

ROLF HUISGEN und JOSEF WITTE<sup>1)</sup>

## Eine neue Synthese von *N*-substituierten Thiocarbonsäure-amiden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 7. Februar 1958)

Ketoxime (I) werden in Pyridin oder Methylenchlorid/Pyridin benzolsulfonyliert und der spontanen BECKMANN-Umlagerung in Gegenwart von Schwefelwasserstoff überlassen. Die Thiolyse der primären Imido-sulfonate (III) liefert dabei die Thioamide VI in 50–90 % Ausbeute. Die ebenso rationelle wie bequeme Synthese versagte nur bei 2 unter 21 offenkettigen oder cyclischen aliphatischen, aromatischen oder gemischten Ketoximen.

Der Nachweis einer cytotostatischen Wirkung des 6-Mercapto-purins<sup>2)</sup> sowie der tuberkulostatischen Aktivität des Thio-isonicotinsäureamids<sup>3)</sup> und verwandter Verbindungen trug den Thioamiden ein erhöhtes Interesse ein. Die in großer Zahl bekannten Synthesen der Thioamide<sup>4)</sup> lassen durchaus noch Wünsche offen; viele Methoden sind im Anwendungsbereich beschränkt, andere, wie etwa die Schwefelung der Carbonamide in der heterogenen Reaktion mit  $P_4S_{10}$ , sind in der Ausführung unangenehm. Die diesem Austausch des Sauerstoffs gegen Schwefel unterworfenen Amide werden häufig durch BECKMANN-Umlagerung der entsprechenden Ketone bereitet.

Im folgenden wird eine bequeme Methode beschrieben, welche *Ketoxime* (I) im „Eintopfverfahren“ in *N*-monosubstituierte Thioamide der Formel VI überzuführen gestattet. Ketoxim-benzolsulfonate (II) sind zur spontanen BECKMANN-Umlagerung in neutralem Medium befähigt<sup>5)</sup>; die Hydrolyse der primär entstehenden öligen Imido-benzolsulfonate III liefert *N*-monosubstituierte Carbonamide IV. Die Aminolyse oder die Alkohololyse der Imido-sulfonate III eröffnet einen eleganten Weg zu Amidinen (V) bzw. Iminoäthern<sup>6)</sup>.

Die außerordentliche Empfindlichkeit<sup>6)</sup> der Imido-sulfonate III ließ bei der *Thiolyse mit Schwefelwasserstoff* Komplikationen erwarten. Wir bemühten uns daher zunächst, die Schwefelfunktion durch Umsetzung von III mit Thioharnstoff oder

<sup>1)</sup> Diplomarb. J. WITTE, Univ. München 1956; Dissertat. Univ. München 1957.

<sup>2)</sup> D. A. CLARKE, F. S. PHILIPS, S. S. STERNBERG, C. C. STOCK und G. B. ELION, *Cancer Res.* **13**, 9, 593 [1953]; K. H. SCHMIDT, *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 146 [1954].

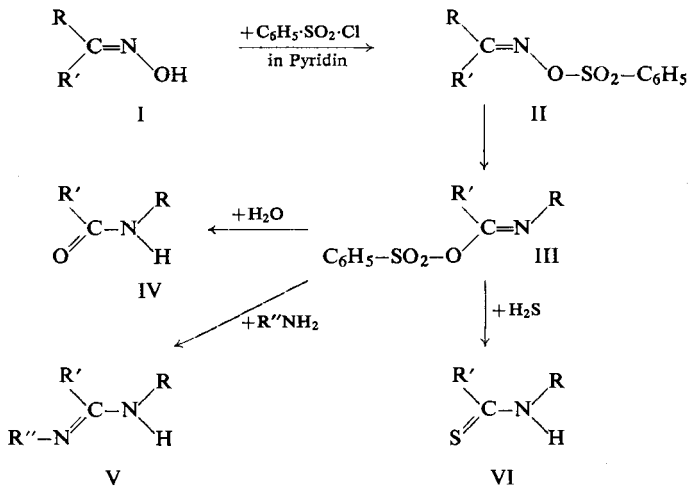
<sup>3)</sup> E. M. BAVIN, D. J. DRAIN, M. SEILER und D. E. SEYMOUR, *J. Pharmacy Pharmacol.* **4**, 844 [1952]; K. A. JENSEN und C. L. JENSEN, *Acta chem. scand.* **6**, 957 [1952]; R. I. MELTZER, A. D. LEWIS, F. H. McMILLAN, J. D. GENZER, F. LEONARD und J. A. KING, *J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit.* **42**, 594 [1953]; H. B. KÖNIG, W. SIEFKEN und H. A. OFFE, *Chem. Ber.* **87**, 825 [1954]; T. S. GARDNER, E. WENIS und J. LEE, *J. org. Chemistry* **19**, 753 [1954]; R. I. MELTZER, A. D. LEWIS und J. A. KING, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4062 [1955].

