

## **Alkylierung, Acylierung und Hydroxymethylierung von d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion**

Von HELMUT ZINNER und WOLFGANG SCHRITT

### **Inhaltsübersicht**

d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion bildet bei Alkylierungen ausschließlich S-Alkylverbindungen, bei Acylierungen nur N-Acylderivate. Beim Behandeln mit überschüssigem Formalin in der Hitze entsteht N-Hydroxymethyl-d,l-trans-hexahydrobenzoxazolthion.

Benzoxazolthion<sup>2)</sup> und Nitro-benzoxazolthione<sup>3)</sup> bilden bei Acylierungsreaktionen Derivate der Thion-Form (N-Substitutionsprodukte<sup>4)</sup>), bei Alkylierungen Abkömmlinge der Thion- und der Mercapto-Form (S-Substitutionsprodukte) nebeneinander. In den Nitro-benzoxazolthionen übt die Nitrogruppe im Benzolkern insofern einen Einfluß auf den Azolring aus, als bei Alkylierungen das Verhältnis von gebildeten N- und S-Alkylderivaten anders ist als beim Benzoxazolthion selbst. Auch liegen unterschiedliche Aciditäten vor. Um einen Einblick zu erhalten, wie die Verhältnisse im Heteroring verändert werden, wenn man den Benzolring im Benzoxazolthion durch einen Cyclohexanring ersetzt, untersuchten wir einige Reaktionen des Hexahydrobenzoxazolthions.

Das d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion, im folgenden Text abgekürzt als HHTB bezeichnet, wurde im Jahre 1952 von M. MOUSSERON und Mitarbeitern<sup>5)</sup> dargestellt. Dabei wird d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol durch Kochen mit Schwefelkohlenstoff und Natronlauge in das Natriumsalz der [2-Hydroxy-cyclohexyl]-dithiocarbamidsäure über-

<sup>1)</sup> XV. Mitteilung: H. ZINNER u. W. NIMMICH, J. prakt. Chem. [4] **14**, 150 (1961).

<sup>2)</sup> H. ZINNER u. K. NIENDORF, Chem. Ber. **89**, 1012 (1956).

<sup>3)</sup> H. ZINNER, R. REIMANN u. A. WEBER, Chem. Ber. **93**, 2035 (1960).

<sup>4)</sup> Die Struktur des Acetyl- und des Benzoyl-benzoxazolthions<sup>2)</sup> ist noch nicht bewiesen, auf Grund von Analogieschlüssen nehmen wir heute an, daß es N-Acylverbindungen sind.

<sup>5)</sup> M. MOUSSERON, F. WINTERNITZ u. M. MOUSSERON-CANET, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **235**, 373 (1952), zit. nach C. **1953**, 2439.

geführt, das beim anschließenden Behandeln mit Bleiacetat in der Hitze HHBT liefert. Für diese Verbindung fanden wir einen Schmelzpunkt von 140–141°; M. MOUSSERON und Mitarbeiter<sup>6)</sup> geben einen Schmelzpunkt von 129–130° an. HHBT konnten wir auch aus d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol in Dioxan mit Thiophosgen bei Gegenwart von Natronlauge darstellen. Die Ausbeute beträgt hier jedoch nur 30% d. Th. gegenüber 64% d. Th. nach dem zuvor genannten Verfahren.

Für Thioamide wird eine Tautomerie zwischen Thion- ( $-\text{NH}-\text{CS}-$ ) und Mercapto-Form ( $-\text{N}=\text{C}(\text{SH})-$ ) diskutiert. Auf Grund von UV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen nimmt man heute an, daß 5-Methyl-benzoxazolthion<sup>6)</sup>, Nitro-benzoxazolthione<sup>3)</sup>, Oxazolthione<sup>7)</sup> und Imidazolthione<sup>7)</sup> im festen und gelösten Zustand als Thione vorliegen.

