

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 60–69 (1985)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 23. Mitt.¹⁾

Neuartige Umwandlungen an Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thionen mittels Thionylchlorid

Wolfgang Hanefeld* und Erdogan Bercin⁺)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg
und Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28,
D-2000 Hamburg
Eingegangen am 19. September 1983

Die Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **1** wurden mittels Thionylchlorid in die teilweise isolierbaren 2,2-Dichlor-tetrahydro-1,3-thiazine **2** überführt, die bei der Hydrolyse die Tetrahydro-1,3-thiazin-2-one **3**, bei der Umsetzung mit Stickstoffbasen mit primären Aminogruppen die 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazine **4** ergaben. Durch Stickstoffabspaltung aus den 2-Nitrosoiminotetrahydro-1,3-thiazinen **6** gelangt man ebenfalls zu den 2-Oxo-thiazinen **3**, die zu den Sulfonstrukturen **7** oxidiert werden konnten.

Investigations of 1,3-Thiazines, XXIII¹⁾: Novel Transformations of Tetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones with Thionyl Chloride

The tetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones **1** were transformed into the 2,2-dichlorotetrahydro-1,3-thiazines **2** some of which could be isolated. They react with water to yield the tetrahydro-1,3-thiazine-2-ones **3** and with primary nitrogen bases to yield the 2-iminotetrahydro-1,3-thiazines **4**. The 2-(nitrosoimino)tetrahydro-1,3-thiazines **6** split off nitrogen to yield **3**. Compounds of type **3** can be oxidized to the sulfones **7**.

Aus Untersuchungen an 2-Thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen war hervorgegangen, daß ein Austausch der 2-Thioxo-gruppe gegen eine 2-Oxo-gruppe²⁻⁵⁾ oder gegen eine Imino- bzw. substituierte Iminogruppierung⁶⁾ zu einer meistens beträchtlichen Veränderung der biologischen Wirkung führt. Es lag daher nahe, auch die auf verschiedenen Wegen zugänglichen, weniger polaren N-substituierten Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **1**^{7,8)} strukturell wie vorstehend genannt abzuwandeln und die Auswirkung auf die biologische Wirkung zu prüfen.

Bei der Literaturdurchsicht stellte sich heraus, daß die gewünschten Zielstrukturen, N-substituierte Tetrahydro-1,3-thiazin-2-one **3** bzw. 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazine **4** mit verschiedenen Substituenten am endo- und exocyclischen Stickstoffatom, bisher synthetisch teils nicht, teils nur stark eingeschränkt zugänglich waren. So wurden N-substituierte Tetrahydro-1,3-thiazin-2-one **3** nach unseren Recherchen bisher noch nicht dargestellt. Lediglich der am Stickstoff unsubstituierte Grundkörper dieser Reihe, **3a**, war auf drei verschiedenen Wegen dargestellt worden, die auf Übertragbarkeit auf N-substituierte Verbindungen zu überprüfen waren:

* Teilweise Bestandteil der geplanten Dissertation E. Bercin

A) Aus 3-Brompropylamin und Kaliumrhodanid dargestelltes 3-Amino-propylrhodanid wurde unter Kaliumcyanidkatalyse zum 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin **4a** cyclisiert, dieses zum 2-Nitrosoimino-tetrahydro-1,3-thiazin **6a** nitrosiert und daraus beim Erhitzen unter N_2 -Abspaltung **3a** in einer Endausbeute von 30 % erhalten⁹⁾.

B) 3-Brompropylamin-Hydrobromid wurde mit Carbonylsulfid in methanol. Kalilauge zu 50 % **3a** umgesetzt¹⁰⁾.

C) 3-Aminopropanthiol wurde mit Kohlenmonoxid in Gegenwart von Selen und Triethylamin zu 76 % **3a** umgesetzt¹¹⁾.

Zur Darstellung von 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-derivaten **4** sind bisher folgende Wege beschritten worden:

D) Mehrstufige Umsetzung von Ketonen mit Vinylgrignardreagenzien, anschließende Umsetzung zu Isothiouroniumsalzen und deren Cyclisierung hatte am N-3-unsubstituierte 2-Iminotetrahydro-1,3-thiazine mit Substitution in 4-Stellung ergeben¹²⁾.

