

Zur Kenntnis der Reaktionsfähigkeit des Thiomorpholins und alkylsubstituierter Thiomorpholine, 4. Mitt.¹

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

Friedrich Asinger*, Alfons Saus^a und Magdalena von Wachtendonk³

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

(Eingegangen 26. Februar 1979. Angenommen 14. März 1979)

On the Reactivity of Thiomorpholine and Alkyl Substituted Thiomorpholines ⁴¹.
(*On the Joint Action of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia on Ketones*,
94.¹)

Thiomorpholine as well as alkyl substituted thiomorpholines and their S-dioxides, respectively, are transformed into the corresponding N-Amino-thiomorpholines by nitrosation (1-5) followed by the reduction with zinc in acetic acid/acetic acid anhydride under simultaneous formation of the corresponding N-acetyl derivates, and hydrolysis by hydrochloric acid (6-9). Examples of this method are described. 4-Aminothiomorpholines and their S-dioxides react with aldehydes or ketones to give azomethines (10-31). Acylation with mono- and dicarbonic acid chlorides leads to the N-acyl derivatives 32-44. Mannich condensation is also possible. By oxidation with yellow mercury oxide tetracenes are formed (46-47).

(Keywords: N-Acylamino-thiomorpholines; N-Amino-thiomorpholines; N-Nitroso-thiomorpholines; Tetracenes; Thiomorpholines)

Bei der Herstellung von alkylsubstituierten Thiomorpholinen auf Basis von Ketonen, elementarem Schwefel und Ethylenimin werden 5,6-Dihydro-1,4-thiazine gebildet, die als Enamine vorliegen und mit Ameisensäure zu Thiomorpholinen reduziert werden können⁴⁻⁸.

Synthesen des unsubstituierten Thiomorpholins sind in Lit.¹ und ⁹ beschrieben.

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

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Darstellung des 4-Aminothiomorpholins bzw. der alkylsubstituierten 4-Aminothiomorpholine und deren S-dioxide sowie einige ihrer Umsetzungsprodukte.

Derivate der 4-Aminothiomorpholine und deren S-dioxide verfügen über beachtliche physiologische Wirksamkeit: es sei hier nur auf das 4-(5-Nitrofurfuryliden)-amino-3-methyl-thiomorpholin-1,1-dioxid (Nifurtimox^R, Lampit^R) hingewiesen, das äußerst wirksam gegen den Erreger der Chagas-Krankheit ist¹⁰.

Der technische Syntheseweg zu 4-Amino-thiomorpholin-1,1-dioxiden geht vom Thiodiglykol-S-dioxid oder Thioxan-S-dioxid bzw. deren Alkylderivaten aus, die durch Oxidation der entsprechenden Schwefelverbindungen mit Wasserstoffperoxid erhalten werden¹¹, und dann mit Hydrazinhydrat unter Druck¹² oder durch Alkalikatalyse¹³ drucklos in die 4-Amino-thiomorpholin-1,1-dioxide übergeführt werden.

Eine analoge Synthese von 4-Aminothiomorpholinen durch Umsetzung von nicht am Schwefel zum Dioxid oxidiertem Thiodiglykol oder Oxathian mit Hydrazin unter Druck oder drucklos in Gegenwart von Natronlauge ist nicht möglich.

Solche Verbindungen kann man aber erhalten, wenn man Thiomorpholin bzw. dessen Alkylderivate nitrosiert und anschließend die Nitrosogruppe zur Aminogruppe hydriert.

Auf diese Weise hergestellte 4-Aminothiomorpholine lassen sich dann zu S-dioxiden oxidieren.

Andererseits können Thiomorpholin-S-dioxide durch Nitrosierung und anschließende Reduktion in die entsprechenden 4-Amino-S-dioxid-derivate übergeführt werden.

