

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 36. Mitt.¹⁾**Aminierung von Salzen NH-acider Tetrahydro-1,3-thiazinderivate mit O-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin**Wolfgang Hanefeld* und Hans-Jürgen Staude²⁾Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg

Eingegangen am 18. Dezember 1985

NH-acide 2-Thioxo-4-oxo- bzw. 2,4-Dioxo-1,3-thiazinderivate **3** bzw. **5** wurden in ihre Natrium- bzw. Thallium(I)-salze **4** und **6** überführt und diese mit *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin zum *S*-Aminierungsprodukt **9** bzw. *N*-Aminierungsprodukt **10** umgesetzt. Das auf diesem Wege nicht zugängliche *N*-Amino-2-thioxo-thiazin **2** wurde durch Cyclisierung aus **1** dargestellt.

Investigations on 1,3-Thiazines, XXXVI¹⁾; Amination of Salts from NH-acidic Tetrahydro-1,3-thiazine-derivatives with O-Diphenylphosphoryl-hydroxylamine

NH-acidic 2-thioxo-4-oxo- or 2,4-dioxo-1,3-thiazine derivatives **3** or **5** were converted into their sodium- or thallium(I)-salts **4** and **6**, which were reacted with *O*-diphenylphosphoryl-hydroxylamine to yield the *S*-amination product **9** or the *N*-amination product **10**. The *N*-amino-2-thioxo-thiazine **2**, which could not be obtained in this way, resulted from cyclization of **1**.

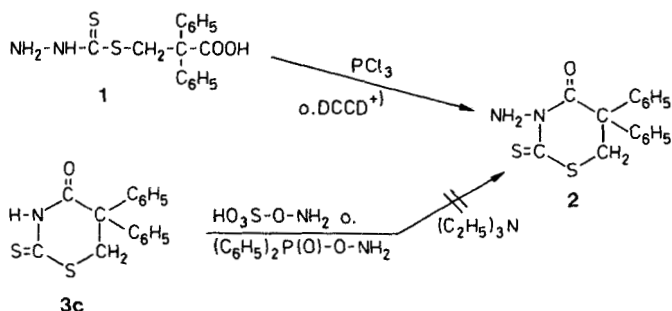
Im Rahmen unserer Arbeiten über potentiell biologisch aktive 1,3-Thiazinderivate haben wir in den *N*-mono- und *N*-disubstituierten 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-4*H*-1,3-thiazin-4-onen³⁾ und den 3-Amino-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4-dionen⁴⁾ Verbindungen mit interessanten chemischen und pharmakologischen Eigenschaften gefunden. Wir haben nun die Darstellung am exocyclischen Stickstoffatom unsubstituierter Verbindungen dieses Typs angestrebt.

Hierbei zeigte sich, daß 3-Amino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-4*H*-1,3-thiazin-4-on (**2**) zwar mit geeigneten Cyclisierungsreagenzien aus der offenkettigen Vorstufe **1** dargestellt werden konnte, nicht jedoch durch direkte *N*-Aminierung mittels Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure oder *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin in Gegenwart von Triethylamin aus **3c**.

Da Aminierungen NH-acider Heterocylen in einigen Fällen mit *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin und den Natrium- oder Kaliumsalzen von Heterocyclen, z. B. beim Kalium-phthalimid⁵⁾ durchgeführt werden konnten, haben wir Salze der zu aminierenden „NH-Thiazine“ dargestellt. Wegen der sehr geringen Stabilität der Natrium-thiazinate wurden überwiegend die besser handhabbaren Thallium(I)-thiazinate darge-

