

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

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

Friedrich Asinger*, **Manfred Kaußen**³, **Irgard Gold-Martin**⁴
und **Alfons Saus**^a

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

(Eingegangen 9. Oktober 1980. Angenommen 24. Oktober 1980)

Concerning the Reactivity of Unsubstituted and Alkyl Substituted Thiomorpholines, 5. On the Joint Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia on Ketones, 95

The syntheses of 4-amino-thiomorpholine-1,1-dioxide (**12**) and 4-hydroxy-thiomorpholine-1,1-dioxide (**11**) from 1,4-thioxane-1,1-dioxide (**1**) by pressureless reaction of **1** with hydrazine hydrate and hydroxylamine, resp. is described. In analogy various other N-substituted thiomorpholine-1,1-dioxides are obtained with prim. amines (**2-8**) and diamines (**9, 10**). **12** condensates with aldehydes (**14-24**) and ketones (**25-29**); reaction of **12** with **1** gives N,N'-dithiomorpholine-1,1-dioxide (**13**). Acylation of **12** with monochlorides (**30-35**), dichlorides of dicarboxylic acids (**36-40**) and carboxylic acid anhydrides (**41-43**) proceeds smoothly. Compounds **38-43** are cyclic imides. Isocyanates give with **12** the expected compounds **45-48**. **12** reacts with chlorinated 1,3,5-triazines to compounds which can be purified only with difficulty (**49-51**). Quaternization of the N-substituted thiomorpholine-1,1-dioxides with benzylbromide (**52, 53**) and methyl iodide (**54, 55**) is possible. Ethylenbromide reacts with **9** to give the bis quaternization product **56**. Further reactions of thiomorpholine-1,1-dioxide (**57**) with sulfonyl chloride (**58**), bromo cyanide (**59**), allylic chloride (**60**), chloro acetonitrile (**61**) and trityl chloride (**62**) are described. **11** reacts with carboxylic

^a Neue Anschrift: FB 6, Angewandte Chemie, Universität Duisburg (Gesamthochschule), Postfach 10 16 29, D-4100 Duisburg 1, Bundesrepublik Deutschland.

acid chlorides (**63-65**) and iso-cyanates (**66-70**) to yield the expected compounds. Propylene oxide gives with **12** the addition product **71**; sulfur dioxide is added to **11** to thiomorpholine-1,1-dioxide sulfonic acid (**72**).

(*Keywords: 4-Aminothiomorpholine-1,1-dioxide; 4-Hydroxy-thiomorpholine-1,1-dioxide; Reactivity; Synthesis*)

Einleitung

In vorhergehenden Mitteilungen berichteten wir über die einfache Synthese von alkylsubstituierten Dihydro-*p*-thiazinen aus elementarem Schwefel, Ketonen und Ethylenimin und deren Reduktion mit Ameisensäure zu den betreffenden Thiomorpholin^{5,6}. Synthesen für das unsubstituierte Thiomorpholin⁶ und zahlreiche Umsetzungen mit Thiomorpholin⁶, so z. B. Herstellung von *Mannich*basen und Triazin-derivaten⁷ sowie Thiomorpholin-S-mono- bzw. S-dioxi⁸ beschrieben wir in weiteren Arbeiten.

Die folgende Arbeit behandelt Reaktionen von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid und anderen am Stickstoff substituierten Thiomorpholin-S-dioxi⁸.

Ergebnisse und Diskussion

Während das 4-Amino-thiomorpholin sowie dessen C-alkylierten Derivate nur durch Nitrosierung und anschließende reduzierende Acylierung⁹ der betreffenden Thiomorpholine zufriedenstellend zugänglich sind, erhält man die analogen S-Dioxi⁸ einfach durch Umsetzung von Thiodiglykol-S-dioxid bzw. entsprechenden 1,4-Thioxan-S-dioxi⁸ mit Hydrazin. Mit Ammoniak oder prim. Aminen statt Hydrazin entstehen mit 1,4-Thioxan-S-dioxid entsprechende Thiomorpholin-S-dioxi⁸.

Die frühere Druckarbeitsweise¹⁰ läßt sich, außer bei Verwendung von Ammoniak, im offenen Gefäß sehr einfach durchführen, wenn man in Gegenwart von Alkali arbeitet¹¹.

Thiodiglykol-S-dioxid entsteht durch Oxidation des Thiodiglykols mit 30%igem Wasserstoffperoxid in Gegenwart von verd. Natronlauge (vgl. auch¹¹⁻¹⁴).

Die Verwendung von konz. Lauge führt unter Wasserabspaltung sofort zum 1,4-Thioxan-S-dioxid (**1**).

Die Umsetzungen des 1,4-Thioxan-S-dioxids (**1**) mit prim. Aminen erfolgte gemäß¹¹ durch mehrstündiges Erhitzen stöchiometrischer Mengen der Ausgangsverbindungen in wäßriger oder alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkalilauge unter Rückfluß. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure neutralisiert. Ergebnisse der nach verschiedenen Aufarbeitungsmethoden (siehe exper. Teil) erhaltenen Verbindungen enthält Tab. 1.

