

Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Triacetonamin

(Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 62. Mitt.¹; Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf cyclische Ketone, 6. Mitt.²)

Von

F. Asinger, A. Saus und E. Michel³

Institut für Technische Chemie der Techn. Hochschule Aachen

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 21. Februar 1968)

2,2,6,6-Tetramethylpiperidon-(4) (Triacetonamin), für dessen Herstellung ein verbessertes Verfahren beschrieben wird, reagiert mit Schwefel und NH_3 glatt zum entsprechenden 5,5,7,7-Tetramethylpiperidino-[5,4-*c*]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(2',2',6',6'-tetramethyl)-piperidin (2). 2 reagiert mit CH_3J je nach den angewandten Reaktionsbedingungen wahlweise zum N-mono-, -di- oder -permethylierten Δ^3 -Thiazolin. Durch Hydrolyse von 2 in verd. HCl entsteht fast quantitativ das stabile 3-Mercapto-triacetonaminhydrochlorid; die freie Base kann rasch zu Triacetonamin entschwefelt oder oxydativ in das entsprechende Disulfid übergeführt werden. 3-Mercaptotriacetonamin reagiert mit Ketonen oder Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak zu in 2-Stellung unterschiedlich substituierten Δ^3 -Thiazolinen, von denen die mit Aldehyden erhaltenen Thiazoline zu Thiazolen dehydriert werden können.

2,2,6,6-Tetramethyl-(4)-piperidone (Triacetonamine), of which an improved method of syntheses is described, reacts with sulfur and ammonia to give the corresponding 5,5,7,7-tetra-

¹ 61. Mitt.: F. Asinger, H. Offermanns und C. Dudeck, Mh. Chem. **99**, 1428 (1968).

² 5. Mitt.: F. Asinger, W. Schäfer und H.-W. Becker, Ann. Chem. **674**, 57 (1964).

³ Teil der Dissertation von E. Michel, Techn. Hochschule Aachen, 1968.

methylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazoline-2-spiro-4'-(2', 2', 6', 6'-tetramethyl)-piperidine (**2**). The reaction of **2** with methyl iodide will give the N-mono-, -di- or-tetramethylated Δ^3 -thiazoline in function of the reaction conditions. The hydrolyses of **2** in diluted hydrochloric acid will give the stable 3-mercaptotriacetonamine-hydrochloride, the free base of which will rapidly desulfurize to the triacetonamine. Oxidation of the 3-mercapto compound leads to the corresponding disulfide. 3-Mercaptotriacetonamine reacts with ketones or aldehydes in the presence of ammonia to the various in the 2-position different substituted Δ^3 -thiazolines.

Δ^3 -Thiazolines thus formed with aldehydes may be dehydrogenated to the corresponding thiazoles.

In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, daß die von uns aufgefundene Δ^3 -Thiazolin-Synthese⁴ auch auf heterocyclische Ketone, z. B. Thia-cyclohexan-4-on⁵, 1,4-Dithiacycloheptan-6-on⁵, N-Methyl- bzw. N-Benzyl-piperidon-(4)², mit gutem Erfolg anwendbar ist.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Verhalten des 2,2,6,6-Tetramethylpiperidon-(4) (Triacetonamin) (**1**) bei der gleichen Reaktion.

1 wurde bereits von Heintz^{6, 7} und unabhängig von Sokoloff und Latschinoff⁸ in sehr geringer Menge aus NH_3 -gesättigtem Aceton nach mehrwöchigem Stehenlassen bei Raumtemp. erhalten. Nach Guareschi⁹ erhält man **1** mit 70proz. Ausb. durch Addition von NH_3 an Phoron. Die von Heintz^{6, 7} aufgefundene Arbeitsweise wurde von Francis¹⁰ dadurch verbessert, daß er die Kondensation von NH_3 und Aceton in Gegenwart von wasserfr. CaCl_2 durchführte; 3täg. Reaktionszeit ergab 18—23% an **1** als Monohydrat^{7, 10}.

Es gelang uns, unter Beibehalten des von Francis¹⁰ angewandten Prinzips zu einer einfachen, kontinuierlich arbeitenden Verfahrensweise zu gelangen, die Triacetonamin mit etwa 40proz. Ausbeute, berechnet auf eingesetztes Aceton, liefert*.

Das bei 36°¹⁰ schmelzende **1** kristallisiert in beständigen, farblosen Nadeln.

* Näheres s. exper. Teil, Abb. 1.

⁴ F. Asinger und H. Offermanns, Angew. Chem. **79**, 953 (1967), Angew. Chem. internat. Edit. **6** (11) 907 (1967), dort weitere Lit.-Hinweise.

⁵ F. Asinger, W. Schäfer, M. Baumann und H. Römgens, Ann. Chem. **672**, 103 (1964).

⁶ W. Heintz, Berliner Monatsber. **1874**, 235, Chem. Zbl. **1874**, 372.

⁷ W. Heintz, Ann. Chem. **174**, 133 (1874).

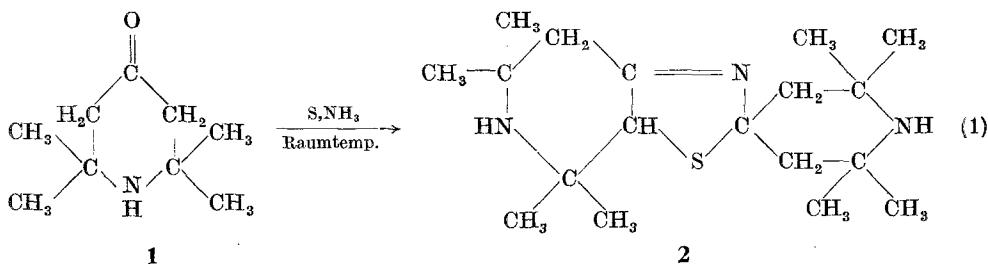
⁸ N. Sokoloff und P. Latschinoff, Ber. dtsh. chem. Ges. **7**, 1384 (1874).

⁹ J. Guareschi, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, Ref. 160 (1895), Atti R. Accad. Sci. Torino **29**, 1 (1893—94).

¹⁰ F. Francis, J. chem. Soc. [London] **1927**, 2897.