E) N-substituierte N'-3-Hydroxypropylthioharnstoffe waren nach Veresterung mit Schwefel- oder Phosphorsäure durch Säure oder Alkali zu am N-3-unsubstituierten Thiazinen **4** cyclisiert worden^{13,14)}.

F) Aus Isothiocyanaten und 3-Aminopropanol oder Azetidinen waren durch Säurebehandlung am Iminostickstoff substituierte Verbindungen **4** dargestellt worden¹⁵⁻¹⁷⁾. Nur in einem Falle war durch Einsatz von 3-(4-Tolyl)-amino-propanol und Phenylisothiocyanat ein am N-3 und am Iminostickstoff unterschiedlich substituiertes Thiazin **4** erhalten worden¹⁷⁾.

G) Nach Lit.¹⁶⁾ ließen sich N-3-unsubstituierte 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazine **4**, die dort als 2-Amino-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinderivate in der tautomeren Form formuliert wurden, auch aus Isothiocyanaten und 3-Halogenpropylamin, aus N-monosubstituierten Thioharnstoffen und 1,3-Dihalogenpropanen sowie aus 3-Halogen-propylisothiocyanaten und Aminen darstellen. Die Verbindungen¹⁷⁾ zeichneten sich durch starke, dem Morphin vergleichbare analgetische Wirksamkeit aus. Aus Benzylisothiocyanaten und 3-Halogenpropylaminen dargestellte 2-Benzylimino-tetrahydro-1,3-thiazine **4** zeichneten sich durch diuretische und saluretische Wirkung aus¹⁹⁾.

H) Als einzelnes Beispiel eines an beiden Stickstoffatomen unterschiedlich substituierten Thiazins **4** war 3-Methyl-2-phenyliminotetrahydro-1,3-thiazin mittels Dimethylsulfat aus der 2-Phenyliminoverbindung dargestellt worden²⁰⁾.

Die beschriebenen Synthesewege für **3** und **4** ergaben bei der Prüfung auf Eignung zu Darstellung N-3-substituierter Verbindungen folgende Ergebnisse: Nach Weg A dargestelltes **4a** wurde mit Alkyl- oder Aralkylhalogeniden zu den N-3-substituierten 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-Hydrohalogeniden **5** umgesetzt, die bei Benzyl- und Ethylsubstitution mit Natriumnitrit/Salzsäure orangefarbige, isolierbare 2-Nitrosoimino-tetrahydro-1,3-thiazine **6** ergaben. Erhitzen in Toluol führte unter Stickstoffabspaltung zu den neuartigen Tetrahydro-1,3-thiazin-2-onen **3c** und **3e**. Diese Methode ist wegen des Alkylierungsschrittes zu **5** auf N-3-Alkyl- oder Aralkylverbindungen beschränkt. Versuche, nach Weg A oder B dargestelltes **3a** in Gegenwart von Natriumhydrid direkt zu alkylieren, lieferten die 3-Ethyl- bzw. 3-Benzyl-derivate **3c** bzw. **3e** in mittleren Ausbeuten. Methode für Arylverbindungen wiederum nicht geeignet.

Den Wegen B und C wurde wegen der aufwendigen Darstellung der benötigten N-substituierten 3-Brompropylamin-Hydrobromide bzw. 3-Amino-propanthiole nicht nachgegangen.

Die folgenden weiteren Versuche führten nicht zu den Thiazin-onen **3**: Durch Erhitzen von N-Benzyl-methylthionurethan mit 1,3-Dibrompropan im Überschuß sollte S-Alkylierung und anschließende Cyclisierung unter Methylbromid-Abspaltung eintreten. Es wurde jedoch nur Benzylamin-Hydrobromid als Zersetzungsprodukt isoliert. Aus Cyclohexylamin bzw. Benzylamin, Kaliumhydroxid und Carbonylsulfid frisch dargestellte Thiolcarbamate wurden mit 1,3-Dibrompropan bzw. 1-Brom-3-chlor-propan mit dem Ziel einer cyclisierenden S,N-Alkylierung umgesetzt, jedoch neben den als Zersetzungsprodukten auftretenden symmetrischen Harnstoffen nur die N-substituierten Trimethylen-1,3-bis-thiourethane **8a** und **8b** erhalten.