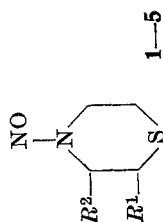
Die von uns bisher hergestellten 4-Nitroso-thiomorpholine sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die einfache Reduktion der 4-Nitrosothiomorpholine war Gegenstand zahlreicher eigener Versuche. Billige Reduktionsmittel wie Natrium-Amalgam in Ethanol, Aluminium- bzw. Magnesiummetallpulver in Methanol, Zink bzw. Zinn in Salzsäure, Reduktion mit Wasserstoff und Edelmetall-Katalysatoren usw.¹⁴ gaben schlechte Ausbeuten bzw. neben noch vorhandenem Nitrosoprodukt bereits Bildung von Ammoniak oder — im sauren Medium — von nitrosen Gasen. Erfolgreich verlief die, insbesondere in der aromatischen Reihe lange bekannte, reduzierende Acetylierung mit Zinkstaub in Gegenwart von Essigsäure—Essigsäureanhydrid¹⁵, wobei das intermediär auftretende 4-Aminothiomorpholin sofort unter Bildung der Acetylverbindung stabilisiert wird (siehe exp. Teil).

Während der Reaktion kommt es zur Bildung von Gemischen aus dem Mono- und Diacetylaminomorpholin.

Die reduzierende Acylierung kann auch mit einem Gemisch aus

Tabelle 1. 4-Nitroso-thiomorpholine durch Nitrosierung von Thiomorpholinen mit Natriumnitrit in 20proz. Salzsäure bei 80—85 °C

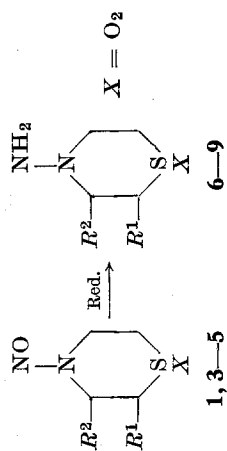


... 4-nitroso- thiomorpholin	R ¹	R ²	Ausbeute % d. Th.	Schmp. bzw. Sdp./°C (Torr.)	n _D ²⁰	Summenformel ^a (Mol.-Gew.)
1	H	H	92	35—37		C ₄ H ₈ N ₂ SO 132,1
2 3-Ethyl-	H	C ₂ H ₅	83	73—74 (0,07)	1,5374	C ₆ H ₁₂ N ₂ SO 188,2
3 2-Methyl- 3-ethyl-	CH ₃	C ₂ H ₅	93	64—65 (0,03)	1,5294	C ₇ H ₁₄ N ₂ SO 174,3
4 2,3-Tetramethylen-		—(CH ₂) ₄ —	73	62—64		C ₈ H ₁₆ N ₂ SO 188,2
5 2-Methyl- 3-ethyl- ^b	CH ₃	C ₂ H ₅	100	81		C ₇ H ₁₃ N ₂ SO ₃ 206,3

^a Hier und bei allen anderen Verbindungen (6—44, siehe Tab. 2—9) lieferten Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmungen die erwarteten Ergebnisse.

^b Als 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-S-dioxid¹⁷.

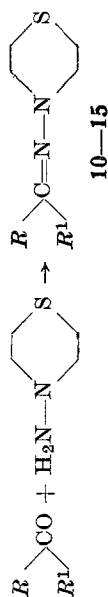
Tabelle 2. 4-Aminothiomorpholine durch Reduktion von 4-Nitrosothiomorpholinen



... 4-Amino- thiomorpholin	R ¹	R ²	Redukt.- mittel	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. bzw. Sdp./°C (Torr)	n _D ²⁰	Summenformel (Mol.-Gew.)
6	H	H	LiAlH ₄	90	102—103 (15)	1,5460	C ₄ H ₁₀ NS 118,2
7 2-Methyl- 3-ethyl-	CH ₃	C ₂ H ₅	LiAlH ₄	90	43 (0,04)	1,5260	C ₇ H ₁₆ N ₂ S 160,3
7 2-Methyl- 3-ethyl-	CH ₃	C ₂ H ₅	reduz. Acylierg.	93 78 ^a	43—46 (0,04) 130—137	1,5261	
8 2,3-Tetra- methylen-	—(CH ₂) ₄ —		reduz. Acylierg.	54 ^a	156—158		C ₈ H ₁₇ N ₂ SCI 208,8
9 2-Methyl- 3-ethyl ^b	CH ₃	C ₂ H ₅	reduz. Acylierg.	78 ^a	214—217 (Zers.)		C ₇ H ₁₆ N ₂ SO ₂ 192,3

^a Als Hydrochlorid der betreffenden Verbindung isoliert.^b Als 2-Methyl-3-ethyl-4-nitrosothiomorpholin-S-dioxid eingesetzt¹⁷.

