

Darstellung und Reaktionen von 2-Mercapto-6-thioxo-thiopyran-3-carbonsäure-Derivaten

M. Rehwald, H. Schäfer, K. Gewalt und M. Gruner

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität

Eingegangen am 26. September bzw. 20. Dezember 1995

Synthesis and Reactions of 2-Mercapto-6-thioxo-thiopyran-3-carboxylate derivatives

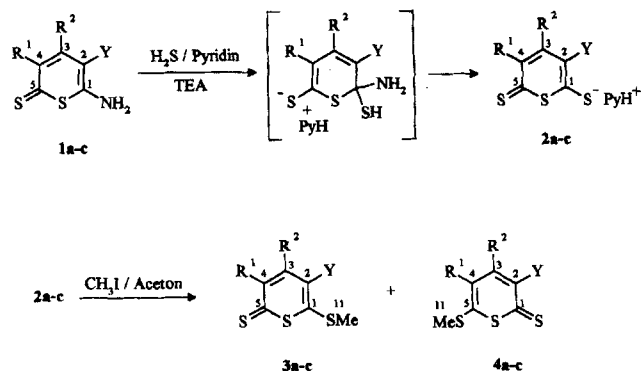
Abstract. 6-Amino-thiopyran-2-thiones (**1**) react with dihydrogen sulfide in the presence of pyridine and triethyl amine to yield 6-thioxo-thiopyran-2-thiolates (**2**). Methylation of **2** gives the methylthio compounds **3** and **4**. Further methylation of **3a** and **4a** yields the thiapyrylium salt (**7**). The reaction of 2-imino-thiopyran (**6**) with carbon disulfide represents another route to the 6-methylthio-thiopyran-2-thione (**4a**). The 2-methylthio-thiopyran-6-thione (**3a**) undergoes substitution of the methylthio group with amines to **8** or reacts with phenylhy-

drazine to phenylhydrazono-thiopyrane (**9c**). 6-Thioxo-thiopyran-2-thiolates (**2a,b**) react with hydrazine hydrate to give hydrazono-thiopyranes (**10a,b**) which can be *S*-methylated. On the contrary **2c** gives with hydrazine hydrate under ring transformation the pyridine-2-thiolate (**11**). *N,S*-Acetals (**12**) and 1,3,4-thiadiazoles (**15**), which give rise to new pyridine derivatives (**14**) and (**17**), can be obtained from 1-Amino-pyridin-2-thiolate (**11**).

Thiopyran-2-thione können durch einfache Synthesen erhalten werden [1–3] und besitzen deshalb Bedeutung als Zwischenprodukte zur Synthese von hochsubstituierten Pyridinen.

6-Thioxo-thiopyran-2-thiolate und 6-Methylthio-thiopyran-2-thione wurden von Apitzsch [1] und Arndt [2] durch die Reaktion von Acetonderivaten mit Schwefelkohlenstoff synthetisiert. Diese Methode liefert aber ausschließlich 4-Oxo-substituierte Thiopyran-2-thione. Durch die Reaktion von 1-(Diethylamino)-propinen mit 1,2-Dithioliumsalzen zu 6-Methylthio-thiopyran-2-thionen konnte das verfügbare Substitutionsmuster erweitert werden [4].

Unsere Untersuchungen ergaben, daß neuartig substituierte 6-Methylthio-thiopyran-2-thione durch Substitution der Aminogruppe von leicht zugänglichen 6-Amino-thiopyran-2-thionen (**1**) erhalten werden können. Dabei konnte ein Angriff von Schwefelwasserstoff an die Nitrilgruppe, der zur Bildung von Thioamiden führt, nicht beobachtet werden. Durch die Reaktion mit Schwefelwasserstoff werden zunächst 6-Thioxo-thiopyran-2-thiolate (**2**) gebildet. Diese Reaktion besitzt, wie im Schema 1 gezeigt, eine Analogie zur Synthese von Dithioestern aus Iminothioestern mittels Schwefelwas-



| 1-4 | R^1 | R^2 | Y | |
|-------------------|--------------------|--------------|-------|---|
| a ^{a)} | Me | Et | CN | a) 3 nach Umkristallisation rein erhalten |
| b ^{a)} | $-(\text{CH}_2)_4$ | CN | | b) 3 und 4 durch Umkristallisation nicht trennbar |
| c ^{b)c)} | H | Ph | COOEt | c) 2 als Kaliumsalz charakterisiert |

Schema 1

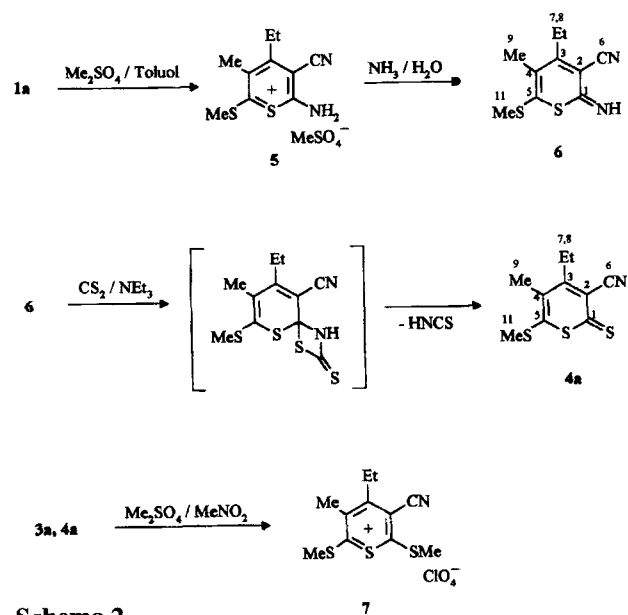
serstoff [5] und wird durch die katalytische Wirkung organischer Basen wie z.B. TEA ermöglicht. Die entstehenden 6-Thioxo-thiopyran-2-thiolate (**2**) wurden als Salze isoliert. Auf Grund des thiophenolartigen Cha-

rakters der freien Thiole wurde auf deren Freisetzung verzichtet und die Verbindungen **2** als Pyridiniumsalz bzw. Kaliumsalz charakterisiert und für weitere Reaktionen verwendet.

