

Synthese des 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thions bzw. -ons und der entsprechenden Tautomeren

Über Heterocyclen, 69. Mitteilung

Klaus Schweiger

Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 30. März 1982. Angenommen 20. April 1982)

Syntheses of 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2-thione resp. -one and the Corresponding Tautomers

The tautomers 4-hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thione (**4a**) and 2-mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-4-one (**4b**) resp. were synthesized by hydrolysis of 4-amino-5,6-dihydro-2*H*-thiopyranthiones **6**, **8**. On methylation of **4a**, **b** only the S-methyl product **7** is formed. Hydrolysis of 4-amino-2-methylthiothiopyraniliden iodides **11** leads—depending on the amino group of **11**—either to the thiopyranone **7** or to the 4-imino-thiopyranes **12** and to β -amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated-methylidithio carboxylates **13**. On reaction of **4a**, **b** with hydrogenperoxyd the tautomers 4-hydroxy-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-one **5a** and 5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2,4(3*H*)diones **5b** resp. are formed. **4a**, **b** and **5a**, **b** undergo an aminolysis with prim. and sec. amines to the corresponding 4-amino-2*H*-thiopyran-2-thiones **6**, **8** and -ones **10** resp. On heating in alcohols the 4-alkoxy-thiopyrane-2-thiones and -ones **9**, **14** are formed from **4a**, **b** and **5a**, **b** resp.

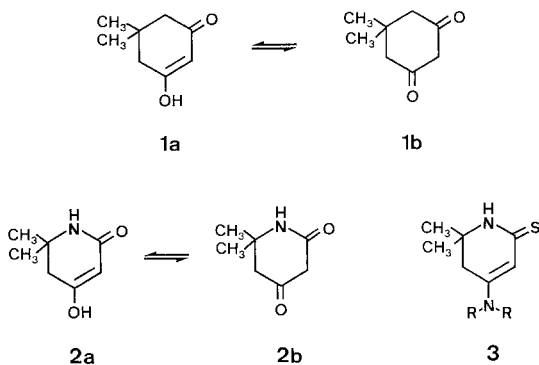
(*Keywords: Heterocycles; Keto-enol-tautomerism; Synthesis; 2H-Thiopyrane-2-ones and -2-thiones, 4-alkylamino and 4-alkoxy*)

Einleitung

Das 3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on **1a** bzw. sein Tautomer **1b** (Dimedon) stellt einen für die Synthese zahlreicher Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffheterocyclen* wesentlichen Grundkör-

* Ein zusammenfassender Überblick über die verschiedenen aus Dimedon synthetisierten Heterocyclen findet sich in der Diplomarbeit von P. Sahle¹.

per dar. Daneben ist Dimedon **1 a, b** auch in der qualitativen und quantitativen Analytik als Aldehydreagens von Bedeutung^{2,3}.



Von den heteroanalogen Dimedonverbindungen ist bislang nur sein N-Analogon, das 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-2(1H)pyridon (**2 a**) bzw. sein Tautomeres, das 2,4-Piperidindion **2 b**, das aus 4-Aminodihydro-2(1H)pyridinthion **3** synthetisiert werden kann, bekannt^{4,5}. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Darstellung des 4-Hydroxydihydro-2H-thiopyran-2-thions **4 a** und der entsprechenden Oxoverbindung **5 a**, von der **5 a** als S-Analogon des Dimedons von Interesse ist. Ferner wird über die alkalische bzw. saure Hydrolyse von 2-Methylthio-4-aminothiopyranyliden Jodiden **10** berichtet, die in Abhängigkeit von der Struktur der in Stelle 4 befindlichen Aminogruppe von **10** zu unterschiedlichen Reaktionsprodukten führt.

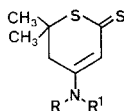
2H-Thiopyranone sind auch aus pharmakologischer Sicht von Bedeutung. So hat *G. Jongbreur*⁶ in umfangreichen Untersuchungen nachgewiesen, daß bei Pyron- und Chromonderivaten der Ersatz eines Ringsauerstoffes durch Schwefel die khellinartige Wirkung dieser Verbindungen erhöht.

Andererseits haben *K. H. Boltze* und *K. Heidenbluth*⁷ eine Reihe von Verbindungen vom Typ des 4-Hydroxy-2-pyran synthetisiert, deren pharmakologische Untersuchung zum Teil gute khellinartige, spasmolytische und gangioplegische Eigenschaften ergab. Die diesen 4-Hydroxy-2-pyranen entsprechenden Thioverbindungen besitzen ebenfalls spasmolytische, positiv inotrope und blutdrucksenkende Wirkung⁸. Es ist nun auch von pharmazeutischen Interesse zu prüfen, ob das 4-Hydroxythiopyranthion **4 a, b** bzw. -on **5 a, b** bzw. die aus diesen Verbindungen zugänglichen Thiopyranthione bzw. -one, die in dieser Arbeit beschrieben werden, verbesserte pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Ergebnisse und Diskussion

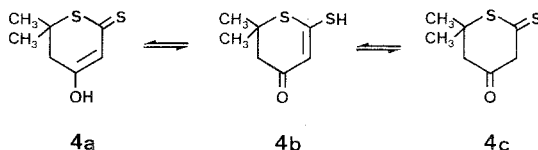
4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thion **4a** bzw. 2-Mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-4-on **4b**

