

Über die Synthese von N,N'-disubstituierten α -Iminophenylglyoxylsäurethionamiden und deren Reduktion mit Schwefelwasserstoff zu Phenyllessigsäurethionamiden
(Zur Kenntnis der *Willgerodt—Kindler*-Reaktion, 5. Mitt.^{1, 2})

Von

F. Asinger, H. Offermanns³ und A. Saus

Lehrstuhl und Institut für Technische Chemie und Petrochemie
der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 17. Februar 1969)

Durch Umsetzung von α,α -Dichloracetophenon mit überschüss. prim. Amin und Schwefel in äther. Lösung unter Zusatz von K_2CO_3 (Reaktionszeit 140 Stdn., Reaktionstemp. max. 20°) können N,N'-disubstituierte α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide (**1—3**) in guten Ausbeuten synthetisiert werden.

α -Iminoglyoxylsäurethionamide (**4—6**), die am Imin- bzw. Aminstickstoff auch unterschiedlich substituiert sein können (**4, 6**), erhält man aus den entsprechenden Phenylglyoxylsäurethionamiden durch Umsetzung mit überschüss. primären Aminen.

Die α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide können bereits bei Raumtemp. glatt durch H_2S zu den entsprechenden Phenyllessigsäurethionamiden reduziert werden.

Synthesis of N,N'-Disubstituted α -Iminophenylthioglyoxylic Amides, and Their Reduction by Means of H_2S to Phenylthioacetic Amides (Willgerodt—Kindler Reaction, V.)

N,N'-Disubstituted α -iminophenylthioglyoxylamides (**1—3**) can be synthesized in good yields by the reaction of α,α -dichloroacetophenone with excess primary amine and sulphur in eth. solution in the presence of potassium carbonate (reaction period 140 hours, reaction temperature max. 20° C).

α -Iminothioglyoxylamides (**4—6**), which may be differently substituted at the imine and amine nitrogen atoms (**4, 6**), may be

¹ 4. Mitt.: F. Asinger, A. Saus und A. Mayer, Mh. Chem. **98**, 825 (1967).

² Vgl. auch F. Asinger und H. Offermanns, Angew. Chem. **79**, 953 (1967).

³ Teil der Dissertation H. Offermanns, Techn. Hochschule Aachen 1966.

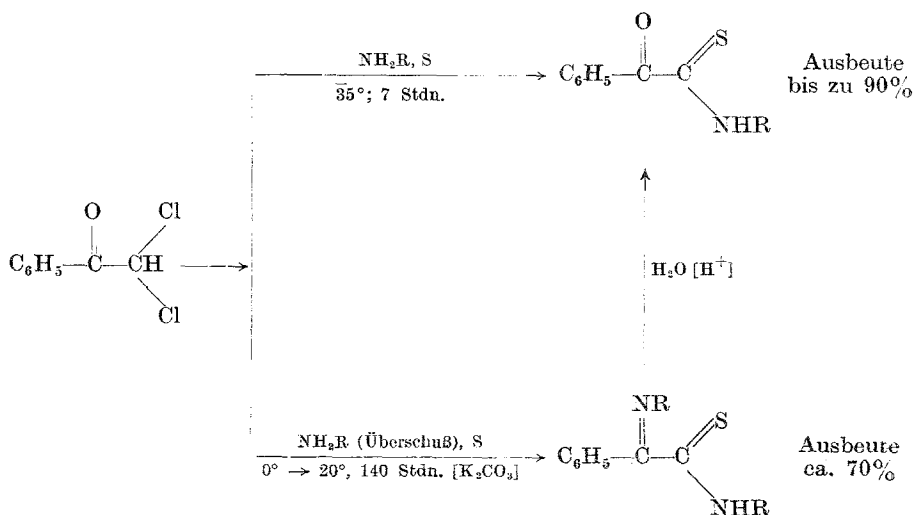
obtained from the corresponding phenylthioglyoxylamides by reaction with an excess of primary amines.

The α -iminophenylthioglyoxylamides can be reduced smoothly at room temperature by hydrogen sulphide to the corresponding phenylthioacetamides.

