

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

Über Heterocyclen, 53. 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 Primary Amines

Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazine-2-thione (**1 a**) reacts with methyl-, ethyl- and n-butylamine to the corresponding 1-alkyl-6-alkylaminotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinethione **12** but with *i*-propylamine to tetrahydro-6-isopropylamino-1,3-thiazine-2-thione (**6 d**). On treatment with *DCC*, **6 d** is rearranged to dihydro-4-isopropylamino-2(1*H*)-pyridinethione (**8 d**), and 6-amino-tetrahydro-1,3-thiazine-thione (**6 a**) to dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinethione (**10 a**). The reaction of 6-aminothiazinethiones **6 a**, **d** and 6-(4-morpholinyl)-thiazinethione **13** resp., with methylamine leads to 1-methyl-6-methylamino-pyridinethione **12 b**. 1-Alkyl-6-alkylamino-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinethiones (**12**) react at reflux temperature to dihydro-1-alkylpyrimidinethiones **10**. With methylamine only 6-methylamino-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazine-2-thione (**6 f**) is formed from tetrahydro-6-hydroxy-tetramethyl-1,3-thiazine-2-thione (**1 b**).

In Fortführung der Arbeiten über die Bildung von 4-Alkyl- bzw. Dialkylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthionen (**8**)¹ aus 3-Alkylamino- bzw. -Dialkylamino-3-butenylisothiocyanaten (**7**) bzw. über die Einwirkung von sekundären Aminen auf das Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1 a**) bzw. das entsprechende 3-Methyl-derivat (**1 b**)² wurde auch das Verhalten von **1 a**, **b** gegenüber primären Aminen studiert. Nach *Takeshima* et al.³ entsteht bei Umsetzung von Aceton mit Schwefelkohlenstoff in wäßrigem Ammoniak das 6-Aminotetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**6 a**), während bei Einleiten von gasförmigem Ammoniak in das Gemisch der Komponenten das Tetrahydro-6-hydroxy-1,3-thiazin-2-thion **1 a** erhalten wurde. Bei Behandlung mit wäßrigem Ammoniak geht das Tetrahydro-6-hydroxythiazin-2-thion **1 a** in das 6-Aminotetrahydrothiazin-2-thion **6 a**³ über. Beim Versuch, das

6-Aminotetrahydrothiazinthion **6 a** nach den Angaben von *Takeshima* et al.³ zu synthetisieren, stellten wir fest, daß hier ein Gemisch von vier Verbindungen entsteht, von welchen das Hydroxythiazinthion **1 a** und das Aminothiazinthion **6 a** identifiziert werden konnte. Auch in dem aus Aceton, Schwefelkohlenstoff und gasförmigem Ammoniak entstehenden Reaktionsgemisch konnten wir **1 a** und **6 a** nachweisen. Die Reindarstellung des Aminotetrahydrothiazins **6 a** gelang dann durch Behandlung des nach *Jansen* und *Mathes*⁴ erhaltenen Tetrahydrohydroxythiazinthions **1 a** mit wäßrigem Ammoniak.

