

**Zur Kenntnis der Reaktionsfähigkeit
des unsubstituierten Thiomorpholins
und alkylsubstituierter Thiomorpholine. 3. Mitt.¹**

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone. 93. Mitt.²

Friedrich Asinger*, **Alfons Saus*^a**, **Jürgen Hartig³**, **Peter Rasche⁴**
und **Elmar Wilms⁵**

Institut für Technische Chemie und Petrochemie, Rheinisch-Westfälische
Technische Hochschule, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 9. September 1978. Angenommen 23. September 1978)

On the Reactivity of Unsubstituted and Alkyl Substituted Thiomorpholines 3.¹ (On the Joint Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia on Ketones 93.²)

A new synthesis of thiomorpholine by ring closure of β -chloro- β' -amino-diethylene-sulfide with potassium hydroxide is reported. Numerous reactions of thiomorpholine (**1**) and, especially, 2-methyl-3-ethyl-thiomorpholine (**2**) are described such as acylation, diacylation (**3-43**), reactions with sulfonic acid chlorides (**44-52**), isocyanates (**53-61**, **70-75**), diisocyanates (**62-66**, **76-78**) and isothiocyanates (**67-69**, **79-82**), alkylation reactions (**83-111**) and the synthesis of thiomorpholino-dithiocarbamates (**112-121**).

(Keywords: Thiomorpholines, synthesis, reactivity)

Einleitung

In den vorhergehenden Mitteilungen^{1,6} berichteten wir über die Umsetzungen des unsubstituierten Thiomorpholins sowie von mono- bzw. dialkylierten Thiomorpholinen mit Cyanurchlorid und dessen Derivaten bzw. über die Synthese von *Mannich*basen, die das Thiomorpholinsystem als Aminkomponente enthalten. Außerdem studier-

* Herrn Professor Dr.-Ing. *Horst Pommer* zum 60. Geburtstag herzlichst gewidmet.

^a Neue Anschrift: Gesamthochschule Duisburg, FB 6 — Angewandte Chemie, Postfach 101629, D-4100 Duisburg 1, Bundesrepublik Deutschland.

ten wir das Reaktionsverhalten von Thiomorpholin-S-mono- bzw. -dioxiden.

In der vorliegenden Arbeit fassen wir zahlreiche von uns ausgeführte weitere Umsetzungen mit Thiomorpholinen zusammen und berichten über eine neue, einfache Synthese des unsubstituierten Thiomorpholins ausgehend von β -Amino- β' -chlordiethylsulfid.

Die früher von uns ausgearbeitete Synthese des unsubstituierten Thiomorpholins aus Chloracetaldehyd und Cysteaminnatrium führte über das 5,6-Dihydro-1,4-thiazin, das dann anschließend mit Ameisensäure oder mit Natriumborhydrid hydriert wurde⁷.

Eine direkte Synthese von Thiomorpholin (**1**) unter Vermeidung der Hydrierungsstufe läßt sich durch Cyclisierung von β -Chlor- β' -aminodiethylsulfid erreichen. Diese kann mit Kalilauge bei 60 °C mit etwa 50proz. Ausbeute ausgeführt werden, oder durch Triethylamin in *DMF*-Lösung, wobei bis zu 90% Ausbeuten erhalten werden. Die erstere Arbeitsweise ist einfacher, die letztere umständlicher.

Ausgangsprodukt ist β -Hydroxy- β' -aminodiethylsulfid, das einfach aus 2-Mercaptoethanol (Thioglykol) durch Umsetzung mit Ethylenimin mit 98% Ausbeute so rein erhalten wird⁸, daß es sogleich weiterverarbeitet werden kann; die Reaktion von Cysteaminnatrium mit Ethylenchlorhydrin bzw. von Cysteamin mit Ethylenoxyd führt mit guten Ausbeuten zum gleichen Produkt^{7b}. Die Überführung des β -Hydroxy- β' -aminodiethylsulfids in das β -Chlor- β' -aminodiethylsulfidhydrochlorid gelingt mit Thionylchlorid in Chloroformlösung praktisch quantitativ⁸. Es kann ebenfalls sogleich weiterverarbeitet werden.

Die nur 50proz. Ausbeute bei der Cyclisierung des β -Chlor- β' -aminodiethylsulfid-hydrochlorids mit Kalilauge, die wahrscheinlich auf einer teilweisen linearen Oligomerisation beruht, läßt sich verbessern, wenn man in Anlehnung an die Arbeitsweise von *Carson* und *Wong* zur Cyclisierung von S-(2-chlor-ethyl)-L-cysteinhydrochlorid zu Thiomorpholin-5-carbonsäure⁹ in sehr verdünnter wasserfreier *DMF*-Lösung bei 80–90 °C unter allmählicher Zugabe von z. B. Triethylamin nach dem Verdünnungsprinzip arbeitet.

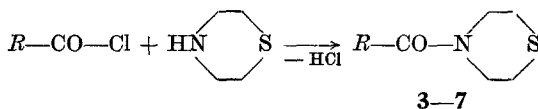
Die hier beschriebenen Umsetzungen wurden am unsubstituierten Grundkörper **1**, vorzugsweise aber am 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) ausgeführt. Dieses wurde als Beispiel für die alkylsubstituierten Thiomorpholine gewählt, weil es einfach aus Diethylketon, Ethylenimin und elementarem Schwefel über das entsprechende Dihydro-*p*-thiazin und dessen Reduktion mit Ameisensäure hergestellt werden kann¹⁰.

1. Acylierungsreaktionen

a) Acylierungen mit Monocarbonsäurechloriden bzw. Dicarbonsäuredichloriden

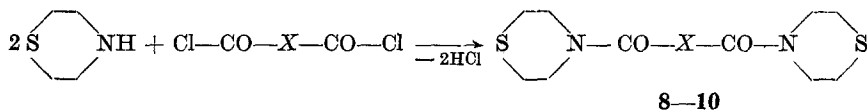
Die Umsetzung von Thiomorpholin (**1**) bzw. 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) mit Carbonsäurechloriden wurden in Aceton in

Tabelle 1. Umsetzung von Thiomorpholin mit Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Triethylamin als Säurefänger zu 4-Acyl-thiomorpholinen
 0,1 mol Thiomorpholin, 0,1 mol Carbonsäurechlorid, 0,15 mol Triethylamin in 50 ml Aceton (0–5 °C, 12 h).



N-... thio- morpholin	R	Ausbeute g	% d. Th.	Sdp. (°C/Torr) bzw. Schmp. (°C)
3 acetyl	CH ₃ -	10	69	136–137/10
4 trichloracetyl	Cl ₃ C-	9	36	77–80
5 benzoyl	C ₆ H ₅ -	14	68	68–70
6 phenacetyl	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	18	81	73–75
7 cinnamoyl	C ₆ H ₅ -CH=CH-	19	82	82–84

Tabelle 2. Diacylamide durch Umsetzung von Thiomorpholin mit Dicarbonsäuredichloriden
 0,05 mol Diacyldichlorid, 0,1 mol Thiomorpholin, 0,15 mol Triethylamin in 100 ml Aceton, (0–5 °C, 12 h).