Bei Einwirken von 5%iger wäßriger NaOH auf die 4-Dialkylaminothiopyranthione **6**, die durch Reaktion von 2-Dialkylamino-1,3-butadienen mit CS₂¹⁰⁻¹² oder besser durch Umsetzung des 4-Methyl-3-

**6a-e**

- a) R = R¹ = -CH₃
 b) R = R¹ = -C₂H₅
 c) R + R¹ = -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-
 d) R + R¹ = -(CH₂)₄-
 e) R + R¹ = -(CH₂)₆-

penten-2-ons mit Dialkylammonium-dialkyldithiocarbamaten⁹ synthetisiert werden können, entsteht in 85%iger Ausbeute das 4-Hydroxy-2*H*-thiopyran-2-thion **4a** bzw. sein Tautomeres, das 2-Mercapto-4*H*-thiopyran-4-on **4b***. Das Vorliegen beider tautomeren Formen **4a, b** wird durch spektroskopische Befunde gesichert¹⁴. Hingegen konnte das Auftreten einer Thioxothiopyranon-Form **4c**, wie dies bei der entsprechenden N-analogen Verbindung **2a, b** der Fall ist⁵, nicht beobachtet werden.



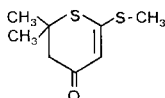
So sind in den UV-Spektren von **4a, b** in verschiedenen Lösungsmitteln immer deutlich beide Formen zu erkennen, wobei die beiden Absorptionsmaxima für die OH-Form **4a** bei 350 nm und für die SH-Form **4b** bei 310 nm erscheinen. Je nach Wahl des Lösungsmittels dominiert entweder die Hydroxy- oder die Mercaptoverbindung.

* Zur Keto-Enol-Tautomerie von Hydroxythiopyranthionen bzw. -onen vergleiche auch A. R. Katritzky und J. M. Lagowski¹³.

In den NMR-Spektren von **4 a, b** erscheinen für die Ketoform **4 b** — die in Dimethylsulfoxid beobachtet wird — die geminalen CH₃-Gruppen (Pos. 6) bei $\delta = 1,40$ ppm, die Methylengruppe (Pos. 5) bei 2,70 ppm und das Vinylproton bei 6,50 ppm jeweils als Singulets. Erwartungsgemäß finden sich hingegen bei der Enolform **4 a** — die in CDCl₃ auftritt — die Signale der Methylengruppe und des Vinylprotons bei höheren Feld, und zwar bei 2,60 ppm bzw. 6,40 ppm, während die geminalen CH₃-Gruppen bei tieferen Feld (1,50 ppm) erscheinen.

Wie aus dem IR-Spektrum von **4 a, b** vorgeht, liegt im Festzustand das Hydroxythiopyranthion **4 a** stets im Gemisch mit der Mercaptoform **4 b** vor. Im Spektrum findet sich neben den Banden bei 2 350—2 600 cm⁻¹, die für die OH-Form **4 a** charakteristisch sind, auch eine scharfe Absorptionsschwingung mittlerer Intensität bei 2 640 cm⁻¹, die der SH-Form **4 b** zuzuordnen ist.

Bei der Methylierung von **4 a, b** mit Diazomethan bzw. Dimethylsulfat oder Methyljodid entsteht in jedem Fall unter selektiver S-Alkylierung das 2-Methylthio-4*H*-thiopyran-4-on **7**. Die Bildung von entsprechenden O-Alkyl- bzw. C-Alkylverbindungen konnte nicht be-

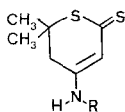


7

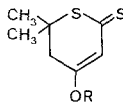
obachtet werden. Mit Alkoholen bzw. prim. und sek. Aminen reagiert das Tautomerengemisch **4 a, b** im sauren Medium zu 4-Alkoxy- bzw. 4-Aminodihydrothiopyranthionen **9** bzw. **8**. Die Animerung von **4 a, b** mit primären Aminen bzw. Hydrazinen ist insoferne von Bedeutung, da auf diese Weise 4-Alkylamino- bzw. 4-Hydrazinverbindungen **8** erhalten werden, die nicht durch direkte Synthese aus Alkylammonium-alkyldithiocarbamaten zugänglich sind*. So entstehen mit Isobutylamin, Benzylamin bzw. Anilin die Thiopyranthione **8 a—c**. Phenylhydrazin gibt mit **4 a, b** die entsprechende Hydrazinverbindung **8 d**. Methanol bzw. Ethanol reagiert mit **4 a, b** in Gegenwart von HCl zum 4-Methoxy- bzw. 4-Ethoxyderivat **9 a, b**. Analog den 4-Dialkylaminoderivaten **6 a—e** lassen sich die 4-Alkylaminothiopyrane **8 a—c** ebenso wie die 4-Alkoxyverbindungen **9 a, b** bei Einwirken von verdünnten Alkalien leicht verseifen.

* Unter den Bedingungen, unter denen sich die Dialkylammoniumdialkyldithiocarbamate mit ungesättigten Methylketonen umsetzen⁹, reagieren die entsprechenden Alkylammoniumsalze unter H₂S-Abspaltung über Alkylisothiocyanaten zu N,N'-disubstituierten Thioharnstoffen.

