

Synthese von Thiomorpholin und 2-monoalkylierten Thiomorpholinen via 5,6-Dihydro-1,4-thiazine

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 72. Mitt.¹

Von

F. Asinger*, H. Offermanns, D. Neuray und P. Müller²

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

(Eingegangen am 20. April 1970)

Propionaldehyd, n-Butyraldehyd und n-Valeraldehyd reagieren mit Äthylenimin und Schwefel in Gegenwart von Dimethylformamid oder wasserfr. K_2CO_3 zu Gemischen von 2-monoalkylierten 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazinen (2—4) und 2-monoalkylierten Thiazolidinen (6—8). Bei Einsatz von Acetaldehyd in diese Reaktion konnte nur 2-Methylthiazolidin (5) isoliert werden. Durch Kondensation von α -Chloraldehyden mit Cysteaminnatrium erhält man die 2-Alkyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazine (2, 3) als alleinige Reaktionsprodukte.

Die Umsetzung von 2 und 3 mit Ameisensäure führt zu Gemischen von N-Formylthiomorpholinen (9, 11) und N-Formyl-5,6-dihydro-1,4-thiazinen (10, 12), aus denen man entweder durch Hydrolyse mit verd. HCl (9, 11 $\rightarrow$ 13, 14) oder besser durch Hydrierung und Hydrolyse mit Natriumborarat (9, 11, 10 und 12 $\rightarrow$ 13, 14) die entsprechenden 2-monoalkylierten Thiomorpholine gewinnt. Unsubstituiertes Thiomorpholin (15) sowie 13 und 14 lassen sich in besseren Ausbeuten (42—70%) gewinnen, wenn man die durch Umsetzung der α -Chloraldehyde mit Cysteaminnatrium erhaltenen 5,6-Dihydro-1,4-thiazine nicht isoliert, sondern direkt mit Natriumborarat behandelt.

Synthesis of Thiomorpholine and 2-Monoalkylated Thiomorpholines via 5,6-Dihydro-1,4-thiazines (Joint Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia upon Ketones, LXXII)

Propionaldehyde, n-butyraldehyde and n-valeraldehyde react with ethylenimine in the presence of dimethylformamide

* Herrn Prof. Dr. phil. habil. R. Tschesche zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ 71. Mitt.: F. Asinger, H. Offermanns, K. H. Lim und D. Neuray, Mh. Chem. (im Druck).

² Teil der Dissertation P. Müller, Techn. Hochschule Aachen, 1968.

or anhydrous K_2CO_3 to mixtures of 2-monoalkylated 5,6-dihydro-4H-1,4-thiazines (**2**—**4**) and 2-monoalkylated thiazolidines (**6**—**8**). When acetaldehyde is inserted in this reaction, solely 2-methyl-thiazolidine (**5**) could be isolated. By condensation of α -chloroaldehydes with the sodium salt of cysteamine 2-alkyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazines (**2**, **3**) are obtained as the only reaction products.

Reaction of **2** and **3** with formic acid affords mixtures of N-formylthiomorpholines (**9**, **11**) and N-formyl-5,6-dihydro-1,4-thiazines (**10**, **12**), which yield either by hydrolysis with dilute HCl (**9**, **11** $\rightarrow$ **13**, **14**) or better by hydrogenation and hydrolysis with $NaBH_4$ (**9**, **11**, **10**, and **12** $\rightarrow$ **13**, **14**) the corresponding thiomorpholines. Unsubstituted thiomorpholine (**15**) as well as **13** and **14** are obtained in better yields (42—70%), if the 5,6-dihydro-1,4-thiazines, synthesized by reaction of α -chloroaldehydes with the cysteamine-sodium salt, are not isolated, but directly hydrogenated with $NaBH_4$.

In früheren Mitteilungen^{1, 3} berichteten wir über eine einfache Synthese für 2,3-dialkylierte 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine durch Umsetzung von Ketonen mit elementarem Schwefel und Äthylenimin. Die Hydrierung der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine mit Ameisensäure^{1, 4, 5} oder Natriumboratanat⁵ führt glatt zu C-alkylierten Thiomorpholinen, die auf anderen Wegen bisher nur sehr schwer oder überhaupt nicht zugänglich waren.

Unseres Wissens sind die Addition von Schwefelwasserstoff an Diallylamin zu 2,6-Dimethylthiomorpholin⁶ und die Kondensation von Bis-(β -halogenalkyl)aminen mit Natriumsulfid bzw. von Bis-(β -halogenalkyl)sulfiden mit Ammoniak zu methylsubstituierten Thiomorpholinen⁷ die einzigen bisher beschriebenen Synthesen für C-alkylierte Thiomorpholine.

Das unsubstituierte Thiomorpholin, der Grundkörper dieser Stoffklasse, wurde erstmals 1896 von Langlet⁸ durch Umsetzung von Äthylenbromid mit Cysteamin dargestellt. Andere Möglichkeiten zur Synthese des Thiomorpholins sind die Kondensation von β, β' -Dichlordiäthylsulfid mit Ammoniak⁹

³ F. Asinger, H. Offermanns, W. Pürschel, K. H. Lim und D. Neuray, Mh. Chem. **99**, 2090 (1968).

⁴ F. Asinger, F. J. Schmitz und S. Reichel, Ann. Chem. **652**, 50 (1962).

⁵ F. Asinger, H. Diem und W. Schäfer, Mh. Chem. **95**, 1335 (1964).

⁶ D. Harman und W. E. Vaughan, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 631 (1950); US-Pat. 2 562 145 vom 24. Juli 1951, Shell Development Co. (Erf. D. Harman und W. E. Vaughan); Chem. Abstr. **46**, 3574 (1952).

⁷ B. Idson und P. E. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2902 (1954).

⁸ N. A. Langlet, Bihang till Kgl. Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar **22**, II, 3 (1896).

