

H. W. Schubert und O. Behner

Neue Synthesen von 2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinen

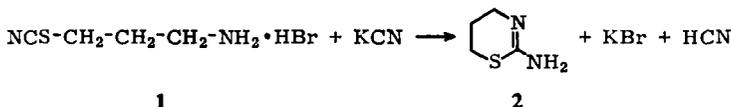
Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken *Bayer AG*,
Werk Elberfeld

(Eingegangen am 1. März 1968)

Es wird die Darstellung von 2-Amino-dihydrothiazinen **4** durch Behandlung von 2-tert.-Butylamino-dihydrothiazinen **6**, N- γ -Hydroxypropyl-N'-tert.-butyl-thioharnstoffen **11** oder 2-Acylamino-dihydrothiazinen **14** mit Säuren beschrieben.

The synthesis of 2-amino-dihydrothiazines **4** by treatment of 2-tert.-butylamino-dihydrothiazines **6**, N- γ -hydroxypropyl-N'-tert.-butyl-thioureas **11** or 2-acylamino-dihydrothiazines **14** with acids is described.

Synthesen von 2-Arylamino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinen sind seit langem bekannt und leicht durchführbar¹⁻³). Eine Methode zur Darstellung von Dihydrothiazinen mit unsubstituierter Aminogruppe in 2-Stellung wurde dagegen erst 1952 von *Schöberl* und *Kawohl*⁴) am Beispiel des 2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazins (**2**) beschrieben und gleichzeitig die ältere Angabe von *Gabriel* und *Lauer*⁵) berichtigt, die nicht das Dihydrothiazin **2**, sondern 3-Aminopropylthiocyanat (**1**) in Händen gehabt hatten; **2** entsteht nach *Schöberl* erst dann, wenn man **1** in stark verdünnter, schwach alkalischer, wäßriger Lösung in Gegenwart von Cyanidionen cyclisiert (vgl. auch ⁶) ⁷)).



2 wirkt blutdrucksteigernd⁷) ⁸), das aus **2** mit Acetanhydrid erhaltliche N-Acetyl-Derivat hat gute analgetische Wirksamkeit⁹).

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, die Stoffklasse eingehend zu bearbeiten, wobei vor allem die im Ring durch Aryl- und Alkylreste substituierten Verbindungen interessierten. Dabei zeigte sich, daß einer breiten Anwendung der Cyclisierungs-

¹) A. Luchmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1430 (1896).

²) M. Fränkel, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2497 (1897).

³) M. Tisler, Arch. Pharmaz. 293, 621 (1960).

⁴) A. Schöberl und M. Kawohl, Angew. Chem. 64, 643 (1952).

⁵) S. Gabriel und W. E. Lauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 87 (1890).

⁶) A. Schöberl, Dtsch. Bundes-Pat. 928710 v. 10. 6. 1955; C. A. 52, 1283 c (1958).

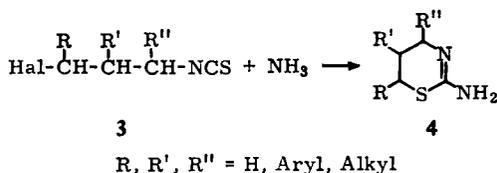
⁷) A. Schöberl, M. Kawohl und G. Hansen, Liebigs Ann. Chem. 614, 83 (1958).

⁸) R. Völker und D. Krause, Tierärztl. Umschau 1954, 114.

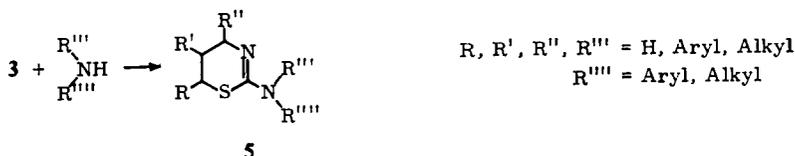
⁹) W. Wirth und F. Hoffmeister (Pharmakologisches Institut der Farbenfabriken *Bayer AG*, Werk Elberfeld), unveröffentlicht.

methode nach *Schöberl* Grenzen gesetzt sind. Abgesehen davon, daß sie in einigen Fällen praktisch versagt, wie z. B. bei der Darstellung des 2-Amino-5-phenyl-dihydrothiazins **4** g, haftet ihr ein Nachteil an: Die Cyclisierung muß in starker Verdünnung durchgeführt werden, weil andernfalls Verharzung durch Polymerisation eintritt. Deshalb sind bei der Aufarbeitung große Volumina einzuengen. Außerdem bereitet die Darstellung des Ausgangsmaterials gelegentlich Schwierigkeiten, wie im Falle der 1- und 2-arylsubstituierten 3-Aminopropylthiocyanate.

Wir suchten daher nach einem einfachen und allgemein anwendbaren Verfahren und setzten 3-Halogenpropyl-isothiocyanat **3** mit Ammoniak um (vgl. auch ¹⁰⁾).



Es stellte sich aber heraus, daß hierbei schlechtere Ergebnisse als nach der Methode von *Schöberl* erzielt werden. Eine später erschienene Arbeit von *Friis*¹¹⁾ scheint unsere Befunde zu bestätigen. Dagegen konnten wir substituierte Thiazine der Formel **5** durch Umsetzung von **3** mit primären und sekundären Aminen mit gutem Erfolg herstellen¹²⁾.