Schema 1: Darstellung von 2

^{+) DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid}

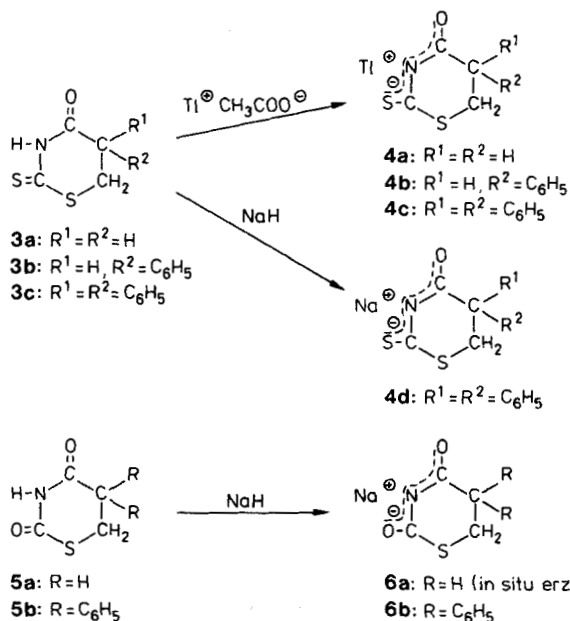


stellt, zumal sich Thallium(I)-salze NH-acider cyclischer Dithiourethane wie des Thiazolidin-2-thions⁶⁾ und des 2-Thioxo-3.4-dihydro-1.3-thiazin-4-ons⁷⁾ z. B. bei deren Acylierung als besonders vorteilhaft erwiesen haben.

Schema 2: Darstellung der Thiazinate 4 und 6

6a: R = H (in situ erzeugt)

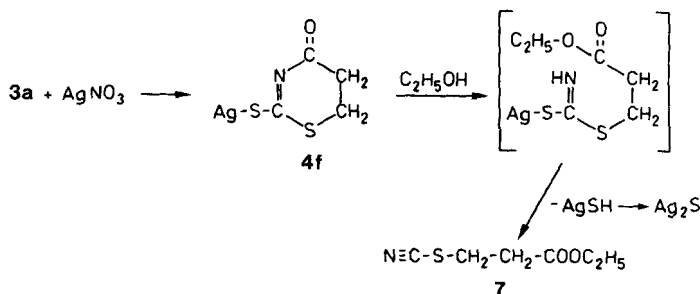
6b: R = C₆H₅



Da alle aufgeführten Natrium- und Thallium-thiazinate **4** und **6** im IR-Spektrum statt der Lactam-Carbonylbande der „NH-Thiazine“ **3** und **5** bei 1700–1720 cm⁻¹ eine

starke Bande bei 1615–1645 cm^{-1} zeigen, dürfte der Doppelbindungscharakter der C=O-Bindung weitgehend verlorengegangen sein und die gewählte Formulierung der Salze mit delokalisierte negativer Ladung berechtigt sein. Mit **3a** wurden weiterhin Versuche unternommen, Salze mit anderen Kationen darzustellen. Beim Versuch der Zinksalzbildung durch Umsetzung mit Zinkacetat in acetonisch-wässriger Lösung schied sich selbst bei 0° rasch Zinksulfid ab, eine Reaktion, die bei 60° in 2 h quantitativ ablief. Mit Quecksilber(II)-chlorid in Aceton erfolgte dagegen keine Quecksilbersulfidabscheidung, sondern die Bildung eines farblosen Adduktes aus dem gelben **3a** der Zusammensetzung $(\mathbf{3a})_2 \cdot \text{HgCl}_2$ (**4e**). Der Schmp. lag mit 140° (Zers.) deutlich höher als der von **3a** mit 120–122°, im IR-Spektrum ist im Gegensatz zu den Salzen **4** eine NH-Bande bei 3300 und eine Lactam-C=O-Bande bei 1730 cm^{-1} erhalten, der Fingerprintbereich ist gegenüber **3a** stark verändert. Wiederum anders verhielt sich **3a** gegenüber Silbernitrat. Bei der Umsetzung von **3a** in Benzol mit einer äquimol. Menge ethanol. Silbernitratlösung fiel sofort ein zunächst fast farbloser Niederschlag aus, der sich rasch dunkel verfärbte und sich in wenigen Tagen zersetzte. Das primär entstandene Silbersalz **4f** zeigte im IR-Spektrum keine NH-Bande. Banden bei 1730 und 1685 cm^{-1} sprechen gegen eine Formulierung mit delokalisierte negativer Ladung wie bei **4a-d**. Führte man die Reaktion in Ethanol unter 90 min Erhitzen durch, wurde nach Abtrennen von Silbersulfid ein gelbes Öl erhalten, das durch IR-Vergleich mit authentischem Material⁸⁾ als 3-Rhodano-propionsäureethylester (**7**) identifiziert wurde.