⁹ W. Davies, J. chem. Soc. [London] **117**, 297 (1920).

bzw. von β,β' -Dichlordiäthylamin mit Natriumsulfid^{10, 11}, die Reduktion von 3-Oxothiomorpholin mit Lithiumalanat¹² und die thermische Spaltung von N-Alkylthiomorpholinium-Salzen¹³.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Synthesen für 2-monoalkylierte 5,6-Dihydro-1,4-thiazine und 2-monoalkylierte Thiomorpholine sowie über einen neuen Weg zum unsubstituierten Thiomorpholin.

5,6-Dihydro-1,4-thiazine

Optimale Ausbeuten an 2,3-dialkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen werden aus Ketonen, Schwefel und Äthylenimin erhalten, wenn man ohne Lösungsmittel arbeitet, Keton und Äthylenimin vorlegt und den Schwefel portionsweise einträgt^{1, 3}.

Versucht man, unter den gleichen Reaktionsbedingungen anstelle der Ketone Aldehyde (z. B. Acetaldehyd, Propionaldehyd oder n-Butyraldehyd) mit Äthylenimin und Schwefel umzusetzen, gelangt man nicht zu 2-monoalkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen; als Reaktionsprodukte werden vielmehr die Additionsprodukte aus den Aldehyden und Äthylenimin, 1-(1-Hydroxyalkyl)aziridine¹⁴⁻¹⁶ isoliert, die auch bei erhöhter Temperatur (60° C) nicht mit Schwefel reagieren. Führt man die Reaktion jedoch in Dimethylformamid (DMF) oder unter Zusatz von wasserfr. Kaliumcarbonat durch, wird der Schwefel unter starker Wärmetönung schnell verbraucht. Bei Einsatz von Propion-, n-Butyr- und n-Valeraldehyd als Oxokomponente kommt es zur Bildung von Gemischen der entsprechenden 5,6-Dihydro-1,4-thiazine (2—4) und Thiazolidine (6—8), wobei im Gegensatz zu der Umsetzung von Ketonen mit Äthylenimin und Schwefel, bei der die unerwünschten Thiazolidine nur in untergeordnetem Maße entstehen^{1, 3}, letztere (außer bei Propionaldehyd) zum Hauptprodukt der Reaktion werden (vgl. Tab. 1). Bei

¹⁰ J. Cymerman-Craig und M. E. Tate, Chem. and Ind. **1954**, 1455.

¹¹ J. Cymerman-Craig, W. P. Rogers und M. E. Tate, Austral. J. Chem. **9**, 397 (1956).

¹² A. H. Sommers und B. W. Horrom, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1187 (1954); US-Pat. 2 761 860 vom 4. Sept. 1956, Abbott Laboratories (Erf. B. W. Horrom und A. H. Sommers); Chem. Abstr. **51**, 2883 (1957).

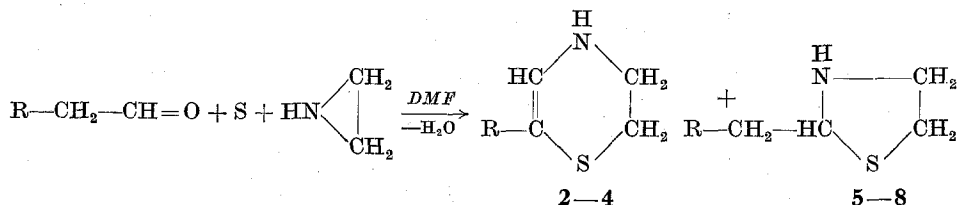
¹³ Dtsch. Bundes-Pat. 1 104 513 vom 4. Sept. 1959, ausg. 13. April 1961, Farbenfabriken Bayer AG. (Erf. H. Wilms, H. Klappert und O. Bayer); Chem. Abstr. **57**, 3455 (1962).

¹⁴ A. Dornow und W. Schacht, Chem. Ber. **82**, 464 (1949).

¹⁵ M. Lidaks und S. Hillers, Latvijas PSR. Zinatnu Akad. Vestis **1961** (5), 99; Chem. Abstr. **56**, 4706 (1962).

¹⁶ Y. Oshiro, K. Yamamoto und S. S. Komori, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi **24** (10), 945 (1966); Chem. Abstr. **66**, 37706 (1967).

der Einwirkung von Schwefel und Äthylenimin auf Acetaldehyd konnten wir das 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazin (1), den Grundkörper dieser Stoffklasse, im Reaktionsprodukt nicht nachweisen; statt dessen isolierten wir 20% 2-Methylthiazolidin (5).



Isobutyraldehyd reagiert mit Äthylenimin und Schwefel unübersichtlich; es wurde weder eine Dihydrothiazin- noch eine Thiazolidin-Bildung beobachtet, was für die Deutung des Reaktionsmechanismus (s. u.) wichtig ist.

Optimale Bedingungen für die Dihydrothiazin-Synthese auf Basis von Aldehyden, Schwefel und Äthylenimin sind gegeben, wenn man das aus Aldehyd (1 Mol) und Äthylenimin (1,5 Mol) gebildete, jedoch nicht isolierte Additionsprodukt in *DMF* (50 ml) vorlegt und den Schwefel (1 g-Atom) bei 20–30° portionsweise einträgt. Wegen der Luftempfindlichkeit der Dihydrothiazine muß unter Schutzgas gearbeitet werden. Andere Molverhältnisse der Reaktionspartner, höhere Reaktionstemperaturen sowie der Zusatz von Schwefelwasserstoffängern führten nicht zu einer besseren Ausbeute an Dihydrothiazinen.