Versuche einer oxidativen Desulfurierung von 3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**1d**) führten sowohl mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure als auch mit Kaliumdichromat in 20proz. Schwefelsäure nicht zu isolierbarer 2-Oxoverbindung **3e**, sondern ergaben als einziges kristallines Produkt in geringer Ausbeute das 3-Benzyl-2-oxo-tetrahydro-1,3-thiazin-1,1-dioxid (**7c**) mit der ungewöhnlichen Struktur eines α -Carbamoylsulfons. **7c** sowie einige andere Verbindungen dieser neuartigen Klasse von 1,3-Thiazinverbindungen konnten wir dann in guten Ausbeuten durch Oxidation von **3** mit doppelt molaren Mengen 3-Chlorperbenzoesäure erhalten (Tab. 1).

Tab. 1: 2-Oxo-tetrahydro-1,3-thiazin-1,1-dioxide **7**

7	R	Schmp.°	Ausb. % d.Th.	Ber. N Gef.	S	IR (cm ⁻¹)	
a	CH ₃	122–126	66 ⁺)	C ₅ H ₉ NO ₃ S (163.2)	8.6 8.2	19.6 19.4	1685 (C=O), 1315, 1135 (SO ₂)
b	C ₆ H ₅	204 (Zers.)	100 ⁺)	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)	6.2 6.0	14.2 14.4	1680 (C=O), 1310, 1140 (SO ₂)
c	C ₆ H ₅ –CH ₂	146–148	96 ⁺), 2 ⁺⁺), 3 ⁺⁺⁺)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S (239.3)	5.8 5.7	13.4 13.5	1675 (C=O), 1320, 1130 (SO ₂)
d	C ₆ H ₅ –CH ₂ –CH ₂	147–149	92 ⁺)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S (253.3)	5.5 5.4	12.7 12.7	1685 (C=O), 1310, 1130 (SO ₂)

⁺⁾ Durch Oxidation von **3** mit doppelt molarer Menge 3-Chlorperbenzoesäure.

⁺⁺⁾ Durch Oxidation von 3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**1d**) mit Wasserstoffperoxid/Essigsäure.

⁺⁺⁺⁾ Durch Oxidation von **1d** mit Kaliumdichromat.

Ein neues, auch für die Darstellung aromatisch substituierter Tetrahydro-1,3-thiazin-2-one **3** geeignetes Verfahren fanden wir schließlich in der Umsetzung der 2-Thioxoverbindungen **1** mit Thionylchlorid. Bereits bei Umsetzungen anderer Verbindungen mit Thionurethanstruktur mit Thionylchlorid hatten wir nach wäßriger Aufarbeitung die Oxo-Analoga gefunden²¹⁾, bei der Umsetzung von **1** mit überschüssigem Thionylchlorid gelang es nun sogar an den Beispielen der 3-Isopropyl-, 3-Benzyl- und 3-Phenylverbindung **2a–2c**, kristalline 2,2-Dichlor-tetrahydro-1,3-thiazine **2** zu isolieren, deren rasch erfolgende Hydrolyse, wie auch bei den nicht isolierten Verbindungen **2**, zu den 2-Oxo-thiazinen **3** (Tab. 2) führte. Verbindungen mit einer bei **2** vorliegenden