<sup>4)</sup> Übersicht: P. CHABRIER und S. H. RENARD, *Bull. Soc. chim. France* (5) **16**, D 272 [1949].

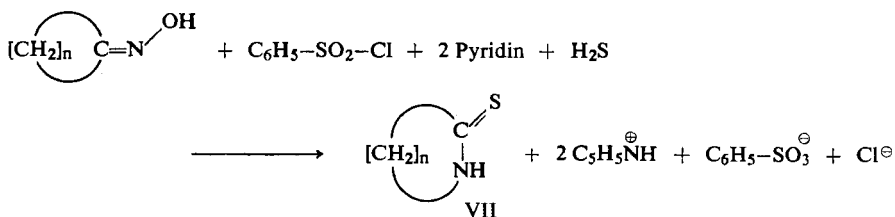
<sup>5)</sup> M. KUHARA, K. MATSUMIYA und N. MATSUNAMI, *Mem. Coll. Sci., Kyoto Imp. Univ.* **1**, 25, 105 [1914]; M. KUHARA und H. WATANABE, *ebenda* **1**, 349 [1914].

<sup>6)</sup> P. OXLEY und W. F. SHORT, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 1514; vgl. auch H. STEPHEN und W. BLELOCH, *ebenda* **1931**, 886.

Natriumthiosulfat einzuführen<sup>7)</sup>. Überraschenderweise tritt aber die befürchtete Reduktion von III mit Schwefelwasserstoff ganz hinter der gewünschten Thiolyse zurück.



Die günstigsten Reaktionsbedingungen wurden am Beispiel des Thiocaprolactams (VII,  $n=5$ ) ausgearbeitet. Die Veresterung des Cyclohexanon-oxims mit Benzolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin vollzieht sich glatt schon bei  $-10^\circ$ . Wenig oberhalb Raumtemperatur setzt die exotherme BECKMANN-Umlagerung ein, die man zweckmäßig bereits in Anwesenheit von  $\text{H}_2\text{S}$  ausführt. Mit einer nur kleinen Stationärkonzentration an Imido-sulfonat vermeidet man nämlich Störungen. Wenn man die ganze Reaktion in Methylenechlorid vornimmt, kann man sich mit den stöchiometrisch gemäß



erforderlichen 2 Äquiv. Pyridin begnügen und gelangt zu Thiocaprolactam in 84% Reinausbeute (90% d. Th. Rohprodukt).

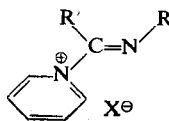
Da sich bei einigen anderen Ketoximen die Verwendung von unverdünntem Pyridin als Lösungsmittel günstiger erwies, gründen sich die meisten Versuche der Tab. 1 auf folgende Routinemethode: Nach der Benzolsulfonylierung in Pyridin bei  $0^\circ$  bis  $-10^\circ$  läßt man unter Durchleiten von trockenem  $\text{H}_2\text{S}$  die Umlagerung unter Selbster-

<sup>7)</sup> Die ersten Thiolyse-Versuche wurden von Herrn M. T. ASSEMI, Diplomarb. Universität München 1954, durchgeführt.

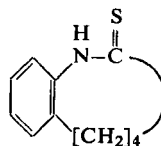
Tab. 1. Überführung der Ketoxim-benzolsulfonate in Thioamide mit H<sub>2</sub>S in Pyridin

