

Synthese und Reaktionsverhalten von 6-*sec*-Amino-1,3-thiazin-2-thionen

Werner Schroth*, Monika Richter, Bodo Dobner, Roland Spitzner und
Sabine Freitag

Sektion Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
DDR-4050 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 16. Februar 1987. Angenommen 17. März 1987)

Synthesis and Chemical Behaviour of 6-sec-Amino-1,3-thiazine-2-thiones

The title compounds **3** have been prepared by ring transformation reactions of the isomeric 2-*sec*-amino-1,3-thiazine-6-thiones **1** via ring-opening products **2** and by special cyclocondensation reactions with thiocarboxamides **8**, and with iminium salts **10**, starting from 2,2-dichlorovinyl ketones **6** in all cases. The pathways differ specifically in scope and limitations. On the other hand the intermediates **2** react with alkylating agents to 2,6-di-*sec*-amino-1,3-thiazinium salts **4**, which are also available via alkylation of **3** to 2-methylthio-1,3-thiazinium salts **11** and aminolysis. Moreover, **11** serve as useful precursors for other 1,3-thiazine derivatives by nucleophilic methylthio displacement (examples **12**).

(*Keywords: 1,3-Thiazine-6-thiones; 1,3-Thiazine-2-thiones; 1,3-Thiazine derivatives; 1,3-Thiazinium salts; 2,2-Dichlorovinyl ketones; Ring transformation reactions*)

Einleitung

Angesichts der vielseitigen Folgechemie von 1,3-Thiazin-6-thionen [1] sollten auch die isomeren 1,3-Thiazin-2-thione synthesechemisches Interesse finden. Ein Zugang zu 4,6-Diaryl-1,3-thiazin-2-thionen aus β -Diketon-enolphosphaten und Ammonium-dithiocarbamat ist von uns schon früher mitgeteilt worden [2]. Wir berichten nunmehr über die Synthese von 2-*sec*-Amino-1,3-thiazin-2-thionen via Ringtransformation von 2-*sec*-Amino-1,3-thiazin-6-thionen sowie durch Ringschlußkondensation heterofunktioneller C₃-Komponenten.

Ergebnisse und Diskussion

2-*sec*-Amino-1,3-thiazin-6-thione **1 a—i** [1] (Schema 1) reagieren mit sekundären Aminen ($\text{HNR}_2^2 = \text{Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin}$) unter

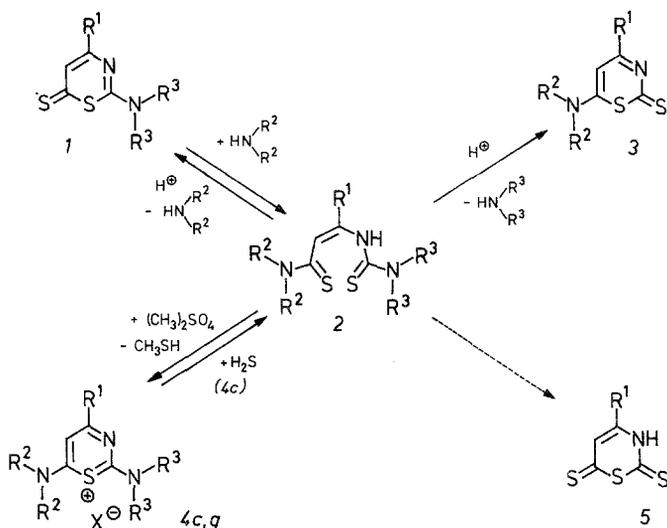
Ringöffnung an der Dithiolacton-Funktion (nucleophiler C⁶-Angriff). Die resultierenden N-(2-Thiocarbamoyl-vinyl)-thioharnstoffe **2 a—m** [3] erfahren im sauren Medium (Essigsäure, Perchlorsäure u. a.), teilweise auch unter neutralen Bedingungen (in siedendem Dimethylformamid/Wasser), leicht Cyclodesaminierung, wobei prinzipiell zwei Möglichkeiten bestehen: Der Ringschluß kann sowohl zurück zu den Edukten **1** (Abspaltung von HNR₂³) als auch zu den 6-*sec*-Amino-1,3-thiazin-2-thionen **3** (Austritt von HNR₂³) führen. Soweit von uns festgestellt, hat die Natur der eingebrachten NR₂²-Gruppe ausschlaggebende Bedeutung: Die Bildung von 2-Thionen **3** dominiert nur für NR₂² = Pyrrolidino (Beispiele: **2 a—c, h—m** → **3 a, d—g**), anderenfalls erlangt die Regenerierung der 6-Thione **1** den Vorrang (Beispiele: **2 d—g** → **1 b, c**). Danach ist der präparative Wert dieser Ringtransformation auf die Herstellung der Pyrrolidino-Vertreter von **3** beschränkt.

Der Substituenteneinfluß offenbart sich besonders augenfällig im gegensätzlichen Reaktionsverhalten von **2 c** → **3 a** und **2 f** → **1 b**. Die Reaktion **2 b** → **3 a** demonstriert auch die Bedeutung der Pyrrolidinogruppe in 6-Positionen; selbst geringste Anteile an isomerem **1 b** sind dünnschichtchromatographisch im Vergleich mit authentischem Material auszuschließen. Daß dennoch komplexere Reaktionsabläufe beteiligt sind, zeigt die in verschiedenen Fällen (z. B. **2 e, g**) beobachtete Mitbildung von 4-Aryl-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dithion **5** [1 f] und in geringerer Menge eines ölig-tieffarbigem, leicht zersetzlichen Produktes noch unbekannter Konstitution (DC-Nachweis sowie säulenchromatographische Abtrennung).

