Natrium in flüssigem Ammoniak



Schema 1. Reaktionen der Δ^3 -Thiazoline (1).

[35] F. Asinger, M. Thiel, H. Usbeck, K.-H. Gröbe, H. Grundmann u. S. Tränkner, Liebigs Ann. Chem. 634, 144 (1960).

[36] F. Asinger, H. Diem u. An Sin-Gun, Liebigs Ann. Chem. 643, 186 (1961).

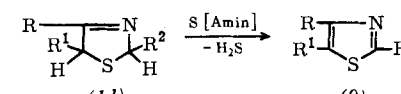
oder Aluminium in Gegenwart von Kalilauge oder feuchtem Äther gaben keine einheitlichen Ergebnisse. Sehr glatt verläuft dagegen die Hydrierung der Δ^3 -Thiazoline mit Lithiumtetrahydridoaluminat, wobei neben der Hydrierung der Azomethinbindung hydrogenolytische Ringspaltung zwischen S und C-2 eintritt und *N*-substituierte Cysteamine (7) gebildet werden^[37].

Δ^3 -Thiazoline sind im allgemeinen stabil und können lange Zeit unverändert aufbewahrt werden. Δ^3 -Thiazoline, die sich von cycloaliphatischen Ketonen ableiten, gehen aber an der Luft in Δ^3 -Thiazolin-S-oxide (8) über^[13].

2,2-Pentamethylen-4,5-tetramethylen- Δ^3 -thiazolin und die sich von Alkylcyclohexanon ableitenden Δ^3 -Thiazoline eignen sich als Oxidationsstabilisatoren für Polyolefine^[38]. Ihre anderen schwefelhaltigen Verbindungen überlegenen Eigenschaften werden durch die leichte Autoxidierbarkeit dieser Thiazoline unter S-Oxidbildung verständlich.

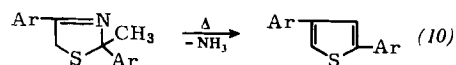
Die aus primären oder sekundären α -Mercaptoketonen oder -aldehyden, Aldehyden und Ammoniak darstellbaren Δ^3 -Thiazoline, die in 2- und 5-Stellung C–H-Bindungen besitzen, lassen sich vorzugsweise durch Erhitzen mit Schwefel auf etwa 130 °C glatt zu Thiazolen (9) dehydrieren^[39–41]. FeCl_3 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ sowie Wasserstoffperoxid eignen sich für diese neuartige Thiazolsynthese weniger gut als Schwefelpulver. Die Ausbeuten liegen um 80 %.

Tabelle 4. Thiazole aus Δ^3 -Thiazolinen durch Dehydrierung (Auswahl).



R	R ¹	R ²	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)	Lit.
CH ₃	H	H	52	60–61/16	[39]
n-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	84	97,5–98/15	[8]
CH ₃	H	C ₆ H ₅	80	145–147/16	[33]
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	93	66–68/11	[39]
–(CH ₂) ₄ –		CH ₃	89	102/11	[35]

Δ^3 -Thiazoline, die bei der Umsetzung von Acetophenon sowie kernsubstituierten Acetophenonen mit Schwefel und Ammoniak entstehen^[9], können durch 5- bis 15-stündiges Erhitzen auf ca. 250 °C zu 2,4-Diarylthiophenen (10) pyrolysiert werden^[9]. Bei Ar = C₆H₅ beträgt die Ausbeute 56 %.



An die Azomethinbindung vieler Δ^3 -Thiazoline läßt sich wasserfreie Blausäure bei Raumtemperatur glatt

[37] M. Thiel, F. Asinger, K. Häussler u. Th. Körner, Liebigs Ann. Chem. 622, 107 (1959).

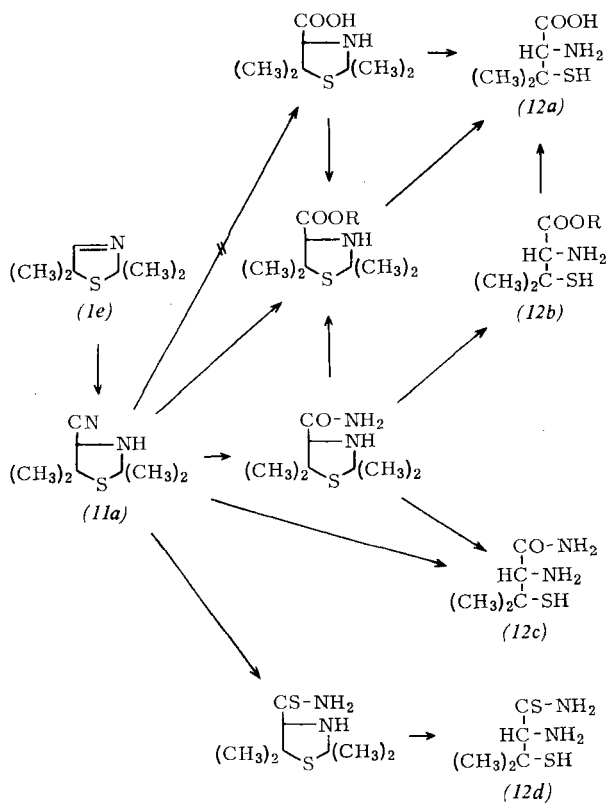
[38] C. Heuck et al., DBP 1096599 (19. Juni 1958), Farbwerke Hoechst; Chem. Abstr. 55, 24115 (1961).

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

[40] M. Thiel, F. Asinger u. M. Fedtke, Liebigs Ann. Chem. 615, 77 (1958).

[41] F. Asinger, L. Schröder u. S. Hoffmann, Liebigs Ann. Chem. 648, 83 (1961).

addieren [42]. Die dabei gebildeten Thiazolidin-4-carbonitrile (11) sind in Abhängigkeit von der Reinheit sowie von Art und Zahl der Substituenten in 2- und 4-Stellung mehr oder minder, stets aber in Form ihrer



Schema 2. Reaktionen von Thiazolidin-4-carbonitrilen am Beispiel des 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonitrils [42, 42a].

Hydrochloride stabil. Ein Zusammenhang zwischen Stabilität und Struktur ließ sich nicht finden. Nicht ganz reine Thiazolidin-4-carbonitrile zersetzen sich wesentlich schneller.

Die Reaktionen der Thiazolidin-4-carbonitrile seien am Beispiel des 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonitrils (11a) – das besondere Bedeutung für die Darstellung von Penicillamin und dessen Derivaten (12a)–(12d) hat – erläutert (s. Schema 2).

Eine allgemeine Eigenschaft der Δ^3 -Thiazoline ist ihre Hydrolysierbarkeit durch wäßrige Säuren zu α -Mercaptoketonen oder -aldehyden, Oxoverbindungen und Ammoniumsalz (Umkehrung der Ringbildung [19]).