Oxim von	Thioamid	Formel	Ausb. in % d. Th.	Schmp. °C	Lit.
a) Aliphatische Ringketone					
Cyclopentanon	Thio-piperidon	VII, n = 4	0		
Cyclohexanon	Thio-caprolactam	VII, n = 5	90	105.5–106.5	8)
Cycloheptanon	-thio-isoxim	VII, n = 6	74	82–83	8)
Cyclooctanon	-thio-isoxim	VII, n = 7	82	87.5–88	9)
Cyclododecanon	-thio-isoxim	VII, n = 11	73	106.5–107	
Cyclopentadecanon	-thio-isoxim	VII, n = 14	76	104–105	8,9)
b) Offenkettige aliphatische Ketone					
Diäthyl-keton	N-Äthyl-thiopropionamid	VI, R = R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64	ölig	10)
Amyl-methyl-keton	N-Amyl-thioacetamid	VI, R = n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	67	ölig	
c) Aryl-alkyl-ketone					
Acetophenon	Thioacet-anilid	VI, R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	77	75.5–76	11)
p-Methyl-acetophenon	Thioacet-p-toluidid	VI, R = p-CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	71	129–130	12)
p-Methoxy-acetophenon	Thioacetat-p-anisidid	VI, R = p-CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	83	114.5–115.5	13)
p-Chlor-acetophenon	Thioacetat-p-chlor-anilid	VI, R = p-Cl·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	46	139–140	12)
p-Brom-acetophenon	Thioacetat-p-brom-anilid	VI, R = p-Br·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	66	153	12)
p-Nitro-acetophenon	Thioacet-p-nitranilid	VI, R = p-NO <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	0		
2,4-Dimethoxy-acetophenon	Thioacet-[2,4-dimethoxy-anilid]	VI, R = (2,4)(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	73	91–92	14)
Propiophenon	Thiopropion-anilid	VI, R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58	65–67	14)
Caprophenon	Thiocapron-anilid	VI, R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R' = n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	71	43–45	15)
β-Aceto-naphthon	β-Thioacet-naphthalid	VI, R = β-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> , R' = CH <sub>3</sub>	73	147–149	15)
1,2-Benzo-cyclohepten-(1)-on-(3)	-thio-isoxim	IX	74	162.5–163	7,16)
d) Diaryl-ketone					
Benzophenon	Thiobenz-anilid	VI, R = R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68	100–101	14)
Di-p-tolyl-keton	Thio-p-tolylsäure-p-toluidid	VI, R = R' = p-CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57	166–167	17)
<p>8) L. RUZICKA, M. HÜRBIN, M. W. GOLDBERG und M. FURTER, <i>Helv. chim. Acta</i> <b>18</b>, 659 [1935].</p> <p>9) L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG, M. HÜRBIN und H. A. BOEKENOOGEN, <i>Helv. chim. Acta</i> <b>16</b>, 1323 [1933].</p> <p>10) Y. SAKURADA, <i>Bull. chem. Soc. Japan</i> <b>2</b>, 307 [1927]; <i>C.</i> <b>1928</b> I, 683.</p> <p>11) P. JACOBSON, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> <b>19</b>, 1067 [1886].</p> <p>12) D. E. WORALL, <i>J. Amer. chem. Soc.</i> <b>40</b>, 415 [1918]; <b>46</b>, 2834 [1924].</p>					
<p>13) K. FRIES und E. ENGELBERTZ, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> <b>407</b>, 194 [1915].</p> <p>14) F. SACHS und H. LOEVI, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> <b>36</b>, 585 [1903].</p> <p>15) P. JACOBSON und A. SÜLLWALD, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> <b>21</b>, 2624 [1888].</p> <p>16) H. BEHRINGER und F. KLEEKAMM, unveröffentl.; <i>Dissertat. F. KLEEKAMM</i>, Univ. München 1955.</p> <p>17) A. FRIEDMANN und L. GATTERMANN, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> <b>25</b>, 3525 [1892].</p>					

wärmung ablaufen. Es sei übrigens dahingestellt, ob die BECKMANN-Umlagerung in Pyridin wirklich zu III oder zum Imino-pyridiniumsalz VIII führt.



VIII



IX

Dieser sehr bequemen Thioamid-Synthese sind aliphatische, aromatische sowie Alkyl-aryl-ketone, und zwar offenkettige wie cyclische, zugänglich (Tab. 1). Die Darstellung vieler Vertreter — häufig nur ein Versuch — dürfte bezüglich der Ausbeute noch verbesserungsfähig sein. Beim Cyclohexanon-oxim-benzolsulfonat nehmen Nebenreaktionen überhand. Die Bereitschaft des *p*-Nitro-acetophenon-oxim-benzolsulfonats zur BECKMANN-Umlagerung ist zu gering<sup>18)</sup>. Die *anti*-konfigurierten Alkyl-aryl-ketoxime reagieren stets unter Arylwanderung. Beim Amyl-methyl-ketoxim tritt nur der Amylrest an den Stickstoff. Sowohl in der basischen Komponente als auch hinsichtlich des Sulfochlorids ist das Verfahren der Variation fähig, wie Tab. 2 mit einigen Beispielen lehrt.

