

## 5,6-Dihydro-1,4-thiazine durch Einwirkung von Propylenimin auf $\alpha$ -Mercaptoketone

(Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 43. Mitt.)

Von

F. Asinger, H. Diem<sup>1</sup> und W. Schäfer

Aus dem Institut für Technische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 25. Mai 1964)

Die Umsetzung von  $\alpha$ -Mercaptoketonen mit Propylenimin führt zu 2,3-disubstituierten 5-Methyl-5,6-dihydro-4H-(bzw. 2H)-1,4-thiazinen. Sie reagieren im Gegensatz zu den in Stellung 5 nicht substituierten Äthylenimin-Reaktionsprodukten nicht mit einem weiteren Mol  $\alpha$ -Mercaptoketon unter Bildung von Thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazinen.

Die Dihydrothiazine lassen sich mit Ameisensäure oder  $\text{NaBH}_4$  zu sterisch identischen Thiomorpholinen hydrieren; in einigen Fällen gelingt diese Hydrierung auch mit  $\text{H}_2\text{S}$ , wobei jedoch die stereoisomeren Thiomorpholine gebildet werden. Thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine ergeben bei der Behandlung mit Ameisensäure oder  $\text{NaBH}_4$  stereoisomere Perhydro-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine.

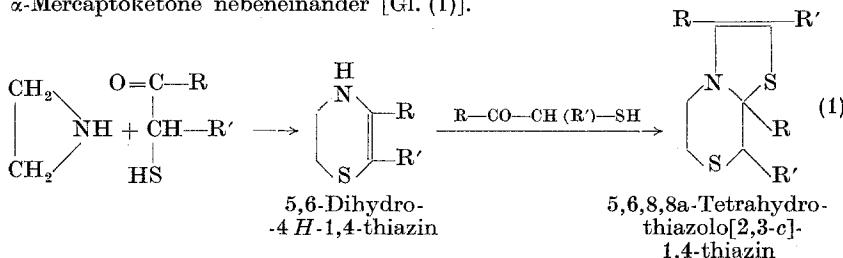
Thiazoline- $\Delta^3$  sind durch Umsetzung von Schwefel und Ammoniak mit Ketonen bei Raumtemperatur bequem darstellbar. Ihre saure Hydrolyse führt zu  $\alpha$ -Mercaptoketonen.

Vor einiger Zeit berichteten wir<sup>2</sup>, daß durch Einwirkung von Äthylenimin auf  $\alpha$ -Mercaptoketone das neue Ringsystem der 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine entsteht. Es besitzt Enaminstruktur und wird deshalb von Ameisensäure in der Wärme zum Thiomorpholin reduziert. 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine zeichnen sich ferner durch ihre Additionsfähigkeit gegenüber  $\alpha$ -Mercaptoketonen aus. In glatter Reaktion wird dabei durch intramolekulare Konensation des primären Addukts das neue Ringsystem der 5,6,8,8a-Tetrahydro-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine gebildet. Die Verbindungen können als cyclische Enamine ebenfalls mit Ameisensäure zu den perhydrierten Derivaten reduziert werden. 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine und Thiazolo[2,3-c]-

<sup>1</sup> Teil der Dissertation H. Diem, T. H. Aachen, 1962.

<sup>2</sup> F. Asinger, F. J. Schmitz und S. Reichel, Ann. Chem. 652, 50 (1962)

1,4-thiazine bilden sich also bei der Einwirkung von Äthylenimin auf  $\alpha$ -Mercaptoketone nebeneinander [Gl. (1)].



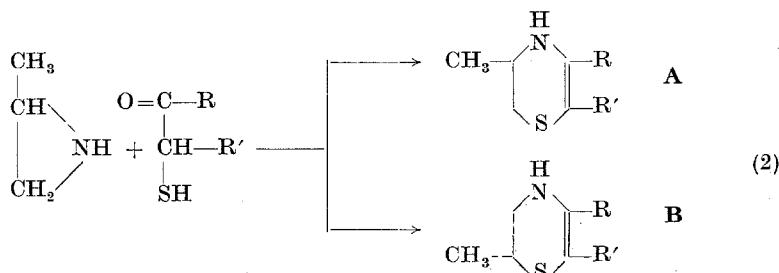
Wir zeigten<sup>2</sup>, daß die bevorzugte Bildung des monocyclischen oder bicyclischen Systems in erster Linie nicht vom molaren Verhältnis Äthylenimin zu  $\alpha$ -Mercaptoketon abhängig ist, sondern hauptsächlich von der Reaktionstemperatur. Führt man z. B. die Umsetzung von 1 Mol 2-Mercaptopenantanon-(3) ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ) mit 1,3 Mol Äthylenimin bei  $60^\circ$  aus, so entsteht in 85% Ausb. das entsprechende Dihydrothiazin (V). Bei  $-20^\circ$  bildet sich unter sonst gleichen Bedingungen mit 80proz. Ausb. das Thiazolothiazin.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit ausgeführten Versuchen fanden wir, daß sich die Dihydrothiazin-Ausbeute auf 95% erhöhen läßt, wenn man die zu Beginn der Reaktion durch die Siedetemperatur des Äthylenimins gegebene Temperatur von  $60^\circ$  während der Umsetzung auf  $70\ldots75^\circ$  steigert.

Wie Äthylenimin läßt sich auch Propylenimin mit  $\alpha$ -Mercaptoketonen unter Wärmeentwicklung zu den oxydationsempfindlichen 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazinen umsetzen. Wie die Äthylenimin-Umsetzungsprodukte können die entstehenden Verbindungen glatt mit Ameisensäure zu Thiomorpholin-Derivaten reduziert werden; sie zeigen im IR-Spektrum bei  $3380 \text{ cm}^{-1}$  die für NH-Gruppen charakteristische Bande und reagieren dementsprechend mit Acetanhydrid oder mit Phenylisocyanat zu den N-Acetyl- bzw. Carbamoyl-Derivaten.

Im Gegensatz zu den Äthylenimin-Reaktionsprodukten können sie jedoch nicht mit einem weiteren Mol  $\alpha$ -Mercaptoketon zu Thiazolothiazinen reagieren. Deshalb muß bei der Umsetzung von Propylenimin mit  $\alpha$ -Mercaptoketonen auch nicht bei höherer Temperatur gearbeitet werden.

Bei der Addition von Propylenimin an  $\alpha$ -Mercaptoketone können grundsätzlich zwei isomere Verbindungen (A und B) entstehen:



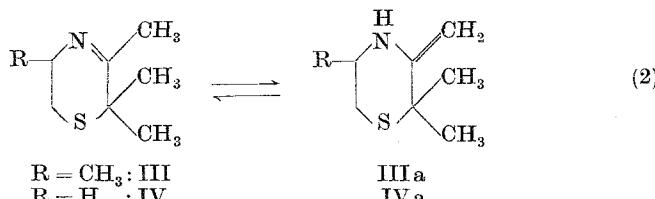
**A** und **B** unterscheiden sich nur dadurch, daß sie eine Methylgruppe in 5- bzw. 6-Stellung aufweisen. Da das Reaktionsprodukt von Propylenimin mit beispielsweise 2-Mercaptopenanon-(3) ( $R = C_2H_5$ ;  $R' = CH_3$ ) bei der fraktionierten Fällung mit Pikrinsäure ausschließlich Pikratfraktionen vom Zersetzungspunkt  $154-155^\circ$  in 89proz. Gesamtausbeute ergab, ist anzunehmen, daß es weitgehend einheitlich ist und entweder aus **A** oder **B** besteht.