N-... thio- morpholin	X	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C
8 oxalyl	—	12	72	190–192
9 adipoyl	-(CH ₂) ₄ -	13	68	127–129
10 terephthaloyl	1,4-C ₆ H ₄ -	15	75	240–242

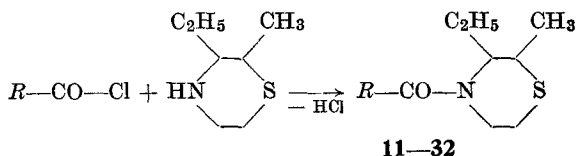
Gegenwart von Triethylamin als Chlorwasserstoffakzeptor bei 0–5 °C ausgeführt. Tab. 1 zeigt die Ergebnisse, die bei der Reaktion von **1** mit Monocarbonsäurechloriden erzielt wurden.

In analoger Weise entstehen aus **1** mit Dicarbonsäuredichloriden die entsprechenden Dicarbonsäuredithiomorpholide **8–10** (Tab. 2).

Die Übertragbarkeit dieser Acylierungen auf die alkylsubstituierten Thiomorpholine zeigen Tab. 3 bzw. 4, in denen die Umsetzungen von 2-

Tabelle 3. Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) mit Monocarbonsäurechloriden in Gegenwart von Triethylamin zu 2-Methyl-3-ethyl-4-acyl-thiomorpholin

0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,1 mol Carbonsäurechlorid, 0,15 mol Triethylamin in 50 ml Aceton (0–5 °C, 12 h).



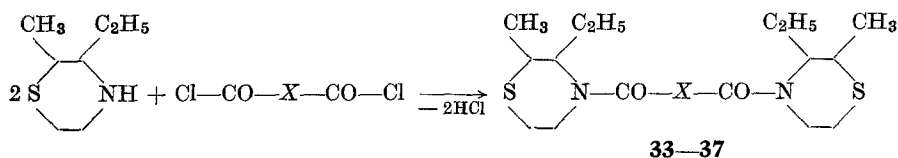
<i>R</i>	Sdp. °C/Torr bzw. Schmp. (°C)	Ausbeute (% d. Th.)
11 CH ₃ -	94—95/0,15	92
12 ClCH ₂ -	115/0,05	73
13 Cl ₂ CH-	121—122/0,05	68
14 Cl ₃ C-	132/0,06	62
15 (CH ₃) ₂ CH-	100/0,1	78
16 (CH ₃) ₃ C-	91,5/0,07	66
17 (CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	96/0,03	95
18 (C ₂ H ₅) ₂ CH-	107/0,07	90
19 CH ₃ CCl ₂ -	82/0,08	82
20 CH ₃ —(CH ₂) ₄ -	110/0,07	98
21 CH ₃ —(CH ₂) ₁₆ -	210—211/0,07	84
22 CH ₃ —(CH ₂) ₂₀ -	241—242/0,1	92
23 4-Cl—C ₆ H ₄ -	134—138	92
24 4-F—C ₆ H ₄ -	163—164/0,05	75
25 4-NO ₂ —C ₆ H ₄ -	98—100	87
26 4-CH ₃ —O—C ₆ H ₄ -	170/0,08	84
27 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ —C ₆ H ₂ -	218/0,05	89
28 CH ₂ =CH-	90/0,05	72
29 CH ₃ —CH=CH-	112/0,09	86
30 α-Naphthoyl-	196,5—208/0,07	97
31 α-Furfuroyl-	124/0,1	93
32 (CH ₃) ₂ N-	105/0,07	57

Methyl-3-ethylthiomorpholin (**2**) mit Monocarbonsäurechloriden (**11—32**) bzw. mit Dicarbonsäuredichloriden (**33—37**) zusammengestellt sind.

2 reagiert auch glatt mit Phosgen in Gegenwart von Triethylamin bei –70 °C zum 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholinarnstoff (**38**), einem farblosen Öl vom Sdp. (0,04 Torr) 162 °C. Die analoge Reaktion des unsubstituierten Thiomorpholins ist bereits bekannt¹¹.

Tabelle 4. *Diacylamide durch Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2) mit Dicarbonsäuredichloriden*

0,1 mol Diacylchlorid, 0,2 mol Thiomorpholin, 0,3 mol Triethylamin in 100 ml Aceton.



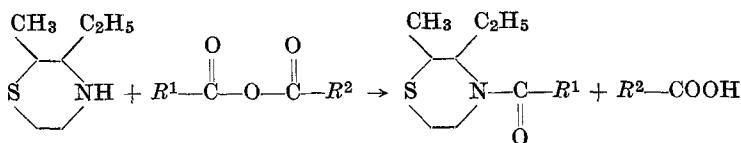
	<i>X</i>	Sdp. °C/Torr	Ausbeute (% d. Th.)
33	—	204/0,04	83
34	-(CH ₂) ₂ -	222—223/0,05	76
35	-(CH ₂) ₄ -	253/0,08	71
36	1,2-C ₆ H ₄ -	233/0,07	56
37	1,4-C ₆ H ₄ -	283/0,05	74

b) Acylierungen mit Carbonsäureanhydriden


Am Beispiel des 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholins (**2**) konnten wir zeigen, daß die Umsetzungen mit Carbonsäureanhydriden glatt verlaufen, wenn man zunächst **2** unter Rühren und Eiskühlung mit dem Anhydrid versetzt und hernach 12 h auf 100 °C erhitzt. Bei Verwendung von Monocarbonsäureanhydriden entfernt man die freigewordene Monocarbonsäure durch Neutralisation mit verdünnter Lauge und reinigt die Acylierungsprodukte durch Vakuumdestillation. Die Umsetzungen mit Dicarbonsäureanhydriden wie Phthalsäureanhydrid oder Maleinsäureanhydrid führen zu den betreffenden Halbamidn Phthalamid- bzw. Maleinamidsäuren (Ergebnisse siehe Tab. 5).

c) Acylierungen mit Carbonsäureestern

Versuche, **2** mittels Carbonsäureestern durch bloßes Kochen unter Rückfluß in die entsprechenden Carbonsäurethiomorpholide zu überführen, gelangen nur mit Cyanessigsäuremethyl- bzw. ethylester zu 2-Methyl-3-ethyl-4-cyanoacetyl-thiomorpholin (**42**) bzw. mit Acetessigsäureethylester zum Acetessigsäure-(2-methyl-3-ethyl-thiomorpholid) (**43**). **42** entsteht nach 12 h Reaktionsdauer der Ausgangskomponenten bei 200 °C in Gegenwart von Ammoniumchlorid mit maximal 55% Ausbeute als farbloses, öliges Produkt vom Siedepunkt (0,08 Torr) 170—171 °C. **43** wurde mit 63% Ausbeute Sdp. (0,025 Torr) 126—127 °C

Tabelle 5. Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin mit Carbonsäureanhydriden^a

11, 15, 29, 39—41

	R^1	R^2	Sdp. (°C/Torr)	Ausbeute (% d. Th.)
11	CH ₃ -	CH ₃ -	94—95/0,15	77
15	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	100/0,1	83
29	CH ₃ -CH=CH-	CH ₃ -CH=CH-	107/0,07	85
39			196—199/0,05	52
40		-CH=CH-	— ^b	58
41	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	120—122/0,05	74

^a 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,1 mol Carbonsäureanhydrid, 100°C, 12 h.