Tabelle 1. *N*-substituierte Thiomorpholin-S-dioxiide aus 1,4-Thiozan-S-dioxid (**1**) und prim. Aminen

Nr.	4...thiomorpholin-S-dioxid	Ausb. (%)	Schmp./Sdp. (°C)
2	Furfuryl-	83	75—76
3	(1'-Benzyl-piperidino-4')-	93	138 (135—140/0,001)
4	(2',3'-Dichlorphenyl)-	73	202/0,05 Hydrochl. 205
5	(2',5'-Dichlorphenyl)-	86	145—146
6	(3',5'-Dichlorphenyl)-	64	211—212
7	(2'-Dimethylaminoethyl)-	90	130—135/0,007
8	(3'-Dimethylaminopropyl)-	76	< 50 ^a

^a Nicht analysenrein.

Die auf analogem Wege mit Hydrazin, Hydroxylamin und Diaminen erhaltenen Verbindungen zeigt Tab. 2.

Tabelle 2. Thiomorpholin-S-dioxiide aus 1,4-Thiozan-S-dioxid und Diaminen, Hydroxylamin und Hydrazin

Nr.	Amin	Reakt.-Produkt	(Ausb. (%))	Schmp. (°C)
9	Ethylendiamin	Ethylen-dithio-morpholin-S-dioxid	31	216
10	Bisamino-methylnorbornan	Bis-(thiomorpholin-S-dioxido-methyl)-norbornan	35	86
11	Hydroxylamin	4-Hydroxi-thiomorpholin-S-dioxid	76	177—178 ^a
12	Hydrazin	4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid	68	112 ^b

^a Zersetzt sich beim Dest. im Vak. explosionsartig.

^b Nach Lit.¹¹.

Die mit 68% im offenen Gefäß ablaufende Umsetzung zu **12**¹¹ kann auf 80% erhöht werden, wenn man die Reaktion im Autoklaven bei hoher Temperatur durchführt.

12 reagiert mit **1** nach 14stündigem Erhitzen unter Rückflußtemperatur in wäbr. Lösung in Gegenwart von Natronlauge mit 18% Ausbeute zu N,N'-Dithiomorpholin-S-dioxid (**13**).

Die Umsetzungen von **1** mit Ethylendiamin bzw. Bis-(aminomethyl)-norbornan* lieferten im Gegensatz zu Literaturangaben¹⁰ bei unseren Versuchen immer das betreffende Dithiomorpholin-S-dioxid-Produkt — auch wenn überschüssiges Diamin verwendet wurde.

Für **11** fanden wir im Gegensatz zu *Sayigh et al.*¹⁵, die das gleiche Produkt vom Schmelzpunkt 192—193 °C (Zers.) durch Addition von Hydroxylamin an Divinylsulfon erhielten, den Schmelzpunkt von 177—178 °C (Mischschmelzpunkt 176—177 °C mit nach¹⁵ erhaltenem Produkt; Massen- und IR-Spektren beider Verbindungen sind identisch³).

Die folgenden Tabellen enthalten die von uns erhaltenen Umsetzungsprodukte von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (**12**).

Mit Aldehyden reagiert **12** im sauren Medium spontan oder durch halbstündiges Kochen der alkoholisch-wäßrigen Lösung unter Rückfluß zu kristallinen, stabilen Aldimino-thiomorpholin-S-dioxiden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Kondensation von 4-Aminothiomorpholin-S-dioxid (**12**) mit Aldehyden

Nr.	-aldehyd	N...aldimin-thiomorpholin-S-dioxid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
14	Benz-	-Benz-	83	176
15	2-Chlorbenz-	-2'-Chlorbenz-	83	98—100
16	2,6-Dichlorbenz-	-2',6'-Dichlorbenz-	70	128
17	Vanillin	-3'-Methoxy-4'-hydroxi-benz-	71	196—197
18	3,4,5-Trimethoxibenz-	-3',4',5'-Trimethoxy-benz-	71	162—163
19	Zimt-	-3'-Phenyl-propen-	79	193
20	Salicyl-	-2'-Hydroxi-benz-	79	171
21	Thiophen-2-	-Thiopen-2'-	54	184—186
22	Chromon-3-	-Chromon-3'- ^a	66	207—210
23	4-Hydroxibenz-	-4'-Hydroxibenz-	81	191—192

^a Umsetzung erfolgt selektiv an der Aldehydfunktion.

12 reagiert mit Succindialdehyd, der in Form des 2,5-Diethoxytetrahydrofurans eingesetzt wurde, in Eisessiglösung nach mehrstündigem Erhitzen in 37% Ausb. zum 4-Pyrryl-thiomorpholin-S-dioxid (**24**) vom Schmp. 187 °C.

Tab. 4 gibt die Umsetzungsprodukte von **12** mit Ketonen wieder. Die Kondensationen erfolgen mit Ausnahme bei Triacetonamin ohne Anwendung von Lösungsmitteln oder sauren Katalysatoren.

* Herrn Prof. Dr. *J. Falbe*, Ruhrchemie Oberhausen-Holten, danken wir für diese Verbindung.

Tabelle 4. *Ketimine aus 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (12) und Ketonen*

Nr.	Keton	4...-(N-thiomorpholin-yl-S-dioxido)-imin	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
25	Aceton	Aceton-	91	124—125
26	Triacetonamin	2',2',6',6'-Tetramethyl-4-piperidon-	81	132—135
27	Acetophenon	Acetophenon-	64	109
28	Acetessigester	Methyl-ethylacetato-ket-	84	195—196
29	Cyclohexanon	Cyclohexanon-	44	183

Die Umsetzungen von **12** mit Carbonsäurechloriden on Methylenchlorid in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors bei 0 °C glatt (Tab. 5).