Kürzlich⁴ berichteten wir über eine einfache und leistungsfähige Synthese für N-monosubstituierte α -Oxothionamide (z. B. Phenyl- bzw. *tert.*-Butylglyoxylsäurethionamide): Umsetzung von α,α -Dichlorketonen mit primären Aminen und elementarem Schwefel in Äther als Lösungsmittel bei Temperaturen unter 40°.

Die Optimalbedingungen für die Synthese der N-monosubstituierten α -Oxothionamide bestehen darin, daß man z. B. das α,α -Dichloracetophenon (0,1 Mol) mit primärem Amin (0,35 Mol) und elementarem Schwefel (0,6 g-Atom) in Äther bei 20° bzw. 35° umsetzt, wobei die Reaktionszeit 7 Stdn. beträgt. Die α -Oxothionamide werden in meist guten Ausbeuten erhalten (vgl.⁴, Tab. 2).

Unter abgeänderten Reaktionsbedingungen (Erhöhung der Aminmenge auf 7 Mol je Mol α -Oxidchlorid, Verlängerung der Reaktionszeit auf 120—140 Stdn., Zusatz von K_2CO_3 und Arbeiten bei max. 20°) erhält man aus denselben Reaktionspartnern N,N'-disubstituierte α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide in guten Ausbeuten; Phenylglyoxylsäurethionamide sind nach der Reaktion nicht mehr nachzuweisen.

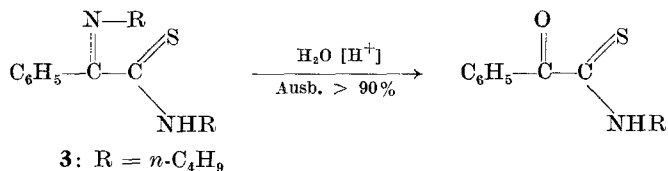


- | | |
|-------------------|------------------------------|
| 1: R = C_2H_5 | Ausb. 65%; Schmp. 116—116,5° |
| 2: R = $n-C_3H_7$ | Ausb. 71%; Schmp. 106,5—107° |
| 3: R = $n-C_4H_9$ | Ausb. 91%; Schmp. 79° |

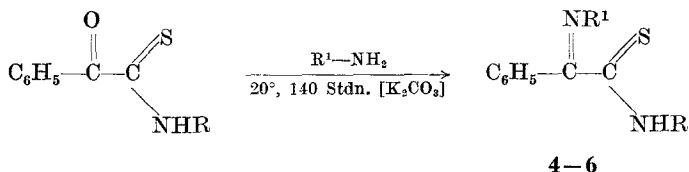
⁴ F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns und H.-D. Hahn, Ann. Chem. **691**, 92 (1966).

Die analoge Umsetzung mit *i*-Propylamin führte nicht zum entsprechenden α -Iminothionamid. In 70proz. Ausbeute wurde, wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung, nur das α -Oxothionamid gewonnen.

Wie wir am Beispiel des α -*n*-Butylimino-phenylglyoxylsäurethion-*n*-butylamids (**3**) zeigen konnten, lassen sich die α -Iminothionamide mit verdünnter Essigsäure glatt zu den entsprechenden α -Oxothionamiden hydrolysieren.



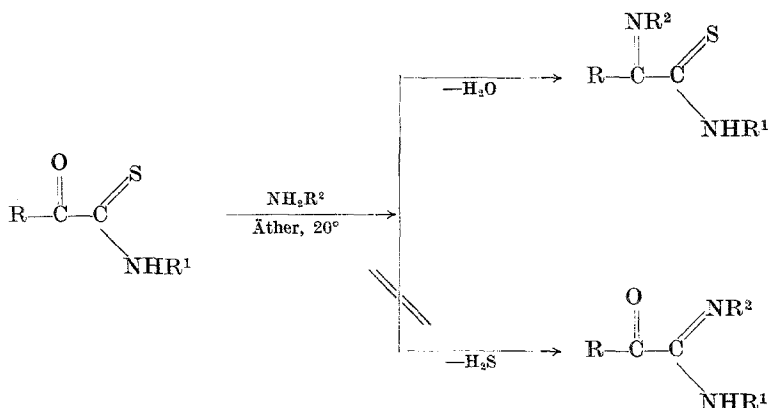
Eine Umwandlung der N-monosubstituierten Phenylglyoxylsäurethionamide ohne Angriff der Thionamidgruppe in N,N'-disubstituierte α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide gelingt durch 140stdg. Schütteln mit überschüss. prim. Amin in äther. Lösung bei Raumtemperatur in Gegenwart von K_2CO_3 . So gelangt man zu N,N'-disubstituierten α -Iminothionamiden, die am Amid- bzw. Iminstickstoff unterschiedlich substituiert sein können.