5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(2', 2', 6', 6'-tetramethyl)-piperidin

Der niedrige Schmelzpunkt des Triacetonamins (1) von 36° erlaubt die Umsetzung mit Schwefel und Ammoniak sowohl in der Schmelze des Ketons als auch in Gegenwart geeigneter Lösungsmittel. Die Reaktion verläuft in beiden Fällen glatt zum Δ^3 -Thiazolin (2), das sowohl durch Kristallisation als auch destillativ — mit merklichen Verlusten an 2 — rein erhalten wird (Gl. 1).



Die beste Ausb. (etwa 45%) an 2 wird erhalten, wenn 1 Mol Triacetonamin (1) mit 1 g-Atom Schwefel in 200 ml Pyridin 15 Stdn. mit NH_3 bei Raumtemp. begast wird. Reaktionszeiten über 15 Stdn. wirken sich wegen zunehmender Verharzung der Produkte ausbeutemindernd aus. Tab. 1 zeigt die Abhängigkeit der Ausb. von den Molverhältnissen und Lösungsmitteln bei wechselnden Reaktionszeiten.

2 siedet bei 140—142° (0,2 Torr) und wird als gelbes, zähflüssiges Öl erhalten, das nur langsam zu schwach gelb gefärbten Kristallen vom Schmp. 84° erstarrt. Es gibt aus Äthylalkohol. Lösung ein *Pikrat*, das dem 1 : 1-Addukt von Pikrinsäure an 2 entspricht; aus der Lösung von 2 in Äther, Ligroin oder Benzol fällt beim Einleiten von trockenem HCl amorphes, aus Alkohol. Lösung kristallines 2-Dihydrochlorid aus, das sich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion löst. Mit Methyljodid reagiert 2 in Alkohol. Lösung zu Salzen, deren Zusammensetzung weitgehend vom Molverhältnis der Reaktanden abhängt (Gl. 2).

Beim Molverhältnis von 2 : $\text{CH}_3\text{J} = 1 : 1$ tritt eine durch Vergleichssynthese sichergestellte N-Methylierung am spiro-substituierten Pyridinring ein unter Bildung von 5,5,7,7-Tetramethyl-piperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(1',2',2',6',6',6'-pentamethyl)-piperidinium-jodid (3-Hydrojodid). Die weitere Einwirkung von Methyljodid (Molverhältnis von 2 : $\text{CH}_3\text{J} = 1 : 2,5$) führt zur zusätzlichen N-Methylierung des anellierten Piperidinringes (4-Dihydrojodid). Bei Anwendung eines 5fach molaren Überschusses an Methyljodid bildet sich das bisquartäre Salz 5.

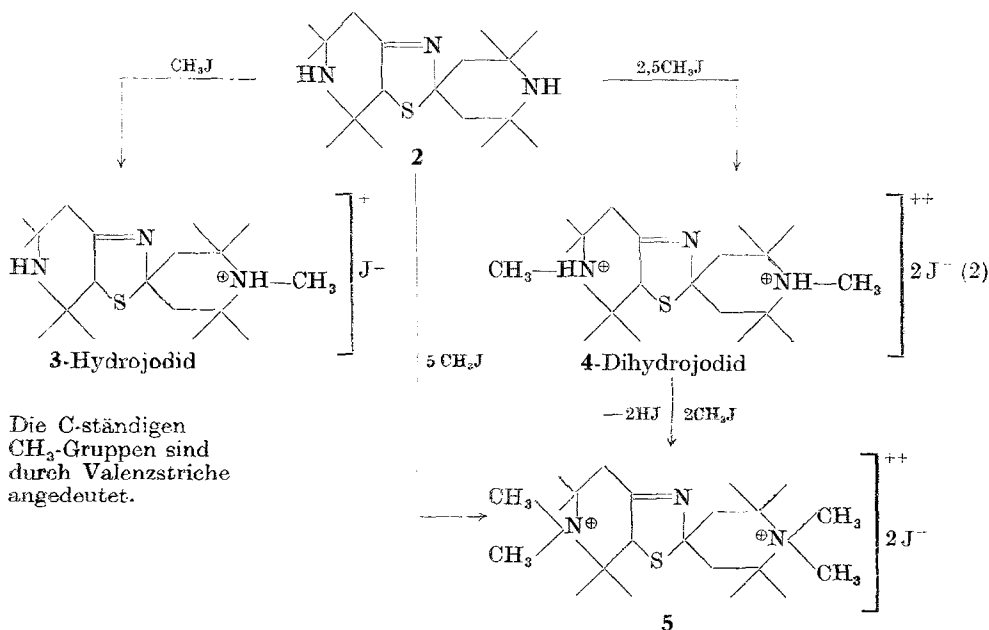
Die reinen Salze erhält man erst durch fraktionierte Kristallisation der Rohprodukte aus Methylalkohol. Durch Neutralisation der Hydro-

Tabelle 1. Synthese von 5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(2',2',6',6'-tetramethyl)-piperidin (2) durch Umsetzung von 1 Mol 2,2,6,6-Tetramethylpiperidon-(4) (1) mit Schwefel und NH_3 unter verschiedenen Bedingungen

Vers. Nr. ^a	Schwefelmenge (g-Atom)	Lösungsmittel Art	Menge (ml)	Vers.-Dauer (Std.n.)	Ausb. an 2 (% d.Th.)
1	0,5	Methanol	200	5	7
2	0,5	<i>DMF</i>	200	5	22
3	0,5	—	—	5	26
4	0,5	Pyridin	200	5	31
5	0,5	Benzol ^b	250	10	33
6	0,5	Methanol	200	15	6
7	0,5	<i>DMF</i>	200	15	29
8	0,5	Pyridin	200	15	38
9	0,75	Methanol	200	15	35
10	0,75	<i>DMF</i>	200	15	39
11	0,75	Pyridin	200	15	42
12	1,0	Methanol	200	15	38
13	1,0	<i>DMF</i>	200	15	41
14	1,0	Pyridin	200	15	46

^a Vers. Nr. 1—5: 2 destillativ isoliert. Vers. Nr. 6—14: 2 durch Kristallisation abgetrennt.