Daß die mittels Propylenimin hergestellten 5,6-Dihydro-4 *H*-1,4-thiazine nicht mit einem weiteren Mol  $\alpha$ -Mercaptoketon reagieren, wäre durch eine zusätzliche Methylgruppe in 6-Stellung des 1,4-Thiazinringes (wie in Struktur **B**) nicht erklärlich. Wir ordnen daher den Reaktionsprodukten von Propylenimin mit 2-Mercapto-pentanon-(3) (= I) oder 2-Mercaptobutanon-(3) (= II) die Struktur **A** zu und bezeichnen sie entsprechend als 5,6-Dihydro-4 *H*-1,4-thiazine (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. 5,6-Dihydro-1,4-thiazine aus Propylenimin und  $\alpha$ -Mercaptoketonen

$\alpha$ -Mercapto- keton	-5,6-dihydro- 1,4-thiazin	Ausb., % d. Th.	Sdp. °C/Torr	$n_{D}^{20}$	Pikrat, Zers.-P. °C	4-Phenylcarbamoyl- 5,6-dihydro- 1,4-thiazin Schmp. °C	Ausb., % d. Th.
2-Mercapto- pentanon-(3)	2,5-Dimethyl- 3-äthyl-4 <i>H</i> (I)	93	47/0,22	1,5139	154-155	176-177	53
2-Mercapto- butanon-(3)	2,3,5-Trime- thyl-4 <i>H</i> (II)	94	55-56/0,28	1,5341	-	176-177	65
2-Mercapto- 2-methyl- butanon-(3)	2,2,3,5-Tetra- methyl-2 <i>H</i> (III)	95	37,5/0,05	1,5028	185-186	-	-

III, das durch Reaktion eines tert.  $\alpha$ -Mercaptoketons mit Propylenimin entsteht, ist deutlich weniger luftempfindlich als I oder II. Das IR-Spektrum von III zeigt keine Bande, die einer NH-Gruppe zugeordnet werden könnte, statt dessen aber bei  $1655\text{ cm}^{-1}$  die ausgeprägte Schwingung einer Azomethingruppe. Dementsprechend besitzt III — auch in der Wärme — keinen aktiven Wasserstoff (*Zerevitinoff*) und reagiert nicht mit Phenylisocyanat. III muß daher als 5,6-Dihydro-2 *H*-1,4-thiazin formuliert werden.

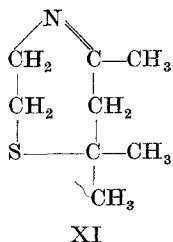


Diese Strukturzuordnung entspricht der des Reaktionsproduktes IV von Äthylenimin mit 2-Mercapto-2-methyl-butanon-(3)<sup>2</sup>. Auch das IR-Spektrum von IV weist eindeutig auf das Vorliegen einer Azomethinstruktur hin, und IV besitzt wie III keinen akt. Wasserstoff.

Trotz der Azomethinstruktur ließ sich IV mit Ameisensäure wie ein Enamin zum 2,2,3-Trimethyl-thiomorpholin hydrieren, was wir durch Annahme eines tautomeren Gleichgewichts zwischen Azomethinform IV und Enaminform IVa erklärten<sup>2, 3</sup>. Diese Hydrierungsmöglichkeit besteht auch für III und legt eine analoge Tautomerie III = IIIa nahe. Wie die 5-methylsubstituierten Dihydro-1,4-thiazine I und II reagiert auch III nicht weiter mit  $\alpha$ -Mercaptoketon — im Gegensatz zu IV (vgl. <sup>2</sup>).

5,6-Dihydro-4 *H*-1,4-thiazine sind sauerstoffempfindliche Verbindungen. Bei Luftzutritt reagieren sie unter Wärmeentwicklung meist in unübersichtlicher Reaktion. 3-Isopropyl-5,6-dihydro-4 *H*-1,4-thiazin bildet jedoch ein 1,1-Dioxid<sup>2</sup>. 2-Isopropyl-3-isobutyl-5,6-dihydro-4 *H*-1,4-thiazin (IX) nimmt ein Grammatom Sauerstoff auf und geht in das 1-Oxyd über. Das Oxydationsprodukt weist im IR-Spektrum eine starke Bande bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  auf, die wir der Sulfoxidgruppierung zuordnen; die Schwingungen bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  zeigen eine NH-Gruppe, die bei  $1580\text{ cm}^{-1}$  eine Kohlenstoffdoppelbindung an.

Das Ausbleiben der Addition von  $\alpha$ -Mercaptoketon mit anschließender intramolekularer Kondensation zum bicyclischen System ist jedoch nicht auf 5-methylsubstituierte Dihydrothiazine beschränkt. Als Kondensationsprodukt von Äthylenimin mit 2-Mercapto-2-methyl-pantanone-(4), einem tert.  $\beta$ -Mercaptoketon, entsteht in 68proz. Ausbeute 5,7,7-Tri-methyl-1,4-thiazepin-(4) (XI), das mit gleicher Ausbeute schon aus Mesityloxyd und Cysteamin synthetisiert wurde<sup>4</sup>. Die Verbindung liegt eindeutig in Azomethinform vor, wie das IR-Spektrum ausweist (C=N-Schwingung bei  $1650\text{ cm}^{-1}$ ). Sie lässt sich weder mit Ameisensäure hydrieren noch mit 2-Mercaptopantanone-(3) umsetzen.



<sup>3</sup> N. J. Leonard und F. P. Hauck jr., J. Amer. chem. Soc. **79**, 5279 (1957), „Enamine Detection“.

<sup>4</sup> L. K. Mushkalo und Z. I. Lanovaya, Ukrain. Khim. Zhur. **21**, 631 (1955); Chem. Abstr. **50**, 14783 (1956).

Aber auch in 5-Stellung unsubstituierte Dihydrothiazine büßen mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten in 2- und 3-Stellung die Fähigkeit ein,  $\alpha$ -Mercaptoketone zu addieren.

Tab. 2 enthält die neuen Dihydrothiazine, die für diese Umsetzung hergestellt wurden. VII und X wurden aus  $\omega$ -Bromacetophenon bzw.  $\beta$ -Chlorlävulinsäremethylester und Cysteamin-Na synthetisiert, da  $\omega$ -Mercaptoacetophenon bisher nur in geringer Ausbeute zugänglich ist und Versuche zur Synthese von  $\beta$ -Mercapto-lävulinsäuremethylester scheiterten.

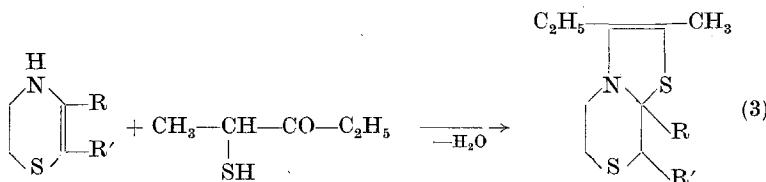
X ist eine sehr labile Verbindung, die bei der Vakuumdestillation beträchtlichen Zersetzungerscheinungen unterliegt. Durch mehrwöchiges Stehen im verschlossenen Gefäß geht das flüssige X in eine farblose, kristalline Verbindung (Schmp. 38°) der Zusammensetzung  $C_7H_{11}NOS$  über. Das IR-Spektrum der Verbindung weist keine NH-Bande auf, dafür bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  eine ausgeprägte Schwingung, die einer Säureamidgruppierung zugeschrieben wurde. Über die Struktur der Verbindung herrscht noch keine endgültige Klarheit;

Tabelle 2. 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazine aus Äthylenimin und  $\alpha$ -Mercaptoketonen oder Cysteamin-Natrium und  $\alpha$ -Halogenketon

	$\alpha$ -Mercaptoketon bzw. $\alpha$ -Halogenketon	5,6-dihydro- 4 <i>H</i> -1,4-thiazin	$\alpha$ -Ausb., % d. Th.	Sdp., °C/Torr	$n_{D}^{20}$	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
3-Mercapto-heptanon-(4)	2-Aethyl-3-n-propyl-	(VI)	91	51/0,05	1,5088	135—136	60
$\omega$ -Bromaceto-phenon	3-Phenyl-	(VII)	34	105,6—106/0,06	1,6498	155—156	41
3-Mercapto-4-methyl-pantanone-(2)	2-Isopropyl-3-methyl-	(VIII)	81	60,5/0,29	1,5269	138—139	55
2,6-Dimethyl-3-mercaptop-heptanon-(4)	2-Isopropyl-3-isobutyl-	(IX)	95	79,5/0,22	1,5030	150—151	57
$\beta$ -Chlorlävulinsäure-methylester	2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-	(X)	18	107/0,3	1,5414	—	—

es könnte sich um 1-Aza-4-thia-8-methyl-bicyclo[3.2.1]octanon-(7) handeln.