- 4:** R = *n*-C₄H₉; R¹ = *n*-C₃H₇ Ausb. 77%; Schmp. 90–91°
5 = 3: R = *n*-C₄H₉ R¹ = *n*-C₄H₉ Ausb. 87%; Schmp. 79–80°
6: R = *c*-C₆H₁₁; R¹ = *n*-C₄H₉ Ausb. 36%; Schmp. 103,5–104°

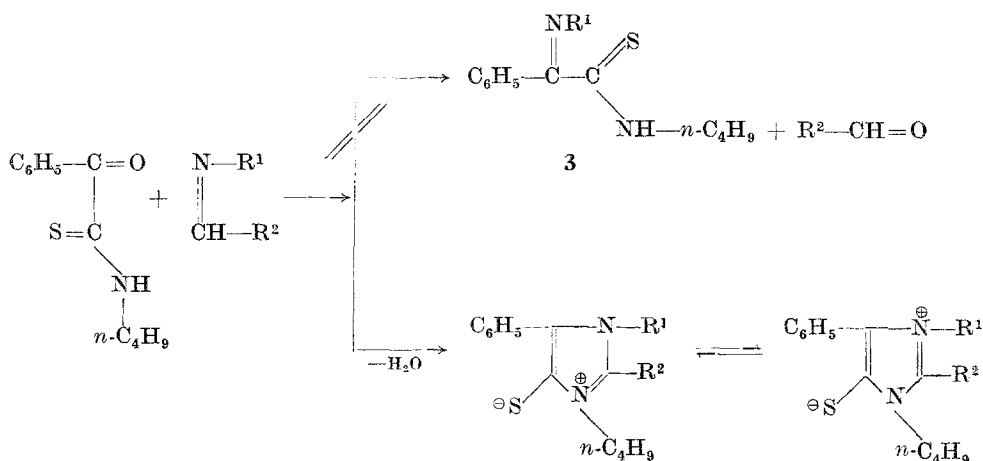
Da sich die Phenylglyoxylsäurethionamide glatt in die entsprechenden α -Iminothionamide umwandeln lassen, vermuten wir, daß auch bei der Synthese der α -Iminothionamide aus α,α -Dichlorketonen primär die α -Oxothionamide nach dem bei ⁴ angegebenen Mechanismus gebildet werden, und daß die anschließende Iminbildung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (140 Stdn. Reaktionszeit) der Reaktion ist.

Es ist zunächst überraschend, daß sich die N,N'-disubstituierten α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide in so glatter Reaktion sowohl aus dem α,α -Dichloracetophenon als auch aus den N-monosubstituierten Phenylglyoxylsäurethionamiden darstellen lassen, da Thionamide in der Regel sowohl mit Ammoniak⁵ als auch mit Aminen⁶⁻⁸ zu Amidinen unter Abspaltung von H₂S reagieren.



Wahrscheinlich unterbleibt die Amidinbildung zugunsten der Iminbildung wegen der niederen Reaktionstemperatur und wegen des Arbeitens in einem unpolaren Lösungsmittel in großer Verdünnung.

Bei dem Versuch, **3** durch Umsetzung von Phenylglyoxylsäurethion-*N*-*n*-butylamid mit einem Aldimin („Transaminierung“ unter Abdestillieren des niedrigsiedenden Aldehyds vgl.⁹) zu synthetisieren, entstand nicht, wie erwartet, **3**, sondern ein Imidazoliummercaptid-(4), ein heterocyclisches Betain.



⁵ A. Bernthsen, Ann. Chem. **184**, 321 (1876); Ber. dtsh. chem. Ges. **9**, 429 (1876).

⁶ H. Leo, Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 2134 (1877).

⁷ A. Bernthsen, Ann. Chem. **192**, 1 (1878).