Die Hydrolysegeschwindigkeit hängt stark von Art, Anzahl und Stellung der Substituenten am Thiazolin-Ring ab. Die Zeit bis zu einem Hydrolysegrad von 50 % liegt z. B. bei den methylsubstituierten Δ^3 -Thiazolinen zwischen 10 min und 85 Std. Ein Substituent in 2-Stellung wirkt beschleunigend, dagegen hemmt ein Substituent an C-4 die Hydrolyse stark, ein Effekt, der bei zusätzlicher Substitution an C-5 verstärkt werden kann. Zwei Substituenten am selben C-Atom wirken gleichsinnig verstärkend. Es gelingt, einerseits praktisch nicht mehr hydrolysierbare Δ^3 -Thiazoline darzustellen, die stabile Hydrochloride (die sonst nur durch HCN-Abspaltung aus 4-Cyanthiazolidin-Hydrochloriden zugänglich sind [42]) bilden, andererseits können leicht hydrolysierbare Δ^3 -Thiazoline erzeugt werden, deren saure Hydrolyse einen präparativ günstigen Weg zu α -Mercaptoketonen eröffnet, der den anderen Darstellungsverfahren, z.B. über α -Halogenketone, Thioester oder Bunte-Salze, in den meisten Fällen überlegen ist.

[42] F. Asinger, E.-C. Witte u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 697, 140 (1966); F. Asinger, W. Schäfer u. E.-C. Witte, Angew. Chem. 76, 273 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 313 (1964). [42a] F. Asinger, H. Offermanns u. M. Ghyczy, unveröffentlichte Ergebnisse.

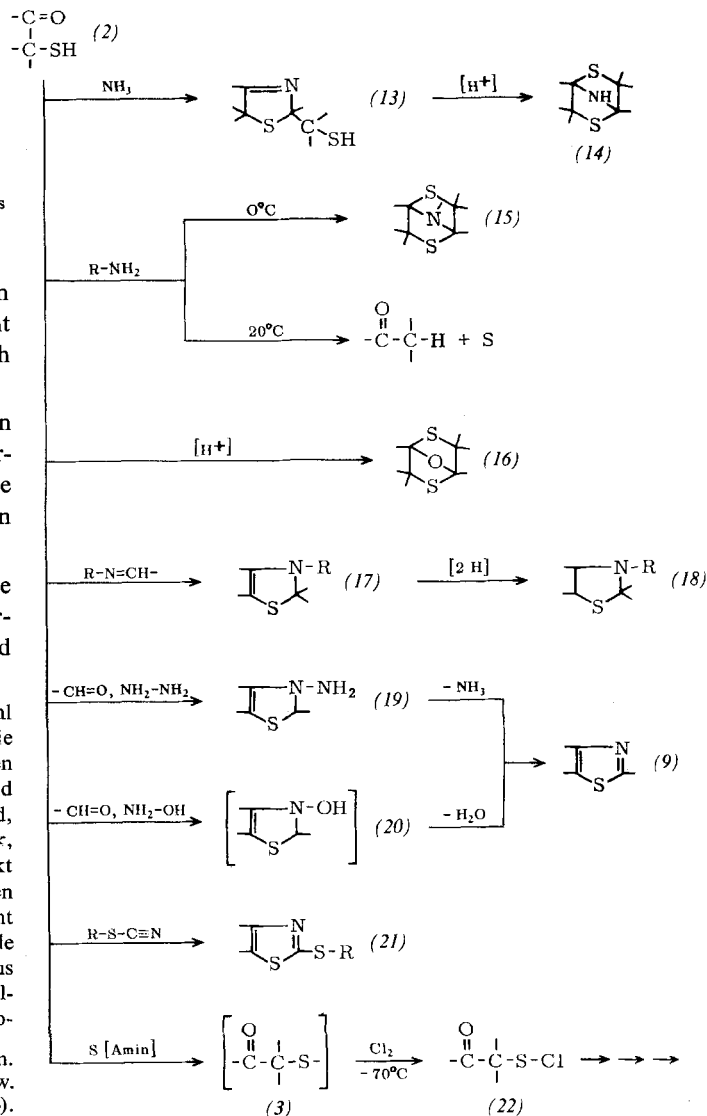
Es empfiehlt sich, die Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure auszuführen, da deren geringe Dissoziation die störende Epoxy-dithian-Bildung aus dem α -Mercaptoketon unterdrückt.

Falls die Hydrolysegeschwindigkeit zu gering ist und störende Selbstkondensation mit Ammoniumacetat (s. u.) auftritt, führt man die Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure aus und entfernt das α -Mercaptoketon durch Wasserdampfdestillation.

Das bequeme 2-Stufen-Darstellungsverfahren [19] für α -Mercaptoketone über Δ^3 -Thiazolin-Bildung und -Hydrolyse, das weder Druck noch höhere Temperaturen erfordert und mit ausgezeichneten Ausbeuten verläuft, veranlaßte uns, das Verhalten der reaktionsfreudigen 1,3-bifunktionellen α -Mercaptoketone eingehend zu studieren.

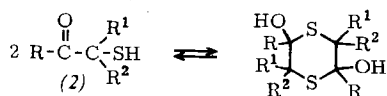
3. Synthesen mit α -Mercaptoketonen

Die Reaktionen der α -Mercaptoketone seien zuerst in Schema 3 dargestellt.



Schema 3. Reaktionen der α -Mercaptoketone.

Die niederen α -Mercaptoketone (2) sind im allgemeinen flüssig (Ausnahme α -Mercaptoaceton, $F_p = 75-76^\circ\text{C}$ [43]) und äußerst übelriechend. Häufig weisen sie ein doppeltes Molekulargewicht auf, weshalb



man ein Gleichgewicht mit einer Dithianform diskutieren muß. (Über das Assoziationsverhalten von α -Mercaptoketonen in CCl_4 s. [44].)

Zahlreiche α -Mercaptoketone gehen unter dem Einfluß von Mineralsäuren in 2,5-Epoxy-1,4-dithiane (16) über, was bei der Darstellung von α -Mercaptoketonen durch Hydrolyse von Δ^3 -Thiazolinen stören kann.