Die IR-Spektren<sup>8)</sup> von HHBT (in Paraffin eingebettet oder in Chloroform gelöst) weisen ebenfalls darauf hin, daß die Verbindung als Thion vorliegt. HHBT zeigt in Analogie zu den Nitrobenzoxazolthionen<sup>3)</sup> eine starke, breite Bande bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  für die NH-Gruppe und eine starke Bande bei  $1495\text{ cm}^{-1}$  für die N–C=S-Gruppierung. Eine mittlere Bande bei  $1320\text{ cm}^{-1}$  kann vielleicht der C=S-Schwingung zugeordnet werden. Eine Bande zwischen  $2550$  und  $2700\text{ cm}^{-1}$ , die für eine S–H-Schwingung charakteristisch wäre, ließ sich nicht auffinden. Die Mercapto-Form kann daher nur in einer geringen, im IR-Spektrum nicht mehr erfaßbaren Menge neben der Thion-Form vorliegen.

HHBT ist wesentlich schwächer sauer als Benzoxazolthion. Es ist zwar noch in der Lage, mit Kalium- oder Natriumäthylat in absol. Äthanol Salze zu bilden, reagiert aber im Gegensatz zum Benzoxazolthion nicht mehr mit Diazomethan. Um trotzdem eine Reaktion zu erreichen, führten wir HHBT durch Zugabe von Aluminiumisopropylat zunächst in eine Alkoxosäure über, die langsam mit Diazomethan in Äther reagiert. Als Reaktionsprodukt erhielten wir mit einer Ausbeute von 76% d. Th. S-Methyl-HHBT (I) als farbloses Öl. Das in der Literatur schon beschriebene<sup>5)</sup> N-Methyl-HHBT, das einen Schmelzpunkt von 119–122° besitzt, konnten wir nicht auffinden.

Die Struktur von S-Methyl-HHBT läßt sich durch Hydrolyse mit alkoholischer Kalilauge beweisen. Es wird dabei zu Methylmercaptan und d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol abgebaut. N-Methyl-HHBT ergibt bei der gleichen Behandlung das d,l-trans-2-Methylamino-cyclohexanol.

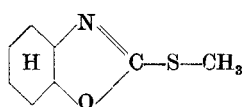
<sup>6)</sup> M. ST. C. FLETT, J. chem. Soc. (London) 1953, 347.

<sup>7)</sup> R. GOMPPER u. H. HERLINGER, Chem. Ber. 89, 2825 (1956).

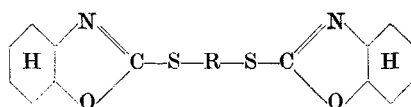
<sup>8)</sup> Für die Anfertigung der Spektren sind wir dem Elektrochemischen Kombinat Bitterfeld zu Dank verpflichtet.

In der letzten Zeit wurde öfter darauf hingewiesen<sup>3)9)10)</sup>, daß man aus den Ergebnissen der Methylierung von Amiden und Thioamiden mit Diazomethan keine Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Tautomerie ziehen kann. Bei der Methylierung von HHBT ist das außerdem nicht möglich, weil nicht die freie Verbindung, sondern ihre Alkoxosäure methyliert wurde.

Beim Methylieren von HHBT mit Dimethylsulfat in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Natronlauge ( $p_H$  13) erhielten wir S-Methyl-HHBT (I) mit einer Ausbeute von 70%, beim Methylieren mit Methyljodid in Äthanol bei Gegenwart von Kalilauge mit einer Ausbeute von 90% der Theorie. N-Methyl-HHBT konnten wir auch hier nicht isolieren.



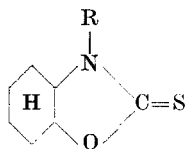
I



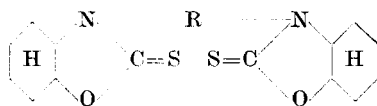
- II: R =  $-\text{CH}_2-$   
 III: R =  $-(\text{CH}_2)_2-$   
 IV: R =  $-(\text{CH}_2)_4-$

In Analogie zur Methylierung mit Methyljodid setzten wir HHBT mit Dibromalkanen zu Bis-[hexahydrobenzoxazolthionyl(2)]-alkanen (II, III, IV) um. Diese erhielten wir als einheitliche Verbindungen mit Ausbeuten von 70–76% der Theorie. Sie sind gut kristallisiert, besitzen scharfe Schmelzpunkte und sind allgemein besser löslich als das freie HHBT. Ihre Struktur konnten wir nicht beweisen; da HHBT aber bei allen Alkylierungen nur S-Alkylverbindungen bildete, ist anzunehmen, daß auch die Verbindungen II, III und IV S-Substitutionsprodukte sind.