^b Vers. Nr. 5 wurde unter ständigem Entfernen des Reaktionswassers durchgeführt; Produkt teilweise verharzt.



jodide von **3** bzw. **4** können die schwer kristallisierenden freien Basen **3** und **4** rein erhalten werden. Tab. 2 gibt eine Übersicht über die aus **2** dargestellten Derivate. Das 3-Hydrojodid wurde nicht rein isoliert.

Tabelle 2. Übersicht über die aus 5,5,7,7-Tetramethylpiperidino-[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'- (2',2',6',6'-tetramethyl)-piperidin (**2**) dargestellten Verbindungen

Reakt. von 2 mit	Verbindg.	Schmp., °C	Schmp. der fr. Base, °C	Pikrat, Schmp., °C
HCl	2 -Dihydrochlorid	290 (Zers.)	84	176—177
Methyljodid 1 : 1	3 -Hydrojodid	—	90—92	190—192 (Zers.)
Methyljodid 1 : 2,5	4 -Dihydrojodid	220 (Zers.)	78—79	163 (Zers.)
Methyljodid 1 : 5	5 (Dijodid)	216—218	—	—

Hydrolyse von **2**

3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4) (**6**)

Die Hydrolysierbarkeit der Δ^3 -Thiazoline durch verdünnte Mineralsäuren zu α -Mercaptooxoverbindung, Oxokomponente und Ammoniumsalz ist eine allgemeine Eigenschaft dieser Verbindungsklasse und stellt die Umkehrung der Ringbildungsreaktion dar^{4, 11, 12}.

In Übereinstimmung damit verläuft die Hydrolyse von **2** in einem etwa 3fach stöchiometrischen Überschuß an 0,5*n*-HCl bei 50° bereits nach 5 Stdn. zu 80% ohne jede Bildung von cyclischen Kondensationsprodukten (Endoxydithiane, Dithiadene)^{4, 13–15} (Tab. 3).

Die Hydrolyse gestaltet sich besonders einfach, da das entstandene 3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4) (**6**) als Hydrochlorid im Gegensatz zu allen übrigen Hydrolyseprodukten wie auch zum **2**-Dihydrochlorid schwer löslich ist. Das **6**-Hydrochlorid wird durch Filtrieren und mehrmaliges Waschen mit Wasser analysenrein erhalten.

¹¹ F. Asinger, M. Thiel und E. Pallas, Ann. Chem. **602**, 37 (1957).

¹² F. Asinger, W. Schäfer und G. Herkelmann, Ann. Chem. **672**, 179 (1964).

¹³ Vgl. G. Geiseler und F. Stache, Chem. Ber. **94**, 337 (1961).

¹⁴ Vgl. O. Hromatka und E. Engel, Mh. Chem. **78**, 38 (1948).

¹⁵ Vgl. F. Asinger, M. Thiel, H. Usbeck, K.-H. Gröbe, H. Grundmann und S. Tränkner, Ann. Chem. **634**, 144 (1960).

Tabelle 3. Hydrolyseverlauf des 5,5,7,7-Tetramethylpiperidino-[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(2',2',6',6'-tetramethylpiperidins (2) (3,0 g) in 750 ml 0,5*n*-HCl bei 50°

Hydrolysedauer, Stdn.	Hydrolysegrad, %
0,25	37
0,5	48
1	63
2	80
5	82
15	90

Dies ist der bisher einzige Weg zur erfolgreichen Darstellung von 3-Mercaptopiperidon-Derivaten¹⁶.

Die freie Mercaptoverbindung **6** ist im völligen Gegensatz zur Beständigkeit des Hydrochlorids außerordentlich instabil. Sie spaltet leicht Schwefel unter Rückbildung von Triacetonamin (**1**) ab. Dies und die Tatsache, daß bisher eine Synthese auf anderem Wege nicht gelungen ist, erschwert die Identifizierung und Charakterisierung dieser Verbindung. Die durch Analyse ermittelte Elementarzusammensetzung entspricht zwar der des 6-Hydrochlorids, jedoch verhindert die Schwerlöslichkeit des Salzes bzw. die Unbeständigkeit der freien Base eine Molekulargewichtsbestimmung.

Unter der Einwirkung konz. Mineralsäuren erleiden α -Mercaptoketone im allgemeinen cycl. Kondensation zu 2,5-Endoxy-1,4-dithianen bzw. 1,4-Dithiadienen^{4, 13-15}. Das 6-Hydrochlorid geht diese Reaktion nicht ein.

Reaktionen des 3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidons-(4) (6)

a) Entschwefelung

Die vor allem durch primäre Amine katalysierte Abspaltung von Schwefel aus α -Mercaptoketonen (Entschwefelungsreaktion) unter Rückbildung des Ausgangsketons ist bei diesem Verbindungstyp eine allgemeine Erscheinung^{11, 17}. Das aus dem 6-Hydrochlorid durch Einwirkung äquimolarer Mengen Natronlauge freigesetzte **6** zeigte bereits bei Raumtemperatur eine so ausgeprägte autokatalysierte Entschwefelungstendenz, daß die Isolierung der freien Verbindung nicht möglich war. Als Spaltprodukte werden neben elementarem Schwefel (in polysulfidischer Form) und Schwefelwasserstoff 42% d. Th. an **1** gefunden.

¹⁶ Vgl. z. B. R. E. Lyle, R. Munk und L. Ladd, J. org. Chem. **30**, 293 (1965); weitere Lit.-Angaben s. Dissert. E. Michel³.

¹⁷ Vgl. F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus und H. Triem, Angew. Chem. **75**, 1050 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 19 (1964).

b) Dehydrierung zu Bis-[2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4)-yl-(3)]-disulfid (7)

Die von uns an anderen Beispielen durchgeführte Dehydrierung von α -Mercaptoketonen mit Jod, Wasserstoffperoxid oder elementarem Schwefel zu α, α' -Dioxodisulfiden¹⁸ läßt sich auch auf **6** anwenden. Dabei wird **6** wegen seiner Entschwefelungstendenz zweckmäßig erst während der Reaktion selbst durch Zugabe einer äquimolaren Menge Natronlauge freigesetzt. In Gegenwart von elementarem Schwefel tritt dann sofort die gewünschte Umsetzung zu **7** ein, ohne daß nennenswerte Entschwefelung stattfindet. So ergibt **6**-Hydrochlorid, in Methylalkohol suspendiert, bei Gegenwart von elementarem Schwefel und Natronlauge mit 55proz. Ausbeute **7**. Die Oxydation von **6** mit Wasserstoffperoxid liefert unter sonst gleichen Bedingungen **7** mit 40proz. Ausbeute.