Tabelle 3. 4-Alkyliden- bzw. 4-Aryliden-thiomorpholine durch Umsetzung von 4-Aminothiomorpholin mit Aldehyden und Ketonen



N...amino- thiomorpholin	R	R ¹	Ausbeute (g, % d. Th.)	Schmp. (°C) ^a Sdp. (°C/Torr)	Summenformel (Mol.-Gew.)
10 Cyclohexyliden		—(CH ₂) ₅ —	19 90	160—162/13	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ S (198,2)
11 Isopropyliden	CH ₃	CH ₃	10,2 62	102—103/13	C ₇ H ₁₄ N ₂ S (158,3)
12 Benzyliden	H	C ₆ H ₅	20,2 98	69—72	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S (206,3)
13 p-Aminobenzyliden	H	H ₂ N—C ₆ H ₄	18,6 84	126—128	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ S (221,3)
14 p-Nitrobenzyliden	H	O ₂ N—C ₆ H ₄	22 87	103—104	C ₁₁ H ₁₄ N ₃ O ₂ S (252,3)
15 5-Nitrofuryliden	H	O ₂ N—C ₄ H ₃	16,2 67	96	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (241,3)

^a Aus Methanol.

Tabelle 4. Kondensation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin mit Aldehyden und Ketonen

Aldehyd bzw. Keton	4-(...)-amino-2-methyl- 3-ethyl-thiomorpholin	Ausbeute (% d. Th.)		Schmp. ^a Sdp./Torr (°C)	Summenformel (Mol.-Gew.)
		roh	rein		
16 Benz-	Benzyliden-		84	135—145/0,04	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ S (248,4)
17 Salicyl-	2-Hydroxy-benzyliden-	95	48	64—66	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ SO (264,4)
18 Vanillin	2-Hydroxy-3-methoxy- benzyliden-	98		—	— ^b
19 Resoreyl-	2,4-Dihydroxy-benzy- liden-	87		—	— ^b
20 5-Nitro- furfuryl-	5-Nitro-furfuryliden-	80	25	54—56	— ^b
21 Cyclo- hexanon	Cyclohexyliden-		83	95—100/0,04	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ S (240,4)
22 Cyclodo- decanon	Cyclododecyliden-		42	86—87	C ₁₉ H ₃₆ N ₂ S (324,6)

^a Die meisten Hydrazone fallen zunächst als Öle an, die erst nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisieren.^b Konnte nicht analysenrein erhalten werden.

Tabelle 5. Kondensation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-S-dioxid mit Aldehyden und Ketonen

Aldhyd bzw. Keton	4-(...)-amino-2-methyl- 3-ethyl-thiomorpholin- 1,1-dioxid	Ausbeute (% d. Th.) roh	rein	Schmp./ Sdp./Torr (°C)	Summenformel (Mol.-Gew.)
23 Benz-	Benzyliden-		89	94—100	$C_{14}H_{20}N_2SO_2$ (280,2)
24 Salicyl-	2-Hydroxy-benzyliden-		80	124—127	$C_{14}H_{20}N_2SO_3$ (296,2)
25 Vanillin	2-Hydroxy-3-methoxy- benzyliden-	90	48	160	$C_{15}H_{22}N_2SO_4$ (326,4)
26 Resoreyl-	2,4-Dihydroxy-benzy- liden ^a	100	64	110—112	$C_{14}H_{22}N_2SO_5^a$ (330,4)
27 5-Nitro- furfuryl-	5-Nitro-furfuryliden-		75	194—198	$C_{12}H_{17}N_3SO_5$ (315,4)
28 Cyclo- hexanon	Cyclohexyliden-		53	97—99	$C_{13}H_{20}N_2SO_2$ (272,4)
29 Cyclodo- decanon	Cyclododecyliden-		79	95—99	$C_{19}H_{28}N_2SO_2$ (356,4)

^a Kristallisiert mit einem Molekül Wasser.

Propionsäure und Propionsäureanhydrid ausgeführt werden; das sehr voluminöse Zinkpropionat läßt sich aber schwieriger filtrieren.