Eine Anwendung dieser Reaktion zur Synthese der gewünschten Dihydrothiazine **4** setzte die Darstellung von Verbindungen der Formel **5** mit leicht entfernbaren Substituenten am 2-Aminostickstoff voraus. Da nach *Lacey*¹³⁾ aus N-tert.-Butylamiden, -harnstoffen und -thioharnstoffen der tert.-Butylrest unter sauren Bedin-

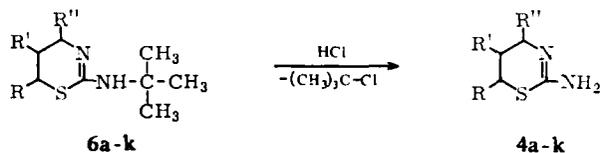
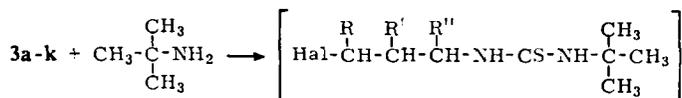
¹⁰⁾ Farbenfabriken *Bayer AG* (Erf. *H. W. Schubert, O. Behner, F. Hoffmeister, H. Kreiskott* und *W. Vater*), Dtsch. Bundes-Pat. 1 176 148 v. 20. 8. 1964/29. 9. 1962; C. A. 61, 12013c (1964).

¹¹⁾ *P. Friis*, Acta. chem. scand. 19, 766 (1965).

¹²⁾ Farbenfabriken *Bayer AG* (Erf. *O. Behner, H. Henecka, F. Hoffmeister, H. Kreiskott, W. Meiser, H. W. Schubert* und *W. Wirth*); Dtsch. Bundes-Pat. 1 173 475 v. 9. 7. 1964/5. 7. 1962; C. A. 61, 13323c (1964); Dtsch. Bundes-Pat. 1 191 820 v. 29. 4. 1965/5. 7. 1962 (= Belg. Pat. 634 553; C. A. 61, 4369 g (1964)); Dtsch. Bundes-Pat. 1 191 821 v. 29. 4. 1965/5. 7. 1962 (= Belg. Pat. 634 554; C. A. 61, 1874f (1964)).

¹³⁾ *R. N. Lacey* und *W. R. Ward*, J. chem. Soc. (London) 1958, 2134; *R. N. Lacey*, J. chem. Soc. (London) 1960, 1633.

gungen abgespalten werden kann, schien uns die Eliminierung dieses Restes auch aus N-tert.-Butyl-isothioharnstoffäthern vom Typ der 2-tert.-Butylamino-dihydrothiazine **6** möglich, die wir in vorzüglichen Ausbeuten durch Umsetzung der Senföle **3** mit tert.-Butylamin erhielten. Sie lassen sich erwartungsgemäß durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure glatt in die 2-Amino-dihydrothiazine **4** überführen, die somit bequem und unabhängig von der Größe der Ansätze mit meist sehr guten Ausbeuten zugänglich geworden sind¹⁴).



a: R = C₆H₅; R' = R'' = H

b: R = R' = H; R'' = 2-ClC₆H₄

c: R = R' = H; R'' = 2-CH₃C₆H₄

d: R = R' = H; R'' = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃

e: R = R' = H; R'' = 2,6-Cl₂C₆H₃

f: R = R' = H; R'' = 3-CH₃OC₆H₄

g: R = R'' = H; R' = C₆H₅

h: R = R'' = H; R' = 2-ClC₆H₄

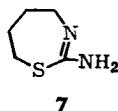
i: R = R'' = H; R' = 4-ClC₆H₄

j: R = R' = R'' = H

k: R = CH₃; R' = R'' = H

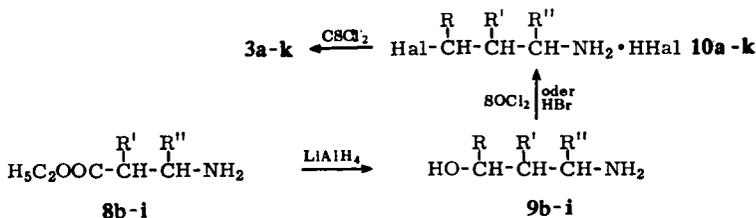
Die Anwendung dieser Reaktionsfolge ist nicht nur auf die Darstellung von Amino-dihydrothiazinen beschränkt, sondern eignet sich auch zur Synthese von 2-Amino- Δ^2 -thiazolinen und der bisher unbekanntenen 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrothiazepine, z. B. **7**.

Die als Ausgangsmaterial erforderlichen 3-Halogenpropylisothiocyanate **3** sind aus den entsprechenden Aminoalkoholen **9** durch schrittweise Umsetzung mit Thionylchlorid oder konzentrierter Bromwasserstoffsäure und Thiophosgen leicht zugänglich. Die neuen Aminoalkohole **9** b-i wurden durch Reduktion mit Lithiumalanat aus den β -Aminosäureestern **8** b-i hergestellt, deren Synthese entweder (**8** b-f) nach der Methode von Rodionov¹⁵) oder (**8** g-i) aus Phenylcyanessigester erfolgte.



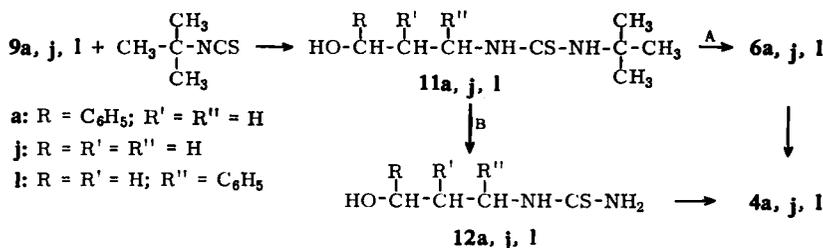
¹⁴) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. H. W. Schubert, O. Behner und H. Henecka), Dtsch. Patentanmeldung F 44111 (Kl. 4d/12p) v. 1. 10. 1964.

¹⁵) V. M. Rodionov, N. N. Suworov, V. G. Avramenko und L. M. Morozovskaya, Ž. obšč. Chim. 27, 2234 (1957); C. A. 52, 6260 (1958).