Eine spekulationsfreie Begründung der wahlweisen Cyclodesaminierung von **2** (zu **1** oder **3**) bereitet vorerst Schwierigkeiten, zumal sich mechanistische Alternativen bieten (Ringschluß durch intramolekulare S_N-Reaktion, durch Elektrocyclisierung der konjugierten Säure [S-Protonaddukt], durch Elektrocyclisierung eines 2-Thiocarbamoyl-vinylisothiocyanats [3' im letzten Formelschema] nach vorangegangener Aminentbindung). Im Massenspektrum (70 eV) beobachtet man drei Folgeprozesse, die beiden Desaminierungen zu **1** und **3** sowie SH-Abspaltung zum Thiaziniumkation **4** (Beispiel: **2 c**, *m/z* = [*M*-Pyrrolidin], [*M*-Morpholin], [*M*-SH]).

Weiterhin ist es möglich, die Verbindungen **2** durch Umsetzung mit Dimethylsulfat in 2,6-Di-*sec*-amino-1,3-thiaziniumsalze **4** überzuführen. Nach S-Methylierung im Primärschritt wird zwangsläufig Methylmercaptan freigesetzt. Verbindungen **4** reagieren mit H₂S zurück zu den ringoffenen Verbindungen **2** (Beispiel: **4 c** → **2 c**). Zusammen mit der Cyclodesaminierung von **2** zu **1** bzw. **3** stellt sich letztlich ein nucleophiler Aminogruppen-Austausch an **4** zu **1** bzw. **3** im Zuge einer Ringtransformation dar [S_N(ANRORC)] [4]. Da ferner **4** auch auf unabhängigem

Schema 1



1	2	3	4	R^1	$\begin{matrix} R^2 & & R^3 \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & / & \diagdown \\ R^2 & & R^3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} & & R^3 \\ & & / \\ & N & \\ & / & \diagdown \\ & & R^3 \end{matrix}$
a	a	a	a	C_6H_5	Pyrrolidino	$N(CH_3)_2$
b	b		b	C_6H_5	Pyrrolidino	Pyrrolidino
c	c		c	C_6H_5	Pyrrolidino	Morpholino
	d	b	d	C_6H_5	Piperidino	Pyrrolidino
	e		e	C_6H_5	Piperidino	Morpholino
	f	c	f	C_6H_5	Morpholino	Pyrrolidino
	g		g	C_6H_5	Morpholino	Morpholino
d	h	d	h	$p-CH_3-C_6H_4$	Pyrrolidino	Pyrrolidino
e	i		i	$p-CH_3-C_6H_4$	Pyrrolidino	Morpholino
f	j	e	j	$p-CH_3O-C_6H_4$	Pyrrolidino	Pyrrolidino
g	k	f	k	$p-Cl-C_6H_4$	Pyrrolidino	Morpholino
h	l	g	l	$p-Br-C_6H_4$	Pyrrolidino	Pyrrolidino
i	m		m	$p-Br-C_6H_4$	Pyrrolidino	Morpholino

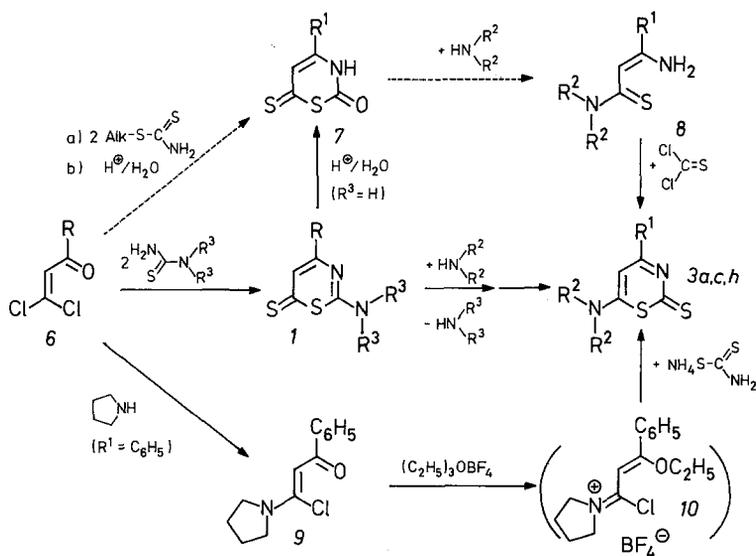
Wege (aus 2-sec-Amino-6-organylthio-1,3-thiazinumsalzen und sekundären Aminen) erhältlich sind [5], ist ein weiterer Zugang zu 3 gewiesen.

In allen Fällen geht das C_3 -Ringsegment aus Acylketendichloriden 6 hervor (Schema 2); deren Umsetzung mit N,N-disubstituierten Thioharnstoffen liefert die 2-sec-Amino-1,3-thiazin-6-thione 1, indem ein Molekül Thioharnstoff als Ringschlußkomponente, ein zweites als Thio-

lyse-Agens fungiert („Ringschluß-Thiolyse-Kopplung“) [1 a, e, f]. Auf gleicher Grundlage sind aus **6** via 1,3-Thiazin-2(3*H*)-on-6-thione **7** die 2-Amino-ethen-thiocarboxamide **8 a—c** zu gewinnen [1 f]; deren Reaktion mit Thiophosgen eröffnet nunmehr einen alternativen Zugang zu **3**.

