

NEUE DARSTELLUNGSMETHODE FÜR 3,5-DISUBSTITUIERTE
2-THION-TETRAHYDRO-1,3,5-THIADIAZINEN

P.Kristián und J.Bernát

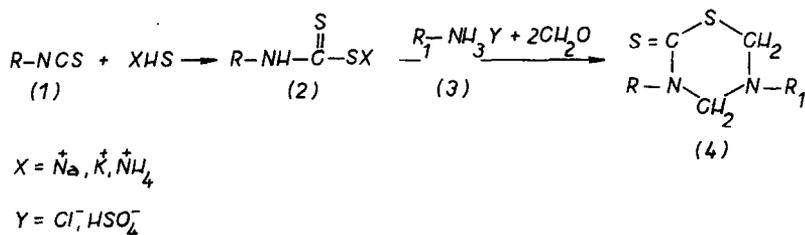
Lehrstuhl für Organische Chemie der P.J.Šafarik Universität Košice, ČSSR

(Received in Germany 3 October 1967)

In den letzten Jahren erschienen mehrere Arbeiten ¹⁻⁴, die auf eine deutliche biologische und nutritive Wirksamkeit der 2-Thion-tetrahydrothiadiazinen anwiesen. Es wurde bekannt, dass die eigentlichen Wirkstoffe in diesen Verbindungen die Isothiocyanate sind, die in dem lebendigen Organismus durch Hydrolyse abgespaltet werden.

Nach bisjetzt bekannten Methoden ^{4,5} zur Darstellung von 3,5-disubstituierten 2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinen /TDA/ lässt man ein entsprechendes primäres Amin, Schwefelkohlenstoff und Formaldehyd in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels aufeinander einwirken.

Diese Methode ist nicht für diejenige Amine, die kein Schwefelkohlenstoff addieren können, d.h. für aromatische Amine mit elektronenanziehenden Substituenten, sowie auch für diejenige, die eine Amino-imino Tautomerie ausweisen, verwendbar. Unserer Methode für die TDA Synthese nach, dient als Ausgangsmaterial ein Isothiocyanat, den man mit einer wässrigen Lösung oder Alkoholischer Suspension eines alkalischen Hydrosulphids versetzt und danach mit wässrigen Formaldehyd Lösung und entsprechendem Aminsalz zum Endprodukt cyclisiert.



TABELLE

Eigenschaften der 3,5-disubstituierten 2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinen.

No	R	R ₁	Schmelzpunkt °C	Ausbeute %	Analysen		
					Ber.:	N	S
1	4-Bromphenyl	Benzyl	170 - 172	85	Ber.: Gef.:	7,38 7,35	16,91 16,99
2	4-Bromphenyl	Carboxymethyl	143 - 145	62	Ber.: Gef.:	8,06 8,14	18,46 18,38
3	4-Bromphenyl	Cyklohexyl	140 - 141	69	Ber.: Gef.:	7,54 7,45	17,26 17,24
4	4-Bromphenyl	Äthyl	153 - 154	78	Ber.: Gef.:	8,83 8,90	20,59 20,64
5	Phenyl	Phenyl	183 - 185	52	Ber.: Gef.:	9,78 9,85	22,39 22,40
6	Benzyl	Benzyl	101 - 102	81	Ber.: Gef.:	8,90 8,99	20,39 20,47
7	4-Biphenyl	Benzyl	172 - 174	48	Ber.: Gef.:	7,44 7,26	17,03 17,13
8	2-Naphthyl	Benzyl	156 - 158	75	Ber.: Gef.:	7,99 8,16	18,30 18,27
9	1-Naphthylmethyl	Benzyl	162 - 163	68	Ber.: Gef.:	7,68 7,71	17,60 17,72
10	4-Nitrophenyl	Benzyl	176 - 178	56	Ber.: Gef.:	12,16 12,24	18,56 18,67

Falls wir einen Isothiocyanat mit ausserordentlich starken elektronenanziehenden Substituent /z.B. 4-Nitrophenylisothiocyanat/ in die Reaktion einsetzen, müssen wir das zuerst entstehende Salz der Dithiocarbamidsäure /2/ und des entsprechenden Amins /3/ abtrennen und dieses mit Formaldehyd bei Hilfe von einem nichtpolaren organischen Lösungsmittel cyclisieren.

Durch den angeführten Vorgang ist es möglich die 3,5-disubstituierte TDA mit manigfaltigsten Typen von Substituenten mit guten Ausbeuten darstellen. Und zwar die besten Ausbeuten werden erreicht, wenn man in erster Stufe der Reaktion Isothiocyanate mit mittelstark elektronakzeptorischen Substituenten hereinzieht und als nächste Reaktionskomponente das Salz eines stark basischen Amins verwendet.

Diese Methode ist günstig besonders für die Darstellung der TDA mit Substituenten, die hochwirksame Isothiocyanate abspalten können /z.B. 2-Naphtyl, 4-Bromphenyl/, da die bisjetzt bekannten Methoden die Synthese solcher TDA nicht ermöglichen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 2-Thiontetrahydro-1,3,5-thiadiazinen:

Die Lösung von 0,01 Mol Isothiocyanat in 40 ml Alkohol, wird allmählich mit equimolarer Menge von im Wasser gelösten Natriumhydrosulphid, der durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung vorbereitet wird, umgesetzt. Dann werden 0,03 Mol Formalin /als 37% ige Lösung/ und 0,01 Mol wässrige Lösung des Benzylaminsulphats zugefügt und 30 Minuten bei Zimmertemperatur nachgerührt.

Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und das Rohprodukt umkristallisiert.

LITERATUR

1. O.Boeger, W. Westerhoff, und A.G.Winter, Naturwissenschaften 42, 464 /1955/.
2. F.Isajev, Z.Ženišek und M.Koucký, Živočišná výroba 2, 123 /1967/.
3. W.Weuffen, D.Martin und W.Schade, Pharmaz. 18, /6/ 420 /1963/.
4. A.Rieche, G.Hilgetag, A.Martini, O.Nejedly und J.Schlegel, Arch. Pharmaz. 293, 957 /1960/.

5. A.D.Ainly, W.H.Davies, H.Hudgeon, J.C.Harland und W.H.Sexton,
J. Chem. Soc. 147 /1944/.