Die Nitro-benzoxazolthione ergeben beim Acylieren nur N-Acylverbindungen<sup>3)</sup>. Das gleiche Ergebnis liefert die Umsetzung von HHBT mit Acetanhydrid bzw. mit Benzoylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid in Pyridin. Man erhält ausschließlich N-Acetyl-HHBT (V), N-Benzoyl-HHBT (VI), N,N'-Carbonyl-bis-HHBT (VII) bzw. N,N'-Oxalyl-bis-HHBT (VIII) als kristallisierte Verbindungen.



- V: R =  $\text{CH}_3\text{CO}-$   
 IV: R =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$



- VII: R =  $-\text{CO}-$   
 VIII: R =  $-\text{CO}-\text{CO}-$

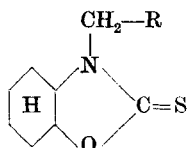
<sup>9)</sup> R. GOMPPER, Chem. Ber. **93**, 187, 198 (1960).

<sup>10)</sup> H. ZINNER u. H. NIMMICH, J. prakt. Chem. [4] **14**, 150 (1961).

Die Struktur des N-Benzoyl-HHBT konnten wir durch Hydrolyse mit methylalkoholischer Kalilauge sichern. Man erhält dabei mit einer Ausbeute von 55% d. Th. das bekannte d,l-trans-2-Benz-amino-cyclohexanol<sup>11)</sup>. Bei den Verbindungen V, VII und VIII gelang uns die partielle Hydrolyse nicht, sie werden vollständig hydrolysiert zu d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol. Daß die Acylderivate N-Substitutionsprodukte sind, geht aus den IR-Spektren (in Chloroform) hervor. Die Verbindungen zeigen Banden bei  $1490\text{ cm}^{-1}$  für die N—C=S-Gruppierung und bei  $1320\text{ cm}^{-1}$  für die C=S-Schwingung.

In Analogie zum Benzoxazolthion<sup>2)</sup> und zu den Nitro-benzoxazolthionen<sup>12)</sup> läßt sich auch HHBT durch Behandeln mit Methan-, Benzol- und p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin nicht in entsprechende Sulfonsäurederivate überführen. Man erhält lediglich undefinierte Zersetzungsprodukte.

Mit Formaldehyd reagiert HHBT bei Zimmertemperatur nur sehr langsam unter Bildung von N-Hydroxymethyl-HHBT (IX). Man stellt die Verbindung daher durch Kochen einer alkoholischen Lösung von HHBT mit überschüssigem Formaldehyd dar. Zur Charakterisierung wurde die Hydroxymethylverbindung in das N-Acetoxyethyl-(X), N-Benzoyloxyethyl-(XI) und in das N-Carbanilinoxyethyl-HHBT (XII) übergeführt.



- IX: R = —OH  
 X: R = —OCOCH<sub>3</sub>  
 XI: R = —OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 XII: R = —OCONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII: R = —Cl

N-Hydroxymethyl-HHBT liefert beim vorsichtigen Chlorieren bei 25° mit Thionylchlorid in Äther N-Chlormethyl-HHBT (XIII). Die Verbindung erhält man aus dem Reaktionsgemisch durch Ausfrieren in Form von Nadelchen, die schon analysenrein sind. Wegen ihrer relativ großen Zersetzlichkeit läßt sich die Chlormethylverbindung nicht umkristallisieren.

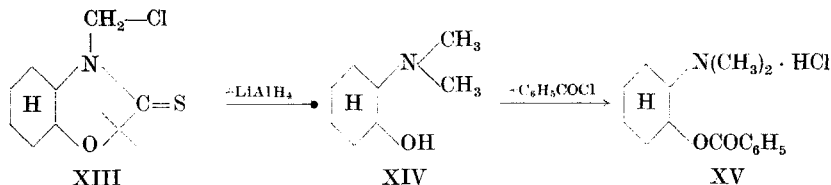
Die Struktur von N-Chlormethyl-HHBT kann, wie früher für N-Chlormethyl-benzoxazolthion angegeben<sup>13)</sup>, durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther bewiesen werden. Bei der Reduktion wird die Chlormethylgruppe zur Methylgruppe reduziert, der Heteroring unter Bildung einer zweiten Methylgruppe reaktiv gespalten. Es ent-

<sup>11)</sup> L. C. RAIFORD u. F. L. MORTMAN, J. Amer. chem. Soc. **50**, 1201 (1928).