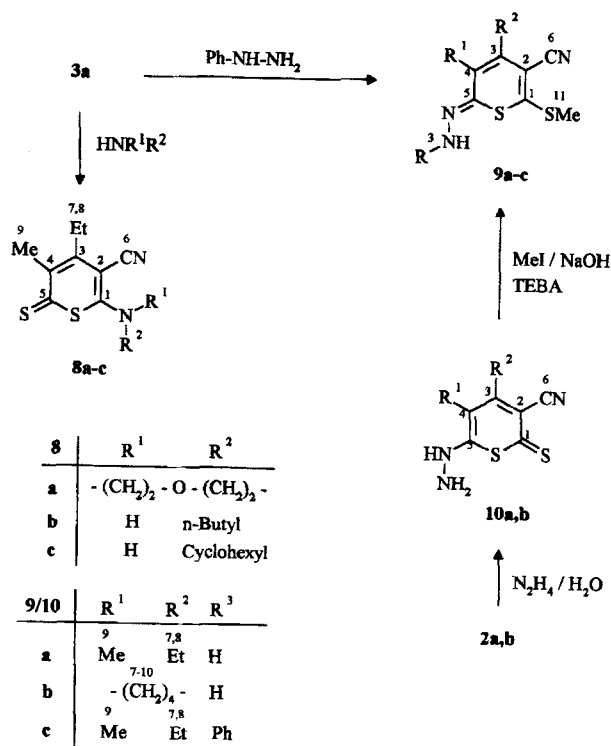
Die 6-Thioxo-thiopyran-2-thiolate (**2**) lassen sich mit Methyljodid in Aceton alkylieren, wobei ein Isomerenmisch aus **3** und **4** entsteht. Erhebliche Löslichkeitsunterschiede der Isomeren **3a/4a** ermöglichen die Isolierung des Hauptprodukts **3a** durch einmalige Umkristallisation. Zum Isomer **4a** kann man auch auf einem anderen Reaktionsweg ausgehend von **1a** gelangen. Durch Methylierung von **1a** und nachfolgende Deprotonierung mittels Ammoniak wird das 2-Imino-thiopyran (**6**) erhalten, das mit Schwefelkohlenstoff in TEA zu **4a** umgesetzt wird. Diese Reaktion, die an anderen Imino-Verbindungen untersucht wurde [6], erlaubt die Umwandlung einer Imino- in eine Thioxo-Gruppe und verläuft über die Zwischenverbindung eines 4-gliedrigen 1,3-Thiazetanringes dessen Spaltung Rhodanidionen freisetzt, die auch hier als $\text{Fe}(\text{SCN})_3$ nachgewiesen werden konnten. Eine frühere Synthese von **4a** wurde mit P_4S_{10} [3]. durchgeführt.

Die Strukturen **1–4** sind durch ihre protonengekoppelten ^{13}C -NMR-Spektren gut nachweisbar. Lage und Aufspaltung der C-1-, C-2- und C-5-Signale weisen der C=S-Gruppe in **1**, **2** und **3** die C-5-, in **4** dagegen die C-1-Position im Thioxo-thiopyranring zu. Entsprechend zeigt das phasensensitive 2D-NOESY-Spektrum einer Lösung von **4a** in CDCl_3 einen Kreuzpeak zwischen den H-9- und den H-11-Protonen der beiden benachbarten Methylgruppen.

Die weitere Alkylierung des Isomerenmischs **3a/4a** mit Dimethylsulfat führt zum 2,6-Bis(methylthio)-thiapyryliumsalz (**7**), das als Perchlorat isoliert wurde.



Schema 2



Schema 3

In früheren Untersuchungen zum Reaktionsverhalten der 6-Amino-thiopyran-2-thione konnten wir zeigen, daß mit primären und sekundären Aminen Pyrid-2-thione erhalten werden können [7]. Die 6-Methylthio-thiopyran-2-thione (**3**) zeigen jedoch ein abweichendes Verhalten, wie in Schema 3 dargestellt. Während mit Phenylhydrazin das Phenylhydrazono-thiopyran (**9c**) entsteht, reagieren weniger basische primäre und sekundäre Amine unter Erhalt des Thiopyran-2-thions durch einfache Substitution der Methylthio-Gruppe in der 2-Position zu den 6-Alkylamino-thiopyran-2-thionen **8**, die aus **1** sonst nicht erhältlich sind. Aus der Reaktionsfolge resultieren N-alkylierte Derivate der Ausgangsverbindung **1a**, und das Synthesepotential der Thiopyran-2-thione, die Vorläufer von polyfunktionellen Pyridinen darstellen, wird damit erweitert. Die Reaktion von Hydrazinhydrat mit **2a,b** zu **10a,b** liefert nach der Methylierung die Hydrazono-thiopyrane (**9a,b**). Eine zu erwartende Ringumwandlung durch Dimroth-Umlagerung der Verbindungen **10a,b** wurde nicht beobachtet.

Im Gegensatz zu **8a** und **10a** zeigen die ^{13}C -NMR-Spektren von **6** und **9a-c** lediglich Tieffeldsignale im Bereich von 140–160 ppm, so daß eine C=S-Gruppe ausgeschlossen werden kann. Die in **9a-c** weitgehend analogen ^{13}C -chemischen Verschiebungen aller Ringatome C-1 bis C-5 deuten vielmehr auf eine gleichartige Hydrazono-thiopyranstruktur dieser Verbindungen hin.

