

Zur Kenntnis der Willgerodt—Kindler-Reaktion, 3. Mitt.¹:

Über die Einwirkung von *n*-Butylamin und Morpholin auf Acetophenon bzw. Propiophenon in Gegenwart von Schwefel bei Raumtemperatur

Von

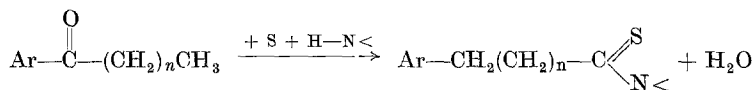
F. Asinger und K. Halcour

Aus dem Institut für Technische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 3. Oktober 1963)

Zur Isolierung von Zwischenprodukten wird die *Willgerodt—Kindler*-Reaktion bei Raumtemp. ausgeführt. Hierbei werden bei Verwendung von prim. Amin (*n*-Butylamin), Schwefel und Acetophenon bzw. Propiophenon die entsprechenden Ketimine der Ketone gewonnen, die anschließend in die *Willgerodt—Kindler*-Reaktion bei erhöhter Temperatur eingesetzt werden. Bei der Reaktion von Acetophenon mit Schwefel und einem sek. Amin (Morpholin) wird Phenylglyoxythionsäuremorpholid isoliert.

Bei den Arbeiten zur Aufklärung des Mechanismus der *Willgerodt—Kindler*-Reaktion (*WKR*), d. h. der Umwandlung von z. B. Aryl-alkylketonen mit Schwefel und prim. oder sek. Aminen bei Temperaturen über 100° zu Thioncarbonsäureamiden



wurde bisher so vorgegangen, daß man vermutete Zwischenprodukte unter den Bedingungen der *WKR* umsetzte, um aus Art und Ausbeute des Endproduktes Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf zu ziehen.

Nun sind aber die Folgerungen aus solchen Modellversuchen nur mit Vorbehalt zur Deutung des Mechanismus geeignet, da einerseits die

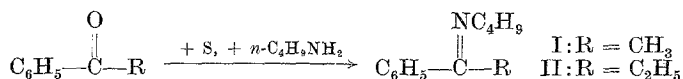
¹ 2. Mitt.: F. Asinger und K. Halcour, Mh. Chem. **94**, 1047 (1963).

Konzentration des vermuteten Zwischenproduktes bei der eigentlichen *WKR* niemals so hoch sein wird wie beim Modellversuch, andererseits ist auch eine strenge Imitation des Originalmediums der *WKR* bei Einsatz von Zwischenprodukten kaum möglich.

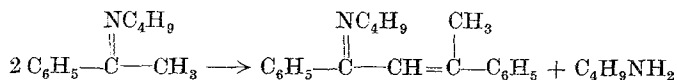
Deshalb versuchten wir, unsere Vorstellungen vom Mechanismus der *WKR*² durch die unter Originalbedingungen isolierbaren Zwischenprodukte zu begründen.

Um zu experimentell beweisbaren Aussagen zu gelangen, mußten wir die Reaktionstemperatur auf ca. 20° senken, da es uns oberhalb 100° nicht möglich war, irgendwelche Zwischenprodukte zu fassen.

Bei der Reaktion von Acetophenon oder Propiophenon mit Schwefel und *n*-Butylamin als primärem Amin ließ sich das *N-n*-Butylketimin der beiden Ketone als Zwischenprodukt isolieren.



Da ohne Schwefel unter sonst gleichen Bedingungen kein Ketimin erhalten wurde, muß dem Schwefel eine reaktionsfördernde Rolle zugeschrieben werden. Sie kann man so deuten, daß das Reaktionsprodukt aus Schwefel und Amin $[\text{RNH}_2^\oplus-\text{S}_n^\ominus]$ die Ausbildung der polaren Carbonylstruktur begünstigt und somit einen nucleophilen Angriff desamins erleichtert. Ähnliche Erfolge wurden mit polaren Lösungsmitteln³ oder Butylammoniumsalzen erzielt, wobei letztere als Nebenreaktion vermutlich eine der Dypnonbildung analoge Kondensation zum *N-n*-Butylketimin des Dypnons bewirken.