Tab. 2: Tetrahydro-1,3-thiazin-2-one 3

3	R	Schmp.°	Ausb. % d.Th.	Ber. N Gef.	S	IR (cm ⁻¹)
b	CH ₃	nicht destillierbares Öl	38 ⁺⁾	C ₅ H ₉ NOS (131.2)	10.7 24.4 10.3 24.6	1630 (C=O)
c	C ₂ H ₅	Öl, n _D ²² = 1.5324	7 ⁺⁾ , 79 ⁺⁺⁾ , 62 ⁺⁺⁺⁾	C ₆ H ₁₁ NOS (145.2)	9.7 22.1 9.7 22.2	1625 (C=O)
d	i-C ₃ H ₇	57–59	41 ⁺⁾	C ₇ H ₁₃ NOS (159.3)	8.8 20.1 8.8 20.1	1620 (C=O)
e	C ₆ H ₅ –CH ₂	55–57.5	69 ⁺⁾ , 42 ⁺⁺⁾ , 71 ⁺⁺⁺⁾	C ₁₁ H ₁₃ NOS (207.3)	6.8 15.5 6.7 15.7	1620 (C=O)
f	C ₆ H ₅ –CH ₂ –CH ₂	69	27 ⁺⁾	C ₁₂ H ₁₅ NOS (221.3)	6.3 14.5 6.6 14.7	1625 (C=O)
g	C ₆ H ₅	140–142	67 ⁺⁾	C ₁₀ H ₁₁ NOS (193.3)	7.2 16.6 6.8 17.0	1620 (C=O)

⁺⁾ Durch Hydrolyse in situ erzeugter 2,2-Dichlor-tetrahydro-1,3-thiazine 2.

⁺⁺⁾ Durch N₂-Abspaltung aus 6. ⁺⁺⁺⁾ Durch Alkylierung von 3a.

Orthothiocarbamidsäureester-dichlorid-Struktur sind unseres Wissens weder in Übersichtsartikeln über Orthokohlensäurederivate^{22–24)} noch in der neueren Literatur beschrieben worden und stellen somit einen völlig neuen Strukturtyp dar, der sich durch extreme Reaktivität gegenüber nukleophilen Partnern auszeichnet. Da bei den in Aceton/Wasser durchgeführten Hydrolysereaktionen zu 3 stets elementarer Schwefel isoliert wurde, nehmen wir für den Reaktionsverlauf zwischen Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thionen 1 und Thionylchlorid folgendes an: Elektrophiler Angriff des Thionylchlorid-Schwefelatoms am Thiocarbonyl-Schwefelatom des Thiazins und nukleophiler Übergang eines Chloridions auf das Thiocarbonyl-C-Atom gibt einen instabilen Übergangszustand, der sich in einer S_N_i-Reaktion unter Abspaltung von Dischwefeloxid zum 2,2-Dichlor-tetrahydro-1,3-thiazin 2 stabilisiert. Bei der Hydrolyse wird aus 2 das Oxothiazin 3, das Dischwefeloxid zerfällt in bekannter Weise zu H₂S und SO₂, woraus durch Synproportionierung elementarer Schwefel entsteht.

Die hohe Reaktivität von 2 gegenüber nukleophilen Reaktionspartnern wurde zur Darstellung der zweiten Zielgruppe dieser Arbeit, der unterschiedlich substituierten 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazine 4 genutzt, indem in situ erzeugte Dichlorthiazine 2 mit Ammoniak, primären Aminen, Hydrazin, Acylhydrazinen und Semicarbazid in ersten Versuchen umgesetzt wurden (Tab. 3). Über Umsetzungen mit weiteren Nukleophilen wird an anderer Stelle berichtet werden. Im Vergleich zu den genannten Synthesewegen D-H für 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazine 4, die zudem fast ausschließlich zu am N-3 unsubstituierten Verbindungen 4 führen, zeichnet sich dieses neue Verfahren durch einfache Durchführung und große Variabilität aus.