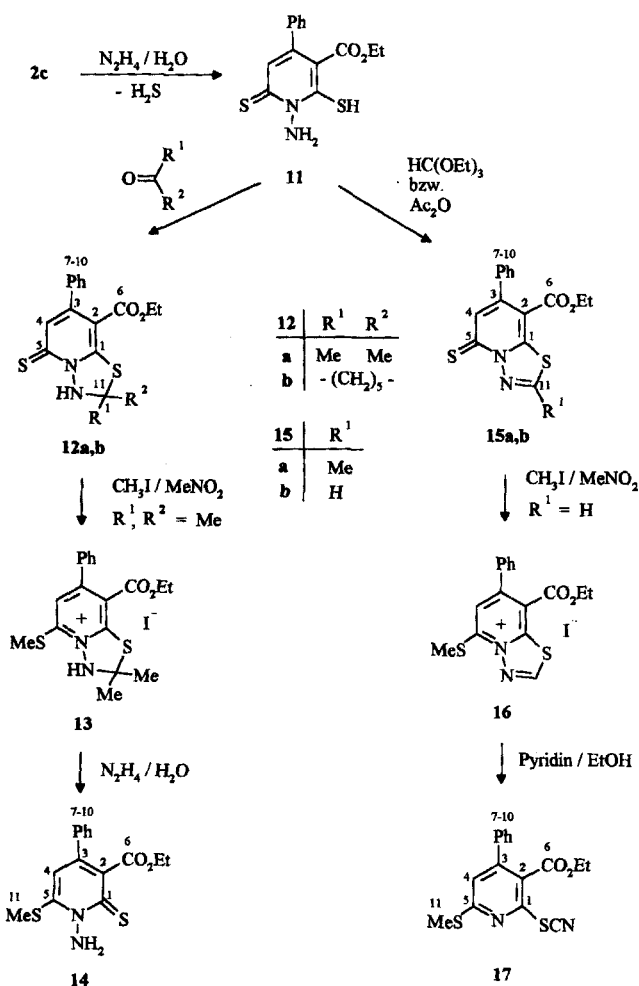
Bei der Umsetzung des 6-Thioxo-thiopyran-2-thiolats (**2c**) mit Hydrazinhydrat wurde ein 1-Amino-pyridin-6-thion (**11**) erhalten, dessen leichte Zersetzlichkeit eine direkte analytische Charakterisierung erschwerte. Stabile Folgeprodukte wurden durch *N,S*-Acetalisierung von Ketonen mit **11** erhalten, welche die Thiadiazolo[2,3-*a*]pyridine (**12**) liefern. Trotz Tautomerisierungsmöglichkeit der Verbindungen **11** ist die Reaktivität der beiden exocyclischen C-S-Funktionalitäten unterschiedlich und wird durch die Elektronenakzeptorgruppe in 3-Position bestimmt. Die Estergruppe in **11** bewirkt daher eine regiospezifische Lenkung der *N,S*-Acetalisierung unter Bildung von **12**.

Für den Nachweis der C-5 ständigen C=S Gruppe im Thiadiazolo-pyridin-Ringsystem von **12** gingen wir vom (wie üblich aufgenommenen) protonengekoppelten „gated decoupling“ ^{13}C -NMR-Spektrum von **12a** aus. Da in der CDCl_3 Lösung von **12a** die Signale für $^{13}\text{C}=\text{S}$ ($\delta=169,30$ ppm) und $^{13}\text{C}-\text{S}$ ($\delta=148,24$ ppm) eine Doppeldublettaufspaltung mit gleicher Kopplungskonstante ($J(\text{CH})=6,1; 1,1$ Hz) aufweisen, konnte noch nicht

entschieden werden, welche der beiden Ringpositionen, C-1 oder C-5, von der C=S Gruppe besetzt wird. Wir haben daher selektive CW- ^1H -Entkopplungsexperimente mit sehr geringer Entkopplungsleistung durchgeführt, um diese Fernkopplungen in den ^{13}C -NMR-Signalen von C=S und C-S definiert eliminieren zu können. Nach Einstrahlung der H-4 Protonenfrequenz ergeben sich einfache, gut aufgelöste Dubletts für C=S von 1,1 Hz und für C-S von 5,7 Hz, und umgekehrt finden wir bei NH-Entkopplung ein C=S-Dublett mit 5,1 Hz und ein C-S-Dublett von 1,0 Hz. Daraus ergibt sich, daß die CH-Kopplung zwischen C=S und H-4 über zwei Bindungen und die zwischen C-S- und H-4 über 4 Bindungen erfolgt, womit die vorgeschlagene Struktur **12a** bewiesen ist.

Wie im Schema 4 gezeigt wird, kann anschließend die Thioxogruppe in **12** zu **13** methyliert und nach Entacetalisierung das regiospezifisch methylierte Pyridin-2-thion (**14**) erhalten werden. Mit Triethylorthoformiat wird unter dem Einfluß der Carbonsäureestergruppe ebenfalls nur ein einziges Ringschlußprodukt **15** erhalten. Der gebildete Thiadiazolring in **15b** kann wieder geöffnet werden, denn nach Methylierung der Thioxogruppe zu **16** wird eine Spaltung der N-N-Bindung des Thiadiazolringes mittels Basen zur Rhodanogruppe begünstigt und das Pyridin **17** erhalten. Dieser Reaktionstyp wurde bereits an 1-Amino-pyridin-2-thionen und 1-Amino-pyrimidin-2-thionen beschrieben [7,8].

Die Strukturen **14**, **15a,b** und **17** stehen mit ihren ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren im Einklang.



Schema 4

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Mikroheiztisch. IR: Specord 75 der Fa. Carl Zeiss, Jena. NMR: AC 200P der Fa. Bruker, ^{13}C -NMR Meßfrequenz: 50,323 MHz, digitale Auflösung 0,01 ppm, Lösungsmittel $\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 [δ (^{13}C) = 39,56 ppm bzw. 77,0 ppm gegen TMS], 2D-NOESY: 256 Experimente mit 1 K Datenpunkten, mit TPPI-Verfahren prozessiert, ^{13}C -CW-Aufnahmen mit 30 L Entkopplerleistung. Bezeichnung der Signalmultiplizitäten infolge ^1H - ^{13}C -Kopplung über zwei Bindungen in Klammern, über drei und ggf. über vier Bindungen ohne Klammern.

6-Amino-5-cyan-4-ethyl-3-methyl-thiopyran-2-thion (**1a**)

Malonsäuredinitril wird mit Ethylmethylketon, Schwefelkohlenstoff und Triethylamin zur Reaktion gebracht, wie in [3] beschrieben. – ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 169,62$ ppm (s, C-1), 86,44 (m, C-2), 155,15 (qi, C-3), 130,12 ((q), C-4), 192,34 (q, C-5), 115,82 (s, C-6), 29,07 ((q), C-7), 12,61 ((t), C-8), 15,85 (s, C-9).