Um den Einfluß der Substituenten in 2- und 3-Stellung auf die Additionsfähigkeit des 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazin-Ringsystems vergleichen zu können, wurden die Reaktionen ausschließlich mit 2-Mercaptopentanon-(3) ausgeführt.



Tab. 3 enthält die Resultate, ergänzt durch einige bereits früher erzielte Ergebnisse. Man erkennt, daß mit zunehmender Größe der Substituenten die Ausbeuten sinken. Bei den in 2- und 3-Stellung mit Isopropyl-, Isobutyl- oder Carbmethoxymethylresten substituierten 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazinen VIII, IX und X erfolgt schließlich überhaupt keine Reaktion zu Thiazolo[2,3-*c*]-1,4-thiazinen.

Tabelle 3. Substituenteneinfluß in 2- und 3-Stellung bei 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazinen auf die Addition von 2-Mercaptopentanon-(3) zu Thiazolo[2,3-*c*]-1,4-thiazinen gemäß Gl. (3)

-5,6-dihydro- 4 <i>H</i> -1,4-thiazin	-thiazolo[2,3- <i>c</i> ]-1,4-thiazin	R	R'	Ausb., % d. Th.
3-Isopropyl- <sup>2</sup>	5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl- 3-äthyl-8a-isopropyl <sup>2</sup>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91
2-Methyl-3-äthyl- <sup>2</sup>	5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8-di- methyl-3,8a-diäthyl- <sup>2</sup>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80
2,3-Tetramethylen- <sup>2</sup>	5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl- 3-äthyl-8,8a-tetramethylen- <sup>2</sup>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	78
2-Äthyl-3-n-propyl-(VI)	5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl- 3,8-diäthyl-8a-n-propyl-(XII)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63
3-Phenyl-(VII)	5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl- 3-äthyl-8a-phenyl-(XIV)	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	33

### Thiomorpholine

2*H*-5,6-Dihydro-1,4-thiazine und die analogen 4*H*-Verbindungen lassen sich mit Ameisensäure in der Wärme zu den entsprechenden substituierten Thiomorpholinen reduzieren<sup>2</sup>. Diese Reaktion gelingt auch mit den in 5-Stellung methylsubstituierten Dihydrothiazinen. Bei den unsubstituierten Vertretern wird zusätzlich N-Formylierung als Nebenreaktion beobachtet. Diese bleibt bei den Propylenimin-Reaktionsprodukten völlig aus. Darin kommt abermals der Hinderungseffekt der

5-Methylgruppe für Kondensationen am benachbarten N-Atom zum Ausdruck. Tab. 4 enthält eine Zusammenstellung der durch Reduktion mit Ameisensäure hergestellten Thiomorpholine.

Der Nachteil der Reduktion mit Ameisensäure (N-Formylierung als Nebenreaktion) läßt sich durch Verwendung von Natriumboratan vermeiden. Alle auf diese Weise hergestellten Thiomorpholine waren mit den unter Verwendung von Ameisensäure erhaltenen identisch.

Diese Feststellung gilt nicht für ein weiteres Hydrierungsverfahren begrenzter Anwendungsbreite, das in der Behandlung bestimmter Di-

Tabelle 4. Thiomorpholine durch Reduktion von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen mit Ameisensäure

eingesetztes Dihydro- 1,4-thiazin	-thiomorpholin	Ausb., % d. Th.	Sdp., °C/Torr	$n_D^{20}$
I	2,5-Dimethyl-3-äthyl-(XVII)	58	38/0,44	1,4958
II	2,3,5-Trimethyl-(XVIII)	57	45—46/1,8	1,4987
III	2,2,3,5-Tetramethyl-(XIX)	58	42/1,25	1,4941
VI	2-Äthyl-3-n-propyl-(XXII)	44	48—49/0,04	1,5010
VIII	2-Isopropyl-3-methyl-(XXIII)	26	46—47/0,07	1,5060

hydro-1,4-thiazine mit  $H_2S$  in heißer methanolischer Lösung und in Gegenwart von tert. Aminen besteht. So geht z. B. 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4 H-1,4-thiazin (V)<sup>2</sup> in 60proz. Ausbeute in 2-Methyl-3-äthyl-thiomorpholin (XXI) über. Dabei scheidet sich Schwefel ab. Auch die Dihydro-1,4-thiazine VI und VIII lassen sich mit  $H_2S$  zu den Thiomorpholinen XXII bzw. XXIII reduzieren, nicht dagegen I, II, III, IV und IX.

Bei den Reduktionsprodukten mit  $H_2S$  handelt es sich um Stereoisomere der Thiomorpholine, die mit Ameisensäure oder  $NaBH_4$  erhalten wurden, denn der Mischschmelzpunkt mit den 4-Phenylcarbamoylderivaten zeigt eine Depression. Die IR-Spektren der Stereoisomeren stimmen bis auf geringe Bandenverschiebungen überein.

Nachdem wir bereits früher gezeigt hatten, daß 5,6,8,8a-Tetrahydrothiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine als Enamine mit Ameisensäure in die perhydrierten Derivate übergeführt werden können, haben wir am Beispiel des 5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8-dimethyl-3,8a-diäthyl-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazins (XV)<sup>2</sup> [Gl. (3), R =  $CH_3$ , R' =  $C_2H_5$ ] einen Reduktionsversuch mit  $NaBH_4$  unternommen. Die Hydrierung gelingt glatt, führt jedoch zu einem Stereoisomeren (XVI).

Wir danken Frau Dr. E. Bendel für die Ausführung der analytischen und spektroskopischen Arbeiten.

Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen schulden wir für die finanzielle Unterstützung Dank.

## Experimenteller Teil

### 5,6-Dihydro-1,4-thiazine

#### 2,5-Dimethyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (I)

111 g (1,95 Mol) Propylenimin werden mit einem Plätzchen NaOH in einem mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Gaseinleitungsstutzen ausgerüsteten 0,5 l-Kolben auf 40° erwärmt (Wasserbad) und unter Röhren 177 g (1,5 Mol) 2-Mercapto-pentanon-(3)<sup>5</sup> langsam zugetropft. Nachdem 2/3 des Ketons zugesetzt sind, tritt Trübung des Gemisches ein. Zur Vervollständigung der Reaktion erhöht man die Temp. nach beendetem Zugabe noch 1 Stde. auf 60°, läßt erkalten und versetzt mit 0,5 l Diisopropyläther [(*iso*-Pr)<sub>2</sub>O]. Nach 5maligem Waschen mit je 50 ml Wasser wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nicht umgesetztes Propylenimin sowie (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O abdestilliert. Den Rückstand unterwirft man einer mehrfachen Vakuumdestillation. 219 g (93% d. Th.) I, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,22</sub>: 47°;  $n_b^{20}$ : 1,5139.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NS (157,3). Ber. C 61,09, H 9,61, N 8,91, S 20,39.

Gef. C 61,17, H 9,46, N 8,87, S 20,28.

Mol.-Gew. 150 (Benzol)

akt. H (Zerewitinoff): 0,88

I-Pikrat: Zers.-P.: 154—155° (Äthanol).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (386,4). Ber. C 43,51, H 4,70, N 14,50.

Gef. C 43,42, H 4,63, N 14,39.

#### 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von I\*

3,1 g (20 mMol) I werden in 10 ml Benzol gelöst, mit 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat versetzt und auf dem Wasserbad 30 Min. erhitzt. Beim Abkühlen fallen Kristalle aus, die abgesaugt und aus CCl<sub>4</sub>, dann aus Äthanol umkristallisiert werden. 3,2 g (53,3% d. Th.), Schmp. 176—177°.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (276,4). Ber. C 65,16, H 7,28, N 10,13.

Gef. C 65,21, H 7,33, N 10,23.

Molgew. 290 (Benzol)

#### 4-Acetyl-Derivat von I

47,2 g (0,3 Mol) I werden 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad mit 90 ml Acetanhydrid behandelt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit Kaliumcarbonat neutralisiert, die organische Schicht abgetrennt und die wäßrige Phase 3mal mit je 50 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O extrahiert. Äther. Lösung und organische Schicht werden vereinigt, 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Verteilen des Äthers destilliert man im Vak.; 54,0 g (90% d. Th.), Sdp.<sub>0,015</sub>: 73°;  $n_b^{20}$ : 1,5371.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NOS (199,3). Ber. C 60,25, H 8,61, S 16,09.