Tab. 3: 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-derivate 4

4	R	R'	Bezeichnung	Schmp.°	Ausb. % d.Th.	Ber. Gef.	N	S	Cl	IR (cm ⁻¹)
b	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	3-Benzyl-2-imino-tetrahydro-1,3-thiazin-Hydrochlorid	209-212	31	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ SCI (242.8)	11.5 11.6	13.2 13.1	14.6 14.9	2765-3315 (C=NH ₂ [⊕]) 1650(^S _N) C=NH ₂ [⊕])
c ⁺)	CH ₃	C ₆ H ₅	3-Methyl-2-phenyl-imino-tetrahydro-1,3-thiazin	89	16	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S (206.3)	13.6 12.9	15.5 15.4		1570 (C=N)
d	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	3-Methyl-2-(4-chlor-phenylimino)-tetrahydro-1,3-thiazin	87-89 (gelb)	42	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ S (240.8)	11.6 11.2	13.3 13.6	14.7 14.7	1570 (C=N)
e	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3-Methyl-2-(4-methoxy-phenylimino)-tetrahydro-1,3-thiazin	89-91 (gelb)	38	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS (236.3)	11.8 11.6	13.6 13.5		1580 (C=N)
f	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	2-Benzylimino-3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin	Öl ⁺⁺) (gelb)	39	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ S (220.3)	12.7 13.3	14.6 15.2		1580 (C=N)
g	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	4f-Hydrochlorid	185-187		C ₁₂ H ₁₇ N ₂ SCI (256.8)	10.9 10.5	12.5 12.7	13.8 13.5	2840-3200 (C=NH ₂ [⊕])
h	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	3-Benzyl-2-benzylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-Hydrochlorid	173-175 (gelb)	32	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ SCI (332.9)	8.4 8.0	9.6 9.3	10.6 10.2	2790-3100(C=NH [⊕]) 1595 (C=N)

⁺) Bei Lit.²⁰⁾ aus Phenylisothiocyanat und Azetidin, Salzsäurebehandlung und Methylierung, Sdp. 175-180°/12 Torr.

⁺⁺⁾ Nicht destillierbares Öl.

Fortsetzung Tab. 3

4	R	R'	Bezeichnung	Schmp.°	Ausb. % d.Th.	Ber. N Gef.	S	Cl	IR (cm ⁻¹)
i	CH ₃	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	N,N-(3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-yliden)-benzhydrazid	175–177	69	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ OS (249.3)	16.9 12.9 16.9 13.1		3240 (NH), 1550, 1575 (C=N)
j	CH ₃	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	4i-Hydrochlorid	209–212	42	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ OSCl (285.8)	14.7 11.2 14.5 11.4	12.4 12.4	2815–3110 (C=NH ₂ [⊕]) 1580–1610 (C=N)
k	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	$\text{NH}_2-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-on-semicarbazon	195–196	4	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS (264.4)	21.2 12.1 20.9 12.1		3150–3475 (NH) 1550 (C=N)
l	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	N,N-(3-benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-yliden)-benzhydrazid	155–157	55	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS (325.4)	12.9 9.8 12.7 9.7		3155 (NH) 1550 (C=N)
m	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	4i-Hydrochlorid	212–214	50	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ OSCl (361.9)	11.6 8.9 11.3 8.7	9.8 9.9	2740–3100 (C=NH ₂ [⊕]) 1615 (C=N)
n	C ₆ H ₅	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NH})=\text{O}$	N,N-(3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-yliden)-benzhydrazid	174–176	19	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS (311.4)	13.5 10.3 13.1 10.5		3180 (NH) 1540 (C=N)
o	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$		3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-on-azin	202–203	4	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ S ₂ (410.6)	13.6 15.6 13.1 15.5		1550 (C=N)

7.0 g (0.06 mol) **4a** wurden mit 25.0 g (0.15 mol) Allyliodid versetzt. Nach heftig exothermer Reaktion und 2 d Stehen bei 20° wurde i. Vak. eingeeengt und mit Isopropanol erwärmt. Beim Kühlen farblose Kristalle, Schmp. 153–156°, Ausb. 19 % d.Th. $C_7H_{13}N_2SI$ (284.2) Ber. N 9.9 S 11.3 I 44.7 Gef. N 9.8 S 11.3 I 44.4. IR: 3250, 3100 ($C=NH_2^+$), 1640 ($C=C$), 1610 cm^{-1} ($C=N$).

2-Imino-3-propyl-tetrahydro-1,3-thiazin-Hydrobromid (**5d**)

7.0 g (0.06 mol) **4a** und 8.6 g (0.07 mol) Propylbromid wurden in 50 ml Isopropanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Kühlen wurden durch Etherzusatz farblose Kristalle abgeschieden, Schmp. 180–185°, Ausb. 13 % d.Th. $C_7H_{15}N_2SBr$ (235.3) Ber. N 11.7 S 13.4 Br 33.4 Gef. N 11.8 S 13.6 Br 33.4. IR: 3200–3100 ($C=NH_2^+$), 1650, 1610 cm^{-1} ($C=N$).

