

Gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und Äthylenimin auf Ketone, 2. Mitt.¹

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 71. Mitt.²

Von

F. Asinger*, H. Offermanns, K. H. Lim³ und D. Neuray⁴

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

(Eingegangen am 16. Februar 1970)

Bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Äthylenimin auf 4-Heptanon, Cyclopentanon, Cyclohexanon und Cyclooctanon bilden sich in glatter Reaktion 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine (3—6). Als Nebenprodukte von 3, 4 und 5 fallen die dem jeweiligen Keton zugrunde liegenden 2,2-dialkylierten Thiazolidine (7—9) an. Bei Einsatz von Phenylisopropylketon in diese Reaktion wird dagegen das 2-Isopropyl-2-phenylthiazolidin (12) zum Hauptprodukt, während das entsprechende 5,6-Dihydro-2*H*-1,4-thiazin (11) nur in untergeordnetem Maße entsteht.

Die Reaktionsmechanismen sowohl der 5,6-Dihydro-1,4-thiazin- als auch der Thiazolidin-Bildung werden diskutiert.

Die Umsetzung der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine (1, 3—5, 11) mit überschüss. Ameisensäure führt zu *N*-Formylthiomorpholin (13—17), die sich mit verd. HCl glatt zu den entsprechenden Thiomorpholin (18—22) verseifen lassen.

Concomitant Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia upon Ketones, LXXI. Concomitant Action of Elementary Sulfur and Ethylenimine upon Ketones, II

The interaction of sulfur and ethylenimine with 4-heptanone, cyclopentanone, cyclohexanone, and cyclooctanone leads to 5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazines (3—6) in good yields. As by-products of 3, 4 and 5 2,2-dialkylated thiazolidines (7—9, resp.) are isolated. When this reaction is carried out with

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka mit herzlichen Grüßen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ 1. Mitt.: F. Asinger, H. Offermanns, W. Pürschel, K. H. Lim und D. Neuray, Mh. Chem. **99**, 2090 (1968).

² 70. Mitt.: F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray und F. Abo Dagga, Mh. Chem. **101**, 500 (1970).

³ Teil der Dissertation K. H. Lim, Techn. Hochschule Aachen, 1969.

⁴ Teil der Dissertation D. Neuray, Techn. Hochschule Aachen, 1969.

phenyl isopropyl ketone, however, the main product is 2-isopropyl-2-phenylthiazolidine (12), the corresponding 5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazine (11) is but formed in a small quantity.

The mechanisms of the formation of 5,6-dihydro-1,4-thiazines, as well as the formation of the thiazolidines are discussed.

Reaction of 5,6-dihydro-1,4-thiazines (1, 3—5, 11) with excess formic acid leads to *N*-formylthiomorpholines (13—17) which can be easily saponified with dil. HCl to the corresponding thiomorpholines (18—22).

In früheren Mitt.^{5, 6} berichteten wir, daß durch Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit Äthylenimin oder Propylenimin *C*-substituierte 5,6-Dihydro-1,4-thiazine entstehen. Vertreter dieser Verbindungsklasse lassen sich auch durch Umsetzung von α -Halogenketonen mit 1-Amino-2-mercapto-Verbindungen^{7, 8}, speziell mit Cysteaminnatrium^{5, 6} herstellen. Diese Variante diente uns gleichzeitig als Strukturbeweis für die aus α -Mercaptoketonen und Äthylenimin dargestellten Produkte.

In jüngster Zeit fanden wir am Beispiel der Umsetzung von Diäthylketon mit elementarem Schwefel und Äthylenimin einen weiteren Syntheseweg für 5,6-Dihydro-1,4-thiazine¹. Der Vorteil dieser einfachen Direktsynthese liegt insbesondere darin, daß die gesonderte Darstellung des übelriechenden α -Mercaptoketons bzw. des α -Halogenketons umgangen wird.

Wie wir zeigen konnten¹, läßt sich das 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazin (1) in etwa 75proz. Ausbeute gewinnen, wenn man Diäthylketon (1 Mol) und Äthylenimin (1,33 Mol) vorlegt und den Schwefel (1 g-Atom) über einen Zeitraum von 18 Stdn. portionsweise einträgt, wobei die Reaktionstemperatur 20° nicht übersteigen darf. Die sehr langsame Schwefelzugabe und die niedrige Reaktionstemperatur tragen wesentlich zu der hohen Ausbeute an 1 bei. Setzt man den Schwefel schneller zu, bildet sich nach unseren Ergebnissen neben 1 ein zweites Reaktionsprodukt, das wir eindeutig als 2,2-Diäthylthiazolidin (2) identifizieren konnten¹.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es uns, die Direktsynthese für 5,6-Dihydro-1,4-thiazine auf weitere Ketone auszudehnen.

Setzt man z. B. Heptan-4-on oder cycloaliphatische Ketone, wie Cyclopentanon, Cyclohexanon und Cyclooctanon, mit Schwefel und Äthylenimin um, bilden sich unter Wasseraustritt in glatter Reaktion die entsprechenden 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine (3—6) (s. Tab. 1). Bei

⁵ F. Asinger, F. J. Schmitz und S. Reichel, Ann. Chem. **652**, 50 (1962).