Gef. C 59,99, H 8,37, S 16,02.

Molgew. 195 (Benzol).

\* Zugleich allgem. Vorschrift für 4-Phenylcarbamoyl-5,6-dihydro-1,4-thiazine.

<sup>5</sup> F. Asinger, M. Thiel und E. Pallas, Ann. Chem. **602**, 37 (1957).

## 2,3,5-Trimethyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (II)

74 g (1,3 Mol) Propylenimin und 104 g (1 Mol) 3-Mercaptobutanon-(2)<sup>6</sup> werden nach der für I angegebenen Vorschrift umgesetzt. Ausb. 135 g (94,4% d. Th.) II, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,28</sub>: 55—56°,  $n_b^{20}$ : 1,5341.

$C_7H_{13}NS$  (143,3). Ber. C 58,69, H 9,15, N 9,78, S 22,38.  
Gef. C 58,87, H 9,30, N 9,83, S 22,53.  
akt. H (Zerevitinoff): 0,83.

## 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von II

Aus 2,9 g (20 mMol) und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat in 10 ml Benzol erhält man 3,4 g (65%) farblose Nadeln vom Schmp. 176—177° (Äthanol).

$C_{14}H_{18}N_2OS$  (262,4). Ber. C 64,08, H 6,91, N 10,67.  
Gef. C 64,26, H 7,07, N 10,62.  
Molgew. 275 (Benzol).

## 2,2,3,5-Tetramethyl-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin (III)

Durch Einwirkung von 59 g (0,5 Mol) 2-Mercapto-2-methyl-butanon-(3)<sup>7</sup> auf 33 g (0,68 Mol) Propylenimin gemäß der Vorschrift für I werden 74,8 g (95% d. Th.) III als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,05</sub>: 37,5° und dem  $n_b^{20}$ : 1,5028 erhalten.

$C_8H_{15}NS$  (157,3). Ber. C 61,09, H 9,61, N 8,91, S 20,39.  
Gef. C 61,20, H 9,49, N 9,11, S 20,59.  
Molgew. 156 (Benzol)  
akt. H (Zerevitinoff) bei 95°: 0.

Pikrat von III: Zers.-P.: 185—186° (Äthanol).

$C_{14}H_{18}N_4O_7S$  (386,4). Ber. C 43,51, H 4,70, S 8,30.  
Gef. C 43,35, H 4,73, S 8,14.

## 2,2,3-Trimethyl-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin (IV)

Wurde nach<sup>2</sup> hergestellt, indem 45,5 g (1,05 Mol) Äthylenimin mit 95 g (0,8 Mol) 3-Mercapto-3-methyl-butanon-(2) umgesetzt wurden. Ausb. 96,2 g (84% d. Th.), Sdp.<sub>0,01</sub>: 33°;  $n_b^{20}$ : 1,5131.

## 2-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (V)

In einem mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsstutzen versehenen 1 l-Kolben erhitzt man unter Einleiten von  $N_2$  300 g (6,9 Mol) mit einem Plätzchen NaOH stabilisiertes Äthylenimin zum Sieden. 354 g (3 Mol) 2-Mercapto-pentanon-(3)<sup>5</sup> werden unter intensivem Rühren so zugesetzt, daß die Temp. möglichst schnell auf 70—75° steigt. Nach beendeter Zugabe röhrt man 30 Min. bei 70°, läßt abkühlen, nimmt in 750 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O auf, wäscht 3mal mit je 100 ml Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und destilliert unter  $N_2$ . Ausb. 408 g (95% d. Th.); Sdp.<sub>0,35</sub>: 53,2—54°;  $n_b^{20}$ : 1,5311 (nach<sup>2</sup>: Ausb. 85—90%; Sdp.<sub>0,35</sub>: 53—54°;  $n_b^{20}$ : 1,5312).

<sup>6</sup> F. Asinger, M. Thiel und I. Kalzendorf, Ann. Chem. **610**, 25 (1957).

<sup>7</sup> F. Asinger, M. Thiel und G. Esser, Ann. Chem. **610**, 33 (1957).

## 2-Äthyl-3-n-propyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (VI)

Aus 141 g (3,2 Mol) Äthylenimin und 359 g (2,46 Mol) 3-Mercaptoheptanon-(4)<sup>8</sup> erhält man nach der für V angegebenen Vorschrift 383 g (91 % d. Th.) VI als farblose Flüssigkeit vom Sdp. <sub>0,05</sub>: 51°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5088. (VI wird bei Luftzutritt oder beim Stehen in einer verschlossenen Flasche gelb.)

$C_9H_{17}NS$  (171,3). Ber. C 63,10, H 10,00, N 8,18, S 18,72.  
Gef. C 63,10, H 10,03, N 8,19, S 18,74.

## 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von VI

3,4 g (20 mMol) VI und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 3,5 g (60,4% d. Th.) vom Schmp. 135—136°.

$C_{16}H_{22}N_2OS$  (290,4). Ber. C 66,17, H 7,64, S 11,04.  
Gef. C 65,96, H 7,63, S 11,06.  
Molgew. 293 (Benzol).

## 3-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (VII)

86 g (2 Mol) Äthylenimin werden in 200 ml absol. Methanol gelöst und in 100 ml mit  $H_2S$  gesätt. absol. Methanol unter Rühren und Einleiten von  $H_2S$  bei — 75° getropft. Nach beendeter Zugabe setzt man das  $H_2S$ -Einleiten noch 1 Stde. fort, lässt das Gemisch Raumtemp. annehmen und vertreibt im Vak. etwa 100 ml Methanol und überschüss.  $H_2S$ . Man fügt die aus 46 g (2 gAt) Na und 300 ml Methanol bereitete Methylatlösung zur eingeengten Lösung und kühlt auf — 10° ab. Zu dieser Cysteamin-Na-Lösung tropft man 398 g (2 Mol)  $\omega$ -Bromacetophenon, gelöst in 1,5 l absol. Äthanol. Das Kühlbad wird entfernt; dann wird 2 Stdn. gerührt, im Vak. bei 30° auf ca. 600 ml eingeengt und mit 500 ml Benzol versetzt. Die benzol. Lösung wird 5mal mit 100 ml Wasser gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. 2malige Destillation im Vak. (teilweise Zersetzung) ergibt 120 g (34% d. Th.) VII als rötliches, viskoses Öl vom Sdp. <sub>0,06</sub>: 105,6—106°;  $n_{D}^{20}$ : 1,6498.

$C_{10}H_{11}NS$  (177,3). Ber. C 67,75, H 6,25, N 7,91, S 18,09.  
Gef. C 67,64, H 6,13, N 7,90, S 18,27.  
Molgew. 183 (Benzol).

## Pikrat von VII: Zers.-P.: 168—169° (Äthanol).

$C_{16}H_{14}N_4O_7S$  (406,3). Ber. C 47,29, H 3,47, N 13,78.  
Gef. C 47,41, H 3,42, N 13,80.

## 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von VII

Aus 3,5 g (20 mMol) VII und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat entstehen 2,4 g (40,5% d. Th.) 4-Phenylcarbamoyl-VII, Schmp. 155—156° (Äthanol).

$C_{17}H_{16}N_2OS$  (296,4). Ber. C 68,89, H 5,45, S 10,81.  
Gef. C 69,06, H 5,32, S 10,78.  
Molgew. 290 (Benzol).

<sup>8</sup> F. Asinger, M. Thiel und G. Hauthal, Ann. Chem. 615, 70 (1958).

## 2-Isopropyl-3-methyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (VIII)

Nach der für V angegebenen Vorschrift erhält man aus 106,5 g (2,48 Mol) Äthylenimin und 251 g (1,9 Mol) 3-Mercapto-4-methyl-pentanon-(2)<sup>9</sup> 243 g (81,4% d. Th.) VIII als farblose, sehr luftempfindliche Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,99</sub>: 60,5°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5269.

