

Zur Umsetzung des 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thions mit sekundären Aminen

Über Heterocyclen, 52. Mitt.

Von

K. Schweiger, A. Fuchsgruber und G. Zigeuner

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

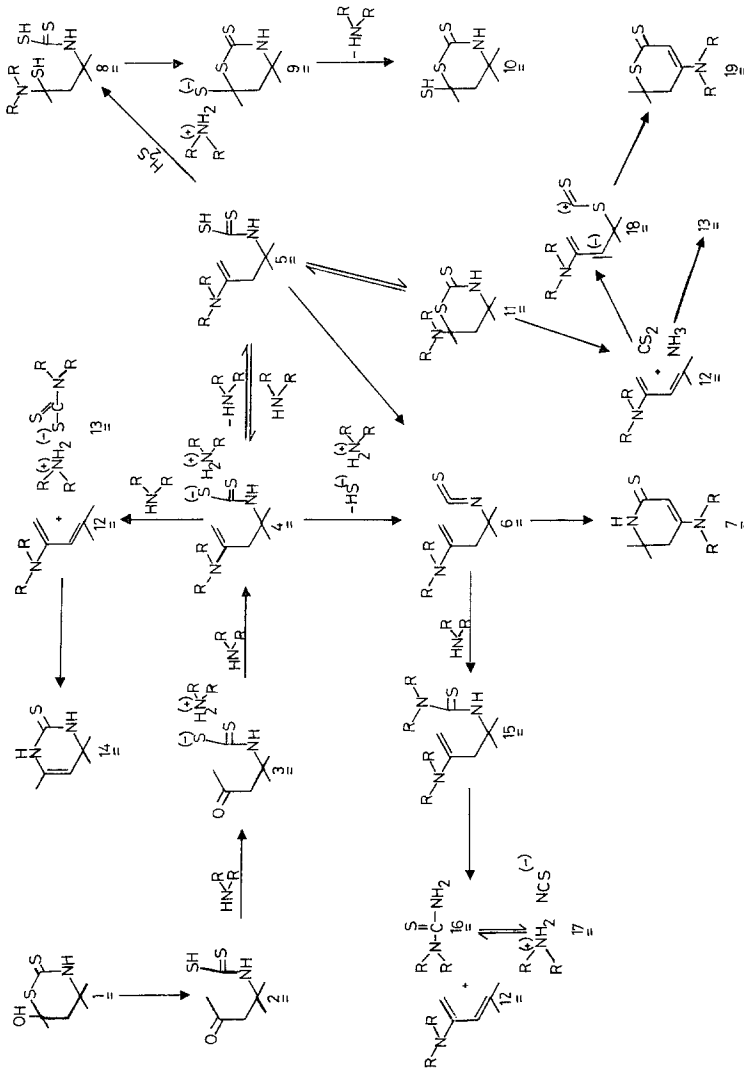
(Eingegangen am 23. Juli 1976)

Reaction of 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazine-2-thione with Secondary Amines

Tetrahydro-6-hydroxy-trimethyl-1,3-thiazine-2-thione (**1**) reacts with secondary amines via the dialkylammonium-3-oxoalkyldithiocarbamate **3**, either via isothiocyanates **6** to 4-dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **7** or to dialkylammonium dithiocarbamates (**13**), depending on the amine used and the reaction conditions. Subsequently, 6-dialkylaminotetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones **11** or tetrahydro-6-mercapto-1,3-thiazine-2-thione **10** are formed. On being heated to reflux, **11** reacts to pyridinethione **7** and 4-dialkylaminodihydrothiopyranthione **19**. With secondary amines only **13** is formed from tetrahydro-6-hydroxytetramethyl-1,3-thiazine-2-thione **20**. The reaction of dihydrotrimethyl-1,3-thiazine-2-thione **21** with secondary amines leads to *N,N*-dialkylthioureas **16** or dialkylammonium thiocyanates **17** and with dialkylformamides 4-dialkylaminodihydropyridinethiones **7** are formed. Dihydotetramethyl-1,3-thiazine-2-thione **24** reacts neither with secondary amines nor with dialkylformamides.

Im Verlauf unserer Untersuchungen¹ über die Bildung von 4-Amino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinethionen **7** aus 3-Amino-3-butenylisothiocyanaten **6** wurde auch die Einwirkung von sekundären Aminen bzw. Dialkylformamiden auf Tetrahydro-6-hydroxy-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione **1**, **20** bzw. 3,4-Dihydro-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione **21**, **24** studiert.

Das 6-Hydroxytetrahydrotrimethyl-1,3-thiazin-2-thion **1** wird nach dem Verfahren von *Jansen* und *Mathes*², wobei 4-Methyl-3-penten-2-on mit Ammoniak und Schwefelkohlenstoff umgesetzt wird, in guten Ausbeuten erhalten. In Anlehnung an diese Methode konnten wir das 6-Hydroxytetrahydro-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion **20** aus dem



4-Methyl-3-penten-2-on, Methylamin und Schwefelkohlenstoff synthetisieren. Die Dihydroverbindungen **21**² bzw. **24**³ entstehen durch Behandlung der Hydroxykörper **1**, **20** mit 70proz. Schwefelsäure.