^b Reinigung des Reaktionsproduktes durch Säulenchromatographie. Das Reaktionsprodukt ist ölig.

erhalten, wenn äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol am Wasserabscheider erhitzt wurden.

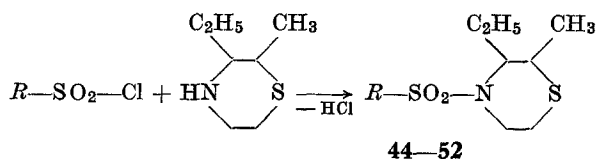
Sulfonsäurethiomorpholide

Die Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) mit Sulfonsäurechloriden verläuft am günstigsten in Gegenwart von 12% wäßriger Kalilauge. Bei den in Tab. 6 aufgeführten Verbindungen **47—52** handelt es sich um thermisch bemerkenswert stabile Produkte, die durch Vakuumdestillation gereinigt werden können.

2. Harnstoffderivate von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) und Thiomorpholin (**1**)

a) Umsetzung von **2** mit Harnstoff

Die im Bereich von 140—200°C durchgeführten Versuche zur gezielten Darstellung mono- bzw. disubstituierter Harnstoffderivate

Tabelle 6. Sulfonamide durch Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin mit Sulfonylchloriden^a

<i>R</i>	Sdp./Schmp. (°C/Torr)	Ausbeute (% d. Th.)
44 CH ₃ -	120—121/0,04	68
45 C ₆ H ₅ -	70—74	
	61—67	82 ^b
46 4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ -	265—266/0,08	64
47 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	210—211/0,06	68
48 1,2-Di-Cl-C ₆ H ₃ -	174—176/0,06	51
49 1,4-Di-CH ₃ -C ₆ H ₃ -	150—152	81
50 1,3-Benzoldisulfochlorid-	286—287/0,07	38 ^c
51 4-NH ₂ -C ₆ H ₄ - ^d	158—162	60
52 2,4,5-Tri-Cl-C ₆ H ₂ -	190—191/0,06	25

^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,2 mol Sulfochlorid, 100 ml einer 12proz. KOH-Lösung, (20 °C, 12 h).

^b Es werden 2 Reaktionsprodukte mit unterschiedlichen Schmelzpunkten erhalten, jedoch mit gleichen Analysenergebnissen und identischen IR-Spektren (Isomere).

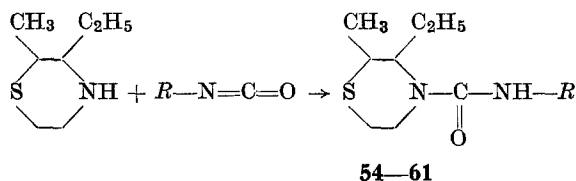
^c 0,2 mol Thiomorpholin werden mit 0,2 mol Sulfochlorid in Gegenwart 150 ml einer 12proz. KOH-Lösung zu dem entsprechenden Disulfonamid umgesetzt.

^d Durch Hydrolyse von 2-Methyl-3-ethyl-4,4'-acetamidobenzolsulfonylthiomorpholin (**49**) mit verd. Salzsäure.

führten ausschließlich zur Bildung von 2-Methyl-3-ethyl-4-carbamidothiomorpholin (**53**), wobei **53** optimal mit 65% Ausbeute entstand, wenn **2** mit der halbmolaren Menge an Harnstoff 12 h bei 200 °C gerührt wurde. **53** schmilzt bei 86 °C und siedet unzersetzt im Vakuum (0,06 Torr) bei 171—173 °C. Die gleiche Umsetzung mit Thioharnstoff führt nicht zu einem definierbaren Produkt.

b) Umsetzung von 2 mit Isocyanaten und Diisocyanaten

Die glatt verlaufenden Reaktionen von **2** mit Isocyanaten wurden in Benzol vorgenommen. Während die von cyclischen Verbindungen hergeleiteten Isocyanate mit **2** gut kristallisierende Verbindungen

Tabelle 7. Harnstoffderivate durch Addition von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2) an Isocyanate^a

2-Methyl-3-ethyl- 4-... carbamoyl- thiomorpholin	R	Rohaus- beute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C Sdp. °C/Torr
54 phenyl	C ₆ H ₅ -	19,6	18,0	68	121—124
55 p-chlorphenyl	Cl-C ₆ H ₄ -	21,3	18,8	63	158—160
56 p-nitrophenyl	O ₂ N-C ₆ H ₄ -	17,4	11,5	37	173 (Zers.)
57 cyclohexyl	C ₆ H ₁₁ -	14,1	12,4	46	121
58 methyl	CH ₃ -	20,0	18,4	91	197—199/12
59 tetradecyl	CH ₃ -(CH ₂) ₁₃ -	34,7	31,9	83	100/0,04
60 phenyl	C ₆ H ₅ -	12,1	10,4	79	134—137 ^b
61 phenyl	C ₆ H ₅ -	10,8	9,6	73	142 ^b

^a Konstante Reaktionsbedingungen: 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,1 mol Isocyanat in 50 ml Benzol (1,5 h).

^b 0,05 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,05 mol Isocyanat. Man erhält isomere Verbindungen³.

bilden, entstehen mit aliphatischen Isocyanaten ölige Harnstoffderivate, die sich unzerstört destillieren lassen (Tab. 7).

Auf analogem Wege aber mit durchwegs geringeren Ausbeuten entstehen die betreffenden Harnstoffderivate aus **2** und Diisocyanaten (Tab. 8).

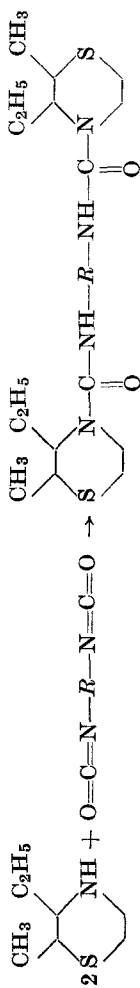
c) Umsetzung von **2** mit Isothiocyanaten

Die Thioharnstoffderivate werden in meist guten Ausbeuten erhalten, wenn man **2** mit dem betreffenden Isothiocyanat etwa 2 h bei 80 °C umsetzt. Von cyclischen Verbindungen abgeleitete Isothiocyanate sind kristallin (siehe Tab. 9).


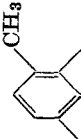
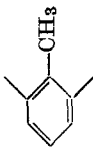
d) Umsetzungen von **1** mit Isocyanaten und Diisocyanaten

Das unsubstituierte Thiomorpholin (**1**) reagiert unter den bereits für **2** beschriebenen analogen Bedingungen ebenfalls glatt mit Isocyanaten zu gut kristallisierenden meist farblosen Verbindungen mit scharfem Schmelzpunkt (Tab. 10).