Behandelt man die 4-Dialkylamino- bzw. 4-Alkylaminoverbindungen **6a–e** bzw. **8a,b** in wäßrig alkalischer Lösung bei 0°C mit Wasserstoffperoxyd, so werden diese in die entsprechenden Thio-

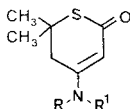
**8a-d**

- a) R = $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
 b) R = $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
 c) R = $-\text{C}_6\text{H}_5$
 d) R = $-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$

**9a,b**

- a) R = $-\text{CH}_3$
 b) R = $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$

pyranone **10a–g** übergeführt. Bei höherer Reaktionstemperatur (25°C) findet neben der oxidativen Desulfurierung zum Teil auch Hydrolyse in Stelle 4 unter Bildung von **5a,b** statt. Im Gegensatz dazu sind die 4-Phenylamino- bzw. 4-Phenylhydrazinverbindung **10h** bzw. **10i** nicht durch Einwirken von H_2O_2 auf die Thioxoderivate **8c,d**, sondern nur durch Aminolyse von **5a,b** mit Anilin bzw. Phenylhydrazin darstellbar.

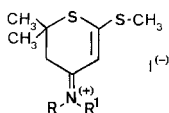
**10a-i**

- a) R = R¹ = $-\text{CH}_3$
 b) R = R¹ = $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$
 c) R + R¹ = $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2$
 d) R + R¹ = $-(\text{CH}_2)_4$
 e) R + R¹ = $-(\text{CH}_2)_5$
 f) R = H, R¹ = $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
 g) R = H, R¹ = $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
 h) R = H, R¹ = $-\text{C}_6\text{H}_5$
 i) R = H, R¹ = $-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$

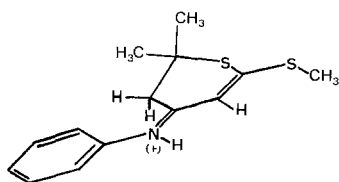
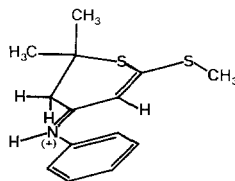
6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4H-thiopyran-4-yliden ammoniumjodide 11

4-Aminodihydrothiopyranthione **6a–e**, **8a–d** reagieren mit Methyljodid zu 4*H*-Thiopyran-4-ylidenammoniumjodiden **11a–i**. Nach spektroskopischen Befunden bestehen die bei der Alkylierung der 4-Alkylaminothiopyranthione **8a–c** anfallenden Jodide **11f–h** aus zwei stereoisomeren Verbindungen.

So werden im NMR-Spektrum von **11 h** — vgl. Stereoformel (Abb. 1) — für die *E*-Form (die hier zu 70% entsteht) die Signale der Protonen der S—CH₃-Gruppe bei $\delta = 2,60$ ppm und das des Vinylprotons bei 6,60 ppm beobachtet, während sich diesselben Signale für die *Z*-Form bei 2,80 ppm bzw. 7,40 ppm

**11a-i**wie **10a-i**

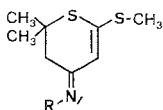
befinden. Umgekehrt erscheinen für die *E*-Form die Absorptionen der mit dem Aromaten *cis*-ständigen Substituenten bei deutlich tieferen Feld — für die Protonen der geminalen Methylene bei 1,65 ppm und die der Methylengruppe (Pos. 5) bei 3,75 ppm — als diejenigen der *Z*-Form; die entsprechende Signale finden sich hier bei 1,50 ppm (geminale Methylgruppen) und 3,05 ppm (Methylenprotonen).

**E - FORM****Z - FORM****11h**Abb. 1. *E*- und *Z*-Form von **11 h**

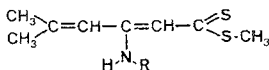
In Analogie zum Spektrum von **11 h** sind auch bei **11 f** und **11 g** sämtliche Signale der einzelnen Protonen jeweils doppelt vorhanden, was ebenfalls auf das Vorliegen eines Gemisches der *E*- mit der *Z*-Form hinweist.

Das Einwirken von verd. wäßrigen Alkalien bei Raumtemperatur auf die einzelnen Thiopyranlydenammoniumjodide **11 a—h** führt zu unterschiedlichen Reaktionsprodukten. Während die 4-Dialkylaminoverbindungen **11 a—e** durch Lauge ausschließlich in Kernstelle 4 zum 2-Methylthio-4*H*-thiopyran-4-on **7** hydrolysiert werden, entsteht aus **11 h** das 4-Phenyliminothiopyran **12 c**, das ebenso — wie die NMR-Spektren zeigten — aus einem stereoisomeren Gemisch der *E*- und der *Z*-Form besteht. Werden die Thiopyranlydenammoniumjodide **11 f, g** mit

2*N* NaOH behandelt, so spalten die OH-Ionen einerseits erwartungsgemäß das NH-Proton unter Bildung der Basen **12 a, b** ab; darüber hinaus entstehen durch Ablösung eines Protons der Methylengruppe in Pos. 5 von **11 f, g** zusätzlich die 4-Amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Dithiocarbonsäureester **13 a, b**. Versuche, die so erhaltenen Gemische von **12 a, b** mit **13 a, b** aufzutrennen, blieben bisher erfolglos.