3-Ethyl-2-nitroso-imino-tetrahydro-1,3-thiazin (**6a**)

4.5 g (0.02 mol) **5a** wurden in 20 ml einer Mischung von Wasser/Ethanol/Dioxan 3:1:1 unter Rühren und Kühlen auf –10° tropfenweise mit einer Lösung von 13.8 g (0.2 mol) Natriumnitrit in 80 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von etwas Salzsäure und teilweisem Einengen i. Vak. wurden orangefarbige Kristalle erhalten. Schmp. 101° (Verpuffung), Ausb. 41 % d.Th. $C_6H_{11}N_3OS$ (173.2) Ber. N 24.2 S 18.5 Gef. N 24.1 S 18.6. IR: 1580 ($C=N$), 1430 ($=N-N=O$), 1050 cm^{-1} ($=N-N$).

3-Benzyl-2-nitroso-imino-tetrahydro-1,3-thiazin (**6b**)

2.9 g (0.01 mol) **5b** wurden wie vorstehend mit 10 g (0.15 mol) Natriumnitrit behandelt. Orangefarbige Kristalle, Schmp. 89–91° (Verpuffung), Ausb. 72 % d.Th. $C_{11}H_{13}N_3OS$ (235.3) Ber. N 17.9 S 13.6 Gef. N 17.7 S 13.7. IR: 1580 ($C=N$), 1435 ($=N-N=O$), 1020 cm^{-1} ($=N-N$). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30 (s; C_6H_5), 5.03 (s; $C_6H_5-CH_2$), 3.61 (t; $N-CH_2$), 3.05 (t; $S-CH_2$), 2.25 (q; CH_2).

Umwandlung von 6a und 6b in 3c und 3e (Tab. 2): Jeweils 0.01 mol der Verbindungen **6** wurden in 20 ml Toluol unter gelegentlichem Schütteln allmählich bis zum Sieden erhitzt, wobei Stickstoff entwich und die Orangefärbung der Lösung verschwand. Nach teilweisem Einengen wurde durch Etherzusatz **3e** kristallin erhalten. **3c** fiel nach vollständigem Einengen als Öl an.

Alkylierung von 3a zu 3c und 3e (Tab. 2): Jeweils 1.2 g (0.01 mol) **3a** und 0.36 g (0.015 mol) Natriumhydrid wurden in 40 ml Toluol 1.5 h erhitzt und anschließend mit 0.01 mol Ethyl- bzw. Benzylbromid 12 h weiter erhitzt. Nach Kühlen wurde die berechnete Menge Natriumbromid abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Trimethylen-1,3-bis(N-benzyl-thiolurethan) (**8a**)

4.1 g (0.02 mol) Kalium-N-benzyl-thiolcarbam⁵⁾ wurden in 30 ml Ethanol mit 3.2 g (0.02 mol) 1-Brom-3-chlor-propan 12 h bei 20° stehen gelassen. Nach Einengen i. Vak. und Ausschütteln mit Chloroform/Wasser wurden aus der Chloroformphase farblose Kristalle erhalten. Schmp. 140–142°, Ausb. 10 % d.Th. $C_{19}H_{22}N_2O_2S_2$ (374.5) Ber. N 7.5 S 17.1 Gef. N 7.4 S 16.9. IR: 3350 (NH), 1665 ($C=O$), 1540 cm^{-1} ($NH-C=O$).

Trimethylen-1,3-bis(N-cyclohexyl-thiolurethan) (**8b**)

2.6 g (0.01 mol) Triethylammonium-N-cyclohexyl-thiolcarbam⁵⁾ wurden mit 2.0 g (0.01 mol) 1,3-Dibrompropan in 20 ml Pyridin 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. und Ausschütteln mit Chloroform/Wasser wurden aus der Chloroformphase farblose Kristalle erhalten. Schmp. 137–139°, Ausb. 16 % d.Th. $C_{17}H_{30}N_2O_2S_2$ (358.6) Ber. N 7.8 S 17.9 Gef. N 7.7 S 17.9. IR: 3360 (NH), 1640, sh 1660 ($C=O$), 1530 cm^{-1} ($NH-C=O$).