Die Ketimine (I und II) lassen sich auch aus Aryl-alkylketonen und *n*-Butylamin mittels dehydratisierender Katalysatoren synthetisieren⁴.

Beim Vergleich der physikalischen Daten der nach den verschiedenen Methoden dargestellten Ketimine können die Unterschiede durch das Vorliegen von *syn*- und *anti*-Form gedeutet werden; über die Zuordnung der beiden Formen zu den Ketiminen sind Arbeiten im Gange.

Die aus Acetophenon oder Propiophenon, Schwefel und *n*-Butylamin erhaltenen Ketimine wurden der *WKR* unterworfen. Dabei zeigte sich, daß für die Bildung der betreffenden Phenylalkylcarbonsäuren Aminzusatz entbehrlich ist, jedoch stark ausbeutesteigernd wirkt. Die

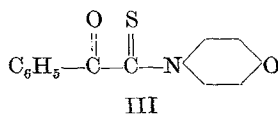
² Vgl. den zusammenfassenden Bericht F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus und H. Triem, *Angew. Chem.* **75**, 1050 (1963).

³ Voraussichtliche Dissertation A. Saus, Techn. Hochschule Aachen, 1964.

⁴ Vgl. 1. Mitt.: F. Asinger und K. Halcour, *Mh. Chem.* **94**, 1029 (1963).

WKR mit Ketiminen verläuft wie alle derartigen Reaktionen nicht bei Raumtemperatur, sondern erst bei 130°C.

Die durch Schwefel begünstigte Umsetzung des Acetophenons mit *n*-Butylamin zu I konnte bei Verwendung von Morpholin als sek. Amin nicht beobachtet werden. Statt des zu erwartenden Enamins tritt bei 12stdg. Rühren von Acetophenon, Morpholin und elementarem Schwefel bereits bei Raumtemperatur das zu erwartende Phenylessigsäurethionmorpholid auf, das allerdings mit Phenylglyoxylthionsäuremorpholid (III) vermischt ist.



Ketothionmorpholide fallen bei Einsatz solcher Ketone in die *WKR* an, die die Carbonylgruppe benachbart konjugiert zu einer Phenylgruppe haben⁵⁻¹⁰, und in einigen Fällen bei Ketonen mit sterisch behinderter, benachbart konjugierter Carbonylgruppe^{5, 7, 8}. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den aus der Literatur entnehmbaren, wonach die Bildung der Ketothionmorpholide bei der *WKR* nur bei Verwendung von Morpholin oder allgemein anderer sekundärer Amine zu beobachten ist.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Acetophenon bzw. Propiophenon, n-Butylamin und Schwefel

146 g (2 Mol) *n*-Butylamin und 32 g (1 gAtom) Schwefel werden in einem mit Rührer und Thermometer versehenen Dreihalskolben gemischt und auf 20° abgekühlt. Nach Zugabe von 120 g (1 Mol) Acetophenon bzw. 134 g (1 Mol) Propiophenon wird 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt.

Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit 500 ml Benzol und schüttelt es zur vollständigen Entfernung des Schwefels mehrmals mit wäßriger Ammoniumhydrogensulfidlösung aus. Anschließend wäscht man die benzol. Lösung noch 3mal mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄.

⁵ W. G. Dauben und S. B. Rogan, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4135 (1956).

⁶ P. A. Barrett, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2056.

⁷ O. Dann, S. Lang und H. Vohl, Ann. Chem. **631**, 116 (1960).

⁸ R. H. Bible, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3924 (1957).

⁹ P. Püchel, Dissertation Univ. Halle, 1959.

¹⁰ G. A. Berchtold, Dissertation Indiana Univ., 1959, Dissertations Abstr. **20**, 1162 (1959).

Nach dem Abdampfen des Benzols im Vak. wird das Reaktionsprodukt im Ölpumpenvak. über eine verspiegelte 60 cm-*Vigreux*-Kolonne destilliert, wobei die zwischen 60—80°/0,05—0,2 Torr übergende Fraktion aufgefangen und noch 2mal über die gleiche Kolonne destillativ gereinigt wird. Ausb.: 45 g (26% d. Th.) Acetophenon-*n*-butylimin (I) bzw. 14 g (7,4% d. Th.) Propiophenon-*n*-butylimin (II).