6-Amino-3,4-tetramethylen-5-cyan-thiopyran-2-thion (**1b**)

Malonsäuredinitril wird mit Cyclohexanon, Schwefelkohlenstoff und Triethylamin zur Reaktion gebracht, wie in [3] beschrieben. – ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 168,43$ ppm (s, C-1),

86,03 (t, C-2), 150,6 (m, C-3), 131,73 (m, C-4), 192,77 (t, C-5), 115,37 (s, C-6), 27,48 ((t), C-7), 21,90 / 21,28 (m/(m), C-8 und C-9), 31,37 ((t), C-10).

6-Amino-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-thiopyran-2-thion (1c)

2-Cyan-3-methyl-zimtsäuremethylester wird mit Schwefelkohlenstoff und Triethylamin zur Reaktion gebracht, wie in [3] beschrieben. – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 168,83$ ppm (s, C-1), 103,23 (m, C-2), 153,40 (t, C-3), 126,89 (s, C-4), 192,32 ((d), C-5), 166,20 (t, C-6), 141,77 (m, C-7), 126,58 (t, C-8), 128,38 (d, C-9), 128,55 (t, C-10), 60,46 ((q), OCH $_2$), 12,90 ((t), CH $_3$).

Allgemeine Vorschrift für die Thioxothiopyranthiole (2)

20 mmol 6-Amino-thiopyran-2-thion (1) werden in 25 ml Pyridin gelöst und 5 ml Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgefäß wird mit einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. In die Lösung wird 2–3 h Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach Verschließen des Gefäßes läßt man dieses langsam auf Raumtemp. erwärmen und 8 Tage verschlossen stehen. Das Reaktionsgemisch wird in 150 ml Wasser eingerührt und solange unter Rühren mit verd. Salzsäure versetzt, bis kein Produkt mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Pyridinium 3-Cyan-4-ethyl-5-methyl-6-thioxo-6H-thiopyran-2-thiolat (2a)

Ausb. 4,8 g (78%), F. 153–157 °C (Acetonitril). – UV (EtOH): λ nm (lg ϵ) = 301 (4,06), 348 (4,06), 513 (4,10). – IR (KBr): 2193 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1,15$ ppm (t, 3H, CH $_3$), 2,25 (s, 3H, SCH $_3$), 2,65 (q, 2H, CH $_2$), 8,1 (t, 2H, PyH $^+$), 8,6 (t, 1H, PyH $^+$), 8,95 (d, 2H, PyH $^+$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 194,45$ ppm (s, C-1), 109,99 (t, C-2), 152,26 (q, C-3), 131,44 (m, C-4), 200,29 (q, C-5), 118,55 (s, C-6), 28,71 ((q), C-7), 12,69 ((t), C-8), 16,29 (s, C-9), Py $^+$ (o-p): 142,20 m; 127,16 t; 146,22 t.

C $_{14}$ H $_{14}$ N $_2$ S $_3$ Ber. C 54,87 H 4,60 N 9,14 S 31,39 (306,5) Gef. C 54,86 H 4,42 N 8,89 S 31,60

Pyridinium 4,5-Butano-3-cyan-6-thioxo-6H-thiopyran-2-thiolat (2b)

Ausb. 4,0 g (63%), Zers. 159 °C (Acetonitril). – UV (EtOH): λ nm (lg ϵ) = 303 (4,03), 344 (4,20), 507 (3,80). – IR (KBr): 2205 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1,6$ ppm (m, 4H, CH $_2$), 2,6 (m, 4H, CH $_2$), 8,1 (t, 2H, PyH $^+$), 8,6 (t, 1H, PyH $^+$), 8,95 (d, 2H, PyH $^+$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 192,87$ ppm (s, C-1), 109,57 (t, C-2), 147,59 (m, C-3), 133,10 (m, C-4), 201,04 (t, C-5), 118,13 (s, C-6), 27,88 ((t), C-7), 21,98 / 21,61 ((m,m), C-8 und C-9), 31,22 ((t), C-10), Py $^+$ (o-p): 142,31 m; 127,12 t; 146,10 t.

C $_{15}$ H $_{14}$ N $_2$ S $_3$ Ber. C 56,57 H 4,43 N 8,80 S 30,20 (318,5) Gef. C 56,72 H 4,41 N 8,89 S 30,50

Kalium 3-Ethylloxycarbonyl-4-phenyl-6-thioxo-6H-thiopyran-2-thiolat (2c)

Das nach der allgemeinen Vorschrift erhaltene Rohprodukt ist ein dunkelrotes Öl. Für die Charakterisierung als Kaliumsalz wird es in der äquivalenten Menge ethanolischer KOH gelöst, das Kaliumsalz mit Ether ausgefällt, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Rohausbeute: (84%), Zers. 150 °C. –

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 0,87$ ppm (t, 3H, CH $_3$), 3,82 (q, 2H, OCH $_2$), 6,63 (s, 1H, CH), 7,23–7,42 (m, 5H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 192,03$ ppm (s, C-1), 130,99 (d, C-2), 146,62 ((d)t, C-3), 127,05 (s, C-4), 197,40 ((d), C-5), 167,83 (t, C-6), 140,35 (m, C-7), 127,24 (m, C-8), 128,34 (d, C-9), 128,53 (t, C-10), 60,08 ((q), OCH $_2$), 13,64 ((t), CH $_3$).

Allgemeine Vorschrift für die Methylthiothiopyranthione (3)

10 mmol 2 werden in 50 ml Aceton gelöst und mit 5 ml Methyljodid unter kräftigen Rühren versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein Niederschlag, der nach 12 h abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen wird.

4-Ethyl-5-methyl-2-methylthio-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonitril (3a)

Ausb. 1,6 g (67%), F. 160–162 °C (MeOH). – UV (MeOH): λ nm (lg ϵ) = 351 (4,10), 468 (3,85). – IR (KBr): 2208 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1,18$ ppm (t, 3H, CH $_3$), 2,36 (s, 3H, CH $_3$), 2,78 (q, 2H, CH $_2$), 2,81 (s, 3H, SCH $_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 169,12$ ppm (q, C-1), 104,94 (t, C-2), 148,97 (m, C-3), 138,60 ((q), C-4), 200,47 (q, C-5), 114,41 (s, C-6), 28,60 ((q), C-7), 12,41 ((t), C-8), 16,17 (s, C-9), 14,86 (s, C-11).