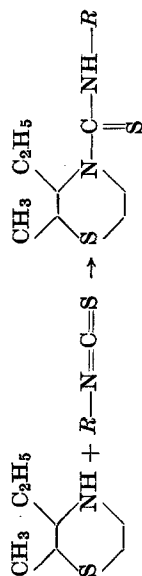
Tabelle 8. Harnstoffderivate durch Addition von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin an Diisocyanate^a



62—66

... N,N'-bis-(carbon- säure-(2-methyl-3-ethyl)- thiomorpholid)	R	Rohaush- beute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C
62 1,4-Diamino-benzol		24,3 37,5	19,3 32,5	53 86	198—199 214
64 2,4-Diamino-toluol →		12,1 9,1	10,9 7,8	58 41	231—233 (a) ^b 223—224 (b) ^b
66 2,6-Diamino-toluol		30,1	26,8	71	137—139

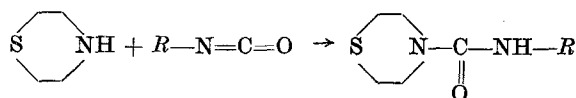
^a 0,2 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,1 mol Diisocyanat, 50 ml Benzol (1,5 h).
^b 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (a, b), 0,05 mol Diisocyanat, Temp. R. T. Man erhält isomere Verbindungen³.

Tabelle 9. Thiocarnstoffderivative durch Addition von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2) an Isothiocyanate^a

67—69

	R	Rohausbeute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C Sdp. °C/Torr
2-Methyl-3-ethyl-4- ...thiocarbamoyl-...					
67 phenyl-...thiomorpholin	C ₆ H ₅ -	23,8	21,3	76	129/12 136
68 methyl-...thiomorpholin	CH ₃ -	19,7	17,7	81	114/12
69 cyclohexyl-...thiomorpholin	C ₆ H ₁₁ -	14,3	8,7	34	126

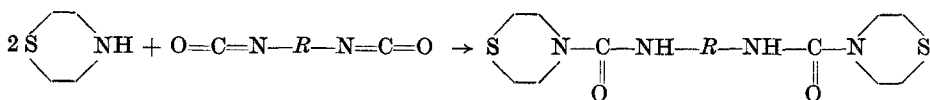
^a 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin, 0,1 mol Isothiocyanat, 50 ml Benzol als Lösungsmittel (2 h, 80 °C).

Tabelle 10. Harnstoffderivate durch Addition von Thiomorpholin an Isocyanate^a


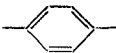
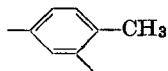
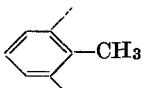
70—74

4-... carbamonyl thiomorpholin	R	Roh- ausbeute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C
70 Phenyl-	C ₆ H ₅ -	20,6	17,2	78	172—173
71 <i>p</i> -Chlorphenyl-	Cl—C ₆ H ₄ -	19,3	17,3	67	198—199
72 Cyclohexyl-	C ₆ H ₁₁ -	17,8	14,3	63	178—181
73 Methyl-	CH ₂ -	14,2	7,8	49	105—107
74 Tetradecyl-	CH ₃ —(CH ₂) ₁₃ -	26,1	22,3	67	80—81

^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,1 mol Isocyanat, 50 ml absol. Benzol (10—20 °C, 1,5 h).

 Tabelle 11. Harnstoffderivate durch Addition von Thiomorpholin an Diisocyanate^a


76—78

... N,N'-bis(carbon- säure-thiomorpholid)	R	Rohaus- beute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C
76 1,4-Diamino-benzol		17,8	16,0	44	188—190
77 2,4-Diamino-toluol		26,3	23,2	62	226—227
78 2,6-Diamino-toluol		27,8	23,0	61	239—240

^a 0,2 mol Thiomorpholin, 0,1 mol Diisocyanat in absol. Benzol (10—20 °C, 1,5 h).

Beim Umkristallisieren treten häufig starke Verluste auf. Setzt man Thiomorpholin-hydrochlorid mit Kaliumcyanat in Methanol als Lösungsmittel bei etwa 60 °C um, erhält man das 4-Carbamoylthiomorpholin (**75**) in 68proz. Ausbeute vom Schmp. 145 °C.

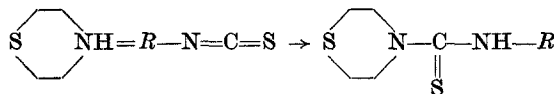
Die Umsetzung von Thiomorpholin mit Diisocyanaten wurde ebenfalls in Benzol als Lösungsmittel und bei Raumtemperatur durchgeführt.

Es entstehen kristalline Harnstoffderivate in durchweg guten Ausbeuten (siehe Tab. 11).

e) *Umsetzung von 1 mit Isothiocyanaten*

Wie bereits für die analogen Umsetzungen mit **2** erwähnt, wurde auch die Addition von Isothiocyanaten an das unsubstituierte Thiomorpholin bei 80 °C durchgeführt. Die erhaltenen Verbindungen **79—81** sind kristallin (Tab. 12).

Tabelle 12. *Thioharnstoffderivate durch Addition von Thiomorpholin (1) an Isothiocyanate^a*



79—81

4-... thiocar- amoylthiomorpholin	R	Rohaus- beute g	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp., °C
79 Phenyl-	C ₆ H ₅ -	18,9	17,4	73	123—124
80 Methyl-	CH ₃ -	15,6	14,0	80	86—87
81 Cyclohexyl-	C ₆ H ₁₁ -	20,2	17,0	70	138—139

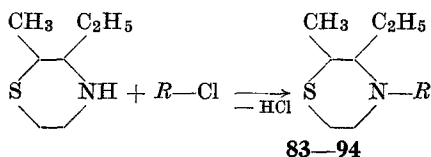
^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,1 mol Isothiocyanat in 50 ml Benzol (80 °C, 2 h).

Das 4-Thiocarbamoyl-thiomorpholin (**82**) erhält man mit 37proz. Ausbeute, wenn man **1** als Hydrochlorid mit Kaliumrhodanid in Methanol bei Rückflußtemperatur reagieren läßt (Sdp. 0,2 Torr/157 °C).

3. N-Alkylthiomorpholine

a) *Drucklose N-Alkylierung mit Alkylchloriden bzw. Alkylbromiden*

Eingehende Vorversuche zur N-Alkylierung von 2-Methyl-3-ethylthiomorpholin (**2**) zeigten, daß die einfachste Umsetzung darin besteht,

Tabelle 13. Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**2**) mit Alkylchloriden in Gegenwart von Natriumcarbonat als Säurefänger^a

<i>R</i>	Sdp. (°C/Torr)	Ausbeute (% d. Th.)
83 CH ₃ —(CH ₂) ₃ -	81—85/0,05	10
84 CH ₃ —(CH ₂) ₅ -	120—125/0,05	18
85 CH ₃ —(CH ₂) ₇ -	120—125/0,05	42
86 CH ₃ —(CH ₂) ₉ -	136—139/0,05	39
87 CH ₃ —(CH ₂) ₁₁ -	159—163/0,04	39
88 CH ₃ —(CH ₂) ₁₃ -	179—186/0,08	29
89 CH ₃ —(CH ₂) ₁₅ -	178—184/0,06	27
90 CH ₃ —(CH ₂) ₁₇ -	196—204/0,04	29
91 C ₆ H ₅ —CH ₂ -	109—110/0,04	85 ^b
92 2-NO ₂ —C ₆ H ₄ -	130—131/0,06	14
93 CN—CH ₂ -	146—148/0,06	76
94 CH ₂ =CH—CH ₂ -	50—51/0,15	29

^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,2 mol Alkylchlorid, 0,3 mol Soda (12 h bei 190 °C bzw. Siedepkt. des eingesetzten Alkylchlorids).