Bei Umsetzung von **1** mit überschüssigem Pyrrolidin gibt **1** sowohl bei Raumtemperatur als auch in der Siedehitze fast ausschließlich das Dihydro-6,6-dimethyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 a**. Piperidin führt **1** bei 20° nach 16 Stunden in ein wenig stabiles Produkt über, welches nach den spektroskopischen Untersuchungen das Piperidiniumsalz der N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)dithiocarbaminsäure **3 b** ist; als Nebenprodukt entsteht Dihydro-4-(1-piperidinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 b**. Nach fünftägigem Stehen der Komponenten fällt ein Gemisch des Tetrahydro-6-mercapto-1,3-thiazin-2-thions **10** mit seinem Piperidiniumsalz **9 b** an; **9 b** spaltet beim Umkristallisieren Piperidin ab. Aus dem Filtrat nach **9 b**, **10** konnte das Dihydro-4-(1-piperidinyl)-pyridinthion **7 b** isoliert werden. Bei Behandlung von **1** mit Piperidin in der Siedehitze bilden sich das Dihydro-4-(1-piperidinyl)-pyridinthion **7 b** und Piperidiniumsulfid; ferner konnten Piperidiniumrhodanid **17 b** und das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **14** nachgewiesen werden; **3 b** gibt unter analogen Bedingungen **7 b**.

Dimethylamin und **1** reagieren in absolutem Dioxan (40proz. Lösung) bei Zimmertemperatur zum Dihydro-4-dimethylaminopyridinthion **7 c** bzw. zum Tetrahydro-6-mercapto-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion **10**; aus der wäßrigen Lösung der Komponenten kann nach fünftägigem Stehen **7 c** isoliert werden.

Aus dem Hydroxytetrahydrothiazinthion **1** und überschüssigem Morpholin bildet sich bei Zimmertemperatur das Tetrahydro-6-(4-morpholinyl)-1,3-thiazin-2-thion **11 d** (80proz. Ausbeute) neben geringen Mengen an Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 d** sowie chromatographisch nachweisbaren Mengen an Morpholin-4-thiocarbonsäureamid **16 d**. Reaktion der Komponenten bei 50° gibt das Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 d** bzw. das Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat (**13 d**) in 30- bzw. 15proz. Ausbeute und geringe Mengen an Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**14**) sowie Morpholin-4-thiocarbonsäureamid (**16 d**) bzw. Morpholiniumthiocyanat **17 d**. In der Siedehitze bilden sich die gleichen Reaktionsprodukte; allerdings entsteht hier das Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat **13 d** in 70proz. und das Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 d** in nur 13proz. Ausbeute*.

* Mit der Einwirkung von Piperidin und Morpholin auf **1** bzw. **21** haben sich schon *Takeshima* et al.⁴ beschäftigt. Bei kurzem Erhitzen von **1** mit Morpholin erhielten diese Autoren das Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat **13 b**. Aus **1** und Piperidin wurde ebenso wie aus **21** und Morpholin jeweils nur ein öliges Produkt erhalten.

N-Methylpiperazin und **1** reagieren bei Zimmertemperatur vorwiegend zum Dihydro-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3-thiazin-2-thion (**11 e**) neben geringen Mengen an Dihydro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1*H*)-pyridinthion (**7 e**). Bei Siedetemp. setzen sich die Komponenten zum Dihydro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 e** sowie zum entsprechenden 4-Methylpiperazinium-4-methylpiperazin-1-dithiocarboxylat (**13 e**) bzw. sehr geringen Mengen **14** um.

Das Tetrahydro-6-(4-morpholinyl)-1,3-thiazin-2-thion (**11 d**) reagiert mit Morpholin in der Siedehitze vorwiegend zum Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion (**7 d**). Erhitzen von **11 d** in Xylol bzw. Dimethylformamid gibt Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion (**7 d**), Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-thiopyranthion (**19 d**) und Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat (**13 d**). Für die Struktur **19 d** sprechen sowohl die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen als auch die Synthese; hier wurden 4-Methyl-3-penten-2-on und Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat in siedendem Xylol bzw. in Xylol im Autoklaven zu **19 d** umgesetzt*.

Das Tetrahydro-6-hydroxytetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**20**) wird durch Dimethylamin bzw. Morpholin in der Kälte quantitativ zum Dimethylammonium-dimethyldithiocarbamat (**13 c**) bzw. Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat (**13 d**) umgewandelt. Siedendes Morpholin führt **20** in **13 d** über.

Primärschritt der Reaktion von **1** mit sekundären Aminen ist zweifellos Heterolyse der Bindung S¹/C⁶ zur N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)-dithiocarbaminsäure (**2**) bzw. ihrem Dialkylammoniumsalz **3**. Das hieraus entstehende Dialkylammonium-N-(3-dialkylamino-1,1-dimethyl-3-butenyl)-dithiocarbamat (**4**) steht im Gleichgewicht mit der Dialkylaminobutenyldithiocarbaminsäure **5**. Die weitere Reaktion von **4** bzw. **5** hängt nun von der Natur des Amins ab. Bei Anwendung von Pyrrolidin findet bevorzugt Abspaltung von Pyrrolidiniumhydrogensulfid aus **4 a** zum [1,1-Dimethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-3-butenyl]-isothiocyanat (**6 a**) und Ringschluß von **6 a** zum Dihydro-6,6-dimethyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 a** statt. Die analoge Reaktion tritt bei Anwendung von Piperidin in der Kälte nur zum Teil, in der Hitze jedoch vorwiegend ein. In der Kälte findet als Konkurrenzreaktion Umsetzung von **5 b** mit Schwefelwasserstoff zum Thioaminal **8 b** und Ringschluß desselben zum Piperidiniumsalz des Tetrahydro-6-mercapto-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thions **9 b** bzw. zur freien Verbindung **10** statt.