- | | |
|---|---|
| a: R = C ₆ H ₅ ; R' = R'' = H | g: R = R'' = H; R' = C ₆ H ₅ |
| b: R = R' = H; R'' = 2-ClC ₆ H ₄ | h: R = R'' = H; R' = 2-ClC ₆ H ₄ |
| c: R = R' = H; R'' = 2-CH ₃ C ₆ H ₄ | i: R = R'' = H; R' = 4-ClC ₆ H ₄ |
| d: R = R' = H; R'' = 2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ | j: R = R' = R'' = H |
| e: R = R' = H; R'' = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ | k: R = CH ₃ ; R' = R'' = H |
| f: R = R' = H; R'' = 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | |

Im Unterschied zu der oben beschriebenen Reaktion ist der Anwendungsbereich einer Varianten, bei der wir von den Aminopropanolen **9** und tert.-Butyl-isothiocyanat¹⁶⁾ ausgingen, eingeschränkt. Als Zwischenprodukte fallen hier Thioharnstoffe der Formel **11** an. Cyclisierung und Eliminierung des tert.-Butylrestes werden durch Kochen mit Salzsäure in einem Arbeitsgang bewerkstelligt.

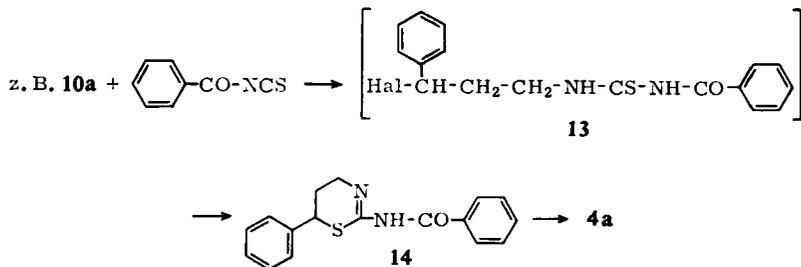


Auf welchem der beiden möglichen Wege A und B die Reaktion abläuft, kann aus dem Ergebnis geschlossen werden. Wenn gute Ausbeuten erzielt werden, ist anzunehmen, daß sie dem Weg A folgt, da die auf dem Weg B intermediär auftretenden γ -Hydroxypropyl-thioharnstoffe **12** mit freier Amidgruppe sich nur äußerst schlecht zu den Dihydrothiazinen **4** cyclisieren lassen.

Als weitere Möglichkeit, eine mit einem Hilfssubstituenten verknüpfte Aminogruppe in die 2-Stellung des Dihydrothiazin-Ringes einzuführen, erwies sich die

¹⁶⁾ An Stelle von tert.-Butylisothiocyanat kann auch ein Gemisch von tert.-Butylisocyanid und Schwefel eingesetzt werden, vgl. dazu *W. Weith*, Ber. dtsh. chem. Ges. **6**, 210 (1873), *J. U. Nef*, Liebigs Ann. Chem. **280**, 296 (1894) und *M. Lipp* et al., Mh. Chem. **90**, 41 (1959).

Umsetzung von 3-Halogenpropylaminen **10** mit Acylisothiocyanaten¹⁷, z. B. Benzoylisothiocyanat, bei der ebenfalls zunächst Addition zu einem Thioharnstoff**13** und anschließend Ringschluß zum Dihydrothiazin **14** erfolgt. Die Acylgruppe kann durch Behandeln mit Säuren hydrolytisch leicht abgespalten werden. Diese Methode ist einfach durchführbar, jedoch nicht so leistungsfähig wie das tert.-Butylamin-Verfahren.



Die neuen C-phenylierten 2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazine **4** zeichnen sich durch pharmakodynamische Aktivität aus, insbesondere das 6-Phenyl-Derivat **4a**. Diese Verbindung bewirkt neben einer lang anhaltenden Blutdrucksteigerung eine vermehrte Coronardurchblutung und eignet sich als Kreislauf-tonikum.

Herrn Prof. Dr. *Henecka* danken wir für wertvolle Anregungen und die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3-Amino-3-(2-chlorphenyl)-propionsäureäthylester (**8b**)

Man erhitzt eine Suspension aus 351 g (2,5 Mol) frisch destill. 2-Chlorbenzaldehyd, 290 g (2,8 Mol) Malonsäure und 431 g (5,6 Mol) Ammoniumacetat in 1,2 l 99proz. Äthanol 6 Std. unter Rückfluß und Rühren. Man saugt nach dem Abkühlen ab, wäscht einmal mit Äthanol nach und suspendiert das rohe Säuregemisch in 1,2 l 99proz. Äthanol. Unter Einleitung von HCl wird durch 3stdg. Kochen verestert, dann i. Vak. bei möglichst tiefer Temperatur bis fast zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Aus der ätherischen Lösung lassen sich 155 g 2-Chlorzimtsäureäthylester vom Sdp._{0,1} 120—146° isolieren. Die wäßrig-saure Lösung wird unter guter Kühlung mit Natronlauge alkalisiert und mehrfach ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird kurze Zeit über Pottasche getrocknet und destilliert. Sdp._{0,01} 100—124°, Ausbeute 215,8 g (38% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (227,7)	Ber.: N 6,15	OC_2H_5 19,79
	Gef.: N 6,31	OC_2H_5 20,26

Analog läßt sich 3-Amino-3-(2-tolyl)-propionsäureäthylester (**8c**) aus 118 g (0,99 Mol) 2-Methylbenzaldehyd, 114 g (1,14 Mol) Malonsäure und 170 g (2,2 Mol) Ammoniumacetat in 500 ml 99proz. Äthanol herstellen. Sdp._{0,01} 92—110°, Ausbeute 86,9 g (42,5% d. Th.).

¹⁷) Farbenfabriken *Bayer AG* (Erf. *H. W. Schubert, O. Behner* und *H. Henecka*). Dtsch. Patentanmeldung F 44110 (Kl. 4d/12p) v. 1. 10. 1964.

