

Acylgruppenwanderung in N-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thionen

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel
und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 89. Mitt.¹

Von

F. Asinger*, A. Saus, E. Fichtner² und W. Leuchtenberger

Aus dem Institut für Technische Chemie und Petrochemie der
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen,
Aachen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 28. März 1975)

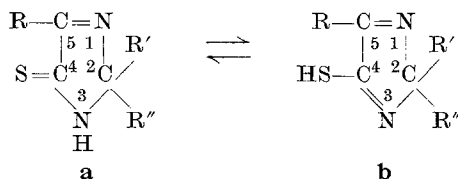
Migration of Acyl Groups in N-Acyl-2H-imidazole-4(3H)-thiones. The Joint Action of Elemental Sulfur and Gaseous Ammonia on Ketones, 89

On acylating 2H-imidazole-4(3H)-thiones the orange to violet crystalline N-1-acyl-2H-imidazole-4(3H)-thiones **1a–18a** are formed, the thermal stability of which depends on the acyl group and the substituents in the heterocyclic ring system. Thus the N-aroyle-2,2,5-trimethyl-2H-imidazole-4(3H)-thiones **13a–16a** are stable on being heated to the melting point, while **1a–12a** are converted quantitatively to the corresponding S-aroyle-2H-imidazole-4-thiols **1–12**. Rearrangement is faster when the heterocyclic ring bears bulky substituents. The aliphatic N-acyl compounds **17a** and **18a** are thermally unstable. This N → S acyl group migration, described here for the first time, is shown to proceed by an intermolecular mechanism.

In der voranstehenden Mitteilung¹ berichteten wir über die gezielte Synthese N-acylierter 2H-Imidazol-4(3H)-thione bzw. 2H-Imidazol-4(3H)-one. Diese Derivate sind einmal durch direkte Acylierung der Ausgangsverbindungen mit Säurechloriden in Gegenwart geeigneter tertiärer Amine, zum anderen, im Falle der 2H-Imidazol-4(3H)-thione, auch durch intermediäre Bildung der N-alkalimetallierten Verbindungen durch deren anschließende Umsetzung mit Säurechloriden oder, im Falle der 2H-Imidazol-4(3H)-one, auch durch oxidative Umwandlung der analogen N-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thione zugänglich.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hermann F. Mark zum 80. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Frühere Versuche³, den aciden Wasserstoff der tautomeren 2*H*-Imidazol-4-thiole (**b**) selektiv zu substituieren, führten stets zur gleichzeitigen Bildung von N- (**a**) und S- (**b**) substituierten Verbindungen.



Bemühungen, Schwermetallverbindungen der 2*H*-Imidazol-4-thiole⁴⁻⁷ mit Benzoylchlorid umzusetzen, schlugen fehl; in jedem Falle erhielt man die Ausgangsverbindungen unverändert zurück⁴. Ebenso wenig gelang es, 4-Chlor-2*H*-imidazole² mit Kaliumthioacetat zu S-Acetyl-2*H*-imidazol-4-thiolen umzusetzen.

Im Zuge unserer Arbeiten¹ zur selektiven Substitution am N-3-Atom der 2*H*-Imidazol-4(3*H*)-thione (**a**) stellten wir fest, daß die direkte Acylierung mit Säurechloriden von der Basizität des Mediums, besonders aber von der Reaktionstemperatur abhängt; mit steigender Temperatur erhält man oberhalb von etwa 80 °C neben den N-acylierten Verbindungen in zunehmendem Maße auch die analogen S-Acylverbindungen. Diese Beobachtungen und die Tatsache, daß sich aus einigen der früher¹ beschriebenen N-Aroyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thione beim Umkristallisieren bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen teilweise die analogen S-Aroyl-2*H*-imidazol-4-thiole bildeten, veranlaßten uns zum näheren Studium dieser Acylumlagerung.

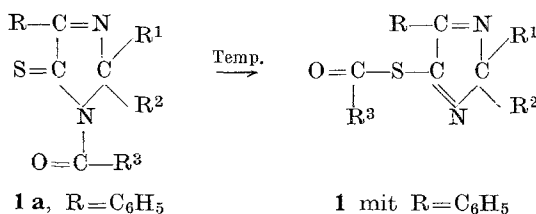
Acylgruppenwanderungen konnten schon an vielen heterocyclischen, aromatischen und aliphatischen Systemen beobachtet werden⁸⁻¹¹, bei denen sie z. T. zur Strukturaufklärung herangezogen wurden. Dabei handelt es sich in der Regel um N → N-, N → O- oder O → O-Acylgruppenwanderungen. Bei Thioharnstoffderivaten¹² sowie bei schwefelhaltigen Peptiden¹³ und o-Aminophenolen¹⁴ wurden S → N-Acylumlagerungen festgestellt. Eine Acylgruppenwanderung (Schema 1) erfolgt bei saurer oder basischer Katalyse oft durch bloßes Erhitzen der Verbindungen.