Die Einwirkung von Dimethylamin auf **1** geht über das Dimethylammoniumsalz der Oxoalkyldithiocarbaminsäure **3 c** (in einem Fall isoliert) und **4 c** bzw. **6 c** zum Pyridinthion **7 c**. Bei Umsetzung von Mor-

* Über Synthese und Chemie von **19** werden wir in Kürze berichten.

pholin und **1** in der Kälte läuft die Reaktion über **2 d**, **3 d** und **4 d** zu **5 d**, welches zum Tetrahydro-6-(4-morpholinyl)-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**11 d**) ringgeschlossen wird. In einer Nebenreaktion setzt sich **4 d** über **6 d** zum Pyridinthion **7 d** um. Bei 50° halten sich die eben genannte Umwandlung von **4 d** über **6 d** zum Pyridinthion **7 d** bzw. die Aminolyse von **4 d** zum Dienamin **12 d** und zum Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat **13 d** die Waage; in der Siedehitze tritt die Reaktion zum Dithiocarbamat **13 d** in den Vordergrund, während die Bildung des Morpholinyl-dihydropyridinthions **7 d** zurückgeht. Als Nebenreaktion geht die Umsetzung von **6 d** mit Morpholin zum N-[1,1-Dimethyl-3-(4-morpholinyl)-3-butenyl]-morpholin-4-thiocarbonsäureamid (**15 d**) und Spaltung desselben zu **12 d** und zum Morpholin-4-thiocarbonsäureamid (**16 d**) bzw. **17 d** vor sich. Die Bildung von geringen Mengen des Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions **14** dürfte auf Hydrolyse des Dienamins **12** zum 4-Methyl-3-penten-2-on bzw. Reaktion des Methylpentenons mit ebenfalls in untergeordnetem Ausmaß entstehendem Thioharnstoff beruhen. Die Umsetzung von **1** mit N-Methylpiperazin verläuft nach den gleichen Mechanismen wie diejenigen von **1** mit Morpholin.

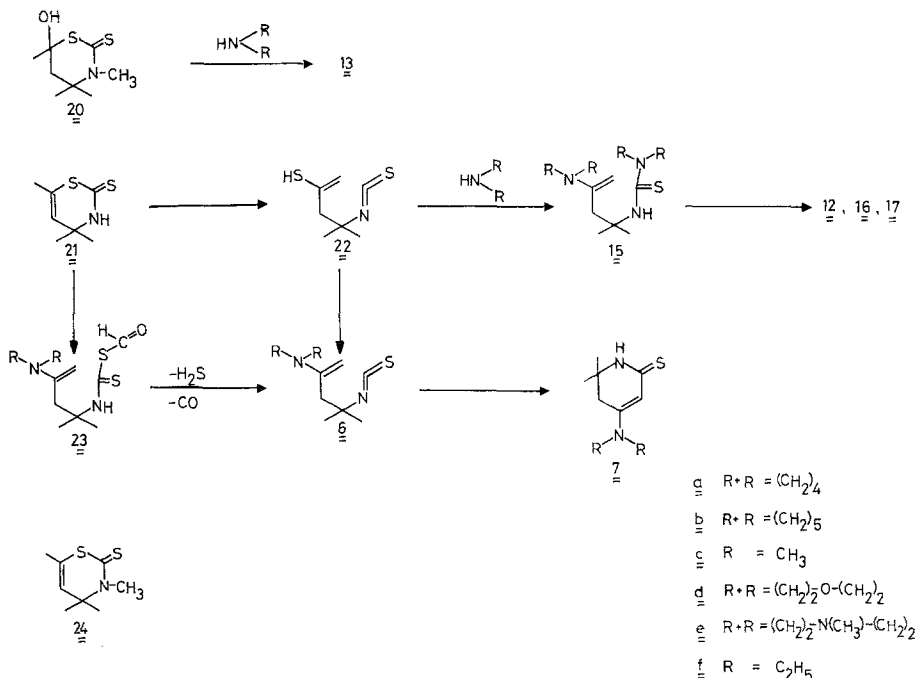
Als Beweis für den von uns dargelegten Bildungsmechanismus der Dihydro-4-dialkylamino-2(1*H*)-pyridinthione **7**¹ kann die Umsetzung des Tetrahydro-6-(4-morpholinyl)-1,3-thiazin-2-thions **11 d** mit Dicyclohexylcarbodiimid zu **7 d**, die ohne Nebenreaktionen verläuft, angesehen werden. Primärschritt dieser Umwandlung ist Heterolyse der Bindung S¹/C⁶ von **11 d** zur N-[1,1-Dimethyl-3-(4-morpholinyl)-3-butenyl]-dithiocarbaminsäure (**5 d**), welche unter H₂S-Abspaltung in das N-[1,1-Dimethyl-3-(4-morpholinyl)-3-butenyl]-isothiocyanat **6 d** übergeht; **6 d** cyclisiert sich dann rasch zum Dimethyl-dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 d**.

Der analoge Vorgang tritt beim Erhitzen von **11 d** in Xylol bzw. Dimethylformamid nur in geringem Umfang ein, da hier offenbar bevorzugt Spaltung von **11 d** zum Dienamin **12 d**, Schwefelkohlenstoff und Ammoniak vor sich geht. **12 d** reagiert ebenfalls in untergeordnetem Ausmaß mit CS₂ über das Zwitterion **18 d** zum Dihydro-6,6-dimethyl-4-(4-morpholinyl)-thiopyran-2-thion **19 d**. Schließlich findet noch Abspaltung von Morpholin aus **12 d** durch Einwirkung von Ammoniak und Reaktion des Morpholins mit CS₂ zum Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat **13 d** statt.