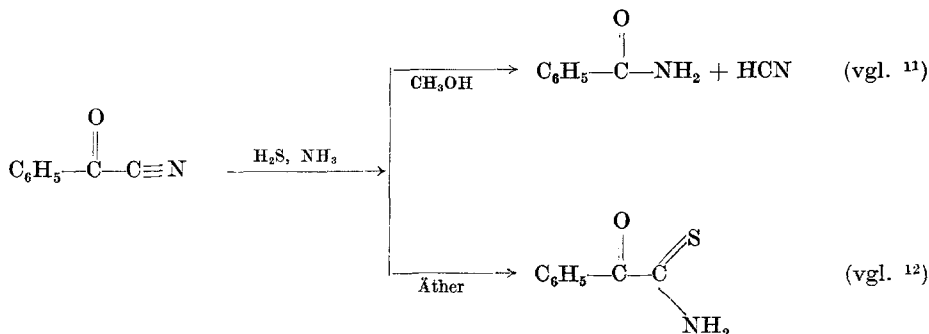
⁸ L. R. Shriner und F. W. Neumann, Chem. Reviews **35**, 351 (1944) mit weiteren Literaturhinweisen.

⁹ W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949.

Über diese neuartige Synthese von Imidazolderivaten haben wir an anderer Stelle berichtet¹⁰.

Die Darstellung N,N'-unsubstituierter α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide gelang uns bisher nicht.

Die Umsetzung von α,α -Dichloracetophenon mit Ammoniak als Aminkomponente unter den für die Synthese der α -Iminothionamide als günstig erkannten Reaktionsbedingungen führte nur zu harzartigen N- und S-haltigen Produkten, deren Identifizierung uns bisher nicht gelang. Auch beim gleichzeitigen Begasen einer Lösung von Benzoylcyanid mit H_2S und NH_3 konnte das α -Iminophenylglyoxylsäurethionamid nicht gefaßt werden. Entweder wurden Benzamid und HCN gebildet (Arbeiten in CH_3OH als Lösungsmittel) oder aber es entstand Phenylglyoxylsäurethionamid (in äther. Lösung).



Wie wir am Beispiel von **3** zeigen konnten, lassen sich die N,N'-disubstituierten α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide bereits bei Raumtemperatur glatt mit Schwefelwasserstoff zu N-monosubstituierten Phenylelessigsäurethionamiden reduzieren. Über diesen für die Deutung der Reduktionsschritte im Zuge der *Willgerodt—Kindler*-Reaktion wichtigen Befund berichteten wir schon auszugsweise an anderer Stelle^{2, 4}.

Die Reduktion führt man am günstigsten in *DMF* — vorzugsweise unter Zusatz geringer Mengen an primären Aminen — als Lösungsmittel durch. Die Ausbeuten an Phenylelessigsäurethionamid liegen bei Raumtemperatur bei etwa 70% und bei 65° bei 82%.

Die Reduktion gelingt auch in CH_3OH als Lösungsmittel; die Ausbeuten liegen aber etwas niedriger.

7 war identisch (Mischprobe, IR-Spektrum) mit authentischem Material¹³ und wurde ferner durch Verseifung mit 50proz. H_2SO_4 , wobei

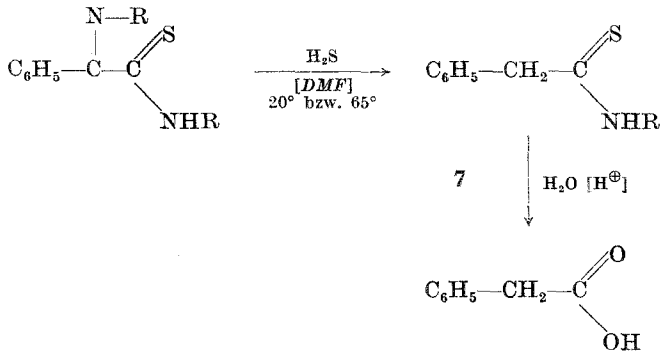
¹⁰ F. Asinger, H. Offermanns und P. Krings, Ann. Chem. **719**, 145 (1969).

¹¹ J. Thesing, D. Witzel und A. Brehm, Angew. Chem. **68**, 425 (1956).