Mit Ammoniak unterliegen α -Mercaptoketone im allgemeinen einer Selbstkondensation zu 2-Mercaptoalkyl- Δ^3 -thiazolinen (13), die im sauren Milieu als 2,5-Epimino-1,4-dithiane (14) vorliegen (intramolekulare SH-Addition an die Azomethingruppe). *N*-substituierte Epiminodithiane (15) bilden sich, wenn man primäre Amine oder Carbonylreagentien wie Phenylhydrazin, Hydroxylamin und Semicarbazid bei tiefen Temperaturen mit α -Mercaptoketonen umsetzt. Läßt man primäre Amine bei Raumtemperatur oder darüber auf α -Mercaptoketone einwirken, kommt es zur Bildung von Ketonen und Schwefel (in Form von Alkylammoniumpolysulfiden). Bei dieser Entschwefelungsreaktion [11] (vgl. [17]), der Umkehrung der α -Thiolierung, werden neben dem erwarteten Keton auch die stellungsisomeren Ketone gebildet. So entstehen bei der Entschwefelung von 2-Mercapto-3-pentanone nebeneinander 2-Pentanone und 3-Pentanone und bei der Entschwefelung von α -Mercapto-4-phenylphenone alle drei stellungsisomeren 1-Phenylbutanone [45]. Diese Entschwefelungsreaktion ist für die Deutung der Willgerodt-Kindler-Reaktion von großer Wichtigkeit. Reine sekundäre Amine entschwefeln

dukten [45a]. Die entschwefelnde Wirkung von Ammoniak konnte wegen der sonst rasch stattfindenden Epiminodithianbildung bisher nur beim 1-Mercapto-1-phenylpropanone festgestellt werden [40].

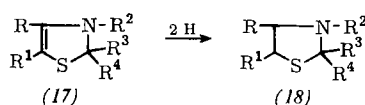
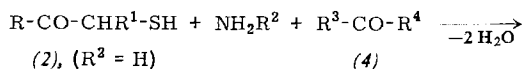
Läßt man primäre Amine nicht auf α -Mercaptoketone (außer tertiären) allein, sondern auf ihr Gemisch mit einem aliphatischen Aldehyd bei ca. 0°C einwirken, so werden Epiminodithian-Bildung und Entschwefelung völlig unterdrückt, vielmehr bilden sich in exothermer Reaktion Δ^4 -Thiazoline (17) [46].

Statt von Aldehyd und Amin auszugehen, kann man auch direkt Aldimine mit α -Mercaptoketonen umsetzen [47]. Ketimine sowie die Ketiminkomponenten Keton und primäres Amin reagieren mit α -Mercaptoketonen nicht zu Δ^4 -Thiazolinen. Neben anderen bisher ungeklärten Reaktionen tritt vor allem Entschwefelung des α -Mercaptoketons auf. Eine Ausnahme bildet das Cyclohexanon. Die Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit Cyclohexanon und primären Aminen oder direkt mit *N*-Alkylketimin des Cyclohexanons führt in glatter Reaktion zu den entsprechenden Δ^4 -Thiazolinen.

Es gelingt auch, α -Mercaptoketone mit Aldehyden (oder Cyclohexanon) und α -Aminocarbonsäureestern (oder deren Hydrochloriden) sowie den hieraus resultierenden Schiffschen Basen zu Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureestern umzusetzen [47a].

Die Δ^4 -Thiazoline (17), farblose bis gelbe Flüssigkeiten, sind in der Regel instabiler als Δ^3 -Thiazoline. Sie haben eine fixierte Enaminstruktur und können folglich mit Ameisensäure bei $50-60^\circ\text{C}$ zu Thiazolidi-

Tabelle 5. Δ^4 -Thiazoline (17) aus primären oder sekundären α -Mercaptoketonen Oxokomponenten und primären Aminen (oder aus α -Mercaptoketonen und Aldiminen) [46, 47] sowie Thiazolidine (18) durch Hydrierung der entsprechenden Δ^4 -Thiazoline (17) mit Ameisensäure [48] (Auswahl).



R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(17)		(18)	
					Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	63	38–40/0,4	44	78–80/12
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	H	76	77–78/0,5	65	81–82/0,5
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	–(CH ₂) ₅ –		70	95/0,5	47	103–104/13
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H [a]	85	138–139/3 Fp = 58 °C	78	105–109/0,6
–(CH ₂) ₄ –		CH ₃	C ₆ H ₅	H [a]	67	180/6 Fp = 37 °C	–	–

[a] Dargestellt aus (2), (R² = H), und Benzyliden-methylamin.

fein α -Mercaptoketone nur in geringem Maße; tertiäre Amine reagieren mit α -Mercaptoketonen erst oberhalb 70°C zu Schwefelwasserstoff und uneinheitlichen polymeren Pro-

[43] B. Groth, Dissertation, Technische Hochschule Stockholm, 1928.

[44] G. Geiseler u. F. Stache, Chem. Ber. 94, 337 (1961).

[45] F. Asinger, H. Offermanns u. H.-D. Köhler, unveröffentlichte Ergebnisse.

[45a] W. Pürschel, Diplomarbeit, Technische Hochschule Aachen, 1963; dort Literaturüberblick.

[46] F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem. 622, 83 (1959).

[47] K. Rühlmann, M. Thiel u. F. Asinger, Liebigs Ann. Chem. 622, 94 (1959).

[47a] F. Asinger, H. Offermanns u. C. Dudeck, unveröffentlichte Ergebnisse.

nen (18) hydriert werden^[48]; dadurch ist ein neuer Weg in die Thiazolidinreihe eröffnet. Einige Beispiele für Synthese und Hydrierung der Δ^4 -Thiazoline gibt Tabelle 5.

Setzt man primäre oder sekundäre α -Mercaptoketone mit Aldehyden und Hydrazin um, entstehen 3-Amino- Δ^4 -thiazoline (19)^[48], die beim Behandeln mit Säuren Ammoniak abspalten und in Thiazole (9) übergehen. Während Δ^3 - und Δ^4 -Thiazoline durch Mineralsäuren in Umkehrung ihrer Bildung wieder zerlegt werden, tritt hier also zugunsten der Thiazolbildung die Hydrolyse ganz in den Hintergrund.

Die Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit Aldoximen führt zur Bildung von Thiazolen und Wasser^[48]. Die postulierte Zwischenstufe eines 3-Hydroxy- Δ^4 -thiazolins (20) konnte nicht gefaßt werden. Die beiden letztgenannten Reaktionen sind neue Thiazolsynthesen. Mit aliphatischen wie aromatischen Thiocyanaten reagieren bestimmte α -Mercaptoketone zu *S*-substituierten 2-Mercaptothiazolen (21)^[49]. Wie bereits erwähnt, lassen sich α -Mercaptoketone mit Schwefel in Gegenwart katalytischer Mengen Amin oder Ammoniak glatt zu α,α' -Dioxo-disulfiden (3) oxidieren^[24] (modifizierte McMillan-Kingsche Reaktion).