Morpholin reagiert mit **11 d** in der Hitze bevorzugt über **5 d** zum Morpholiniumsalz **4 d**, welches unter Morpholiniumhydrogensulfid-Abspaltung zum Morpholinylalkenylisothiocyanat **6 d** und weiter zum Dihydro-4-(4-morpholinyl)-2(1*H*)-pyridinthion **7 d** umgesetzt wird. Auch hier ist als Nebenreaktion Umsetzung von **6 d** zum Morpholinylalkenyl-

thioharnstoff **15 d** und Spaltung desselben zu **12 d** und Morpholinthiocarbonylsäureamid **16 d** im Gleichgewicht mit Morpholiniumrhodanid **17 d** zu beobachten.

In Übereinstimmung mit der von uns gegebenen Erklärung¹, wonach die Bildung von Dihydro-4-aminopyridinthionen **7** über die entsprechenden Dialkylaminoalkenylisothiocyanate **6** verläuft, konnte bei Ein-



wirkung von Dimethylamin bzw. Morpholin auf das Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**20**) sowohl in der Kälte wie in der Wärme nur die Bildung der entsprechenden Dialkylammoniumdialkylcarbamate **13 c, d** festgestellt werden. **20** reagiert demnach mit sekundären Aminen analog **1** über entsprechende Zwischenstufen **2, 3** und **4**; die Dialkylaminoalkenylidithiocarbamate **4** können aber nicht mehr in entsprechende Dialkylalkenylisothiocyanate **6** übergehen und werden vollständig zu **12** und **13** gespalten.

Im Gegensatz zum Hydroxytetrahydrothiazinthion **1** setzt sich das Dihydrotrimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**21**) mit Morpholin in der Kälte — bzw. Piperidin, Dimethylamin oder Morpholin in der Hitze — fast ausschließlich zu den entsprechenden Thioharnstoffen **16 b, c, d** bzw. den Dialkylammoniumrhodaniden **17 b, c, d** um; daneben konnten

jeweils die entsprechenden Dialkylaminodihydropyridinthione **7 b, c, d** nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß **21** im Unterschied zu **1** primär unter Heterolyse der Bindung S^1/C^2 zum Mercaptoalkenylisothiocyanat **22** reagiert, welches nur mehr in untergeordnetem Ausmaß mit sekundären Aminen in Dialkylaminoalkenylisothiocyanate **6 b, c, d** und weiter in **7 b, c, d** übergehen kann. Bevorzugt findet Addition von weiterem sekundären Amin an **22** zu Dialkylaminoalkenylthioharnstoffen **15 b, c, d** und dann Spaltung von **15 b, c, d** zu den Dienaminen **12 b, c, d** sowie zu den Thioharnstoffen **16 b, c, d** bzw. den Ammoniumrhodaniden **17 b, c, d** statt.

Als Beweis für diesen Reaktionsablauf muß die Indifferenz des Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thions (**24**) gegenüber Morpholin bei Zimmertemp. bzw. in der Siedehitze angesehen werden. Hier ist eine entsprechende Aufspaltung zu einem Mercaptoalkenylisothiocyanat (**22**) nicht mehr möglich.

Durch siedendes Dimethylformamid wird das Tetrahydro-6-hydroxy-1,3-thiazin-2-thion **1** in das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**14**) übergeführt. Das Dihydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**21**) hingegen reagiert in guten Ausbeuten zum Dihydro-4-dimethylamino-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion **7 c**. Analog wie Dimethylformamid setzt sich Diäthylformamid mit **21** zu **7 f** um. Das unterschiedliche Verhalten von **1** bzw. **21** ist in der Primärreaktion begründet: Während **1** in der Siedehitze in Dimethylformamid offenbar vollständig zu 4-Methyl-3-penten-2-on, NH_3 und CS_2 gespalten wird, wobei dann Ammoniak mit CS_2 zu Thioharnstoff reagiert und dieser mit dem Methylpentenon zu **14** umgesetzt wird, tritt das Dialkylformamid mit **21** unter Spaltung der Bindung S^1/C^6 von **21** bzw. unter Heterolyse des Dialkylformamides und gleichzeitigem Eintritt des Dialkylaminoestes an dem Kern- C^6 und des HCO-Restes an den S^1 in Reaktion. Die Zwischenprodukte **23 c, f** gehen unter Abspaltung von H_2S und Kohlenoxid in die Dialkylaminoalkenylisothiocyanate **6 c, f** und diese in die Dihydro-4-dialkylamino-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthione **7 c, f** über. In Übereinstimmung mit dem vorhin über die Reaktion von **24** mit sekundären Aminen Gesagten reagiert **24** nicht mit Dimethylformamid.

Die angegebenen Strukturen der beschriebenen Zwischen- bzw. Endprodukte stehen in gutem Einklang mit den spektroskopischen Befunden. Im einzelnen weist das IR-Spektrum von **3 b** Banden bei 3220 cm^{-1} bzw. 1710 cm^{-1} für die freie NH- bzw. für die Carbonylgruppe sowie eine Folge von Banden geringerer Intensität im Bereich zwischen 2700 cm^{-1} bis 2400 cm^{-1} auf, die für die NH_2^+ -Gruppierung — und damit für das Vorliegen eines Salzes — charakteristisch sind. Im NMR-Spektrum von **3 b** finden sich die Protonen des Piperidinringes als

Multipletts bei $\tau = 6,70$ ppm [$\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$] bzw. bei $\tau = 8,20$ ppm [$(-\text{CH}_2)_3$], ferner Signale bei $\tau = 8,50$ ppm, $7,80$ ppm und $6,80$ ppm für die geminalen Methyle bzw. für die CH_3COCH_2 -Gruppierung des Dimethyloxobutylrestes. Die 3 NH-Protonen erscheinen in Form eines einzigen Signals bei $\tau = 1,80$ ppm, welches bei Abkühlung auf -50°C in zwei Signale im Intensitätsverhältnis 2 : 1 bei $\tau = 0,90$ ppm bzw. $\tau = 2,10$ ppm aufspaltet.