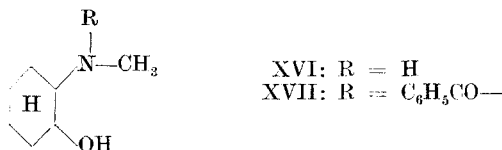
<sup>12)</sup> A. WEBER, Diplomarbeit Rostock 1959.

<sup>13)</sup> H. ZINNER, H. HÜBSCH u. D. BURMEISTER, Chem. Ber. **90**, 2246 (1957).

steht mit einer Ausbeute von 72% d. Th. das schon bekannte<sup>14)</sup> d,l-trans-2-Dimethylamino-cyclohexanol (XIV) als Öl vom Siedepunkt 198°. Zur Charakterisierung führten wir die Verbindung durch Benzoylieren in das ebenfalls bekannte<sup>14)</sup> d,l-trans-2-Dimethylamino-cyclohexanol-benzoat-hydrochlorid (XV) über. Mit der Struktur von N-Chlormethyl-HHBT ist auch bewiesen, daß die Verbindungen IX bis XII N-Substitutionsprodukte sind.



HHBT wird durch Lithiumaluminiumhydrid ebenfalls hydrierend im Heteroring gespalten. Man erhält dabei das d,l-trans-2-Methylamino-cyclohexanol<sup>15)</sup> (XVI), das beim Benzoylieren d,l-trans-2-[Benzoyl-methylamino]-cyclohexanol (XVII) liefert.



Aus einer Lösung von HHBT und einem sekundären aliphatischen Amin (Piperidin, Morpholin, Dimethylamin, Diäthylamin) in Äthanol kristallisieren beim Stehen im Eisschrank sehr beständige, salzartige Verbindungen aus, die HHBT und Amin im Verhältnis 1:1 enthalten, hohe Schmelzpunkte besitzen und sich unzersetzt aus Äthanol oder Essigester umkristallisieren lassen.

## Beschreibung der Versuche

### Darstellung von d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion (HHBT)

d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol<sup>16)</sup>: Man rührt 50 cm<sup>3</sup> d,l-trans-2-Chlor-cyclohexanol<sup>17)</sup> mit 250 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak 15 Stunden bei 50°, gießt dann die wäßrige Schicht ab, dampft diese im Vakuum auf das halbe Volumen ein, setzt festes Natriumhydroxyd hinzu, bis kein Öl mehr ausfällt, läßt abkühlen, extrahiert mit einem Gemisch von Äther/Chloroform (1:1), trocknet den Extrakt mit Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Vakuum, Sdp. 105–108° bei

<sup>14)</sup> A. KÖTZ u. P. MERKEL, J. prakt. Chem. [2] **113**, 49 (1926).

<sup>15)</sup> M. GODCHOT u. M. MOUSSERON, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **196**, 621 (1933).

<sup>16)</sup> N. A. B. WILSON u. J. READ, J. chem. Soc. (London) **1935**, 1269.

<sup>17)</sup> Org. Syntheses, Coll. Vol. I, S. 158 (1932).

20 Torr. In der Vorlage erstarrt das Destillat zu einer Kristallmasse, Schmp. 67–68°, Ausb. 30 g (61% d. Th.).

HHBT<sup>5</sup>): a) 23,0 g d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol, 30 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff, 12,0 g Natriumhydroxyd und 600 cm<sup>3</sup> Wasser werden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann destilliert man den überschüssigen Schwefelkohlenstoff ab und gibt zu der heißen wäßrigen Lösung in mehreren Anteilen eine heiße Lösung von 70 g Bleiacetat in 600 cm<sup>3</sup> Wasser, erhitzt nach vollendeter Zugabe noch 15 Minuten zum Sieden, filtriert in der Hitze das Bleisulfid ab, läßt abkühlen, stellt etwa 6 Stunden in den Eisschrank, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 20,0 g (64% d. Th.), Schmp. 140–141°.

b) Zu einer Lösung von 11,5 g d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol in 100 cm<sup>3</sup> Dioxan gibt man bei 0° unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 8,0 g Natriumhydroxyd in 25 cm<sup>3</sup> Wasser und gleichzeitig eine Lösung von 11,5 g Thiophosgen in 100 cm<sup>3</sup> Dioxan. Dann rührt man noch 1 Stunde bei 0°, 3 Stunden bei 20°, gießt in 300 cm<sup>3</sup> Eiswasser, läßt 2 Tage im Eisschrank stehen und kristallisiert das ausgefallene Rohprodukt unter Verwendung von Aktivkohle aus Wasser um. Ausb. 4,7 g (30% d. Th.), Schmp. 139–141°.