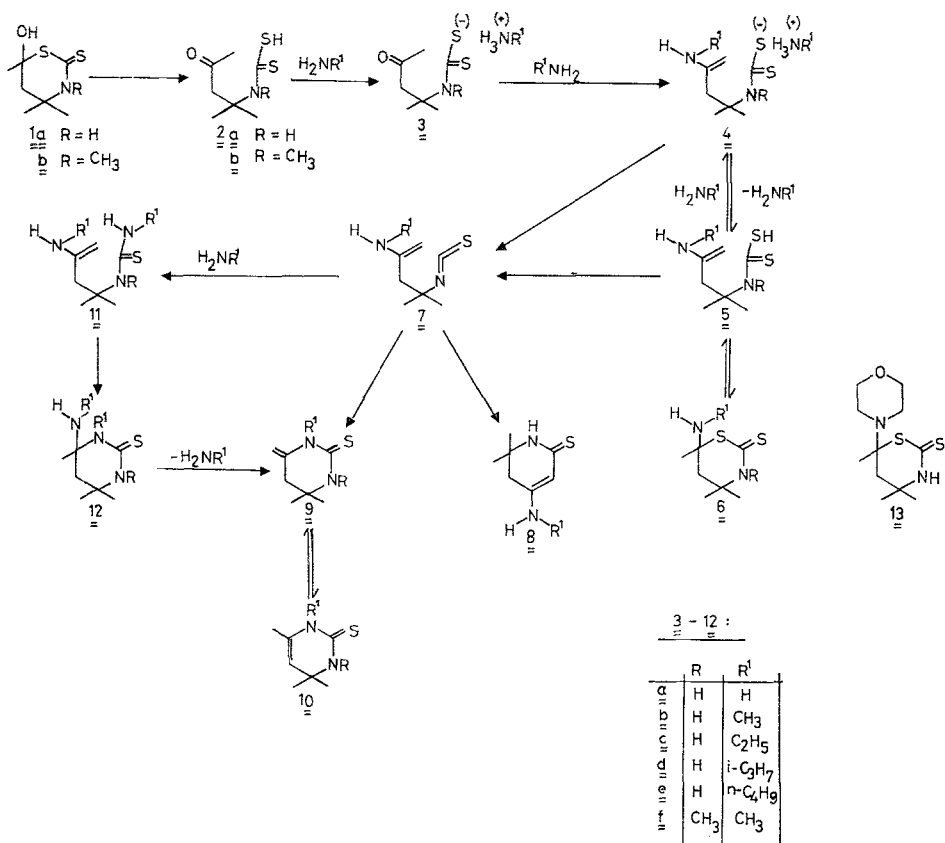
Das 6-Aminotetrahydrothiazinthion **6 a** geht nach *Takeshima* et al.³ beim Erhitzen in Dimethylformamid in das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **10 a** über. Wir haben diesen Versuch wiederholt um festzustellen, ob auch in diesem Fall, wenn auch nur in untergeordnetem Ausmaß, Umlagerung zum entsprechenden Aminodihydropyridinthion **8 a** eintritt; im Reaktionsprodukt konnte jedoch nur das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **10 a** gefunden werden. Das gleiche Ergebnis erhielten wir bei Behandlung von **6 a** mit Dicyclohexylcarbodiimid in absol. Chloroform.

Bei Einwirkung von wäßrigem Methylamin bzw. Äthylamin auf das Tetrahydro-6-hydroxy-1,3-thiazinthion (**1 a**) bei Zimmertemp. konnten die entsprechenden 6-Alkylaminotetrahydrothiazinthione **6 b, c** nicht erhalten werden; die hier anfallenden Reaktionsprodukte erwiesen sich als die 1-Alkyl-6-alkylaminotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthione (**12 b, c**). Das entsprechende Aminoprodukt **12 a** war schon von *Takeshima* et al.³ bei Einwirkung von wäßrigem Ammoniak auf das Tetrahydro-6-hydroxythiazinthion **1 a** bei 50° dargestellt worden.

Analog dem Aminotetrahydropyrimidinthion **12 a**³ reagieren auch die 1-Alkyl-6-alkylaminotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **12 b, c** in siedendem Dimethylformamid unter Aminabspaltung zu den entsprechenden 1-Alkyltetrahydro-4,4-dimethyl-6-methylen-2(1*H*)-pyrimidinthionen **9 b, c** bzw. 1-Alkyldihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen **10 b, c**.

Die gleichen Vorgänge wie bei Einwirkung von wäßrigem Methyl- bzw. Äthylamin auf **1 a** konnten auch bei Umsetzung von **1 a** mit n-Butylamin beobachtet werden. Als Reaktionsprodukt wurde das 1-Butyl-6-butylamino-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **12 e** isoliert. Im Gegensatz zur Reaktion von **1 a** mit n-Butylamin bleibt die Umsetzung von **1 a** mit Isopropylamin auf der Stufe des entsprechenden Aminothiazinthions, des Tetrahydro-6-isopropylamino-1,3-thiazinthions (**6 d**) stehen. Bei Behandlung von **6 d** mit Dicyclohexylcarbodiimid in Chloroform konnte das entsprechende 5,6-Dihydro-4-isopropylamino-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion **8 d** erhalten werden.

