

Thiazolidon-(3)[2,3-*c*]-1,4-thiazine durch Einwirkung von α -Mercaptocarbonsäuren auf Dihydro-1,4-thiazine

(Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 44. Mitt.)

Von

F. Asinger, H. Diem¹ und W. Schäfer

Aus dem Institut für Technische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 25. Mai 1964)

Die durch Einwirkung von Äthylenimin auf α -Mercaptoketone entstehenden 5,6-Dihydro-1,4-thiazine reagieren mit α -Mercaptocarbonsäuren unter Bildung von Thiazolidon-(3)[2,3-*c*]-1,4-thiazinen, nicht dagegen die Umsetzungsprodukte von Propylenimin mit α -Mercaptoketonen, die in 5-Stellung des Thiazinringes methylsubstituiert sind.

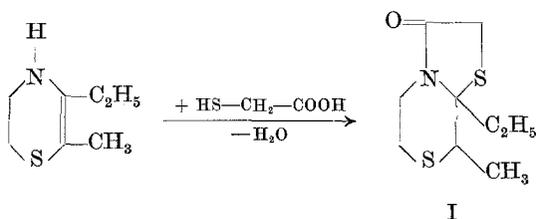
Bei der Einwirkung von Äthylenimin auf α -Mercaptoketone entstehen 5,6-Dihydro-1,4-thiazine^{2, 3}. Diese im Gegensatz zu den Propylenimin-Reaktionsprodukten in 5-Stellung des Thiazinringes unsubstituierten Verbindungen addieren unter Wärmeentwicklung ein weiteres Mol α -Mercaptoketon; die Addukte stabilisieren sich sofort unter intramolekularer Kondensation zu Thiazolo[2,3-*c*]-1,4-thiazin-Derivaten^{2, 3}. Wie mit α -Mercaptoketonen reagieren die 5,6-Dihydro-1,4-thiazine auch mit α -Mercaptocarbonsäuren oder deren Estern in exothermer Umsetzung, wobei das neue bicyclische Ringsystem der Thiazolidon-(3)[2,3-*c*]-1,4-thiazine entsteht.

Unter Verwendung von 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazin, dem Umsetzungsprodukt von 2-Mercaptopentanon-(3) und Äthylenimin, erhält man mit Mercaptoessigsäure 5,6,8,8a-Tetrahydro-8-methyl-8a-äthyl-thiazolidon-(3)[2,3-*c*]-1,4-thiazin (I).

¹ Teil der Dissertation H. Diem, T. H. Aachen, 1962.

² Vgl. die 43. Mitt., Mh. Chem. **95**, 1335 (1964).

³ F. Asinger, F. J. Schmitz und S. Reichel, Ann. Chem. **652**, 50 (1962).



Die Mercaptoessigsäure kann als solche in 80proz. wäßriger Lösung oder als Methyl ester angewandt werden. Mit 100proz. Mercaptoessigsäure werden Ausbeuten von fast 85% erhalten. Die 80proz. wäßrige Lösung von Mercaptoessigsäure ergibt das Thiazolidon-thiazin zu etwa 73%, mit dem Ester beträgt die Ausbeute nur noch 56%.

Analog zur Mercaptoessigsäure konnten wir mit Erfolg α -Mercapto-propionsäure, α -Mercaptobuttersäure und α -Mercaptoisobuttersäure einsetzen.

In 5-Stellung substituierte 5,6-Dihydro-1,4-thiazine, wie sie durch Einwirkung von Propylenimin auf α -Mercaptoketone entstehen, addieren keine α -Mercaptoketone und sind also nicht zur Bildung von Thiazolo-thiazinen befähigt². Übereinstimmend damit verlaufen auch Additionsversuche mit α -Mercaptocarbonsäuren erfolglos.

Schließlich findet auch dann keine Reaktion mehr mit α -Mercapto-carbonsäuren statt, wenn trotz unsubstituierter 5-Stellung sperrige Substituenten in 2- und 3-Stellung vorhanden sind. So reagiert z. B. 2-Isopropyl-3-isobutyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazin, das Umsetzungsprodukt von 2,6-Dimethyl-3-mercapto-heptanon-(4) und Äthylenimin², nicht mit α -Mercaptocarbonsäuren. Auch in dieser Hinsicht gleicht das Verhalten dem gegenüber α -Mercaptoketonen (vgl. ²).