⁶ F. Asinger, H. Diem und W. Schäfer, Mh. Chem. **95**, 1335 (1964).

⁷ I. T. Strukov, Zhur. Obshechi Khim. **28**, 69 (1958); Chem. Abstr. **52**, 12 848 (1958).

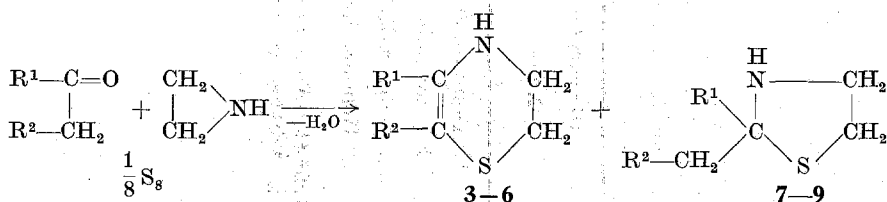
⁸ S. Rossi, T. Bacchetti und S. Maiorano, Gazz. chim. ital. **92**, 1367 (1962); Chem. Abstr. **59**, 5153 (1963).

Tabelle 1. 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine und Thiazolidine durch Umsetzung von Ketonen mit Äthylenimin und Schwefel

Keton	Reakt.- temp., [°C]	Verfahren*	-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin			-thiazolidin		
			Nr.	Name	Ausb. [%]	Nr.	Name	Ausb. [%]
Heptan-4-on	10—20	a	3	2-Äthyl-3-n-propyl	60	7	2,2-Di-n-propyl	10
Cyclopentanon	10—20	a	4	2,3-Trimethylen	62	8	2,2-Tetramethylen	14
Cyclohexanon	10—30	b	5	2,3-Tetramethylen	57	9	2,2-Pentamethylen	23
Cyclooctanon	40—50	b	6	2,3-Hexamethylen	94	10	2,2-Heptamethylen	—

* Verfahren a) Äthylenimin und Keton (Mol-Verh. 1,5 : 1) werden vorgelegt und der Schwefel (1 g-Atom pro Mol Keton) portionsweise eingetragen. b) Schwefel und Keton (Mol-Verh. 1 : 1) werden vorgelegt und das Äthylenimin (2—3 Mol pro Mol Keton) langsam zutropft.

allen Umsetzungen (außer bei Einsatz von Cyclooctanon als Oxo-komponente) wurde — wie auch bei der Reaktion von Diäthylketon mit Äthylenimin und Schwefel¹ — die Bildung von 2,2-dialkylierten Thiazolidinen (7—9) als unerwünschte Begleitprodukte beobachtet (s. Tab. 1).



Während man Heptan-4-on und Cyclopentanon vorteilhaft analog zum Diäthylketon mit Äthylenimin und Schwefel zur Reaktion bringt, erzielt man beim Einsatz von Cyclohexanon und Cyclooctanon die besten Ausbeuten, wenn man überschüssiges Äthylenimin unter Kühlung zu dem äquimolaren Gemisch aus Keton und elementarem Schwefel zutropft.

Die quantitative Zusammensetzung der Reaktionsgemische der Direktsynthese wird gaschromatographisch ermittelt⁹.

Durch fraktionierte Destillation lassen sich sowohl die 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine als auch die entsprechenden Thiazolidine in hoher Reinheit gewinnen.

Die Identifizierung der aus der Direktsynthese stammenden 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine 3—6 erfolgte elementaranalytisch und IR-spektroskopisch. Die Verbindungen 4—6 liegen nach den IR-Spektren eindeutig in der Enamin-Form vor, während bei Verbindung 3 die tautomere Azomethin-Form beteiligt ist. Die Verbindungen 3 bzw. 5 sind außerdem identisch (IR-Spektrum) mit den von uns bereits früher aus 3-Mercaptopentan-4-on und Äthylenimin⁶ bzw. aus α -Chlorcyclohexanon und Cysteaminnatrium⁵ dargestellten Produkten eindeutiger Struktur.

Die 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine sind wasserklare Öle, die an der Luft unter Gelb- bzw. Rotfärbung oxydativ angegriffen werden (vgl.⁶).

Die bei der Thiazin-Direktsynthese als Nebenprodukte anfallenden Thiazolidine wurden durch Vergleich mit authentischen Produkten (IR-Spektren, Mischschmp. der Phenylcarbamoylderivate), die entweder nach Granger und Mitarb.¹⁰ durch Umsetzung von Heptan-4-on

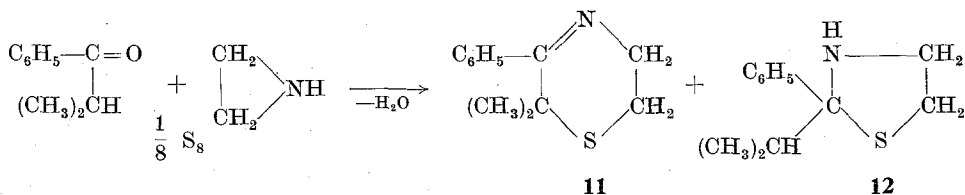
⁹ Über die gaschromatographische Analyse von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen, Thiomorpholinien und Thiazolidinen berichten wir in Kürze an anderer Stelle. W. Meltzow, D. Neuray und K. H. Lim, Chromatographia (in Vorbereitung).