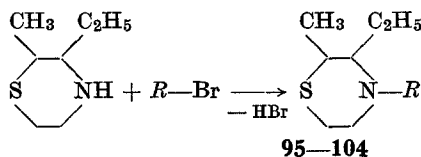
^b Daneben entsteht in 10proz. Ausbeute ein Produkt der Summenformel C₂₁H₂₇NS, Sdp. 180—182°/0,04 Torr.

daß man **2** mit 100proz. Überschuß des betreffenden Alkylchlorids in Gegenwart von Soda unter Stickstoffatmosphäre bei 190—200 °C reagieren läßt, wenn dies der Siedepunkt des Alkylchlorids zuläßt. Wie die Tab. 13 und 14 erwartungsgemäß zeigen, reagieren Alkylbromide unter sonst gleichen Bedingungen wesentlich besser mit **2** als die analogen Alkylchloride.

Unter den oben genannten Reaktionsbedingungen gelingt es nicht, *n*-Propylchlorid mit 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin umzusetzen.

b) *N*-Alkylierung von **2** unter Druck

Mit Ausnahme des Methylbromids reagieren die niedrig siedenden Alkylhalogenide unter Rückflußbedingungen nur sehr langsam oder gar nicht mit **2**. Man kann hier die Umsätze wesentlich verbessern,

Tabelle 14. *Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2) mit Alkylbromiden in Gegenwart von Soda^a*

<i>R</i>	Sdp. (°C/Torr)	Ausbeute (% d. Th.)
95 CH ₃ -	86/14,0	63
96 C ₂ H ₅ -	96—97/14,0	40 ^b
97 CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	64—65/0,15	17
83 CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	60/0,04	58
98 CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	103—106/0,05	89
85 CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	111—114/0,06	97
99 CH ₃ -(CH ₂) ₈ -	118—125/0,07	82
100 CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -	159—161/0,06	49
94 CH ₂ =CH-CH ₂ -	63/0,35	87
101 CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	64/0,03	84
102 CH ₃ -CH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	103—104/0,05	8
103 -CH ₂ -CH ₂ -	151—152/0,06	10 ^c
104 -CH ₂ -	146—148/0,06	11 ^d

^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,2 mol Alkylbromid, 0,2 mol Soda, (12 h bei 190° bzw. Siedepkt. des eingesetzten Alkylbromids).

^b Die Ausbeute wird durch GC-Analyse³ bestimmt, da das Reaktionsprodukt praktisch den gleichen Siedepunkt wie das eingesetzte Thiomorpholin aufweist.

^c Bei der Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin mit 1,2-Dibromethan werden 0,2 mol Thiomorpholin mit 0,4 mol 1,2-Dibromethan und 0,6 mol Soda bei 140 °C umgesetzt.

^d Ausgehend von Bromchlormethan.

wenn die Reaktionen in einem geeigneten Schüttelautoklaven (max. 40 bar) bei höherer Temperatur (etwa 190 °C) durchgeführt werden, wie wir an einigen Beispielen zeigen konnten. Um den Vorteil dieser Arbeitsweise zu verdeutlichen, sind in Tab. 15 die bei Normaldruck erzielbaren Ausbeuten bei der N-Alkylierung von **2** denjenigen der Druckarbeitsweise gegenübergestellt.

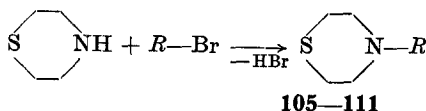
Versuche, Methylenchlorid bzw. Chloroform oder Bromoform mit 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin unter Druck umzusetzen, schlugen fehl.

Tabelle 15. Umsetzung von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2) mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Soda unter Druck^a

Alkylhalogenid	Sdp. (°C/Torr)	Ausbeute (% d. Th.)	Ausbeute bei Normaldruck (%)
84 CH ₃ —(CH ₂) ₅ —Cl	96—97/0,03	36	18
85 CH ₃ —(CH ₂) ₇ —Cl	126—127/0,09	36	42
89 CH ₃ —(CH ₂) ₁₅ —Cl	209—211/0,07	49	27
96 CH ₃ —CH ₂ —Br	100/15,0	82	40
97 CH ₃ —(CH ₂) ₂ —Br	64—65/0,15	81	17
103 Br—CH ₂ —CH ₂ —Br	146—151/0,06	21 ^b	10

^a 0,1 mol Thiomorpholin, 0,2 mol Alkylhalogenid, 0,3 mol Soda (190—200 °C, 12 h).

^b 0,2 mol Thiomorpholin, 0,4 mol Alkylhalogenid, 0,6 mol Soda.

 Tabelle 16. Umsetzung von Thiomorpholin (1) mit Alkylbromiden in Gegenwart von Soda^a


4-...thio- morpholin	R	Ausbeute g	% d. Th.	Schmp. °C Sdp. °C/Torr
105 <i>n</i> -Propyl-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	3	21	85—86/12,0
106 <i>n</i> -Butyl-	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	5	25	94—96/12,0
107 <i>n</i> -Amyl-	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	7	41	106/10,0
108 Benzyl-	C ₆ H ₅ —CH ₂ -	4	21	153/10,0
109 Allyl-	CH ₂ =CH—CH ₂ -	5	35	70—72/9,0
110 Crotyl-	CH ₃ —CH=CH—CH ₂ -	8	51	90—92/9,0
111 Ethyl-1,2-di-	-CH ₂ —CH ₂ -	16	68	255 ^b

^a 0,2 mol Alkylbromid, 0,1 mol Thiomorpholin, 0,3 mol Soda (Reakt.-Temp.: Siedepkt. des eingesetzten Alkylbromids, 12 h).

^b Es wurden 0,2 mol Thiomorpholin und 0,1 mol 1,2-Dibromethan eingesetzt.

c) N-Alkylierung des Thiomorpholins (1)

Die N-Alkylierung des unsubstituierten Thiomorpholins wurde, wie unter a) dieses Abschnittes beschrieben, ohne Anwendung von Druck bei Siedetemperatur des betreffenden Alkylbromids mit verschiedenen

Alkylbromiden durchgeführt. Man darf erwarten, daß auch hierbei die Druckarbeitsweise wesentliche Vorteile bringt (Ergebnisse siehe Tab. 16).

4. Dithiocarbamate von Thiomorpholin (1) und 2-Methyl-3-ethylthiomorpholin (2)

Die Umsetzung von **1** bzw. **2** mit Schwefelkohlenstoff bei Raumtemperatur in natronalkalischer wäßriger Lösung führt mit zufriedenstellenden Ausbeuten zu den betreffenden Thiomorpholino-natriumdithiocarbaminaten.