In Tab. 1 sind die bisher von uns hergestellten Vertreter dieser neuen Verbindungsklasse enthalten.

Die Thiazolidon-thiazine sind farblose, kristalline Verbindungen oder hochviskose, unter vermindertem Druck destillierbare Öle. Sie lassen sich durch Erhitzen mit P_2S_5 in Dioxanlösung zu Thiazolidinthion-thiazinen umsetzen. Diese haben ein aktives Wasserstoffatom und können, wie an einem Beispiel gezeigt werden konnte, durch Methyljodid in Gegenwart von festem Ätzkali in Methylthioäther übergeführt werden.

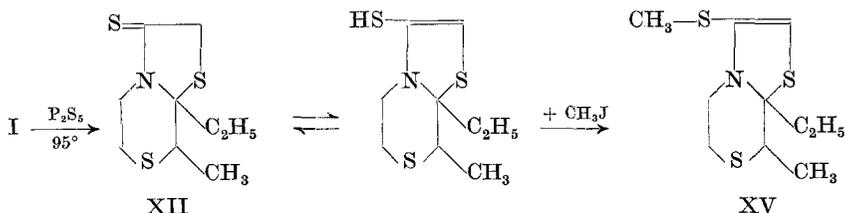


Tabelle 1. 5, 6, 8, 8a-Tetrahydro-thiazolidon-(3)[2,3-c]-1,4-thiazine aus 5, 6-Dihydro-1,4-thiazinen und α -Mercapto-carbonsäuren

| -5,6-dihydro-1,4-thiazin | Lit. | Mercapto-komponente | 5,6,8,8a-Tetrahydro- thiazolidon-(3)[2,3-c]-1,4-thiazin | Ansb., % d. Th. | Sdp., °C/Torr | n_D^{20} | Schmp., °C |
|--------------------------|------|------------------------------------|--|--------------------|---------------|------------|------------|
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | 3 | Mercaptoessigsäure | 8-methyl-8a-äthyl- | (I) 84 | 129—134°/0,18 | — | 68,8—69,5° |
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | | Mercaptoessigsäure* | 8-methyl-8a-äthyl- | (I) 73 | 129—134°/0,18 | — | 68,8—69,5° |
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | | Mercaptoessigsäure- methylester | 8-methyl-8a-äthyl- | (I) 57 | 129—134°/0,18 | — | 68,8—69,5° |
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | | α -Mercaptopropionsäure | 2,8-dimethyl-8a-äthyl- | (II) 71 | 121—122°/0,09 | 1,5604 | — |
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | | α -Mercapto-buttersäure | 8-methyl-2,8a-diäthyl- | (III) 76 | 115°/0,02 | 1,5529 | — |
| 2-Methyl-3-äthyl-4H- | | α -Mercaptoisobuttersäure | 2,2,8-trimethyl-8a-äthyl- | (IV) 57 | 109°/0,02 | — | 47° |
| 2,2,3-Trimethyl-2H- | 3 | Mercaptoessigsäure* | 8,8,8a-trimethyl- | (V) 74 | 132°/0,06 | — | 161—162° |
| 2-Isopropyl-3-methyl-4H- | 2 | Mercaptoessigsäure | 8-isopropyl-8a-methyl- | (VI) 52 | — | — | 77—77,5° |
| 2-Isopropyl-3-methyl-4H- | | α -Mercapto-buttersäure | 2-äthyl-8-isopropyl-8a- methyl- | (VII) 52 | 131°/0,15 | 1,5776 | — |
| 2-Äthyl-3-n-propyl-4H- | 2 | Mercaptoessigsäure | 8-äthyl-8a-n-propyl- | (VIII) 89 | — | — | 89—90° |
| 2-Äthyl-3-n-propyl-4H- | | Mercaptoessigsäure* | 8-äthyl-8a-n-propyl- | (VIII) 66 | — | — | 89—90° |
| 2-Äthyl-3-n-propyl-4H- | | α -Mercapto-buttersäure | 2,8-diäthyl-8a-n-propyl- | (IX) 66 | 125°/0,07 | 1,5406 | 74—75° |
| 2,3-Tetramethylen-4H- | 3 | Mercaptoessigsäure* | 8,8a-tetramethylen- | (X) 50 | — | — | 119—121° |
| 3-Phenyl-4H- | 2 | Mercaptoessigsäure | 8a-phenyl- | (XI) 42 | 132°/0,06 | — | 121—122° |

* als 80proz. wäßrige Lösung.