Die Resultate der Umsetzung des 4-Aminothiomorpholins bzw. des 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholins sind in den Tab. 3—9 zusammengestellt. Die Verbindungen sind intensiv gefärbt und lassen sich gut umkristallisieren.

Ergebnisse der Kondensation von 4-Aminothiomorpholin bzw. 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin und seinem S-Oxid mit Aldehyden und Ketonen zeigen die Tabellen 3—5.

Die Kondensation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin und dessen S-oxid mit Succindialdehyd, der in Form des 2,5-Di-ethoxy-tetrahydrofurans — dem cyclischen Diacetal des Aldehyds — angewendet wurde, führte zum betreffenden Pyrrol. Die Kondensationen verlaufen über das Dienol der tautomeren Form des Dialdehyds.

Tabelle 6. *Pyrrollderivate aus der Kondensation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin und dessen 1,1-dioxid mit Succindialdehyd*

	1-(...)-pyrrol	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	Summen- formel (Mol.-Gew.)
30	2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino-	52	46	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ S (210,2)
31	2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxido-	76	114—115	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ SO ₂ (242,2)

Die Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin mit Mono- bzw. Dicarbonsäurechloriden wurde in Methylenchloridlösung in Gegenwart von Triethylamin als HCl-Akzeptor bei 0 °C ausgeführt. Bei der Umsetzung mit Bernsteinsäuredichlorid bildet sich, in geringen Ausbeuten, auch das cyclische Imid.

Bei Verwendung von Diethylmalonsäuredichlorid entsteht das cyclische Imid mit besserer Ausbeute, wird jedoch nicht analysenrein erhalten (Tab. 7).

Aus 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-S-dioxid entstehen die cyclischen Imide in höheren Ausbeuten.

Der Unterschied ist wahrscheinlich auf die verschiedene Basizität der asymmetrischen Hydrazine zurückzuführen¹⁶.

Tabellen 7 und 8 fassen die Umsetzungen des 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholins bzw. des 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-S-dioxids mit Mono- bzw. Dicarbonsäurechloriden zusammen.

Tabelle 7. 4-Acylamino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholine aus 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin und Mono- und Dicarbonsäurechloriden

	Carbonsäurechlorid	4-(...)-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Gew.)
32	Benzoyl ^a	Benzoylamino-	48	184—186	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ SO (264,2)
33	3,4,5-Trimethoxybenzoyl ^a	3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-amino-	65	175—176	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ SO ₄ (354,5)
34	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl ^a	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-amino-	27	145—149	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ SO ₂ (420,7)
35	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl ^a	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-	75	127—131	C ₂₄ H ₃₉ NSO ₂ (405,6)
36	Bernsteinsäure ^b	N-(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino)-succinimid	16	139—140	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ SO ₂ (242,3)
37	Diethylmalonsäure ^b	Bis-(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino)-diethylmalonsäuredihydrazid	45	206—209	C ₂₃ H ₄₂ N ₄ S ₂ O ₄ (462,8)
38	Diethylmalonsäure ^b	N-(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholino)-diethylmalonimid	25	— ^c	— ^c

^a 0,02 mol in 100 ml absolutem Methylenchlorid, 3 g Triethylamin, Reakt.-Temp. 0 °C, Reakt.-Zeit 6 h.^b 0,01 mol in 150 ml absolutem Methylenchlorid, 1,5 g Triethylamin, Reakt.-Temp. —30 °C, Reakt.-Zeit 4 h.^c Das Öl wurde nicht analysenrein erhalten.

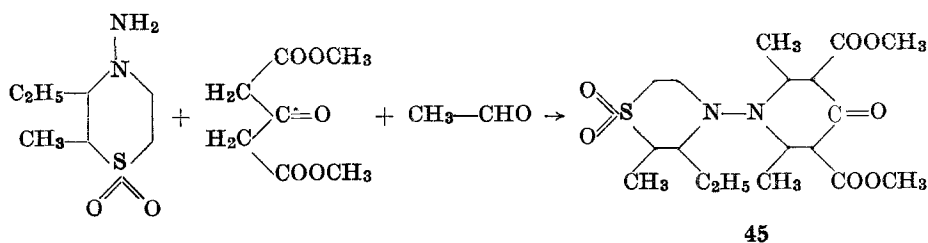
Tabelle 8. 4-Acylamino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholino-1,1-dioxide aus 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholino-1,1-dioxid und Mono- und Dicarbonsäurechloriden^a