12 a-c
wie **8 a-c**



13 a,b
wie **8 a,b**

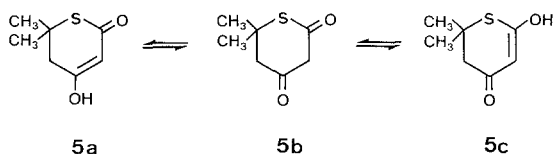
Für das Vorhandensein der Gemische **12 a, b** mit **13 a, b** sprechen vor allem die NMR-Spektren: so erscheint für das Gemisch **12 b, 13 b** für **12 b** das Signal der geminalen Methylgruppen bei $\delta = 1,40$ ppm und das der S—CH₃-Gruppe bei 2,40 ppm als Singulett, während die Absorptionsbanden für das Vinylproton bei 6,40 ppm und 6,50 ppm, für die Methylenprotonen (Pos. 5) bei 2,65 ppm und 2,70 ppm und für die N—CH₂-Gruppe bei 4,60 ppm und 4,70 ppm jeweils doppelt erscheinen, was auf das Vorliegen der *Z*- und der *E*-Form von **12 b** hinweist. Darüber hinaus sind für den 2-Benzylamino-4-methyl-1,3-pentadiendithiocarbonsäuremethylester (**13 b**) die Protonen der CH₃-Gruppen als zwei Singuletts bei 1,75 ppm und 1,85 ppm vorhanden; die S—CH₃-Protonen erscheinen bei 2,55 ppm und die beiden Vinylprotonen bei 5,70 ppm und 6,10 ppm. Die Benzylprotonen sind als deutliches Duplett bei 4,50 ppm erkennbar. Die Zuordnung sämtlicher Signale für den Pentadiendithiocarbonsäuremethylester kann durch Vergleich mit den NMR-Spektren von β -Amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Thiocarbonsäureamiden (vgl. Lit.¹⁵) als gesichert angesehen werden.

Im Gegensatz zur alkalischen Hydrolyse entsteht bei der sauren Verseifung der 2-Methylthiothiopyranylidenammoniumjodide **11 a—h** in der Siedehitze in jedem Fall unter Abspaltung der Aminogruppe stets das 2-Methylthio-4*H*-thiopyran-4-on **7**.

4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-on (**5 a**) bzw. 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2,4(3*H*)dion (**5 b**)

Erhitzt man die Methylthiothiopyranylidenammoniumjodide **11 a—c** in 5%iger NaOH, so findet neben primärer Verseifung der Dialkylamino-

gruppe zu **7** auch Hydrolyse der Methylthiogruppe von **7** unter Bildung von **5a, b** statt (vgl. Lit.^{5,16}). Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von **5a, b** besteht in der oxidativen Desulfurierung von **4a, b** mit Wasserstoffperoxyd.



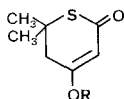
Für das Vorhandensein des Tautomerengemisches der 4-Hydroxyverbindung **5a** mit dem Thiopyranon **5b** sprechen die spektroskopischen Befunde.

So findet man im NMR-Spektrum von **5a, b** in CDCl_3 nur die Ketoform vorliegend. Die Signale der beiden Methylengruppen in Pos. 3 bzw. 5 erscheinen bei $\delta = 2,80$ ppm bzw. 3,55 ppm. In Dimethylsulfoxyd- d_6 , welches Trimethylsilylpropionsäure- d_4 -Na-Salz als inneren Standard enthält, läßt sich nur die Enolform **5a** nachweisen. Hier findet sich das Vinylproton als breites Signal bei 5,40 ppm, die Methylengruppe (Pos. 5) liegt bei 2,65 ppm. In $\text{DMSO-}d_6$ ohne inneren Standard erscheint das Vinylproton als scharfes Signal bei 5,45 ppm.

Das IR-Spektrum von **5a, b** weist intensive Banden bei $2450\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ auf, die der OH-Gruppe zuzuordnen sind; ferner finden sich noch 4 charakteristische Banden bei 1630 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} und 1525 cm^{-1} .

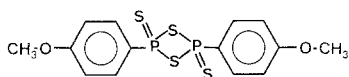
Für die Hydroxyform von **5** stehen zwei Formen zur Diskussion: Einerseits als 4-Hydroxyform **5a**, andererseits auch als 2-Hydroxy-4-thiopyranon **5c** (vgl. auch¹³). Daß der vorliegende Hydroxyform die Struktur einer 4-Hydroxyverbindung zugeordnet werden kann, geht aus der Tatsache hervor, daß im UV-Spektrum von **5a** die beiden Absorptionsmaxima (242 und 276 nm) die gleiche Lage haben, wie im denjenigen des 4-Methoxy-2*H*-thiopyran-2-ons **14a** (240 und 273 nm).

Analog der entsprechenden Thioxoverbindung **4a, b** reagiert **5a, b** mit nucleophilen Partnern im sauren Medium unter Austausch der 4-Hydroxygruppe. Mit Morpholin, Benzylamin, Anilin bzw. Phenylhydrazin setzt sich **5a, b** zu den 4-Morpholino-, 4-Benzylamino-, 4-Anilino- bzw. 4-Phenylhydrazino-2*H*-thiopyran-2-onen **10c, g, h, i** um; mit Methanol entsteht das erwartete 4-Methoxyderivat **14a**.