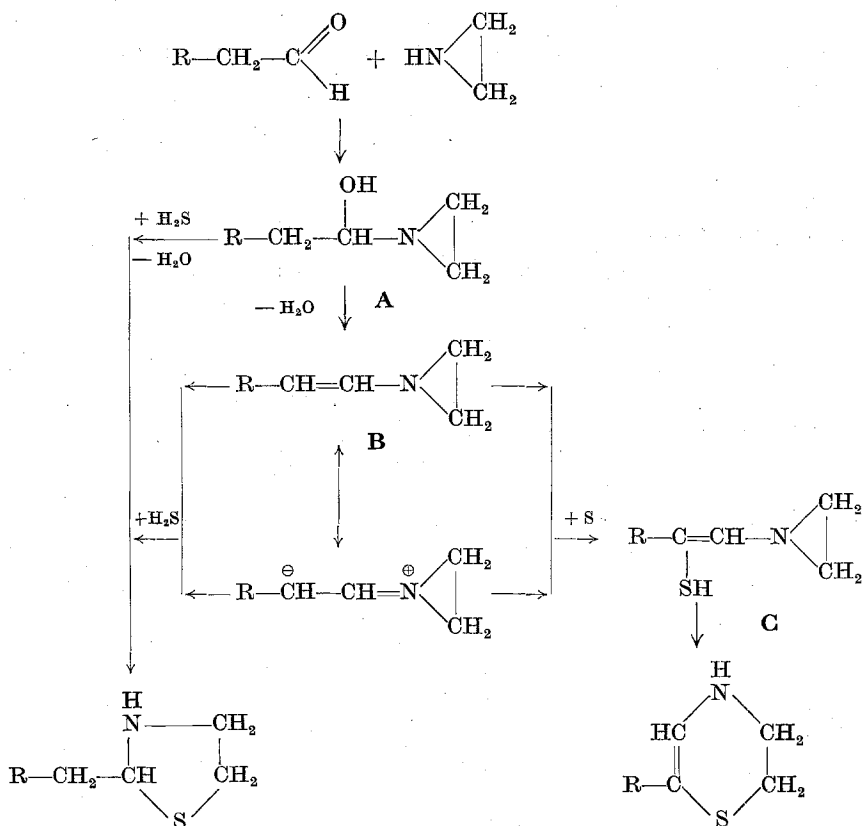
Tabelle 1. 2-Alkyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazine und 2-Alkylthiazolidine durch Umsetzung von Aldehyden mit Äthylenimin und Schwefel*

Aldehyd	-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,4-thiazin		-thiazolidin	
	Nr.	Ausb.** [%]	Nr.	Ausb.** [%]
Acetaldehyd	1	0	5	2-Methyl 20
Propionaldehyd	2	2-Methyl 13	6	2-Äthyl 10
n-Butyraldehyd	3	2-Äthyl 16	7	2-n-Propyl 23
n-Valeraldehyd	4	2-n-Propyl 14	8	2-n-Butyl 45

* Konstante Reaktionsbedingungen: Molverhältnis: Aldehyd:Äthylenimin: Schwefel = 1 : 1,5 : 1; Lösungsmittel: *DMF* (50 ml pro Mol Aldehyd); Reakt.-Temp.: 20–30°; Gesamt-Reakt.-Zeit: etwa 20 Stdn.; Dauer der Schwefelzugabe: etwa 7 Stdn.

** Berechnet aus der gaschromatographisch ermittelten Zusammensetzung der Reaktionsprodukte.

Für die Umsetzung von Aldehyden mit elementarem Schwefel und Äthylenimin schlagen wir folgenden Mechanismus vor [vgl. ¹, dort Gl. (2)]:



Wir nehmen an, daß aus dem primär gebildeten Additionsprodukt (A) aus Aldehyd und Äthylenimin in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels (K_2CO_3 oder *DMF*) ein Enamin (B) entsteht (vgl.^{17, 18}), das durch Thiolierung in eine Mercaptoverbindung C übergeht. Die Mercaptogruppe spaltet nucleophil den Aziridinring auf, wodurch es zum Ringschluß unter Bildung des 2-Alkyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazins kommt. Ein Reaktionsverlauf über die Stufe eines α -Mercaptoaldehyds, wie er als zweite Möglichkeit neben obigem Mechanismus für die Dihydrothiazin-Bildung auf Basis von Ketonen diskutiert wird [vgl.¹, dort Gl. (1)], kann hier mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Das Ausbleiben einer Reaktion im gewünschten Sinne bei der Umsetzung von Isobutyraldehyd mit Äthylenimin und Schwefel kann als Stütze für den angenommenen Mechanismus gewertet werden, da das als Zwischenstufe formulierte Enamin des Isobutyraldehyds wegen des

¹⁷ G. Laban und R. Mayer, Z. Chem. 7 (1), 12 (1967).

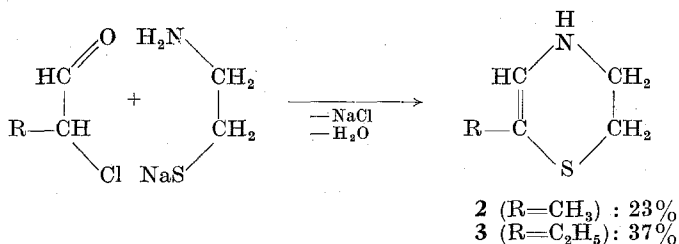
¹⁸ P. Wittig und R. Mayer, Z. Chem. 7 (2), 57 (1967).

Fehlens eines Wasserstoffatoms am β -C-Atom an dieser Stelle nicht thioliert werden kann und folglich ein entsprechendes Dihydrothiazin nicht entstehen kann.

Die Bildung der 2-Alkyl-thiazolidine bei der Reaktion von Aldehyden mit Äthylenimin und Schwefel erklärt sich zwanglos durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff, der im Zuge der Reaktion aus Amin und Schwefel über Ammoniumpolysulfide entsteht, entweder auf A analog¹⁹ (vgl. ²⁰) oder auf B.