¹⁰ R. Granger, H. Orzalesi und Y. Robbe, Trav. Soc. Pharm. Montpellier 27 (1), 23 (1967); Chem. Abstr. 68, 29 643 (1968).

mit Cysteamin (\rightarrow 7) oder nach *Bestian*¹¹ aus Cyclopentanon bzw. Cyclohexanon, Äthylenimin und Schwefelwasserstoff (8 bzw. 9) hergestellt wurden, identifiziert.

Bei der Herstellung der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine durch Direkt-synthese wird als zweites Nebenprodukt neben den Thiazolidinen in geringen Mengen eine farblose Verbindung isoliert, die als das von *Gabriel* und *Colman*¹² beschriebene Cysteamin erkannt wurde.

Bei Einsatz von Phenylisopropylketon in die Thiazin-Direktsynthese tritt die Thiazolidin-Bildung überraschend stark in den Vordergrund, während das als Hauptprodukt erwartete 5,6-Dihydro-1,4-thiazin nur in untergeordnetem Maße entsteht. Neben etwa 3% 2,2-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin (11) werden 55% 2-Isopropyl-2-phenylthiazolidin (12) gebildet.



Die Identität der auf diesem Wege dargestellten Verbindungen 11 und 12 konnten wir durch IR-Spektren-Vergleich mit authentischen Produkten eindeutiger Struktur und gaschromatographische Anreicherung sicherstellen. Die Vergleichssynthese für 11 erfolgte durch Umsetzung von α -Mercaptoisobutyrophenon mit Äthylenimin, die für 12 durch Kondensation von Phenylisopropylketon mit Cysteamin.

Aceton, Diisopropylketon und Acetophenon reagieren mit Äthylenimin und Schwefel unübersichtlich. Die erwarteten 5,6-Dihydro-1,4-thiazine bzw. die entsprechenden Thiazolidine konnten bisher nicht isoliert werden.

Die Direktsynthese der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit mit der bereits früher von uns aufgefundenen Synthese für 3-Thiazoline durch gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone^{13, 14}. Beide Reaktionen werden drucklos und bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Synthesen unterscheiden sich hinsichtlich der Ausgangsstoffe lediglich in der verwendeten Base.

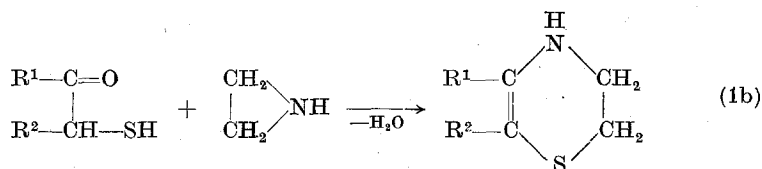
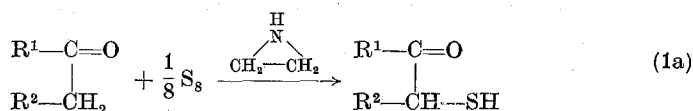
¹¹ H. Bestian, Ann. Chem. 566, 210 (1950).

¹² S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1643 (1912).

¹³ F. Asinger und Mitarbeiter, Forschungsbericht Nr. 1594 des Landes Nordrhein-Westfalen, Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen, 1966.

¹⁴ F. Asinger und H. Offermanns, Angew. Chem. 79, 953 (1967); Angew. Chem., Internat. Edit. 6, 907 (1967).

In Analogie zur 3-Thiazolin-Bildung¹⁴ kann auch der Mechanismus der Thiazin-Direktsynthese über die Stufe eines α -Mercaptoketons verlaufen, das sich im ersten Schritt der Reaktion (1a) durch α -Thiolierung des Ketons bildet. Es handelt sich hierbei um eine basenkatalysierte Ionenreaktion, die durch ein Carbanion eingeleitet wird (vgl.¹⁵, S. 154f.). Das α -Mercaptoketon kondensiert sich dann in der zweiten Reaktionsstufe (1b) mit dem Äthylenimin in bekannter Weise⁵ unter Wasserabtritt zum 5,6-Dihydro-1,4-thiazin.



Dem Äthylenimin kommt in diesem Falle doppelte Bedeutung zu, einerseits wirkt es als Base katalytisch für die Carbanion-Bildung, durch die die Sulphydrierung eingeleitet wird, und andererseits dient es als Abfangkomponente für das intermediär gebildete α -Mercaptoketon.

