

Über das Hexahydrophenthiazin, 3. Mitt.

Von

O. Hromatka, J. Augl, E. Flieder, R. Kirchmayr und R. Klink

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Institut für Physikalische Chemie
der Universität Wien

(Eingegangen am 14. November 1960)

Weitere Umsetzungen mit der als Modif. II des Hexahydrophenthiazins bezeichneten Verbindung vom Schmp. 112°, wie insbesondere Alkylierungen am Stickstoff bei Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel führten unter Ringöffnung zu Derivaten des *o*-Amino-thiophenols. Der unerwartete Reaktionsverlauf veranlaßte eine erneute Überprüfung der Konstitution. Bei der Hydrolyse gebildetes Cyclohexanon ergab das Vorliegen von 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin, das durch Vergleich mit der aus *o*-Aminothiophenol und Cyclohexanon synthetisierten Verbindung bewiesen wurde. Sämtliche experimentellen Unterlagen, die zur seinerzeitigen Aufstellung der Formel eines Hexahydrophenthiazins geführt hatten, lassen sich ebenso mit dem 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin vereinbaren. Bei der Bildung der Verbindung vom Schmp. 112° wurde demnach durch Aminothiophenol das Cl-Atom des *o*-Chlor-cyclohexanons hydrierend entfernt. Die Konstitutionsformel für das als Modif. I bezeichnete Hexahydrophenthiazin bleibt dagegen aufrecht, ebenso die theoretischen Überlegungen über die Möglichkeit des Bestehens zweier Konformationen.

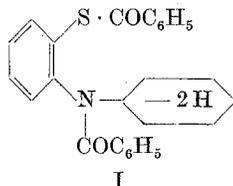
In einer früheren Untersuchung¹ hatten wir die Synthese von Hexahydrophenthiazin vom Schmp. 100—101° durch Reaktion von *o*-Aminothiophenol und 2-Chlorcyclohexanon in Natriumäthylatlösung beschrieben. Bei der weiteren Bearbeitung dieser Reaktion fanden wir², daß bei Anwendung eines Überschusses von *o*-Aminothiophenol in wesentlich besserer Ausbeute eine isomere Verbindung vom Schmp. 112° erhalten wird, die

¹ O. Hromatka, J. Augl, M. Vaculny und H. Petrousek, Mh. Chem. **89**, 517 (1958).

² O. Hromatka, J. Augl und W. Grünsteidl, Mh. Chem. **90**, 914 (1959).

ebenso wie die niedriger schmelzende die Abwesenheit von NH_2 - und SH -Gruppen und das Vorliegen der NH -Gruppe zeigte. Die hydrierende Desulfurierung mit *Raney*-Nickel gab Cyclohexylanilin, die Dehydrierung mit Schwefel Phenthiazin. Nach diesen Ergebnissen hatten wir allen Grund zur Annahme, daß die beiden Verbindungen 2 Modifikationen des Hexahydrophenthiazins sind, eine Vorstellung, die sich in Überlegungen über den sterischen Aufbau gut einordnen ließ.

In der Folge beschäftigten wir uns hauptsächlich mit der etwas leichter zugänglichen Verbindung vom Schmp. 112° und es gelang ihre Formylierung mit Ameisensäure-Essigsäureanhydrid, die Acetylierung zu einem allerdings nicht kristallisierten Produkt und die Umsetzung mit Chloracetylchlorid und β -Brompropionylchlorid. Mehrstündiges Erhitzen mit Benzoesäureanhydrid auf 100° ließ die Base unverändert, während Benzoylchlorid in Pyridin *N,S*-Dibenzoyl-*o*-aminothiophenol neben Verbindung I lieferte.



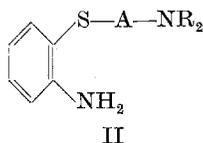
Mit Phenylisocyanat wurde der erwartete Harnstoff erhalten, während Phenylisothiocyanat nicht reagierte.

Bei Versuchen zur Alkylierung der NH -Gruppe nach den üblichen Methoden mit alkalischen Kondensationsmitteln beobachteten wir Ringöffnung, obwohl NaNH_2 allein in siedendem Toluol ein unlösliches Na -Salz bildet, das mit Wasser zur unveränderten Verbindung vom Schmp. 112° gespalten wird. So wurde beim Versuch einer Cyanäthylung mittels Acrylnitril und Triton B Cyanäthyl-*o*-aminophenyl-sulfid erhalten, mit Propylenoxyd und KOH in Benzol 2-Hydroxypropyl-*o*-aminophenyl-sulfid, dessen kristallisiertes Umsetzungsprodukt mit Phenylisocyanat früher auf anderem Wege³ hergestellt worden war.