Schema 3: Reaktion von **3a** mit Silbernitrat



Mit dem Natrium-thiazinat **4d** und dem Thallium-thiazinat **4c** ließ sich *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin umsetzen, wobei jedoch nicht das N-Aminierungsprodukt **2**, sondern das S-Aminierungsprodukt **9** gebildet wurde. **2** und **9** lassen sich spektroskopisch eindeutig unterscheiden. Im IR-Spektrum von **2** tritt nur eine NH-Bande bei 3310 cm^{-1} auf und die Lactam-C=O-Bande bei 1700 cm^{-1} , bei **9** werden 2 NH-Banden bei 3400 und 3310 cm^{-1} gefunden und eine C=O-Bande, die mit 1685 cm^{-1} zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben ist, bedingt durch den Konjugationseffekt der C=N-Bindung. Im ^1H -NMR-Spektrum sind die mit D_2O austauschbaren NH_2 -Protonen bei **2** mit $\delta = 5.83$ ppm stärker tieffeldverschoben als bei **9** mit $\delta = 4.65$ ppm. Während für **2** im Massenspektrum ein Molekülionenpeak (12 % rel. Int.) gefunden wird, ist der Peak größter Masse bei **9** durch Abspaltung der NH_2 -Gruppe entstanden. In **9** findet sich das Strukturelement eines N-Acylimino-dithiokohlensäure-ester-aminoesters oder, an-

3-Amino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (2)

Methode A: 3.0 g (9 mmol) 2,2-Diphenyl-3-(thiocarbazoylthio)-propionsäure (**1**)³⁾ werden 10 min in 25 ml Phosphortrichlorid zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wird der zähe Rückstand nach Verreiben mit Wasser fest. Nach Lösen in Dichlormethan wird über eine Kieselgel-60-Säule in Dichlormethan chromatografiert, dann Proben von jeweils 200 mg in 10 ml Dichlormethan durch Niederdrucksäulenchromatografie gereinigt: Essigsäureethylester/Dichlormethan 1:10. Aus dem Eluat gelbe Kristalle, Schmp. 151–153°, Ausb. 48 % d. Th. $C_{16}H_{14}N_2OS_2$ (314.4) Ber. C 61.1 H 4.5 N 8.9 S 20.4 Gef. C 61.0 H 4.6 N 8.5 S 19.7 · IR: 3300 (NH), 1700 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.4 (m; 2 C_6H_5), 5.83 (s; NH_2), 3.87 (s; CH_2). – MS (70 eV, 115°): m/e = 314 (12 % M^+), 286 (24 %), 212 (51 % (C_6H_5)₂C–CH₂), 211 (40 %), 180 (100 % (C_6H_5)₂C=CH₂), 179 (63 %), 178 (58 %), 166 (21 % Fluoren), 165 (98 % Fluorenyl), 152 (15 %), 121 (14 %), 103 (14 %), 91 (18 %), 89 (31 %), 88 (22 %), 86 (18 %), 84 (86 %), 77 (29 % C_6H_5), 76 (24 % $NH_2-N=C=S$)

Methode B: 0.6 g (2 mmol) **1** werden mit 0.4 g (2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Dichlormethan 12 h bei 20° gerührt. Nach Abfiltrieren von Dicyclohexylharnstoff und Einengen des Filtrats werden daraus mit Toluol/Petrolether gelbe Kristalle erhalten, Ausb. 33 % d. Th., nach Schmp. und IR identisch mit Produkt nach *Methode A*.

Natrium-(5,5-diphenyl-4-oxo-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinat) (4d)

3.0 g (0.01 mol) 5,5-Diphenyl-2-thioxotetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**3e**)¹²⁾ und 0.3 g (0.015 mol) Natriumhydrid werden in 50 ml Toluol auf 80° erwärmt, bis zum Abkühlen auf 20° gerührt und das hygroskopische, blaßgelbe Salz abfiltriert. Wegen rascher Zersetzung unter Verfärbung ist keine Elementaranalyse möglich. Schmelzverhalten: Zers. ab 150°, Ausb. 86 % d. Th. $NaC_{16}H_{12}NOS_2$ (321.4) IR: 1620–1580 cm^{-1} (C=O).