Das farblose, in feinen Nadeln kristallisierende **7** schmilzt bei 126° und ist in reiner Form auch bei Zutritt von Luft stabil. Es bildet ein beständiges, wasserlösliches Dihydrochlorid, das mit überschüssigem 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon des **7**-Dihydrochlorids reagiert. Dieses ist weder in Wasser noch in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich.

α, α' -Dioxodisulfide sind potentielle α -Mercaptoketone; sie reagieren in Gegenwart von Ammoniak, Schwefelwasserstoff und einer Oxokomponente zumeist glatt zu Δ^3 -Thiazolinen^{15, 18, 20}. Unter den gleichen Bedingungen bildet **7** mit Cyclohexanon als Oxokomponente in 69proz. Ausbeute 2,2-Pentamethylen-5,5,7,7-tetramethylpiperidino[5,4-*c*]- Δ^3 -thiazolin (**8**), dessen Identität durch Mischschmelzpunkt mit authentischem Produkt (s. Tab. 4) und durch Vergleich der IR-Spektren bewiesen wurde.

*Δ^3 -Thiazoline durch Umsetzung von 3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4)-hydrochlorid (**6** · HCl) mit Oxoverbindungen*

Obwohl das **6**-Hydrochlorid offenbar die Struktur eines polymeren Assoziats aufweist¹⁹, teilt es mit den bisher von uns untersuchten α -Mercaptoketonen die Bereitschaft, sich mit Ketonen oder Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak in glatter Reaktion zu in 2-Stellung verschiedenen substituierten Δ^3 -Thiazolinen zu kondensieren²⁰. Mit Hilfe dieser Reaktion wurden die in Tab. 4 aufgeführten Δ^3 -Thiazoline erhalten. Die vorherige Freisetzung von **6** aus dem **6**-Hydrochlorid erübrigt sich; letzteres wird einfach in Gegenwart einer Oxokomponente (einemolärer Überschuß) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in Di-

¹⁸ F. Asinger, M. Thiel und H. G. Hauthal, Ann. Chem. **615**, 70 (1958).

¹⁹ Vgl. ³, und zwar S. 30ff.

²⁰ F. Asinger und M. Thiel, Angew. Chem. **70**, 667 (1958).

Tabelle 4. Δ^3 -Thiazoline durch Umsetzung von 0,1 Mol (22,4 g) 3-Mercapto-2,2,6,6-piperidon-(4)-hydrochlorid (6-Hydrochlorid) mit Oxokomponenten (0,2 Mol) und Ammoniak bei Raumtemperatur in 50 ml Dimethylformamid

5,5,7,7-tetramethylpiperidino [5,4-c]- Δ^3 -thiazolin	Oxokomponente (g)	Ausb., % (g)	Schmp., °C	Sdp., °C	Pikrat Schmp., °C
-2-spiro-4'-(2',2',6',6'-tetra- methyl)-piperidin- (2)	Triacetonamin (31)	80 (26)	84—85	140—142 (0,2 Torr)	177
-2-spiro-4'-(1',2',2',6',6'-pen- tamethyl)-piperidin- (3)	1,2,2,6,6-Penta- methylpiperidon-(4) (34)	18 (6)	90—92	143—146 (0,03 Torr)	190—192
2,2-Pentamethylen- (8)	Cyclohexanon (20)	64 (17)	57—58	132—133 (0,5 Torr)	—
2-Methyl-2-(carbäthoxy- methyl)- (9)	Acetessigester (26)	41 (12)	—	129—130 (0,12 Torr)	155—158
2-Phenyl- (10)	Benzaldehyd (21)	77 (21)	110—112	151—161 (0,4 Torr)	140—142
2-(4'-Dimethylamino)- phenyl- (11)	p-Dimethylamino- benzaldehyd (30)	61 (19)	114—116	—	191—193 (Zers.)
2-(2'-Hydroxy)- phenyl- (12)	Salicylaldehyd (25)	15 (4,4)	166—168	—	—

methylformamid, suspendiert und mit Ammoniak begast. Das intermediär entstehende α -Mercaptoketon **6** ist leicht löslich und reagiert rasch mit der Oxokomponente und Ammoniak ab.

Die auf diesem Wege durchgeführte unabhängige Synthese des 5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-*c*]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(1',2',2',6',6'-pentamethyl)piperidins (**3**) aus **6** und N-Methyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4) stellt gleichzeitig einen Identitätsbeweis für die durch Methylierung von **2** mit Methyljodid erhaltene Verbindung dar. Beide, auf unabhängigem Wege erhaltenen Δ^3 -Thiazoline **3** zeigen im Dünnschichtchromatogramm gleiche *R_f*-Werte, ihre IR-Spektren sind identisch und der Mischschmelzpunkt (90–92°) weist keine Depression auf.

Durch Erhitzen des 2-Phenyl-4,4,6,6-tetramethylpiperidino[5,4-*c*]- Δ^3 -thiazolins (**10**) (Tab. 4) mit elementarem Schwefel auf 120° erfolgt, analog zu anderen Beispielen⁴, glatt Dehydrierung zum 2-Phenyl-4,4,6,6-tetramethylpiperidino[5,4-*c*]thiazol (**13**) (Ausb. 76%). **13** ist farblos, kristallin (Schmp. 82°) und bildet ein stabiles Hydrochlorid.

Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Frau Oberingenieurin Dr. E. Bendel schulden wir für die Durchführung der analytischen Arbeiten unseren Dank.