Die Umlagerung kann *inter-* oder *intramolekular* vor sich gehen; sie verläuft bevorzugt intramolekular, wenn die Möglichkeit zur Bildung stabiler cyclischer Zwischenprodukte besteht^{15, 16}. Das zeigt, daß für die Acylgruppenwanderung keine allgemein gültigen Regeln oder Voraussagen für die bevorzugte Wanderung aliphatischer oder aromatischer Acylgruppen möglich sind; in unserem Falle beobachtet

man eine ausschließliche N → S-Umlagerung intermolekularer Natur. Diese Art der Umlagerung ist bislang in der Literatur unbekannt.

Erhitzt man das violette 2-Methyl-2,5-diphenyl-3-benzoyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thion (**1 a**) 1 Stde. ohne Lösungsmittel auf 140 °C, dann erhält man quantitativ eine gelbe Verbindung, die laut Elementaranalyse, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit

Schema 1



authentischem³ 2-Methyl-2,5-diphenyl-S-benzoyl-2*H*-imidazol-4-thiol (**1**) identisch ist. Die Umlagerung tritt teilweise auch bereits beim Erhitzen von **1 a** in Pyridin auf Siedetemperatur auf². Die Anwendungsbreite dieser N → S-Acylgruppenumlagerung geht aus Tab. 1 hervor. Die Reaktionszeiten wurden so lange ausgedehnt, bis quantitative Umlagerung stattgefunden hatte. Durch Umkristallisieren der erstarrten Schmelze aus Petroläther/Aceton erhält man die gelben kristallinen S-Aroyl-2*H*-imidazol-4-thiole in 85—95proz. Ausbeute.

An Hand der Tab. 1 ergeben sich folgende Feststellungen:

1. N-Aroylverbindungen einschließlich des N-Cinnamoylderivates der 2*H*-Imidazol-4(3*H*)-thione gehen unter Erhitzen eine quantitative Umlagerung zu den entsprechenden S-Aroyl-2*H*-imidazol-4-thiolen ein (Beispiele: Tab. 1, **1—12**).

2. Sowohl die N-Acyl- als auch die N-Aroyl-2,2,5-trimethyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thione sind thermisch stabil; bei ihnen findet keine Acylgruppenwanderung statt (Beispiele: Tab. 1, **13 a—16 a**).

3. Aliphatisch substituierte N-Acylverbindungen einschließlich des N-Phenoxyacetyl-Derivates der 2*H*-Imidazol-4(3*H*)-thione sind instabil. Sie zersetzen sich bereits bei Raumtemp. unter quantitativer Rückbildung des zugrunde liegenden N-unsubstituierten 2*H*-Imidazol-4(3*H*)-thions (Beispiele: Tab. 1, **17 a—18 a**). Sonstige einheitliche Folgeprodukte, etwa der Acylverbindung, konnten nicht nachgewiesen werden.

4. 2,2-Dimethyl- bzw. 2,2-Pentamethylen-3-acyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thione (Spiroverbindungen) weisen eine deutlich langsamere Acylgruppen-

Tabelle 1. Umlagerung von 3-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thionen zu S-Acyl-2H-imidazol-4-thiolen (1—12) durch Erhitzen auf 140 °C (Schema I)

| Nr. | 3-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thion | | 2,2,5-subst. 2H-Imidazol-4-thiol | R | R ¹ | R ² | R ³ | Reakt.-dauer (Stdn.) ^a | Schmp., °C |
|------|--------------------------------|------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|------------|
| | Farbe | Schmp., °C | | | | | | | |
| 1 a | violett | 138 | 1 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 1 | 130 |
| 2 a | rot | 100 | 2 | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 0,5 | 86 |
| 3 a | rot | 106 | 3 | C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 1 | 96 |
| 4 a | rot | 98 | 4 | C ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 8 | 93 |
| 5 a | rot | 130 | 5 | C ₆ H ₅ | (CH ₂) ₅ | (CH ₂) ₅ | C ₆ H ₅ | 3 | 120 |
| 6 a | rot | 85 | 6 | CH ₃ | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 1 | 77 |
| 7 a | rot | 123 | 7 | CH ₃ | (CH ₂) ₅ | (CH ₂) ₅ | C ₆ H ₅ | 4 | 123 |
| 8 a | violett | 146 | 8 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₉ H ₁₁ O ₃ ^b | 1 | 143 |
| 9 a | orange | 107 | 9 | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₉ H ₁₁ O ₃ ^b | 1 | 86 |
| 10 a | rot | 106 | 10 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₁₀ H ₇ ^c | 1 | 120 |
| 11 a | orange | 111 | 11 | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₁₀ H ₇ ^c | 1 | 87 |
| 12 a | rot | 121 | 12 | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₈ H ₇ ^d | 9 | 101 |
| 13 a | rot | 68 | | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 4 | —e |
| 14 a | orange | 120 | | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | C ₉ H ₁₁ O ₃ ^b | 4 | —e |
| 15 a | orange | 103 | | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | C ₁₀ H ₇ ^c | 4 | —e |
| 16 a | rot | 81,5 | | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | C ₈ H ₇ ^d | 4 | —e |
| 17 a | rot | zers. | | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | CH ₃ | —f | — |
| 18 a | rot | zers. | | (CH ₃) ₃ C | (CH ₃) ₃ C | CH ₃ | C ₇ H ₇ O ₈ | —f | — |