14a,b
wie **9a,b**

Daß die Aminolyse bzw. Alkoholyse selektiv in Kernstelle 4 von **5 a, b** erfolgt, wird durch den Befund gesichert, daß die so dargestellten 4-Aminothiopyranone **10 c, g, h** bzw. das 4-Methoxy-thiopyranon **14 a** mit 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithia-diphospheton-2,4-dithion **15**^{17,18} zu den gleichen Thioxoverbindungen **6 c, 8 b, 8 c** bzw. **9 a** reagieren, wie sie auch durch Umsetzung von **4 a, b** mit den genannten Aminen bzw. Methanol erhalten werden.



15

Experimenteller Teil

Allgemeines zur Dünnschichtchromatographie, Fließmittel, NMR- und IR-Spektren sowie Säulenchromatographie: vgl. 68. Mitt. dieser Reihe, exper. Teil¹⁹. Die UV-Spektren wurde auf einem Perkin-Elmer Gerät Modell 320 bzw. Modell 550 aufgenommen. Bei den von sämtlichen hier beschriebenen Substanzen angefertigten Analysen stimmten die berechneten mit den experimentellen Werten gut überein.

1. Hydrolyse der 4-Aminodihydrothiopyran-2-thione **6** bzw. **8**

Man suspendiert das entsprechende 4-Dialkylamino- bzw. 4-Alkylamino-thiopyranthion **6** bzw. **8** in 30 ml 2*N* NaOH und erhitzt 16 h auf dem Ölbad auf 70 °C unter Rückfluß. Nach dem Erkalten säuert man mit konz. HCl unter Eiskühlung auf *pH* 3 an und saugt das so erhaltene Gemisch von 4-Hydroxy-2*H*-thiopyran-2-thion **4 a** mit 2-Mercapto-4*H*-thiopyran-4-on **4 b** ab.

- a) 2,0 g **6 a**; Ausb.: 1,6 g **4 a, b**.
- b) 2,3 g **6 b**; Ausb.: 1,4 g **4 a, b**.
- c) 2,4 g **6 c**; Ausb.: 1,3 g **4 a, b**.
- d) 2,4 g **6 d**; Ausb.: 1,4 g **4 a, b**.
- e) 2,3 g **8 a**; Ausb.: 1,5 g **4 a, b**.
- f) 2,6 g **8 b**; Ausb.: 1,6 g **4 a, b**.

4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thion (**4 a**) bzw. 2-Mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-4-on (**4 b**)

C₇H₁₀OS₂. Gelbe Nadeln aus Benzol/Petrolether. Schmp.: 74°.

2. Aminierung des 4-Hydroxythiopyran-2-thions **4 a** bzw. des 2-Mercaptothiopyran-4-ons **4 b** und des 4-Hydroxythiopyran-2-ons **5 a** bzw. des Thiopyran-2,4-dions **5 b**

Zu einer Lösung von **4 a, b** bzw. **5 a, b** in 120 ml Benzol und 2,4 ml Eisessig werden unter Rühren 0,04 mol des angegebenen Amins — gelöst in 30 ml Benzol

— zugetropft und hierauf das Reaktionsgemisch 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen die entsprechenden 4-Aminothiopyranthione bzw. -one **6**, **8**, **10** kristallin an. Durch Eindampfen der Mutterlauge kann aus dem Filtrat noch weiteres Aminothiopyranthion gewonnen werden.

- a) 7,0 g **4 a, b**; 2,9 g Isobutylamin; Ausb. 5,4 g **8 a**.
- b) 7,0 g **4 a, b**; 4,3 g Benzylamin; Ausb.: 5,6 g **8 b**.
- c) 7,0 g **4 a, b**; 3,7 g Anilin; Ausb.: 4,2 g **8 c**.
- d) 7,0 g **4 a, b**; 4,3 g Phenylhydrazin; Ausb.: 5,7 g **8 d**.
- e) 7,0 g **4 a, b**; 2,9 g Diethylamin; Ausb.: 5,7 g **6 b**.
- f) 7,0 g **4 a, b**; 3,5 g Morpholin; Ausb.: 4,6 g **6 e**.
- g) 7,0 g **4 a, b**; 3,4 g Piperidin; Ausb.: 3,9 g **6 e**.
- h) 6,3 g **5 a, b**; 3,5 g Morpholin; Ausb.: 5,8 g **10 c**.
- i) 6,3 g **5 a, b**; 4,3 g Benzylamin; Ausb.: 6,2 g **10 g**.
- j) 6,3 g **5 a, b**; 3,7 g Anilin; Ausb.: 4,9 g **10 h**.
- k) 6,3 g **5 a, b**; 4,3 g Phenylhydrazin; Ausb.: 7,1 g **10 i**.
- l) 6,3 g **5 a, b**; 2,9 g Diethylamin; Ausb.: 5,4 g **10 b**.

4-Amino- bzw. 4-Hydrazino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2-thione bzw. -one **8**, **10**

Verb.	Umkrist. aus	Fp.	Summenformel*
8 a	<i>EtOH</i>	152°	C ₁₁ H ₁₉ NS ₂
8 b	2-Propanol	142°	C ₁₄ H ₁₇ NS ₂
8 c	<i>EtOH</i>	182°	C ₁₃ H ₁₅ NS ₂
8 d	Butanol	205°	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S ₂
10 a	H ₂ O	148°	C ₉ H ₁₅ NOS
10 b	H ₂ O	76°	C ₁₁ H ₁₉ NOS
10 c	H ₂ O	137°	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ S
10 g	<i>EtOH</i> /H ₂ O	171°	C ₁₄ H ₁₇ NOS
10 h	Benzol	192°	C ₁₃ H ₁₅ NOS
10 i	<i>EtOH</i> /H ₂ O	184°	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS

* Die für diese Summenformel berechneten Werte für C, H, N und S stimmen mit den experimentellen Daten gut überein.