Es kann aber auch ein anderer Mechanismus für die Thiazin-Bildung durch Direktsynthese diskutiert werden, bei dem der erste Schritt der Reaktion nicht in der Thiolierung des Ketons, sondern in einer Addition von Äthylenimin an das Keton besteht. Solche Additionsprodukte — 1-(1-Hydroxyalkyl)aziridine — sind beschrieben¹⁶⁻¹⁸. Für die geminale Aminohydroxy-Verbindung bestehen wiederum zwei Reaktionsmöglichkeiten: a) sie wird zuerst thioliert und stabilisiert sich dann unter Wasserabtritt zum 5,6-Dihydro-1,4-thiazin (2a); b) sie wird primär zu einem Enamin dehydratisiert, das nach der Thiolierung in einer nucleophilen Addition der Mercaptogruppe an den Aziridinring in das 5,6-Dihydro-1,4-thiazin übergeht (2b).

Auch die Bildungsweise der als Nebenprodukte bei der Direktsynthese anfallenden Thiazolidine ist nicht eindeutig geklärt. Mit Sicherheit läßt

¹⁵ W. A. Pryor, *Mechanisms of Sulfur Reactions*, McGraw-Hill, New York, 1962.

¹⁶ A. Dornow und W. Schacht, *Chem. Ber.* **82**, 464 (1949).

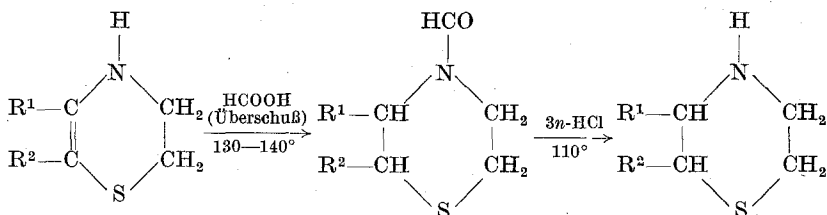
¹⁷ M. Lidaks und S. Hillers, *Latvijas PSR. Zinatnu Akad. Vestis* **1961** (5), 99; *Chem. Abstr.* **56**, 4706 (1962).

¹⁸ Y. Oshiro, K. Yamamoto und S. S. Komori, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **24** (10), 945 (1966); *Chem. Abstr.* **66**, 37 706 (1967).

sich lediglich sagen, daß das Auftreten von Schwefelwasserstoff im Reaktionsgemisch, der im Zuge der Umsetzung aus Amin und Schwefel entwickelt wird, für die Bildung des Thiazolidins von entscheidender Bedeutung ist. Für die Thiazolidine gibt es drei Entstehungsmöglichkeiten:

- a) aus nicht umgesetztem Keton, Äthylenimin und Schwefelwasserstoff (analog¹¹),
- b) aus Keton und Cysteamin (analog¹⁰),
- c) als Folgeprodukte der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine durch hydrierende Ringverengung¹⁹ (vgl.¹).

Die 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine bzw. die analogen 2*H*-Verbindungen lassen sich als Enamine^{20–22} bzw. Azomethine^{23, 24} mit Ameisensäure in der Wärme glatt zu den entsprechenden C-alkylierten Thiomorpholinen hydrieren^{5, 6}. Da die Umsetzung äquimolarer Mengen 5,6-Dihydro-1,4-thiazin und Ameisensäure jedoch immer ein Gemisch des Thiomorpholins und der entsprechenden N-Formyl-Verbindung liefert^{5, 6}, führt man die Hydrierung zweckmäßig mit überschüssiger Ameisensäure durch, so daß eine quantitative Überführung der primär gebildeten Thiomorpholine in die entsprechenden N-Formylthiomorpholine gewährleistet ist. Letztere können mit verdünnter Salzsäure glatt zu den zugrunde liegenden Thiomorpholinen verseift werden.



Die nach diesem verbesserten Verfahren von uns dargestellten N-Formylthiomorpholine (13–17) und Thiomorpholine (18–22) sind in Tab. 2 zusammengestellt. Lediglich die Hydrierung des 2,3-Tri-

¹⁹ Über die Ringumlagerung von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen mit Schwefelwasserstoff in Thiazolidine und umgekehrt berichten wir in Kürze. *F. Asinger, H. Offermanns und D. Neuray*, *Ann. Chem.*, im Druck.

²⁰ *P. L. de Benneville und J. H. Macartney*, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3073 (1950).

²¹ *N. J. Leonard und F. P. Hauck, jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 5279 (1957).

²² *N. J. Leonard und R. R. Sauers*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 6210 (1957).

²³ *Z. Eckstein und A. Lukasiewicz*, a) *Bull. acad. polon. sci., Ser. sci. Chim., geol. et geograph.* **7**, 789, 797 (1959); *Chem. Abstr.* **54**, 24 679 (1960); b) *Przemysl Chem.* **39**, 367 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 3501 (1961).

²⁴ *A. Lukasiewicz und Z. Eckstein*, *Roczniki Chem.* **39**, 695 (1965); *Chem. Abstr.* **64**, 3521 (1966).

methylen-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazins verläuft unübersichtlich. Es tritt teilweise Zersetzung ein.