Bei Einsatz der halben Schwefelmenge (16 g = 0,5 g-Atome) können unter den gleichen Versuchsbedingungen 76 g (43,5% d. Th.) I bzw. 21 g (11,1% d. Th.) II erhalten werden.

I: Sdp._{0,1} 73—75° bzw. Sdp._{1,5} 105°; n_D^{20} 1,5237; d_4^{20} 0,9320.

UV-Absorptionsmaxima: 205 m μ und 235 m μ .

C₁₂H₁₇N (175,3). Ber. C 82,23, H 9,78, N 7,99.

Gef. C 82,35, H 9,73, N 8,02.

Mol.-Gew. 169 (Benzol).

II: Sdp._{0,05} 77°; n_D^{20} 1,5120; d_4^{20} 0,9176.

UV-Absorptionsmaxima: 209,5 m μ und 236 m μ .

C₁₃H₁₉N (189,3). Ber. C 82,48, H 10,12, N 7,40.

Gef. C 82,27, H 10,20, N 7,49.

Mol.-Gew. 190 (Benzol).

Die Hydrolyse mit 1 *n*-HCl (vgl.⁴) ergibt aus I 86% d. Th. Acetophenon, aus II 83% d. Th. Propiophenon.

Acetophenon, n-Butylamin und n-Butylammoniumsalze

In 292 g (4 Mol) *n*-Butylamin werden unter Kühlung und Rühren 36,5 g (1 Mol) HCl eingeleitet bzw. in einem zweiten Versuch 80 g (1 Mol) Ammoniumnitrat (NH₃-Entwicklung) hinzugefügt. Nach Zugabe von 240 g (2 Mol) Acetophenon rührt man 10 Stdn. bei Raumtemp.

Das Reaktionsprodukt wird dann mit dem doppelten Vol. Wasser verdünnt und das sich dabei abscheidende Öl abgetrennt. Die wäbr. Phase wird mit Diisopropyläther ausgeschüttelt und der äther. Auszug mit dem abgetrennten Öl vereinigt. Man trocknet über Na₂SO₄ und destilliert Diisopropyläther ab. Der Rückstand wird 2mal über eine verspiegelte 60 cm-*Vigreux*-Kolonne im Ölpumpenvakuum fraktioniert.

Bei Verwendung von HCl werden 146 g (42% d. Th.) I, bei Einsatz von NH₄NO₃ 133 g (38% d. Th.) I mit identischen Eigenschaften gewonnen.

Sdp._{0,07} 80—82°; n_D^{20} 1,5235; d_4^{20} 0,9269.

UV-Absorptionsmaxima: 207,5 m μ und 236 m μ .

C₁₂H₁₇N (175,3). Ber. C 82,21, H 9,78, N 7,99.

Gef. C 82,09, H 9,80, N 7,90.

Mol.-Gew. 173 (Benzol).

Bei der Darstellung von I mittels Butylammoniumsalzen wird als zweite Fraktion ein bei 142—149°/0,05—0,09 Torr siedendes, gelbes Öl gewonnen (51 g [18,5% d. Th.] Dyponderivat bei Verwendung von HCl, 20 g [7,2% d. Th.] bei NH₄NO₃).

C₂₀H₂₃N (277,4). Ber. C 86,59, H 8,36, N 5,05.

Gef. C 86,45, H 8,26, N 5,29.

Mol.-Gew. 289 (Benzol).

n_D^{20} 1,577; UV-Absorptionsmaxima: 209 m μ und 247 m μ .

Einsatz von I und II in die Willgerodt—Kindler-Reaktion

Man verfährt gemäß¹; Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Phenylessigsäure (PES) bzw. Phenylpropionsäure (PPS) durch Umsetzung von I bzw. II mit Schwefel und *n*-Butylamin (Bu) oder Morpholin (Mo) (4 Stdn., 130°)

Nr.	Ketimin Mol	S g-Atom	Amin Mol	Ausbeute an Rohsäure % d. Th.*
1	0,1 I	0,2	—	31 PES
2	0,1 I	0,2	0,1 Bu	55 PES
3	0,1 I	0,2	0,1 Mo	60 PES
4	0,1 II	0,2	—	5 PPS
5	0,1 II	0,2	0,1 Bu	19 PPS
6	0,1 II	0,2	0,1 Mo	24 PPS

* Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Wasser) und Mischschmp. mit authent. Material bei den Versuchen 1—3: 76—77° und bei den Versuchen 4—6: 46—47°. Der Rest auf 100% besteht aus harzartigem Produkt, das sich nach der Extraktion in der äther. Lösung befindet.