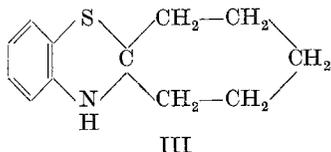
Auch bei der Einwirkung basisch substituierter Alkylhalogenide, beispielsweise von *N*-Methyl-*N'*- β -chloräthyl-piperazin mit verschiedenen basischen Kondensationsmitteln wurden unter Ringöffnung Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten, deren Konstitution aus der Mikroanalyse, der Abwesenheit von SH - und sek. Aminogruppen sowie der Anwesenheit einer diazotierbaren NH_2 -Gruppe hervorging. Um noch mildere Reaktionsbedingungen zu schaffen, wurde die Verbindung vom Schmp. 112° mittels Butyl-lithium bei -30° in das Li -Salz

³ O. Hromatka, J. Augl, A. Brazda und W. Grünsteidl, Mh. Chem. **90**, 549 (1959).

verwandelt, letzteres bei gleicher Temperatur mit dem Tosylat des 3-Brompropanols behandelt und anschließend mit Methylpiperazin umgesetzt. Aber auch hier wurde Ringöffnung beobachtet und eine Verbindung der Formel II isoliert.



Da sich die Ringöffnungen nicht zwanglos mit den erwarteten Eigenschaften des Hexahydrophenthiazins in Einklang bringen ließen, untersuchten wir nochmals die chemische Konstitution dieser Verbindung und fanden, daß bei saurer oder alkalischer Hydrolyse Cyclohexanon als wasserdampfvlüchtiges Spaltprodukt, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde, auftritt. Dies betrachteten wir als Beweis für die Konstitution eines 2,2-Pentamethylen-benzthiazolins (III). Alle in unserer



früheren Untersuchung angeführten Ergebnisse stimmen auch für diese Konstitutionsformel, wenn man annimmt, daß bei der Dehydrierung mit Schwefel Phenthiazin unter tiefer greifenden Veränderungen gebildet wird. Wir stellen die Verbindung III nach *Kiprianow* und *Portnjagina*⁴ aus o-Aminothiophenol und Cyclohexanon her und bewiesen die Identität mit unserer Verbindung vom Schmp. 112° durch depressionslosen Mischschmp. und identisches IR-Spektrum. Bei der Reaktion von o-Aminothiophenol mit 2-Chloreyclohexanon muß also Cl hydrierend abgespalten worden sein. Auf ähnliche Reaktionen, wie beispielsweise die Reduktion von ω-Bromacetophenon zu Acetophenon durch Thioglykolsäure, wird von *Prelog* und Mitarb.⁵ verwiesen. Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß z. B. seit der Untersuchung von *Unger*⁶ über die Umsetzung von o-Aminothiophenol mit ω-Bromacetophenon das Reaktionsprodukt als 3-Phenyl-1,4-benzthiazin formuliert wird. *Kiprianow*⁷ bezeichnet

⁴ *A. I. Kiprianow* und *V. A. Portnjagina*, J. obschtsch. Chim. **25**, 2257 (1955); Chem. Zbl. **1956** 11175.

⁵ *V. Prelog*, *V. Hahn*, *H. Brauchli* und *H. C. Beyermann*, Helv. Chim. Acta **27**, 1210, Fußnote 1 (1944).

⁶ *O. Unger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 609 (1897).

⁷ *A. I. Kiprianow* und *Z. N. Pazenko*, J. obschtsch. chim. **21**, 160 (1951); Chem. Abstr. **45**, 7574 f (1951).

das aus o-Aminothiophenol und Chloraceton erhaltene Produkt ebenfalls als Methylbenzthiazin. Diese Verbindung unterscheidet sich vom 2,2-Dimethylbenzthiazolin, das ebenfalls *Kiprianow*⁸ aus o-Aminothiophenol und Aceton hergestellt hatte. In der anschließenden Veröffentlichung werden wir auf das unterschiedliche Verhalten von o-Amino-p-chlorthiophenol hinweisen, mit dem keine Reduktion des Chlors im 2-Chlorcyclohexanon eintritt. Es bedarf noch einer weiteren Abklärung, mit welchen Reagenzien und unter welchen Bedingungen Benzthiazoline und Benz-thiamorpholine gebildet werden.