Bemerkenswert ist, daß sich auf diese Weise auch die Synthese der in der Ringtransformation von **1** „verhinderten“ Vertreter (z. B. **3 e**) ermöglicht. Ein anderer Syntheseweg zu **3** (Beispiel **3 a**) führt über die Aminolyse von **6**, $R^1 = C_6H_5$, zu 2-Acyl-1-chlorenamin **9** [6], Ethylierung mit Triethylxonium-tetrafluorborat zum (nicht isolierten) Iminiumsalz **10** und dessen Umsetzung mit Ammonium-dithiocarbamat. Die Alkylierung zu **10** ist notwendig, da **9** mit Dithiocarbamat nicht im gewünschten Sinne reagiert (statt dessen über intramolekulare S → O-Thiocarbamoylwanderung in der Primärstufe und nachfolgende Ringschlußkondensation zu 6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-thion) [7].

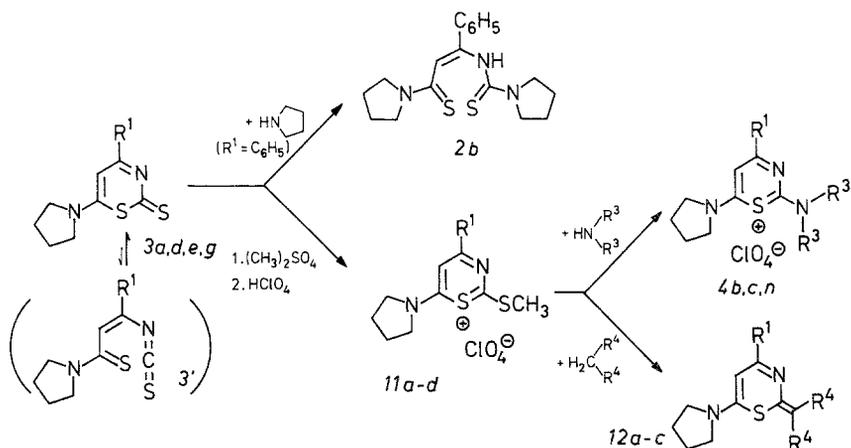
Schema 2



3	8	R ¹	R ² N R ²
a	a	C ₆ H ₅	Pyrrolidino
c	b	C ₆ H ₅	Morpholino
h	c	(CH ₃) ₂ CH	Pyrrolidino

In ihrer UV/VIS-Absorption unterscheiden sich die Verbindungen **3** nicht wesentlich von den isomeren **1**, beide zeigen die langwelligste Bande um 450—480 nm ($n \rightarrow \pi^*$ -Übergang). Soweit die niedrigeren R_f -Werte bei der chromatographischen Trennung, die durchweg signifikant höheren Schmelzpunkte und die geringere Löslichkeit zu einer Aussage berechtigen, sind **3** offenkundig stärker polarisiert als ihre **1**-Isomeren [8].

Schema 3



3	4	11	12	R^1	$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ -N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ =C \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^4 \end{array}$
a	b	a	a	C_6H_5	Pyrrolidino	$\begin{array}{c} CN \\ \diagdown \quad \diagup \\ =C \\ \diagup \quad \diagdown \\ CN \end{array}$
	c		b	C_6H_5	Morpholino	$\begin{array}{c} CN \\ \diagdown \quad \diagup \\ =C \\ \diagup \quad \diagdown \\ COOC_2H_5 \end{array}$
	n			C_6H_5	Piperidino	
d		b		$p-CH_3-C_6H_4$		
e		c		$p-CH_3O-C_6H_4$		
g		d	c	$p-Br-C_6H_4$		$\begin{array}{c} CN \\ \diagdown \quad \diagup \\ =C \\ \diagup \quad \diagdown \\ COOC_2H_5 \end{array}$

Charakteristisch für **3** ist die massenspektrometrische NCS-Abspaltung, was auf die prinzipielle Möglichkeit einer electrocyclischen Isomeriebeziehung mit 2-Thiocarbamoyl-vinylisothiocyanaten **3'** weist (Schema 3). Bei Reaktion mit Aminen wird der Ring an der 1,2-Bindung geöffnet, exemplarisch belegt durch die Umsetzung mit Pyrrolidin zu **2b**. Die Verbindungen **3** lassen sich wie die 6-Thione **1** [1 a, f] glatt alkylieren; die entstehenden 1,3-Thiaziniumsalze **11** gestatten einen nucleophilen Alkylthio-Austausch. So reagieren diese mit methylenaktiven Verbindungen leicht zu den 2-Methylen-2*H*-1,3-thiazinen **12** [9], mit sekundären Aminen zu den auch aus **2** gewonnenen 2,6-Di-*sec*-amino-1,3-thiaziniumsalzen **4**. Dagegen scheiterten vorerst Versuche, aus **11 a** nach dem Vorbild in der 6-Thion-Reihe [1 g] via Mercaptid-Addition oder elektrochemisch ein entsprechendes 2,2'-Bi-1,3-thiazinylyden zu bekommen. Über Ringtransformationen von **3** und **11** mit primären Aminen bzw. Diaminen wird gesondert berichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch „Boetius M“ bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Spektrenaufnahme dienten folgende Geräte: für IR-Spektren Zeiss-Spektrometer UR 20 bzw. Spektrometer Typ Specord; für UV-Spektren Beckman-DK-2A-Spektrophotometer; für ¹H-NMR-Spektren bei 100 MHz Varian HA-100 mit *HMDs* als Standard; für Massenspektren Varian CH-6 oder MAT-40-Spektrometer. Die C-, H- und N-Werte der Elementaranalysen wurden im automatischen Mikroverfahren bestimmt.