Die Identität der auf diesem Wege dargestellten Thiazolidine 5–8 mit nach *Bestian*¹⁹ erhaltenen authentischen Produkten eindeutiger Struktur wurde durch Vergleich der IR-Spektren und Phenylcarbamoyl-derivate sichergestellt.

In Analogie zu der Umsetzung von α -Halogenketonen mit Cysteaminnatrium, die zu 2,3-dialkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen führt⁴, gelang uns auch die Kondensation von α -Chloraldehyden mit Cysteaminnatrium zu 2-monoalkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazinen. Diese Reaktion diente uns gleichzeitig als Strukturbeweis für die aus der Direkt-synthese resultierenden Produkte.



Dieser Weg zur Herstellung 2-monoalkylierter Dihydrothiazine ist der Direkt-synthese vorzuziehen, einerseits weil er bessere Ausbeuten liefert, und andererseits, weil eine destillative Abtrennung vom nur wenig niedriger siedenden Thiazolidin entfällt. Nach den IR-Spektren liegen die Verbindungen 2 und 3 in der Enamin-Form vor.

Das unsubstituierte 5,6-Dihydro-1,4-thiazin (1), das aus der Umsetzung von α -Chloracetaldehyd mit Cysteaminnatrium zu erwarten war, konnten wir auch auf diesem Wege nicht in Substanz isolieren. Sowohl das IR-Spektrum des Reaktionsrohproduktes als auch die nachfolgende Hydrierung des Rohproduktes zum Thiomorpholin (s. u.) beweisen jedoch, daß 1 bei dieser Reaktion entstanden ist. 1 ist offensichtlich so temperatur- und luftempfindlich, daß es, wenn überhaupt, nur sehr schwer in reiner Form zu erhalten ist.

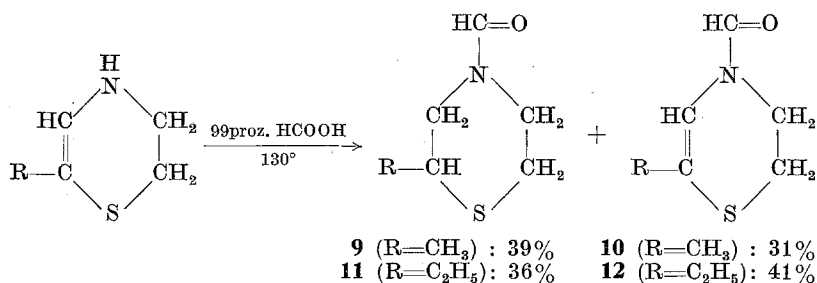
¹⁹ H. Bestian, Ann. Chem. 566, 210 (1950).

²⁰ R. Tondeur, R. Sion und E. Deray, Bull. Soc. chim. France 1964, 2493.

Auch die übrigen von uns dargestellten 2-monoalkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazine sind äußerst luftempfindlich und nur unter Schutzgasatmosphäre (z. B. Argon) im Eisschrank einige Wochen unzersetzt haltbar. Sie zeichnen sich ferner durch einen unangenehmen, anhaftenden Geruch aus.

Thiomorpholine

Setzt man 2 bzw. 3 unter den für eine vollständige Überführung der 2,3-dialkylierten 5,6-Dihydro-1,4-thiazine in die entsprechenden N-Formylthiomorpholine als optimal erkannten Bedingungen¹ mit Ameisensäure um, erhält man nicht, wie erwartet, die entsprechenden 2-Alkyl-N-formylthiomorpholine (9 bzw. 11) als alleinige Reaktionsprodukte, sondern ein Gemisch aus nahezu gleichen Teilen der 2-Alkyl-N-formyl-5,6-dihydro-1,4-thiazine (10 bzw. 12) und der 2-Alkyl-N-formylthiomorpholine.



Die Hydrolyse der Gemische von 9 und 10 bzw. 11 und 12 mit verd. HCl liefert die zugrunde liegenden Thiomorpholine 13 (R=CH₃) in 66proz. bzw. 14 (R=C₂H₅) in 67proz. Ausbeute bezogen auf 9 bzw. 11. Bei der sauren Hydrolyse werden die N-Formyldihydrothiazine (10 bzw. 12) in bisher nicht geklärter Weise hydrolytisch abgebaut.

Das Auftreten von N-Formylthiomorpholinen und N-Formyldihydrothiazinen nebeneinander kann so gedeutet werden, daß Hydrierung und Formylierung bei der Umsetzung 2-monoalkylierter 5,6-Dihydro-1,4-thiazine mit Ameisensäure mit ungefähr der gleichen Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen. Die Formylierung ist wegen des Fehlens eines Substituenten in 3-Stellung sterisch so wenig gehindert, daß sie als Konkurrenzreaktion zur Hydrierung Bedeutung erlangt. Wie wir an einem Modellversuch zeigen konnten, läßt sich einmal gebildetes N-Formyldihydrothiazin mit Ameisensäure nicht mehr hydrieren.

Die Erklärung für dieses Verhalten liefert der von Leonard und Sauers²¹ formulierte Reaktionsmechanismus der Hydrierung von

²¹ N. J. Leonard und R. R. Sauers, J. Amer. Chem. Soc. 79, 6210 (1957).

Enaminen mit Ameisensäure. Hiernach reagiert das Enamin aus der mesomeren Grenzform, in der der Stickstoff die positive und das β -C-Atom die negative Ladung trägt, primär unter β -Protonierung. Erst dann kommt es zur Kohlendioxid-Abspaltung und Anlagerung eines Hydridions an das α -C-Atom. Ist nun der Stickstoff z. B. durch eine Formylgruppe substituiert, kann sich die für eine Hydrierung notwendige mesomere Grenzform des Enamins auf Grund der Amidstruktur nicht mehr ausbilden, und eine Hydrierung mit Ameisensäure unterbleibt.