Für die früher als Modif. I bezeichnete Verbindung vom Schmp. 100° halten wir die Konstitutionsformel eines Hexahydrophenthiazins aufrecht. Bei der Hydrolyse bildet sich aus ihr kein Cyclohexanon, sondern die Verbindung wird unverändert zurückgewonnen.

Durch die Tatsache, daß wir demnach bisher nur ein einziges Hexahydrophenthiazin isoliert haben, werden aber unsere seinerzeitigen Betrachtungen über die Möglichkeit zweier Modifikationen nicht berührt. In der folgenden Veröffentlichung werden wir auf diese Frage zurückkommen.

Im experimentellen Teil werden die Verbindungen so bezeichnet, wie es sich nach Aufklärung ihrer Konstitution ergab.

Experimenteller Teil

3-Formyl-2,2-pentamethylen-benzthiazolin

1,38 g 98proz. Ameisensäure und 3,06 g Essigsäureanhydrid wurden 3 Stdn. auf 50° erwärmt, mit der Lsg. von 2,05 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin in 35 ml CCl₄ 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt und im Vak. eingedampft. Der kristall. Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. 1,9 g (81% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 114—115°.

C₁₃H₁₅NOS. Ber. C 66,92, H 6,48, N 6,00. Gef. C 67,02, H 6,48, N 6,09.

IR-Spektrum, aufgenommen in CCl₄, 0,1 M/l: keine ν-NH-Bande; ν-CO-Bande bei 1683 cm⁻¹.

3-Acetyl-2,2-pentamethylen-benzthiazolin

1,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin und 6,5 ml Essigsäureanhydrid wurden 1 Stde. am siedenden Wasserbad erhitzt und hierauf überschüssiges Anhydrid mit Wasser zersetzt. Ausgeschiedenes Öl wurde in Äther gelöst, die Lsg. mit K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Destillation bei 100—130° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr. 0,8 g Öl.

C₁₄H₁₇NOS. Ber. C 67,98, H 6,93, S 12,96. Gef. C 67,66, H 6,76, S 13,51.

Dieselbe Verbindung wird mit Acetylchlorid in siedendem Benzol erhalten.

⁸ *A. I. Kiprianow und V. A. Portnjagina*, J. obschtsch. Chim. **25**, 2261 (1955); Chem. Abstr. **50**, 9378 d (1956).

3-Chloracetyl-2,2-pentamethylen-benzthiazolin

0,5 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin, 15 ml Benzol, 5 ml Chloracetylchlorid und 1,0 g K_2CO_3 wurden 4 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Dann wurde mit Wasser und 0,1 n NaOH bis zur bleibenden Alkalität gewaschen und die Benzollsg. eingedampft. Aus Äthanol umkristallisiert: Nadeln vom Schmp. 134—135°.

$C_{14}H_{16}ClNOS$. Ber. C 59,67, H 5,72, Cl 12,58. Gef. C 59,52, H 6,03, Cl 12,62.

3-β-Brompropionyl-2,2-pentamethylen-benzthiazolin

Zur heißen Lsg. von 1,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin in 20 ml Benzol wurden 5 ml β-Brompropionylchlorid getropft und 1 Stde. auf 70—80° erhitzt. Nach Zugabe von 30 ml Äther wurde mit 0,1 n NaOH bis zur bleibenden Alkalität gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Schmp. 83—84° aus Methanol.

$C_{15}H_{18}BrNOS$. Ber. C 52,94, H 5,33, Br 23,48. Gef. C 52,92, H 5,35, Br 23,53.

2,2-Pentamethylen-benzthiazolin-3-carbonsäure-anilid

1,0 g Pentamethylen-benzthiazolin und 1,0 g Phenylisocyanat wurden in 10 ml Chloroform 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. blieben Kristalle, die mehrmals aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb.: 67% d. Th., Schmp. 152—153,5°.

$C_{19}H_{20}N_2OS$. Ber. C 70,34, H 6,21, N 8,64.
Gef. C 70,36, H 6,15, N 8,73, 8,55.