α,α' -Dioxodisulfide reagieren mit stöchiometrischen Mengen flüssigem Chlor in Methylenchlorid bei -70 bis -80°C glatt zu β -Oxo-sulfonylchloriden (22), die nicht in Substanz isoliert werden können. Ihre Existenz wurde durch Folgereaktionen, z.B. mit Triäthylphosphit, bewiesen^[50].

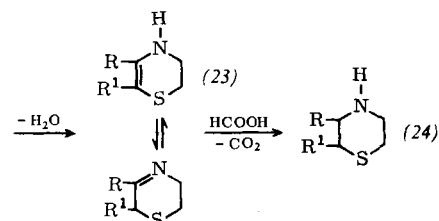
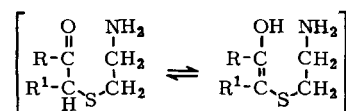
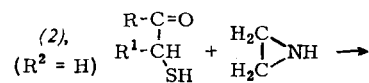
Tertiäre β -Oxosulfonylchloride reagieren mit Ammoniak bzw. Aminen in mäßigen Ausbeuten zu β,β' -Dioxosulfonylimiden bzw. β -Oxosulfonylamiden, die in Substanz isoliert werden können^[50,51].

Primäre β -Oxosulfonylchloride reagieren mit sekundären Aminen unter dehydrierender Umlagerung zu α -Oxothiocarbonsäureamiden. Die α -Oxothiocarbonsäureamidausbeute steigt bei Schwefelzusatz erheblich^[52,53].

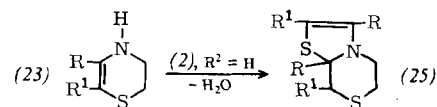
4. 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine, 5,6,8,8a-Tetrahydro-thiazolo[2,3-*c*]-1,4-thiazine und Thiomorpholine. (Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Äthylenimin auf Ketone)

Durch Einwirkung von Äthylenimin auf primäre oder sekundäre α -Mercaptoketone (Spezialfall der Einwirkung eines sekundären Amins auf α -Mercaptoketone) gelangt man zu der neuen Stoffklasse der 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine (23)^[54,55] [*].

Das Gleichgewicht zwischen Azomethin- und Enaminform liegt ganz auf der Seite des Enamins. 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine lassen sich am Stickstoff acetylie-



ren und mit Phenylisocyanat umsetzen; ihre Reduktion mit Ameisensäure (vgl. ^[56]) liefert Thiomorpholine (24)^[54,55]. Die 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine zeichnen sich ferner durch ihre Additionsbereitschaft gegenüber überschüssigem α -Mercaptoketon aus. In glatter Reaktion werden dabei 5,6,8,8a-Tetrahydro-thiazolo-[2,3-*c*]-1,4-thiazine (25) gebildet^[54,55], die sich mit Ameisensäure zu den perhydrierten Produkten reduzieren lassen.



Nähere Untersuchungen über die simultane Bildung der Verbindungen (23) und (25) haben gezeigt, daß die bevorzugte Entstehung der einen oder der anderen Form nicht in erster Linie – wie man zunächst annehmen sollte – vom molaren Verhältnis α -Mercaptoketon: Äthylenimin abhängt; wesentlicher ist die Reaktionstemperatur. Läßt man das α -Mercaptoketon in siedendes Äthylenimin eintropfen und steigert die zu Beginn der Reaktion durch die Siedetemperatur des Äthylenimins vorgegebene Temperatur allmählich auf 70 bis 75°C , erhält man (23) in 95-proz. Ausbeute. Arbeitet man hingegen bei -20°C , erhält man (25) in 80-proz. Ausbeute. Die Verhältnisse veranschaulicht Tabelle 6 am Beispiel der Umsetzung von 2-Mercapto-3-pentanone mit Äthylenimin^[54] (weitere Beispiele s. ^[54,55]).

Tabelle 6. Temperaturabhängigkeit der Reaktion von Äthylenimin (1,3 mol) mit 2-Mercapto-3-pentanone (1 mol) ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$).

Temp. ($^\circ\text{C}$)	Ausbeute an	
	(23a)	(25a)
60 \rightarrow 75	95	—
60	86	4
40	78	12
20	50	36
0	21	66
-20	10	78

5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine lassen sich auch aus α -Bromketonen und Cysteamin-Natrium darstellen. Diese Reaktion dient auch als Strukturbeweis. Auf die Problematik bei der Umsetzung tertiärer α -Mercaptoketone mit Äthylenimin sowie die Reaktion von Propylenimin mit α -Mercaptoketonen sei nicht eingegangen^[55].

[56] N. J. Leonard u. F. P. Hauck jr., J. Amer. chem. Soc. 79, 5279 (1957).

[48] F. Asinger, M. Thiel u. H. G. Hauthal, Liebigs Ann. Chem. 634, 131 (1960).

[49] F. Asinger u. K. Fabian, unveröffentlichte Ergebnisse.

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

[51] P.-F. Mütting, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1962.

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

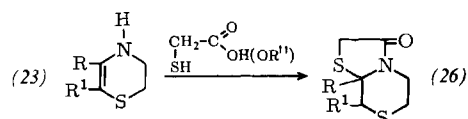
[53] F. Asinger, W. Schäfer u. A. Saus, Mh. Chem. 96, 1272 (1965).

[54] F. Asinger, F. J. Schmitz u. S. Reichel, Liebigs Ann. Chem. 652, 50 (1962).

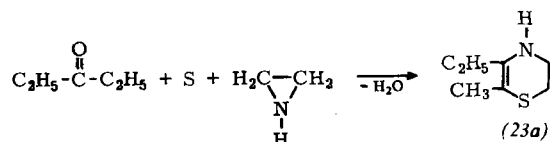
[55] F. Asinger, H. Diem u. W. Schäfer, Mh. Chem. 95, 1335 (1964).

[*] Nach den IUPAC-Regeln A-21.6, A-23.1 und A-23.2 sind diese Verbindungen als 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-thiazine zu bezeichnen.

5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine reagieren mit α -Mercapto-carbonsäuren oder deren Estern zu 5,6,8,8a-Tetrahydro-3-oxothiazolidin[2,3-*c*]-1,4-thiazinen (26) [57].



Wie wir am Beispiel des 3-Äthyl-2-methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazins (23*a*) zeigen konnten, sind die Dihydro-1,4-thiazine auch direkt aus Ketonen, Schwefel und Äthylenimin zugänglich [58]. (23*a*) entsteht in ca. 80-proz. Ausbeute.



Setzt man an Stelle von Schwefel elementares Selen in die Reaktion ein [59], gelangt man in über 50-proz. Ausbeute zum 3-Äthyl-2-methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-selenazin. Dies ist unseres Wissens die erste direkte Selenierung einer CH-aciden Verbindung.