Untersuchungen über die Einwirkung von wäßrigem Methylamin auf das Aminotetrahydrothiazinthion **6 a** bzw. das Isopropylamino-tetrahydrothiazinthion **6 d** bzw. das Tetrahydro-6-(4-morpholinyl)-1,3-



thiazinthion **13** zeigten, daß hier sowohl der Ringschwefel als auch die Amino-, Isopropylamino- bzw. Morpholinogruppe durch Methylamin ersetzt werden. Als Reaktionsprodukt konnte das Tetrahydro-1,4,4,6-tetramethyl-6-methylamino-2(1*H*)-pyrimidinthion (**12 b**) isoliert werden.

Im Unterschied zum 6-Hydroxytetrahydrothiazinthion **1 a** reagiert das entsprechende Tetramethylderivat **1 b** mit wäßriger Methylaminlösung zum entsprechenden Thiazin, dem Tetrahydro-3,4,4,6-tetramethyl-6-methylamino-1,3-thiazin-2-thion (**6 f**).

In Analogie² zur Reaktion des Tetrahydro-6-hydroxy-1,3-thiazin-2-thions (**1 a**) mit sekundären Aminen findet auch bei Reaktion von **1 a** mit Ammoniak bzw. primären Aminen Ringöffnung zwischen dem Koh-

lenstoff **6** und dem Schwefel **1** zur Oxoalkyldithiocarbaminsäure **2 a** statt, die über das Ammoniumsalz **3** zum Ammoniumsalz der N-(3-Amino-1,1-dimethyl-3-butenyl)dithiocarbaminsäure **4** reagiert, welches mit der freien Carbonsäure **5** im Gleichgewicht steht. Aus **5** bildet sich unter Ringschluß das 6-Aminotetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**6**).

Das Ammoniumsalz der Aminoalkenyldithiocarbaminsäure **4** reagiert in Ammoniak bei 50° bzw. in Methylamin, Äthylamin oder Butylamin bei Zimmertemp. unter Ammoniumhydrogensulfidabspaltung zum 3-Amino-1,1-dimethyl-3-butenylisothiocyanat **7**; **7** addiert weiteres Amin zum entsprechenden Aminoalkenylthioharnstoff **11**, welcher sich dann zum 6-Aminotetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthion **12** cyclisiert.

Für den hier geschilderten Reaktionsmechanismus spricht die Tatsache, daß das Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1 b**) mit Methylamin lediglich zum Tetrahydrotetramethyl-6-methylamino-1,3-thiazin-2-thion (**6 f**) umgesetzt wird. In diesem Fall ist ein Übergang von **4 f** oder **5 f** in ein entsprechendes Isothiocyanat und damit eine weitere Umwandlung in das Aminopyrimidin **12 f** nicht mehr möglich.

Bei Einwirkung von Dicyclohexylcarbodiimid auf **6 a** findet unter Ringöffnung zu **5 a** Ausbildung des Aminoalkenylisothiocyanates **7 a** statt. **7 a** geht quantitativ in **9** bzw. **10** über, da die Reaktivität der Aminogruppe wesentlich höher ist als die der Methylengruppe. Im Unterschied hierzu reagiert die Isopropylaminoverbindung **6 d** über **5 d** zwar ebenfalls zum Isopropylaminoalkenylisothiocyanat **7 d**; durch den verhältnismäßig sperrigen Isopropylrest ist jedoch die Aminogruppe von **7 d** am Ringschluß zum Pyrimidinthion **9 d** bzw. **10 d** gehindert, so daß hier in 74proz. Ausbeute Reaktion zum Dihydro-4-isopropylamino-2(1*H*)-pyridinthion (**8 d**) eintritt.