Experimenteller Teil

Triacetonamin (1) (vgl. Abb. 1)

Das als Rieselkolonne dienende Glasrohr (a) wird mit grob gekörntem CaCl_2^* , der Siedekolben (c) mit Aceton gefüllt. Das Aceton in (c) wird zum Sieden erhitzt, über die mittels Mantelheizung auf 50–60° erwärmte leere Kolonne (i) und den Liebigkühler (d) in die Vorlage (e) destilliert. Von dort wird das Destillat der Kolonne (a) aufgegeben. Sobald der Acetonkreislauf geschlossen ist [CaCl_2 ist mit Aceton gesättigt, Aceton fließt aus der gefüllten Trennflasche (b) über ein U-Rohr in den Siedekolben (c) zurück], leitet man in die Kolonne (a) von unten her NH_3 ein [Temperaturanstieg in (a) auf 40–45°]. Überschüssiges NH_3 wird vom Kopf der Kolonne (a) in einen Abgaskühler (g) und von dort in den Abzug geführt. Im Abgaskühler (g) kondensiert sich mitgerissenes Aceton, das von Zeit zu Zeit in den Reaktionskreislauf zurückgegeben wird. Die Zufuhr an frischem NH_3 — bei Kolonne (a) unten — kann so reguliert werden, daß am Abgaskühler (g) praktisch nur im NH_3 vorhandenes Inertgas ausströmt. Nach etwa 5 Stdn. enthält der Kolonnenablauf Tropfen wäßr. CaCl_2 -Lösung, die sich als spezif. schwere Flüssigkeit in der Trennflasche (b) absetzen und von Zeit zu Zeit abgelassen werden.

Wenn mit fortschreitender Reaktion die Sumpftemp. in (c) nach etwa 20 Stdn. 95–105° erreicht hat, wird die NH_3 -Zufuhr gestoppt, der Inhalt von (c) von nicht umgesetztem Aceton befreit und im Vak. destilliert.

* Korngröße unter 3 mm wird entfernt.

Aus 1980 g (34 Mol) Aceton und 540 g CaCl_2 erhält man 562 g (40% d. Th.) **1** vom Siedebereich $52\text{--}60^\circ/1$ Torr; kurzzeitiges Erhitzen über A-Kohle und anschließende Rektifikation ($52\text{--}60^\circ/1$ Torr) liefert **1** in Form farbl. Nadeln vom Schmp. $35\text{--}36^\circ$ (nach Lit.²¹: Schmp. $34\text{--}36^\circ$). 406 g (7 Mol) Aceton werden zurückgewonnen.

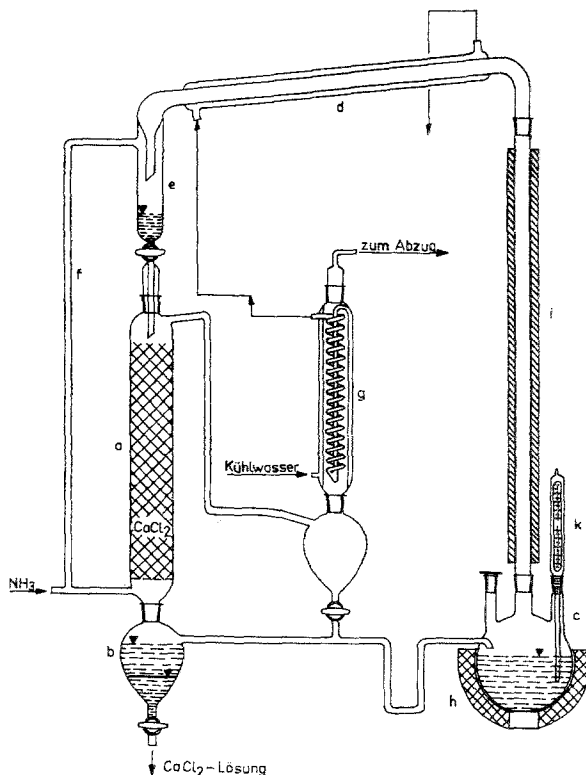


Abb. 1. Apparatur zur Kondensation von Aceton mit NH_3 zu Triacetonamin in Gegenwart von CaCl_2 .

a) Rieselkolonne, gefüllt mit CaCl_2 ; b) Trennflasche; c) Siedekolben; d) Kühler; e) Kondensatvorlage; f) NH_3 -Rückführung; g) Abgaskühler; h) Pilz-Heizhaube; i) Mantelheizung; k) Kontaktthermometer

5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(2',2',6',6'-tetramethyl)-piperidin (2)

155 g (1 Mol) Triacetonamin (**1**) werden geschmolzen oder in 200 ml Lösungsmittel in Gegenwart von elementarem Schwefel unter Rühren mit NH_3 begast.

(Angaben über Lösungsmittel, Schwefelmengen und Reaktionszeiten s. Tab. 1.)

²¹ H. K. Hall, jr., J. Amer. chem. Soc. **79**, 5444 (1957).

Anschließend nimmt man in 800 ml Benzol auf, schüttelt abwechselnd 3mal mit je 200 ml Wasser und farbl. NH_4SH -Lösung, trocknet (Na_2SO_4) und dampft das Lösungsmittel im Vak. (max. Temp. 70°) ab. Wiederholtes Unterkühlen fördert die Kristallisation. Das schwach gelb gefärbte **2** schmilzt bei 84° (Petroläther 40/60). Destillative Aufarbeitung liefert neben nicht umgesetztem **1** (Siedebereich $32\text{--}45^\circ/0,65$ Torr; Schmp. $35,5^\circ$) tief rot gefärbtes, hochviskoses und schlecht kristallisierendes **2** ($143\text{--}148^\circ/0,65$ Torr, Ausb. s. Tab. 1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}$ (323,6). Ber. C 66,80, H 10,29, N 13,00, S 9,91.

Gef. C 66,52, H 10,15, N 13,02, S 9,84.

Mol.-Gew. 325 (Benzol)

2-Pikrat

1 g **2** in 15 ml Alkohol bei $60\text{--}70^\circ$ mit wäßr. gesätt. Pikrinsäure-Lösung. Schmp. $176\text{--}177^\circ$ (Äthylalkohol : Wasser = 1 : 1 v/v).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}$. Ber. C 52,20, H 6,57, N 15,22, S 5,81.

Gef. C 52,50, H 6,56, N 15,36, S 5,86.

2-Dihydrochlorid

Die Lösung von 6,5 g (0,02 Mol) **2** in 70 ml absol. Äthylalkohol wird mit trockenem HCl -Gas gesättigt. Man rührt noch 2 Stdn. nach und engt im Vak. auf das halbe Vol. ein.