Im Gegensatz zu den Selenazinen lassen sich Δ^3 -Selenazoline weder direkt aus Keton, Selen und Ammoniak noch über α -Hydroselenoketone (bei der Umsetzung von α -Halogenketon mit Natriumhydrogenselenid tritt Selenabscheidung und Verharzung auf) darstellen [59]. Im Augenblick prüfen wir, ob die Thiazin- sowie die Selenazin-Synthese ebenso allgemein anwendbar sind wie die gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone.

5. Δ^3 -Imidazolin-5-thione. (Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Methylketone)

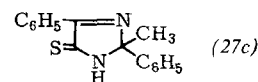
5.1. Synthesen

Methylketone nehmen innerhalb der Δ^3 -Thiazolin-Synthese eine Sonderstellung ein. Bei Methylketonen mit mindestens einem H-Atom in der anderen α -Stellung wird bevorzugt das Δ^3 -Thiazolin gebildet, das nicht durch Thiolierung der Methylgruppe entsteht. Methylketone, bei denen für die Thiolierung nur die Methylgruppe zur Verfügung steht, erweisen sich unter den Standardbedingungen der Δ^3 -Thiazolin-Synthese als reaktionsträge (Acetophenon [34,60], Pinakolin [61]). Acetophenon liefert nur 11 % 2-Methyl-2,4-diphenyl- Δ^3 -thiazolin neben 4 % einer gelben, kristallinen Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ [34,52,60,61] (s.u.).

Da analoge gelbe kristalline Verbindungen auch bei der Umsetzung anderer Methylketone (Methyl-isopro-

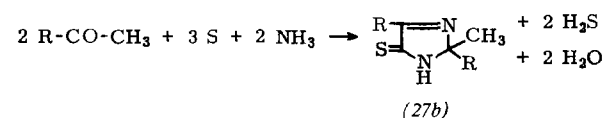
pylketon, Methylneopentylketon, Methylcyclohexylketon) mit Schwefel und Ammoniak auftraten, schien dieses Verhalten eine Besonderheit der Methylketone zu sein. Unser besonderes Interesse galt dem Acetophenon, weil es das klassische Keton für die Willgerodt- sowie Willgerodt-Kindler-Reaktion ist, und wir uns Hinweise zum Verständnis dieser Reaktion erhofften.

Die gelbe, kristalline Verbindung, die aus Acetophenon, Schwefel und Ammoniak unter den Standardbedingungen in 4 % Ausbeute entsteht, wurde durch Abbaureaktionen und Vergleichssynthese als 2-Methyl-2,4-diphenyl- Δ^3 -imidazolin-5-thion (27*c*) erkannt [62].



Die Ausbeute an (27*c*) kann auf über 90 % gesteigert werden, wenn pro mol Acetophenon 8 g-Atom Schwefel (obwohl theoretisch nur 1,5 g-Atom erforderlich sind) eingesetzt werden, man in Methanol arbeitet und das Gemisch etwa 24 Std. bei 20 °C unter Normaldruck mit Ammoniak begast [52] (s. Tabelle 7).

Tabelle 7. 2,2,4-Trisubstituierte Δ^3 -Imidazolin-5-thione (27*b*) aus Methylketonen, Schwefel und Ammoniak (Mol-Verhältnis Keton:Schwefel = 1:8; 24 Std. bei 20 °C) (Auswahl).



Keton	R	Fp (°C)	Lösungsmittel	Ausb. (%)	Lit.
Acetophenon	C_6H_5	182	CH_3OH	90	[52]
<i>p</i> -Fluoracetophenon	<i>p</i> -F- C_6H_4	186	CH_3OH	69	[52]
<i>p</i> -Chloracetophenon	<i>p</i> -Cl- C_6H_4	161	CH_3OH	89	[52]
3,4-Dichloracetophenon	3,4-Cl ₂ - C_6H_3	185–186	CH_3OH	58	[63]
<i>p</i> -Methoxyacetophenon	<i>p</i> -CH ₃ O- C_6H_4	187	CH_3OH	96	[52]
<i>p</i> -Aminoacetophenon	<i>p</i> -NH ₂ - C_6H_4	171	CH_3OH	74	[52]
α -Acetylnaphthalin	α -Naphthyl	247	CH_3OH	40	[52]
β -Acetylnaphthalin	β -Naphthyl	185	CH_3OH	85	[52]
2-Acetylthiophen	2-Thienyl	174	CH_3OH	38	[52]
3-Acetylpyridin	3-Pyridyl	179–181	CH_3OH	26	[63]
Methyl-isopropylketon	(CH ₃) ₂ CH	9°	[a]	32	[63a]
Pinakolin	(CH ₃) ₃ C	147–148	[a]	65	[63a]
Pinakolin	(CH ₃) ₃ C	147–148	—	21	[61]
Methyl-cyclohexylketon	Cyclohexyl	156	—	22	[64]

[a] Zusatz von 1 mol Piperidin pro mol Keton.

Die Reaktion ist auf viele andere Methylarylketone übertragbar. Bei Methyl-heteroarylketonen liegen die Ausbeuten erheblich niedriger. Bei aliphatischen Methylketonen überwiegt in der Regel die Δ^3 -Thiazolin-Bildung, aber auch hier gelingt es, die Δ^3 -Imidazolin-5-thion-Bildung in den Vordergrund zu drängen, wenn man pro mol Keton ein mol Piperidin zusetzt.

[57] F. Asinger, H. Diem u. W. Schäfer, Mh. Chem. 95, 1391 (1964).

[58] F. Asinger, W. Pürschel u. K. H. Lim, unveröffentlichte Ergebnisse.

[59] F. Asinger u. H. Berding, unveröffentlichte Ergebnisse.

[60] F. Asinger u. S. Vogelsang, unveröffentlichte Ergebnisse.

[61] F. Asinger, M. Thiel, G. Peschel u. K.-H. Meinicke, Liebigs Ann. Chem. 619, 145 (1958).

[62] F. Asinger, F. Haaf, H. Meisel u. G. Baumgarte, Angew. Chem. 73, 706 (1961).

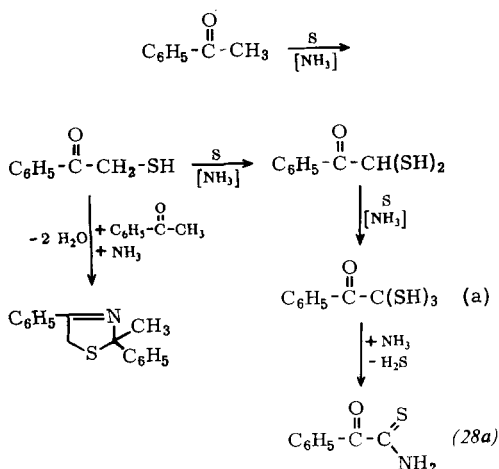
[63] F. Asinger, W. Schäfer u. G. Kriebel, Mh. Chem. 96, 69 (1965).