2-sec-Amino-1,3-thiazin-6-thione (1) aus Acylketendichloriden (6)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Mischung von **6** (10 mmol) und N,N-disubstituiertem Thioharnstoff (20 mmol) in Methanol (50 ml)/Eisessig (10 ml) wird 1—2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Man saugt den gebildeten Feststoff nach Abkühlen ab und kristallisiert um. Nach Einengen der Mutterlauge kann mit wenig Benzol noch ein kleiner Teil des Produktes gefällt werden (im Filtrat läßt sich N,N-disubstituierter Harnstoff nachweisen und isolieren). Angaben in Tabelle 1.

N-[1-Aryl-2(dialkylthiocarbamoyl)vinyl]-N',N'-dialkylthioharnstoffe (2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Man hält die Lösung von 1,3-Thiazin-6-thionen **1** (5 mmol) und sekundärem Amin (ca. 10molarer Überschuß) in Methanol (25 ml) am Rückfluß, bis laut DC kein **1** mehr nachweisbar ist (ca. 10—30 min). Das ausgefallene Produkt wird bei Raumtemperatur abgesaugt und umkristallisiert. Angaben in Tabelle 1.

Überführung von 2 in 2-(sec-Amino)-1,3-thiazin-6-thione (1b, c) und 6-(sec-Amino)-1,3-thiazin-2-thione (3a, d—g)

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Methode A:

Man erhitzt **2** (5 mmol) in Eisessig (50 ml) ca. 15 min zum Sieden, wobei zunächst vollständige Lösung eintritt, und saugt das nach Erkalten ausgeschiede-

Tabelle 1. 2-sec-Amino-1,3-thiazin-6-thione (**1**; aus **6** sowie aus **2**),
6-sec-Amino-1,3-thiazin-2-thione (**3**; aus **2**) und N-(2-Thiocarbamoyl-*vinyl*)-thioharnstoffe **2** (aus **1**)^a

Produkt	Herge- stellt aus	Ausbeute [%]/Me- thode	Aussehen	Fp. [°C]	Summenformel ^b	UV ^c λ_{\max} [nm] (log ϵ)
1a	6	81	hellrote Stäbchen	138 (MeOH)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ S ₂ (248.4)	(MeOH) 253 (4.36), 323 (4.15), 448 (3.05)
1b	6	82	ziegelrote Nadeln	224 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ S ₂ (274.4)	(MeOH) 245 (4.43), 298 (4.50), 451 (4.33)
1c	6	75	rote Nadeln	217 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (290.4)	(MeOH) 248 (4.29), 299 (4.39), 453 (4.21)
1d	6	86	ziegelrote Stäbchen	210 (MeOH)	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ S ₂ (288.4)	(MeOH) 322 (4.12), 456 (4.46) (MeCN) 245 (4.20), 307 (4.30), 453 (4.07)
1e	6	82	karmirrote Stäbchen	261 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ OS ₂ (304.4)	(MeOH) 314 (4.06), 458 (3.97) (MeCN) 282 (4.31), 451 (4.05)
1f	6	74	orange Nadeln	226 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ OS ₂ (304.4)	(MeCN) 243 (3.91), 329 (3.96), 454 (3.90)
1g	6	56	hellrote Nadeln	280 (EtOH)	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ OS ₂ (324.9)	(MeCN) 250 (4.25), 302 (4.36), 453 (3.94)
1h	6	77	orange Nadeln	239 (Benzol)	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ S ₂ (353.3)	(MeCN) 246 (4.23), 302 (4.39), 456 (4.02)
1i	6	73	ziegelrote Stäbchen	286 (EtOH)	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ OS ₂ (369.3)	(MeOH) 314 (4.09), 457 (4.01) (MeCN) 249 (4.18), 305 (4.36), 456 (4.00)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Produkt	Herge- stellt aus	Ausbeute [%]/Me- thode	Aussehen	Fp. [°C]	Summenformel ^b	UV ^c λ_{\max} [nm] (log ϵ)
2a	1a	85	gelbe Kristalle	174 (<i>EtOH</i>)	$C_{16}H_{21}N_3S_2$ (319.5)	(<i>EtOH</i>) 247 (4.25), 309 (4.22), 360 (Schulter, 3.85)
2b	1b	87	gelbe Blättchen	202 (Z.) (Benzol)	$C_{18}H_{23}N_3S_2$ (345.5)	($CHCl_3$) 240 (4.48), 314 (4.39), 370 (Schulter, 4.04)
2c	1c	162	gelbe Kristalle	203 (Z.) (<i>EtOH</i>)	$C_{18}H_{23}N_3OS_2^f$ (361.5)	(<i>EtOH</i>) 256 (4.12), 311 (4.00), 370 (Schulter, 3.65)
2d	1b	65	zitronengelbe Nadeln	191 (<i>EtOH</i>)	$C_{19}H_{25}N_3S_2$ (359.6)	(<i>EtOH</i>) 243 (4.36), 297 (4.21), 370 (Schulter, 3.76)
2e	1c	71	gelbe Stäbchen	167 (Z.) (Benzol)	$C_{19}H_{25}N_3OS_2$ (375.6)	($CHCl_3$) 256 (4.29), 310 (4.12)
2f	1b	70	zitronengelbe Nadeln	208 (Z.) (<i>EtOH</i>)	$C_{18}H_{23}N_3OS_2$ (361.5)	(<i>EtOH</i>) 245 (4.25), 306 (4.05), 378 (Schulter, 3.90)
2g	1c	63	gelbe Stäbchen	177 (Z.) (Benzol)	$C_{18}H_{23}N_3O_2S_2$ (377.5)	($CHCl_3$) 256 (4.40), 317 (4.27), 376 (Schulter, 3.88)
2h	1d	83	gelbe Nadeln	192 (Z.) (Benzol)	$C_{19}H_{25}N_3S_2$ (359.6)	($CHCl_3$) 253 (Schulter, 4.48), 314 (4.42), 370 (Schulter, 4.17)
2i	1e	91	gelbe Stäbchen	180 (Z.) (Benzol)	$C_{19}H_{25}N_3OS_2$ (375.6)	($CHCl_3$) 258 (4.44), 316 (4.38), 376 (Schulter, 4.06)
2j	1f	62	hellgelbe Prismen	181 (Z.) (Benzol)	$C_{19}H_{25}N_3OS_2$ (375.6)	($CHCl_3$) 250 (Schulter, 4.41), 316 (4.38), 374 (Schulter, 4.11)