3-Amino-3-(2,4-xylyl)-propionsäureäthylester (8d)

Man erhitzt eine Suspension aus 208 g (1,55 Mol) 2,4-Dimethylbenzaldehyd, 180 g (1,87 Mol) Malonsäure und 267 g (3,46 Mol) Ammoniumacetat in 1 l 99proz. Äthanol 6 Std. unter Rückfluß und gutem Rühren, saugt nach dem Abkühlen ab und wäscht mit Äthanol nach. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in verd. HCl aufgenommen, wobei 54,5 g 2,4-Dimethylzimtsäure vom Schmp. 174—176° ungelöst bleiben. Man saugt ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein, kocht den Rückstand mehrmals mit insgesamt 800 ml 99proz. Äthanol aus und gibt zu den vereinigten Extrakten die direkt aus der Reaktionslösung ausgefallene Aminosäure. Dann wird unter Einleitung von HCl durch 3stdg. Kochen verestert und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Sdp._{0,01} 104—115° Ausbeute 124,5 g (36% d. Th.).

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,3) Ber.: N 6,33 Gef.: N 6,29

3-Amino-3-(2,6-dichlorphenyl)-propionsäureäthylester (8e)

Zu einer gut gerührten und siedenden Suspension aus 175 g (1 Mol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd und 185 g (2,4 Mol) Ammoniumacetat in 500 ml 99proz. Äthanol gibt man im Verlauf von 4—5 Std. in kleinen Portionen 125 g (1,2 Mol) Malonsäure. Man läßt noch 4 Std. unter Rückfluß rühren, dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in verd. HCl auf und saugt von der entstandenen 2,6-Dichlorzimtsäure (156 g = 72% d. Th., Schmp. 188—190°) ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit 99proz. Äthanol ausgekocht. Man verestert und arbeitet wie oben beschrieben auf. Sdp._{0,01} 111 bis 117°, Ausbeute 38 g (14,5% d. Th.).

$C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ (262,2) Ber.: N 5,34 OC_2H_5 17,18
Gef.: N 5,35 OC_2H_5 17,00

Wird die Malonsäure zu Beginn der Reaktion auf einmal zugegeben, so beträgt die Ausbeute nur 7,5% d. Th.

Analog 8b läßt sich 3-Amino-3-(3-methoxyphenyl)-propionsäureäthylester (8f) aus 3-Methoxybenzaldehyd, Malonsäure und Ammoniumacetat herstellen. Sdp.₄ 155—158°, Ausbeute 23% d. Th.

$C_{12}H_{17}NO_3$ (223,3) Ber.: N 6,28 Gef.: N 5,40

2-Chlorphenyl-cyanessigsäureäthylester

Die Darstellung erfolgte analog der Phenylverbindung nach ¹⁸⁾ aus 2-Chlorbenzylcyanid und Diäthylcarbonat in Gegenwart von Natriumäthylat. Sdp._{0,01} 98—123°, Schmp. 49,5 bis 55°, Ausbeute 93% d. Th.

Analog erhält man 4-Chlorphenyl-cyanessigsäureäthylester vom Sdp._{0,01} 122—132° mit einer Ausbeute von 85% d. Th.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223,7) Ber.: Cl 15,85 N 6,27 OC_2H_5 20,24
Gef.: Cl 15,95 N 6,31 OC_2H_5 19,78

3-Amino-2-phenyl-propionsäureäthylester (8g)

Man löst 75,5 g (0,4 Mol) Phenylcyanessigsäureäthylester¹⁸⁾ in einem Gemisch aus 600 ml Eisessig und 13 ml konz. Schwefelsäure, gibt 5 g Platinoxid zu und hydriert bei Raumtemperatur und 50 atü Wasserstoffdruck. Nach 2—4 Std. ist die Hydrierung beendet.

¹⁸⁾ Org. Syntheses 30, 43, John Wiley u. Sons, Inc., New York 1950.

Man saugt ab, dampft bei etwa 70° Badtemperatur i. Vak. ein, nimmt in 500 ml Eiswasser auf, entfernt unlösliche Bestandteile durch Ausäthern, stellt unter Eiskühlung mit Natronlauge alkalisch, nimmt das Öl in Äther auf und trocknet über Pottasche. Durch Zugabe ätherischer Salzsäure wird das Hydrochlorid gefällt und aus wenig 99proz. Äthanol unter Zugabe von Äther umkristallisiert. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man 74,3 g (81% d. Th.) mit dem Schmp. 159—160°, (Lit.¹⁹), Schmp. 164—165°.

Analog erhält man:

3-Amino-2-(2-chlorphenyl)-propionsäureäthylester (8h) als Öl mit einer Rohausbeute von 86,5% d. Th., das roh weiter verarbeitet werden kann, und 3-Amino-2-(4-chlorphenyl)-propionsäureäthylester (8i) als Öl mit einer Rohausbeute von 86% d. Th., das ebenfalls roh weiter verarbeitet werden kann.

3-Amino-3-(2-tolyl)-propanol-1 (9c)

Man läßt eine Lösung von 101 g 8c in 250 ml absol. Äther unter gutem Rühren langsam zu einer Suspension aus 26 g LiAlH₄ in 500 ml absol. Äther zutropfen, rührt anschließend 3 Std. unter Rückfluß, gibt dann unter Eiskühlung sehr vorsichtig 52 ml 20proz. Natronlauge dazu, rührt 1 Std. bei Raumtemperatur nach, saugt ab und kocht den Niederschlag 3mal mit je 125 ml Benzol aus. Man dampft benzolische und ätherische Lösungen zusammen ein und destilliert. Sdp._{0,01} 110—117°, Schmp. 63—66°, Ausbeute 80,5 g (92,5% d. Th.).

C ₁₀ H ₁₅ NO (165,2)	Ber.: C 72,70	H 9,15	N 8,48
	Gef.: C 72,06	H 9,11	N 8,45

Analog erhält man:

3-Amino-3-(2-chlorphenyl)-propanol-1 (9b), Sdp._{0,01} 112—130°, Schmp. 55—61°, Ausbeute 89% d. Th.

3-Amino-3-(2,4-xylyl)-propanol-1 (9d), Sdp._{0,01} 112°, Ausbeute 88% d. Th.

3-Amino-3-(2,6-dichlorphenyl)-propanol-1 (9e), Sdp._{0,01} 116—120°, Ausbeute 57% d. Th.