[63a] F. Asinger u. G. Kriebel, unveröffentlichte Ergebnisse.

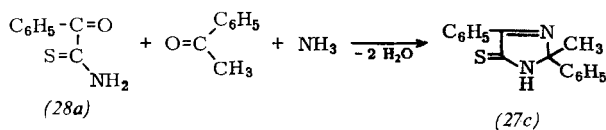
[64] F. Asinger, W. Schäfer u. F. Haaf, Liebigs Ann. Chem. 672, 134 (1964).

Ähnlich wie die Δ^3 -Thiazolin-Bildung kann auch die Δ^3 -Imidazolin-5-thion-Bildung in zwei Schritte zerlegt werden (erläutert am Beispiel des Acetophenons):

(a) Bildung von Phenylglyoxylsäurethionamid; (b) Ringschluß.

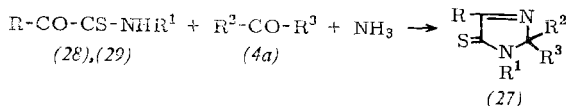


Das Phenylglyoxylsäurethionamid (28a) verdankt seine Entstehung einer mehrfachen Thiolierung des Acetophenons [66]. Dadurch erklärt sich der hohe Schwefelbedarf der Reaktion. Im Endeffekt werden alle H-Atome der Methylgruppe im Acetophenon oxidativ durch die SH-Gruppe ersetzt. Ob diese Substitution gleichzeitig (bis zur Stufe des Trimercaptoketons) oder stufenweise über Dimercaptoverbindung, Thioaldehyd oder deren Folgeprodukte mit Ammoniak (Aminomercaptoverbindung, α -Oxoalimin) abläuft, kann nicht entschieden werden, ist aber für die Deutung des Reaktionsverlaufes nicht von Belang. Auf die der α -Thiolierung in manchen Fällen zur Steigerung der α -CH-Acidität vorgelagerte Ketiminbildung sei nicht näher eingegangen (vgl. aber [66, 67]). Beim zweiten Teilschritt (b) handelt es sich (ähnlich wie bei der Δ^3 -Thiazolin-Bildung) um eine α -Amino-alkylierung einer N-H-aciden Verbindung (vgl. [4], S. 64) mit anschließender cyclischer Stabilisierung unter Wasseraustritt.



Da es uns gelang, leistungsfähige Synthesen sowohl für *N*-unsubstituierte (28) als auch *N*-monosubstituierte (29) α -Oxothionamide auszuarbeiten, sind auch

Tabelle 8. Δ^3 -Imidazolin-5-thione aus α -Oxothionamiden, Ketonen und Ammoniak (Auswahl) [65, 69]



R	R ¹	R ²	R ³	Ausb. (%)	Fp (°C)
C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	77	187–191
i-C ₄ H ₉	H	–(CH ₂) ₅ –	–	78	131–133
(CH ₃) ₃ C–CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	72	137–139
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ –C ₆ H ₂	H	–(CH ₂) ₅ –	–	91	208
C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	–(CH ₂) ₅ –	–	92	118
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	54	96
(CH ₃) ₃ C	n-C ₄ H ₉	–(CH ₂) ₅ –	–	48	64

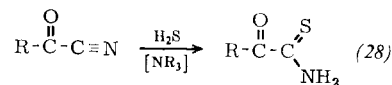
[65] F. Asinger u. F. Gentz, Mh. Chem. 96, 1461, 1473 (1965).

[66] F. Asinger, W. Schäfer u. A. Saus, Mh. Chem. 96, 1278 (1965).

[67] A. Saus, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1963.

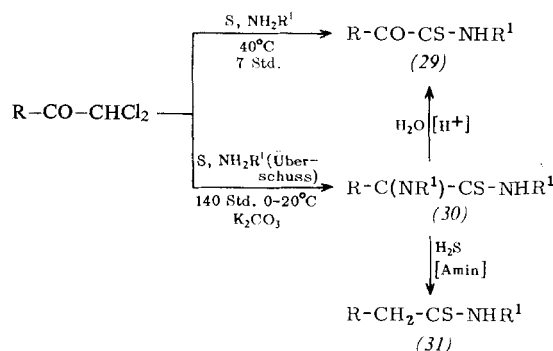
durch Umsetzung dieser α -Oxothionamide mit Ketonen und Ammoniak zahlreiche vor allem in 2-Stellung nahezu beliebig substituierte Δ^3 -Imidazolin-5-thione (27) zugänglich (s. Tabelle 8).

N-unsubstituierte α -Oxothionamide (28) erhält man durch basen-katalysierte (Triäthylamin) H₂S-Addition an Acyl- oder Aroylcyanide nach der Gleichung



wobei man unbedingt in unpolaren Lösungsmitteln wie *n*-Heptan oder Äther arbeiten muß [68, 69].

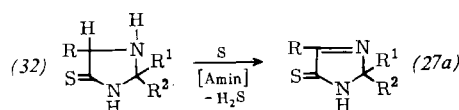
Weiterhin gelang es uns, durch Einwirkung von primären Aminen und Schwefel in siedendem Äther auf α -Oxidichlorverbindungen des Typs R–CO–CHCl₂ (R = Alkyl oder Aryl) auf einfache Weise *N*-monosubstituierte α -Oxothionamide (29) herzustellen [69], wobei R¹ vom verwendeten Amin abhängt.



Unter abgeänderten Reaktionsbedingungen [70] (Erhöhung der Aminmenge, Zusatz von Pottasche und Verlängerung der Reaktionszeit auf 140 Std. bei Senkung der Reaktionstemperatur auf 20 °C) erhält man in Ausbeuten > 70 % α -Ketiminothionamide (30), die sich mit verdünnter Essigsäure quantitativ zu den α -Oxothionamiden (29) verseifen lassen.

Eine Überführung der Ketiminothionamide in die Willgerodt-Kindler-Produkte (31) durch einfaches Begasen mit Schwefelwasserstoff gelingt bereits bei Raumtemperatur [70].

Als weitere Synthesemöglichkeit für Δ^3 -Imidazolin-5-thione (27a) sei die Dehydrierung der Imidazolidin-4-thione (32) durch Erhitzen mit Schwefel in Gegenwart katalytischer Mengen Amin erwähnt [62, 71].



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

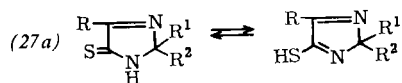
[69] F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns u. H.-D. Hahn, Liebigs Ann. Chem. 691, 92 (1966).