2k	1g	59	gelbe Kristalle	182 (Z.) (Benzol)	$C_{18}H_{22}ClN_3OS_2$ (396.0)	(CHCl ₃) 258 (4.54), 316 (4.47), 370 (Schulter, 4.08)
2l	1h	87	gelbe Stäbchen	195 (Z.) (Benzol)	$C_{18}H_{22}BrN_3S_2$ (424.4)	(CHCl ₃) 250 (4.52), 314 (4.46), 370 (Schulter, 4.07)
2m	1i	92	hellgelbe Kristalle	198 (Z.) (Benzol)	$C_{18}H_{20}BrN_3OS_2$ (440.4)	(CHCl ₃) 258 (4.53), 316 (4.45), 378 (Schulter, 4.10)
3a	2a	78/A	orangegelbe	276 (Z.)	$C_{14}H_{14}N_2S_2^a$ (274.4)	(EtOH) 247 (3.41), 295 (3.69), 440 (3.46) (CHCl ₃) 249 (4.10), 259 (Schulter, 4.00), 304 (4.46), 337 (Schulter, 4.00), 456 (4.06)
	2b	68/A	Stäbchen	(MeCN)		
	2c	49/A				
	2c	78/B ^c				
	2c	48/C				
3d	2h	75/A	orange	259 (Z.)	$C_{15}H_{16}N_2S_2$ (288.4)	(CHCl ₃) 306 (4.51), 332 (Schulter, 4.33), 450 (4.08)
	2i	80/A	Stäbchen	(MeCN)		
3e	2j	73/A	gelbe Nadeln	225 (MeCN)	$C_{15}H_{16}N_2OS_2$ (304.4)	(CHCl ₃) 311 (4.35), 354 (4.46), 450 (4.12)
3f	2k	64/A	orange Stäbchen	250 (Z.) (MeCN)	$C_{14}H_{13}ClN_2S_2$ (308.9)	(CHCl ₃) 306 (4.59), 334 (Schulter, 4.25), 457 (4.13)
3g	2l/2A	66/A	ockergelbe Stäbchen	262 (Z.) (MeCN)	$C_{14}H_{13}BrN_2S_2$ (353.3)	(CHCl ₃) 306 (4.36), 453 (3.86)

^a Zur Synthese der Verbindungen **2b** aus **3a**; **2c** aus **4c**; **3a**, **c**, **h** aus **8a**—**c** und **3a** aus **9**, **11a** siehe Angaben in Arbeitsvorschriften

^b Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen: C ± 0.30, H ± 0.20, N ± 0.20

^c **2a**—**2m**: IR (KBr): $\nu = 2700$ — 3000 cm^{-1} (breit; NH)

^d Zur Isolierung von **5**, $R^1 = C_6H_5$, siehe allgemeine Arbeitsvorschrift

^e 90% bezogen auf isoliertes Perchlorat (siehe Arbeitsvorschrift)

^f MS (70 eV): $m/z = 361$ (M^+ , 32%), 360 (M^+H , 45%), 328 (M^+SH , 65%), 290 ($M^+C_4H_8NH$, 45%), 274 ($M^+C_4H_8ONH$, 40%), 247 ($M^+C_4H_8NCS$, 100%), 216 ($M^+NCS-C_4H_8ONH$, 98%), 183 ($M^+SH-NCS-C_4H_8ONH$, 98%)

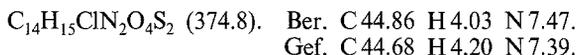
^g MS (70 eV): $m/z = 274$ (M^+ , 70%), 241 (M^+SH , 15%), 216 (M^+NCS , 100%), 204 ($M^+C_4H_8N$, 32%), 183 ($M^+SH-NCS$, 99%)

ne Produkt ab. Dieses wird gemeinsam mit dem nach Einengen des Filtrates auf etwa ein Fünftel seines Volumens ausgefallenen Feststoff umkristallisiert.