3-Amino-3-(3-methoxyphenyl)-propanol-1 (9f), Sdp._{0,01} 115—120°, Schmp. 47,5—53,5°, Ausbeute 78% d. Th.

C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ (181,2)	Ber.: N 7,73	OCH ₃ 17,12
	Gef.: N 7,46	OCH ₃ 17,02

3-Amino-2-phenyl-propanol-1 (9g), Schmp. 154—155° (Hydrochlorid), Ausbeute 69% d. Th.

C ₉ H ₁₃ NO · HCl (187,7)	Ber.: C 57,60	H 7,52	Cl ⁻ 18,90	N 7,47
	Gef.: C 57,50	H 7,41	Cl ⁻ 18,82	N 7,59

3-Amino-2-(2-chlorphenyl)-propanol-1 (9h), Sdp._{0,01} 128—134°, Ausbeute 75,5% d. Th.

C ₉ H ₁₂ ClNO (185,7)	Ber.: C 58,22	H 6,52	N 7,55
	Gef.: C 58,43	H 6,93	N 7,56

3-Amino-2-(4-chlorphenyl)-propanol-1 (9i), Sdp._{0,01} 132—138°, Ausbeute 66,5% d. Th.

C ₉ H ₁₂ ClNO (185,7)	Ber.: N 7,55	Gef.: N 7,37
---	--------------	--------------

¹⁹) E. Testa, L. Fontanella, L. Mariani und G. F. Cristiani, Liebigs Ann. Chem. 639, 159 (1961).

3-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10b, Hal = Cl)

Man löst 55,6 g (0,3 Mol) 9b in 500 ml absol. Benzol und leitet bis zur Sättigung HCl ein. Dann tropft man 71,3 g (0,6 Mol) Thionylchlorid langsam zu, rührt über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluß. Die klare, dunkle Lösung wird bei Raumtemperatur unter sehr gutem Rühren langsam in 150 ml konz. Salzsäure gegeben, wobei starke Gasentwicklung stattfindet. Man rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluß und dampft das heterogene Gemisch i. Vak. zur Trockne ein (weite Siedekapillare!). Der Rückstand wird aus Methanol-Äther umkristallisiert, Schmp. 159—162°, Ausbeute 89% d. Th.

$C_8H_{11}Cl_2N \cdot HCl$ (240,6)	Ber.: $Cl_{ges.}$ 44,22	Cl^- 14,74	N 5,82
	Gef.: $Cl_{ges.}$ 43,90	Cl^- 14,84	N 5,84

Analog erhält man:

3-Chlor-1-(2-tolyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10c, Hal = Cl), Schmp. 185—188°, Ausbeute 93% d. Th.

3-Chlor-1-(2,4-xylyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10d, Hal = Cl), Schmp. 168—172°, Ausbeute 87,5% d. Th.

$C_{11}H_{16}ClN \cdot HCl$ (234,2)	Ber.: Cl^- 15,14	N 5,98
	Gef.: Cl^- 15,01	N 6,03

3-Chlor-1-(2,6-dichlorphenyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10e, Hal = Cl), Schmp. 183 bis 185,5°, Ausbeute 82% d. Th.

$C_9H_{10}Cl_2N \cdot HCl$ (275,0)	Ber.: Cl^- 12,89	N 5,09
	Gef.: Cl^- 13,09	N 5,25

3-Chlor-1-(3-methoxyphenyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10f, Hal = Cl), Schmp. 154 bis 165°, Ausbeute 21% d. Th.

$C_{10}H_{14}ClNO \cdot HCl$ (236,2)	Ber.: $Cl_{ges.}$ 30,03	Cl^- 15,02	N 5,93	OCH_3 13,12
	Gef.: $Cl_{ges.}$ 29,64	Cl^- 15,23	N 5,82	OCH_3 13,58

3-Chlor-2-phenyl-propyl-1-amin-hydrochlorid (10g, Hal = Cl), Schmp. 154—155°, Ausbeute 85,5% d. Th.

$C_9H_{12}ClN \cdot HCl$ (206,1)	Ber.: $Cl_{ges.}$ 34,40	Cl^- 17,20	N 6,80
	Gef.: $Cl_{ges.}$ 34,10	Cl^- 17,67	N 6,91

3-Chlor-2-(2-chlorphenyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10h, Hal = Cl), Schmp. 193,5 bis 195,5°, Ausbeute 92,5% d. Th.

3-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-propyl-1-amin-hydrochlorid (10i, Hal = Cl), Schmp. 206,5 bis 208°, Ausbeute 80% d. Th.

3-Brom-3-phenyl-propyl-1-amin-hydrochlorid (10a, Hal = Br)

583 g einer 36,7proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig werden auf 3° gekühlt und langsam mit 50,0 g (0,33 Mol) 3-Amino-1-phenyl-propanol-1 (9a)²⁰⁾ versetzt. Die Zugabe muß so erfolgen, daß eine Temperatur von 10° nicht überschritten wird. Man läßt 15 Std. bei Raumtemperatur stehen und destilliert anschließend die Essigsäure i. Vak. ab. Der feste Rückstand wird 2mal aus Aceton mit Äther umgefällt und i. Vak. getrocknet. Farblose Kristalle vom Schmp. 130—132°, Ausbeute 77 g (79% d. Th.).

$C_9H_{12}BrN \cdot HBr$ (295,0)	Ber.: $Br_{ges.}$ 56,73
	Gef.: $Br_{ges.}$ 55,94

²⁰⁾ S. L. Meisel, J. J. Dickert jr. und H. D. Hartough, J. Amer. chem. Soc. 78, 4782 (1956).

3-Rhoda-3-phenyl-propyl-1-amin-hydrobromid

Die Lösungen von 50,0 g (0,17 Mol) **10a** (Hal = Br) in 130 ml Wasser und 16,5 g (0,17 Mol) Kaliumrhodanid in 30 ml Wasser werden vereinigt und 30 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung färbt sich rötlich, und ein Niederschlag fällt aus. Man entfernt den größten Teil des Wassers bei 30° i. Vak., saugt ab und trocknet i. Vak. Farblose Kristalle vom Schmp. 143—145°, Ausbeute 35,5 g (76% d. Th.).