Tab. 2. Variation der Base und des Sulfonsäurechlorids

Oxim von	Base	-sulfochlorid	Thioamid-Ausbeute in % d. Th.
Cyclohexanon	Dimethylanilin	Benzol-	74
Cyclohexanon	Triäthylamin	Benzol-	32
Cyclohexanon	Pyridin	Methan-	66
<i>p</i> -Methoxy-acetophenon	Picolin	Benzol-	69
2,4-Dimethoxy-acetophenon	Pyridin	<i>p</i> -Toluol-	64

Herrn J. M. PICAS GIRO, Manresa (Spanien), schulden wir Dank für eifrige experimentelle Mitarbeit. Die Förderung dieser Arbeit seitens der FARBERWERKE HOECHST (Herr Prof. Dr. G. EHRHART) sei dankend vermerkt.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Ketone und Oxime finden sich bereits beschrieben. Obwohl wir bei den meisten Ketoximen die Bedingungen nicht systematisch variiert haben, nahmen wir auf die recht unterschiedliche Neigung der Ketoxim-benzolsulfonate zur BECKMANN-Umlagerung<sup>18,19)</sup> bei der Wahl der Temperatur und Reaktionszeit Rücksicht. Die meisten Thioamide der Tab. 1 wurden bereits mit anderen Methoden dargestellt und beschrieben. Unsere Arbeitsweise sei an drei Beispielen skizziert.

<sup>18)</sup> R. HUISGEN, J. WITTE, H. WALZ und W. JIRA, Liebigs Ann. Chem. **604**, 191 [1957].

<sup>19)</sup> Vgl. R. HUISGEN, I. UGI, M. T. ASSEMI und J. WITTE, Liebigs Ann. Chem. **602**, 127 [1957]; R. HUISGEN, J. WITTE und I. UGI, Chem. Ber. **90**, 1850 [1957]; R. HUISGEN, J. WITTE und W. JIRA, ebenda **90**, 1844 [1957].

### *Thio-caprolactam*

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler werden 11.3 g *Cyclohexanon-oxim* (100 mMol) in 50 ccm Methylenchlorid und 16 ccm Pyridin (200 mMol) gelöst. Unter Eis/Kochsalz-Kühlung läßt man 14.0 ccm *Benzolsulfochlorid* (110 mMol) innerhalb 15 Min. in die gerührte Lösung eintropfen. Nach weiteren 15 Min. wird der Tropftrichter gegen ein Gaseinleitungsrohr ausgetauscht und die Außenkühlung entfernt. In langsamem Strom wird *Schwefelwasserstoff* aus dem Kippapparat, in zwei Türmen mit Calciumchlorid und Diphosphoroxyd getrocknet, eingeleitet. Durch gelegentliche Kühlung verhindert man ein Ansteigen der Temp. über 30–35°. Nach Abklingen der Reaktion bleibt die Lösung noch 12 Stdn. bei Raumtemp. unter Schwefelwasserstoffdruck stehen. Zur Aufarbeitung wird mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Solvens bleiben 11.6 g einer blaßgelb gefärbten Kristallmasse vom Schmp. 94–99° zurück. Einmaliges Umlösen aus Cyclohexan/Benzol führt zu 10.8 g (84 % d. Th.) farb. Rhomben vom Schmp. 105.5–106.5°, ohne Depression mit authent. *Thio-caprolactam*.

Ersetzte man bei gleicher Arbeitsweise in Methylenchlorid das Pyridin gegen 35 g *Tri-äthylamin* (346 mMol), dann sank die Rohausb. auf 32 %. Die BECKMANN-Umlagerung des Cyclohexanon-oxims mit heißer konz. Schwefelsäure oder 5-proz. Oleum und anschließendem Einleiten von H<sub>2</sub>S in der Kälte ergab nur Caprolactam und nicht die Schwefelverbindung.

### *Thioacet-anilid*

13.5 g *Acetophenon-oxim* (100 mMol) werden in 50 ccm Pyridin bei 0° mit 110 mMol *Benzolsulfochlorid* umgesetzt und 1 Stde. bei Raumtemp. stengelassen. Beim Einleiten von H<sub>2</sub>S setzt die exotherme Reaktion ein, wobei die Temp. nicht über 50° steigen soll. Nach 5stdg. Stehenlassen unter H<sub>2</sub>S-Druck wird noch 1 Stde. auf 60° erwärmt. Das Pyridin wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit 2*n* HCl und Wasser ausgezogen. Das alsdann in 2*n* NaOH eingeschüttelte *Thioacet-anilid* wird durch Einleiten von Kohlendioxyd ausgefällt. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen werden 11.7 g eines hellgelben krist. Rohprodukts vom Schmp. 68–73° erhalten (77 % d. Th.). Umkristallisieren aus Benzin/Benzol gibt 10.9 g (72 % d. Th.) blaßgelbe, lange Nadeln, die in Übereinstimmung mit der Lit.<sup>11)</sup> bei 75–76° schmelzen.