Thallium(I)-(4-oxo-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinat) (4a): 1.5 g (0.01 mol) **3a**¹³⁾ werden in 50 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst und 2.6 g (0.01 mol) Thallium(I)-acetat portionsweise eingetragen. Nach 1 h wird gekühlt, das grünliche Produkt mit Ethanol, Wasser, Ethanol und Ether gewaschen. Schmp. 133° (Zers.), Ausb. 80 % d. Th. $TiC_4H_4NOS_2$ (350.6) Ber. N 4.0 S 18.3 Gef. N 4.0 S 18.0. IR: 1615 cm^{-1} (C=O).

5-Phenyl-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (3b): Zu 0.55 g (5 mmol) Ammoniumdithiocarbamat, gelöst in je 10 ml Ethanol und Pyridin, wird bei 20° eine Lösung von 0.7 g (5 mmol) α -Phenyl- β -propiolacton^{14, 15)} in 10 ml Ethanol getropft und 2 h gerührt. Nach Einengen i.Vak. wird das dunkle Öl in 30 ml Acetanhydrid mit 2 Tr. Schwefelsäure 1 h auf 80° erhitzt, auf Eis gegossen, 1 h geschüttelt. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 170–171° (Toluol), Ausb. 73 % d. Th. $C_{10}H_9NOS_2$ (223.3) Ber. N 6.3 S 28.7 Gef. N 6.0 S 28.6 IR: 3190 (NH), 1705 cm^{-1} (C=O).

Thallium(I)-(4-oxo-5-phenyl-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinat) (4b): 0.22 g (1 mmol) **3b** und 0.26 g (1 mmol) Thallium(I)-acetat werden wie bei **4a** behandelt. Schmelzverhalten: ab 150° Zers. Ausb. 94 % d. Th. $TiC_{10}H_8NOS_2$ (426.7) Ber. N 3.3 S 15.0 Gef. N 3.2 S 14.8 · IR: 1643 cm^{-1} (C=O).

Thallium(I)-(5,5-diphenyl-4-oxo-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinat) (4c): 0.9 g (3 mmol) **3c** werden in 50 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst und 0.78 g (3 mmol) Thallium(I)-acetat zugegeben. Nach 1 h Rühren, dann Kühlen graues Salz, das bis 300° nicht schmilzt. Ausb. 80 % d. Th. $TiC_{16}H_{12}NOS_2$ (502.7) Ber. N 2.8 S 12.8 Gef. N 2.8 S 12.6 · IR: 1635 cm^{-1} (C=O).

Natrium-(2,4-dioxo-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinat) (6b) 2.8 g (0.01 mol) 5,5-Diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**5b**)¹⁶⁾ werden in 50 ml Toluol bei 80° gelöst und eine leicht überschüssige Menge 80proz. Natriumhydrid (0.3 g = 0.0125 mol) eingetragen. Nach Rühren bis zum Erkalten wird der Niederschlag mit Toluol, dann Petrolether gewaschen. Schmelzverhalten: ab 240° Zers.

Ausb. 79 % d. Th. $\text{NaC}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ (305.3) Ber. C 62.9 H 4.0 N 4.6 S 10.5 Gef. C 63.3 H 4.0 N 4.4 S 9.8 · IR: 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

2-Thioxo-tetrahydro-4H-1.3-thiazin-4-on – Quecksilber(II)-chlorid-Addukt (4c): 2.94 g (0.02 mol) **3a** werden in 50 ml Aceton gelöst und 2.71 g (0.01 mol) Quecksilber(II)-chlorid in 15 ml Aceton zugegeben. Aus der klaren, gelben Lösung wird durch Etherzusatz eine Festsubstanz ausgefällt. Nach 3 d bei 6° fast farblose Kristalle, die mit Aceton/Ethanol 50/50 ml ausgekocht werden. Farblose Kristalle, Schmp. 140° (Zers.) Ausb. 60 % d. Th. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4 \cdot \text{HgCl}_2$ (565.9) Ber. N 5.0 S 22.7 Gef. N 5.2 S 22.5 IR: 3300 (NH), 1730 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Umsetzung von 3a mit Silbernitrat: A): 1.47 g (0.01 mol) **3a** werden unter Erwärmen in 150 ml Benzol gelöst und mit 150 ml 0.0665 N-ethanol · AgNO_3 unter Rühren versetzt. Es fällt ein zunächst gallertiger, dann zunehmend kristalliner Niederschlag aus, worauf in Eis gekühlt und nach 15 min abfiltriert wird. Dabei bereits Verfärbung, die sich beim Trocknen i. Vak. verstärkt. Hellbraunes Pulver, Schmp. nicht zu ermitteln. Ausb. 91 % d. Th. $\text{AgC}_4\text{H}_4\text{NOS}_2$ (254.1). Ber. N 5.5 S 25.2 Gef. N 5.4 S 22.7 (Störung durch Ag) · IR: 1730 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1685 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