Im Falle der Einwirkung von Isopropylamin auf **1 a** läuft die Reaktion vorwiegend über **5 d** nach **6 d**, daneben tritt in geringem Ausmaß Umwandlung von **4 d** zum Isopropylaminoalkenylisothiocyanat **7 d** und Ringschluß zum Dihydroisopropylaminopyridinthion **8 d** ein.

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 a**) bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1 b**) mit primären Aminen

Man läßt das 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1 a**) bzw. das 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion (**1 b**) mit der angegebenen Menge primären Amins

[Methylamin (*M*), Äthylamin (*Ä*), Isopropylamin (*I*), Butylamin (*B*)]
16 Stdn. bei 25 °C unter Rühren stehen. Kristallin anfallende Produkte werden abgesaugt, ansonsten wird das überschüss. Amin im Vak. bei Raumtemp. entfernt und der Rückstand mit dem genannten Lösungsmittel durchgerieben.

a) *3,4,5,6-Tetrahydro-6-isopropylamino-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion* (**6 d**)

3,82 g **1 a** 15 g *I*, Isopropylalkohol, Ausb. 2,7 g **6 d**, Schmp. 112°, Drusen aus Aceton/Petroläther (*PÄ*).

$C_{10}H_{20}N_2S_2$. Ber. C 51,68, H 8,68, N 12,05, S 27,59.
Gef. C 52,10, H 8,72, N 12,06, S 27,27.

Aus dem Filtrat nach **6 d** können durch Einengen im Vak. und Anreiben mit Isopropylalkohol 0,2 g **8 d** erhalten werden.

b) *3,4,5,6-Tetrahydro-3,4,4,6-tetramethyl-6-methylamino-1,3-thiazin-2-thion* (**6 f**)

6,16 g **1 b**, 40 ml 40proz. wäbr. *M*, Ausb. 4,3 g **6 f**, Schmp. 86°, Drusen aus Benzol/*PÄ*.

$C_9H_{18}N_2S_2$. Ber. C 49,50, H 8,31, N 12,83, S 29,36.
Gef. C 49,56, H 8,38, N 12,84, S 29,30.

c) *3,4,5,6-Tetrahydro-1,4,4,6-tetramethyl-6-methylamino-2(1H)-pyrimidin-thion* (**12 b**)

5,74 g **1 a**, 40 ml 40proz. wäbr. *M*, Ausb. 3,2 g **12 b**, Schmp. 154°, Nadeln aus Aceton.

$C_9H_{19}N_3S$. Ber. C 53,69, H 9,51, N 20,87, S 15,93.
Gef. C 53,73, H 9,55, N 20,94, S 15,85.

d) *1-Äthyl-6-äthylamino-3,4,5,6-tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidin-thion* (**12 c**, $C_{11}H_{23}N_3S$)*

3,82 g **1 a**, 20 ml 70proz. wäbr. *Ä*, Essigester, Ausb. 2,3 g **12 c**, Schmp. 124°, Stäbchen aus Aceton/*PÄ*.

e) *1-Butyl-6-butylamino-3,4,5,6-tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidin-thion* (**12 e**, $C_{15}H_{31}N_3S$)*

5,74 g **1 a**, 10 g *B*, Äther (— 20°), Ausb. 2,5 g **12 e**, Schmp. 119°, Stäbchen aus Äther/*PÄ* (— 20°).

2. *3,4-Dihydro-1,4,4,6-tetramethyl-2(1H)-pyrimidin-thion* (**10 b**)

Man erhitzt 2 g **12 b** in 30 ml Dimethylformamid (*DMF*) 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden, entfernt das Lösungsmittel im Vak. und reibt den Rückstand mit Äthanol an. Ausb. 1,2 g **10 b**.

Das so erhaltene Dihydropyrimidin ist mit dem nach *Zigeuner et al.*⁵ hergestellten **10 b** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

* Die Analyse (CH, N, S) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

3. 1-Äthyl-3,4-dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (**10 c**)

1,3 g **12 c** werden mit 30 ml *DMF* wie sub 2) gehandelt und aufgearbeitet. Anreiben mit 60proz. Äthanol. Ausb. 0,85 g **10 c**. Das so synthetisierte Dihydropyrimidinthion **10 c** ist dem mit nach *Mathes*⁶ hergestellten **10 c** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

4. Umsetzung von 6-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**6 a**) bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-6-isopropylamino-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**6 d**) mit Dicyclohexylcarbodiimid (*DCC*).