Tabelle 2. N-Formylthiomorpholine durch Umsetzung von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen mit Ameisensäure (Überschuß) und Thiomorpholine durch Verseifung der N-Formyl-Verbindungen mit 3*n*-HCl

eingesetztes Dihydro-1,4-thiazin		-N-formyl thiomorpholin Nr. Ausb. [%]		-thiomorpholin Nr. Ausb.* [%]	
1	2-Methyl-3-äthyl	13	84	18	79
3	2-Äthyl-3- <i>n</i> -propyl	14	63	19	81
4	2,3-Trimethylen	15	—**	20	20***
5	2,3-Tetramethylen	16	73	21	81
11	2,2-Dimethyl-3-phenyl	17	92	22	94

* Bez. auf eingesetztes N-Formylthiomorpholin.

** **15** konnte nicht in reiner Form isoliert werden.

*** Bez. auf eingesetztes **4**.

Frau Oberingenieurin Dr. *E. Bendel* danken wir für die Ausführung der analytischen Arbeiten.

Herrn Dipl.-Phys. *W. Meltzow* gilt unser Dank für die wertvolle Hilfe bei der Lösung der gaschromatographischen Probleme.

Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen schulden wir Dank für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die gaschromatographischen Analysen wurden an einem Gerät der Firma HCL, Typ 1680 (FID) mit gepackten 1/8-Zoll-Säulen (2 m bis 6 m Länge) bei Verwendung von Ucon LB 1715, Amin 220 und Quadrol als stationäre Phasen und 120—180° Säulentemp. durchgeführt.

Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Gitterspektrographen III G (Leitz), Spaltprogramm 3, aufgenommen.

5,6-Dihydro-1,4-thiazine und Thiazolidine durch Umsetzung von Schwefel, Äthylenimin und Ketonen

Verfahren a (Allgemeine Vorschrift)

In einem Fünfhalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer sowie Ein- und Ableitungsrohr werden Keton und frisch destill. Äthylenimin (Mol-Verh. 1 : 1,5—2) unter Kühlung vorgelegt. Unter fortwährendem Einleiten von N₂ trägt man über einen Zeitraum von mehreren Stunden elementaren Schwefel (1 g-Atom pro Mol Keton) portionsweise ein, wobei das

Reaktionsgemisch eine rote Farbe annimmt; die Reaktionstemp. soll 20° nicht übersteigen (Eiswasserkühlung!).

Nach Zugabe des gesamten Schwefels läßt man je nach eingesetztem Keton noch 15—30 Stdn. bei Raumtemp. oder etwa 50° ausreagieren. Anschließend entfernt man das überschüssige Äthylenimin im Vak. und nimmt den roten öligen Rückstand in CHCl_3 (200 cm^3 pro Mol Keton) auf. Die CHCl_3 -Phase wird 3mal mit H_2O (je 100 cm^3 pro Mol Keton) gewaschen, unter vermindertem Druck weitgehend eingeengt und im Ölpumpenvak. destilliert. Alle Arbeitsvorgänge sind unter N_2 -Atmosphäre vorzunehmen.

Das Destillat wird gaschromatographisch auf seinen Gehalt an 5,6-Dihydro-1,4-thiazin und Thiazolidin analysiert.

2-Äthyl-3-n-propyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (3) und 2,2-Di-n-propylthiazolidin (7)

In ein Gemisch von 114,2 g (1 Mol) Heptan-4-on und 64,6 g (1,5 Mol) Äthylenimin werden innerhalb von 8 Stdn. 32 g (1 g-Atom) Schwefel portionsweise eingetragen. Man rührt weitere 18 Stdn. bei Raumtemp. und arbeitet auf. Es resultieren 120,2 g eines farblosen Destillates, Sdp._{0,7} 87—89°, das zu 86% aus **3** (60% d. Th.) und zu 14% aus **7** (10% d. Th.) besteht [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkten **3** (hergest. nach ⁶) und **7** (hergest. nach ¹⁰)].

Durch Rektifikation über eine verspiegelte 40 cm-Vigreux-Vakuummantel-Kolonnen gewinnt man **3** in etwa 98proz. Reinheit, Sdp._{0,4} 62,5°, $n_D^{20} = 1,5193$; nach ⁶ Sdp._{0,05} 51°, $n_D^{20} = 1,5088$.

IR (kapillar): 3340 cm^{-1} NH; 1650 cm^{-1} C=C mit Schulter bei 1670 cm^{-1} C=N.

2,3-Trimethylen-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (4) und 2,2-Tetramethylen-thiazolidin (8)

Unter Köhlen werden 186,2 g (2 Mol) Cyclopentanon und 129,2 g (3 Mol) Äthylenimin vorgelegt und innerhalb von 16 Stdn. portionsweise mit 64,1 g (2 g-Atom) Schwefel zur Reaktion gebracht; man läßt 30 Stdn. nachreagieren. Durch Destillation werden 215 g eines hellgelben Öles vom Sdp._{2-2,5} 94—95° gewonnen, das sich zu 81% aus **4** (62% d. Th.) und zu 19% aus **8** (14% d. Th.) [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkt (hergestellt nach ¹¹)] zusammensetzt.