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NOS (157,2) ber.: C 53,49; H 7,05; N 8,91;  
gef.: C 53,70; H 7,33; N 8,82.

#### Alkalisalze des d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthions

d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthionyl-kalium: Man löst 0,39 g Kalium und anschließend 1,57 g (0,01 Mol) HHBT in 20 cm<sup>3</sup> absol. Äthanol, filtriert die Lösung noch einmal und fügt 20 cm<sup>3</sup> Äther hinzu. Die sich nach kurzer Zeit abscheidenden Blättchen werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Das Salz zeigt keinen definierten Schmelzpunkt. Ausb. 1,80 g (92% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>KNOS (195,3) ber.: K 20,02; gef.: K 20,34.

d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthionyl-natrium: wird mit 0,23 g Natrium dargestellt, wie zuvor angegeben. Ausb. 1,71 g (95% d. Th.), Blättchen.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NaNOS (179,2) ber.: Na 12,83; gef.: Na 13,20.

#### Alkylderivate des d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthions

1. S-Methyl-HHBT (I): a) Eine Aufschlammung von 4,72 g (0,03 Mol) HHBT in 300 cm<sup>3</sup> Äther wird mit 3,0 g Aluminiumisopropylat versetzt, worauf Lösung eintritt. Dann gibt man eine Lösung von 2,7 g Diazomethan in 150 cm<sup>3</sup> Äther hinzu, läßt 3 Tage bei 20° stehen, destilliert den Äther ab, kocht den Rückstand mit 50 cm<sup>3</sup> Benzol, filtriert, dampft das Filtrat zu einem Öl ein und destilliert dieses mit Wasserdampf. Das Destillat (etwa 2 l) wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand im Vakuum destilliert, Sdp. 158–160° bei 15 Torr. Ausb. 3,91 g (76% d. Th.), farbloses Öl, n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5311.

b) Zu einer Aufschlammung von 3,14 g (0,02 Mol) HHBT in 40 cm<sup>3</sup> Wasser gibt man unter Rühren 2 n NaOH, bis sich ein p<sub>H</sub> von 13 eingestellt hat. HHBT geht dabei in Lösung. Nun gibt man langsam Dimethylsulfat (insgesamt 3,8 g) und 2 n NaOH in einem Maße hinzu, daß der p<sub>H</sub>-Wert der Lösung 13 bleibt. Nach beendeter Zugabe des Dimethylsulfates rührt man noch 15 Minuten, extrahiert anschließend mit Chloroform und arbeitet auf, wie unter a) angegeben. Ausb. 2,39 g (70% d. Th.).

c) Man versetzt eine Lösung von 4,72 g (0,03 Mol) HHBT in 25 cm<sup>3</sup> Äthanol mit einer Lösung von 1,8 g Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und mit 4,50 g Methyljodid,

läßt 8 Stunden bei 20° stehen, filtriert das ausgefallene Kaliumjodid ab, neutralisiert das Filtrat mit n HCl, extrahiert mit Chloroform und arbeitet auf, wie unter a) angegeben. Ausb. 4,63 g (90% d. Th.).

$C_8H_{13}NOS$  (171,3) ber.: C 56,09; H 7,65; N 8,18;  
gef.: C 55,90; H 7,61; N 8,38.

2. Bis-[d,l-trans-hexahydrobenzoxazolthionyl(2)]-methan (II): Man rührt 0,56 g Kaliumhydroxyd, 1,57 g HHBT und 1,34 g Dijodmethan in 10 cm<sup>3</sup> Äthanol 16 Stunden bei 20°, destilliert den Alkohol ab, wäscht das zurückbleibende Rohprodukt zum Entfernen des Kaliumjodids mit Wasser, saugt ab, trocknet und kristallisiert aus Petroläther oder aus Methanol/Wasser um. Ausb. 1,21 g (73% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 110–111°.