C $_{10}$ H $_{11}$ NS $_3$ Ber. C 49,76 H 4,59 N 5,80 S 39,85 (241,4) Gef. C 49,93 H 4,60 N 5,83 S 39,81

3,4-Butano-2-methylthio-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonitril (3b)

Ausb. 2,4 g (95%), F. 204–206 °C (DMF). – UV (MeOH): λ nm (lg ϵ) = 349sh (4,06), 356 (4,07), 466 (3,67). – IR (KBr): 2207 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): $\delta = 1,7$ ppm (m, 4H, CH $_2$), 2,6 (s, 3H, SCH $_3$), 2,7 (m, 4H, CH $_2$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$): $\delta = 165,92$ ppm (q, C-1), 106,12 (t, C-2), 143,74 (m, C-3), 140,96 (m, C-4), 201,48 (t, C-5), 113,85 (s, C-6), 27,93 ((t), C-7), 21,96 / 21,37 ((m)/(m), C-8 und C-9), 31,33 ((t), C-10), 15,25 (s, C-11).

C $_{11}$ H $_{11}$ NS $_3$ Ber. C 52,14 H 4,38 N 5,53 S 37,96 (253,4) Gef. C 52,19 H 4,42 N 5,57 S 38,22

2-Methylthio-4-phenyl-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonsäureethylester (3c) und 6-Methylthio-4-phenyl-2-thioxo-2H-thiopyran-3-carbonsäureethylester (4c) (Gemisch)

Ausb. 2,4 g (75%), F. 185–188 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ϵ) = 352 (4,12), 467 (3,80). – IR (KBr): 1731 cm^{-1} (CO), 1710 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): $\delta = 0,85$ ppm (t, 3H, CH $_3$), 1,02 (t, 3H, CH $_3$), 2,61 (s, 3H, SCH $_3$), 2,64 (s, 3H, SCH $_3$), 3,91 (q, 2H, CH $_2$), 3,95 (q, 2H, CH $_2$), 6,92 (s, 2H, CH), 7,25–7,45 (m, 10H, ArH). 3c. – $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 161,13$ ppm (q, C-1), 128,30 (d, C-2), 146,44 (t, C-3), 134,18 (s, C-4), 200,70 ((d), C-5), 164,70 (t, C-6), 138,44 (m, C-7), 127,15 (t, C-8), 128,75 (d, C-9), 129,48 (t, C-10), 15,83 (s, C-11), 61,70 ((q), OCH $_2$), 13,17 ((t), CH $_3$).

4c: $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 196,90$ ppm (s, C-1), 136,84 (d, C-2), 146,50 (m, C-3), 121,26 (s, C-4), 162,87 ((d)q, C-5), 165,09 (t, C-6), 137,86 (m, C-7), 127,56 (t, C-8), 128,60 (d, C-9), 129,71 (t, C-10), 15,19 (s, C-11), 61,04 ((q), OCH $_2$), 13,42 ((t), CH $_3$).

C $_{15}$ H $_{14}$ O $_2$ S $_3$ Ber. C 55,87 H 4,38 S 29,83 (322,5) Gef. C 55,74 H 4,16 S 29,84

4-Ethyl-5-methyl-6-methylthio-2-thioxo-2H-thiopyran-3-carbonitril (4a)

2,24 g (10 mmol) **6** werden mit 10 ml Schwefelkohlenstoff und 1 ml TEA 30 min auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Der überschüssige Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrührt, abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen.

Ausb. 2,2 g (92%), F. 135–137 °C (*n*-Propanol) (Lit [3] F. 142–143 °C). – IR (KBr): 2212 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,19 ppm (t, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,81 (s, 3H, SCH₃), 2,86 (q, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 194,66 ppm (s, C-1), 117,18 (t, C-2), 160,06 (m, C-3), 127,89 ((q), C-4), 165,83 (m, C-5), 115,39 (s, C-6), 28,85 ((q), C-7), 12,69 ((t), C-8), 16,24 (s, C-9), 15,53 (s, C-11).
C₁₀H₁₁NS₃ Ber. C 49,79 H 4,60 N 5,81 S 39,80 (241,2) Gef. C 49,99 H 4,68 N 5,85 S 40,08

2-Amino-3-cyan-4-ethyl-5-methyl-6-methylthio-thiapyryliummethosulfat (5)

Die Alkylierung von **1a** erfolgt mit Dimethylsulfat [7].

4-Ethyl-2-imino-5-methyl-6-methylthio-2H-thiopyran-3-carbonitril (6)

3,36 g (10 mmol) **5** werden in 100 ml Wasser gelöst. Unter Eisbadkühlung und Rühren fällt man die freie Base mit 20 ml 5-proz. Ammoniaklösung. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 2,0 g (90%), F. 92–94 °C (EtOH). – IR (KBr): 2200 cm⁻¹ (CN). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 156,82 ppm (br, C-1), 103,66 (q, C-2), 145,71 (m, C-3), 122,11 (m, C-4), 160,96 (m, C-5), 115,53 (s, C-6), 28,21 ((q), C-7), 13,04 ((t), C-8), 15,89 (s, C-9), 15,38 (s, C-11).

C₁₀H₁₂N₂S₂ Ber. C 53,54 H 5,39 N 12,49 S 28,58 (224,4) Gef. C 53,61 H 5,58 N 12,42 S 28,68

3-Cyan-4-ethyl-5-methyl-2,5-bis(methylthio)-thiapyryliumperchlorat (7)

2,41 g (10 mmol) eines Gemisches aus **3a** und **4a**, das durch Eindampfen der Mutterlauge erhalten wurde, die bei der Darstellung der Verbindung **3a** anfällt, werden in 20 ml Nitromethan unter Zugabe von 3,8 g Dimethylsulfat 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird das Methosulfat durch Zugabe von 100 ml Ether ausgefällt, in 50 ml Wasser bei 45 °C gelöst, die Lösung filtriert und mit 15 ml gesättigter Magnesiumperchloratlösung versetzt. Das Perchlorat wird abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Ausb. 2,5 g (69%), F. 128–131 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ε) = 245 (3,90), 308 sh (3,69), 426 (3,04). – IR (KBr): 2221 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 ppm (t, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, SCH₃), 3,0 (m, 2H, CH₂), 3,13 (s,s, 6H, CH₃, SCH₃).