Aus der Mutterlauge (positiver H_2S -Nachweis) läßt sich nach Eindampfen im Vakuum säulenchromatographisch an Kieselgel 60 bei kontinuierlich gesteigerter Lösungsmittelpolarität (Benzen/Aceton 9:1 bis 3:1) **5**, $R^1 = C_6H_5$, isolieren; Ausbeute 30% aus **2e**, 5% aus **2g**, orangefarbene Nadeln, Fp. 182 °C; identisch mit authentischer Probe [1 f].

Methode B (zur Synthese von 3a):

Die Lösung von **2c** in Dichlormethan wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 70%iger Perchlorsäure versetzt. Das abgeschiedene Salz wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert: 4-Phenyl-6-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion-hydroperchlorat, Ausbeute 87%; gelbe Kristalle, Fp. 228–230 °C (Z.).



UV/VIS (EtOH): $\lambda_{\max} = 244$ (4.11), 295 (4.73), 440 nm ($\log \epsilon = 3.78$).

Man zerlegt das Hydroperchlorat (1.9 g) in Dichlormethan (25 ml) tropfenweise mit Triethylamin, wobei eine Lösung entsteht, aus der sich alsbald **3a** kristallin abscheidet.

Methode C (zur Synthese von 3a):

Man hält **2c** (1.08 g) in Dimethylformamid (100 ml)/Wasser (40 ml) 2 h unter Rückfluß. Bei Abkühlen fällt **3a** analysenrein aus.

6-(sec-Amino)-1,3-thiazin-2-thione (3a, c, h) aus 8 und 9

Allgemeine und spezielle Arbeitsvorschriften

Aus **8**: Zu der auf 0 °C gekühlten Lösung von **8a–c** (2 mmol) [1 f] und der äquimolaren Menge Triethylamin in Benzol (10 ml) wird Thiophosgen (2 mmol) in Benzol (10 ml) langsam zutropft, worauf sich unter sofortiger Verfärbung ein orange- bis rotfarbener Feststoff abscheidet. Das nach 30 min bei Raumtemperatur isolierte Produkt (**3a, c, h**) wird mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert.

4-Phenyl-6-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion (3a): Ausbeute 63%.

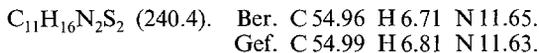
6-Morpholino-4-phenyl-1,3-thiazin-2-thion (3c): Ausbeute 67%; orangegelbe Stäbchen, Fp. 232 °C (Z.) (Acetonitril).



MS (70 eV): $m/z = 290$ (M^+ , 63%), 257 (M^+ -SH, 14%), 232 (M^+ -NCS, 100%), 86 (C_4H_8NO , 28%).

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{\max} = 305$ (4.59), 340 (Schulter, 4.12), 460 nm ($\log \epsilon = 4.12$).

4-Isopropyl-6-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion (3h): Ausbeute 25%; gelbe Stäbchen, Fp. 208 °C (Z.) (Acetonitril).



MS (70 eV): $m/z = 240$ (M^+ , 51%), 207 (M^+ -SH, 11%), 182 (M^+ -NCS, 89%), 70 (C_4H_8N , 100%).

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 300 (4.18), 4.28 nm (log ϵ = 4.22).

Aus **9**: Zu der aus **9** (4 mmol) [6] mit Triethyloxoniumtetrafluorborat (4 mmol) in Dichlormethan (15 ml) bei Raumtemperatur bereiteten Lösung des Alkylierungsproduktes **10** wird Ammoniumdithiocarbamat (4 mmol) bei 0 °C gegeben. Nach 24 h Rühren saugt man vom Feststoff ab und engt das orangefarbene Filtrat ein. Das Produkt (**3a**) wird mit Ethanol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 27%.

Überführung von 4-Phenyl-6-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion (3a) in 2b

Man erhitzt **3a** (0.55 g) in Pyrrolidin (5 ml; 60molarer Überschuß) 10 min zum Sieden. Bei Raumtemperatur wird mit Methanol (10 ml) versetzt. Das abgeschiedene Produkt wird abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 76%.

2,6-Di(sec-amino)-4-phenyl-1,3-thiazinium-perchlorate (4b, c, g, n)

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Aus **2**: N-(2-Dialkylthiocarbamoyl)vinyl-N',N'-dialkylthioharnstoff (**2c, g**; 2 mmol) wird in Dimethylsulfat (0.38 g; 3 mmol)/Benzol (30 ml) 30 min unter Rückfluß erhitzt (intensiver Geruch nach Methylmercaptan). Man engt dann die Lösung unter vermindertem Druck ein, nimmt den Rückstand in Eisessig (10 ml) auf, gibt die äquimolare Menge 70%iger Perchlorsäure hinzu, versetzt mit Ether bis zur beginnenden Trübung und saugt das auskristallisierte Produkt ab und kristallisiert aus Eisessig um.

1,3-Thiazinium-perchlorat 4c: Ausbeute 83%; zitronengelbe Stäbchen, Fp. 262 °C (Z.).

$C_{18}H_{22}ClN_3O_5S$ (427.9). Ber. C 50.52 H 5.18 N 9.82.
Gef. C 50.74 H 5.46 N 9.71.

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 231 (4.48), 285 (4.35), 310 (4.29; Schulter), 405 nm (log ϵ = 4.34).

Analog gelingt die Darstellung von **4c** aus **2c** durch Einwirkung von Triethyloxonium-tetrafluorborat (äquimolare Mengen) bei Raumtemperatur (5h) und nach Behandlung mit 70%iger HClO₄; Ausbeute 75%.

1,3-Thiazinium-perchlorat 4g: Ausbeute 80%; gelbe Stäbchen, Fp. 280 °C (Z.).