$C_{15}H_{22}N_2O_2S_2$  (326,5) ber.: C 55,18; H 6,80; N 8,58;  
gef.: C 54,98; H 6,66; N 8,67.

3. Bis-[d,l-trans-hexahydrobenzoxazolthionyl(2)]-äthan (III) wird mit 0,94 g 1,2-Dibromäthan dargestellt, wie zuvor angegeben. Ausb. 1,19 g (70% d. Th.), Nadelchen aus Petroläther, Schmp. 140–141°.

$C_{16}H_{24}N_2O_2S_2$  (340,5) ber.: C 56,44; H 7,11; N 8,23;  
gef.: C 56,18; H 6,90; N 8,13.

4. Bis-[d,l-trans-hexahydrobenzoxazolthionyl(2)]-butan (IV) wird mit 1,08 g 1,4-Dibrombutan wie unter 2. gewonnen. Ausb. 1,38 g (76% d. Th.), Nadeln aus Petroläther, Schmp. 94–95°.

$C_{18}H_{28}N_2O_2S_2$  (368,6) ber.: C 58,65; H 7,66; N 7,60;  
gef.: C 58,43; H 7,47; N 7,82.

Spaltung von S-Methyl-HHBT: 1,71 g (0,01 Mol) I werden mit 10 cm<sup>3</sup> n KOH in Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei der Geruch von Methylmercaptan auftritt. Dann neutralisiert man mit n HCl, dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 2 cm<sup>3</sup> Wasser auf, gibt festes Natriumhydroxyd hinzu, bis sich nichts mehr abscheidet, extrahiert mit Chloroform/Äther (1:1), trocknet mit Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert aus Petroläther um. Man erhält 0,55 g (42% d. Th.) d,l-trans-2-Amino-cyclohexanol vom Schmp. 67–68°.

Spaltung von N-Methyl-HHBT: 1,71 g (0,01 Mol) N-Methyl-HHBT<sup>5)</sup> werden behandelt, wie zuvor beschrieben. Man erhält 0,65 g (50% d. Th.), d,l-trans-2-Methylamino-cyclohexanol<sup>15)</sup> vom Schmp. 24–25°.

### Acylinderivate des d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthions

1. N-Acetyl-HHBT (V): Man erhitzt 1,57 g HHBT und 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 30 Minuten im siedenden Wasserbad, kühlt ab, gibt 50 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, saugt die nach einiger Zeit sich abscheidenden Kristalle ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 1,10 g (55% d. Th.), Blättchen, Schmp. 84–85°.

$C_9H_{13}NO_2S$  (199,3) ber.: C 54,24; H 6,58; N 7,03;  
gef.: C 54,45; H 6,90; N 7,20.

2. N-Benzoyl-HHBT (VI): Zu einer Lösung von 1,57 g HHBT in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin läßt man unter Rühren bei 0° eine Lösung von 1,5 g Benzoylchlorid in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin zutropfen, rührt noch 2 Stunden bei 0°, läßt 16 Stunden bei 20° stehen, gießt in 100 cm<sup>3</sup>

Wasser, läßt das ausgefallene Öl kristallisieren, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 1,96 g (76% d. Th.), Blättchen, Schmp. 124–125°.

$C_{14}H_{15}NO_2S$  (261,3) ber.: C 64,36; H 5,79; N 5,36;  
gef.: C 64,23; H 5,95; N 5,36.

3. N,N'-Carbonyl-bis-HHBT (VII) wird mit einer Lösung von 0,7 g Phosgen in 5 cm<sup>3</sup> Dioxan dargestellt, wie unter 2. angegeben. Nach beendeter Reaktion versetzt man mit 20 cm<sup>3</sup> Äthanol und 20 cm<sup>3</sup> Wasser, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 1,25 g (73% d. Th.), Kristallpulver, Schmp. 205 bis 206°.

$C_{15}H_{20}N_2O_3S_2$  (340,4) ber.: C 52,92; H 5,92; N 8,23;  
ber.: C 52,70; H 5,81; N 7,99.