C₁₁H₁₄ClNO₄S₃ Ber. C 37,13 H 3,97 Cl 9,96 N 3,94 S 27,03 (355,9) Gef. C 37,16 H 3,96 Cl 10,08 N 3,93 S 27,02

Allgemeine Vorschrift für die 2-Amino-thiopyran-6-thione (8a–c)

1,2 g (5 mmol) **3a** werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 10 mmol primärem oder sekundärem Amin versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten werden tropfenweise

30 ml Wasser unter Rühren zugefügt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

4-Ethyl-5-methyl-2-morpholin-4-yl-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonitril (8a)

Ausb. 0,41 g (29%), F. 118–120 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ε) = 254 (4,28), 271sh (4,03), 343 (4,11), 470 (4,07). – IR (KBr): 2199 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 ppm (t, 3H, CH₃), 2,3 (s, 3H, CH₃), 2,75 (q, 2H, CH₂), 3,6 (m, 4H, NCH₂), 3,8 (m, 4H, OCH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 171,57 ppm (qi, C-1), 93,15 (t, C-2), 153,09 (qi, C-3), 135,04 ((q), C-4), 196,44 (q, C-5), 116,79 (s, C-6), 29,10 ((q), C-7), 12,55 ((t), C-8), 16,39 (s, C-9), 65,87 ((m), OCH₂), 51,32 ((m), NCH₂).

C₁₃H₁₆N₂S₂O Ber. C 55,68 H 5,75 N 9,99 S 22,87 (280,4) Gef. C 55,90 H 5,82 N 10,00 S 23,06

2-Butylamino-4-ethyl-5-methyl-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonitril (8b)

Ausb. 0,61 g (46%), F. 138–140 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ε) = 248 (4,35), 320 (3,29), 471 (3,31). – IR (KBr): 2201 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0,9 ppm (t, 3H, CH₃), 1,18 (t, 3H, CH₃), 1,25–1,45 (m, 2H, CH₂), 1,5–1,7 (m, 2H, CH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,72 (q, 2H, CH₂), 3,25–3,40 (m, 2H, NCH₂), 9,1 (s, 1H, NH).

C₁₃H₁₈N₂S₂ Ber. C 58,60 H 6,81 N 10,52 S 24,07 (266,4) Gef. C 58,63 H 6,84 N 10,45 S 24,02

2-Cyclohexylamino-4-ethyl-5-methyl-6-thioxo-6H-thiopyran-3-carbonitril (8c)

Ausb. 1,32 g (90%), F. 149–152 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ε) = 248 (4,22), 329 (4,01), 472 (4,31). – IR (KBr): 2220 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,16 ppm (t, 3H, CH₃), 1,3–2,0 (m, 10H, CH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,71 (q, 2H, CH₂), 3,48 (m, 1H, NCH), 8,72 (s, 1H, NH).

C₁₅H₂₀N₂S₂ Ber. C 61,60 H 6,89 N 9,58 S 21,93 (292,5) Gef. C 61,65 H 7,03 N 9,55 S 21,87

4-Ethyl-6-hydrazono-5-methyl-2-methylthio-6H-thiopyran-3-carbonitril (9a)

2,25 g (10 mmol) **10a** werden in 200 ml 0,5 N NaOH gelöst und 0,5 g (2,2 mmol) Benzyl-triethylammoniumchlorid zugegeben. Unter starken Rühren werden 2 ml Methyljodid zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1,5 g (63%), F. 112–113 °C (EtOH). – IR (KBr): 2202 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,1 ppm (t, 3H, CH₃), 2,0 (s, 3H, CH₃), 2,51 (q, 2H, CH₂), 2,67 (s, 3H, SCH₃), 6,33 (s, 2H, NH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 149,58 ppm (q, C-1), 106,50 (t, C-2), 135,28 (m, C-3), 125,68 ((q), C-4), 140,32 (m, C-5), 115,48 (s, C-6), 26,24 ((q), C-7), 13,18 ((t), C-8), 16,68 (s, C-9), 14,32 (s, C-11).

C₁₀H₁₃N₃S₂ Ber. C 50,18 H 5,47 N 17,56 S 26,79 (239,4) Gef. C 50,35 H 5,47 N 17,57 S 26,64

4,5-Butano-6-hydrazono-2-methylthio-6H-thiopyran-3-carbonitril (9b)

2,37 g (10 mmol) **10b** werden wie für **9a** beschrieben umgesetzt. Ausb. 1,3 g (52%), F. 162–165 °C (EtOH). – IR (KBr): 2203 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,6–1,8 ppm (m, 4H, CH₂), 2,35–2,60 (m, 4H, CH₂), 2,6 (s, 3H, SCH₃), 4,6–5,1 (s(br), 2H, NH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 149,05 ppm

(q, C-1), 107,00 (t, C-2), 131,08 (m, C-3), 127,42 (m, C-4), 140,14 (t, C-5), 115,09 (s, C-6), 25,60 ((m), C-7), 21,96, 21,66 ((m)/(m), C-8 und C-9), 29,47 ((t), C-10), 16,70 (s, C-11).
 $C_{11}H_{13}N_3S_2$ Ber. C 52,58 H 5,22 N 16,73 S 25,47
 (251,2) Gef. C 52,87 H 5,40 N 16,56 S 25,21

4-Ethyl-5-methyl-2-methylthio-6-phenylhydrazono-5H-thiopyran-3-carbonitril (9c)