$C_{18}H_{22}ClN_3O_6S$ (443.9). Ber. C 48.70 H 5.00 N 9.47.
Gef. C 48.84 H 5.17 N 9.39.

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 306 (4.34), 412 nm (log ϵ = 4.33).

Aus **11a**: Die Lösung von 2-Methylthio-4-phenyl-6-pyrrolidino-1,3-thiazinium-perchlorat (**11a**; 0.78 g, 2 mmol) und sekundärem Amin (5 mmol) in Acetonitril (25 ml) wird nach 2 Tagen bei Raumtemperatur auf ein Drittel des Volumens eingengt und dann mit wenig Ether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das sich ausscheidende Produkt wird aus Eisessig umkristallisiert.

1,3-Thiazinium-perchlorat 4b: Ausbeute 91%; zitronengelbe Stäbchen, Fp. 233 °C (Z.).

$C_{18}H_{22}ClN_3O_4S$ (411.9). Ber. C 52.49 H 5.38 N 10.20.
Gef. C 53.37 H 5.51 N 10.26.

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 310 (4.48), 402 nm (log ϵ = 4.08).

1,3-Thiazinium-perchlorat 4c: Ausbeute 71%.

1,3-Thiazinium-perchlorat 4n: Ausbeute 64%; gelbe Stäbchen, Fp. 225—227 °C (Z.).

$C_{19}H_{24}ClN_3O_4S$ (429.9). Ber. C 53.58 H 5.68 N 9.87.
Gef. C 53.77 H 5.72 N 9.96.

UV (CH₃CN): λ_{max} = 279 (4.54), 306 (4.47; Schulter), 405 nm (log ϵ = 4.35).

Überführung von **4c** in **2c**

Man leitet durch eine Lösung von 2-Morpholino-6-pyrrolidino-1,3-thiazinium-perchlorat (**4c**, X = ClO₄; 1 g) in Acetonitril (50 ml)/Triethylamin (1.5 ml) während 30 min bei Raumtemperatur Schwefelwasserstoff, erhitzt noch 20 min und saugt nach weiteren 12 h ausgeschiedenes Produkt ab; nach Einengen der Reaktionslösung wird ein kleinerer Teil des Produktes gewonnen. Umkristallisation aus *i*-Propanol.

4-Aryl-2-methylthio-6-pyrrolidino-1,3-thiazinium-perchlorate (**11a—d**)

Man erhitzt die Suspension von 4-Aryl-6-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion (**3a, d, e, g**; 5 mmol) in Benzol (50 ml) und Dimethylsulfat (25 mmol) 15 min zum Sieden und entfernt dann das Solvens unter reduziertem Druck. Das *p*-Bromphenyl-Produkt kann hierbei als Methylsulfat kristallin erhalten werden (Fp. 164 °C [Z.]), die anderen Produkte fallen als gelbe Öle an. Man nimmt den Verdampfungsrückstand in Eisessig (15 ml) auf und tropft die äquimolare Menge 70%ige Perchlorsäure hinzu. Das nach kurzer Zeit auskristallisierende Perchlorat wird abgesaugt, aus dem Filtrat wird nach Zugabe von wenig Ether (bis zur beginnenden Trübung) eine weitere Fraktion gewonnen. Umkristallisation aus Eisessig oder Acetonitril.

4-Phenyl-1,3-thiaziniumsalz 11a: Ausbeute 71%; hellgelbe Stäbchen, Fp. 215 °C (Z.).

$C_{15}H_{17}ClN_2O_4S_2$ (388.9). Ber. C 46.37 H 4.41 N 7.20.
Gef. C 46.47 H 4.47 N 7.24.

UV (CHCl₃): λ_{max} = 295 (4.31), 390 nm (log ϵ = 4.21).

4-p-Tolyl-1,3-thiaziniumsalz 11b: Ausbeute 78%; gelbe Kristalle, Fp. 251—252 °C.

$C_{16}H_{19}ClN_2O_4S_2$ (402.9). Ber. C 47.69 H 4.75 N 6.95.
Gef. C 47.85 H 4.82 N 6.70.

UV (CHCl₃): λ_{max} = 240 (4.30), 320 (4.33), 394 nm (log ϵ = 4.24).

4-(p-Methoxyphenyl)-1,3-thiaziniumsalz 11c: Ausbeute 82%; gelbe Prismen, Fp. 229—230 °C.

$C_{16}H_{19}ClN_2O_5S_2$ (418.9). Ber. C 45.87 H 4.57 N 6.69.
Gef. C 46.12 H 4.75 N 6.71.

UV (CHCl₃): λ_{max} = 293 (3.96), 355 (4.36), 405 nm (log ϵ = 4.38).

4-(p-Bromphenyl)-1,3-thiaziniumsalz 11d: Ausbeute 86%; gelbe Nadeln, Fp. 245 °C (Z.).

$C_{15}H_{16}BrClN_2O_4S_2$ (467.8). Ber. C 38.51 H 3.45 N 5.99.
Gef. C 38.94 H 3.60 N 5.98.

UV (CHCl₃): λ_{max} = 355 (4.36), 395 nm (log ϵ = 4.20).