Carbonsäurechlorid	4-(...)-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxid	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Gew.)
39 Benzoyl-	Benzoyl-amino-	82	198—200	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ SO ₃ (296,2)
40 3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-	3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-amino-	73	220	C ₁₇ H ₃₅ N ₂ SO ₆ (386,5)
41 4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-amino-	63	128—132	C ₂₄ H ₄₂ N ₂ SO ₅ ⁺ (470,7)
42 4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-	4-Hydroxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-phenyl-propionyl-	38	130—134	C ₂₄ H ₃₉ NSO ₄ (437,6)
43 Bernsteinsäure	<i>N</i> -(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxido)-succinimid	22	199—200	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ SO ₄ (274,2)
44 Diethylmalonsäure	<i>N</i> -(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxido)-diethylmalonimid	75	115—117	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ SO ₄ (316,4)

^a 0,01 mol^l in 150 ml absolutem Methylenchlorid, 1,5 g Triethylamin R. T. Bei Monocarbonsäurechloriden bei 0°C; bei Dicarbonsäurechloriden bei —30°C.

^b Umsetzungsprodukt von 2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxid¹⁷.

Die *Mannich*kondensation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxid mit Acetondicarbonsäuredimethylester und Acetaldehyd im Molverhältnis 1:1:2 ergibt mit 20proz. Ausbeute 1-(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxido)-2,6-dimethylpiperidon-3,5-dicarbonsäuredimethylester (**45**) vom Schmp. 114—116 °C.



Die gleiche Umsetzung mit Benzaldehyd und Acetondicarbonsäuredimethylester in ethanolisch wäßriger Lösung lieferte lediglich das stabile Hydrazon **23**.

Bei der Oxidation von **7** bzw. **9** mit gelbem Quecksilberoxid in wäßriger Lösung bei 0—10 °C unter Rühren erhält man nach 20stündiger Reaktionszeit das entsprechende Tetrazen.

Tabelle 9. *Tetrazene aus der Oxidation von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin und -1,1-dioxid mit gelbem Quecksilberoxid*

		Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	Summen- formel) (Mol.-Gew.)
46	Azo-bis-[(2-methyl-3-ethyl)- thiomorpholin]	30	89—93	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ S ₂ (316,5)
47	Azo-bis-[(2-methyl-3-ethyl)- thiomorpholin-1,1-dioxid]	50	192	C ₁₄ H ₂₈ N ₄ S ₂ O ₄ (380,5)

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

Experimenteller Teil

Nitrosierung von Thiomorpholinen — Allgemeine Vorschrift

In einem Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 1,5 mol Thiomorpholin in 300 ml konz. Salzsäure und 1200 ml Wasser vorgelegt und auf 80—85 °C erhitzt. Nach Erreichen dieser Temperatur erfolgt innerhalb von 2 h die Zugabe einer Lösung von 245,5 g (3,5 mol) NaNO₂ in 500 ml Wasser.

Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei der angegebenen Temperatur und schließlich noch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Hernach wird das Gemisch mit 4*N*-KOH-Lösung stark alkalisch gemacht, fünfmal mit je 100 ml CHCl_3 extrahiert und der Extrakt über MgSO_4 getrocknet.

Die fraktionierte Destillation liefert nach Abdampfen des CHCl_3 im Vak. *N*-nitroso-thiomorpholin.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduzierenden Acetylierung

Zu einer Lösung von 0,05 mol des 4-Nitrosothiomorpholins und 3,9 g (0,05 mol) NH_4 -acetat in 50—100 ml Eisessig und 75—150 ml Essigsäureanhydrid wird die 2,7-5-fach molare Menge an Zinkstaub portionsweise bei 110—115°C zugegeben. Die Reduktion ist beendet, sobald die vom Nitrosamin gelb gefärbte Lösung vollkommen farblos ist. Bei Reaktionszeiten unter 15 h werden Gemische der Mono- bzw. der Diacetylverbindungen erhalten.