Tabelle 5. *Acylierung von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (12) mit Carbonsäurechloriden*

Nr.	-chlorid	...-(N-thiomorpholin-yl-S-dioxido)-amid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
30	Benzoyl-	Benzoessäure-	96	231—233
31	4-Chlorbenzoyl-	4'-Chlorbenzoessäure-	90	295 Zers.
32	4- <i>tert</i> -Butylbenzoyl-	4'- <i>tert</i> -Butylbenzoessäure-	97	233—238
33	4-Chlor-buttersäure-	4'-Chlor-buttersäure-	72	133—135
34	Thiophen-2-acetyl-	Thiophen-2'-essigsäure-	80	171
35	Cyanessigsäure-	Cyanessigsäure-	57	207—208

Unter analogen Versuchsbedingungen führen die Umsetzungen von **12** mit Dicarbonsäuredichloriden zu Dicarbonsäure-di-N-thiomorpholin-S-dioxido-amiden (Tab. 6).

Tabelle 6. *Acylierung von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (12) mit Dicarbonsäuredichloriden*

Nr.	-dichlorid	-di-(N-thiomorpholin-yl-S-dioxido)-amid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
36	Oxalyl-	Oxalsäure-	82	341—342
37	Adipinsäure-	Adipinsäure-	35	> 350

Die Reaktion von **12** mit Bernsteinsäure-, Phthalsäure- und Diethylmalonsäuredichlorid sowie mit dem Anhydrid der Phthalsäure, Malonsäure, Tetrahydrophthalsäure bzw. Hexahydrophthalsäure führt zu den betreffenden Imiden **38—43** (Tab. 7).

Tabelle 7. *Acylierung von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (12) mit Dicarbon-säuredichloriden (A) und Anhydriden (B)*

Nr.	-säuredichlorid (A) bzw. N-Thiomorpholin-yl-S- -säureanhydrid (B)	dioxido...imid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
38	Bernstein-	A -succin-	35	267 ^a
39	Phthal-	A,B-phthal-	75	265
40	Diethylmalon-	A -diethylmale-	73	169—170
41	Malein-	B -male-	15 ^b	240
42	Tetrahydrophthal-	B -tetrahydrophthal-	85	212—213
43	Hexahydrophthal-	B -hexahydrophthal-	78	172—173

^a Nicht analysenrein; ^b Rohausb. 81%.

In *THF*-Lösung läßt sich **12** glatt mit stöchiometrischen Mengen an Isocyanaten bei Raumtemperatur zu den betreffenden Harnstoffderivaten umsetzen (Tab. 8).

Unter den gleichen Bedingungen reagieren Isothiocyanate langsamer und geben beim Umkristallisieren teilweise schmierige Produkte, die nur unter großen Verlusten analysenrein erhalten werden, weshalb sie nicht aufgeführt sind.

Tabelle 8. *Umsetzungsprodukte von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (12) mit Isocyanaten*

Nr.	-isocyanat	1-Thiomorpholin-yl-S- dioxido-3-...harnstoff	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
45	Hexadecyl-	-hexadecyl-	62	124
46	Isopropyl-	-isopropyl-	82	253
47	Cyclohexyl-	-cyclohexyl-	71	253
48	4-Chlorphenyl-	-(4'-chlorphenyl)-	85	259

12 setzt sich mit Cyanurchlorid bereits bei 0°C in Alkohol/Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin zu farblosem 2,4,6-Tri-[(N-thiomorpholin-yl-S-dioxido)-amin]-1,3,5-triazin (**44**) um. Nach Entfernung des Triethylaminhydrochlorids durch Waschen mit Wasser bei 0°C erhält man kristallines **44** (Ausb. 62%), das in keinem gebräuchlichen Lösungsmittel löslich ist und über 420°C schmilzt.

Die Umsetzung von **12** mit C-disubstituierten Monochlor-1,3,5-Triazinen in *n*-Butanol bei 90—95 °C in Gegenwart von Natronlauge liefert die erwarteten Verbindungen, die aber nicht völlig analysenrein erhalten werden konnten (Tab. 9).

Tabelle 9. *Umsetzungsprodukte von C-disubstituierten Monochlor-1,3,5-Triazinen mit 4-Aminothiomorpholin-S-dioxid (12)*

Nr.	-6-chlor-s-triazin	-6[(N-thiomorpholin-yl-S-dioxido)]-amino-1,3,5-triazin ^a	Schmp. (°C)
49	2-Isopropylamino-4-ethylamino	2-Isopropylamino-4-ethylamino	172—176
50	2-Methylmercapto-4-ethylamino	2-Methylmercapto-4-ethylamino	216—219
51	2-Methoxy-4-ethylamino	2-Methoxy-4-ethylamino	108—112

^a Wegen der hohen Aufarbeitungsverluste wurde auf die Angabe von Ausbeuten verzichtet.

Zahlreiche Quaternierungsversuche mit am Stickstoff substituierten Thiomorpholin-S-dioxiden zeigen deren Überführbarkeit in die verschiedensten Ammoniumhalogenide, deren Reinigung allerdings bei einigen zersetzlichen Verbindungen schwierig ist (siehe Tab. 10; für weitere, allerdings nicht ganz analysenreine Produkte siehe Lit.³).