Eingehend untersucht wurde das Gemisch des Mercaptothiazinons **10** mit seinem Piperidiniumsalz **9 b**. Erste Hinweise auf das Vorliegen eines derartigen Zweikomponenten-Systems liefert zunächst das IR-Spektrum, in dem sowohl Banden für das Salz **9 b** (2400 cm^{-1} bis 2700 cm^{-1}), als auch für das Mercaptothiazin **10** in Form einer ausgeprägten SH-Valenzschwingung bei 2480 cm^{-1} auftreten. Nimmt man das überaus komplexe NMR-Spektrum dieses Gemisches in CDCl_3 auf, so erhält man sowohl charakteristische Signale für **9 b** als auch für **10**. Schüttelt man diese Lösung nun intensiv mit D_2O und trennt anschließend die D_2O - von der CDCl_3 -Phase, so finden sich im NMR-Spektrum — offensichtlich infolge hydrolytischer Spaltung des Salzes — in der wäßrigen Lösung die beiden Multipletts der CH_2 -Gruppen des Piperidinringes, während in der Chloroformlösung die charakteristischen Signale der geminalen Methyle in Kernstelle 6, der Methylengruppe in Position 5 und der CH_3 -Gruppe am C^4 von **10** zu finden sind (siehe Exper. Teil). Dampft man diese Lösung zur Trockene ein und nimmt ein IR-Spektrum auf, so ist dieses identisch mit jenem, welches von einem reinen Mercaptothiazin **10** hergestellt wurde.

Die Umsetzung von **1** mit einer 40proz. Dimethylaminlösung in absol. Dioxan führt zu einem Gemisch von **7 c** und **10**, das durch die Spektren einwandfrei identifiziert werden konnte. Hier finden sich im IR-Spektrum neben den Banden für die NH- bzw. SH-Gruppe bei 3180 cm^{-1} bzw. 2480 cm^{-1} des Mercaptothiazins **10** weitere Absorptionsbanden bei 3240 cm^{-1} für die NH-Gruppe sowie bei 1570 bzw. 1530 cm^{-1} für das System $\text{NH}-\text{CS}-\text{C}=\text{C}$ des Pyridinthions **7 c**⁵. Im NMR-Spektrum beobachtet man neben den charakteristischen Signalen des Mercaptothiazins weitere Signale bei $\tau = 4,50$ ppm bzw. bei $\tau = 7,10$ ppm für das Vinylproton in Kernstelle 3 bzw. für die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe am C^4 des Pyridinthions **7 c**.

Die Strukturen der Verbindungen **7**, **11**, **13**, **16**, **17**, **19** und **20** sind mit den IR- bzw. NMR-Spektren gut verträglich. Die entsprechenden spektroskopischen Daten sind im experimentellen Teil enthalten.

Dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Umsetzung von 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1**), 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**20**) und 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**21**) mit sek. Aminen bzw. Dialkylformamiden

Man läßt 5,74 g **1** bzw. 6,16 g **20** bzw. 3,46 g **21** im Amin [Pyrrolidin (*Py*), Piperidin (*P*), Dimethylamin (*D*), Morpholin (*M*), N-Methylpiperazin (*MP*)] bzw. Dialkylformamid [Dimethylformamid (*DMF*), Diäthylformamid (*DEF*)] während eines bestimmten Zeitraumes bei verschiedenen Temp. unter Rühren stehen oder erhitzt unter Rückfluß (*RF*) zum Sieden. Kristallin anfallende Produkte werden abgesaugt oder — wenn beschrieben — vorher das angegebene Lösungsmittel zugegeben, ansonsten wird das überschüss. Amin bzw. Dialkylformamid im Vak. entfernt und der Rückstand (*Rst.*) mit dem erwähnten Lösungsmittel angerieben. Aus dem Filtrat können — nachdem es zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit dem genannten Lösungsmittel durchgerieben worden ist — weitere Nebenprodukte isoliert werden.