Tabelle 17. *Schwermetalldithiocarbamate durch Umsetzung von 2-Methyl-3-ethylthiomorpholino-Na-dithiocarbaminat (113) mit Schwermetallsalzen*
(0,01 mol Schwermetallsalz; 50 ml Ethanol; 1 h)

2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino- ...dithiocarbaminat	Ausbeute		Schmp., °C
	g	% d. Th.	
116 (...) -Zn-bis.....	2,49	49	183
117 (...) -Cd-bis.....	1,65	30	168
118 Fe-trichloro-(...)-	1,25	18	134
119 Fe-monochloro-bis.....			
120 (...) -Au-dichloro.....	1,90	39	126
121 (...) -Au-tris.....	1,80	21	260

Das aus **1** entstandene Thiomorpholino-natriumdithiocarbaminat **112**, (Ausb. 78%) schmilzt bei 255 °C; das analoge 2-Methyl-3-ethylthiomorpholinonatrium-dithiocarbaminat (**113**) entsteht in 71proz. Ausbeute und schmilzt von 57—58 °C. Die Umsetzung von **113** mit Benzylchlorid in Benzol als Lösungsmittel bei 80 °C liefert den erwarteten 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-dithiocarbaminsäurebenzylester (**114**) vom Siedepunkt 187 °C (0,1 Torr) mit 93proz. Ausbeute. Durch Oxidation mit Jod in Acetonlösung bei Raumtemperatur entsteht aus **113** mit 57% Ausbeute 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-thiuramsulfid (**115**) vom Schmelzpunkt 191 °C.

Das Natriumdithiocarbaminat **113** eignet sich auch als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Schwermetalldithiocarbaminaten des Thiomorpholins. Hierzu tropft man die absolut ethanolsche Lösung von **113** unter leichtem Erwärmen und Rühren in die ethanolsche Aufschlammung des betreffenden Schwermetallsalzes. Die unmittelbar kristallin ausfallenden Schwermetallverbindungen sind nach wiederholtem Aufkochen in Aceton analysenrein (Ergebnisse siehe Tab. 17).

Die Umsetzung mit Zink- bzw. Cadmiumacetat liefert mit 49% bzw. 30% die erwarteten Bis-dithiocarbamate **116** bzw. **117**. Bei Verwendung von Eisen-(III)-chlorid erhält man Monochlor-bis-dithiocarbaminat im Komplex mit Eisen-(III)-chlorid. Wahrscheinlich verhindern sterische Gründe die Bildung des erwarteten Tris-dithiocarbaminates.

Die analoge Umsetzung mit Gold-(III)-chlorid führt je nach den Mengenverhältnissen der Ausgangsverbindungen zu verschiedenen Rohprodukten: Mit äquimolaren Mengen Gold-(III)-chlorid entsteht das entsprechende Aurum-dichloro-mono-dithiocarbaminat **120**, das bei weiterer Zugabe von **113** über die nicht isolierbare Zwischenstufe des Aurum-monochloro-bis-dithiocarbaminates in das Aurum-tris-dithiocarbaminat **121** übergeht.

Dank

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

Experimenteller Teil

Zusätzlich zu den im Text angeführten Analysen (C,H,N,S, event. Cl; Mol.-Gew) wurden auch für alle anderen Verbindungen diese Werte bestimmt. In allen Fällen waren die gefundenen Werte in sehr guter Übereinstimmung mit den berechneten.

(2-Aminoethyl)-(2-hydroxyethyl)sulfid

Zu 312 g (4 mol) 2-Mercaptoethanol in 1 l absol. Ethanol tropft man unter Rühren und Kühlen 172 g (4 mol) Ethylenimin so zu, daß die Temperatur von 30 °C nicht überschritten wird. Anschließend erhitzt man 1 h auf dem Wasserbad und dest. das Ethanol ab. Die Rektifikation des Rückstandes liefert 472 g (98% d. Th.) Sulfid vom Sdp. (0,15 Torr) 108—112 °C; n_D^{20} 1,5339.

$C_4H_{11}NOS$ (121,2). Ber. C 39,64, H 9,15, N 11,56, S 26,45.
Gef. C 39,67, H 9,10, N 11,73, S 26,98.
Molgew. 120 (Wasser).

(2-Chlorethyl)-(2-aminoethyl)sulfid-hydrochlorid

484 g (4 mol) (2-Aminoethyl)-(2-hydroxyethyl)sulfid werden in 750 ml trockenem $CHCl_3$ gelöst, auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 314 ml (4,2 mol) Thionylchlorid bei max. 5 °C umgesetzt. Danach rührt man noch 1 h bei 0 °C. Es scheiden sich hellbraune Kristalle ab, die abgesaugt, mit Essigester gewaschen und anschließend getrocknet werden. Ausb. 680 g (96% d. Th.); Schmp. 82—84 °C.

$C_4H_{11}NSCl_2$ (176,1). Ber. C 27,28, H 6,30, N 7,95, S 18,21, Cl 40,27.
Gef. C 27,27, H 6,70, N 7,87, S 18,29, Cl 39,81.

Thiomorpholin (1)

a) *Cyclisierung von (2-Chlorethyl)-(2-aminoethyl)sulfid-hydrochlorid mit Kalilauge.*

In einem 250 ml Vierhalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter werden 100 ml 50proz. KOH vorgelegt und auf 60 °C erwärmt. Dann tropft man die Lösung von 17,4 g (0,1 mol) des Sulfid-hydrochlorids in 20 ml Wasser innerhalb 1 h unter Rühren zu. Anschließend rührt man noch 2 h bei 60 °C, kühlt ab und extrahiert dreimal mit je 200 ml Chloroform. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Rektifikation erhält man 5 g (49% d. Th.) **1** vom Sdp. (10 Torr) 60 °C.

b) *Cyclisierung von (2-Chlorethyl)-(2-aminoethyl)sulfid-hydrochlorid in Dimethylformamidlösung in Gegenwart von Triethylamin.*

17,4 g (0,1 mol) des Sulfid-hydrochlorids werden in 450 ml absol. DMF vorgelegt. Dazu tropft man bei 80—90 °C 50 ml Triethylamin, rührt 3 h bei 80—90 °C, läßt erkalten und säuert mit konz. HCl an. Nach dem Abdampfen des Wassers und des DMF verbleiben die Amine als Hydrochloride. Sie werden durch Zugabe von verd. NaOH freigesetzt und mit Chloroform extrahiert. Die eingeeengten Extrakte werden rektifiziert. Ausb. 8,7 g (86%) **1** vom Sdp. (15 Torr) 62 °C; n_D^{20} , 1,5384.

C_4H_9NS (103,2). Ber. C 46,56, H 8,79, N 13,57, S 31,08.

Gef. C 46,42, H 8,79, N 13,53, S 30,98.

Molgew. 104 (Aceton).

Schmp. des Phenylcarbamylderivates von **1**: 178—180 °C.

Acylierung von Thiomorpholin (1) bzw. 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin (2)¹

a) *Mit Monocarbonsäurechloriden bzw. Dicarbonsäuredichloriden*

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol Thiomorpholin und 0,15 mol Triethylamin werden in 100 ml Aceton als Lösungsmittel vorgelegt. Bei 0—5 °C wird die äquimolare Menge des Säurechlorids langsam zugetropft. Nach Erreichen der Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch noch 12 h lang gerührt und dann mit 200 ml Chloroform und 100 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird umkristallisiert bzw. im Vakuum destilliert.

Bis-(2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin)-harnstoff (38)

6,8 g (0,1 mol) Phosgen werden bei —70 °C in eine Kühlfalle einkondensiert und dann in 100 ml absol. Ether gelöst. Bei —70 °C wird ein Gemisch von 14,5 g (0,1 mol) **2** und 15,3 g (0,15 mol) Triethylamin, gelöst in 200 ml absol. Ether, langsam zum Phosgen unter Rühren zugetropft. Nach 12 h wird die Mischung auf Raumtemp. gebracht, mit 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die $CHCl_3$ -Phase wird einmal mit 100 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Reaktionsprodukt im Vak. destilliert.