$C_8H_{15}NS$  (157,3). Ber. C 61,11, H 9,61, N 8,90, S 20,38.  
Gef. C 60,80, H 9,17, N 9,21, S 20,64.  
Molgew. 165 (Benzol).

VIII nimmt bei großer Oberfläche in wenigen Min. Sauerstoff auf, wobei das Molgew. auf 190 ansteigt.

*Pikrat von VIII*: Zers.-P.: 165—166°.

$C_{14}H_{18}N_4O_7S$  (386,4). Ber. C 43,55, H 4,68, S 8,28.  
Gef. C 43,56, H 4,72, S 8,46.

## 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von VIII

Aus 3,1 g (20 mMol) VIII und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat in 10 ml Benzol werden 3,1 g (54,6% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 138—139° (Äthanol) erhalten.

$C_{15}H_{20}N_2OS$  (276,4). Ber. C 65,18, H 7,29, N 10,13.  
Gef. C 64,91, H 7,36, N 10,34.  
Molgew. 266 (Benzol).

## 2-Isopropyl-3-isobutyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (IX)

## 2,6-Dimethyl-heptanon-(4)

420 g (2,9 Mol) 2,6-Dimethyl-heptanol-(4) werden in 475 ml Eisessig gelöst, auf 55° erwärmt und unter Rühren eine Lösung von 205 g  $CrO_3$  in 200 ml Wasser zugetropft. Danach röhrt man 1 1/2 Stdn. bei 55—60°, verdünnt die grüne Lösung mit 1 l Wasser, extrahiert 5 mal mit je 100 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O und wäscht den Extrakt mit  $Na_2CO_3$ -Lösung, bis keine  $CO_2$ -Entwicklung mehr zu beobachten ist und danach 5 mal mit je 100 ml Wasser. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  erhält man durch Destillation 318 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.<sub>745</sub>: 165—168°. Sie besteht aus 87% 2,6-Dimethyl-heptanon-(4) und 13% 2,6-Dimethylheptanol, wie gaschromatographisch bestimmt wurde (Gerät: F 116 E, Perkin-Elmer; 2 m Siliconfettkolonne Perkin-Elmer, Kolonentemperatur: 81°, Einlaßheizung: 110°; Trägergas:  $H_2$ ; 0,5 atü Trägergasvordruck).

## 3-Brom-2,6-dimethyl-heptanon-(4)

In Analogie zu einer Vorschrift zur Bromierung von Diäthylketon<sup>10</sup> werden 318 g des obigen Keton-Alkohol-Gemisches bromiert. Ausb. 342 g (79,4% d. Th., bezogen auf den Ketonanteil), Sdp.<sub>12</sub>: 88—89°.

<sup>9</sup> F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgens, B. D. Reintges, G. Scharein und A. Wegerhoff, Ann. Chem. **672**, 156 (1964).

<sup>10</sup> J. Metzger, C. R. hebd. Sé. Acad. Sci. **242**, 2362 (1956).

*3-Mercapto-2,6-dimethyl-heptanon-(4)*

74 g (3,2 Mol) Na werden in 650 ml absol. Methanol gelöst und bei + 5° mit H<sub>2</sub>S gesättigt. Unter Röhren tropft man 338 g (1,53 Mol) 3-Brom-2,6-dimethyl-heptanon-(4) bei 0° zu und röhrt danach noch 1 1/2 Stdn. unter Erwärmen auf Raumtemp. Das Gemisch wird in die doppelte Menge Wasser gegossen, das Mercaptoketon von der wäßrigen Phase getrennt und letztere mehrmals mit (iso-Pr)<sub>2</sub>O extrahiert. Man behandelt das mit dem Ätherextrakt vereinigte Mercaptoketon 2mal mit 50 ml 1proz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, mehrmals mit Wasser und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Vertreiben des Äthers destillieren 246 g (91,6% d. Th.) farbloses 3-Mercapto-2,6-dimethyl-heptanon-(4) bei 3,2 Torr und 66—67°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,4589.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>OS (174,1). Ber. C 62,04, H 10,40, S 18,39.  
Gef. C 62,00, H 10,35, S 18,39.  
Gef.: Molgew. 174 (Benzol).

*Semicarbazone*: Schmp. 160—161° (Äthanol).

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS (231,4). Ber. C 51,90, H 9,14, N 18,16.  
Gef. C 51,40, H 8,73, N 18,16.

Herstellung von IX:

37,8 g (0,86 Mol) Äthylenimin und 115 g (0,66 Mol) 2,6-Dimethyl-3-mercaptopo-heptanon-(4) ergeben, nach der Vorschrift für V umgesetzt, 124,5 g (94,9% d. Th.) IX als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,24</sub>: 80,5—81° und n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5060.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NS (199,4). Ber. C 66,27, H 10,62, N 7,03, S 16,08.  
Gef. C 66,66, H 10,11, N 7,08, S 16,10.

*Pikrat von IX*: Zers.-P.: 164—165° (Äthanol).

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (428,6). Ber. C 47,66, H 5,65, S 7,48.  
Gef. C 47,46, H 5,61, S 7,27.

*4-Phenylcarbamoyl-Derivat von IX*:

4,0 g (20 mMol) IX und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 3,6 g (57,2% d. Th.), Schmp. 150—151°.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS (318,5). Ber. C 67,88, H 8,23, N 8,80.  
Gef. C 68,07, H 8,11, N 8,79.  
Gef. Molgew. 327 (Benzol).

*1-Oxyd von IX*:

19,9 g (0,1 Mol) IX löst man in 50 ml Aceton und setzt die Lösung in einer Petrischale der Luft aus. Nach ca. 30 Min. beginnen sich farblose Kristalle auszuscheiden. Nach 24 Stdn. saugt man ab, wäscht mit Aceton und (iso-Pr)<sub>2</sub>O und trocknet im Vakuumexsikkator über CaCl<sub>2</sub>. Ausb.: 10,8 g (50,3% d. Th.); Schmp. 149—151°.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NOS (215,4). Ber. C 61,35, H 9,83, S 14,88.  
Gef. C 61,08, H 9,64, S 15,02.

*2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (X)*

49,6 g (0,3 Mol)  $\beta$ -Chlor-lävulinsäuremethylester (hergestellt durch Einwirkung von Sulfurylchlorid auf Lävulinsäuremethylester nach<sup>11</sup>) werden in einem 250 ml<sup>3</sup>-Kolben, versehen mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und N<sub>2</sub>-Einleitungsrohr mit Bunsenventil, tropfenweise mit einer methanol. Cysteamin-Na-Lösung versetzt, die man aus 23,1 g (0,3 Mol) Cysteamin, 6,9 g (0,3 Mol) Na und 200 ml<sup>3</sup> Methanol bereitet. Die Temperatur wird durch Kühlung auf + 5° gehalten. Nach beendeter Zugabe lässt man die Temp. 10 Min. auf 35° ansteigen und röhrt anschließend noch 1 Stde. bei Raumtemp. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml<sup>3</sup> (iso-Pr)<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen des Extraktes über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ergibt die Destillation 10,1 g (18% d. Th.) X als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,3</sub>: 107°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5414.  
 C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (187,3). Ber. C 51,30, H 7,00, N 7,48, S 17,12.  
 Gef. C 51,62, H 6,89, N 7,58, S 17,41.  
 Gef. Molgew. 183,7 (Phenol).

Nach 6wöchigem Stehen hatten sich aus X farblose Kristalle vom Schmp. 38° abgeschieden; vgl. S. 1339.

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NOS (157,2). Ber. C 53,48, H 7,06, N 8,92, S 20,38.  
 Gef. C 52,94, H 7,00, N 8,61, S 20,66.  
 Gef. Molgew. 157,3 (Benzol).