4. N,N'-Oxalyl-bis-HHBT (VIII) wird mit 0,7 g Oxalylchlorid (nicht in Pyridin gelöst) wie unter 2. dargestellt. Nach beendeter Reaktion gibt man 10 cm<sup>3</sup> Äthanol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, läßt im Eisschrank auskristallisieren, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Dioxan/Wasser um. Ausb. 1,18 g (64% d. Th.), Kristallpulver, Schmp. 233°.

$C_{16}H_{20}N_2O_4S_2$  (368,5) ber.: C 52,15; H 5,47; N 7,61;  
gef.: C 51,83; H 5,58; N 7,47.

Spaltung von VI zu d,l-trans-2-Benzamino-cyclohexanol: 2,61 g VI werden mit 40 cm<sup>3</sup> 2 n methylalkoholischer KOH 1 Stunde in einem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann dampft man im Vakuum auf etwa 10 cm<sup>3</sup> ein, neutralisiert mit verdünnter Salzsäure, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Benzol/Petroläther (1:1) um. Ausb. 1,22 g (55% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 168–169°, Lit.<sup>11</sup>): Schmp. 168–169°.

### N-Hydroxymethyl-HHBT und Derivate

1. N-Hydroxymethyl-HHBT (IX): Eine Lösung von 15,7 g HHBT in 100 cm<sup>3</sup> Methanol und 20 cm<sup>3</sup> 35proz. Formalin erhitzt man 30 Minuten zum gelinden Sieden, engt auf 60 cm<sup>3</sup> ein, setzt 60 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, läßt bei 0° auskristallisieren und kristallisiert das Rohprodukt aus Äthanol um. Ausb. 14,0 g (75% d. Th.), Prismen, Schmp. 98–100°.

$C_8H_{13}NO_2S$  (187,3) ber.: C 51,31; H 6,99; N 7,48;  
gef.: C 51,55; H 6,89; N 7,65.

2. N-Acetoxyethyl-HHBT (X): Eine Lösung von 1,87 g IX in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin wird bei 0° langsam mit einer Lösung von 0,8 g Acetylchlorid in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Dann läßt man 2 Stunden bei 0° und 16 Stunden bei 20° stehen, gießt in 100 cm<sup>3</sup> Wasser, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 1,48 g (65% d. Th.), Blättchen, Schmp. 116,5–117,5°.

$C_{10}H_{15}NO_3S$  (229,3) ber.: C 52,39; H 6,60; N 6,11;  
gef.: C 52,50; H 6,34; N 6,37.

3. N-Benzoyloxymethyl-HHBT (XI) wird mit 1,5 g Benzoylchlorid dargestellt, wie zuvor angegeben. Dabei fällt das Rohprodukt zunächst als Öl an, das aber bald beim Stehen bei 0° kristallisiert, Ausb. 1,61 g (55% d. Th.), Nadeln aus Methanol, Schmp. 101–103°.

$C_{15}H_{17}NO_3S$  (291,4) ber.: C 61,83; H 5,88; N 4,81;  
gef.: C 62,07; H 6,06; N 5,02.



4. N-Carbanilinooxymethyl-HHBT (XII): Man versetzt eine Lösung von 1,87 g IX in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin mit 1,2 g Phenylisocyanat, erhitzt 30 Minuten im siedenden Wasserbad, destilliert das Pyridin ab, bringt den zurückbleibenden Sirup durch Verreiben mit 1 cm<sup>3</sup> Methanol zur Kristallisation und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 2,00 g (65% d. Th.), Nadeln, Schmp. 160,5–161,5°.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (306,4) ber.: C 58,80; H 5,92; N 9,15;  
gef.: C 58,84; H 6,15; N 9,15.

5. N-Chlormethyl-HHBT (XIII): Man gibt zu 1,87 g fein gepulvertem IX eine Lösung von 3,0 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid in 20 cm<sup>3</sup> Äther, schüttelt mehrfach um, läßt 30 Minuten bei 20–25° stehen, filtriert die Lösung noch einmal, kühlt zunächst mit einer Eis-Kochsalz-Mischung, bis die ersten Kristalle erscheinen, kühlt dann mit einer Mischung von Trockeneis und Methanol, saugt die auskristallisierten Nadelchen ab, wäscht mit Äther nach und trocknet im Vakuum über Kaliumhydroxyd. Ausb. 1,08 g (53% d. Th.), Schmp. 72–75°.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNOS (205,7) ber.: C 46,71; H 5,88; N 6,81;  
gef.: C 46,99; H 5,90; N 7,06.

### Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

1. Reduktion von XIII zu d,l-trans-2-Dimethylamino-cyclohexanol<sup>14)</sup> (XIV): Zu einer Aufschlämmung von 2,05 g XIII in 14 cm<sup>3</sup> Äther gibt man unter Rühren innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 0,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 50 cm<sup>3</sup> Äther, kocht anschließend 2 Stunden unter Rückfluß, kühlt mit einer Eis-Kochsalz-Mischung, gibt langsam 10 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, gießt die ätherische Lösung ab, trocknet mit Natriumsulfat und dampft zu einem Öl ein. Ausb. 1,04 g (72% d. Th.), Sdp. 198°.

d,l-trans-2-Dimethylamino-cyclohexanol-benzoat-hydrochlorid<sup>14)</sup> (XV): Man versetzt eine Lösung von 1,0 g XIV in 10 cm<sup>3</sup> Benzol mit 1,0 g Benzoylchlorid, erhitzt 90 Minuten auf dem siedenden Wasserbad, kühlt auf 20°, saugt ab und kristallisiert aus absol. Äthanol um. Ausb. 1,53 g (76% d. Th.) Nadelchen, Schmp. 189–190°. Lit.<sup>14)</sup>: Schmp. 190°.

2. Reduktion von HHBT zu d,l-trans-2-Methylamino-cyclohexanol (XVI) wird mit 1,57 g HHBT durchgeführt, wie unter 1. angegeben. Das ölige Rohprodukt kristallisiert beim Stehen im Eisschrank; man kristallisiert aus Petroläther um. Ausb. 0,85 g (66% d. Th.), Schmp. 24–25°, Lit.<sup>15)</sup>: Schmp. 25°.

d,l-trans-2-[Benzoyl-methyl-amino]-cyclohexanol (XVII): Man schüttelt eine Lösung von 0,90 g XVI in 5 cm<sup>3</sup> Wasser mit einer Lösung von 1,0 g Benzoylchlorid in 5 cm<sup>3</sup> Benzol und 0,28 g Natriumhydroxyd in 4 cm<sup>3</sup> Wasser etwa 15 Minuten, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Essigester/Petroläther (1:1) um. Ausb. 0,70 g (43% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 138–139°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (233,3) ber.: C 72,07; H 8,21; N 6,00;  
gef.: C 71,79; H 8,13; N 5,97.

### Additionsverbindungen von HHBT mit Aminen

1. HHBT-piperidin: Man läßt eine Lösung von 1,57 g HHBT und 1,3 g Piperidin in 8 cm<sup>3</sup> Methanol etwa 16 Stunden bei 0° stehen, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 1,89 g (78% d. Th.), Blättchen, Schmp. 176–178°.

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS (242,4) ber.: C 59,45; H 9,15; N 11,56;  
gef.: C 59,38; H 8,90; N 11,37.

2. HHBT-morpholin wird mit 1,3 g Morpholin erhalten, wie zuvor angegeben, Ausb. 2,04 g (84% d. Th.), Prismen aus Äthanol, Schmp. 174–176°.

$C_{11}H_{20}N_2O_2S$  (244,4) ber.: C 54,05; H 8,25; N 11,47;  
gef.: C 53,96; H 7,97; N 11,54.

3. HHBT-dimethylamin wird wie unter 1., jedoch mit 1,7 g einer 40proz. wäßrigen Dimethylaminlösung erhalten. Ausb. 1,28 g (64% d. Th.), Nadeln aus Essigester-Petroläther (2:1), Schmp. 142,5–143,5°.

$C_9H_{18}N_2OS$  (202,3) ber.: C 53,44; H 8,97; N 13,85;  
gef.: C 53,46; H 9,21; N 13,55.

4. HHBT-diäthylamin erhält man mit 1,1 g Diäthylamin, wie unter 1. angegeben. Ausb. 1,27 g (55% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 113–114°.

$C_{11}H_{22}N_2OS$  (230,4) ber.: C 57,34; H 9,63; N 12,17;  
gef.: C 57,08; H 9,50; N 12,07.

*Rostock, Institut für Organische Chemie und Kinderklinik der Universität.*

Bei der Redaktion eingegangen am 20. März 1961.