Daraus ergibt sich, daß ein Tautomerieverhältnis zwischen Thiono- und Thiolform besteht.

Wir danken Frau Dr. *E. Bendel* für die Ausführung der analytischen Arbeiten. Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung der Dihydro-1,4-thiazine mit α -Mercaptocarbonsäuren zu 5,6,8,8a-Tetrahydrothiazolidon(3)[2,3-c]-1,4-thiazinen

0,5 Mol Dihydro-1,4-thiazin werden in einem 250 cm³-Vierhalskolben, der mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Gaseinleitungsstutzen versehen ist, tropfenweise mit 0,5 Mol der α -Mercaptocarbonsäure versetzt. Während der Reaktion leitet man dauernd einen schwachen N₂-Strom über das Gemisch. Die Temp. steigt auf über 70° an und wird nach beendeter Zugabe 10 Min. lang auf 100° gesteigert. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsprodukt in 150 cm³ Diisopropyläther (Ip₂O) auf, dekantiert von geringen Mengen unlöslicher Nebenprodukte, wäscht 3mal mit je 25 cm³ Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach dem Abdestillieren des Äthers im Vak. kristallisiert der Rückstand in den meisten Fällen. Man kristallisiert aus Heptan um. Nichtkristallisierende Verbindungen reinigt man durch Destillation im Ölpumpenvakuum.

Bei der Umsetzung mit dem träger reagierenden Mercaptoessigsäuremethylester tropft man 0,3 Mol des Esters innerhalb 30 Min. unter Rühren und Einleiten von N₂ in 0,3 Mol des Dihydro-1,4-thiazins, wobei die Temp. etwa auf 40° steigt. Hierauf erhitzt man das Reaktionsgemisch innerhalb 1 Stde. auf 95° und anschließend mit absteigendem Kühler 4 Stdn. auf 110 bis 120°, wobei Methanol und etwas Ester abdestillieren. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend beschrieben.

Tab. 1 enthält Ausgangs- und Reaktionsprodukte, deren Konstanten und die Ausbeuten, Tab. 2 die Bruttoformeln, Molgewichte und Elementaranalysen in gleicher Reihenfolge.

5,6,8,8a-Tetrahydro-8-methyl-8a-äthyl-thiazolidinthion-(3)[2,3-c]-1,4-thiazin (XII)

15,4 g (0,075 Mol) I werden in 200 cm³ wasserfr. Dioxan gelöst und mit 20,3 g (0,09 Mol) P₂S₅ 30 Min. auf 95° erhitzt. Diese heiße Lösung wird filtriert, vom Dioxan durch Destillation befreit und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. 8 g (45,6% d. Th.) XII; Sdp._{0,05}: 139°; Schmp. 91—92° (Isopropylalkohol).

C₉H₁₅NS₃ (233,4). Ber. C 46,31, H 6,48, N 6,00, S 41,21.
 Gef. C 46,43, H 6,32, N 5,97, S 41,00.
 Gef. Mol.-Gew. 232 (Benzol)
 aktiver H (*Zerewitinoff*) bei 25°: 0,
 bei 95°: 1,25.