Am Beispiel des 2-Äthyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazins (3) haben wir durch Variation der Ameisensäurekonzentration einerseits und der Reaktionstemperatur andererseits untersucht, wie man das Verhältnis von 11 zu 12 beeinflussen kann. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, begünstigen niedrige Temperaturen und niedrige Ameisensäurekonzentrationen die Formylierung, während hohe Temperaturen und hohe Ameisensäurekonzentrationen die Hydrierung in den Vordergrund rücken.

Tabelle 2. Umsetzung von 2-Äthyl-5,6-dihydro-4*H*-1,4-thiazin (3) mit Ameisensäure unter Variation der Reaktionsbedingungen*

Vers. Nr.	HCOOH- Konzentr.	Reakt.- Temp.,	Ausb. 11 + 12	Zusammensetzung d. Reakt.- Produktes	
				11	12
	[%]	[°C]	[%]	[%]	[%]
1	100	200	68	76	24
2**	100	130	77	47	53
3	100	60	66	17	83
4	80	130	62	48	52
5	50	130	62	39	61
6	50	60	58	4	96

* Ansatz: 0,1 Mol 3, 0,25 Mol HCOOH verschiedener Konzentration; Reakt.-Zeit: 5 Stdn.

** Ansatz: 0,31 Mol 3, 0,6 Mol HCOOH; Reakt.-Zeit: 5 Stdn.

Behandelt man ein aus der Ameisensäurehydrierung resultierendes Gemisch von 47% 11 und 53% 12 anstatt mit verd. HCl mit NaBH₄ in wäbr. Methanol, läßt sich auch der N-Formyldihydrothiazin-Anteil in das entsprechende Thiomorpholin überführen; 14 entsteht in 64proz. Ausbeute. Wahrscheinlich wird 12 primär zu 11 hydriert und das dann ausschließlich aus 11 bestehende Reaktionsprodukt im vorliegenden alkalischen Milieu verseift.

Die Synthese 2-monoalkylierter Thiomorpholine wird daher wesentlich vereinfacht, wenn man die 5,6-Dihydro-1,4-thiazine anstatt mit

Ameisensäure (N-Formyldihydrothiazin-Bildung als Nebenreaktion) mit NaBH_4 hydriert (vgl. ⁵). Aus **2** erhält man z. B. 55% 2-Methylthiomorpholin (**13**), wenn man die Reduktion in wäßr. Methanol (gleiche Volumina Methanol und Wasser) durchführt. Zur Reduktion der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine eignet sich erwartungsgemäß auch Lithiumalanat; die Hydrierung von **3** führt in 54proz. Ausbeute zu **14**. Die Ausbeuten an **13** und **14** bezogen auf eingesetzten α -Chloraldehyd sind jedoch relativ gering.

Es gelang uns aber, ohne Isolierung der aus α -Chloraldehyden und Cysteaminnatrium hergestellten Dihydrothiazine, durch eine der Umsetzung sich direkt anschließende Zugabe von NaBH_4 , eine präparativ brauchbare Synthese für 2-monoalkylierte Thiomorpholine auszuarbeiten. Bezogen auf eingesetzten α -Chloraldehyd entsteht **13** in 60proz. und **14** in 70proz. Ausbeute. Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die geringen Ausbeuten an isoliertem **2** und **3** nicht auf Nebenreaktionen zurückzuführen sind, sondern ihre Ursache vielmehr in der Luft- und Temperaturempfindlichkeit der 2-monoalkylierten Dihydrothiazine haben.

Das unsubstituierte Thiomorpholin (**15**), der Grundkörper dieser Stoffklasse, läßt sich auf dem gleichen Syntheseweg durch Einsatz von α -Chloracetaldehyd oder α -Chloracetaldehyd-Halbhydrat* in 42proz. Ausbeute gewinnen, wenn man auf eine Isolierung des intermediär gebildeten **1** verzichtet und statt dessen das Reaktionsprodukt mit NaBH_4 hydriert.

Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet werden fortgesetzt.

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

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

Experimenteller Teil

Die gaschromatographischen Analysen wurden an einem Gerät der Firma Beckman Instruments (Typ GC 2 modifiziert, Katharometer) mit gepackten 1/8 Zoll-Säulen (4 m Länge) bei Verwendung von Ucon LB 1715 als stationäre Phase auf Gaschrom P 80/100 mesh und Säulentemperaturen von 120–200° durchgeführt.

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

Die angegebenen Schmelzpunkte und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

* Monochloracetaldehyd-Halbhydrat wurde dankenswerterweise von der Wacker-Chemie GmbH., Werk Köln, zur Verfügung gestellt.

5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine und Thiazolidine durch Umsetzung von Aldehyden mit Äthylenimin und Schwefel (allgemeine Vorschrift)

Zu einer Lösung des Aldehyds in wasserfr. *DMF* (50 cm³ pro Mol Aldehyd) wird unter Rühren und Kühlen frisch destill. Äthylenimin (1,5 Mol pro Mol Aldehyd) getropft, wobei die Reaktionstemp. zwischen 0 und 10° gehalten wird. Unter fortwährendem Einleiten von N₂ wird elementarer Schwefel (1 g-Atom pro Mol Aldehyd) über einen Zeitraum von etwa 7 Stdn. portionsweise eingetragen, wobei das Reaktionsgemisch sich über Gelb und Dunkelrot nach Schwarz färbt. Die Reaktionstemp. wird bei 20—30° gehalten (Eiswasserkühlung!).