¹² F. Asinger und F. Gentz, Angew. Chem. **75**, 577 (1963); Angew. Chem., Internat. Edit. **2**, 397 (1963).

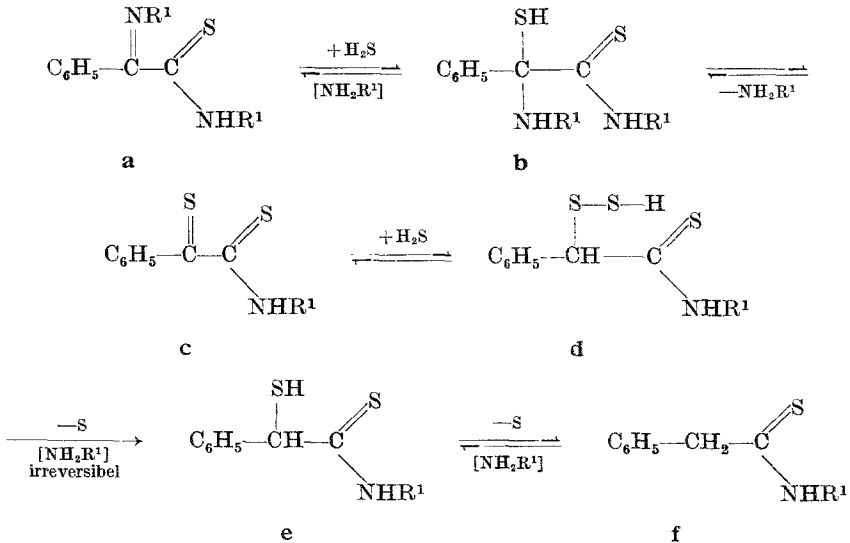
¹³ F. Asinger, M. Thiel und G. Lipfert, Ann. Chem. **627**, 195 (1959); F. Asinger, M. Thiel, G. Lipfert, R.-E. Pleßmann und J. Mennig, Angew. Chem. **70**, 372 (1958).

Phenylelessigsäure vom Schmp. 76—77° (Lit.¹⁴ 76,7°) entsteht, charakterisiert.



7: R = *n*-C₄H₉ Reakt.-Temp. 20°; Ausb. 74⁰/₀
 Reakt.-Temp. 65°; Ausb. 82⁰/₀

Für den Ablauf dieser Reduktion (Reduktion der ursprünglichen Oxo-Gruppe) diskutieren wir folgenden Mechanismus:



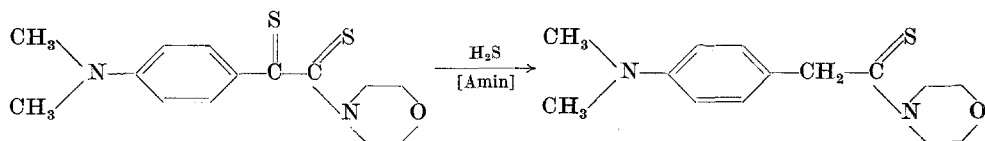
Das α -Iminothionamid wird durch den Schwefelwasserstoff über die Stufe der geminalen Aminomercaptoverbindung (b) in das α -Thioxothionamid (Phenylthiothionamid, c) übergeführt.

Wegen der aktivierenden Wirkung der Phenylgruppe (wie auch der Thionamidgruppe) führt die weitere Addition von Schwefelwasserstoff

¹⁴ K. Halcour, Dissertation Techn. Hochschule Aachen, 1961.

nicht zu einem geminalen Dithiol, sondern zu einem Disulfan (d). Unter der entschwefelnden Wirkung des primärenamins geht das Disulfan zunächst irreversibel in das α -Mercaptothionamid e über, das zum Phenyllessigsäurethionamid (f) entschwefelt wird.

Barrett¹⁵ fand beim Einsatz von p-Dimethylaminoacetophenon in die Willgerodt—Kindler-Reaktion (Schwenk—Bloch-Variante) neben dem erwarteten p-Dimethylaminophenylglyoxylsäurethionmorpholid in geringer Menge auch p-Dimethylaminophenyldithioglyoxylsäuremorpholid, das sich durch überschüssigen Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Amin glatt zum entsprechenden Phenyllessigsäurethionmorpholid reduzieren ließ.