4,5 g (57% d. Th.) farbl. feine Nadeln von 2-Dihydrochlorid. Löslich in H_2O , Alkoholen; Zersp. 290° .

$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{SCl}_2$. Ber. C 54,60, H 8,90, N 10,60, S 8,10, Cl 17,87.

Gef. C 54,32, H 9,14, N 10,53, S 8,45, Cl 17,82.

5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(1',2',2'',6',6''-pentamethyl)-piperidin (**3**)

32 g (0,1 Mol) **2** in 75 ml absol. Methanol werden unter Rückfluß und Rühren mit 7,1 g (0,05 Mol) CH_3J in 25 ml absol. Methanol versetzt. Nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß engt man auf ein Drittel des Vol. ein und fügt 50 ml Diisopropyläther zu. Die ausgefallenen Kristalle werden zunächst mit Äthylalkohol gewaschen, dann aus Alkohol umkristallisiert. Das erhaltene rohe **3**-Hydrojodid wird in möglichst wenig 0,5proz. NaOH gelöst, mit festem K_2CO_3 versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Äthers kristallisiert der ölige Rückstand innerhalb mehrerer Tage

Ausb. 5,5 g (17% d. Th.) **3**, Schmp. $89\text{--}91^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$ (337,6). Ber. C 67,60, H 10,45, N 12,45, S 9,50.

Gef. C 67,19, H 10,20, N 12,81, S 9,78.

Mol.-Gew. 328 (Benzol)

3-Pikrat: Schmp. $190\text{--}192^\circ$ Zers. (Äthylalkohol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}$. Ber. N 14,83, S 5,66. Gef. N 14,97, S 5,26.

5,5,6,7,7-Pentamethylpiperidino[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(1',2',2',6',6'-pentamethyl)-piperidin (4)

Die Lösung von 32 g (0,1 Mol) **2** in 100 ml absol. Methanol wird zusammen mit 35 g (0,25 Mol) CH_3J unter Rückfluß erhitzt. Nach 6 Stdn. tritt Kristallbildung ein. Nach 8stdg. Reaktionszeit engt man auf das halbe Vol. ein. 30 g (49% d. Th.) rohes **4**-Dihydrojodid; Umkristallisieren aus Methanol und Trocknen über P_2O_5 bei 80° liefert 14 g (23% d. Th.) **4**-Dihydrojodid. Zersp. 220° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{SJ}_2$ (607,4). Ber. C 39,55, H 6,47, N 6,92, S 5,28, J 41,79.
Gef. C 39,72, H 6,48, N 7,12, S 5,33, J 41,87.
Mol.-Gew. 225 (Wasser)

Aus 12 g (0,02 Mol) **4**-Dihydrojodid erhält man nach Aufarbeitung, wie für **3** beschrieben, 5,6 g (80% d. Th.) **4** vom Schmp. $78\text{--}79^\circ$ (Diisopropyläther).

$\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}$ (351,6). Ber. C 68,35, H 10,60, N 11,96, S 9,12.
Gef. C 68,50, H 10,58, N 11,96, S 9,01.
Mol.-Gew. 325 (Benzol)

4-Pikrat: Zersp. 163° (Äthylalkohol/Wasser).

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}$. Ber. N 14,47, S 5,52. Gef. N 14,21, S 5,70.

5,5,6,6,7,7-Hexamethylpiperidinium[5,4-c]- Δ^3 -thiazolin-2-spiro-4'-(1',1',2',2',6',6'-hexamethyl)-piperidinium-dijodid (5)

Aus 6,5 g (0,02 Mol) **2** und 14 g (0,1 Mol) CH_3J in 60 ml Isopropylalkohol erhält man nach 8stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. ein Gemisch eines grobkristallinen und eines amorphen, pulvrigen Anteils. Durch wiederholtes Aufschlämmen des pulvrigen Anteils und Abdekantieren vom kristallinen Teil mittels Isopropylalkohol verbleiben 4,1 g (32% d. Th.) blaß-violette Kristalle von **5**. Schmp. $216\text{--}218^\circ$ (Methanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{SJ}_2$. Ber. C 41,61, H 6,81, N 6,62, S 5,05, J 39,82.
Gef. C 41,53, H 6,55, N 6,52, S 5,32, J 39,84.

3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4)-hydrochlorid (6 · HCl)

32 g (0,1 Mol) **2** werden in 1 l 0,75*n*-HCl bei 50° gerührt. Nach ca. 1 Stde. beginnt **6**-HCl auszufallen. Nach 15 Stdn. kühlt man auf Raumtemp. und filtriert. Zur Reinigung wird 4mal in je 200 ml Wasser, zuletzt in 200 ml Methanol aufgeschlämmt und filtriert. Man trocknet im Vak. bei 100° über P_2O_5 unter N_2 . 20,9 g (93% d. Th.) farbl. **6**-Hydrochlorid. Schmp./Zersp. 250° .

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ONSCl}$. Ber. C 48,30, H 8,11, N 6,26, S 14,33, Cl 15,84.
Gef. C 48,04, H 8,27, N 6,34, S 14,41, Cl 15,51.

Bestimmung des Hydrolysegrades von 2

750 ml 0,5*n*-HCl werden auf einem thermostatisierten Bad auf 50° erwärmt. Anschließend fügt man unter N_2 -Atmosphäre 3,0 g **2** zu und entnimmt zu bestimmten Zeiten je 50 ml Proben. Man fügt zu jeder Probe etwa 50 g Eis und stellt durch Zugabe von 10proz. NaOH auf pH 9—10 ein. Die

auf 5° gekühlte Lösung wird 3mal mit je 70 ml Diisopropyläther extrahiert und anschließend in eine Apparatur nach *Kjeldahl* gegeben. Nach Zugabe von 30 ml 30proz. NaOH wird das freigesetzte NH_3 in bekannter Weise in 0,1*n*- H_2SO_4 eingeleitet. Gleichzeitig gehen teilweise wasserdampfgefährliche, basische Hydrolyseprodukte mit in die Vorlage über.