* Die Molmassenbestimmung und die Elementaranalyse (CH, N, S) stimmte innerhalb enger Grenzen mit den ber. Werten überein.

^a Bis zur quantitativen Umlagerung.

^b 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂.

^c 2-Naphthoyl.

^d C₆H₅—CH=CH.

^e Keine Umlagerung festzustellen.

^f Zers. ohne Umlagerung bereits bei Raumtemp. unter Rückbildung des betreffenden 2H-Imidazol-4(3H)-thions.

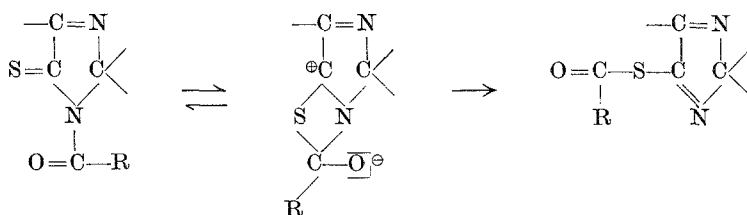
^g C₆H₅—O—CH₂.

wanderung auf als die analogen, in 2-Stellung monomethylierten, Verbindungen (Beispiele: Tab. 1, **4**, **5**, **7**, **12**). Demgegenüber scheinen sperrige, zur sterischen Hinderung führende Gruppen die Acylumlagerung zu beschleunigen [Beispiele: Tab. 1, mit R' = C₆H₅ und (CH₃)₃C].

Die Frage, ob die hier erstmals beobachtete N → S-Acylgruppenwanderung inter- oder intramolekular verläuft, läßt sich gemäß den folgenden Überlegungen auf rein präparativem Weg klären. Erhitzt man z. B. das Gemisch von 2-Methyl-2,5-diphenyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thion und 2-Methyl-2,5-di-*tert.*-butyl-3-(2-naphthoyl)-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thion, dann erhält man ein Gemisch verschiedener S-Acyl-2*H*-imidazol-4-thiole. Aus der Zusammensetzung des Gemisches ergibt sich die Art der Umlagerung:

Im Falle eines *intramolekularen* Mechanismus erwartet man nach Schema 2 ausschließlich die Verbindungen **8** bzw. **11** (vgl. Tab. 1).

Schema 2



R = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂
oder R = C₁₀H₇

8: R = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂
11: R = C₁₀H₇

Die *intermolekulare* Umlagerung verläuft nach Schema 3 unter Bildung eines Gemisches der Verbindungen **8**, **9**, **10** und **11**.

Durch dünn-schichtchromatographische Analyse des erhaltenen Reaktionsgemisches sowie durch Vergleich mit Testsubstanzen wurde festgestellt, daß die gemäß einer *intermolekularen* Acylgruppenwanderung zu erwartenden Produkte tatsächlich entstehen. Damit ist die hier beschriebene N → S-Acylgruppenwanderung eindeutig als *intermolekular* verlaufende Reaktion zu verstehen.

Die in der vorhergehenden Mitteilung¹ beschriebenen und durch Umsetzung mit Dicarbonsäuredihalogeniden erhältlichen Derivate sowie die z. B. durch Oxidation der 3-Acyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-thione zugänglichen 3-Acyl-2*H*-imidazol-4(3*H*)-one gehen unter keiner der hier beschriebenen Bedingungen eine Acylumlagerungsreaktion ein.

Dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

3-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thione bzw.

3-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-one.

Die Verbindungen werden nach Lit.-Angaben¹ dargestellt.