Der oben von uns postulierte Mechanismus für die Reduktion von N,N'-disubstituierten α -Iminophenylglyoxylsäurethionamiden (vornehmlich Reaktionsschritte c—f) wird durch die Ergebnisse von Barrett in einleuchtender Weise unterstützt.

Als weitere Hinweise auf die Richtigkeit des Reduktionsmechanismus seien folgende Befunde angeführt: Die Umsetzung von aliphatischen Ketiminen mit H_2S führt zu geminalen Dithiolen¹⁶ oder aber — wenn man dem Reaktionsgemisch noch elementaren Schwefel zusetzt — zu Trithiolanen oder Tetra-thianen¹³, den Folgeprodukten der geminalen Dithiole. Geminale Dithiole bilden sich auch aus monomeren aliphatischen Thioketonen und H_2S ¹⁷. Bei der Einwirkung von H_2S auf N-Alkylketimine von Arylalkylketonen entstehen hingegen über die Stufe des Thioketons (Blaufärbung!) Bis-[1-phenylalkyl-(1)]-di- und -polysulfide¹⁸. In diesem Fall führt also die Addition von H_2S an das Thioketon nicht zu einem geminalen Dithiol, sondern zu einem Disulfan. Derartige Disulfane erleiden spontane Teilentschwefelung (vgl. ^{19, 20}), wobei die entsprechenden Mercaptane gebildet werden, die dann in die Bis-[1-phenylalkyl-(1)]-disulfide oder -polysulfide übergeführt werden¹⁸.

Die Disulfane, die durch H_2S -Addition an das Phenyldithioglyoxylsäurethionamid entstehen, erleiden aber nicht nur eine Teilentschwefelung, sondern gehen wegen des Einflusses zweier aktivierender α -ständiger Gruppen (Phenyl- und vor allem Thionamidgruppe) in die Phenyllessigsäurethionamide über.

¹⁵ P. A. Barrett, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2056.

¹⁶ B. Magnusson, Acta chim. Scand. **16**, 1536 (1962); **17**, 273 (1963).

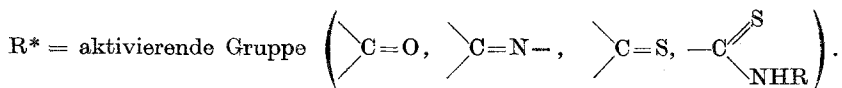
¹⁷ R. Mayer, in: „Organosulfur Chemistry“, Rev. of Current Research (Edited by M. J. Janssen) Interscience 1967, S. 219ff. und dort zitierte Arbeiten.

¹⁸ F. Asinger und K. Halcour, Mh. Chem. **94**, 1029 (1963).

¹⁹ V. O. Lukashevich und M. M. Sergejewa, Dokl. Akad. Nauk UdSSR **67**, 1041 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1921 (1950).

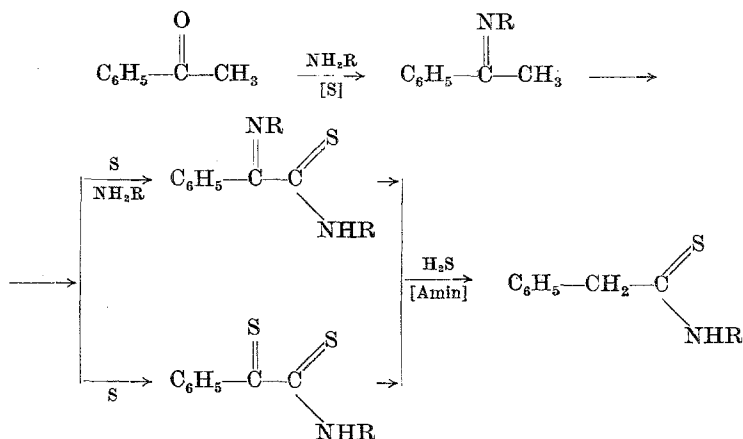
²⁰ A. J. Parker und N. Kharasch, Chem. Rev. **59**, 583 (1959).