Aufarbeitung:

A. Die Reaktionslösung wird vom ungelösten Zink und Zinkacetat abfiltriert und am Rotavapor eingengt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und die Lösung mit gesätt. NaCl-Lösung, dann mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das betreffende 4-Diacetyl-amino-thiomorpholin bzw. das Gemisch aus dem 4-Mono- bzw. Diacetylaminothiomorpholin zur Reinigung aus Essigester umkristallisiert.

B. Nach Beendigung der Reaktion werden Essigsäure und Essigsäureanhydrid weitgehend im Vak. abdest. und der Rückstand mit 125 ml konz. HCl und 200 ml Wasser versetzt, um die Acetate zu verseifen. Nach 2 h wird die Reaktionslösung eingengt und mit festem KOH auf *pH* 4 eingestellt. Dann werden 6,4 g (0,06 mol) Benzaldehyd in 20 ml Methanol zugegeben und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Benzaldehydazone mit CH_2Cl_2 extrahiert und CH_2Cl_2 abgedampft. Dann werden 30 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser zugegeben und 2 h unter Rückfluß gerührt, um das Hydrazon zu verseifen. Nach dem Abdestillieren der Salzsäure und des Benzaldehyds wird Ethanol zugesetzt, um das Hydrochlorid des betreffenden 4-Aminothiomorpholins auszufällen.

C. Wie unter A beschrieben, wird das Gemisch der Acetylverbindungen isoliert und ohne Reinigung mit verd. HCl hydrolysiert.

Hydrolyse der 4-Acetyl-amino-thiomorpholine

0,05 mol 4-Diacetyl-amino- bzw. das Gemisch aus 4-Mono- und Diacetylaminothiomorpholin werden in 50 ml konz. HCl und 75 ml Wasser aufgeschlämmt und 2 h unter Rückfluß gerührt. Die klare Lösung wird fast bis zur Trockene eingengt und das Hydrochlorid durch Zugabe von Ethanol/Ether ausgefällt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Azomethinen durch Umsetzung von N-Aminothiomorpholinen mit Aldehyden und Ketonen

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Wasserabscheider, werden 0,10 mol des betreffenden *N*-Aminothiomorpholins und

0,12 mol Aldehyd (Keton) in 250 ml absol. Benzol unter Zugabe von 1 ml 85proz. Ameisensäure unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 4 h hat sich die berechnete Menge H_2O abgeschieden. Das Reaktionsprodukt wird umkristallisiert bzw. Vakuum destilliert.

*Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxid **9** mit 2,5-Diethoxy-tetrahydrofuran (Succindialdehyd) zu **31***

1,92 g (0,01 mol) **9** und 1,8 g (0,01 mol) 2,5-Diethoxy-tetrahydrofuran werden in 5 ml Eisessig gelöst und 1,5 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organ. Phase mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und eingengt. Der Rückstand wird nochmals in trock. CH_2Cl_2 gelöst, mit Aluminiumoxid zur Reinigung gerührt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1,7 g (76% d. Th.) **31** vom Schmp. 114—115 °C.

*Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-3-ethyl-thiomorpholin (**7**) mit 2,5-Diethoxy-tetrahydrofuran zu **30***

Wie für **31** beschrieben, werden 1,6 g (0,01 mol) **7** mit 1,8 g (0,01 mol) 2,5-Diethoxy-tetrahydrofuran zu **30** umgesetzt. Ausb. 1,1 g (52% d. Th.) **30**; Schmp. 46 °C.

*Acylierung von **7** bzw. **9** mit Carbonsäurechloriden —
Allgemeine Vorschrift*

Zu einer Lösung von 0,02 mol des betreffenden 4-Aminothiomorpholins und 3,0 g (0,03 mol) Triethylamin in 100 ml absol. CH_2Cl_2 werden bei 0 °C äquimolare Mengen Säurechlorid in 10 ml absol. CH_2Cl_2 zugetropft. Nach 6stündiger Reaktionszeit werden 50 ml H_2O zugegeben und die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden die Acylverbindungen aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert.