Tabelle 10. *Quaternäre Thiomorpholiniumsalze durch Umsetzung von am N-substituierten Thiomorpholin-S-dioxiden mit Benzylbromid (A) bzw. Methyljodid (B)*

Nr.	...thiomorpholin-S-dioxid	Quaternierungsmittel	produkt	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
52	4-Amino-	A	4-Amino-4-benzylthiomorpholiniumbromid	74	214—215
53	4-Furfuryl-	A	4-Furfuryl-4-benzylthiomorpholiniumbromid	91	143—144
54	4-Benzyl-	B	4-Benzyl-4-methylthiomorpholiniumjodid	40	250—252
55	4-Furfuryl-	B	4-Furfuryl-4-methylthiomorpholiniumjodid	79	174—176

Durch Einwirkung von Ethylenbromid auf Ethylen-dithiomorpholin-S-dioxid (**9**) erhält man mit 58% Ausbeute Thiomorpholinium-S-dioxido-4-spiro-4'-piperazin-1'-spiro-4'-thiomorpholinium-S-dioxido-dibromid (**56**), das bereits von *Quinlan*¹⁶ bei der Einwirkung von Divinylsulfon auf Piperazindihydrohalogenid dargestellt wurde, und das baktericide Wirkung zeigt.

Durch Erhitzen von 1,4-Thioxan-S-dioxid (**1**) mit der 6fach stöchiometrischen Menge an wäßrigen Ammoniak im Autoklaven auf 150 °C erhält man nach¹¹ in 92% Ausbeute Thiomorpholin-S-dioxid (**57**). **57** reagiert mit Sulfurylchlorid in eiskalter benzolischer Lösung in stark exothermer Reaktion zu Bis-(thiomorpholin-S-dioxido)-sulfon (**58**) vom Schmp. > 300 °C (Ausb. 90%).

Die Einwirkung von Bromcyan auf **57** in Gegenwart von Triethylamin liefert mit 62% Ausbeute 4-Cyano-thiomorpholin-S-dioxid (**59**), das bei 249 °C schmilzt. **59** konnte nicht durch alkalikatalysierte Umsetzung von Cyanamid mit **1** erhalten werden.

Die Umsetzungen von Thiomorpholin-S-dioxid (**57**) mit Verbindungen mit reaktionsfähigem Chlor verlaufen langsamer als erwartet. So entsteht nach dreitägigem Kochen von **57** mit Allylchlorid in alkoholischer Lösung unter Rückfluß in Gegenwart von Triethylamin das 4-Allyl-thiomorpholin-S-dioxid (**60**) vom Schmp. 98—99 °C nur mit 36% Ausbeute.

Chloracetonnitril liefert bei 1-molarem Überschuß in Gegenwart von Soda als Chlorwasserstoffakzeptor mit 40% Ausbeute 4-Cyanomethyl-thiomorpholin-S-dioxid (**61**) vom Schmp. 181,5—183 °C.

Beim Erwärmen von 4-Amino-thiomorpholin-S-dioxid (**12**) mit Triphenylchlormethan in Dioxanlösung in Gegenwart von Triethylamin bildet sich innerhalb von 1 Stunde das bei 264 °C schmelzende Tritylderivat **62** mit 80% Ausbeute.

Die Reaktion von 4-Hydroxi-thiomorpholin-S-dioxid (**11**) mit aromatischen Säurechloriden in *THF*-Lösung in Gegenwart von Pyridin als HCl-Akzeptor zu den N-Oxi-thiomorpholin-S-dioxido-benzoaten **63—65** (Tab. 11) verläuft beim Erhitzen unter Rückfluß glatt.

Tabelle 11. *Umsetzungsprodukte von 4-Hydroxi-thiomorpholin-S-dioxid (11) mit aromatischen Carbonsäurechloriden*

Nr.	-säurechlorid	N-Oxi-thiomorpholin-S-dioxido-	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
63	Benzoe-	-benzoat	65	153—154
64	<i>p</i> -Nitrobenzoe-	- <i>p</i> -nitrobenzoat	93	188—189
65	3,5-Dinitrobenzoe-	-3,5-dinitrobenzoat	58	176

Bei der Einwirkung von Isocyanaten auf **11** in *THF*-Lösung bei Raumtemperatur fallen die entsprechenden Urethane aus der Lösung aus (Tab. 12).

Tabelle 12. Umsetzungsprodukte von 4-Hydroxithiomorpholin-S-dioxid (**11**) mit Isocyanaten

Nr.	-isocyanat	4... carbamoyl- thiomorpholin-S-dioxid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
66	Phenyl-	Phenyl-	94	181
67	Isopropyl-	Isopropyl-	55	151
68	Cyclohexyl-	Cyclohexyl-	96	180—181
69	Hexadecyl-	Hexadecyl-	94	148—149
70	<i>p</i> -Chlorphenyl-	<i>p</i> -Chlorphenyl-	59	197

Beim Erhitzen von **11** mit Propenoxid in Methanol unter Rückfluß fällt das 4-(2-Hydroxypropoxy)-thiomorpholin-S-dioxid (**71**) mit 50% Ausbeute als schwerlösliche Verbindung aus. Nach dem Waschen mit Tetrachlorkohlenstoff und *THF* schmilzt **71** bei 182—183 °C. Die Verbindung stellt ein Amin-N-oxid dar¹⁷.