*5,7,7-Trimethyl-tetrahydro-1,4-thiazepin-(4) (XI)*

In 64,5 g (1,3 Mol) Äthylenimin werden unter Rühren 132 g (1 Mol) 2-Mercapto-2-methyl-heptanon-(4)<sup>12</sup> getropft, wobei die Temp. 50° nicht übersteigen soll. Nach beendeter Zugabe röhrt man noch 1 Stde. bei 45° und löst nach Erkalten in 200 ml (iso-Pr)<sub>2</sub>O. Die äther. Lösung wird 3mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und destilliert. Man erhält 107 g (68% d. Th.) XI vom Sdp.<sub>1:51</sub>—52°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5111; Schmp. 19—21°.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NS (157,2). Ber. C 61,09, H 9,61, N 8,91, S 20,39.  
 Gef. C 61,13, H 9,49, N 9,26, S 20,44.  
 Gef. Molgew. 160 (Benzol).

*Pikrat* von XI: Zers.-P.: 196—197° (Methanol), Mischprobe mit Pikrat von XI, dargestellt nach<sup>4</sup>, zeigt keine Depression.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (386,3). Ber. C 43,52, H 4,70, N 14,50.  
 Gef. C 43,27, H 4,59, N 14,58.

*Thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazine**5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl-3,8-diäthyl-8a-n-propyl-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazin (XII)*

51,4 g (0,3 Mol) VI werden unter Rühren in N<sub>2</sub>-Atmosphäre tropfenweise mit 35,6 g (0,3 Mol) 2-Mercapto-pentanon-(3)<sup>5</sup> versetzt, wobei Temperaturanstieg auf 50° beobachtet wird. Nach beendeter Zugabe hält man das Gemisch noch 1 Stde. auf 60°, lässt danach erkalten, nimmt in 200 ml (iso-Pr)<sub>2</sub>O auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Die fraktionierte Destil-

<sup>11</sup> H. Yasuda, J. Sci. Res. Inst. **51**, 32 (1957).

<sup>12</sup> F. Asinger, M. Thiel und W. Höringklee, Ann. Chem. **610**, 1 (1957).

lation ergibt 9,8 g (19% der eingesetzten Menge) VI und 52 g (63% d. Th.) XII vom Sdp.<sub>0,05</sub>: 119°;  $n_D^{20}$ : 1,5493.

$C_{14}H_{25}NS_2$  (271,5). Ber. C 61,94, H 9,28, N 5,16, S 23,62.  
 Gef. C 61,84, H 8,93, N 5,18, S 23,97.  
 Gef. Molgew. 263 (Benzol).

*Pikrat* von XII: Zers.-P.: 131—132° (Äthanol).

$C_{20}H_{28}N_4O_7S_2$  (500,6). Ber. C 47,98, H 5,64, S 12,82.  
 Gef. C 48,08, H 5,54, S 12,75.

*Perhydro-2-methyl-3,8-diäthyl-8a-n-propyl-thiazolo[2,3-c]1,4-thiazin (XIII)*

37 g (0,136 Mol) XII werden auf 130° erhitzt und nach Entfernen des Heizbades tropfenweise gerade so schnell mit 25 ml 99proz. Ameisensäure versetzt, daß die Temp. durch die freiwerdende Reaktionswärme und später durch äußere Heizung konstant bleibt. Nach Erkalten des Gemisches röhrt man in konz. wäßrige  $Na_2CO_3$ -Lösung ein und extrahiert diese 4mal mit je 40 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O. Der Extrakt wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, der Äther vertrieben und der Rückstand im Vak. destilliert. Ausb.: 33,2 g (89,2% d. Th.) XIII; Sdp.<sub>0,025</sub>: 103,5°;  $n_D^{20}$ : 1,5321.

$C_{14}H_{27}NS_2$  (273,5). Ber. C 61,48, H 9,95, N 5,12, S 23,45.  
 Gef. C 61,38, H 9,91, N 5,07, S 23,21.  
 Gef. Molgew. 270,4 (Benzol).

*Pikrat* von XIII: Zers.-P.: 152—153° (Äthanol).

$C_{20}H_{30}N_4O_7S_2$  (502,6). Ber. C 47,81, H 6,02, N 11,12.  
 Gef. C 48,03, H 6,08, N 11,14.

*5,6,8,8a-Tetrahydro-2-methyl-3-äthyl-8a-phenyl-thiazolo[2,3-c]1,4-thiazin (XIV)*

Entsprechend der Vorschrift für XII werden 57,5 g (0,324 Mol) VII mit 38,2 g (0,324 Mol) 2-Mercaptopentanon-(3)<sup>5</sup> umgesetzt. Beim Abdestillieren des Äthers im Vak. scheiden sich die Kristalle ab, die aus Äther umkristallisiert werden. 29 g (32,5% d. Th.) XIV, farblose Kristalle vom Schmp. 113 bis 114°, die sich nach wenigen Tagen verfärbten.

$C_{15}H_{19}NS_2$  (277,4). Ber. C 64,92, H 6,90, N 5,06, S 23,12.  
 Gef. C 65,10, H 6,99, N 5,10, S 23,33.  
 Gef. Molgew. 271 (Benzol).

XIV bildet kein Pikrat.

*5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8-dimethyl-3,8a-diäthyl[2,3-c]1,4-thiazin (XV)*

90 g (0,63 Mol) V und 73 g (0,31 Mol) Bis-[pentanon-(3)-yl-(2)]-disulfid<sup>13</sup> werden unter Röhren, Kühlen auf 0° und Einleiten von  $H_2S$  tropfenweise mit 15 g Piperidin versetzt. Das  $H_2S$ -Einleiten muß sehr langsam erfolgen. Nach 4 1/2 Stdn. erwärmt man auf 25°, nimmt in (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O auf, wäscht 5mal mit je 40 ml Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und destilliert. Nach einem Diäthylketon enthaltenden Vorlauf geht unter Zersetzungerscheinungen ein röt-

<sup>13</sup> F. Asinger, M. Thie und G. Hauthal, Ann. Chem. **615**, 70 (1958).

liches Öl über (25 g Destillationsrückstand). Durch wiederholte Redestillation erhält man 104 g (68% d. Th.) XV als gelbes, viskoses Öl vom Sdp.<sub>0,5</sub>: 112°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5599 (XV nach <sup>2</sup>: Sdp.<sub>0,5</sub>: 113°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5599).

$C_{12}H_{21}NS_2$  (243,4). Ber. C 59,21, H 8,70, N 5,75, S 26,34.

Gef. C 59,00, H 8,94, N 5,63, S 26,40.

Gef. Molgew. 246 (Benzol).

*Perhydro-2,8-dimethyl-3,8a-diäthyl-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazin (XVI)*

18,9 g (0,5 Mol) NaBH<sub>4</sub> werden in 100 ml Äthanol aufgeschlämmt. Unter Rühren tropft man innerhalb 10 Min. 61 g (0,25 Mol) 5,6,8,8a-Tetrahydro-2,8-dimethyl-3,8a-diäthyl-thiazolo[2,3-c]-1,4-thiazin<sup>2</sup> zu und erwärmt das Gemisch anschließend 4 Stdn. auf 70—80°. Nach Erkalten versetzt man mit 50 ml Wasser, nimmt in 250 ml (iso-Pr)<sub>2</sub>O auf, wäscht mehrmals mit Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert. Ausb. 56 g (90,6% d. Th.); Sdp.<sub>0,58</sub>: 118—120°;  $n_{D}^{20}$ : 1,5450; Schmp. 52—53°. Beim Vermischen der Kristalle mit einem durch Reduktion mittels HCOOH aus dem gleichen Ausgangsmaterial hergestellten Produkt vom Schmp. 47—48° (vgl. <sup>2</sup>) tritt Verflüssigung ein.

$C_{12}H_{23}NS_2$  (245,4). Ber. C 58,72, H 9,45, N 5,69, S 26,13.

Gef. C 58,71, H 9,37, N 5,68, S 26,14.

Gef. Molgew. 240 (Benzol).

*Pikrat von XVI*: Zers.-P.: 137—138° (Mischschmp. mit dem bei 148—148,5° schmelzenden Pikrat unter Depression).

$C_{18}H_{26}N_4O_7S_2$  (474,6). Ber. C 45,55, H 5,52, S 13,51.

Gef. C 45,82, H 5,64, S 13,46.