Durch Rektifikation über eine verspiegelte 40-cm-Vigreux-Vakuummantel-Kolonnen wird **4** in über 98proz. Reinheit isoliert, Sdp._{0,4} 71,5°, $n_D^{20} = 1,5853$.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NS}$. Ber. C 59,53, H 7,85, N 9,92, S 22,70.
Gef. C 59,49, H 7,93, N 9,78, S 22,68.

IR (kapillar): 3360 cm^{-1} NH; 1650 cm^{-1} C=C.

Phenylcarbamoylderivat von 4: schwachgelbe Nadeln, Schmp. 161—162° (aus Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (260,4). Ber. C 64,59, H 6,19, N 10,76, S 12,32.
Gef. C 64,57, H 6,28, N 10,70, S 12,30.
Mol-Gew. 255 (Aceton).

2,2-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin (11) und 2-Isopropyl-2-phenylthiazolidin (12)

Ein Gemisch von 148,2 g (1 Mol) Phenylisopropylketon und 86,1 g (2 Mol) Äthylenimin wird über einen Zeitraum von etwa 4 Stdn. mit 32 g (1 g-Atom) Schwefel umgesetzt. Anschließend erwärmt man 15 Stdn. auf etwa 50°.

Bei der Destillation werden nach einem Vorlauf von 55 g (0,37 Mol) nicht umgesetztem Phenylisopropylketon 76 g eines farblosen Öles, Sdp._{1,5} 99—106°, erhalten, das zu 5% aus **11** (3% bez. auf Umsetzung) und zu 95% aus **12** (55% bez. auf Umsetzung) besteht [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Verbindungen **11** (s. S. 1292) und **12** (s. S. 1292)].

Nach längerem Stehenlassen kristallisiert **12** aus; Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material 42—43°.

Verfahren b (Allgemeine Vorschrift)

Keton und elementarer Schwefel (Mol-Verh. 1 : 1) werden vorgelegt und Äthylenimin (2—3 Mol pro Mol Keton) unter kräftigem Rühren langsam zugetropft, wobei die Reaktionstemp. entweder durch Eis- oder durch Wasserkühlung in den gewünschten Grenzen gehalten wird.

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgt entsprechend Verfahren a.

2,3-Tetramethylen-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (5) und 2,2-Pentamethylen-thiazolidin (9)

137 g (1,5 Mol) Cyclohexanon und 48,1 g (1,5 g-Atom) Schwefel werden mit 129,2 g (3 Mol) Äthylenimin umgesetzt, wobei die Reaktionstemp. mit Hilfe eines Eis-Wasserbades zwischen 10 und 30° gehalten wird. Zu Anfang der Reaktion scheiden sich im unteren Teil des Kühlers weiße Nadeln ab, und das Gemisch wird unter Gelbfärbung zähflüssig. Im weiteren Reaktionsverlauf wird die Mischung zunehmend dünnflüssiger, und die Nadeln verschwinden. Nach Zugabe des Äthylenimins wird noch 18 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, und es resultiert eine klare, gelbe Lösung.

Nach der Aufarbeitung werden 186,7 g eines hellgelben Öles vom Siedebereich 87—105°/0,6 Torr gewonnen, das sich zu 71% aus **5** (57% d. Th.) und zu 29% aus **9** (23% d. Th.) [gaschromatographische Anreicherung mit nach ¹¹ hergestelltem authent. Produkt] zusammensetzt.

Durch Rektifikation über eine verspiegelte 80-cm-Vigreux-Vakuummantel-Kolonnen erhält man sowohl **5** als auch **9** in über 99proz. Reinheit.

5: Sdp._{0,2} 73°, $n_D^{20} = 1,5870$; nach ⁵ Sdp._{0,3} 89°, $n_D^{20} = 1,5840$.

IR (kapillar): 3360 cm⁻¹ NH; 1660 cm⁻¹ C=C.

9: Sdp._{3,5} 95°, $n_D^{20} = 1,5432$; nach längerem Stehenlassen kristallisiert **9** aus, Schmp. 30°; nach ²⁵ Sdp.₂₂ 126—127°, $n_D^{20} = 1,5413$, Schmp. 30°.

Phenylcarbamoylderivat von **9**: Schmp. und Mischschmp. mit einer Probe authent. Materials: 153—154°.

Hydrochlorid von **9**: Schmp. und Mischschmp. mit authent. Produkt: 168—169°.

²⁵ Dtsch. Pat. (DDR) 51 641 vom 25. Nov. 1966, Erf. J. Jentzsch und R. Mayer; Chem. Abstr. **66**, 95 031 (1967); **67**, 43 810 (1967).

2,3-Hexamethylen-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (6)

41,6 g (0,33 Mol) Cyclooctanon und 10,6 g (0,33 g-Atom) Schwefel werden mit 43,1 g (1 Mol) Äthylenimin bei 40—50° zur Reaktion gebracht.