Nach dreistündigem Einleiten von SO₂ in eine Chloroformlösung von **11** in der Siedehitze scheidet sich mit 85% Ausbeute die bei 280 °C schmelzende Thiomorpholin-S-dioxido-4-sulfonsäure (**72**) aus¹⁸.

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.

N-substituierte Thiomorpholin-1,1-dioxiide **2—12**

a) Allgemeine Vorschrift für **2** und **3**

In Anlehnung an Lit.¹ erhitzt man stöchiometrische Mengen von 1,4-Thioxan-1,1-dioxid (**1**) und dem betreffenden Amin in wäßriger oder alkoholischer Lösung in Gegenwart einer Spur von KOH oder NaOH etwa 5 h unter Rückfluß. Nach der Neutralisation mit HCl extrahiert man mit CHCl₃, trocknet über Na₂SO₄, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Feststoff aus Aceton um.

b) Allgemeine Vorschrift für **4—6**

0,25 mol **1**, 0,3 mol des Dichloranilins und 5 ml gesättigte wäßrige KOH-Lösung in 100 ml Ethanol werden 4 h (bei Einsatz von 3,5-Dichloranilin 25 h) unter Rückfluß erhitzt.

Aufarbeitung für 4: Man neutralisiert mit konz. HCl, filtriert, dampft Ethanol ab und rektifiziert im Vakuum.

Aufarbeitung für 5: Wie für 4. Nach dem Abdampfen des Ethanol fällt **5** aus; es wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Aufarbeitung für 6: Nach der Umsetzung gemäß b) dampft man Ethanol/Wasser ab und kristallisiert den Rückstand aus Isopropanol um.

c) *Allgemeine Vorschrift für 7, 8 und 9*

Die Lösung von 0,25 mol **1** und 0,3 mol des Diamins in 70 ml Ethanol wird nach Zugabe einer Spatelspitze Ätznatron 8 h auf 80 °C erhitzt. Anschließend fügt man in der Siedehitze vorsichtig 6,7 ml konz. HCl zu, kühlt ab, filtriert und rektifiziert das Filtrat nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. **9** wird nicht rektifiziert; das feste Rohprodukt (**9**) wird aus Isopropanol umkristallisiert.

d) *Vorschrift für 10*

17 g (0,125 mol) **1**, 9,64 g Bisaminomethyl-norbornan und 5 ml gesättigter NaOH-Lösung werden in 200 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen auf 0 °C fällt **10** farblos aus; es wird aus Aceton/Petrolether (60/80) umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man weiteres Rohprodukt **10**.

e) *Vorschrift für 11*

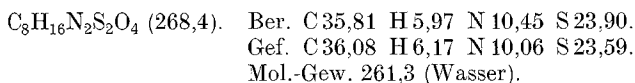
17,37 g (0,25 mol) Hydroxylamin·HCl in 150 ml Wasser werden mit 14 g (0,25 mol) Ätzkali, danach mit 34 g (0,25 mol) **1** und 5 ml konz. KOH-Lösung versetzt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, neutralisiert mit konz. HCl und kristallisiert den ausgefallenen farblosen Feststoff aus Isopropanol/Ethanol (1:1 Vol.) um.

f) *Vorschrift für 12 im offenen Gefäß*

5,4 g (0,04 mol) **1**, 4,5 ml (0,08 mol) 100%iges Hydrazinmonohydrat und 0,5 g Soda werden 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt nicht umgesetztes **1** aus; es wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Den Rückstand löst man in Methanol und fällt **12** mit konz. alkohol. HCl aus.

N,N'-Dithiomorpholin-1,1-dioxid (13)

11,2 g (0,06 mol) **12**·HCl und 3 g NaOH in 20 ml H₂O werden unter Rückfluß erhitzt und tropfenweise mit der Lösung, von 8,15 g (0,06 mol) **1** in 40 ml H₂O versetzt. Danach erhitzt man weitere 14 h unter Rückfluß. Beim Abkühlen fallen 2,9 g (18%) **13** vom Schmp. 278—280 °C aus.



Kondensationsprodukte 14—23 aus 4-Amino-thiomorpholin-1,1-dioxid (12) und Aldehyden

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Lösung von 3 g (0,02 mol) **12** in 10 ml Wasser und 15 ml Methanol wird mit 0,7 ml konz. HCl, danach mit der Lösung von 0,025 mol des Aldehyds in 5 ml Methanol versetzt und, falls erforderlich, 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die ausfallenden Hydrzone kristallisiert man aus Ethanol/Wasser um.

4-Pyrryl-thiomorpholin-1,1-dioxid (24)

6 g (0,04 mol) **12** und 7,2 g (0,04 mol) 2,5-Diethoxy-tetrahydrofuran werden in 20 ml Eisessig 1 h zum Sieden erhitzt. Man gibt anschließend die doppelte

Menge Wasser zu, extrahiert mit CH_2Cl_2 , wäscht die Methylenchloridphase mit wäßr. NaHCO_3 -Lösung und engt die organische Phase ein. Der Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 gelöst, mit Al_2O_3 (neutral) gerührt und nach dem Filtrieren eingeeengt. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhält man **24** als farblose Verbindung vom Schmp. 187°C ; Ausb. 37% d. Th.