Aus der Titration errechnet sich ein unkorrigierter Wert für den Hydrolysegrad (*H*).

$$H_{\text{unkorr.}} (\%) = \frac{b \cdot 323,5 \cdot 15}{a \cdot 100} \quad \begin{array}{l} a = \text{2-Einwaage (g)} \\ b = \text{Verbrauch an 0,1n-H}_2\text{SO}_4 \text{ (ml)} \end{array}$$

An Hand von Testgemischen wird ein konzentrationsabhängiger Korrekturfaktor (*k*) ermittelt. Er liegt für Hydrolysegrade unter 25% bei 0,6, für Hydrolysegrade über 50% bei 0,5. Der korrigierte Hydrolysegrad berechnet sich zu $H_{\text{kor.}} = k \cdot H_{\text{unkorr.}}$, wobei die konzentrationsabhängigen *k*-Werte exper. ermittelten Daten entnommen werden* (Ergebnisse s. Tab. 3).

Entschwefelung von 3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4) (6)

44,5 g (0,2 Mol) 6-HCl werden unter Inertgas in 200 ml Benzol suspendiert, auf 0—5° gekühlt und mit der Lösung von 8,0 g NaOH in 80 ml Äthylalkohol versetzt. Zur Entfernung des Neutralisationswassers werden 15 g Na_2SO_4 zugefügt. Nach 2stdg. Rühren bei 0° saugt man die Lösung durch eine Tauchfritte in einen Siedekolben, wäscht die verbliebenen Salze 2mal mit Benzol und saugt das Benzol ebenfalls in den Siedekolben. Beim Einengen des Filtrates im Vak. wird das Benzol/Alkohol-Gemisch größtenteils bei Raumtemp., restliches zusammen mit gleichzeitig entweichendem H_2S in Tiefkühlfallen (fl. N_2) aufgefangen. Daraus wird H_2S durch Erwärmen und Durchleiten eines N_2 -Stromes entfernt und in 5proz. wäßr. Cadmiumacetat-Lösung eingeleitet.

0,31 g H_2S (jodometr. Titration), entsprechend 5% des S-Gehaltes von 6.

Der im Siedekolben verbliebene Rückstand wird im Vak. fraktioniert. Man erhält neben 13 g verharztem Rückstand einzelne Fraktionen, die durch quant. Gaschromatographie auf ihren Gehalt an 2,2,6,6-Tetramethylpiperidon-(4) (1) geprüft werden.

Siedebereich: 59—68°/2 Torr = 0,8 g 1

Siedebereich: 68—74°/2—3 Torr = 11,8 g 1

Siedebereich: 74—81°/3 Torr = 0,3 g 1

Ausb. 12,9 g (42% d. Th.) 1.

Gaschromatographische Trennbedingungen:

Gerät:	Beckman GC-2
Kolonne:	10% Ucon 1715 auf Gaschrom. 80—100 mesh, Länge 4 m, 2,5 mm Stahlkapillare
Verdampfertemp.:	250°
Kolonnentemp.:	155°
Trärgas:	He 25 psi, 25 ml/min.
Einspritzmenge:	0,1 μl
Brückenstrom:	350 mA.

* Näheres hierzu s. ³, S. 99ff.

*Bis-[2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4)-yl-(3)]-disulfid (7)*a) *Durch Dehydrierung von 6 mit Schwefel*

44,5 g (0,2 Mol) **6** · HCl werden zusammen mit 3,2 g (0,1 g-Atom) Schwefel in 50 ml Methanol bei 10° unter ständigem Rühren mit der Lösung von 8,0 g (0,2 Mol) NaOH in 100 ml Methanol versetzt. Freigesetztes H₂S-Gas wird mittels eines N₂-Stromes während der gesamten Reaktionszeit (15 Std.) fortwährend ausgegast. Man filtriert von NaCl ab, engt das Filtrat im Vak. nahe Raumtemp. bis fast zur Trockene ein und nimmt in Benzol auf. Nach erneutem Filtrieren und Eindampfen fällt **7** krist. aus. Es wird auf der Nutsche gesammelt, mit Diisopropyläther gewaschen und im Vak. bei Raumtemp. getrocknet. Farblose, in verd. HCl, Alkohol und Benzol gut lösliche Nadeln vom Schmp. 125—127°. Ausb. 20 g (54% d. Th.) **7** (Toluol: Diisopropyläther = 1:4 v/v).

C₁₈H₃₂N₂S₂O₂ (372,6). Ber. C 58,02, H 8,66, N 7,52, S 17,21.
Gef. C 58,10, H 8,61, N 7,64, S 17,15.
Mol.-Gew. 370 (Benzol)

Akt. H (Zerewitinoff, i. d. Kälte): Ber. 0,541. Gef. 0,602.

b) *Durch Oxydation von 6 mit H₂O₂*

Zu 22,4 g (0,1 Mol) **6** · HCl in 25 ml Methanol gibt man bei 10° die Lösung von 4,0 g (0,1 Mol) festem NaOH in 50 ml Methanol. Das Neutralisationswasser wird durch Na₂SO₄ gebunden. Zur trockenen Lösung tropft man unter Kühlen auf 10° 5,7 g 30proz. H₂O₂ (0,05 Mol). Nach 1stdg. Rühren wird, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet.

Ausb. 7,5 g (40% d. Th.) **7**; Schmp. und Mischschmp. mit nach a) isoliertem **7**: 126—127°.

7-Dihydrochlorid

Aus 19 g (0,05 Mol) **7** in 230 ml absol. Äthylalkohol durch Sättigen bei 10° mit trockenem HCl-Gas erhält man 15,5 g (70% d. Th.) **7-Dihydrochlorid**. Die leicht wasserlösliche Verbindung zersetzt sich oberhalb 200°.

C₁₈H₃₄O₂N₂S₂Cl₂ (445,5). Ber. C 48,52, H 7,69, N 6,29, S 14,39, Cl 15,92.
Gef. C 48,24, H 7,71, N 6,77, S 14,20, Cl 15,76.
Mol.-Gew. 166 (Wasser)

Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon des 7-Dihydrochlorids

3 g **7-Dihydrochlorid** in 40 ml Wasser und die verd. HCl-saure wäßr. Lösung von 3,5 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden 30 Min. auf 80—90° erhitzt. Nach mehreren Tagen gelber Niederschlag. Er wird mit Wasser gewaschen und im Vak. über P₂O₅ getrocknet. Schmp. 215—229° (Zers.).