Man erhält 19,7 g (64% d. Th.) (**38**) vom Sdp. 162 °C/0,04 Torr.

$C_{15}H_{28}N_2S_2O$ (320,2). Ber. C 56,92, H 8,92, N 8,85, S 20,26.
Gef. C 56,72, H 8,92, N 9,01, S 20,31.
Mol.-Gew. 320,2 (Benzol).

b) *Acylierung von 2 mit Carbonsäureanhydriden.*

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol **2** werden unter Eiskühlung mit 0,3 mol Carbonsäureanhydrid versetzt und nach 4 h das Reaktionsgemisch 12 h lang auf 100 °C erwärmt. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit konz. Sodalösung neutralisiert, viermal mit je 40 ml Chloroform extrahiert, der Extrakt zweimal mit je 40 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert oder umkristallisiert.

c) *Acylierung von 2 mit Carbonsäureestern.*

0,15 mol **2** werden mit 0,1 mol Carbonsäureestern in Gegenwart von 1,0 g Ammoniumchlorid auf etwa 200 °C erhitzt. Nach 12 h nimmt man in 200 ml Chloroform auf, wäscht dreimal mit je 100 ml Wasser, dampft ein und rektifiziert im Vak.

2-Methyl-3-ethyl-4-cyanoacetyl-thiomorpholin (42)

$C_{10}H_{16}N_2SO$ (212,3). Ber. C 56,52, H 7,60, N 13,19, S 15,10.
Gef. C 56,48, H 7,45, N 13,13, S 15,23.
Mol.-Gew. 218,3 (Aceton).

Acetessigsäure-(2-methyl-3-ethyl-thiomorpholid) (43)

$C_{11}H_{19}NSO_2$ (229,3). Ber. C 57,61, H 8,35, N 6,11, S 13,98.
Gef. C 57,49, H 8,58, N 6,44, S 13,77.
Mol.-Gew. 223,2 (Benzol).

Sulfonamide aus 2 und Sulfochloriden

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

14,5 g (0,1 mol) **2** werden in 100 ml 10–12proz. Kalilauge (etwa 0,2 mol Kaliumhydroxid) suspendiert und mit 0,2 mol Sulfochlorid portionsweise unter kräftigem Rühren und Kühlung auf 0–5 °C versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach der letzten Zugabe noch 12 h gerührt. Kristallin anfallende Reaktionsprodukte werden abfiltriert und zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Flüssige Reaktionsprodukte werden viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und dann zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die Produkte werden dann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert bzw. nach Entfernung des Lösungsmittels destilliert.

2-Methyl-3-ethyl-4-carboxamido-thiomorpholin (53)

29 g (0,2 mol) **2** werden zusammen mit 6 g (0,1 mol) Harnstoff unter N_2 -Atmosphäre 12 h lang auf 200 °C erhitzt. Das erhaltene hellgelbe zähflüssige Reaktionsgemisch wird in 250 ml Chloroform aufgenommen, mit 100 ml Wasser gewaschen und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. rektifiziert.

$C_8H_{16}N_2SO$ (188,3). Ber. C 51,03, H 8,56, N 14,88, S 17,03.
Gef. C 51,32, H 8,56, N 14,78, S 17,24.

*Addition von 2 an Isocyanate und Diisocyanate**Allgemeine Arbeitsvorschrift:*

0,1 mol Isocyanat werden in 50 ml absol. Benzol als Lösungsmittel vorgelegt. Hierzu werden langsam und unter starkem Rühren 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt und eine gelbbraune Farbe annimmt. Man läßt noch etwa 1,5 h unter starkem Rühren ausreagieren und engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Ausgefallene Festprodukte werden in absol. Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle ausgekocht. Nach der Filtration fallen beim Erkalten Kristalle aus, die im Vakuumexsikkator getrocknet werden. Ölig anfallende Reaktionsprodukte werden über eine 10 cm *Vigreux*-Kolonne dest.

*Addition von 2 an Isothiocyanate**Allgemeine Arbeitsvorschrift:*

0,1 mol Isothiocyanat werden in 50 ml absol. Benzol als Lösungsmittel vorgelegt. Hierzu werden langsam und unter starkem Rühren 0,1 mol 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt. Man läßt noch etwa 2 h unter starkem Rühren bei 80 °C ausreagieren. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer hinterbleiben ölige Produkte, die z. T. nach einiger Zeit auskristallisieren. Festprodukte werden aus absol. Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ölige Produkte werden durch Destillation über eine 10 cm *Vigreux*-Kolonne gereinigt.

*Addition von Thiomorpholin (1) an Isocyanate und Diisocyanate**Allgemeine Arbeitsvorschrift:*

0,1 mol Isocyanat werden in 50 ml absol. Benzol als Lösungsmittel vorgelegt. Hierzu werden langsam und unter starkem Rühren 0,1 mol Thiomorpholin zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt und eine gelbbraune Farbe annimmt. Man läßt noch etwa 1,5 h unter starkem Rühren ausreagieren und engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Ausgefallene Festprodukte werden in absol. Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle ausgekocht. Nach der Filtration fallen beim Erkalten Kristalle aus, die im Vakuumexsikkator getrocknet werden.

*4-Carbamoylthiomorpholin (75)**4-Thiocarbamoylthiomorpholin (82)*

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 8,1 g (0,1 mol) Kaliumcyanat vorgelegt. Hierzu wird unter Rühren die Hälfte einer Lösung aus 0,1 mol Thiomorpholin-hydrochlorid, gelöst in 100 ml absol. Methanol, gegeben. Die restliche Lösung wird bei Rückflußtemperatur langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgedampft. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 9,5 g (68% d. Th.) 4-Carbamoylthiomorpholin von Schmp. 145 °C.

$C_5H_{10}N_2SO$ (147,0). Ber. C 40,81, H 6,86, N 19,14, S 21,81.
Gef. C 40,61, H 6,87, N 18,94, S 21,94.
Mol.-Gew. 153 ($CHCl_3$).

Nach der angegebenen Arbeitsvorschrift werden 9,7 g (0,1 mol) Kaliumrhodanid und 10,3 g (0,1 mol) Thiomorpholin umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 11,2 g (72% d. Th.) 4-Thiocarbamoylthiomorpholin von Schmp. 114 °C.

$C_5H_{10}N_2S_2$ (162,4). Ber. C 36,96, H 6,65, N 17,33, S 39,50.
Gef. C 36,96, H 6,47, N 17,66, S 39,56.
Mol.-Gew. 168 ($CHCl_3$).