1,2 g (5 mmol) **3a** werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1,08 g (10 mmol) Phenylhydrazin versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten werden tropfenweise 30 ml Wasser unter Rühren zugefügt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0,57 g (38%), F. 139–141 °C (EtOH). – UV (EtOH): λ nm (lg ϵ) = 248 (4,18), 332 (3,37). – IR (KBr): 2139 cm^{-1} (CN). – 1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 1,15 ppm (t, 3H, CH₃), 2,20 (s, 3H, CH₃), 2,62 (q, 2H, CH₂) und 2,62 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H, NH), 6,90, 7,10, 7,25 (t, d, t, 5H, ArH). – ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ = 148,34 ppm (q, C-1), 106,95 (t, C-2), 134,95 (qi, C-3), 126,50 ((q), C-4), 134,78 (m, C-5), 115,35 (s, C-6), 26,22 ((q), C-7), 13,19 ((t), C-8), 16,73 (s, C-9), 14,39 (s, C-11). – NH-Ph (i-p): 145,19 t; 113,78 t; 129,03 d; 120,96 t.
 $C_{16}H_{17}N_3S_2$ Ber. C 60,91 H 5,44 N 13,31 S 20,32
 (315,3) Gef. C 60,90 H 5,43 N 13,40 S 20,33

4-Ethyl-6-hydrazono-5-methyl-2-methylthio-6H-thiopyran-3-carbonitril (10a)

9,2 g (30 mmol) **2a** werden mit 50 ml 50proz. Hydrazinhydrat 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit verd. HCl angesäuert. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Schwefelkohlenstoff gewaschen und i. Vak. über H₂SO₄ getrocknet. Die Umkristallisation entfällt wegen Zersetzlichkeit. Rohausbeute: 6,6 g (98%), Zers. 250 °C. – 1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 1,1 ppm (t, 3H, CH₃), 2,0 (s, 3H, CH₃), 2,7 (q, 2H, CH₂), 3,2–3,6 (s (br), 3H, NH₂, NH). – ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ = 184,37 ppm (br, C-1), 105,98 (t, C-2), 157,08 (br, C-3), 109,13 ((q), C-4), 171,16 (q, C-5), 117,87 (s, C-6), 27,67 ((q), C-7) 12,92 ((t), C-8), 13,55 (s, C-9).
 $C_9H_{11}N_3S_2$ Ber. C 47,97 H 4,92 N 18,65 S 28,46
 (225,3) Gef. C 48,26 H 5,13 N 18,86 S 27,69

4,5-Butano-6-hydrazono-2-methylthio-6H-thiopyran-3-carbonitril (10b)

9,6 g (30 mmol) **2b** werden wie unter **10a** beschrieben umgesetzt. Rohausbeute: 4,6 g (65%).

1-Amino-1,6-dihydro-2-methylthio-4-phenyl-6-thioxo-pyridin-3-carbonsäureethylester (11)

11,6 g (30 mmol) **2c** werden wie unter **10a** beschrieben umgesetzt. Rohausbeute: 5,1 g (55%).

2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-phenyl-5-thioxo-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridin-8-carbonsäure-ethylester (12a)

1,53 g (5 mmol) **11** werden mit 20 ml Aceton 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung saugt man ab. – Ausb. 1,1 g (64%), F. 153–156 °C (Aceton). – 1H -NMR (CDCl₃): δ = 0,8 ppm (t, 3H, CH₃), 1,85 (s, 6H, CH₃), 4,0 (q, 2H, OCH₂), 7,2–7,4 (m, 6H, ArH, CH), 8,1 (s, 1H, NH). – ^{13}C -NMR

(CDCl₃): δ = 148,24 ppm (dd, C-1), 111,07 (d, C-2), 145,21 (t, C-3), 130,12 (s, C-4), 169,30 ((d) d, C-5), 164,77 (dt, C-6), 138,35 (m, C-7), 127,36 (m, C-8), 127,72 (d, C-9), 128,02 (t, C-10), 71,44 ((m), C-11), 61,28 ((q), OCH₂), 13,08 ((t), CH₃), 27,88 ((m), 2CH₃).

$C_{17}H_{18}N_2O_2S_2$ Ber. C 58,93 H 5,24 N 8,09 S 18,51
 (346,5) Gef. C 58,71 H 5,28 N 8,01 S 18,12

2,3-Dihydro-8-ethyloxycarbonyl-5-thioxo-7-phenyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridin-2-spirocyclohexan (12b)

3,06 g (10 mmol) **11** werden mit 5 ml Cyclohexanon 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung saugt man ab. Ausb. 1,8 g (47%), F. 155–158 °C (EtOH). – 1H -NMR (CDCl₃): δ = 0,8 ppm (t, 3H, CH₃), 1,3–2,3 (m, 11H, Cyclohexyl-H), 4,0 (q, 2H, OCH₂), 7,15–7,40 (m, 7H, ArH, CH, NH). – ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ = 147,33 ppm (d, C-1), 111,06 (d, C-2), 145,08 (t, C-3), 129,92 (s, C-4), 168,73 ((d), C-5), 164,76 (dt, C-6), 138,33 (m, C-7), 127,27 (m, C-8), 127,68 (d, C-9), 127,95 (t, C-10), 76,16 ((m), C-11), 61,21 ((q), OCH₂), 13,02 ((t), CH₃), 36,88 m; 23,53 m; 24,38 m, (–CH₂)₅–).

$C_{20}H_{22}N_2O_2S_2$ Ber. C 62,15 H 5,74 N 7,25 S 16,59
 (386,5) Gef. C 62,29 H 5,79 N 7,17 S 16,55

2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-ethyloxycarbonyl-4-methylthio-6-phenyl-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridiniumiodid (13)

3,47 g (10 mmol) **12a** werden mit 2 ml Methyljodid in 5 ml Nitromethan 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird der Rückstand mit wenig Ethanol aufgenommen und durch Zugabe von Ether **13** ausgefällt, abgesaugt und mit Ether gewaschen. – Ausb. 4,4 g (90%), Zers. 120 °C (Aceton).

$C_{18}H_{21}IN_2O_2S_2$ Ber. C 44,27 H 4,33 N 5,74 S 13,13
 (488,4) Gef. C 44,03 H 4,32 N 5,63 S 12,92

1-Amino-1,2-dihydro-6-methylthio-4-phenyl-2-thioxo-pyridin-3-carbonsäureethylester (14)

2,44 g (5 mmol) **13** werden in 5 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat 15 min bei 40 °C gerührt. Anschließend werden 50 ml Wasser zugesetzt, der Niederschlag abgesaugt und gewaschen. Ausb. 1,5 g (94%), F. 190–192 °C (DMF/EtOH). – 1H -NMR (CDCl₃): δ = 1,08 ppm (t, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, SCH₃), 4,17 (q, 2H, OCH₂), 6,3 (s, 1H, CH), 7,35–7,45 (m, 5H, ArH), 4,9–5,7 (s(br), 2H, NH₂). – ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ = 171,11 ppm (t, C-1), 130,06 (d, C-2), 142,44 (m, C-3), 109,37 (s, C-4), 154,51 ((d)q, C-5), 165,68 (dt, C-6), 136,74 (m, C-7), 127,79 (t, C-8), 128,58 (m, C-9), 129,22 (t, C-10), 14,90 (s, C-11), 60,74 ((q), OCH₂), 13,50 ((t), CH₃).