*Mannich-Kondensation von **9** mit Acetaldehyd und Acetondicarbonsäuredimethylester*

Zu 1,92 g (0,01 mol) **9** in 5 ml Ethanol werden 2 Tropfen Eisessig zugegeben und unter Rühren bei 0 °C ein Gemisch aus 0,88 g (0,02 mol) Acetaldehyd und 1,74 g (0,01 mol) Acetondicarbonsäuredimethylester zugetropft. Nach 30 min fallen erste Kristalle des Reaktionsproduktes aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 20 h bei Raumtemp. weitergerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0,82 g (20% d. Th.) 1-(2-Methyl-3-ethyl-thiomorpholin-1,1-dioxido-)-2,6-dimethylpiperidon-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (**45**) vom Schmp. 114—116 °C.

*Oxidation von **9** mit HgO zu **47***

Zu einer Lösung von 1,92 g (0,01 mol) **9** in 50 ml dest. Wasser werden bei 0—10 °C unter Rühren 5 g gelbes HgO portionsweise zugegeben. Nach 20stündiger Reaktionszeit wird abfiltriert, der Rückstand gründlich mit CH_2Cl_2 gewaschen und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Petrolether-Aceton umkristallisiert. Ausb. 0,95 g (50% d. Th.) **47** vom Schmp. 192 °C.

Oxidation von 7 mit HgO zu 46

Wie für **47** beschrieben, werden 1,6 g (0,01 mol) **7** mit 5 g HgO umgesetzt. Ausb. 0,24 g (30% d. Th.) **46** vom Schmp. 89—93 °C.

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: *F. Asinger, A. Saus, J. Hartig, P. Rasche und E. Wilms*, Mh. Chem. **110**, 767 (1979).
- ² 93. Mitt., siehe¹.
- ³ Teil der Dissertation *M. Schmitz*, Techn. Hochschule Aachen, 1975.
- ⁴ *F. Asinger, H. Offermanns, W. Pürschel, K. H. Lim und D. Neuray*, Mh. Chem. **99**, 2090 (1968).
- ⁵ *F. Asinger, H. Diem und W. Schäfer*, Mh. Chem. **95**, 1335 (1964).
- ⁶ *F. Asinger, H. Offermanns, K. H. Lim und D. Neuray*, Mh. Chem. **101**, 1281 (1970).
- ⁷ *F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns, D. Neuray und K. H. Lim*, Mh. Chem. **102**, 321 (1971).
- ⁸ *F. Asinger, J. Stalschus und A. Saus*, siehe 92. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **110**, 425 (1979).
- ⁹ *F. Asinger, H. Offermanns, D. Neuray und P. Müller*, Mh. Chem. **101**, 1295 (1970).
- ¹⁰ *M. Bock, A. Haberkorn, H. Herlinger und K. H. Mayer*, Arzneimittel Forsch. (Drug Res.) **22**, 9 a, 1564 (1972).
- ¹¹ Vgl. z. B. *L. N. Owen und P. N. Smith*, J. Chem. Soc. **1951**, 2973; *H. S. Schulz, H. B. Freyermuth und S. R. Buc*, J. Org. Chem. **28**, 1140 (1963); *A. H. Ford-Moore*, J. Chem. Soc. **1949**, 2433.
- ¹² Brit. Pat. 874 519 vom 20. Juli 1959, Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG (Erf. *R. Gehm und I. Dehnert*); Chem. Abstr. **56**, 10162 (1962).
- ¹³ Brit. Pat. 1 120 652 vom 24. Juli 1968, Farbenfabriken Bayer AG (Erf. *K. H. Mayer, H. Herlinger, S. Petersen, A. Haberkorn und M. Bock*); Chem. Abstr. **69**, 106722 (1968). Belg. Pat 712 986 vom 30. September 1968, Farbenfabriken Bayer AG (Erf. *H. Herlinger und K. H. Mayer*).
- ¹⁴ Vgl. die Dissertationen von *K. H. Lim* (1969), *P. Rasche* (1972), *M. Schmitz* (1975) alle Techn. Hochschule Aachen.
- ¹⁵ Vgl. z. B. Organikum, 9. Aufl., S. 580. Leipzig: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften.
- ¹⁶ *E. Jucker*, Angew. Chem. **71**, 321 (1959); *A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi und J. Rutschmann*, Helv. Chim. Acta **42**, 918 (1959).
- ¹⁷ *F. Asinger, D. Neuray, E. Wilms und A. Saus*, Mh. Chem. **104**, 137 (1973).