- a) **1**, 10 g *Py*, 16 Stdn., 25°, Essigester, Ausb. 2,3 g **7 a**.
 b) **1**, 20 g *Py*, 10 Min., *RF*, Ausb. 4,1 g **7 a**.
 c) **1**, 15 g *P*, 16 Stdn., 25°, Essigester, Ausb. 3,3 g **3 b**. *Rst.*: 2-Propanol, Ausb. 0,2 g **7 b**.
 d) **1**, 15 g *P*, 5 Tage, 25°, Essigester, Ausb. 2,8 g **9 b** + **10**. *Rst.*: Essigester, Ausb. 1,4 g **7 b**. Das Gemisch **9 b** + **10** spaltet beim Umkristallisieren aus CHCl_3 /Petroläther (*PÄ*) *P* ab; es fallen so 1,7 g reines **10** an.
 e) **1**, 20 g *P*, 1 Stde., *RF*, 2-Propanol, Ausb. 3,1 g **7 b**.
 f) **1**, 20 g 40proz. wäBr. *D*, 5 Tage, 25°, 2-Propanol, Ausb. 0,3 g **7 c**.
 g) **1**, 20 g 40proz. *D* in absol. Dioxan, 24 Stdn., 25°, Äther, Ausb. 3,3 g **7 c** + **10**.
 h) **1**, 10 g *M*, 16 Stdn., 25°, Essigester, Ausb. 6,5 g **11 d**. *Rst.*: 2-Propanol, Ausb. 0,25 g **7 d**.
 i) **1**, 30 g *M*, 16 Stdn., 50°, Ausb. 1,1 g **13 d**. Aus dem Filtrat werden durch Zugabe von 80 ml Äther 2 g **7 d** gefällt.
 j) **1**, 30 g *M*, 16 Stdn., *RF*, Ausb. 5,3 g **13 d**. Das Filtrat wird wie sub. i) aufgearbeitet. Ausb. 0,9 g **7 d**. Aus dem Filtrat nach **7 d** können durch dünnschichtchromatographische Trennung 0,32 g **14**, 0,23 g **7 d** und 0,1 g **16 d** gewonnen werden.
 k) **1**, 20 g *MP*, 3 Tage, 25°, 2-Propanol, Ausb. 5,1 g **11 e**. *Rst.*: Essigester, Ausb. 0,8 g **7 e**.
 l) **1**, 20 g *MP*, 16 Stdn., *RF*, Ausb. 4,2 g **13 e**.
 m) **1**, 30 g *DMF*, 16 Stdn., *RF*, 2-Propanol, Ausb. 1,35 g **14**.
 n) **20**, 20 g 40proz. wäBr. *D*, 16 Stdn., 25°, Benzol, Ausb. 3,6 g **13 c**.
 o) **20**, 15 g *M*, 16 Stdn., 25°, Ausb. 7,0 g **13 d**.
 p) **20**, 20 g *M*, 3 Min., *RF*, Ausb. 7,2 g **13 d**.
 r) **21**, 3,5 g *M*, 30 g absol. Dioxan, 16 Stdn., *RF*, 2-Propanol, Ausb. 2,2 g **16 d**.
 s) **21**, 30 g *M*, 3 Wochen, 25°, Essigester, Ausb. 2,6 g **17 d**.
 t) **21**, 4 g *P*, 30 g absol. Dioxan, 16 Stdn., *RF*, Essigester, Ausb. 2,7 g **17 b**.
 u) **21**, 100 ml 10proz. *D* in absol. Dioxan, 16 Stdn. im Autoklaven, 105°, 2-Propanol, Ausb. 1,6 g **7 c** + **16 c**. Das Gemisch wird mit wenig CHCl_3 digeriert, wobei **7 c** in Lösung geht und 1,2 g **16 c** zurückbleiben.
 v) **21**, 30 g *DEF*, 16 Stdn., *RF*, 2-Propanol, Ausb. 1,1 g **7 f**.

Piperidinium-N-(1,1-dimethyl-3-oxobutyl)dithiocarbamat (**3 b**), Schmp. 99°.

$C_{12}H_{24}N_2S_2O$. Ber. N 10,13, S 23,20. Gef. N 10,28, S 23,44.

Die Verbindung ist sehr zersetzlich und kann über einen längeren Zeitraum nur als Suspension in Äther im Kühlschrank aufbewahrt werden.

5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2(1H)-pyridinthion (**7 a**), Schmp. 254°, Nadeln aus 2-Propanol.

$C_{11}H_{18}N_2S$. Ber. C 62,81, H 8,63, N 13,32, S 15,24.
Gef. C 62,86, H 8,45, N 13,26, S 15,40.

5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-(1-piperidinyl)-2(1H)-pyridinthion (**7 b**), Schmp. 217°, Nadeln aus 2-Propanol.

$C_{12}H_{20}N_2S$. Ber. C 64,24, H 8,98, N 12,49, S 14,29.
Gef. C 64,29, H 8,99, N 12,57, S 14,88.

4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (**7 c**). Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach Zigeuner⁶ dargestellten **7 c**.

5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-(4-morpholinyl)-2(1H)-pyridinthion (**7 d**). Das so erhaltene Dihydropyridinthion **7 d** ist mit dem auf anderen Wegen erhaltenen Produkt¹ **7 d** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1H)-pyridinthion (**7 e**), Schmp. 204°, Nadeln aus 2-Propanol.

$C_{12}H_{21}N_3S$. Ber. C 60,21, H 8,84, N 17,56, S 13,39.
Gef. C 60,38, H 8,86, N 17,47, S 13,37.

4-Diäthylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (**7 f**), Schmp. 203°, Nadeln aus 2-Propanol.

$C_{11}H_{20}N_2S$. Ber. C 62,22, H 9,49, N 13,19, S 15,10.
Gef. C 62,29, H 9,56, N 13,23, S 14,95.

3,4,5,6-Tetrahydro-6-mercapto-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**10**), Schmp. 168°, Stäbchen aus $CHCl_3/P\dot{A}$.

$C_7H_{13}NS_3$. Ber. C 40,54, H 6,32, N 6,75, S 46,38.
Gef. C 40,60, H 6,20, N 6,67, S 46,61.

3,4,5,6-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-6-(4-morpholinyl)-1,3-thiazin-2-thion (**11 d**), Schmp. 151°, Nadeln aus $CHCl_3/\dot{A}$ ther.

$C_{11}H_{20}N_2S_2O$. Ber. C 50,74, H 7,74, N 10,76, S 24,62.
Gef. C 50,41, H 7,53, N 10,55, S 24,07.

3,4,5,6-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,3-thiazin-2-thion (**11 e**), Schmp. 149°, Nadeln aus $CHCl_3/\dot{A}$ ther.