$C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ Ber. C 56,23 H 5,03 N 8,74 S 20,01
 (320,4) Gef. C 56,35 H 5,07 N 8,75 S 20,10

2-Methyl-6-phenyl-4-thioxo-4H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridin-7-carbonsäureethylester (15a)

3,06 g (10 mmol) **11** werden in 15 ml Essigsäureanhydrid 5 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Ausb. 2,5 g (76%), F. 249–252 °C (Ethanol). – UV (Ethanol): λ nm (lg ϵ) = 277 (3,98), 340 (4,10), 389 (4,10). – IR (KBr): 1670

cm⁻¹ (CO), 1561 cm⁻¹ (CS). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0,87 ppm (t, 3H, CH₃), 2,82 (s, 3H, CH₃), 4,00 (q, 2H, OCH₂), 7,26 (s, 1H, CH), 7,27–7,55 (m, 5H, ArH). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 153,85 ppm (s, C-1), 107,74 (d, C-2), 145,14 (t, C-3), 131,02 (s, C-4), 174,67 ((d), C-5), 164,55 (dt, C-6), 138,55 (m, C-7), 127,88 (m, C-8), 127,91 (d, C-9), 128,30 (t, C-10), 165,00 (m, C-11), 61,46 ((q), OCH₂), 13,16 ((t), CH₃), 15,95 (s, CH₃).

C₁₆H₁₄N₂S₂O₂ Ber. C 58,16 H 4,27 N 8,48 S 19,41
(330,4) Gef. C 58,25 H 4,36 N 8,45 S 19,30

6-Phenyl-4-thioxo-4H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridin-7-carbonsäureethylester (15b)

1,53 g (5 mmol) **11** werden mit 10 ml Triethylorthoformiat und 2 ml Ameisensäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung werden 10 ml verd. HCl zugegeben, 30 min gerührt und das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser eingerührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0,74 g (47%), Zers. 207 °C (DMF/EtOH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,85 ppm (t, 3H, CH₃), 4,05 (q, 2H, OCH₂), 7,2–7,45 (m, 5H, ArH), 7,6 (s, 1H, CH), 9,2 (s, 1H, CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 151,25 ppm (dd, C-1), 108,43 (d, C-2), 146,08 (m, C-3), 132,89 (br, C-4), 176,63 (br, C-5), 165,02 (dt, C-6), 138,37 (m, C-7), 127,56 (m, C-8), 127,56 (m, C-9), 128,38 (t, C-10), 151,94 (s, C-11), 61,94 ((q), OCH₂), 13,22 ((t), CH₃).

C₁₅H₁₂N₂O₂S₂ Ber. C 56,94 H 3,82 N 8,85 S 20,27
(316,4) Gef. C 57,06 H 3,91 N 8,86 S 20,13

7-Ethylloxycarbonyl-4-methylthio-6-phenyl-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyridiniumiodid (16)

3,16 g (10 mmol) **15b** werden mit 2 ml Methyljodid in 30 ml Nitromethan 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Iodid abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen.

Ausb. 4,26 g (93%), F. 180–182 °C (EtOH).
C₁₆H₁₅IN₂O₂S₂ Ber. C 41,93 H 3,30 I 27,69 N 6,11 S 13,99
(458,3) Gef. C 41,91 H 3,32 I 27,59 N 5,97 S 14,17

6-Methylthio-4-phenyl-2-rhodano-pyridin-3-carbonsäureethylester (17)

4,58 g (10 mmol) **16** werden in 300 ml 50-proz. EtOH gelöst und 5 ml Pyridin unter Rühren bei 80 °C zugetropft. Nach Abkühlung wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser

gewaschen. Ausb. 2,84 g (86%), F. 115–116 °C (EtOH). – IR (KBr): 2170 cm⁻¹ (SCN), 1676 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 ppm (t, 3H, CH₃), 2,75 (s, 3H, SCH₃), 4,0 (q, 2H, OCH₂), 7,05 (s, 1H, CH), 7,1–7,45 (m, 5H, ArH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 152,62 ppm (d, C-1) 118,61 (d, C-2), 151,80 (t, C-3), 121,95 (s, C-4), 164,25 ((d)q, C-5) 166,29 (dt, C-6), 138,64 (m, C-7), 127,59 (m, C-8), 128,14 (d, C-9), 128,48 (t, C-10), 13,46 (s, C-11), 61,84 ((q), OCH₂), 13,10 ((t), CH₃), 109,52 (s, SCN).

C₁₆H₁₄N₂O₂S₂ Ber. C 58,16 H 4,27 N 8,48 S 19,41
(330,4) Gef. C 58,24 H 4,34 N 8,54 S 19,53

Literatur

- [1] H. Apitzsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41** (1908) 4028
- [2] F. Arndt, N. Bekir, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63** (1930) 2393
- [3] K. Gewald, J. Prakt. Chem. **31** (1966) 205
- [4] A. Dibo, M. Stavaux, N. Lozac'h, Bull. Soc. Chim. Fr. **1980**, 539
- [5] R. Mayer u. S. Scheithauer, in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Bd. E 5/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 912
- [6] R. Ahmed, W. Lwowski, Tetrahedron Lett. **1969**, 3611
- [7] K. Gewald, M. Buchwalder, M. Peukert, J. Prakt. Chem. **315** (1973) 679
- [8] E. C. Taylor, R. W. Morrison, J. Org. Chem. **32** (1967) 2379

Korrespondenzanschrift:

Dr. M. Rehwald
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Dresden
Mommssenstr. 13
D-01062 Dresden, Germany