Umsetzung von Acetophenon mit Morpholin und Schwefel bei Raumtemperatur

In einem mit Thermometer und Rührer versehenen Dreihalskolben werden in eine auf ca. 20° abgekühlte Mischung von 261 g (3 Mol) Morpholin und 96 g (3 g-Atome) Schwefel unter Rühren 180 g (1,5 Mol) Acetophenon gegeben. Der Ansatz wird 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, mit 500 ml Benzol verdünnt und zur Entfernung des Aminpolysulfids und des Schwefels mit wäßriger Ammoniumhydrogensulfidlösung und anschließend 3mal mit 500 ml Wasser gewaschen. Die Benzollösung trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vak.

Die weitere Destillation erfolgt im Ölpumpenvak. Hierbei werden folgende Fraktionen erhalten:

- a) 112 g unreines, bläuliches Acetophenon, Sdp._{0,4-0,5} 45—54°; n_D^{20} 1,532.
b) 2 g farblose Kristalle.

Diese Substanz, die in den Kühler sublimiert, ist in Benzol, Dioxan, Aceton und Alkohol nur in der Wärme löslich. Mit Wasser tritt Zersetzung ein. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes sublimiert das Produkt bei 125—126°. Die Zusammensetzung ist noch unbekannt.

Gef. C 45,92, H 7,75, N 9,58, S 13,58.

- c) 78 g gelbes, hochviskoses Öl vom Sdp._{0,3-0,4} 182—188°.

Als Rückstand verbleiben 20 g Teer.

Fraktion c) kristallisiert nach einiger Zeit vollkommen. Umkristallisierungsversuche ergeben, daß es sich hierbei um ein Gemisch von zwei Substanzen handelt. Am besten läßt sich das Gemisch aus Methanol umkristallisieren, wobei sich zunächst farblose und bei weiterem Abkühlen gelbe Kristalle abscheiden, die durch Handverlesen trennbar sind.

Die farblosen Kristalle bestehen aus Phenylthionessigsäuremorpholid. Schmp. 78° (nach Lit.⁶: 77—79°); Mischschmp. 77°.

C₁₂H₁₅NOS (221,3). Ber. C 65,15, H 6,83, N 6,35, S 14,43.

Gef. C 64,97, H 6,72, N 6,10, S 14,52.

Mol.-Gew. 225 (Benzol).

Die *gelben* Kristalle bestehen aus Phenylglyoxylthionsäuremorpholid (III). Schmp. 113°; Mischschmp. mit authent. Material (hergestellt nach⁶): 113°. UV-Spektrum: Maxima bei 254 m μ und 268 m μ .

C₁₂H₁₃NO₂S (235,3). Ber. C 61,25, H 5,57, N 5,95, S 13,62.

Gef. C 61,35, H 5,36, N 5,80, S 13,45.

Mol.-Gew. 223 (Benzol).

Eine quantitative Trennung der beiden Komponenten durch fraktionierte Kristallisation ist nicht möglich. Durch das unterschiedliche Verhalten der beiden Substanzen gegenüber 50proz. H₂SO₄ bei 130° ist eine Trennungsmöglichkeit gegeben. III wird hierbei auf Grund seiner Resonanzstabilität nicht angegriffen, während das Phenylthionessigsäuremorpholid zu Phenyl-essigsäure hydrolysiert wird.

Das Kristallgemisch wird gut gemörsert und eine Probe hiervon mit überschüssiger 50proz. H₂SO₄ 5 Stdn. unter Rückfluß bei 130° hydrolysiert. Die Bestimmung ergibt, daß das Gemisch zu 25% aus III und zu 75% aus Phenylthionessigsäuremorpholid besteht. Das entspricht 17,5% d. Th. Phenylthionessigsäuremorpholid und 5,5% d. Th. III.