Kondensationsprodukte aus 4-Amino-thiomorpholin-1,1-dioxid (12) und Ketonen
25—29

Allgemeine Vorschrift

6 g (0,04 mol) **12** werden im Überschuß des betreffenden Ketons gelöst, kurzzeitig auf Rückflußtemperatur, dann 3 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf ca. 10°C scheiden sich die Keto-hydrazone ab; sie werden abfiltriert und aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert. Einengen der Mutterlauge liefert weiteres Produkt.

Carbonsäurehydrazide 30—35

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu der Lösung von 3 g (0,02 mol) **12** in 100 ml CH_2Cl_2 gibt man 3 g (0,03 mol) Triethylamin und tropft bei 0°C 0,02 mol des Säurechlorids, gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 zu. Nach 1 h Reaktionsdauer versetzt man mit 50 ml H_2O , trennt die organische Phase an und dampft diese nach dem Trocknen (Na_2SO_4) ein. Die erhaltenen Verbindungen (**30—35**) werden aus Petrolether/Ethanol umkristallisiert.

Dicarbon säurehydrazide 36, 37

Allgemeine Arbeitsvorschrift wie für **30—35**, jedoch mit doppelt molarem Ansatz an 4-Aminothiomorpholin-1,1-dioxid (**12**) und Triethylamin gegenüber dem Dicarbon säuredichlorid. Umsetzung bei -35°C .

Cyclische Dicarbon säurehydrazide

Allgemeine Arbeitsvorschrift für 38—40

Zu einer Lösung von 0,01 mol **12** und 0,015 mol Triethylamin in 150 ml CH_2Cl_2 werden bei -30°C 0,01 mol des Dicarbon säuredichlorids in 10 ml CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Nach 4 h Reaktionszeit werden 50 ml Wasser zugefügt und die organische Phase abgetrennt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels werden die Imide aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für 40—43

3 g (0,02 mol) **12** werden mit der stöchiometrischen Menge an Carbonsäureanhydrid auf Schmelztemp. ($120—160^\circ\text{C}$) erhitzt, bis die Kondensationsreaktion einsetzt. Die Rohprodukte werden aus Ethanol umkristallisiert.

2,4,6-Tri-(4'-amino-thiomorpholin-1',1'-dioxido)-1,3,5-triazin (44)

Zu der eisgekühlten Lösung von 9 g (0,06 mol) **12** und 6,07 g (0,06 mol) Triethylamin in 100 ml Ethanol/Acetonitril (3:1 Vol.) rührt man 3,68 g (0,02 mol) gepulvertes Cyanurchlorid. **44** fällt sofort farblos aus. Nach 1 h Reaktionszeit bei 0°C wäscht man bis zur Neutralität nacheinander mit Methanol und Wasser. **44** läßt sich nicht umkristallisieren; Schmp. 420°C .

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{S}_3\text{O}_6$ (525,6). Ber. C 34,27, H 5,17, N 23,98, S 18,30.
Gef. C 32,79, H 5,67, N 25,95, S 15,30.

N-Ureido-thiomorpholin-1,1-dioxide **45—48***Allgemeine Arbeitsvorschrift*

Die Lösung von 3 g (0,02 mol) **12** in 60 ml *THF* wird mit 0,02 mol des betreffenden Isocyanates bei Raumtemperatur versetzt. Nach kurzer Reaktionsdauer fallen die Harnstoffderivate (**45—48**) analysenrein aus.

(N-Thiomorpholin-yl-S-dioxido)-amino-1,3,5-triazine **49—51***Allgemeine Arbeitsvorschrift*

0,05 mol des disubstituierten Cyanurchlorids werden in 80 ml *n*-Butanol auf 55—60 °C erwärmt und dann mit 7,5 g (0,05 mol) **12** versetzt. Man erhitzt auf 90—95 °C und tropft 2 g (0,05 mol) NaOH, gelöst in 10 ml H₂O, so zu, daß das Reaktionsgemisch nicht siedet. Nach 3 h dampft man im Vak. ein, nimmt den Rückstand in 150 ml Aceton auf, filtriert von NaCl ab und dampft erneut ein. Die Produkte werden aus Toluol/Petrolether (verlustreich) umkristallisiert.

Quaternierung von N-substituierten Thiomorpholin-S-dioxiden mit Methyljodid bzw. Benzylbromid zu **52—55***Allgemeine Arbeitsvorschrift*

0,02 mol des N-substituierten Thiomorpholin-1,1-dioxids und 5—10 ml des Quaternierungsmittels (Methyljodid bzw. Benzylbromid) werden 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die quaternierten Verbindungen **52—55** werden abfiltriert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Bisquaternierung von **9** *mit 1,2-Dibromethan zu* **56**

8,9 g (0,03 mol) **9** in 50 ml 1,2-Dibromethan werden 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Man trennt den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn mit Petrolether und kaltem Aceton. Ausb. 58% d. Th. **56** vom Schmp. 198 °C.

$C_{12}H_{24}N_2S_2O_4Br_2$ (484,3). Ber. C 29,76, H 4,99, N 5,78, S 13,24, Br 33,00.
Gef. C 25,48, H 4,64, N 5,64, S 10,97, Br 32,63.