$C_{12}H_{23}N_3S_2$. Ber. C 52,70, H 8,48, N 15,37, S 23,45.
Gef. C 52,49, H 8,29, N 15,03, S 23,40.

Dimethylammonium-N,N-dimethylcarbammat (**13 c**), Schmp. 129°. Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach *Bodendorf*⁷ dargestellten **13 c**.

Morpholinium-morpholin-4-dithiocarboxylat (**13 d**). Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach *Cook* und *Levy*⁸ dargestellten **13 d**.

4-Methylpiperazinium-4-methylpiperazin-1-dithiocarboxylat (**13 e**). Zu einer äther. N-Methylpiperazinlösung wird die ber. Menge CS₂ — verdünnt mit Äther — zugetropft, wobei sich **13 e** kristallin abscheidet. Ausb. theoretisch. Sublimiert; Nadeln aus N-Methylpiperazin.

C₁₁H₂₄N₄S₂. Ber. C 47,79, H 8,75, N 20,26, S 23,20.
Gef. C 47,44, H 8,47, N 19,94, S 23,09.

N,N-Dimethylthioharnstoff (**16 c**), Schmp. 167°. Der erhaltene Dimethylthioharnstoff **16 c** ist mit dem nach *Hartmann* und *Reuther*⁹ synthetisierten **16 c** nach spektroskopischen Befunden identisch.

Morpholin-4-thiocarbonsäureamid (**16 d**), Schmp. 178°. Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach *Hartmann* und *Reuther*⁹ dargestellten **16 d**.

*Piperidiniumthiocyanat** (**17 b**), Schmp. 99°. Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach *Lecher* und *Goebel*¹⁰ dargestellten **17 b**.

Morpholiniumthiocyanat (**17 d**), Schmp. 125°. Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach *Mathes*, *Stewart* und *Swedish Jr.*¹¹ dargestellten **17 d**.

2. Umsetzung von **3 b** mit Piperidin

3 g **3 b** werden in 12 g P 4 Stdn. unter *RF* erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit 2-Propanol durchgerieben. Ausb. 1,3 g **7 b**.

3. Umsetzung von **11 d** mit DMF bzw. Xylol bzw. Morpholin bzw. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)

a) 2,6 g **11 d** werden in 30 ml DMF 15 Min. unter *RF* erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der *Rst.* mit 2-Propanol durchgerieben, wobei 0,8 g eines Gemisches von **7 d** + **19 d** anfallen. Das Gemisch wurde auf eine Al₂O₃-Säule (60 aktiv basisch) aufgebracht und mit CHCl₃/Benzol 10/1 eluiert. Ausb. 0,22 g **7 d** und 0,55 g **19 d**.

b) Man erhitzt 2,6 g **11 d** in 30 ml Xylol 16 Stdn. unter *RF*. Hierbei sublimieren aus der Reaktionsmischung 0,2 g **13 d** heraus. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wie unter a) aufgearbeitet bzw. getrennt. Ausb. 0,43 g **19 d** und 0,18 g **7 d**.

c) 2,6 g **11 d** geben beim 4stdg. Sieden in 20 g *M* nach Abziehen des Lösungsmittels und Anreiben mit 2-Propanol 1,9 g **7 d**.

* *Singh* und *Singh*¹² haben diese Verbindung durch Erhitzen des N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)piperidin-1-thiocarbonsäureamides erhalten. Sie sehen es fälschlich als das Piperidin-1-thiocarbonsäureamid⁹ an.

d) Zu einer Lösung von 2,1 g *DCC* in 30 ml absol. CHCl_3 wird eine Lösung von 2,6 g **11 d** in 30 ml absol. CHCl_3 zugetropft und 48 Stdn. unter Rühren stehengelassen. Sodann wird das Lösungsmittel abgedampft und der *Rst.* mit 40 ml 4*N*-HCl behandelt. Man filtriert vom ungelösten Dicyclohexylthioharnstoff ab, neutralisiert mit NaOH und dampft im Vak. ein. Aus dem Rückstand wird **7 d** mit CHCl_3 extrahiert. Ausb. 1,3 g **7 d**.

4. *5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-(4-morpholinyl)-thiopyran-2-thion (19 d)*

3,0 g 4-Methyl-3-penten-2-on und 5,0 g **13 d** werden mit 100 ml Xylol 24 Stdn. im Autoklaven auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man das Lösungsmittel, reibt mit 2-Propanol durch und erhält so **19 d** + **13 d**. Das Gemisch wird mit wenig CHCl_3 digeriert, wobei **19 d** in Lösung geht. Ausb. 2,4 g **19 d**, Schmp. 185°, gelbe Nadeln aus 2-Propanol.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NS}_2\text{O}$. Ber. C 54,28, H 7,04, N 5,75, S 26,35.
Gef. C 54,38, H 7,01, N 5,69, S 26,08.

19 d ist mit einem von *Sauvé*¹³ auf anderem Weg erhaltenen **19 d** identisch.

5. *3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (20)*

Zu 15,2 g 25proz. wäbr. Methylaminlösung werden bei 5° 49,2 g 4-Methyl-3-penten-2-on zugetropft, 30 Min. bei 25° gerührt und das entstandene 4-Methyl-4-methylamino-2-pentanone mit 50 ml Äther extrahiert. Zu diesem Ätherextrakt werden bei 15° 38 g CS_2 zugetropft, wobei sich **20** kristallin abscheidet. Ausb. 66,6 g **20**, Schmp. 105°, Nadeln aus verd. Äthanol.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}_2\text{O}$. Ber. C 46,87, H 7,31, N 6,83.
Gef. C 46,98, H 7,31, N 6,83.