[70] F. Asinger u. H. Offermanns, Mh. Chem., im Druck.

[71] F. Asinger, W. Schäfer, H. Meisel, H. Kersten u. A. Saus, Mh. Chem. 98, 338 (1967).

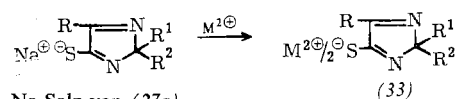
5.2. Reaktionen

Die intensiv gelben, gut kristallinen und sehr stabilen Δ^3 -Imidazolin-5-thione sind cyclische Thionamide. Sie sind mit Mercapto-2*H*-imidazolen tautomer. Die



Lage des Gleichgewichtes hängt von der Basizität des Reaktionsmediums ab, und es gelingt, Derivate sowohl der Thionamid- als auch der Thioliminform darzustellen. Die Reaktionen seien am Beispiel von 2-Methyl-2,4-diaryl- Δ^3 -imidazolin-5-thionen (27*b*), (27*c*) erläutert.

Lösungen der Δ^3 -Imidazolin-5-thione in verdünnter NaOH bilden mit zweiwertigen Metallionen Salze [72].



Na-Salz von (27*a*)

M = Cu²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺

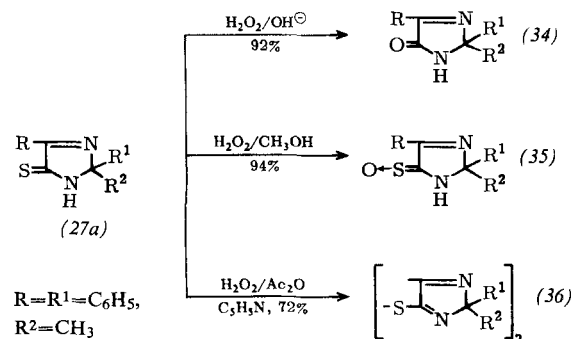
Ausbeute = 58 bis 92%

R=R¹=C₆H₅,

R²=CH₃

Bei der Reduktion der Azomethinbindung der Δ^3 -Imidazolin-5-thione mit Magnesium in Methanol bilden sich in 60-proz. Ausbeute Imidazolidin-4-thione [72]. Die Verwendung von NaBH₄ liefert schlechtere Ausbeuten. Bei Reduktion mit LiAlH₄ in Äther bei 35 °C kommt es unter Ringöffnung und Entfernung des Schwefels als Schwefelwasserstoff zur Bildung eines Gemisches zweier strukturisomerer Diamine [72].

Die Oxidationsreaktionen sind in Schema 4 wiedergegeben [72]. Sie führen zu Produkten, bei denen der exocyclische Schwefel unter Erhöhung seiner Oxidationsstufe am Ring verbleibt oder gegen Sauerstoff ausgetauscht wird.



Schema 4. Einwirkung von Oxidationsmitteln auf Δ^3 -Imidazolin-5-thione.

Je nach Reaktionsmilieu und angreifendem Agens kann man entweder am N der Thionamidform oder am S der Thioliminform elektrophil substituieren [64,72].

[72] F. Asinger, W. Schäfer, A. Wegerhoff u. G. Kriebel, Mh. Chem. 97, 792 (1966).

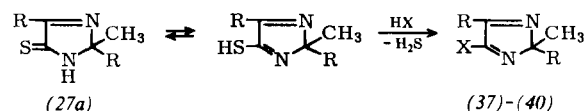
Die Benzoylierung liefert ein *N*¹-Benzoylderivat der Thionamidform (neben wenig *S*-Benzoyl-Verbindung); analog verläuft die Acetylierung mit Acetanhydrid (Ausbeute 70 %). Die Substitution mit elektrophilen Agentien in wässrig-alkalischem Milieu führt zu Thiolimin-Derivaten. Die Methylierung mit Dimethylsulfat liefert mit 83-proz. Ausbeute die 4-Methylmercapto-Verbindung. Die Benzoylierung unter Zugabe von Pyridin führt zur *S*-Benzoyl-Verbindung. Die entsprechenden Thioliminderivate entstehen ebenso bei der Benzoylierung, der Umsetzung mit Chloressigsäure und mit ω -Brom-acetophenon.

Durch nucleophile Substitution kann die 4-Mercapto-gruppe der Thioliminform in glatter Reaktion ersetzt werden [72].

Die Umsetzung mit PbO in Methanol in Gegenwart von Ammoniak führt zum 4-Methoxy-2*H*-imidazol (37*a*) [64]. Mit Sulfurylchlorid erhält man ein 4-Chlor-2*H*-imidazol (38*a*) [72], ein neuartiges cyclisches Imidchlorid, das viele Reaktionen eingehen kann. Die Umsetzung mit Ammoniak [73] (bei 80 °C in Äthylenglykol) bzw. mit primären oder sekundären Aminen [74] macht 4-Amino- bzw. 4-Alkylamino-2*H*-imidazole (39)–(40) in einfacher Weise zugänglich.

Derivate der Thioliminform sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9. Derivate (37) bis (40) der tautomeren Thioliminform der Δ^3 -Imidazolin-5-thione (27*a*).



	R	X	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr) Fp (°C)
(37 <i>a</i>)	C ₆ H ₅	CH ₃ O	55	34
(38 <i>a</i>)	C ₆ H ₅	Cl	85	132–133/0,1
(39 <i>a</i>)	C ₆ H ₅	NH ₂	88	147–148
(39 <i>b</i>)	<i>p</i> -F–C ₆ H ₄	NH ₂	93	173–174
(39 <i>c</i>)	<i>p</i> -Cl–C ₆ H ₄	NH ₂	82	190–191
(39 <i>d</i>)	<i>p</i> -CH ₃ O–C ₆ H ₄	NH ₂	63	163–165
(39 <i>e</i>)	β -Naphthyl	NH ₂	47	173–174
(40 <i>a</i>)	C ₆ H ₅	NHCH ₃	78	105–106
(40 <i>b</i>)	C ₆ H ₅	NH- <i>n</i> -C ₄ H ₉	90	48–49
(40 <i>c</i>)	C ₆ H ₅	NH-Cyclohexyl	83	121–122
(40 <i>d</i>)	<i>p</i> -CH ₃ –C ₆ H ₄	NH- <i>n</i> -C ₃ H ₇	50	73
(40 <i>e</i>)	<i>p</i> -CH ₃ –C ₆ H ₄	Piperidino	58	101
(40 <i>f</i>)	3,4-(CH ₃) ₂ –C ₆ H ₃	NH–CH ₂ –CH=CH ₂	92	87

Bei fast allen 4-Amino- bzw. Alkylamino-2*H*-imidazolen (39)–(40) handelt es sich um farblose, gut kristallisierte Substanzen. In Umkehrung ihrer Bildung lassen sie sich durch Begasen mit Schwefelwasserstoff wieder in die Δ^3 -Imidazolin-5-thione überführen.