Bis-(thiomorpholin-S-dioxido)-sulfon (**58**)

Man löst 27 g (0,2 mol) Thiomorpholin-1,1-dioxid (**57**) in 200 ml siedendem Benzol, kühlt auf Eistemperatur ab und tropft unter Eiskühlung 7,5 g (0,05 mol) Sulfurylchlorid, gelöst in 40 ml Benzol, unter Feuchtigkeitsausschluß zu. Der farblose kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausb. 89% d. Th. **58**.

$C_8H_{16}N_2S_3O_6$ (332,4). Ber. C 28,90, H 4,85, N 8,42, S 28,93.
Gef. C 28,90, H 5,04, N 8,24, S 28,64.

4-Cyano-thiomorpholin-S-dioxid (**59**)

6,75 g (0,05 mol) **57** werden im Gemisch aus 250 ml Diethylether und 100 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 5 g (0,05 mol) Triethylamin tropft man 5,3 g (0,05 mol) Bromcyan, in 200 ml Diethylether gelöst, bei Raumtemperatur zu. Nach 5 h dampft man zur Trockne ein.

Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Diethylether perforiert. Ausb. 62% d. Th. farbloses **59** vom Schmp. 249 °C.

$C_5H_8N_2SO_2$ (160,2). Ber. C 37,49, H 5,03, N 17,48, S 20,01.
Gef. C 37,56, H 5,14, N 17,46, S 19,91.

4-Allylthiomorpholin-1,1-dioxid (**60**)

Man erhitzt das Gemisch aus 4,06 g (0,03 mol) **57**, 3,06 g (0,04 mol) Allylchlorid und 3,04 g (0,03 mol) Triethylamin in 100 ml Ethanol 3 Tage lang unter Rückfluß. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus *i*-Propanol/Petrolether 60/80 umkristallisiert. Die beiden nebeneinander anfallenden kristallinen Verbindungen werden durch Auslese getrennt. Ausb. 36% d. Th. **60** vom Schmp. 98—99 °C.

4-Cyanomethyl-thiomorpholin-1,1-dioxid (**61**)

0,1 mol **57** werden mit 0,2 mol Chloracetonitril und 0,3 mol Natriumcarbonat 12 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Ausbeute nach Kristallisation aus Ethanol 40% d. Th. Schmp. 181,5—183 °C.

N-Trityl-4-aminothiomorpholin-*S*-dioxid (**62**)

3 g (0,02 mol) **12**, gelöst in 200 ml absolutem Dioxan, werden mit 2,02 (0,02 mol) Triethylamin und 5,58 g (0,02 mol) Tritylchlorid versetzt. Nach 1 h Reaktionszeit bei 40—60 °C hat sich Triethylaminhydrochlorid abgeschieden. Man filtriert, engt das Filtrat zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol/Benzylalkohol um. Ausb. 80% d. Th. **62** vom Schmp. 264 °C.

N-Oxi-thiomorpholin-*S*-dioxido-benzoat (**63**)

63 erhält man in Anlehnung an die allgemeine Vorschrift⁹ aus **11** und Benzoylchlorid in 65% Ausb. vom Schmp. 153—154 °C.

$C_{11}H_{13}SNO_4$ (255,3). Ber. C 51,75, H 5,13, N 5,49, S 12,56.
Gef. C 51,64, H 5,35, N 5,44, S 12,31.
Mol.-Gew. 235,8 (Pyridin).

N-Oxi-thiomorpholin-*S*-dioxido-*p*-nitrobenzoat (**64**)

5 g (0,033 mol) **11** werden in 20 ml *THF* und 40 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 6 g (0,03 mol) *p*-Nitrobenzoylchlorid in 50 ml *THF* tropfenweise versetzt. Hierauf erhitzt man 2,5 h unter Rückfluß und gießt anschließend auf 200 ml Eiswasser. Man filtriert vom größten Teil des sich ausscheidenden **64** ab und säuert das Filtrat bis *pH* 5 an, wobei sich zwei Schichten bilden. Aus der organischen Phase erhält man nach Einengen weiteres **64**. Insgesamt 9,2 g (93% d. Th.) **64** aus Ethylacetat vom Schmp. 188—189 °C.

N-Oxi-thiomorpholin-*S*-dioxido-3,5-dinitrobenzoat (**65**)

Ein Gemisch aus 2,3 g (0,015 mol) **11**, 4,5 g (0,02 mol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid, 30 ml Pyridin und 120 ml *THF* wird 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Hierauf gießt man die Lösung auf 150 ml Eiswasser, säuert mit konz. HCl bis *pH* 5 an und trennt die beiden sich bildenden Phasen. Die organische Phase

wird eingeengt und der Ester aus Ethylacetat umkristallisiert. 3 g (58% d. Th.)
65 Schmp. 176 °C.

$C_{11}H_{11}N_3SO_8$ (345,3). Ber. C 38,26, H 3,21, N 12,17, S 9,28.
 Gef. C 38,47, H 3,29, N 11,96, S 9,17.
 Mol.-Gew. 340,4 (Aceton).

Urethane **66—70**

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Stöchiometrische Mengen von **11** und betreffendem Isocyanat in *THF*-Lösung läßt man zwischen 2 und 20 h reagieren. Dabei fallen die Urethane aus; sie werden aus Ethanol umkristallisiert.