**Thiomorpholine**

Allgemeine Vorschriften für die Hydrierung von 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen

a) mit HCOOH

In einem mit Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Kolben erhitzt man das Dihydrothiazin schnell auf 135°, entfernt das Heizbad und tropft 99proz. Ameisensäure so zu, daß die Temperatur von 135° aufrecht erhalten bleibt. Nach der Zugabe wird 1 Stde. auf 110° gehalten, abgekühlt und mit konz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Nach Abtrennen der organischen Schicht schüttelt man die wäßrige Phase 5mal mit je 50 ml (iso-Pr)<sub>2</sub>O aus, vereinigt Ätherauszug und organische Phase, wäscht 5mal mit je 20 ml Wasser, trocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), vertreibt den Äther und fraktioniert den Rückstand. Man erhält ausschließlich das Thiomorpholin, sofern von einem 5-methylsubstituierten Dihydrothiazin ausgegangen wurde. In 5-Stellung unsubstituierte Dihydrothiazine ergeben hingegen bei der Reduktion eine zweite Fraktion, bei der es sich um das N-Formyl-thiomorpholin handelt.

Das 4-Phenylcarbamoyl-thiomorpholin wird dargestellt, indem 20 mMol Thiomorpholin und 40 m Mol Phenylisocyanat in 10 ml Benzol 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt werden. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle kristallisiert man aus CCl<sub>4</sub> und Äthanol um.

b) mit H<sub>2</sub>S

In einem mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr ausgerüsteten Kolben wird bei 60° Methanol mit H<sub>2</sub>S

gesättigt. Bei gleicher Temp. und fortwährendem Einleiten von  $\text{H}_2\text{S}$  tropft man unter Rühren innerhalb 4 Stdn. ein Gemisch von 5,6-Dihydro-1,4-thiazin und Triäthyl-amin zu, wobei sich die Lösung gleich zu Beginn dunkel färbt und Polysulfid ausgeschieden wird. Nach Erkalten dekantiert man vom Polysulfid, das man mit halbkonz. HCl versetzt. Der dabei abgeschiedene Schwefel wird abfiltriert, das Filtrat mit 5n-NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug und die abdekantierte Lösung werden vereinigt, 3mal mit 40 ml Wasser gewaschen und bei 55—60°/10 Torr destilliert. Das Destillat wird erneut wie vorstehend beschrieben 3 Stdn. mit  $\text{H}_2\text{S}$  behandelt. Die danach anfallende äther. Thiomorpholinlösung wird nach dem Waschen mit Wasser 6mal mit 25 ml halbkonz. HCl extrahiert und der salzaure Auszug mit Äther gewaschen. Durch Alkalisieren mit 5n-NaOH setzt man das Thiomorpholin aus der sauren Lösung frei und schüttelt mehrmals mit  $(\text{iso-Pr})_2\text{O}$  aus. Man wäscht die äther. Lösung mit Wasser, trocknet und destilliert im Vak.

c) mit  $\text{NaBH}_4$

In einem mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Thermometer ausgerüsteten Kolben schlammmt man  $\text{NaBH}_4$  in Dioxan auf und tropft unter Röhren und Kühlen auf 20° das 5,6-Dihydro-1,4-thiazin innerhalb 30 Min. zu. Danach röhrt man 4 Stdn. bei 80°, läßt erkalten und gibt 100 ml Wasser zu. Die Lösung wird 8mal mit je 40 ml  $(\text{iso-Pr})_2\text{O}$  extrahiert, der Auszug 2mal mit 40 ml Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vak. fraktioniert.

*2,5-Dimethyl-3-äthyl-thiomorpholin (XVII)*

Nach Vorschrift a) erhält man aus 78,6 g (0,5 Mol) I und 35 g HCOOH 46 g (57,6% d. Th.) XVII vom Sdp.<sub>0,44</sub>: 38°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,4958.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NS}$  (159,3). Ber. C 60,32, H 10,76, N 8,80, S 20,12.  
Gef. C 59,98, H 10,46, N 8,91, S 19,98.  
Gef. Molgew. 157 (Benzol).

Nach Vorschrift c) werden 65 g (0,415 Mol) I mit 31,5 g (0,83 Mol)  $\text{NaBH}_4$  in 180 ml Dioxan reduziert. Ausb. 56,7 g (86% d. Th.) XVII vom Sdp.<sub>14</sub>: 89°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,4959.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NS}$  (159,3). Ber. C 60,35, H 10,74, S 20,12.  
Gef. C 60,55, H 10,49, S 20,01.  
Gef. Molgew. 159,5 (Benzol).

*4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XVII*

Aus 3,2 g (20 mMol) nach a) oder c) dargestelltem XVII und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat entstehen 2,8 g (51% d. Th.) Derivat, Schmp. 174—176°; Mischprobe miteinander: keine Depression.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$  (278,4). Ber. C 64,71, H 7,97, N 10,06.  
Gef. C 64,70, H 7,93, N 10,04.  
Gef. Molgew. 275 (Benzol).

*4-Acetyl-Derivat von XVII*

55,4 g (0,347 Mol) XVII werden 3 Stdn. mit 100 ml Acetanhydrid auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten zur Neutralisation

in konz. wäßrige  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung eingerührt. Man extrahiert mehrmals mit je 50 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und destilliert. Ausb. 52 g (74,6% d. Th.) vom Sdp.<sub>0,28</sub> 112—114°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOS}$  (201,3). Ber. C 59,66, H 9,51, N 6,95.  
Gef. C 59,39, H 9,41, N 6,84.  
Gef. Molgew. 203 (Benzol).

### 2,3,5-Trimethyl-thiomorpholin (XVIII)

Entsprechend Vorschrift a) werden 49 g (0,342 Mol) II mit HCOOH reduziert. Ausb. 28,5 g (57,4% d. Th.) XVIII vom Sdp.<sub>1,8</sub>: 45—46°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,4987.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NS}$  (145,3). Ber. C 57,88, H 10,41, N 9,64, S 22,07.  
Gef. C 57,87, H 10,31, N 9,60, S 22,09.  
Gef. Molgew. 150 (Benzol).

### 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XVIII

2,9 g (20 mMol) XVIII und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 2,7 g (51,3% d. Th.), Schmp. 172—173°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$  (264,4). Ber. C 63,60, H 7,61, N 10,60,  
Gef. C 63,40 H 7,77, N 10,72,  
Gef. Molgew. 262 (Benzol).

### 2,2,3,5-Tetramethyl-thiomorpholin (XIX)

Nach Vorschrift a) setzt man 37 g (0,237 Mol) III mit 16 g (0,348 Mol) HCOOH um. Ausb. 22 g (58,2% d. Th.) XIX, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>1,25</sub>: 42,2°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,4941.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NS}$  (159,3). Ber. C 60,32, H 10,76, N 8,80, S 20,12.  
Gef. C 60,34, H 10,83, N 8,92, S 20,33.  
Gef. Molgew. 162 (Benzol).

### 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XIX

3,2 g (20 mMol) XIX setzen sich mit 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat zu 2,7 g (48,6% d. Th.) Phenylharnstoff-Derivat vom Schmp. 166—167° um.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$  (278,4). Ber. C 64,71, H 7,97, S 11,52.  
Gef. C 64,80, H 8,10, S 11,51.  
Gef. Molgew. 273 (Benzol).

### 2,2,3-Trimethyl-thiomorpholin (XX)

50 g (0,348 Mol) 2,2,3-Trimethyl-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin (IV)<sup>2</sup> und 23 g (0,49 Mol) HCOOH werden nach Vorschrift a) umgesetzt und aufgearbeitet. Durch Fraktionieren erhält man 2 Verbindungen, nämlich 18,1 g (36,0% d. Th.) XX vom Sdp.<sub>1,1</sub>: 39,5° und  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,5060

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NS}$  (145,3). Ber. C 57,88, H 10,41, N 9,64, S 22,07.  
Gef. C 57,77, H 10,36, N 9,41, S 22,14.  
Gef. Molgew. 147 (Benzol).

und 22,0 g (36,7% d. Th.) 4-Formyl-Derivat von XX, Sdp.<sub>0,035</sub>: 82°, Schmp. 62—65°.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS (173,3). Ber. C 55,45, H 8,73, N 8,08, S 18,50.  
Gef. C 55,37, H 8,85, N 7,88, S 18,69.  
Gef. Molgew. 174 (Benzol).