Reaktion von 3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (1d) mit Wasserstoffperoxid zu 7c (Tab. 1): 4.5 g (0.02 mol) **1d** wurden in 30 ml Essigsäure mit 11.3 g (0.1 mol) 30proz. Wasserstoffperoxid 2 h auf 70°

erwärmt. Nach Einengen i.Vak. wurde der Rückstand aus Ethanol/Chloroform/Petrolether umkristallisiert.

Reaktion von 1d mit Kaliumdichromat zu 7c: 4.8 g (0.025 mol) **1d** wurden mit 20.0 g (0.068 mol) Kaliumdichromat in 100 ml 20proz. Schwefelsäure 1 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen wurde zweimal mit 30 ml Benzol extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und mit Ether zur Kristallisation gebracht.

Oxidation von 3 mit 3-Chlorperbenzoesäure zu 7 (Tab. 1): 2–5 mmol **3** wurden in 20 ml Aceton gelöst, die 2.2fach molare Menge 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure zugesetzt, 15 min bei 20°, dann 5 min bei 40° gerührt und i.Vak. völlig eingeeengt. Der Rückstand wurde dreimal mit je 40 ml Ether durchgearbeitet und dieser dekantiert, um die 3-Chlorperbenzoesäure zu entfernen. Der Rückstand wurde aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert.

2,2-Dichlor-3-isopropyl-tetrahydro-1,3-thiazin (2a)

1.75 g (0.01 mol) 3-Isopropyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion²⁶⁾ wurden mit 10 g Thionylchlorid 30 min auf 70° erhitzt, der Thionylchloridüberschuß i.Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Verreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, die sich an der Luft rasch gelb färben und hydrolysieren. Ausb. ca. 60 % d.Th. Keine exakte Schmelzpunktsbestimmung möglich. Produkt enthält laut Analytik und IR bereits etwas Wasser und etwas durch Hydrolyse gebildetes **3d**. $C_{17}H_{13}Cl_2NS$ (214.2) Ber. (mit 1 H_2O) N 6.1 S 14.0 Cl 31.0 Gef. N 6.4 S 14.0 Cl 29.8. IR: 3400–3500 (H_2O), 1635 (schwach $C=O$), 1570 cm^{-1} ($Cl_2-C \leq N$).

3-Benzyl-2,2-dichlor-tetrahydro-1,3-thiazin (2b)

2.2 g (0.01 mol) 3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion wurden wie vorstehend behandelt. Gelblich-weiße Kristalle, Schmelzintervall 65–89°, Ausb. ca. 70 % d.Th. $C_{11}H_{13}Cl_2NS$ (262.2) Ber. N 5.3 S 12.2 Cl 27.0 Gef. N 4.9 S 12.3 Cl 29.7. IR: 1580 cm^{-1} ($Cl_2-C \leq N$).

2,2-Dichlor-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin (2c)

2.1 g (0.01 mol) 3-Phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion wurden wie vorstehend behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 146–148°, Ausb. 98 % d.Th. $C_{10}H_{11}Cl_2NS$ (248.2) Ber. N 5.6 S 12.9 Cl 28.6 Gef. N 5.1 S 12.6 Cl 28.1. IR: 1570 cm^{-1} ($Cl_2-C \leq N$) (frei von $C=O$ -Bande).

Darstellung von 3 (Tab. 2) durch Hydrolyse von 2

Jeweils 0.01 mol des entsprechenden Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thions **1** wurde mit 10 g Thionylchlorid 30 min auf 70° erwärmt, das überschüssige Thionylchlorid i.Vak. abdestilliert und der Rückstand dreimal mit je 40 ml Ether verrieben und dieser dekantiert. Der Rückstand wurde in 20 ml Aceton gelöst und mit 20 ml Wasser versetzt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Schwefels wurde bis zur Entfernung des Acetons eingeeengt, die verbliebene wässrige Phase mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, dieses nach Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert.