3. Alkoholyse des 4-Hydroxythiopyran-2-thions **4 a** bzw. des 2-Mercaptothiopyran-4-ons **4 b** und des 4-Hydroxythiopyran-2-ons **5 a** bzw. Thiopyran-2,4-dions **5 b**

In 50 ml des betreffenden absol. Alkohols wird unter Eiskühlung während 2 min trockenes HCl-Gas eingeleitet, hierauf das Thiopyran **4 a, b** bzw. **5 a, b** beigefügt und die Lösung 3 h auf dem Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man auf 10 ml ein und fällt die Alkoxyverbindung **9** bzw. **14** durch Zugabe von Wasser aus.

- a) 1,74 g **4 a, b**; Methanol; Ausb.: 1,50 g **9 a**.
- b) 1,74 g **4 a, b**; Ethanol; Ausb.: 1,60 g **9 b**.
- c) 1,57 g **5 a, b**; Methanol; Ausb.: 1,30 g **14 a**.

4-Alkoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thione bzw. 2-one **9** bzw. **14**

Verb.	Umkrist. aus	Fp.	Summenformel
9a	<i>Me</i> OH/ H_2O	87°	$C_8H_{12}OS_2$
9b	<i>Et</i> OH/ H_2O	76°	$C_9H_{14}OS_2$
14a	<i>Me</i> OH/ H_2O	88°	$C_8H_{12}O_2S$

4. *Methylierung des 4-Hydroxythiopyranthions 4a bzw. 2-Mercaptothiopyran-4-ons 4b*

A:

Man fügt 3 g Methyljodid zu einer Lösung von 1,74 g **4a, b** in 30 ml Chloroform und beläßt 16 h bei Raumtemperatur unter Rühren. Sodann werden das Lösungsmittel und das überschüssige Methyljodid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether durchgerieben. Ausb.: 1,7 g **7**.

B:

Zu einer Lösung von 1,74 g **4a, b** in 100 ml Ether wird bei $-20^\circ C$ eine etherische Diazomethanlösung zugetropft und hierauf 6 h bei $0^\circ C$ belassen. Sodann wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und das Thiopyranon **7** mit Benzol eluiert. Ausb.: 1,2 g **7**.

C:

1,74 g **4a, b** und 1,5 g KOH werden in 100 ml Methanol gelöst, die Lösung auf $-5^\circ C$ abgekühlt und mit 1,26 g Dimethylsulfat versetzt. Man rührt noch 2 h bei Raumtemperatur, engt die Lösung zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mit Benzol. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser angerieben. Ausb.: 1,3 g **7**.

6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-4-on (**7**)

$C_8H_{12}S_2O$. Umkrist. aus Petrolether. Schmp.: 65° .

5. *Desulfurierung des 4-Hydroxy- bzw. der 4-Aminodihydrothiopyranthione 4a, b bzw. 6 und 8*

In eine Lösung von 6 g KOH in 200 ml 70%igen Ethanol wird bei der angegebenen Reaktionstemperatur das entsprechende Thiopyranthion **4a, b, 6, 8** suspendiert bzw. gelöst, während 30 min 20 ml 30%iges H_2O_2 beigelegt und 24 h unter Rühren belassen. Man engt sodann im Hochvakuum bei Raumtemperatur auf 20 ml ein und verdünnt mit 40 ml Wasser, wobei die 4-Aminothiopyranone **10** kristallin anfallen. Im Falle der 4-Hydroxyverbindung **4a, b** wird aus der eingengten Lösung bzw. aus dem Filtrat nach **10** mit konz. HCl unter Eiskühlung das Hydroxypyranon **5a, b** ausgefällt.

- 6,0 g **6a**; $0^\circ C$; Ausb.: 0,3 g **10a** + 1,7 g **5a, b**.
- 6,0 g **6a**; $25^\circ C$; Ausb.: 4,3 g **10a**.
- 4,6 g **6b**; $0^\circ C$; Ausb.: 3,9 g **10b**.
- 4,8 g **6c**; $25^\circ C$; Ausb.: 0,9 g **10c** + 2,4 g **5a, b**.
- 4,8 g **6c**; $0^\circ C$; Ausb.: 3,2 g **10c**.
- 5,2 g **8b**; $0^\circ C$; Ausb.: 3,6 g **10g**.
- 6,7 g **4a, b**; $0^\circ C$; Ausb. 3,4 g **5a, b**.

4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2-on **5 a** bzw. *6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2,4(3H)dion* **5 b**

$C_7H_{10}O_2S$. Umkrist. aus Heptan. Schmp.: 101° .

6. *Methylierung der 4-Amino-2H-thiopyran-2-thione* **6, 8**

Zu einer Lösung von 0,01 mol 4-Aminothiopyran-2-thion **6** bzw. **8** in 30 ml Chloroform werden 3 g Methyljodid beigefügt und die Lösung noch 16 h unter Rühren belassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Essigester durchgerieben, wobei die entsprechenden Thiopyranylidenammoniumjodide **11** kristallin anfallen.