Hinweise auf eine aktivierende Wirkung einer α -ständigen Thionamidgruppe erhielten *Asinger* und Mitarb.¹, als sie zeigen konnten, daß bei der 2-Morpholino-5-phenylthiophen-Bildung aus 4-Phenylbuttersäurethionmorpholid der Primärschritt der Reaktion in einer Thiolierung in der α -Stellung zur Thionamidgruppe besteht. Damit ist erneut gezeigt, daß es sich bei Thiolierung und Entschwefelung um Gleichgewichtsreaktionen handelt.



Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse vermuten wir, daß α -Iminophenylglyoxylsäurethionamide bzw. α -Thioxophenylglyoxylsäurethionamide eine zentrale Stellung im Verlaufe der *Willgerodt—Kindler*-Reaktion, ausgehend vom Acetophenon, zumindest bei Verwendung prim. Amine einnehmen.

Die Bildung des *Willgerodt—Kindler*-Produktes bei der Umsetzung des Acetophenons mit primärem Amin und elementarem Schwefel ließe sich dann folgendermaßen formulieren² (vgl. auch²¹).



Frau Dr. rer. nat. *Elisabeth Bendel* danken wir für die Durchführung der analytischen Arbeiten.

Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen sagen wir Dank für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

²¹ *F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns und F. Abo Dagga, Ann. Chem., (im Druck).*

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von N,N'-disubstituierten α -Iminophenylglyoxylsäurethionamiden, ausgehend von α,α -Dichloracetophenon (Verfahren A)

Zu der Suspension von 18,9 g (0,1 Mol) α,α -Dichloracetophenon, 19,2 g (0,6 g-Atom) S und 13,8 g (0,1 Mol) K_2CO_3 in 250 cm³ über $CaCl_2$ vortrocknetem Äther tropft man langsam und unter Eiskühlung 0,7 Mol prim. Amin. Wenn das Amin eingetragen ist, entfernt man das Kühlbad und rührt insgesamt 140 Stdn. bei Raumtemp. Anschließend saugt man scharf ab und wäscht den Filtrückstand mit 50 cm³ Äther nach. Die Ätherphase wäscht man 4mal mit je 100 cm³ Wasser, einmal mit 5proz. Essigsäure, einmal mit 100 cm³ Wasser, einmal mit 100 cm³ gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und noch 2mal mit je 100 cm³ Wasser. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Äthers erhält man das α -Ketiminothionamid, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan analysenrein ist.

α -Äthyliminophenylglyoxylsäurethionäthylamid (1)

Man arbeitet nach der allgemeinen Vorschrift, kühlt jedoch Rückflußkühler und Tropftrichter mittels einer Kühlsole auf -20° . Ausb. 14,3 g (65%) **1**, Schmp. 107° .

$C_{12}H_{16}N_2S$ (220,3). Ber. C 65,41, H 7,32, N 12,71, S 14,55.
Gef. C 65,41, H 7,17, N 12,51, S 14,49.
Mol-Gew. 220 ($CHCl_3$).

α -n-Propyliminophenylglyoxylsäurethion-n-propylamid (2)

Analog der allgemeinen Vorschrift erhält man 17,6 g (71%) **2**, Schmp. $106,5-107^\circ$.

$C_{14}H_{20}N_2S$ (248,4). Ber. C 67,70, H 8,12, N 11,28, S 12,91.
Gef. C 67,53, H 8,01, N 11,20, S 12,93.
Mol-Gew. 248 ($CHCl_3$).

α -n-Butyliminophenylglyoxylsäurethion-n-butylamid (3)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man 25,2 g (91%) **3**. Schmp. 79° .

$C_{16}H_{24}N_2S$ (276,5). Ber. C 69,52, H 8,75, N 10,13, S 11,60.
Gef. C 69,60, H 8,67, N 10,43, S 11,89.
Mol-Gew. 277 ($CHCl_3$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von N,N'-disubstituierten α -Iminothionamiden aus α -Oxothionamiden (Verfahren B)

Zu der Suspension von 0,1 Mol N-monosubstituiertem Phenylglyoxylsäurethionamid⁴ und 13,8 g (0,1 Mol) K_2CO_3 in 250 cm³ vortrocknetem Äther tropft man langsam und unter Eiskühlung 0,5 Mol prim. Amin.

Ist alles Amin zugetropft, entfernt man das Kühlbad und rührt noch 140 Stdn. bei Raumtemp. Die Aufarbeitung erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift Verfahren A.