Durch Destillation über eine verspiegelte 20-cm-Vigreux-Vakuummantel-Kolonnen werden 57 g (94% d. Th.) **6** als hellgelbes Öl, Sdp._{0,04} 81—82°, gewonnen.

C₁₀H₁₇NS (183,3). Ber. C 65,52, H 9,35, N 7,64, S 17,49.

Gef. C 65,11, H 9,49, N 7,48, S 17,48.

Mol.-Gew. 196 (Dioxan).

IR (kapillar): 3380 cm⁻¹ NH; 1640 cm⁻¹ C=C.

2,2-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin (11) aus der Umsetzung von α-Mercaptoisobutyrophenon und Äthylenimin

Nach der unter ⁶ beschriebenen Vorschrift zur Darstellung von 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin aus 2-Mercaptopentan-3-on und Äthylenimin werden 108,3 g (0,6 Mol) α-Mercaptoisobutyrophenon²⁶ und 77,5 g (1,8 Mol) Äthylenimin umgesetzt.

In Abänderung der bei ⁶ angegebenen Arbeitsweise wird das Reaktionsprodukt in 250 cm³ CHCl₃ aufgenommen und 3mal mit je 100 cm³ Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird im Ölpumpenvak. destilliert.

Es resultieren 107 g (87% d. Th.) **11**, Sdp._{0,1} 93—94°, $n_D^{20} = 1,5802$.

C₁₂H₁₅NS (205,3). Ber. C 70,20, H 7,36, N 6,82, S 15,62.

Gef. C 70,33, H 7,41, N 6,83, S 15,52.

Mol.-Gew. 205 (Benzol).

IR (kapillar): 1640 cm⁻¹ C=N.

2-Isopropyl-2-phenylthiazolidin (12) aus der Umsetzung von Phenylisopropylketon mit Cysteamin

178 g (1,2 Mol) Phenylisopropylketon und 77 g (1 Mol) Cysteamin¹¹ werden in 400 cm³ Benzol unter Zusatz von 1 g p-Toluolsulfonsäure unter Auskreisung des Reaktionswassers umgesetzt.

Man erhält 147,7 g (71% d. Th.) **12**, Sdp._{0,2} 92—94°. Das Destillat erstarrt in der Vorlage zu farblosen Kristallen, Schmp. 42—43°.

C₁₂H₁₇NS (207,3). Ber. C 69,52, H 8,26, N 6,76, S 15,46.

Gef. C 69,26, H 8,39, N 6,98, S 15,76.

Mol.-Gew. 210 (Benzol).

Phenylcarbamoylderivat von **12**: glänzende Nadeln, Schmp. 155—156° (aus Äthanol).

C₁₉H₂₂N₂OS. Ber. C 69,90, H 6,79, N 8,58, S 9,82.

Gef. C 70,01, H 6,83, N 8,59, S 9,90.

N-Formylthiomorpholine (Allgemeine Vorschrift)

Die unter ⁵ beschriebene Arbeitsweise zur Hydrierung von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen mit Ameisensäure wird dergestalt abgewandelt, daß pro Mol 5,6-Dihydro-1,4-thiazin mit 2,5 Mol 99proz. Ameisensäure versetzt wird.

²⁶ H. Triem, Dissertation Techn. Hochschule Aachen, 1965.

Nach Zugabe der Ameisensäure wird noch 20 Stdn. bei etwa 100° gerührt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird im Vak. von überschüssiger Ameisensäure befreit und ohne weitere Aufarbeitung im Ölpumpenvak. destilliert.

2-Methyl-3-äthyl-N-formylthiomorpholin (13)

Aus 216 g (1,44 Mol) 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazin (1) resultieren 218 g (84% d. Th.) **13**, Sdp._{0,02} 73—73,5°, $n_D^{20} = 1,5240$; nach ⁵ Sdp._{0,3} 107°, $n_D^{20} = 1,5231$.

2-Äthyl-3-n-propyl-N-formylthiomorpholin (14)

Aus 39,4 g **3** erhält man 29 g (63% d. Th.) **14**, Sdp._{0,2} 100°, $n_D^{20} = 1,5155$; nach ⁶ Sdp._{0,04} 95,2°, $n_D^{20} = 1,5148$.

2,3-Trimethylen-N-formylthiomorpholin (15)

Bei der Umsetzung von 14,1 g (0,1 Mol) **4** mit Ameisensäure färbt sich das zunächst farbl. Reaktionsgemisch schon nach Zugabe des ersten Tropfens Ameisensäure unter gleichzeitiger CO₂-Entwicklung schwarz. Die destillative Aufarbeitung ergibt 9,2 g (54% d. Th., bez. auf **15**) eines farbl. Destillates, Sdp._{0,8} 125—130°; Redestillation Sdp._{0,2} 96—100°. **15** ließ sich nicht analysenrein erhalten.

2,3-Tetramethylen-N-formylthiomorpholin (16)

Aus 57,5 g (0,37 Mol) **5** erhält man 50 g (73% d. Th.) **16**, farbl. Kristalle, Schmp. 85° [aus Petroläther (60—80°)].