- a) 2,0 g **6 a**; Ausb.: 3,2 g **11 a**.
- b) 2,3 g **6 b**; Ausb.: 3,6 g **11 b**.
- c) 2,4 g **6 c**; Ausb.: 3,7 g **11 c**.
- d) 2,4 g **6 d**; Ausb.: 3,6 g **11 d**.
- e) 2,3 g **8 a**; Ausb.: 3,5 g **11 f**.
- f) 2,6 g **8 b**; Ausb.: 4,0 g **11 g**.
- g) 2,5 g **8 c**; Ausb.: 3,3 g **11 h**.

6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4H-thiopyran-4-ylidenammonium Jodide **11**

Verb.	Fp. *	Summenformel
11 a	200°	$C_{10}H_{18}NS_2I$
11 b	126°	$C_{12}H_{22}NS_2I$
11 c	212°	$C_{12}H_{20}NOS_2I$
11 d	198°	$C_{12}H_{20}NS_2I$
11 f	154°	$C_{12}H_{22}NS_2I$
11 g	151°	$C_{15}H_{20}NS_2I$
11 h	149°	$C_{14}H_{18}NS_2I$

* Umkrist. aus Chloroform/Essigester (nur **11 b** aus Aceton/Essigester).

7. *Hydrolyse der 6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4H-thiopyran-4-ylidenammonium Jodide* **11**

A:

0,01 mol Thiopyranylidenammonium Jodid **11** wird mit 50 ml 2 N NaOH und 100 ml Ether während 60 min kräftig durchgeschüttelt. Hierauf trennt man die Etherphase ab, trocknet über Na_2SO_4 , verdampft den Ether und reibt den Rückstand mit dem angegebenen Lösungsmittel an.

In Klammer sind die durch NMR-Werte ermittelten Mol% angegeben.

- a) 3,43 g **11 a**; Petrolether; Ausb.: 1,6 g **7**.
- b) 3,69 g **11 d**; Petrolether; Ausb.: 1,5 g **7**.
- c) 3,71 g **11 f**; Petrolether; Ausb.: 2,4 g **12 a** (70%) + **13 a** (30%); das Gemisch aus **12** mit **13** konnte nicht getrennt werden.

d) 4,05 g **11 g**; Ausb.: 2,5 g **12 b** (75%) + **13 b** (25%); das Gemisch aus **12** mit **13** konnte nicht kristallin erhalten und auch nicht getrennt werden.

e) 3,91 g **11 h**; Ausb.: 1,8 g **12 c**.

N-(6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-4-yliden)anilin **12 c**

$C_{14}H_{17}NS_2$: Die Verbindung konnte nicht kristallin erhalten werden. Beim Versuch, **12 c** zu destillieren, trat Zersetzung ein. Das NMR-Spektrum spricht jedoch eindeutig für die postulierte Struktur.

B:

0,01 mol Thiopyranylidammonium Jodid **11** und 2,5 g Na-acetat werden in 80 ml 90%iger Essigsäure 24 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Benzol **7** eluiert.

a) 3,43 g **11 a**; Ausb.: 1,7 g **7**.

b) 4,05 g **11 g**; Ausb.: 1,0 g **7**.

C:

Man suspendiert das entsprechende 4-Dialkylamino-2-methylthiothiopyranylidammoniumjodid **11** in 60 ml 2*N* NaOH und erhitzt 16 h in N_2 -Atmosphäre unter Rückfluß. Nach dem Erkalten säuert man mit konz. HCl auf *pH* 3 an und saugt das 4-Hydroxythiopyranon **5 a** bzw. Thiopyrandion **5 b** ab.

a) 6,9 g **11 a**; Ausb.: 2,3 g **5 a, b**.

b) 7,4 g **11 b**; Ausb.: 1,9 g **5 a, b**.

c) 7,7 g **11 c**; Ausb.: 2,2 g **5 a, b**.

8. Sulfurierung von 4-Amino- bzw. 4-Alkoxy-thiopyran-2-onen **10** bzw. **14**

0,01 mol des entsprechenden 4-Amino- bzw. 4-Alkoxy-2*H*-thiopyran-2-ons **10** bzw. **14** werden mit 2,0 g Dithiaphosphetandithion **15** in 20 ml absol. Benzol 3 h am Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung fallen die 4-Aminothiopyran-2-thione **6, 8** kristallin an. Im Falle der Methoxyverbindung **14 a** wird nach dem Abkühlen die Reaktionslösung auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und das 4-Methoxythiopyranthion **9 a** mit Benzol eluiert.

a) 2,27 g **12 c**; Ausb.: 1,8 g **6 c**.

b) 2,47 g **12 g**; Ausb.: 1,9 g **8 b**.

c) 2,33 g **12 h**; Ausb.: 1,7 g **8 c**.

d) 1,17 g **14 a**; Ausb.: 1,1 g **9 a**.

Die von sämtlichen synthetisierten Verbindungen angefertigten IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen gut vereinbar. Hier werden nur die Daten von je einer Verbindung der verschiedenen Substanzklassen angegeben.

IR-Spektren

4 a, b 2640 (m); 2350—2600 (w); 1570 (s); 1540 (s).