α -n-Propyliminophenylglyoxylsäurethion-n-butylamid (4)

Aus 22,1 g (0,1 Mol) Phenylglyoxylsäurethion-n-butylamid⁴ und 29,7 g (0,5 Mol) n-Propylamin erhält man nach obiger Vorschrift 20,3 g (77%) **4**. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan Schmp. 90—91°.

$C_{15}H_{22}N_2S$ (262,4). Ber. C 68,65, H 8,45, N 10,68, S 12,22.
Gef. C 68,46, H 8,43, N 10,58, S 12,18.
Mol-Gew. 264 ($CHCl_3$).

 α -n-Butyliminophenylglyoxylsäurethion-n-butylamid (5 \equiv 3)

Aus 22,1 g (0,1 Mol) Phenylglyoxylsäurethion-n-butylamid⁴ und 30,6 g (0,5 Mol) n-Butylamin erhält man nach der allgemeinen Vorschrift 25,2 g (87%) **3**. Schmp. 79—80°, Mischschmp. mit nach Verfahren A dargestelltem **3**: 79°.

 α -n-Butyliminophenylglyoxylsäurethioncyclohexylamid (6)

Aus 24,7 g (0,1 Mol) Phenylglyoxylsäurethion-n-cyclohexylamid⁴ und 36,9 g (0,5 Mol) n-Butylamin erhält man nach Vorschrift B 11 g (36%) **6**. Schmp. 103,5—104°.

$C_{18}H_{26}N_2S$ (302,5). Ber. C 71,47, H 8,66, N 9,26, S 10,60.
Gef. C 71,49, H 8,67, N 9,17, S 10,74.
Mol-Gew. 302 ($CHCl_3$).

Umwandlung von α -n-Butyliminophenylglyoxylsäurethion-n-butylamid (3) in Phenylglyoxylsäurethion-n-butylamid

27,6 g (0,1 Mol) **3** werden mit 200 cm³ 20proz. Essigsäure 4 Stdn. unter schwachem Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein rotes Öl ab, das zu gelben Kristallen erstarrt. Man extrahiert 2mal mit insgesamt 100 cm³ Äther. Nach Waschen mit Wasser, gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und wieder Wasser trocknet man die Ätherphase über Na_2SO_4 und dampft dann das Lösungsmittel im Vak. ab. Es verbleibt ein rotes Öl, das zu einer gelbbraunen Kristallmasse erstarrt. Nach Umkristallisieren erhält man 21,4 g (96%) Phenylglyoxylsäurethion-n-butylamid in Form gelber Nadeln vom Schmp. 74°, Mischschmp. mit authent. Material⁴ 74°.

Reduktion von α -n-Butyliminophenylglyoxylsäurethion-n-butylamid (3) zu Phenylelessigsäurethion-n-butylamid mit H_2S

27,6 g (0,1 Mol) **3** werden in 50—60 cm³ DMF (bzw. Methanol) gelöst und gegf. in Gegenwart von Zusätzen (Amin bzw. Amin und Schwefel) 8 Stdn. H_2S eingeleitet; Reaktionstemp. 20 bzw. 65°. Man rührt noch 2 Stdn. und filtriert klar. Nach Zugabe von 200 cm³ Wasser extrahiert man 2mal mit insgesamt 250 cm³ $CHCl_3$. Die Chloroformphase wird nacheinander mit 2mal je 100 cm³ Wasser, einmal 100 cm³ 5proz. Essigsäure, einmal 100 cm³ Wasser, einmal 100 cm³ gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und wieder 2mal je 100 cm³ Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des $CHCl_3$ (im Vak.) verbleibt ein rotbraunes Öl, das zu einer dunklen Kristallmasse erstarrt. Man wandelt entweder das rohe Phenylelessigsäurethion-n-butylamid mit 50proz. H_2SO_4 in Phenylelessigsäure um oder aber isoliert das reine Phenylelessigsäurethion-n-butylamid durch Umkristallisieren aus Petroläther unter Zusatz von A-Kohle in Form nadelförmiger, farbloser Kristalle vom Schmp. 67°; Lit.¹⁴ 67,6°.

Das Phenylelessigsäurethion-n-butylamid ist identisch (Mischprobe bzw. IR-Spektrum) mit authent. Material¹⁴.