$C_{10}H_{12}N_2S \cdot HBr$ (273,2)	Ber.: Br ⁻ 29,25	N 10,25	S 11,74
	Gef.: Br ⁻ 29,60	N 10,24	S 11,86

Führt man die Reaktion bei erhöhter Temperatur durch, so erhält man ein nicht kristallisierendes Produkt, das nach Umsetzung mit Kaliumcyanid nur sehr geringe Ausbeuten an **4a** liefert. Auch bei Raumtemperatur bleibt die Kristallisation gelegentlich aus. In diesem Falle empfiehlt sich ein Animpfen der Lösung. Produkte, die nicht auskristallisieren und nur durch Eindampfen erhalten werden, sind als Ausgangsmaterial für die nachfolgende Cyclisierung ungeeignet.

3-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-propyl-1-isothiocyanat (3b, Hal = Cl)

Man gibt 166 g (0,69 Mol) **10b** zu einem Gemisch aus 350 ml Wasser und 350 ml Äthylchlorid und fügt 140 g (1,4 Mol) CaCO₃ hinzu. Nun tropft man unter Rühren innerhalb von 2 Std. eine Lösung von 91 g (115 Mol-%) Thiophosgen in 140 ml Äthylchlorid bei 12—15° dazu und rührt noch 24 Std. bei Raumtemperatur, wonach die Gasentwicklung beendet ist. Man saugt ab, trennt die Phasen, schüttelt die wäßrige Schicht 2mal mit Äthylchlorid durch, trocknet über CaCl₂ und destilliert. Sdp._{0,1} 128—134°. Ausbeute 161,6 g (95% d. Th.).

$C_{10}H_9Cl_2NS$ (246,2)	Ber.: Cl 28,81	N 5,69	S 13,02
	Gef.: Cl 28,36	N 5,67	S 13,08

Analog erhält man:

3-Chlor-3-phenyl-propyl-1-isothiocyanat (3a, Hal = Cl), Sdp._{0,2} 126—130°, Ausbeute 76% d. Th.

$C_{10}H_{10}ClNS$ (211,7)	Ber.: N 6,62	S 15,15
	Gef.: N 6,65	S 14,82

3-Chlor-1-(2-tolyl)-propyl-1-isothiocyanat (3c, Hal = Cl), Sdp._{0,1} 126—130°, Ausbeute 89% d. Th.

$C_{11}H_{12}ClNS$ (225,7)	Ber.: Cl 15,71	N 6,21	S 14,21
	Gef.: Cl 15,41	N 6,30	S 13,88

3-Chlor-1-(2,4-xylyl)-propyl-1-isothiocyanat (3d, Hal = Cl). Quantitative Ausbeute an Rohprodukt, nicht destillierbares Öl.

3-Chlor-1-(2,6-dichlorphenyl)-propyl-1-isothiocyanat (3e, Hal = Cl). Quantitative Ausbeute an Rohprodukt, bei Raumtemperatur kristallin.

3-Chlor-1-(3-methoxyphenyl)-propyl-1-isothiocyanat (3f, Hal = Cl), Sdp._{0,01} 122—132°, Ausbeute 94% d. Th.

3-Chlor-2-phenyl-propyl-1-isothiocyanat (3g, Hal = Cl), Sdp._{0,01} 112°, Ausbeute 87% d. Th.

$C_{10}H_{10}ClNS$ (211,7)	Ber.: N 6,62	S 15,15
	Gef.: N 6,68	S 15,16

3-Chlor-2-(2-chlorphenyl)-propyl-1-isothiocyanat (**3h**, Hal = Cl), Sdp._{0,1} 140—146°, Ausbeute 88,5% d. Th.

$C_{10}H_9Cl_2NS$ (246,2)	Ber.: N 5,69	S 13,02
	Gef.: N 5,60	S 13,26

3-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-propyl-1-isothiocyanat (**3i**, Hal = Cl), Sdp._{0,01} 132—148°, Ausbeute 65% d. Th.

3-Chlorpropyl-1-isothiocyanat (**3j**, Hal = Cl), Sdp.₁₁ 88—91° (Lit.¹¹)-Sdp._{0,1-0,3} 43—48°, Ausbeute 90—95% d. Th.

3-Chlorbutyl-1-isothiocyanat (**3k**, Hal = Cl); Sdp.₁₃ 97—98°, Ausbeute 79% d. Th.

4-Chlorbutyl-1-isothiocyanat, Sdp.₁₃ 112—114°, Ausbeute 71% d. Th.

2-Amino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (**4a**) (durch Cyclisierung von 3-Rhodan-3-phenylpropyl-1-amin)

Zu einer Lösung von 6,1 g (0,094 Mol) Kaliumcyanid in 1,5 l Wasser wird unter intensivem Rühren innerhalb 10 Min. eine Lösung von 25,4 g (0,093 Mol) 3-Rhodan-3-phenylpropyl-1-amin-hydrobromid in 380 ml Wasser getropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert anschließend mit Bromwasserstoffsäure an und erwärmt unter Rühren 3 Std. auf 40°. Nach Zugabe von 10 g Aktivkohle rührt man weitere 2 Std. bei 40°, filtriert und dampft bei einer Badtemperatur von 70° i. Vak. ein. Der schwachgelbe, feste Rückstand wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser aufgeschlämmt, abermals abgesaugt, i. Vak. getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Farbloses Hydrobromid vom Schmp. 196°, Ausbeute 16,4—18,5 g (64—73% s. Th.).

$C_{10}H_{12}N_2S \cdot HBr$ (273,2)	Ber.: N 10,25	S 11,74
	Gef.: N 9,83	S 11,38

Die aus dem Hydrobromid mit verd. Natronlauge freigesetzte Base schmilzt nach zweimaligem Umfällen aus Benzol mit Petroläther bei 97—99°.