Addition von 1 an Isothiocyanate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol Isothiocyanat werden in 50 ml absol. Benzol. als Lösungsmittel vorgelegt. Hierzu werden langsam und unter starkem Rühren 0,1 mol Thiomorpholin zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt. Man läßt noch etwa 2 h unter starkem Rühren bei 80 °C ausreagieren. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer hinterbleiben ölige Produkte, die z. T. nach einiger Zeit auskristallisieren. Festprodukte werden aus absol. Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

2-Methyl-3-ethyl-4-alkylthiomorpholine

a) Drucklose Alkylierung mit Alkylchloriden bzw. -bromiden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem 250 ml Fünfhalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Innenthermometer, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter werden 0,1 mol Thiomorpholin und 31,8 g (0,3 mol) Natriumcarbonat vorgelegt. Unter Rühren werden dann 0,2 mol Alkyl- bzw. Arylhalogenid (-bromid oder chlorid) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch unter einer Stickstoffatmosphäre für 12 h auf Rückflußtemperatur (bzw. 190—200 °C bei den hochsiedenden Halogeniden) erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Chloroform aufgenommen, der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Chloroform nachgewaschen, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel abdest. und das erhaltene Rohprodukt im Vak. rektifiziert.

b) Alkylierung von 2 unter Druck.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem 500 ml Schüttelautoklaven werden 14,5 g (0,1 mol) **2** mit 0,2 mol Alkylhalogenid in Gegenwart von 31,8 g (0,3 mol) Natriumcarbonat 12 h auf 190—200 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Chloroform aufgenommen, von fester Soda abfiltriert und mit etwa 50 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und die Reaktionsprodukte im Vak. destilliert. (Man erhält analysenreine Verbindungen).

c) N-Alkylthiomorpholine.

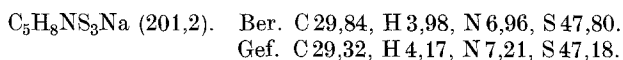
Nach der bereits für die drucklose N-Alkylierung beschriebenen Arbeitsweise setzt man 0,1 mol Thiomorpholin mit 0,2 mol des betreffenden Alkylbromides um.

Thiomorpholino-Na-dithiocarbaminat (112)

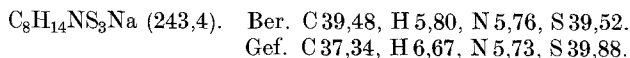
In einem 250 ml-Fünfhalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer werden 10,3 g (0,1 mol) Thiomorpholin und 4 g (0,1 mol) NaOH, gelöst in 20 ml Wasser, eingefüllt und auf 0 °C abgekühlt. Nun werden langsam 11,4 g (0,15 mol) CS₂ unter starkem Rühren so zugetropft, daß die stark exotherme Reaktion eine Temperatur von 15 °C nicht überschreitet (Eiskühlung). Nach Beendigung der Schwefelkohlenstoffzugabe resultiert eine weiße, breiartige Masse, die später vollkommen fest wird.

Das Reaktionsprodukt wird aus einem Aceton-Benzol-Gemisch umkristallisiert.

Man erhält Thiomorpholino-Na-dithiocarbaminat von Schmp. 255 °C in einer Ausbeute von 78%.

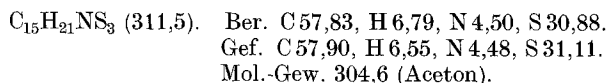
*2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-Na-dithiocarbaminat (113)*

14,5 g (0,1 mol) **2** werden nach der für **112** angegebenen Vorschrift umgesetzt. Ausb. 17 g (71% d. Th.) **113**.

*2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-dithiocarbaminsäurebenzylester (114)*

In die Lösung von 24,4 g (0,1 mol) **113** in 50 ml absol. Benzol tropft man bei Raumtemperatur und unter starkem Rühren 12,7 g (0,1 mol) Benzylchlorid, wobei sich das Reaktionsgemisch unter Verfärbung erwärmt. Man erhitzt noch etwa 2 h auf Rückflußtemp. und filtriert von ausgefallenem Natriumchlorid ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand nach einer Rohdestillation über eine 10 cm *Vigreux*-Kolonnen im Ölpumpenvakuum fraktioniert.

29,0 g (93% d. Th.) **114** vom Sdp. (0,1 Torr) 187 °C.

*2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-thiuramsulfid (115)*

In einen 500 ml Fünfhalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer werden 14,5 g (0,1 mol) **2** in 100 ml Aceton vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Nun werden langsam 11,4 g (0,15 mol) Schwefelkohlenstoff zugetropft, daß die Temp. 15 °C nicht überschreitet. Man läßt das Reaktionsgemisch unter ständiger Kühlung noch etwa 1 h ausreagieren und tropft dann eine mit Jod gesättigte Kaliumjodidlösung zu. Die Zugabe erfolgt so lange, bis die dunkelbraune Jodlösung nicht mehr entfärbt wird. Man rührt noch etwa 2 h und reduziert anschließend das überschüssige Jod mit Natriumthiosulfat.

Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und in heißem Aceton ausgekocht, heiß filtriert und nochmals mit Aktivkohle aufgekocht.

Nach der Filtration fällt beim Erkalten **115** aus, das zur Reinigung nochmals aus Aceton umkristallisiert wird.

25,1 g (57% d. Th.) **115** vom Schmp. 191 °C.

$C_{16}H_{28}N_2S_6$ (440,8). Ber. C 43,60, H 6,40, N 6,36, S 43,64.

Gef. C 43,84, H 6,32, N 6,33, S 43,02.

Schwermetalldithiocarbamate des 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholins (2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem Erlenmeyerkolben wird zu einer ethanolischen Lösung bzw. Aufschlämmung des betreffenden Schwermetallsalzes unter Rühren die äquimolare Lösung von **113** in Ethanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch etwa 1 h leicht erwärmt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht und mit Aceton ausgewaschen.

Literatur

- ¹ 2. Mitt.: *F. Asinger, D. Neuray, E. Wilms* und *A. Saus*, Mh. Chem. **104**, 137 (1973).
- ² 92. Mitt.: *F. Asinger, A. Saus* und *J. Stalschus*, Mh. Chem., im Druck.
- ³ Teil der Dissertation, *J. Hartig*, Techn. Hochschule Aachen, 1972.
- ⁴ Teil der Dissertation, *P. Rasche*, Techn. Hochschule Aachen, 1972.
- ⁵ Teil der Dissertation, *E. Wilms*, Techn. Hochschule Aachen, 1971.
- ⁶ *F. Asinger, H. Offermanns, A. Saus, C. Dudeck, D. Neuray* und *E. Wilms*, Mh. Chem. **104**, 118 (1973).
- ⁷ a) *F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray* und *P. Müller*, Mh. Chem. **101**, 1295 (1970); b) siehe auch Dissertation *P. Müller*, Techn. Hochschule Aachen, 1968.
- ⁸ *A. L. Klopping*, US-Pat. 2 785 190 vom 12. März 1957, Chem. Abstr. **51**, 11379 (1957); *P. Childs*, J. Chem. Soc. (London) **1948**, 2320; *J. Bolle*, Franz.-Pat. 1 238 350 vom 30. Nov. 1960, Institut National de Recherche Chimique Appliqué, Chem. Abst. **56**, 3357/i (1961).
- ⁹ *J. F. Carson* und *F. F. Wong*, J. Org. Chem. **29**, 2203 (1964).
- ¹⁰ *F. Asinger, H. Offermanns, W. Pürschel, K. H. Lim* und *D. Neuray*, Mh. Chem. **99**, 2090 (1968).
- ¹¹ *A. H. Sommers* und *B. W. Horrom*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1187 (1954).