N,S-Dibenzoyl-o-aminothiophenol

1,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin wurde in 25 ml Benzol und 5 ml Benzoylchlorid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und hierauf das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser aufgeköcht, um überschüssiges Benzoylchlorid zu zerstören, und die entstandene Kristallmasse mit $NaHCO_3$ -Lsg. digeriert. Es blieben 1,2 g Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert zwei verschiedene Verbindungen der Rohschmelzpunkte 128° und 152—154° lieferten. Erstere konnte durch ihre leichtere Löslichkeit in Äther entfernt werden. Ihre Herstellung auf einem modifizierten Wege wird anschließend beschrieben. Zur Analyse wurde die höher schmelzende Verbindung durch Umkristallisieren aus Alkohol auf den Schmp. 154—156° gebracht.

$C_{20}H_{15}NO_2S$. Ber. C 72,05, H 4,53, N 4,20, S 9,62.
Gef. C 72,32, 72,40, H 4,66, 4,59, N 4,19, 4,27, S 9,63, 9,49.

IR-Spektrum, aufgenommen in CCl_4 , 0,01 Mol/l: keine aliphatische ν-CH-Bande; eine ν-NH-Bande bei 3479 cm^{-1} .

N-Cyclohexenyl-N,S-dibenzoyl-o-aminothiophenol (I)

0,9 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin in 20 ml Pyridin wurden mit 8 ml Benzoylchlorid $3\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wurde in 200 ml Wasser gegossen, wobei sich ein zähflüssiges Öl abschied. Dieses wurde nach Abdekantieren des Wassers mit $NaHCO_3$ -Lsg. gekocht, wobei das Öl kristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol 0,9 g vom Schmp. 130—133°.

$C_{26}H_{23}NO_2S$. Ber. C 75,51, H 5,61, N 3,39, S 7,57.
Gef. C 75,40, 75,22, H 5,66, 5,63, N 3,50, 3,53, S 7,66, 7,53.

IR-Spektrum, aufgenommen in CCl_4 , 0,013 Mol/l: aliphatische $\nu\text{-CH}$ -Banden; $\text{SC}=\text{O}$ -Bande bei 1660 cm^{-1} ; $\text{NC}=\text{O}$ -Bande bei 1680 cm^{-1} ; keine $\nu\text{-NH}$ -Bande.

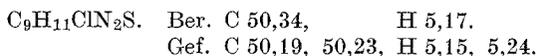
Reaktion von 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin mit alkalischen Kondensationsmitteln

a) 2,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin in 50 ml Benzol wurden mit 2,0 g fein gepulvertem NaNH_2 unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. erhitzt. Die entstandenen gelbbraunen Kristalle wurden heiß abgesaugt und mit H_2O — unter Gasentwicklung — zersetzt. Nach Extraktion mit Äther, Trocknen über K_2CO_3 und Eindampfen im Vak. wurden 1,3 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin vom Schmp. $109\text{--}111,5^\circ$ zurückgewonnen. Die eingedampfte Benzollsg., zunächst ein rötliches Öl, gab keine Reaktion der aromatischen NH_2 -Gruppe. Durch Umkristallisieren wurden daraus weitere 0,5 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin rückgewonnen.

b) 2,25 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin wurden in 80 ml unter Rückfluß siedendem Toluol mit 2,25 g K_2CO_3 6 Stdn. gerührt. Abgesaugtes K_2CO_3 war frei von organischen Verbindungen. Das Filtrat gab das eingesetzte 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin quantitativ zurück.

Cyanäthyl-o-aminophenyl-sulfid

2,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin, 5 ml Acrylnitril und 5 Tropfen Triton B wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand im Kugelrohr bei $130\text{--}150^\circ$ Luftbadtemp. und 0,001 Torr destilliert. Das ölige Destillat ließ sich diazotieren und mit β -Naphthol kuppeln. Das in absol. Äthanol gebildete Hydrochlorid schmolz im zugschmolzenen Röhrchen bei $160\text{--}165^\circ$.



Bei 6stdg. Erhitzen von 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin mit Acrylnitril in Gegenwart von etwas Eisessig trat keine Reaktion ein.

2-Hydroxypropyl-o-aminophenyl-sulfid

2,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin, 20 ml Propylenoxyd, 10 ml Benzol und 0,1 g KOH wurden im Autoklaven 5 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach Zugabe von 50 ml Äther wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und im Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl, das positive Reaktion auf die aromatische NH_2 -Gruppe gab, wurde aus seiner Lsg. in Äther mit 2 n HCl extrahiert. Die mit KOH freigesetzte Base wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand (1,4 g) bei $135\text{--}145^\circ$ Luftbadtemp. und 0,01 Torr destilliert.