Nach beendeter Schwefelzugabe läßt man noch etwa 12 Stdn. bei Raumtemp. nachreagieren. Anschließend wird Wasser (250 cm³ pro Mol Aldehyd) hinzugefügt und 4mal mit CHCl₃ (50 cm³) extrahiert. Die vereinigten CHCl₃-Extrakte werden noch 2mal mit Wasser (50 cm³) gewaschen, dann bei vermindertem Druck weitgehend eingengt und der viskose Rückstand bei etwa 5 Torr destilliert. Alle Arbeitsvorgänge sind unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder N₂) durchzuführen.

Das Destillat wird gaschromatographisch auf seinen Gehalt an 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazin und Thiazolidin geprüft. Durch Rektifikation über eine verspiegelte 1,20-m-Vigreux-Vakuummantelkolonne werden die beiden Verbindungen getrennt.

2-Methylthiazolidin (5)

44,1 g (1 Mol) Acetaldehyd und 64,6 g (1,5 Mol) Äthylenimin werden in 50 cm³ *DMF* vorgelegt und mit 32 g (1 g-Atom) Schwefel umgesetzt. Man erhält 21 g (20% d. Th.) **5**, Sdp.₁₅ 58—59°, $n_D^{20} = 1,5242$; **5**, hergestellt nach ¹⁹: Sdp.₁₀ 51—52°, $n_D^{20} = 1,5242$.

Phenylcarbamoylderivat: Schmp. 139—140°; Mischschmp. mit authent. Material: 139—140°.

2-Methyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (2) und 2-Äthylthiazolidin (6)

174,2 g (3 Mol) Propionaldehyd, 193,8 g (4,5 Mol) Äthylenimin und 96,2 g (3 g-Atom) Schwefel werden in Gegenwart von 150 cm³ *DMF* zur Reaktion gebracht.

Es resultieren 102 g eines Destillates, das sich zu 44% aus **2** (13% d. Th.) und zu 36% aus **6** (10% d. Th.) zusammensetzt. Durch Rektifikation werden **2** und **6** in sehr hoher Reinheit erhalten.

2: Sdp.₁₃ 87—89°, $n_D^{20} = 1,5862$.

C₅H₉NS. Ber. C 52,13, H 7,86, N 12,16, S 27,84.

Gef. C 52,19, H 7,96, N 12,29, S 27,74.

Phenylcarbamoylderivat von **2**: Schmp. 161—162°.

6: Sdp.₁₀ 62—63°, $n_D^{20} = 1,5169$; **6**, hergestellt nach ¹⁹: Sdp.₁₀ 62—63°, $n_D^{20} = 1,5168$.

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

Aus 72,1 g (1 Mol) n-Butyraldehyd, 64,6 g (1,5 Mol) Äthylenimin und 32 g (1 g-Atom) Schwefel in 50 cm³ *DMF* als Lösungsmittel werden nach der Umsetzung 68 g eines Destillates gewonnen, das zu 32% aus **3** (16% d. Th.)

und zu 45% aus **7** (23% d. Th.) besteht. Durch Rektifikation werden **3** und **7** in reiner Form erhalten.

3: Sdp.₁₅ 111°, $n_D^{20} = 1,5694$.

C₆H₁₁NS. Ber. C 55,77, H 8,58, N 10,84, S 24,81.

Gef. C 55,34, H 8,57, N 10,84, S 24,54.

Phenylcarbamoylderivat von **3**: Schmp. 150—151°.

7: Sdp.₁₅ 80—81°, $n_D^{20} = 1,5059$; **7**, hergestellt nach ¹⁹: Sdp.₁₅ 80°, $n_D^{20} = 1,5055$.

2-n-Propyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazin (4) und 2-n-Butylthiazolidin (8)

86,1 g (1 Mol) n-Valeraldehyd, 64,6 g (1,5 Mol) Äthylenimin und 32 g (1 g-Atom) Schwefel werden in Gegenwart von 50 cm³ DMF umgesetzt. Es resultieren 98 g eines Destillates, bestehend aus 21% **4** (14% d. Th.) und 67% **8** (45% d. Th.).

Durch Rektifikation werden **4** und **8** in hoher Reinheit erhalten.

4: Sdp.₁₅ 116—117°, $n_D^{20} = 1,5420$.

C₇H₁₃NS. Ber. C 58,69, H 9,15, N 9,78, S 22,38.

Gef. C 58,38, H 9,22, N 9,70, S 22,10.

8: Sdp.₁₄ 102—104°, $n_D^{20} = 1,5048$.

C₇H₁₅NS (145,3). Ber. N 9,64, S 22,07. Gef. N 9,50, S 22,15.

Mol-Gew. 145 (Benzol).

5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazine durch Umsetzung von α-Chloraldehyden mit Cysteaminnatrium (allgemeine Vorschrift)

In einem Fünfhalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler wird nach ¹⁹ (vgl. dort S. 240) Äthylenimin in absol. Methanol (250 cm³ pro Mol Äthylenimin) als Lösungsmittel mit H₂S zu Cysteamin umgesetzt. Bei Raumtemp. wird zur Bildung von Cysteaminnatrium eine aus Na (1 g-Atom pro Mol Äthylenimin) und absol. Methanol (250 cm³) erhaltene Natriummethylatlösung zugefügt. Unter Wasserkühlung, weiterem Rühren und Einleiten von N₂ wird langsam α-Chloraldehyd (1 Mol pro Mol Äthylenimin) zugetropft, wobei sofort NaCl auszufallen beginnt. Nach beendeter Zugabe des α-Chloraldehyds läßt man etwa 12 Stdn. nachreagieren. Dann wird von ausgefallenem NaCl abfiltriert und das Methanol im Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen und mit wenig Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des CHCl₃ wird unter N₂ im Vak. fraktioniert.