Sulphydrolyse von 11 a zu 3 a

Man leitet in eine Mischung von **11 a** (0.39 g, 1 mmol), Acetonitril (25 ml) und Triethylamin (0.1 g, 1 mmol) trockenen Schwefelwasserstoff unter Temperaturerhöhung auf 45–50 °C ein, wobei das Salz vollständig in Lösung geht (15 min). Nach 24 h bei 4 °C saugt man das ausgeschiedene Produkt ab und kristallisiert es aus Acetonitril um. Ausbeute: 91%; orangegelbe Nadeln, Fp. 276 °C (identisch mit authentischem **3 a**).

4-Aryl-2-methyliden-6-pyrrolidino-2H-1,3-thiazine (12 a–c)

Man hält die Mischung aus 1,3-Thiazinium-perchlorat **11 a, d** (1 mmol), methylenaktiver Verbindung (3 mmol), Eisessig (10 ml), Acetanhydrid (10 ml) und Triethylamin (0.1 g) 4 h unter Rückfluß. Im Falle von **12 a** wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand angerieben, von **12 b** wird das nach Erkalten ausgeschiedene Material abgesaugt, von **12 c** wird das teilweise auskristallisierte Produkt isoliert und aus der Mutterlauge nach Einengen auf die Hälfte mit wenig 50%igem Methanol weiteres Produkt ausgefällt. Man kristallisiert aus Acetonitril um.

2-Dicyanomethyliden-4-phenyl-6-pyrrolidino-2H-1,3-thiazin (12 a): Ausbeute 96%; rote Prismen, Fp. 288 °C.

$C_{17}H_{14}N_4S$ (306.4). Ber. C 66.64 H 4.61 N 18.29.

Gef. C 67.01 H 4.55 N 18.07.

MS (70 eV): $m/z = 306$ (M^+ , 100%); 280 ($M-CN$, 21%); 236 ($M-C_4H_8N$, 44%).

IR (KBr): $\nu = 2205\text{ cm}^{-1}$ (CN).

UV/VIS ($CHCl_3$): $\lambda_{\text{max}} = 250$ (4.28; Schulter), 314 (4.54), 472 nm ($\log \epsilon = 4.23$).

2-(Cyano-ethoxycarbonyl-methyliden)-4-phenyl-6-pyrrolidino-2H-1,3-thiazin (12 b): Ausbeute 87%; orangefarbene Nadeln, Fp. 270 °C.

$C_{19}H_{19}N_3O_2S$ (353.5). Ber. C 64.57 H 5.42 N 11.89.

Gef. C 64.97 H 5.56 N 11.72.

MS (70 eV): $m/z = 353$ (M^+ , 100%); 70 (C_4H_8N , 82%).

IR (KBr): $\nu = 2205$ (CN); 1680 cm^{-1} (CO).

UV/VIS ($CHCl_3$): $\lambda_{\text{max}} = 250$ (4.08), 312 (4.35), 462 nm ($\log \epsilon = 4.04$).

4-(p-Bromphenyl)-2-(cyano-ethoxycarbonyl-methyliden)-6-pyrrolidino-2H-1,3-thiazin (12 c): Ausbeute 63%; orangefarbene Stäbchen, Fp. 262–264 °C.

$C_{19}H_{18}BrN_3O_2S$ (432.4). Ber. C 52.78 H 4.20 N 9.72.

Gef. C 52.46 H 4.38 N 10.11.

MS (70 eV): $m/z = 432$ (M^+ , 16%); 359 ($M-CO_2C_2H_5$, 17%); 70 (C_4H_8N , 58%).

IR (KBr): $\nu = 2205$ (CN); 1685 cm^{-1} (CO).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 1.14$ (t, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 4.16 (q, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 8.05 (d, 2 H).

Literatur

- [1] Vgl. Angaben bei: a) *Schroth W, Dill G, Dung D, Khoi M, Binh P, Waskiewicz HJ, Hildebrandt A* (1974) *Z Chem* 14: 52; b) *Mirskova AN, Levkovskaja GG, Atavin AS* (1976) *Zh Org Khim* 12: 904; c) *Spitzner R, Mielke D, Scholz D, Schroth W, Preiß A* (1982) *Tetrahedron* 38: 927; d) *Schroth W, Spitzner R, Koch B, Freitag S, Mielke D* (1982) *Tetrahedron* 38: 937; e) *Schroth W, Burkhardt U, Thieß P, Spitzner R* (1984) *Z Chem* 24: 435; f) *Schroth W, Hildebrandt A, Becker U, Freitag S, Akram M, Spitzner R* (1985) *Z Chem* 25: 21; g) *Schroth W, Spitzner R, Freitag S, Richter M, Dobner B* (1986) *Synthesis*: 916
- [2] *Schroth W, Spitzner R, Freitag J* (1983) *Synthesis*: 827
- [3] In der Formulierung für **2** bleibt die Möglichkeit einer intramolekularen [N,S]-H-Brückenbindung unberücksichtigt (vgl. IR-Absorption bei 2700—3000 cm⁻¹)
- [4] *Van der Plas HC* (1978) *Acc Chem Res* 11: 462
- [5] *Schroth W, Freitag S, Richter M*, Publikation in Vorbereitung; vgl. auch l. c. [1 d]
- [6] *Schroth W, Spitzner R, Hugo S* (1982) *Synthesis*: 199
- [7] *Schroth W, Spitzner R* (1987) *Monatsh Chem* 118: 1263
- [8] Detaillierte Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen werden später mitgeteilt
- [9] Umfangreiche analoge Reaktionen wurden auch mit 6-Organylthio-1,3-thiaziniumsalsen durchgeführt: *Schroth W, Richter M, Freitag S, Spitzner R* (1987) Publikation in Vorbereitung