Die Umsetzung der Δ^3 -Imidazolin-5-thione (27) wie auch der Bis(2*H*-imidazol-4-yl)disulfide (36) (vgl. Schema 4) mit Sulfurylchlorid in Gegenwart von MgO oder besser CaO führt in guten Ausbeuten zu 4-Chlor-2*H*-imidazolen (38*a*). Es gelingt, durch Umsetzung des 4-Chlor-2*H*-imidazols (38*a*) mit aromatischen Aminen zu solchen 4-Arylamino-2*H*-imidazolen zu gelangen, die durch direkte Umsetzung der Δ^3 -Imidazolin-5-thione mit Amin nicht zugänglich sind [74].

[73] F. Asinger, W. Schäfer u. A. V. Grenacher, Mh. Chem. 96, 741 (1965).

[74] F. Asinger, W. Schäfer u. G. Kriebel, Mh. Chem. 97, 1108 (1966).

Die Hexathiocan-Ausbeuten (20 % bei n-Butylamin als Aminkomponente) lassen sich erheblich verbessern, wenn man die Molverhältnisse von Keton:Amin:Schwefel von 1:2:8 auf 1:7:10 ändert und die Reaktionszeit von 80 auf 18 Std. herabsetzt [76]. Die unter Optimalbedingungen dargestellten Hexathiocane sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

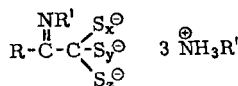
Tabelle 10. 8-Alkylamino-8-aryl-1,2,3,4,5,6-hexathiocan-7-thion (42) durch Umsetzung von Arylmethylketonen (0,1 mol) mit primären Aminen (0,7 mol) und Schwefel (1,0 g-Atom) in Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur; Reaktionszeit 18 Std. [76, 78] (Auswahl).

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_3 + \text{R}^1-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{S}_8} \text{R}-\overset{\text{NHR}^1}{\underset{\text{S}_6}{\text{C}}}-\text{C}=\text{S} \quad (42)$$

R	R ¹	Fp (°C)	Ausb. (%)
C ₆ H ₅	CH ₃	145–146	73
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	139	82
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	109–110	80
C ₆ H ₅	Cyclohexyl	145	63
4-Pyridyl	n-C ₄ H ₉	139–139,5	65

Bei der Hexathiocan-Bildung ist der Primärschritt die Bildung des N-Alkyl-ketimins des Methylarylketons. Die α-CH-Acidität wird dadurch erheblich gesteigert [79].

In Gegenwart eines großen Überschusses an primärem Amin (thiophiles Agens) werden die S₈-Ringe zu Sulfanketten aufgespalten, die sich dann an die unter der Basenwirkung des Amins gebildeten Carbanionen addieren. Dabei tritt dreifache Thiolierung ein.



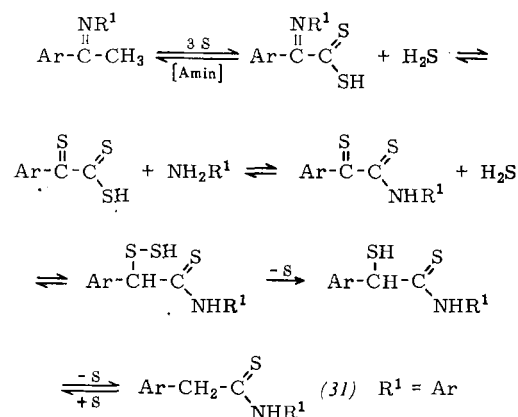
Die Sulfankette, die nach Teilabbau gerade die „richtige“ Kettenlänge hat (x, y oder z = 6), addiert sich an die Azomethinbindung unter Bildung des Hexathiocanringes. Durch weiteren Abbau der noch verbleibenden Sulfanketten und Reaktion mit NH₃R wird das

[78] F. Asinger, H. Offermanns u. F. Abo Dagga, unveröffentlichte Ergebnisse.

[79] V. E. Haury, E. Cerrito u. S. A. Balard, US-Pat. 2418173 (1. April 1947); Chem. Abstr. 41, 4510d (1947); V. E. Haury u. S. A. Balard, Franz. Pat. 951655 (7. Aug. 1947); Chem. Zbl. 1950, II 1876; J. Mosjew, A. Inasinski, K. Kubiczek u. J. Zawrzykraj, Roczn. Chem. 34, 1169 (1960); Chem. Abstr. 55, 15387 a-d (1961).

8-Alkylamino-8-aryl-1,2,3,4,5,6-hexathiocan-7-thion gebildet. Pentathiepan-, Tetrathian- und Trithiolanringe wurden nicht gefunden.

Setzt man Ketimine des Acetophenons nicht mit überschüssigem primärem Amin und viel Schwefel in Methanol bei Raumtemperatur (Hexathiocanausbeute > 80 %), sondern mit der stöchiometrischen Menge Schwefel in Anwesenheit von tertiärem Amin in DMF bei vorzugsweise 65 °C um, so wird die Hexathiocanbildung ganz unterdrückt, und man gelangt in über 80 % Ausbeute zum Willgerodt-Kindler-Produkt (N-monosubstituiertes Arylessigsäure-thionamid) (31) [76]. Für die Bildung des Willgerodt-Kindler-Produktes aus dem Ketimin wird folgender Reaktionsablauf angenommen [76]:



Die Reaktionen des Ketimins einmal zum Hexathiocan-thion (42) und zum anderen zum Willgerodt-Kindler-Produkt (31) zeigen, daß zwischen der basenkatalysierten Thiolierungsreaktion (präparatives Interesse: Synthesen neuer Heterocyclen) und der Original-Willgerodt- und Willgerodt-Kindler-Reaktion enge Zusammenhänge bestehen, obschon sich bisher nicht alle Erkenntnisse des komplexen Gebietes der thermischen und basenkatalysierten Einwirkung von Schwefel auf organische Systeme unter einem Gesichtspunkt zusammenfassen lassen.

Dr. M. Thiel, Dr. W. Schäfer und Dr. H. Offermanns haben entscheidenden Anteil an der Entwicklung dieses Arbeitsgebietes gehabt. Ihnen sowie einer großen Zahl von Mitarbeitern, deren Namen in den jeweiligen Zitaten aufgeführt sind, dankt F. A. für ihre begeisterte und fleißige Mitarbeit.

Eingegangen am 24. Oktober 1966,
ergänzt am 6. September 1967 [A 606]