Tabelle 2. Analysenergebnisse zu den Verbindungen der Tab. 1

| Nr | Bruttoformel | Mol.-Gew. | | berechnet | | | | gefunden | | | |
|------|--|-----------|-----------|-----------|------|------|-------|----------|------|------|-------|
| | | berechnet | gefunden* | C | H | N | S | C | H | N | S |
| I | C ₉ H ₁₅ NOS ₂ | 217,4 | 220 | 49,72 | 6,96 | 6,45 | 29,51 | 49,90 | 6,84 | 6,35 | 29,70 |
| I | C ₉ H ₁₅ NOS ₂ | 217,4 | 218 | 49,72 | 6,96 | 6,45 | 29,51 | 49,54 | 6,97 | 6,43 | 29,66 |
| I | C ₉ H ₁₅ NOS ₂ | 217,4 | 222 | 49,72 | 6,96 | 6,45 | 29,51 | 49,53 | 6,72 | 6,25 | 29,73 |
| II | C ₁₀ H ₁₇ NOS ₂ | 231,4 | 231 | 51,90 | 7,41 | 6,06 | 27,71 | 52,09 | 7,54 | 5,81 | 22,88 |
| III | C ₁₁ H ₁₉ NOS ₂ | 245,4 | 236 | 53,82 | 7,82 | 5,71 | 26,13 | 53,64 | 7,79 | 5,93 | 26,03 |
| IV | C ₁₁ H ₁₉ NOS ₂ | 245,4 | 249 | 53,82 | 7,82 | 5,71 | 26,13 | 53,90 | 7,74 | 5,64 | 26,03 |
| V | C ₉ H ₁₅ NOS ₂ | 217,4 | 219 | 49,72 | 6,96 | 6,45 | 29,51 | 49,54 | 6,97 | 6,43 | 29,66 |
| VI | C ₁₀ H ₁₇ NOS ₂ | 231,4 | 234 | 51,90 | 7,41 | 6,06 | 27,71 | 51,80 | 7,22 | 6,01 | 27,70 |
| VII | C ₁₂ H ₂₁ NOS ₂ | 259,4 | 260 | 55,54 | 8,16 | 5,40 | 24,73 | 55,65 | 8,26 | 5,34 | 24,86 |
| VIII | C ₁₁ H ₁₉ NOS ₂ | 245,4 | 250 | 53,82 | 7,82 | 5,71 | 26,13 | 55,73 | 7,83 | 5,56 | 26,10 |
| VIII | C ₁₁ H ₁₉ NOS ₂ | 245,4 | 243 | 53,82 | 7,82 | 5,71 | 26,13 | 54,01 | 7,66 | 5,55 | 26,25 |
| IX | C ₁₃ H ₂₃ NOS ₂ | 273,5 | 275 | 57,09 | 8,48 | 5,13 | 23,45 | 56,94 | 8,67 | 5,31 | 23,47 |
| X | C ₁₀ H ₁₅ NOS ₂ | 229,4 | 229 | 52,36 | 6,59 | 6,11 | 27,96 | 52,15 | 6,60 | 6,26 | 28,21 |
| XI | C ₁₂ H ₁₃ NOS ₂ | 251,4 | 248 | 57,33 | 5,21 | 5,58 | 23,51 | 57,50 | 5,25 | 5,72 | 23,51 |

* in Benzol ermittelt

5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8-dimethyl-8a-äthyl-thiazolidinthion-(3)[2,3-c]-1,4-thiazin (XIII)

20 g (0,087 Mol) II werden, wie für XII beschrieben, in 230 cm³ Dioxan mit 33,5 g (0,15 Mol) P₂S₅ umgesetzt. 10,4 g (48,4% d. Th.) XIII; Sdp._{0,05}: 138—139°; Schmp. 70—71° (Isopropylalkohol).

C₁₀H₁₇NS₃ (247,5). Ber. C 48,56, H 6,94, N 5,66, S 38,84.
Gef. C 48,38, H 6,69, N 5,80, S 38,97.
Gef. Mol.-Gew. (in Benzol) 248,2.
Zerewitinoff 0 (25°), 1,0 (95°).

5,6,8,8a-Tetrahydro-8-methyl-2,8a-diäthyl-thiazolidinthion-(3)[2,3-c]-1,4-thiazin (XIV)

21,3 g (0,087 Mol) III und 33,5 g (0,15 Mol) P₂S₅ werden in 230 cm³ Dioxan nach der Vorschrift für XII umgesetzt und aufgearbeitet. 11 g (48,5% d. Th.) XIV, rötliches Öl vom Sdp._{0,045}: 136—137°; n_D²⁰: 1,6028.

C₁₁H₁₉NS₃ (261,5). Ber. C 50,57, H 7,28, N 5,36, S 36,79.
Gef. C 50,73, H 7,30, N 5,32, S 36,84.
Gef. Mol.-Gew. (in Benzol) 268,5.
Zerewitinoff: 0 (25°), 0,97 (95°).

5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8a-diäthyl-3-mercaptopmethyl-8-methyl-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazin (XV)

23,5 g (0,09 Mol) XIV werden in 20 cm³ Aceton gelöst, mit 12,9 g (0,09 Mol) Methyljodid und 5,6 g gepulvertem KOH unter Rühren 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man in 100 cm³ Ip₂O auf, wäscht 3mal mit 40 cm³ Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Bei der Destillation erhält man 12 g (48,3% d. Th.) XV, Sdp._{0,3}: 135°; n_D²⁰: 1,5700.

C₁₂H₂₁NS₃ (275,5). Ber. C 52,32, H 7,68, N 5,68, S 34,91.
Gef. C 52,28, H 7,50, N 5,11, S 34,91.