NMR-Spektren [τ -Werte in ppm, bez. auf 3-(Trimethylsilyl)-propion-sulfonsäure-*d*₄-Natriumsalz als inn. Standard]:

- 3 b** 3 NH 1,80 (s, b); $\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$ 6,70 (m); $(-\text{CH}_2-)_3$ 8,20 (m); CH_2 6,80 (s); CH_3 7,80 (s); 2 · CH_3 8,50 (s).
7 a NH 3,20 (s, b); =CH 4,50 (s); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ 6,60 (m); $(-\text{CH}_2-)_2$ 8,00 (m); CH_2 7,55 (s); 2 CH_3 8,65 (s).
7 b NH 2,40 (s, b); =CH 4,40 (s); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ 6,70 (m); $(-\text{CH}_2-)_3$ 8,35 (m); CH_2 7,75 (s); 2 CH_3 8,70 (s).
7 d NH 2,70 (s, b); =CH 4,35 (s); $\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 6,25 (m); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ 6,70 (m); CH_2 7,70 (s); 2 CH_3 8,70 (s).
7 e NH 2,90 (s, b); =CH 4,30 (s); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_3$ 6,60 (m) bzw. 7,50 (m) bzw. 7,65 (m); CH_2 (verdeckt) 7,50; 2 CH_3 8,70 (s).
7 f NH 3,10 (s, b); =CH 4,45 (s); $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 6,70 (q) bzw. 8,85 (t); CH_2 7,65 (s); 2 CH_3 8,70 (s).
10 NH 1,30 (b); SH 7,20 (s); CH_2 7,70 (s); CH_3 8,15 (s); 2 CH_3 8,55 (s) bzw. 8,65 (s).
11 d NH 0,80 (s, b); $\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 6,30 (m); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ 7,30 (m); CH_2 7,70 (d) bzw. 8,10 (d); CH_3 8,45 (s); 2 CH_3 8,55 (s).
11 e NH 1,10 (s); $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_3$ 7,30 (m) bzw. 7,60 (m) bzw. 7,75 (s); CH_2 7,80 (d) bzw. 8,15 (d); CH_3 8,45 (s); 2 CH_3 8,55 (s).

- 13 c** 2 NH 0,55 (s, b); N⁺—(CH₃)₂ 6,40 (s); N—(CH₃)₂ 7,20 (s).
13 d 2 NH 2,80 (s, b); N⁺—(CH₂)₂—(CH₂)₂—O— 5,80 (m) bzw. 6,20 (m); O—(CH₂)₂—(CH₂)₂—N 6,35 (m) bzw. 6,85 (m).
13 e 2 NH 3,00 (s, b); N⁺—(CH₂)₂ 5,75 (m); N—(CH₂)₂ 6,95 (m); 2 · (CH₂)₂—N—CH₃ 7,50 (m) bzw. 7,60 (m) bzw. 7,80 (s).
16 c NH₂ 2,85 (s, b); N—(CH₃)₂ 6,85 (s).
16 d NH₂ 2,50 (s, b); 4 CH₂ 6,00—6,50 (m).
17 b 2 NH 1,60 (s, b); N⁺—(CH₂)₂ 6,75 (m); (—CH₂—)₃ 7,90—8,30 (m).
17 d 2 NH 1,45 (s, b); O—(CH₂)₂—(CH₂)₂—N 6,20 (m) bzw. 6,85 (m).
19 d =CH 3,40 (s); O—(CH₂)₂—(CH₂)₂—N 6,20 (m) bzw. 6,45 (m); CH₂ 7,35 (s); 2 CH₃ 8,55 (s).
20 OH 6,25 (s); N—CH₃ 6,45 (s); CH₂ 7,65 (s); CH₃ 8,40 (s); 2 CH₃ 8,45 (s).
24 =CH 4,60 (q); N—CH₃ 6,40 (s); CH₃ 8,10 (d); 2 CH₃ 8,50 (s).

IR-Spektren:

- 17 b** N=C=S 2040 cm⁻¹.
17 c N=C=S 2060 cm⁻¹.
17 d N=C=S 2070 cm⁻¹.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner und K. Schweiger, Mh. Chem. **107**, (1976), O/128.
² J. E. Jansen und R. A. Mathes, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5431 (1955).
³ P. L. Ovechkin, L. A. Ignatova und B. V. Unkovskii, Khim. Geteroz. Soed. **1972**, 941.
⁴ T. Takeshima, T. Imamoto, M. Yokoyama, K. Yamamoto und M. Akano, J. Org. Chem. **33**, 2877 (1968).
⁵ G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann, Mh. Chem. **107**, 155 (1976).
⁶ G. Zigeuner, Kr. Kollmann, W.-B. Lintschinger und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **107**, 183 (1976).
⁷ K. Bodendorf, Arch. Pharm. **268**, 264 (1930).
⁸ A. H. Cook und A. L. Levy, J. Chem. Soc. **1950**, 642.
⁹ H. Hartmann und I. Reuther, J. prakt. Chem. **315**, 144 (1973).
¹⁰ H. Lecher und A. Goebel, Ber. **55**, 1483 (1922).
¹¹ R. A. Mathes, F. D. Stewart und F. Swedish, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3455 (1948).
¹² H. Singh und S. Singh, Austral. J. Chem. **28**, 143 (1975).
¹³ J. P. Sauvé und N. Lozac'h, Bull. soc. chim. France **1970**, 2016.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. G. Zigeuner
 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Universität Graz
 Universitätsplatz 1
 A-8010 Graz
 Österreich