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

Die Umsetzung von aus 43,1 g (1 Mol) Äthylenimin gewonnenem Cysteaminnatrium mit 92,5 g (1 Mol) α-Chlorpropionaldehyd (hergestellt nach ²²) führt zu 26,3 g (23% d. Th.) **2**, Sdp.₁₀ 91—94°, $n_D^{20} = 1,5867$.

Gef. N 12,39, S 27,81.

IR (kapillar): 3320 cm⁻¹ NH; 1650 cm⁻¹ C=C.

²² C. L. Stevens, E. Farkas und J. Gillis, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2695 (1954).

Phenylcarbamoylderivat: Schmp. und Mischschmp. mit dem Phenylcarbamoylderivat des aus Propionaldehyd, Äthylenimin und Schwefel erhaltenen **2**: 161—162°.

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

Aus 43,1 g (1 Mol) Äthylenimin erhaltenes Cysteaminnatrium wird mit 106,6 g (1 Mol) α -Chlor-n-butyraldehyd (hergestellt nach ²²) zur Reaktion gebracht. Es resultieren 48 g (37% d. Th.) **3**, Sdp.₁₀ 96—100°, $n_D^{20} = 1,5681$.

Gef. C 56,01, H 8,63, N 10,68, S 24,74.

IR (kapillar): 3330 cm⁻¹ NH; 1650 cm⁻¹ C=C.

Phenylcarbamoylderivat: Schmp. und Mischschmp. mit dem Phenylharnstoffderivat des aus n-Butyraldehyd, Äthylenimin und Schwefel gewonnenen **3**: 150—151°.

Thiomorpholine

2-Methylthiomorpholin (13) durch Reduktion von 2 mit NaBH₄

15 g (0,13 Mol) **2**, gelöst in einem Gemisch von 50 cm³ Methanol und 50 cm³ Wasser, werden unter kräftigem Rühren und Eiskühlung mit 4,9 g (0,13 Mol) NaBH₄ versetzt. Sobald das anfangs heftige Schäumen nachgelassen hat, wird 8 Stdn. auf Rückflußtemp. erhitzt. Dann unterwirft man das Reaktionsgemisch einer Wasserdampfdestillation, säuert das Destillat mit konz. HCl an und dampft im Vak. bis zur Trockne ein. Man erhält 11 g (55% d. Th.) *2-Methylthiomorpholin-Hydrochlorid*, Schmp. 123—124° (aus Isopropylalkohol).

C₅H₁₂NSCl. Ber. C 39,08, H 7,87, N 9,12, S 20,87, Cl 23,07.

Gef. C 39,13, H 7,90, N 9,13, S 20,83, Cl 22,89.

Die wäßr. Lösung des Hydrochlorids wird mit 4n-NaOH stark alkalisch gemacht und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Abdampfen des CHCl₃ gewinnt man **13**, Sdp.₁₃ 87°, $n_D^{20} = 1,5179$; nach ⁷ Sdp.₇₆₀ 163°.

C₅H₁₁NS (117,2). Ber. N 11,95, S 27,36. Gef. N 11,97, S 27,64.

Mol-Gew. 116 (Benzol).

2-Äthylthiomorpholin (14) durch Reduktion von 3 mit LiAlH₄

In eine Suspension von 7,6 g (0,1 Mol) LiAlH₄ in 150 cm³ absol. Äther wird unter Rühren langsam eine Lösung von 12,9 g (0,1 Mol) **3** in 50 cm³ absol. Äther getropft. Danach erhitzt man 4 Stdn. auf etwa 35° und läßt schließlich 12 Stdn. bei Raumtemp. nachreagieren. Man versetzt vorsichtig mit 30 cm³ Wasser, filtriert den Niederschlag ab und wäscht einige Male mit wenig Äther. Die vereinigten äther. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert.

Es resultieren 7 g (54% d. Th.) **14**, Sdp.₁₀ 77—79°, $n_D^{20} = 1,5132$.

C₆H₁₃NS. Ber. C 54,91, H 9,98, N 10,67, S 24,43.

Gef. C 54,93, H 9,90, N 10,72, S 24,38.

2-Methyl-N-formylthiomorpholin (9) und 2-Methyl-N-formyl-5,6-dihydro-1,4-thiazin (10) durch Umsetzung von 2 mit Ameisensäure

Nach der Vorschrift zur Hydrierung von 2,3-Dialkyl-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazinen mit Ameisensäure¹ werden 30 g (0,26 Mol) **2** mit 30 g (0,65 Mol)

99proz. Ameisensäure behandelt. Man läßt 5 Stdn. bei etwa 100° nach-reagieren und arbeitet auf. Es werden 28 g eines farbl. Destillates vom Sdp.₁₇ 153—155° erhalten, das zu 53% aus **9** (39% d. Th.) [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkt, hergestellt durch Formylierung von **13**] und zu 41% aus **10** (31% d. Th.) besteht.

9: C₆H₁₁NOS. Ber. C 49,62, H 7,63, N 9,64, S 22,08.

10: C₆H₉NOS. Ber. C 50,32, H 6,34, N 9,78, S 22,39.
Gef. C 49,80, H 7,29, N 9,65, S 22,26.

2-Methylthiomorpholin (13) durch Hydrolyse des Gemisches von 9 und 10 mit verd. HCl

Nach der unter ¹ beschriebenen Vorschrift zur Hydrolyse von N-Formylthiomorpholin werden 20 g eines Gemisches von **9** (53%) und **10** (41%) mit 27 cm³ (etwa 0,32 Mol) konz. HCl + 85 cm³ Wasser 20 Stdn. auf 100° erhitzt.

Es resultieren 6 g (66% bez. auf **9**) **13** vom Sdp.₁₀ 63—65° [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkt, dargestellt durch Reduktion von **2** mit NaBH₄].