Darstellung der 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-derivate 4 (Tab. 3)

5–20 mmol 3-Benzyl-, 3-Methyl- oder 3-Phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion **3** wurden wie bei der Herstellung von **2a–c** bis nach dem Dekantieren des Ethers behandelt. Die in situ erzeugten 2,2-Dichlor-tetrahydro-1,3-thiazine **2** wurden bei **4d,e,i,j,l,m,n** jeweils in 40 ml Dioxan mit der doppelt molaren Menge Stickstoffbase, d.h. 4-Chloranilin, 4-Anisidin oder Benzhydrazid 1 h zum Sieden erhitzt, heiß von etwaigem abgeschiedenen Amin-Hydrochlorid abfiltriert und das Filtrat

i. Vak. eingeengt. Zur Isolierung der Hydrochloride **4j** bzw. **4m** wurde der Rückstand mit Chloroform ausgekocht. **4j** und **4m** blieben kristallin zurück. Zur Isolierung der Basen **4d,e,i,l** wurde der jeweilige Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt, Schwefel abfiltriert und das Filtrat durch Zusatz von 10proz. Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Nach Ausschütteln mit Chloroform und dessen Abdestillieren wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Abweichend von vorstehender Vorschrift wurden **4f,g,h,k** durch 30 min Reagieren in Chloroform dargestellt, **4c** durch 1 h Erhitzen in Chloroform. Bei **4b** wurde Ammoniakgas bei -10° in eine Chloroformlösung eingeleitet, bis Ammoniumchlorid ausfiel (ca. 6 min). Nach 30 min bei 20° wurde filtriert, das Filtrat eingeengt, mit 50 ml Wasser versetzt, Schwefel abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand aus Isopropanol/Ether umkristallisiert. Bei **4o** wurden 0.02 mol Hydrazinhydrat in 30 ml Ether gelöst und 0.01 mol **2** in 20 ml Chloroform bei -10° zugetropft. Nach 1 h bei 20° und 10 min Erhitzen zum Sieden wurde Hydrazin-Hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat über Aktivkohle gereinigt und eingeengt. Umkristallisation aus Chloroform/Isopropanol.

Literatur

22. Mitt.: W. Hanefeld, Pharm. Ztg. 128, 1242 (1983).
- W. Hanefeld, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1789.
- ibid. 1974, 2015.
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 161 (1976).
- ibid. 314, 315 (1981).
- ibid. 310, 273 (1977).
- ibid. 310, 409 (1977).
- W. Hanefeld und E. Bercin, ibid. 314, 413 (1981).
- A. Schöberl, M. Kawohl und G. Hansen, Justus Liebigs Ann. Chem. 614, 83 (1958).
- D. W. Grisley und K. Szabo, Synthesis 1972, 318.
- N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo und S. Murai, Tetrahedron Lett. 1975, 1969.
- N. Cohen und B. L. Banner, J. Heterocycl. Chem. 14, 717 (1977).
- E. Cherbuliez et al., Helv. Chim. Acta 50, 331 (1967).
- J. Rabinowitz, ibid. 52, 255 (1969).
- M. Tišler, Tetrahedron Lett. 1959, 12.
- Farbenfabriken Bayer AG (Erf. O. Behner et al.), Deutsch. Pat. 1173475, 9. 7. 64; C. A. 61, 13323 (1964).
- Farbenfabriken Bayer AG (Erf. O. Behner et al.), Belg. Pat. 634554, 6. 1. 1964; C. A. 61, 1874 (1964).
- F. B. Dains, E. J. Joss und F. E. Stubbs, Univ. Kans. Sci. Bull. 20, 161 (1931); C. A. 26, 2717 (1932).
- J. Reiter et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 15, 41 (1980).
- M. Tišler, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 621 (1960).
- W. Hanefeld, unveröffentlichte Versuche.
- W. Kantelehn in The Chemistry of Acid Derivatives, Part 1, p. 550 ff, John Wiley and Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto 1979.
- R. Feinauer, Synthesis 1971, 16.
- R. H. De Wolfe, Organic Chemistry, Vol. 14, 361, Academic Press, New York-London 1970.
- A. Schöberl und K.-H. Magosch, Justus Liebigs Ann. Chem. 742, 74 (1970).
- W. Hanefeld und D. Kallias, unveröffentlichte Versuche.