S-Acyl-2H-imidazol-4-thiole (1—12)

Man erhitzt 0,005 Mol des betreffenden 3-Acyl-2H-imidazol-4(3H)-thions³⁻⁶ so lange auf 140 °C, bis die charakteristische Farbe der Ausgangsverbindung verschwunden ist (Gelbfärbung der Schmelze). Die erkaltete Schmelze wird in Petroläther (*P.Ä.*, Sdp. 30—70°) aufgenommen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man **1—12** in Rohausb. von 90 bis 95% d. Th. (Nach Umkristallisieren aus wenig *P.Ä.* 85—95% d. Th., schmelzpunktsrein.)

Tabelle 2. R_f -Werte für **8—11**

| Nr. | R_f -Wert ^a |
|-----------|--------------------------|
| 8 | 0,461 |
| 9 | 0,711 |
| 10 | 0,650 |
| 11 | 0,824 |

^a R_f -Werte für Test- und Prüfgemisch identisch.

Dünnschichtchromatographische Trennung von 8, 9, 10 und 11 (vgl. Tab. 1)

a) Testgemisch

1—3proz. petroläther. Lösung des Gemisches von **8—11**, Aluminiumoxid-Fertigplatten F-254 (Typ E) Schichtdicke 0,25 mm*. Auftragemenge: je 1 Tropfen der Lösung. Laufmittel: Hexan/Aceton/Methanol (65/25/10 Vol%). Aufsteigende Chromatographie. Sichtbarmachung der Flecken: im UV-Licht bei 254 nm grüne Fluoreszenz (R_f -Werte s. Tab. 2).

b) Prüfgemisch

1—3proz. petroläther. Lösung der Mischschmelze von 2-Methyl-2,5-diphenyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2H-imidazol-4(3H)-thion¹ und 2-Methyl-2,5-di-*tert.*-butyl-3-(2-naphthoyl)-2H-imidazol-4(3H)-thion¹ wird, wie für das Testgemisch beschrieben, chromatographiert. (R_f -Werte s. Tab. 2.)

Literatur

- ¹ 88. Mitt.: *F. Asinger, A. Saus, H.-J. Gräber, E. Fichtner* und *W. Leuchtenberger*, *Mh. Chem.* **106**, 1449 (1975).
- ² Teil der Dissertation *E. Fichtner*, Techn. Hochschule Aachen, 1974.
- ³ *F. Asinger, W. Schäfer* und *F. Haaf*, *Ann. Chem.* **672**, 134 (1964) (vgl. auch ¹).

* Fa. Merck, Darmstadt.

- ⁴ *F. Asinger, W. Schäfer, A. Wegerhoff und G. Kriebel, Mh. Chem.* **97**, 792 (1966).
- ⁵ *F. Asinger, W. Schäfer und A. V. Grenacher, Mh. Chem.* **96**, 741 (1965).
- ⁶ *F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray und F. Abo Dagg, Mh. Chem.* **101**, 500 (1970).
- ⁷ *F. Asinger, W. Schäfer, H. Meisel, H. Kersten und A. Saus, Mh. Chem.* **96**, 337 (1967).
- ⁸ *B. J. Ardashev und V. J. Minkin, Uspekhi Khim.* **28**, 218 (1959); *Chem. Abstr.* **53**, 13083 (1959).
- ⁹ *Y. Akabori (Coll. Pharm. Shizuoka, Japan), Kagaku No Ryoiki* **19** (4), 270 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 16631a (1965).
- ¹⁰ *R. Vitak und R. Gardi, Steroids* **8** (4), 537 (1966); *Chem. Abstr.* **65**, 201819 (1966).
- ¹¹ *L. V. Pavlova und F. Yu. Rachinskii, Uspekhi Khim.* **37** (8), 1369 (1968); *Chem. Abstr.* **69**, 105471g (1968).
- ¹² *T. C. Bruice und R. F. Pratt, Biochemistry* **71**, 3178 (1971).
- ¹³ *H. P. Lakelma und A. E. Knauf, J. Amer. Chem. Soc.* **53**, 309 (1931).
- ¹⁴ *Th. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. V. Land, H. Lau und W. Schäfer, Ann. Chem.* **583**, 129 (1953).
- ¹⁵ *G. Gignarelli, E. Testa und C. R. Pasquialucci, Tetrahedron* **19**, 134 (1963).
- ¹⁶ *G. Gignarelli, E. Ocelli und E. Testa, Gazz. Chim. Ital.* **93** (4), 320 (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. F. Asinger
Institut für Technische Chemie und
Petrolchemie
Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule Aachen
Alte Maastrichter Straße 2
D-5100 Aachen
Bundesrepublik Deutschland*