C₉H₁₅NOS (185,3). Ber. C 58,34, H 8,15, N 7,56, S 17,31.
Gef. C 58,37, H 8,10, N 7,43, S 17,27.
Mol-Gew. 184 (Benzol).

2,2-Dimethyl-3-phenyl-N-formylthiomorpholin (17)

Aus 30,8 g (0,15 Mol) **11** resultieren 32,3 g (92% d. Th.) **17** als farbl. Öl, Sdp._{0,3} 164—166°.

C₁₃H₁₇NOS. Ber. C 66,35, H 7,28, N 5,95, S 13,62.
Gef. C 66,18, H 7,13, N 5,95, S 13,45.

Thiomorpholine (Allgemeine Vorschrift)

Die unter ⁵ angegebene Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse des 2-Methyl-3-äthyl-N-formylthiomorpholins wird dergestalt abgeändert, daß man pro Mol N-Formylthiomorpholin 2,5 Mol 3*n*-HCl (etwa 835 cm³) zugibt und das Reaktionsgemisch 20 Stdn. bei etwa 100° verseift. Die erkaltete Lösung wird mit 4*n*-NaOH stark alkalisch gemacht und 3mal mit je 150 cm³ CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten CHCl₃-Phasen wäscht man noch 2mal mit je 100 cm³ Wasser. Nach Abdampfen des CHCl₃ wird im Vak. destilliert.

2-Methyl-3-äthylthiomorpholin (18)

Aus der Hydrolyse von 292 g (1,69 Mol) **13** werden 193 g (79% d. Th.) **18** gewonnen, Sdp.₁₀ 82°, $n_D^{20} = 1,5095$; nach ⁵ Sdp._{0,4} 49—51°, $n_D^{20} = 1,5070$.

2-Äthyl-3-n-propylthiomorpholin (19)

Durch Verseifung von 20,1 g (0,1 Mol) **14** erhält man 14 g (81% d. Th.) **19**, Sdp._{0,3} 62—63°, $n_D^{20} = 1,5016$; nach ⁶ Sdp._{0,04} 48—49°, $n_D^{20} = 1,5010$.

2,3-Trimethylthiomorpholin (20)

42,3 g (0,3 Mol) **4** werden mit 35 g (0,75 Mol) Ameisensäure umgesetzt. Das Reaktionsrohprodukt wird anschließend mit etwa 250 cm³ (0,75 Mol) 3*n*-HCl hydrolysiert. Man erhält 8,7 g (20% d. Th.) **20** als wasserklare Flüssigkeit, Sdp._{0,8} 70—75° (stark überhitzt); Redestillation: Sdp._{0,8} 56°, $n_D^{20} = 1,5478$.

C₇H₁₃NS (143,3). Ber. C 58,69, H 9,15, N 9,78, S 22,38.
Gef. C 58,66, H 9,21, N 9,70, S 22,13.
Mol-Gew. 150 (Benzol).

Phenylcarbamoylderivat von **20**: farbl. Kristalle, Schmp. 153—154° (aus Äthanol/Wasser).

C₁₄H₁₈N₂OS (262,4). Ber. C 64,09, H 6,92, N 10,68, S 12,22.
Gef. C 63,72, H 6,90, N 10,68, S 12,29.
Mol-Gew. 265 (Aceton).

2,3-Tetramethylthiomorpholin (21)

Durch Verseifung von 23,2 g (0,125 Mol) **16** gewinnt man 16 g (81% d. Th.) **21** als farbl. Öl, Sdp._{0,02} 52—53°; bei Raumtemp. kristallisiert **16** teilweise aus.

C₈H₁₅NS. Ber. C 61,09, H 9,61, N 8,91, S 20,39.
Gef. C 61,34, H 9,57, N 8,83, S 20,37.

Phenylcarbamoylderivat von **21**: farbl. Kristalle, Schmp. 167° (aus Äthanol/Wasser).

C₁₅H₂₀N₂OS. Ber. C 65,18, H 7,29, N 10,14, S 11,60.
Gef. C 64,95, H 7,18, N 10,23, S 11,50.

2,2-Dimethyl-3-phenylthiomorpholin (22)

Durch Hydrolyse von 23,5 g (0,1 Mol) **17** gelangt man zu 19,5 g (94% d. Th.) **22**, Sdp._{0,4} 106°, $n_D^{20} = 1,5759$. Nach längerem Stehenlassen kristallisiert **22** aus, Schmp. 49—50°.

C₁₂H₁₇NS. Ber. C 69,52, H 8,26, N 6,76, S 15,46.
Gef. C 69,86, H 8,26, N 6,75, S 15,40.

Phenylcarbamoylderivat von **22**: farbl. Kristalle, Schmp. 186—187° (aus Äthanol/Wasser).

C₁₉H₂₂N₂OS. Ber. C 69,90, H 6,79, N 8,58, S 9,82.
Gef. C 69,63, H 6,78, N 8,53, S 9,97.