0,3 g 2-Hydroxypropyl-o-aminophenyl-sulfid wurden in 10 ml CHCl_3 mit 0,26 g Phenylisocyanat 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. blieb ein zähes Öl; aus Äthanol mehrmals kristallisiert, Schmp. $180\text{--}181$. Mischschmp. mit Vergleichssubstanz³ gab keine Depression.

β-Methylpiperazinyläthyl-o-aminophenyl-sulfid

Unter Rückflußkühlung wurde zur siedenden Lsg. von 3,5 g frisch bereitetem Methyl-β-chloräthyl-piperazin in 70 ml Toluol 1,5 g NaNH₂ und 2,05 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin in 20 ml Toluol zugesetzt und weitere 20 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Äther verdünnt und mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Hierauf wurde die organische Phase so oft mit ca. 1proz. HCl ausgeschüttelt, bis Proben keine Fällung mit KOH mehr gaben. Nach Zusatz von KOH wurde die Base ausgeäthert, die getrocknete Ätherlsg. im Vak. eingedampft und der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp. 72°; Ausb. 1,95 g.

C₁₃H₂₁N₃S. Ber. C 62,11, H 8,42, N 16,72, S 12,75.
Gef. C 62,25, H 8,40, N 16,82, S 12,64.

Das in Äthanol-Äther bereitete Trihydrochlorid zeigt einen unscharfen Zersp. von 208—226°.

C₁₃H₂₁N₃ · 3 HCl. Ber. C 43,28, H 6,71, Cl 29,48.
Gef. C 43,39, H 6,70, Cl 29,34.

γ-Methylpiperazinyl-propyl-o-aminophenyl-sulfid

Aus 1,25 g Lithium und 10,0 g n-Butylbromid wurde eine Ätherlsg. von Butyllithium bereitet, die mit Aceton-Trockeneis gekühlt und mit 2,05 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin 1 Stde. gerührt wurde. Hierauf wurden 2,32 g γ-Brompropyl-p-toluol-sulfonat in 10 ml Äther bei —30° langsam zutropft und bei gleicher Temp. 3 Stdn. gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde mit 150 ml H₂O zersetzt. Die getrocknete Ätherlsg. wurde im Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl mit 30 ml Methylpiperazin 15 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Nach Abtrennung vom Methylpiperazin · HBr wurde aus dem Filtrat überschüssiges Methylpiperazin im Vak. abdestilliert, die Ätherlsg. des Rückstandes mit verd. NH₃ ausgeschüttelt und hierauf mit 1proz. HCl extrahiert. Die aus den sauren Auszügen mit 20proz. KOH ausgefällte Base wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand bei 0,001 Torr destilliert. Die bei einer Luftbadtemp. von 137—141° übergehende Hauptfraktion wurde in Ätherlsg. mit Maleinsäure versetzt. Das kristallisierte Maleinat schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol bei 180—182°. Ausb.: 1,08 g.

C₂₂H₃₁N₃O₈S. Ber. C 53,09, H 6,39. Gef. C 53,20, H 6,41.

Saure bzw. alkalische Hydrolyse von 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin

a) 5,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin wurden in 25 ml Äthanol mit 15 ml konz. HCl 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde im Vak. abdestilliert und dieser Vorgang unter jedesmaliger Zugabe von konz. HCl viermal wiederholt. Die vereinigten Destillate wurden mit einer Lsg. von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in HCl versetzt und das gebildete Cyclohexanon-2,4-dinitrophenylhydrazon (0,15 g) aus Äthanol umkristallisiert. Durch den Schmp. von 161° und den Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat wurde die Verbindung identifiziert.

b) 2,0 g 2,2-Pentamethylen-benzthiazolin, 15 ml Äthanol und 50 ml 2 n NaOH wurden 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von Öltropfen dekantiert und die Lsg. unter mehrmaligem Zufügen von H₂O abdestilliert. In 600 ml Destillat wurden 1,08 g Cyclohexanon-2,4-dinitrophenylhydrazon isoliert.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* in unserem Mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Wir danken Herrn Ing. Dr. *J. Derkosch* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) für die Diskussion der IR-Spektren.

Der Chemischen Fabrik Promonta GmbH, Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit; insbesondere danken wir aber deren Chefchemiker, Herrn Dr. *Krastinat*, sowie Herrn Dr. *Hackmack* für sehr wertvolle Hinweise und Diskussionen.