2-Äthyl-N-formylthiomorpholin (11) und 2-Äthyl-N-formyl-5,6-dihydro-1,4-thiazin (12) durch Umsetzung von 3 mit Ameisensäure

Bei der Reduktion von 40 g (0,3 Mol) **3** mit 28 g (0,6 Mol) HCOOH unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von **2** mit HCOOH werden 38 g einer farbl. Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 142—145° isoliert, die sich zu 47% aus **11** (36% d. Th.) [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkt, hergestellt durch Formylierung von **14**] und zu 53% aus **12** (41% d. Th.) zusammensetzt.

11: C₇H₁₃NOS. Ber. C 52,79, H 8,23, N 8,80, S 20,13.

12: C₇H₁₁NOS. Ber. C 53,47, H 7,05, N 8,91, S 20,39.
Gef. C 52,50, H 7,47, N 9,03, S 20,51.

Der Einfluß der Ameisensäurekonzentration einerseits und der Reaktionstemp. andererseits auf die Ausb. an **11** und **12** wurde durch 6 Versuche ermittelt, bei denen nach der oben angegebenen Vorschrift gearbeitet wurde (Reaktionszeit: 5 Stdn.; Tab. 2).

2-Äthylthiomorpholin (14) durch Hydrolyse des Gemisches von 11 und 12 mit verd. HCl

Nach der Vorschrift zur Hydrolyse von **9** und **10** werden 31 g eines Gemisches von **11** (47%) und **12** (53%) mit 58 cm³ (etwa 0,7 Mol) konz. HCl + 180 cm³ Wasser 20 Stdn. bei 100° verseift. Man erhält 8 g (67% bez. auf **11**) **14** vom Sdp.₁₀ 76—79° [gaschromatographische Anreicherung mit authent. Produkt, dargestellt durch Reduktion von **3** mit Lithiumalanat].

2-Äthylthiomorpholin (14) durch Umsetzung eines Gemisches von 11 und 12 mit NaBH₄

Eine Lösung von 14 g eines Gemisches aus 47% **11** (41,2 mMol) und 53% **12** (47,2 mMol) in 60 cm³ Methanol/Wasser (Vol-Verh. 1 : 1) wird mit 6,6 g (170 mMol) NaBH₄ versetzt. Nach Abklingen des Schäumens wird 12 Stdn. auf Rückflußtemp. erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird

4mal mit je 50 cm³ CHCl₃ extrahiert und die vereinigten CHCl₃-Phasen mit wenig Wasser gewaschen.

Durch Destillation werden 8 g (64% d. Th.) **14**, Sdp.₁₅ 79—80° gewonnen; $n_D^{20} = 1,5131$.

Thiomorpholine durch Umsetzung von α -Chloraldehyden mit Cysteaminnatrium und anschließende Hydrierung mit NaBH₄ ohne Isolierung der 5,6-Dihydro-1,4-thiazine (allgemeine Vorschrift)

Nach der oben (S. 1305) angegebenen Arbeitsweise werden Cysteaminnatrium und α -Chloraldehyd (Mol-Verh. 1 : 1) miteinander umgesetzt. In Abänderung der Vorschrift wird nach Bildung des Cysteaminnatriums ein Teil des als Lösungsmittel verwendeten Methanols (150 cm³ bei 1molarem Ansatz) abdestilliert. Die methanol. Lösung des 5,6-Dihydro-1,4-thiazins wird mit soviel Wasser (350 cm³ bei 1molarem Ansatz) versetzt, daß gleiche Volumenteile Methanol und Wasser vorliegen. Bei 0° fügt man NaBH₄ (1,5 Mol pro Mol Cysteaminnatrium) hinzu und läßt über einen Zeitraum von etwa 14 Stdn. auf Raumtemp. erwärmen. Danach wird noch etwa 8—10 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Methanol weitgehend abdestilliert.

Das verbleibende Reaktionsgemisch trennt sich in eine organische und eine wäßr. (untere) Phase. Die organische Schicht wird separiert und die wäßr. Phase mehrmals mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit wenig Wasser gewaschen und im Vak. destilliert.

Thiomorpholin (15)

Aus 43,1 g (1 Mol) Äthylenimin gewonnenes Cysteaminnatrium wird nach obiger Vorschrift mit 87,5 g (1 Mol) Chloracetaldehyd-Halbhydrat und anschließend mit 57 g (1,5 Mol) NaBH₄ umgesetzt.

Es resultieren 43 g (42% d. Th.) **15**, Sdp.₁₅ 62°, $n_D^{20} = 1,5382$; nach ¹²: Sdp.₁₀₀ 110°, $n_D^{20} = 1,5386$.

Hydrochlorid: Schmp. 176° (aus Isopropylalkohol); nach ¹²: Schmp. 174—175°.

C₄H₁₀NSCl. Ber. C 34,40, H 7,22, N 10,03, S 22,96, Cl 25,39.
Gef. C 34,54, H 7,29, N 10,08, S 23,02, Cl 25,38.

Phenylcarbamoylderivat: Schmp. 177—178°.

2-Methylthiomorpholin (13)

Cysteaminnatrium, hergestellt aus 43,1 g (1 Mol) Äthylenimin, wird mit 92,5 g (1 Mol) α -Chlorpropionaldehyd zur Reaktion gebracht. Nach der Hydrierung mit 57 g (1,5 Mol) NaBH₄ erhält man 69 g (60% d. Th.) **13**, Sdp.₁₀ 66—67°, $n_D^{20} = 1,5179$.

2-Äthylthiomorpholin (14)

43,1 g (1 Mol) Äthylenimin werden in Cysteaminnatrium übergeführt und mit 106,6 g (1 Mol) α -Chlor-n-butyraldehyd umgesetzt. Nach der Reduktion mit 57 g (1,5 Mol) NaBH₄ resultieren 91 g (70% d. Th.) **14**, Sdp.₁₅ 78°, $n_D^{20} = 1,5132$.