4-(2-Hydroxypropoxy)-thiomorpholin-S-dioxid (**71**)

Man erhitzt die Lösung von 7,6 g (0,05 mol) **11** und 8 g (0,15 mol) Propenoxid in 80 ml Methanol 3 h unter Rückfluß. Das farblose feste Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit heißem CCl_4 , dann mit *THF* gewaschen. Ausb. 5,2 g (50% d. Th.) **71** vom Schmp. 182—183 °C.

$C_7H_{15}NSO_4$ (209,3). Ber. C 40,18, H 7,23, N 6,69, S 15,32.
 Gef. C 40,74, H 7,29, N 6,70, S 15,09.

Thiomorpholin-S-dioxido-4-sulfonsäure (**72**)

10 g (0,07 mol) **11** werden in 400 ml absolutem $CHCl_3$ unter Sieden erhitzt. Dann leitet man 3 h trockenes (konz. H_2SO_4) SO_2 ein, läßt abkühlen und saugt von festem **72** ab. Ausb. 85%; Schmp. 280 °C.

$C_4H_9NS_2O_5$ (215,3). Ber. C 22,32, H 4,21, N 6,51, S 29,78.
 Gef. C 22,21, H 4,01, N 6,91, S 29,65.

Literatur

4. Mitt.: Asinger, F., Saus, A., v. Wachtendonk, M., Mh. Chem. **111**, 385 (1980).
94. Mitt. vgl.¹.
- Teil der Dissertation von *Kaußen Manfred*, Technische Hochschule Aachen, 1978.
- Teil der Diplomarbeit von *Martin Irmgard*, Technische Hochschule Aachen, 1975.
- Asinger, F., Offermanns, H., Pürschel, W., Lim, K. H., Neuray, D., Mh. Chem. **99**, 2090 (1968); Asinger, F., Offermanns, H., Lim, K. H., Neuray, D., Mh. Chem. **101**, 1281 (1970); Asinger, F., Saus, A., Offermanns, H., Neuray, D., Lim, K. H., Mh. Chem. **102**, 321 (1971); Asinger, F., Saus, A., Stalschus, I., Mh. Chem. **110**, 425 (1979).
- Asinger, F., Offermanns, H., Neuray, D., Müller, P., Mh. Chem. **101**, 1295 (1970); Asinger, F., Saus, A., Hartig, J., Rasche, P., Wilms, E., Mh. Chem. **110**, 767 (1979).
- Asinger, F., Offermanns, H., Saus, A., Dudeck, C., Neuray, D., Wilms, E., Mh. Chem. **104**, 118 (1973).
- Asinger, F., Neuray, D., Wilms, E., Saus, A., Mh. Chem. **104**, 137 (1973); s. auch⁶.

- ⁹ Vgl.¹ und ferner *Bock, M., Haberkorn, A., Herlinger, H., Mayer, K. H., Petersen, S.*, *Arzneim.-Forschung (Drug. Res.)* **22** 9 a, 1564 (1972).
- ¹⁰ *Gehm, R., Dehnert, I.*, DAS 1.112.326 vom Februar 1962; Franz. Pat. 874.519 BASF; C.A. **56**, 10162 f (1962).
- ¹¹ *Herlinger, H., Mayer, K. H.*, Franz. Pat. 1.558.229 vom Februar 1969; Belg. Pat. 712 986 vom März 1968 (Farbenfabriken Bayer AG); C.A. **72**, 554 82 a (1970).
- ¹² *Ford Moore, A. H.*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2433. Die Oxidation kann auch in Eisessiglösung oder in wäßrigem Medium mit oder ohne Katalysatoren in Form von Übergangsmetallkatalysatoren ausgeführt werden. Über eine Gegenüberstellung literaturbekannter Verfahren vgl. Diplomarbeit *Martin Irmgard*. Technische Hochschule Aachen, 1975.
- ¹³ Zur Herstellung von Thioxan vgl. z. B. *Andrews, K. J. M., Woodward, F. N.*, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3102; *Fromm, E., Ungar, B.*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **56 B**, 2286 (1923). Eigene Beobachtungen zeigten, daß hochreines Thiodiglykol bei der Cyclisierung wesentlich schlechtere Ausbeuten gibt als technisches und mit Schwefelwasserstoff bzw. Thioglykol verunreinigtes Produkt.
- ¹⁴ *Herlinger, H.*, in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. X, 2, 5.28. Stuttgart: G. Thieme. 1967.
- ¹⁵ *Sayigh, A. A. R., Ulrich, H., Green, M.*, *J. Org. Chem.* **29**, 2042 (1964).
- ¹⁶ *Quinlan, P.*, US-Pat. 3.828.036 (1974); C.A. **82**, 43434 e (1975).
- ¹⁷ Vgl. *Cannon, J. G., Nerland, D. E., Darko, L. L.*, *Heterocycl. Chem.* **6**, 747 (1969).
- ¹⁸ *Landreth, R. R.*, *Diss. Abstr. Int. B.* **36**, 5543 (1976); C.A. **85**, 37612 g (1976); *Zinner, G.*, *Arch. Pharm.* **291**, 7 (1958); C.A. **52**, 18407 b (1957).
- ¹⁹ *Organikum*, S. 446. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. 1971.