C₃₀H₄₂O₈N₁₀S₂Cl₂. Ber. C 44,72, H 5,25, N 17,38, S 7,96, Cl 8,80.
Gef. C 44,32, H 5,45, N 17,41, S 7,94, Cl 8,68.

5,5,7,7-Tetramethylpiperidino[5,4-c]-Δ³-thiazolin-2-spirocyclohexan (8) aus 7

In die Lösung von 28 g (0,075 Mol) **7** und 15 g (0,15 Mol) Cyclohexanon in 38 ml DMF leitet man unter Wasserkühlung (20—25°) äquimol. Mengen

Tabelle 5. Umsetzung von 22,5 g (0,1 Mol) 3-Mercaptotriacetonamin-hydrochlorid in 50 ml DMF mit Oxokomponenten (0,2 Mol) und NH_3 nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Versuchsdauer 2,5 Stdn.)

Oxokomp. (g)	Rkt.- Temp., °C	Δ^3 Thiazolin (Nr.)	Mol.-Gew.	Elementaranalyse				Summenform.	Pikrat ^c Analyse		Bemerkg.
				C	H	N	S		N	S	
Triacetonamin (31)	50	(2)						$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}^*$	—	—	bildet kein Pikrat
N-Methyltri- acetonamin (34)	25	(3)						$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}^{**}$	—	—	
Cyclohexanon (20)	45	(8)	Ber. 266,5 Gef. 269 ^a	67,61 67,77	9,84 9,83	10,52 10,72	12,03 11,79	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$	—	—	
Acetessigester (26)	46	(9)	Ber. 298,5 Gef. 298 ^a	60,36 60,28	8,78 8,82	9,39 9,38	10,72 10,86	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	13,28 13,35	6,08 6,13	
Benzaldehyd (21)	40	(10)	Ber. 274,5 Gef. 275 ^a	70,03 70,32	8,08 8,14	10,21 10,25	11,68 11,85	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$	13,91 13,89	6,37 6,46	
p-Dimethylamino- benzaldehyd (30)	44	(11)	Ber. 317,5 Gef. 319 ^a	68,09 68,15	8,57 8,68	13,24 13,08	10,10 10,18	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$	15,38 15,04	5,87 5,76	
Salicylaldehyd (25)	48	(12)	Ber. 290,5 Gef. 279 ^b	66,16 66,43	7,64 7,78	9,65 9,61	11,04 11,47	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{S}$	—	—	bildet kein Pikrat

^a in Benzol.

^b in Tetrahydrofuran.

^c Pikrate werden aus Äthanol/Wasser gefällt. Pikrat-Schmp. s. Tab. 4

* Identifizierung durch Vergleich der IR-Spektren u. d. Mischschmp. m. Produkt aus Direktsynthese, s. S. 1445.

** Identifizierung durch Vergleich der IR-Spektren u. d. Mischschmp. m. Produkt aus Methylierung von 2, s. S. 1446.

NH_3 und H_2S gasförmig ein. Nach 2,5 Stdn. nimmt man in 200 ml Benzol auf, schüttelt mehrmals mit insgesamt 400 ml Wasser, trocknet (Na_2SO_4) und engt die Lösung im Vak. ein.

Ausb. 27,5 g (69% d. Th.) **8**, Schmp. 56—58° (Diisopropyläther); Mischschmp. mit dem nach folgender Vorschrift dargestellten **8**: 55—57°.

Δ^3 -Thiazoline aus 3-Mercapto-2,2,6,6-tetramethylpiperidon-(4)-hydrochlorid (6-Hydrochlorid), Oxokomponente und Ammoniak

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Durch Hydrolyse von 36 g (0,11 Mol) **2** (s. S. 1447) erhaltenes, noch methanolfeuchtes **6** · HCl wird unter Luftausschluß in 50 ml *DMF* in Gegenwart von 0,2 Mol einer Oxoverbindung unter Rühren mit NH_3 begast. Nach Abklingen der exothermen Reaktion rührt man noch 2 Stdn. unter ständigem Einleiten von NH_3 und nimmt in etwa 200 ml Benzol auf. Die mit Wasser (insgesamt etwa 500 ml) gewaschene Lösung wird getrocknet (Na_2SO_4) und im Wasserstrahlvak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Fraktionierung bzw. bei krist. Produkten durch Rekristallisation erhält man die reinen Δ^3 -Thiazoline.

Für die Ausbeuteberechnung wird angenommen, daß die Hydrolyse von **2** 90% d. Th. an **6** · HCl ergibt.

Ausb., Schmp., Sdp., *Pikratschmp.*: Tab. 4; Analysenergebnisse: Tab. 5.

*2-Phenyl-5,5,7,7-tetramethylpiperidino[5,4-c]thiazol (**13**)*

38,5 g (0,14 Mol) des nach vorstehender Vorschrift erhaltenen Δ^3 -Thiazolins **10** werden mit 4,5 g (0,14 g-Atom) Schwefel vermischt und 2,5 Stdn. auf 120° erhitzt. Ab 90—100° setzt H_2S -Entwicklung ein. Anschließend wird im Vak. destilliert.

Ausb. 29 g (76% d. Th.) farbloses **13**, Siedebereich 153—156°/0,15 Torr; Schmp. 82° (Diisopropyläther).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ (272,4). Ber. C 70,54, H 7,40, N 10,28, S 11,77.
Gef. C 70,60, H 7,48, N 10,20, S 11,95.
Mol.-Gew. 268 (Benzol)

13-Hydrochlorid

Durch Umsetzung von 9,5 g (0,035 Mol) **13** mit trockenem HCl-Gas in 120 ml absol. Äthylalkohol bei 10—20°.

Ausb. 8,5 g (79% d. Th.) wasserlösliches **13**-Hydrochlorid.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{Cl}$. Ber. C 62,22, H 6,85, N 9,07, S 10,38, Cl 11,48.
Gef. C 62,21, H 6,85, N 9,13, S 10,24, Cl 11,56.