Zu einer Lösung des entsprechenden Aminothiazinthions **6 a** bzw. **6 d** in 30 ml absol. CHCl_3 wird bei Raumtemp. eine Lösung von 2,1 g *DCC* in 20 ml absol. CHCl_3 unter Rühren zutropft. Man beläßt den Ansatz sodann die angegebene Zeit noch bei Raumtemp., wobei sich **10 a** bzw. **8 d** kristallin abscheiden.

a) 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (**10 a**)

1,9 g **6 a**, 3 Tage, Ausb. 0,95 g **10 a**. Das so erhaltene Produkt ist mit dem nach *Robbins*⁷ hergestellten **10 a** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

b) 5,6-Dihydro-4-isopropylamino-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (**8 d**)

2,32 g **6 d**, 24 Stdn., Ausb. 1,46 g **8 d**, Schmp. 274° (Zers.), Nadeln aus Isopropylalkohol.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 60,56, H 9,15, N 14,12, S 16,17.
Gef. C 60,69, H 9,14, N 13,98, S 16,04.

5. Umsetzung von 6-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**6 a**) bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-6-isopropylamino-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**6 d**) bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-6-(4-morpholinyl)-1,3-thiazin-2-thion (**13**) mit Methylamin

Das entsprechende Aminothiazin **6 a**, **d**, **13** wird mit der angegebenen Menge 40proz. wäßr. *M* versetzt und unter Rühren 16 Stdn. stehengelassen; **12 b** fällt kristallin an.

- a) 1,9 g **6 a**, 20 g *M*, Ausb. 1,1 g **12 b**.
b) 2,3 g **6 d**, 10 g *M*, Ausb. 1,3 g **12 b**.
c) 2,6 g **13**, 20 g *M*, Ausb. 1,6 g **12 b**.

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

- 6 d** NH 0,95 (s, b); NH—CH—(CH₃)₂ 8,30 (verdeckt) bzw. 6,90 (m) bzw. 8,90 (d); CH₂ 7,95 (s); CH₃ 8,35 (s); 2 CH₃ 8,65 (s).
6 f N—CH₃ 6,45 (s); CH₃—NH— 7,55 (d) bzw. 8,00 (q); CH₂ 7,70 (s); CH₃ 8,45 (s); 2 · CH₃ 8,55 (s).
8 d NH 1,95 (s, b); NH—CH—(CH₃)₂ 3,05 (d) bzw. 6,50 (m) bzw. 8,90 (d); =CH 4,85 (s); CH₂ 7,75 (s); 2 CH₃ 8,80 (s).
12 b NH 3,20 (s, b); CH₃—N 6,75 (s); CH₃—NH 7,80 (s) bzw. 8,25 (s, b); CH₂ 7,90 (d) bzw. 8,30 (d); CH₃ 8,50 (s); 2 CH₃ 8,75 (s) bzw. 8,80 (s).

Literatur

- ¹ *G. Zigeuner* und *K. Schweiger*, Mh. Chem. **107**, 1361 (1976).
- ² *K. Schweiger*, *A. Fuchsgruber* und *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **108**, 243 (1977).
- ³ *T. Takeshima*, *T. Imamoto*, *M. Yokoyama*, *K. Yamamoto* und *M. Akano*, J. Org. Chem. **33**, 2877 (1968).
- ⁴ *J. E. Jansen* und *R. A. Mathes*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5431 (1955).
- ⁵ *G. Zigeuner*, *W. Galatik*, *W.-B. Lintschinger* und *F. Wede*, Mh. Chem. **106**, 1219 (1975).
- ⁶ *R. A. Mathes*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1747 (1953).
- ⁷ *Th. E. Robbins*, US-Pat. 2 539 480; Chem. Abstr. **45**, 5726e (1951).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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