Vergrößerung des Ansatzes sowie Erhöhung der Konzentration der wäßrigen Lösung verursachen vermehrte Bildung harziger Produkte und ein Absinken der Ausbeute.

2-Amino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (**4a**) (aus dem Chlorpropylisothiocyanat **3a** und tert.-Butylamin)

Zu 14,6 g (0,2 Mol) tert.-Butylamin in 100 ml Xylol werden unter Rühren innerhalb 30 Min. 21,2 g (0,1 Mol) **3a** (Hal = Cl) in 30 ml Xylol getropft. Die Temperatur steigt dabei auf 50° an. Man erhitzt langsam zum Sieden und rührt noch 2 Std. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten saugt man vom ausgefallenen tert.-Butylamin-hydrochlorid (10,2 g) ab. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Das 2-tert.-Butylamino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (**6a**) siedet bei 120—122°/0,07 Torr. Ausbeute 23,0 g (92,5% d. Th.).

$C_{14}H_{20}N_2S$ (248,4)	Ber.: N 11,28	S 12,91
	Gef.: N 11,32	S 13,05

20,0 g (0,08 Mol) **6a** werden mit 250 ml etwa 2 n HCl 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird mit Kohle behandelt und filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert **4a** als Hydrochlorid in reinem Zustand aus. Schmp. 202—204°, Ausbeute 16,4 g (89% d. Th.).

$C_{10}H_{12}N_2S \cdot HCl$ (228,7)	Ber.: C 52,51	H 5,73	Cl ⁻ 15,50	N 12,25	S 14,02
	Gef.: C 52,56	H 5,75	Cl ⁻ 15,62	N 12,37	S 14,21

Dieselbe Verbindung erhält man in 86proz. Ausbeute (bezogen auf das Isothiocyanat), wenn man nach dem ersten Reaktionsschritt ohne Isolierung des Zwischenproduktes die Xylolphase mit 250 ml etwa 2 n HCl extrahiert und die salzsaure Lösung 2 Std. unter Rückfluß erhitzt.

Analog lassen sich darstellen:

2-Amino-4-(2-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4b). Schmp. 127—132° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 76,5% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{10}H_{11}ClN_2S$ (226,7)	Ber.: C 52,98	H 4,89	Cl 15,64	N 12,36	S 14,14
	Gef.: C 53,35	H 4,92	Cl 15,48	N 12,23	S 14,26

2-Amino-4-(2-tolyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4c). Schmp. 124—126° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 86% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{11}H_{14}N_2S$ (206,3)	Ber.: C 64,04	H 6,84	N 13,58	S 15,54
	Gef.: C 63,73	H 6,94	N 13,53	S 15,37

2-Amino-4-(2,4-xylyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4d). Schmp. 134—136,5° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 23,5% d. Th. (ber. auf Chlorpropylamin).

$C_{12}H_{16}N_2S$ (220,3)	Ber.: C 65,41	H 7,32	N 12,73	S 14,55
	Gef.: C 65,70	H 7,16	N 12,89	S 14,24

2-Amino-4-(2,6-dichlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4e). Schmp. 160—164,5° (aus Äthanol-Wasser), Ausbeute 53% d. Th. (ber. auf Chlorpropylamin).

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2S$ (261,2)	Ber.: N 10,73	S 12,27
	Gef.: N 10,71	S 12,07

2-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4f). Schmp. 131—133,5° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 82% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{11}H_{14}N_2OS$ (222,3)	Ber.: C 59,43	H 6,35	N 12,60
	Gef.: C 60,04	H 6,05	N 12,51

2-tert.-Butylamino-5-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6g). Schmp. 88,5—91° (aus Ligroin), Ausbeute 86% d. Th.

2-Amino-5-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4g). Schmp. 132,5—135° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 78% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192,3)	Ber.: C 62,46	H 6,29	N 14,58	S 16,67
	Gef.: C 62,84	H 6,23	N 14,30	S 17,00

2-tert.-Butylamino-5-(2-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6h). Schmp. des Hydrochlorids 260—264° (Zers.).

2-Amino-5-(2-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4h). Schmp. 135,5—138° (aus Benzol-Ligroin), Ausbeute 62% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{10}H_{11}ClN_2S$ (226,7)	Ber.: C 52,98	H 4,89	N 12,36	S 14,14
	Gef.: C 52,88	H 4,98	N 12,45	S 14,00

2-tert.-Butylamino-5-(4-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6i). Schmp. des Hydrochlorids 225,5—230,5°, Ausbeute 93% d. Th.

2-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4i). Schmp. 151—156° (aus Isopropanol-Wasser), Ausbeute 61,5% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

$C_{10}H_{11}ClN_2S$ (226,7)	Ber.: Cl 15,64	N 12,36	S 14,14
	Gef.: Cl 15,39	N 12,05	S 13,89

2-tert.-Butylamino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6k). Sdp._{0,1} 66—70°, Ausbeute 90,5% d. Th.

C ₉ H ₁₈ N ₂ S (186,3)	Ber.: C 58,03	H 9,73	N 15,04	S 17,21
	Gef.: C 57,72	H 9,70	N 15,08	S 17,16

2-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4k)²¹). Schmp. des Hydrochlorids 148 bis 150° (aus Äthanol-Äther), Ausbeute 80% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

C ₅ H ₁₀ N ₂ S · HCl (166,7)	Ber.: Cl ⁻ 21,27	N 16,81
	Gef.: Cl ⁻ 21,60	N 16,66

2-tert.-Butylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-thiazepin. Sdp._{0,2} 63—66°, Ausbeute 57% d. Th.