5 a, b 2450—2800 (w); 1630 (w); 1600 (m); 1560 (m); 1525 (s).

7 1640 (s); 1520 (s).

- 8b** 3 180 (s); 1 600 (w); 1 590 (w); 1 560 (s); 1 525 (s); 1 500 (w).
9a 3 080 (m); 1 575 (s).
10a 1 590 (s); 1 560 (s).
11a 3 120 (w); 1 575 (s); 1 530 (m).
11h 3 120 (w); 1 610 (w); 1 600 (s); 1 560 (s); 1 500 (s).
14a 3 200 (w); 1 625 (s); 1 610 (w); 1 600 (w).

NMR-Spektren

- 4a** $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); CH_2 2,60 (s); OH 5,20 (s, b); =C—H 6,40 (s).
4b $(\text{CH}_3)_2$ 1,40 (s); CH_2 2,70 (s); =C—H 6,50 (s).
5a $(\text{CH}_3)_2$ 1,45 (s); CH_2 2,65 (s); =C—H 5,45 (s); OH 11,40 (breit).
5b $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); CH_2 2,80 (s); CH_2 3,55 (s).
7 $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); S— CH_3 2,50 (s); CH_2 2,65 (s); =C—H 6,15 (s).
8b $(\text{CH}_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 2,65 (s); N— CH_2 4,40 (d), $J = 6$ Hz; =C—H 6,40 (s); NH 7,10 (s, b); 5 *Ar* H 7,30 (s).
9a $(\text{CH}_3)_2$ 1,45 (s); CH_2 2,65 (s); O— CH_3 3,80 (s); =C—H 6,50 (s).
10a $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); CH_2 2,65 (s); N $(\text{CH}_3)_2$ 3,05 (s); =C—H 5,25 (s).
11a $(\text{CH}_3)_2$ 1,65 (s); S— CH_3 2,75 (s); CH_2 3,40 (s); $^+\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3,70 (s) und 3,80 (s); =C—H 6,65 (s).
11h $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s) und 1,65 (s); S— CH_3 2,60 (s) und 2,80 (s); CH_2 3,05 (s) und 3,75 (s); =C—H 6,60 (s) und 7,40 (s); 5 *Ar* H 7,45 (s) und 7,55 (s); NH 11,50 (breit).
12c $(\text{CH}_3)_2$ 1,30 (s) und 1,45 (s); S— CH_3 2,20 (s) und 2,45 (s); CH_2 2,50 (s) und 2,75 (s); =C—H 6,10 (s) und 6,40 (s); 5 *Ar* H 6,60—7,40 (m).
12b + **13b**: Vom Gemisch **12b** mit **13b** konnten folgende Signale **12b** und **13b** zugeordnet werden.
12b $(\text{CH}_3)_2$ 1,40 (s); S— CH_3 2,40 (s); CH_2 2,65 (s) und 2,72 (s); N— CH_2 4,60 (d), $J = 6$ Hz; =C—H 6,40 (s) und 6,55 (s); 5 *Ar* H 7,30 (m, b).
13b C— CH_3 1,75 (s); =C— CH_3 1,85 (s); S— CH_3 2,55 (s); N— CH_2 4,60 (d), $J = 6$ Hz; =C—H 5,75 (s); =C—H 6,10 (s); 5 *Ar* H 7,30 (m, b).
14a $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); CH_2 2,65 (s); O— CH_3 3,75 (s); =C—H 5,50 (s).

Literatur

- Sahle P.*, Diplomarbeit, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, 1981.
- Vorländer D.*, Z. analyt. Chem. **77**, 241 (1929).
- Vorländer D.*, Z. analyt. Chem. **77**, 245 (1929).
- Zigeuner G.*, *Schweiger K.*, Monatsh. Chem. **107**, 1361 (1976).
- Zigeuner G.*, *Schweiger K.*, *Fuchsgruber A.*, Monatsh. Chem. **112**, 187 (1981).
- Jongebreur G.*, Arch. Int. Pharm. Ther. **89**, 245 (1952).
- Boltze K. H.*, *Heidenbluth K.*, Chem. Ber. **91**, 2849 (1958).
- Bräunlich H.*, *Albrecht H.*, Acta biol. med. germ. **12**, 704 (1964).
- Schweiger K.*, Monatsh. Chem. **111**, 1175 (1980).
- Mayer R.*, *Gewald K.*, Angew. Chem. **79**, 298 (1967).
- Mayer R.*, *Laben G.*, *Wirth M.*, Liebigs Ann. Chem. **703**, 140 (1967).
- Sauve J. P.*, *Lozac'h N.*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 2016.
- Katritzky A. R.*, *Lagowski J. M.*, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. **1**, 339 (1963).

- ¹⁴ *Schweiger K., Fuchsgruber A.*, in Vorbereitung.
- ¹⁵ *Schweiger K.*, in Vorbereitung.
- ¹⁶ *Haas P.*, *J. Chem. Soc.* **89**, 187 (1906).
- ¹⁷ *Scheibye S., Pedersen B. S., Lawesson S.-O.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 229 (1978).
- ¹⁸ *Pedersen B. S., Scheibye S., Nilsson N. H., Lawesson S.-O.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 223 (1978).
- ¹⁹ *Zigeuner G., Schweiger K., Habernig D.*, *Monatsh. Chem.* **113**, 573 (1982).