#### 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XX

2,9 g (20 mMol) XX und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 3,65 g (68,1% d. Th.), Schmp. 174—175°.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (264,4). Ber. C 63,60, H 7,61, N 10,60.  
Gef. C 63,52, H 7,86, N 10,91.  
Gef. Molgew. 261 (Benzol).

#### 2-Methyl-3-äthyl-thiomorpholin (XXI)

Nach Vorschrift a) erhält man XXI aus V durch Reduktion mit HCOOH in 58,5% Ausb. mit folgenden Konstanten<sup>2</sup>: Sdp.<sub>0,4</sub>: 49—51°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5070 (daneben 26% N-Formyl-Derivat von XXI).

Schmp. des Pikrats von XXI: 127—128° (Benzol).

Nach Vorschrift b) entstehen aus 71,6 g (0,5 Mol) V in 75 ml Methanol und 10 ml Triäthylamin durch Reduktion mit H<sub>2</sub>S 42,2 g (58,1% d. Th.) XXI als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,45</sub>: 51,5—52°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5061.

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NS (145,3). Ber. C 57,88, H 10,41, N 9,65, S 22,06.  
Gef. C 57,93, H 10,25, N 9,46, S 21,86.  
Gef. Molgew. 146 (Benzol), akt. H (Zerewitinoff): 1.

Pikrat von XXI: Zers.-P.: 120—121° (Benzol) [Mischprobe mit XXI-Pikrat nach a) zeigt Depression].

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (374,4). Ber. C 41,71, H 4,84, S 8,57.  
Gef. C 41,89, H 4,81, S 8,56.

Nach Vorschrift c) reduziert man 53 g (0,37 Mol) V mit 28 g (0,74 Mol) NaBH<sub>4</sub> und erhält 47 g (87,3% d. Th.) XXI vom Sdp.<sub>14</sub>: 88°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5070.

#### 4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XXI

5 g (34 mMol) XXI [nach Vorschrift b) erhalten] und 8,1 g (0,07 Mol) Phenylisocyanat ergeben 5 g (55,6% d. Th.), Schmp. 149—150°.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (264,4). Ber. C 63,60, H 7,61, N 10,60.  
Gef. C 63,57, H 7,65, N 10,73.  
Akt. H (Zerewitinoff): 1,36.

2,8 g (20 mMol) XXI [nach a) oder c) hergestellt] und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 3,2 g (60,4% d. Th.) Phenylcarbamoyl-Derivat vom Schmp. 136—137° (Mischschmp. mit vorstehendem Präparat zeigt keine Depression).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (264,4). Ber. C 63,60, H 7,61, N 10,60,  
Gef. C 63,56, H 7,75, N 10,56.  
Gef. Molgew. 270 (Benzol).

*4-Acetyl-Derivat von XXI*

20 g (0,138 Mol) XXI [nach Vorschrift b) erhalten] werden 3 Stdn. mit 50 ml Acetanhydrid auf 95° erhitzt, die erkaltete Lösung mit konz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung neutralisiert, 4mal mit 50 ml (*iso*-Pr)<sub>2</sub>O extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Durch Fraktionieren erhält man 4-Acetyl-XXI als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,075</sub>: 119°, die in der Vorlage erstarrt; Schmp. 37° (n-Heptan); Ausb. 20 g (77,3% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS}$  (187,3). Ber. C 57,70, H 9,15, S 17,12.

Gef. C 57,88, H 9,12, S 16,97.

Gef. Molgew. 187 (Nitrobenzol).

*2-Äthyl-3-n-propyl-thiomorpholin (XXII)*

60 g (0,35 Mol) VI und 24,5 g (0,525 Mol) HCOOH ergeben nach Vorschrift a) 26,4 g (43,6% d. Th.) XXII vom Sdp.<sub>0,04</sub>: 48—49°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,5010

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NS}$  (173,3). Ber. C 62,38, H 11,04, N 8,08, S 18,50.

Gef. C 62,25, H 10,82, N 8,06, S 18,48.

Gef. Molgew. 173 (Benzol).

und 15,7 g (22,3% d. Th.) 4-Formyl-Derivat von XXII vom Sdp.<sub>0,04</sub>: 95,2° ( $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,5148).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOS}$  (201,2). Ber. C 59,67, H 9,51, N 6,95, S 15,93.

Gef. C 59,77, H 9,40, N 6,90, S 15,65.

Gef. Molgew. 196 (Benzol).

Nach Vorschrift b) reduziert man 60 g (0,35 Mol) VI in 50 ml Methanol und 6 g Triäthylamin mit  $\text{H}_2\text{S}$  zu 29,5 g (48,6% d. Th.) XXII vom Sdp.<sub>0,15</sub>: 70°;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,4995.

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NS}$  (173,3). Ber. C 62,38, H 11,04, S 18,50.

Gef. C 62,14, H 10,84, S 18,33.

Gef. Molgew. 176 (Benzol).

*4-Phenylcarbamoyl-Derivat von XXII*

3,5 g (20 mMol) nach Vorschrift a) erhaltenes XXII und 4,7 g (40 mMol) Phenylisocyanat ergeben 3,3 g (57,4% d. Th.) Phenylcarbamoyl-Derivat vom Schmp. 132—133°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$  (292,4). Ber. C 65,70 H 8,28, N 9,58.

Gef. C 65,61, H 7,98, N 9,55.

Gef. Molgew. 281 (Dioxan).

3,5 g (20 mMol) XXII [nach Vorschrift b) hergestellt] ergeben analog 3,2 g (54,7% d. Th.) vom Schmp. 165—166°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$  (292,4). Ber. S 10,96. Gef. S 10,56.

*2-Isopropyl-3-methyl-thiomorpholin (XXIII)*

Nach Vorschrift a) reduziert man 38 g (0,242 Mol) VIII mit 17 g (0,36 Mol) HCOOH. Durch Destillation erhält man 10 g (26,1% d. Th.) XXIII vom Sdp.<sub>0,07</sub>: 46—47° ( $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,5060)

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NS}$  (159,3). Ber. C 60,32, H 10,76, N 8,80, S 20,12.

Gef. C 60,15, H 10,54, N 8,42, S 20,49.

Gef. Molgew. 162 (Benzol).

und 12,6 g (27,8% d. Th.) 4-Formyl-Derivat von XXIII vom Sdp.<sub>0,035</sub>: 92°, das in der Vorlage erstarrt; Schmp. 93—94°.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NOS (187,3). Ber. C 57,71, H 9,15, N 7,48, S 17,12.  
 Gef. C 57,53, H 9,07, N 7,50, S 17,30.  
 Gef. Molgew. 186 (Benzol).

*Pikrat von XXIII:* Zers.-P.: 200—210° (Äther).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (388,4). Ber. C 43,30, H 5,20, S 8,25.  
 Gef. C 43,17, H 5,20, S 8,38.

Gemäß Vorschrift b) werden 38 g (0,242 Mol) VIII in 40 ml Methanol und 5 ml Triäthylamin mit H<sub>2</sub>S reduziert. Ausb. 19,0 g (49,4% d. Th.) XXIII, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,05</sub>: 42°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,4999.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NS (159,3). Ber. C 60,32, H 10,76, N 8,79, S 20,13.  
 Gef. C 60,53, H 10,76, N 8,58, S 20,36.  
 Gef. Molgew. 155 (Benzol).

*Dieses XXIII bildet kein Pikrat und keine Phenylcarbamoyl-Verbindung.*

#### 2-Isopropyl-3-isobutyl-4-formyl-thiomorpholin

Nach Vorschrift a) werden 42,3 g (0,186 Mol) IX mit 14 g (0,3 Mol) HCOOH umgesetzt. Ausb. 29,8 g (70% d. Th.), farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0,16</sub>: 129,5°; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5082. Die Verbindung erstarrt zu farblosen Kristallen, Schmp. 63—64°.

C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NOS (229,4). Ber. C 62,82, H 10,11, N 6,11, S 13,98.  
 Gef. C 62,63, H 9,97, N 6,27, S 14,00.  
 Gef. Molgew. 225 (Dioxan).