C ₉ H ₁₈ N ₂ S (186,3)	Ber.: C 58,03	H 9,73	N 15,04
	Gef.: C 58,14	H 9,61	N 15,05

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-thiazepin (7). Schmp. des Hydrochlorids 190—192° (aus Aceton-Äther), Ausbeute 41% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

C ₅ H ₁₀ N ₂ S · HCl (166,7)	Ber.: Cl ⁻ 21,27	N 16,81	S 19,23
	Gef.: Cl ⁻ 21,16	N 16,84	S 18,97

2-tert.-Butylamino-4²-thiazolin. Schmp. 93—95° (aus Methanol-Wasser), Ausbeute 84% d. Th.

C ₇ H ₁₄ N ₂ S (158,3)	Ber.: N 17,70	S 20,26
	Gef.: N 17,42	S 20,69

2-Amino-4²-thiazolin. Schmp. des Hydrochlorids 197—199° (aus Äthanol), (Lit.²²). Schmp. 196—198°, Ausbeute 68% d. Th. (ber. auf Isothiocyanat).

2-Amino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4a) (Darstellung mittels tert.-Butylisocyanid und Schwefel)

4,5 g (0,03 Mol) 9a und 1,0 g (4% Überschuß) Schwefelblume in 10 ml Äthanol werden zum Sieden erhitzt. Man tropft 2,5 g (0,03 Mol) tert.-Butylisocyanid²³) in 10 ml Äthanol dazu, erhitzt noch 30 Min. zum Sieden und destilliert das Äthanol anschließend ab. Der Rückstand wird mit 15 ml konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, vom Schwefel abgesaugt, das Filtrat mit Natronlauge alkalisiert und die Fällung aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Schmp. 95—99°, Hydrochlorid Schmp. 202—204°, Hydrobromid Schmp. 194—196°, Ausbeute 4,0 g (60,5% d. Th.). Identisch mit den nach der Methode von Schöberl aus 3-Rhodan-3-phenyl-propyl-1-amin-hydrobromid und Kaliumcyanid sowie aus 3a und tert.-Butylamin hergestellten Produkten.

Analog lassen sich herstellen:

2-Amino-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4l). Schmp. 108—110° (aus Benzol-Ligroin), Schmp. des Hydrochlorids 150—162° (aus Äthanol-Äther), Schmp. des Hydrobromids 180—183°, Ausbeute 36,5% d. Th.

C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S (192,3)	Ber.: C 62,46	H 6,29	N 14,58
	Gef.: C 62,53	H 6,47	N 14,35

2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4j). Schmp. des Hydrochlorids 149,5—153° (aus Äthanol-Äther), Ausbeute 53,5% d. Th. Identisch mit authentischem Material.

²¹) *Upjohn Co.* (Erf. *L. L. Skaletzky* und *R. J. Collins*); Amer. Pat. 3169090 vom 9. 2. 1965/23. 1. 1961; *C. A.* 62, 13152 g (1965).

²²) *S. Gabriel*, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 1142 (1889).

²³) *I. Ugi* und *R. Mayr*, Chem. Ber. 93, 246 (1960).

2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4j) (Darstellung aus 3-Chlorpropylisothiocyanat (3j) und tert.-Butylamin)

271 g (2 Mol) 3j, gelöst in 1 l Xylol, läßt man bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 292 g (4 Mol) tert.-Butylamin in 2 l Xylol zutropfen. Anschließend wird die Temperatur alle 30 Min. um 25° gesteigert. Schließlich rührt man noch 2 Std. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird vom tert.-Butylamin-hydrochlorid abgesaugt, dieses mit Äther gewaschen und das Filtrat durch Destillation aufgearbeitet. Man erhält so 300 g (87% d. Th.) 2-tert.-Butylamino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6j) vom Sdp. 80—82°. 300 g 6j werden mit 1.1 l konz. Salzsäure und 2.2 l Wasser 2 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt, wobei das entstehende tert.-Butylchlorid herausdestilliert wird. Anschließend dampft man i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol-Essigester um. Schmp. 153° (Hydrochlorid). Ausbeute 250 g (98% d. Th.).

2-Amino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (4a) (Darstellung mittels Benzoyl-isothiocyanat)

Zu 4,7 g (0,048 Mol) pulverisiertem Kaliumrhodanid in 30 ml trockenem Aceton wird bei 30° unter Rühren eine Lösung von 6,7 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml trockenem Aceton getropft. Anschließend wird 5 Min. zum Sieden erhitzt. Danach gibt man eine Suspension aus 9,7 g (0,048 Mol) 3-Chlor-3-phenyl-propyl-1-amin-hydrochlorid (10a, Hal = Cl)²⁴⁾ in 100 ml trockenem Aceton zu und trägt schließlich 6,6 g (0,048 Mol) gesiebte Pottasche ein. Nach 8 Std. Rühren unter Rückfluß gibt man in der Kälte weitere 6,6 g Pottasche zu, verrührt 30 Min. bei Raumtemperatur und 30 Min. unter Rückfluß, saugt ab, engt das Filtrat i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Äthanol auf und neutralisiert mit ätherischer Salzsäure. Nach Zugabe von reichlich Äther fällt 2-Benzoylamino-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (14) als farbloses Hydrochlorid aus. Schmp. 196—198°, Ausbeute 11,8 g (73,8% d. Th.).

$C_{17}H_{18}N_2OS \cdot HCl$ (332,8)	Ber.: Cl ⁻ 10,65	N 8,42	S 9,64
	Gef.: Cl ⁻ 10,57	N 8,26	S 9,78

8,3 g (0,025 Mol) des Hydrochlorids werden mit 50 ml etwa 2 n HCl 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit verd. Natronlauge alkalisiert und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers nimmt man in Äthanol auf, versetzt bis zur schwach sauren Reaktion mit ätherischer Salzsäure und danach mit Äther, wobei 4a als Hydrochlorid ausfällt. Schmp. 202—204°, Ausbeute 3,8 g (66,5% d. Th.). Mischschmp. mit authentischem Material 202—204°.

²⁴⁾ J. Klosa und H. Starke, Dtsch. Pat. (DDR) 33285 v. 5. 12. 1964, C. A. 63, 11579 (1965).