Alle Thioacet-arylide der Tab. 1 sowie das Thiopropion-anilid werden über die Lösung in Natronlauge isoliert. Dagegen lassen sich Thiocapron-anilid, Thio-*p*-toluylsäure-*p*-toluidid und 1.2-Benzo-cycloheptenon-thio-isoxim (IX) nicht mehr aus Methylenchlorid in 2*n* NaOH einschütteln. Bei den sehr umlagerungsbereiten methoxylsubstituierten Acetophenon-oximen wurde die Benzolsulfonylierung bei –10° vorgenommen. Dagegen ließen sich die *p*-Halogen-acetophenon-oxime bei Raumtemperatur mit dem Sulfochlorid umsetzen und bedurften zur vollständigen BECKMANN-Umlagerung eines Erhitzens auf 90°.

### *N-n-Amyl-thioacetamid*

10 g *n-Amyl-methyl-ketoxim* werden in 40 ccm Pyridin bei 0° wie oben umgesetzt. Durch 3stdg. Erhitzen auf 50° wird die Thiolyse abgeschlossen. Nach Entfernung des Pyridins und Aufnehmen in Methylenchlorid wird mit 2*n* HCl und Wasser gewaschen und vom Solvens befreit. Bei 150–155°/12 Torr gehen 7.5 g (67 % d. Th.) eines blaßgelben N- und S-haltigen Öls über.

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NS (145.3) Ber. C 57.88 H 10.41 Gef. C 58.00 H 10.22

Die alkalische Verseifung liefert kein Methylamin, sondern nur n-Amylamin, was auf sehr bevorzugte Amylwanderung deutet.

Einige Thioamide, vor allem die noch nicht vorherbeschriebenen, wurden analysiert:

*Cyclododecanon-thio-isoxim* (VII,  $n = 11$ ): In 73 % Reinausb. kamen die farbl. Blättchen vom Schmp. 106.5–107° aus Aceton/Wasser.

$C_{12}H_{23}NS$  (213.4) Ber. C 67.54 H 10.87 Gef. C 67.88 H 11.11

*Thioacet-[2.4-dimethoxy-anilid]*: Nach Umlösen aus Benzol/Ligroin wurden blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 91–92° erhalten.

$C_{10}H_{13}NO_2S$  (211.3) Ber. C 56.85 H 6.20 Gef. C 57.07 H 6.04

*Thiocapron-anilid*: Die Reinigung erfolgte durch Tieftemperaturkristallisation aus Petroläther (30–60°). Farbl. Blättchen mit Schmp. 43–45°.

$C_{12}H_{17}NS$  (207.3) Ber. C 69.51 H 8.27 Gef. C 69.47 H 7.96

*N-Äthyl-thiopropionamid* (VI,  $R = R' = C_2H_5$ ): Gelbes Öl vom Sdp.<sub>0,1</sub> 84°.

$C_5H_{11}NS$  (117.2) Ber. C 51.24 H 9.46 N 11.95 Gef. C 51.74 H 9.65 N 12.41

*Thiopropion-anilid*:

$C_9H_{11}NS$  (165.3) Ber. C 65.41 H 6.71 Gef. C 65.60 H 6.56

*Thio-p-toluylsäure-p-toluidid*:

$C_{15}H_{15}NS$  (241.3) Ber. C 74.64 H 6.26 Gef. C 74.62 H 6.00

## HERMANN STETTER und URSULA MILBERS

### Über ein sterisch *cis*-fixiertes Enol

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 13. Februar 1958)

Dekalindion-(1.8) wurde durch Ringsynthese aus  $\gamma$ -[3-Oxo-cyclohexyl]-butter-säure-äthylester hergestellt. Die Verbindung liegt vollständig in der sterisch *cis*-fixierten Enol-Form vor und zeigt infolge der starken Beanspruchung des Wasserstoffs in der Chelat-Form eine nur sehr geringe Acidität.

Bei den Enolen von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen unterscheidet man zwischen *trans*- und *cis*-fixierten Enolen<sup>1)</sup>. Zu den *trans*-fixierten Enolen gehören z. B. die Enole der Cyclohexandione-(1.3), bei denen aus sterischen Gründen nur eine *trans*-Lage von Carbonylgruppe und enolischer Hydroxylgruppe in Bezug auf die enolische Doppelbindung möglich ist. Als *cis*-fixierte Enole werden die Enole solcher  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen bezeichnet, bei denen die *cis*-Lage sterisch begünstigt ist, wobei aller-

<sup>1)</sup> S. z. B. B. EISTERT und W. REISS, Chem. Ber. **87**, 92 [1954].