B): 1.47 g (0.01 mol) **3a** werden mit 300 ml 0.0665 N-ethanol, AgNO_3 (0.02 mol) 90 min auf 80° erwärmt. Das Silbersulfid wird abfiltriert und das Filtrat eingengt zu einem schwach gelben Öl, Ausb. 71 % d. Th. Nach IR-Vergleich mit authentischem Material⁸⁾ 3-Rhodanopropionsäureethylester (**7**).

2-Aminothio-5.5-diphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-thiazin-4-on (**9**)

Methode A: 3.2 g (0.01 mol) **4d** werden in 25 ml DMF mit 3.0 g (0.013 mol) *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin 4 h bei 20° gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand 10 min mit 10 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung bei 0° gerührt, wobei farblose Kristalle ausfallen. Schmp. 168° (Toluol), Ausb. 16 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$ (314.4). Ber. C 61.1 H 4.5 N 8.9 S 20.4 Gef. C 61.1 H 4.6 N 8.7 S 20.5 · IR: 3400, 3310 (NH_2), 1685 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 7.55–7.1 (m; 2 C_6H_5), 4.65 (s; NH_2), 4.25 (s; CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 198.2 (s; $\text{N}=\text{C}$), 174.9 (s; $\text{C}=\text{O}$), 140.4–127.1 (2 C_6H_5), 52.4 (s; C_5), 34.3 (t; CH_2). – MS (70 eV, 120°): m/e = 299 (2 % **3e**), 211 (12 %), 181 (15 %), 180 (100 % (C_6H_5) $_2\text{C}=\text{CH}_2$), 179 (55 %), 178 (46 %), 166 (15 % Fluoren), 165 (84 % Fluoren), 152 (11 %), 89 (31 %), 86 (18 %), 84 (27 %), 77 (17 % C_6H_5), 76 (23 %), 64 (44 % S_2).

Methode B: 0.5 g (1 mmol) **4c** und 0.23 g (1 mmol) *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin werden in 50 ml Dioxan suspendiert und 1 h bei 20° gerührt. Nach Abfiltrieren eines Niederschlages wird das Filtrat mit Wasser und etwas Natriumchlorid versetzt und das abgeschiedene Produkt isoliert. Ausb. 64 % d. Th. Nach IR- und DC-Vergleich identisch mit Produkt nach Methode A.

3-Amino-5.5-diphenyl-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (**10**)

0.9 g (3 mmol) **6b** werden in 25 ml DMF mit 0.71 g (3 mmol) *O*-Diphenylphosphoryl-hydroxylamin 4 h bei 20° gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand 10 min mit 10 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung bei 0° gerührt. Farblose Kristalle, Schmp. 166–167° (Toluol), Ausb. 98 % d. Th. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (298.4) Ber. C 64.4 H 4.7 N 9.4 S 10.7 Gef. C 64.4 H 4.8 N 9.1 S 10.6. IR: 3310, 3240 (NH), 1710 ($4-\text{C}=\text{O}$), 1665, 1645 cm^{-1} ($2-\text{C}=\text{O}$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 7.7–7.0 (m; 2 C_6H_5), 5.6 (s; NH_2), 4.25 (s; CH_2). – MS (70 eV, 100°): m/e = 298 (2 % M^+), 270 (15 %), 212 (15 %), 211 (30 %), 181 (15 %), 180 (100 % (C_6H_5) $_2\text{C}=\text{CH}_2$), 179 (65 %), 178 (61 %), 167 (13 %), 166 (19 % Fluoren), 165 (96 % Fluoren), 152 (16 %), 89 (31 %) 77 (22 % C_6H_5), 76 (24 %).

5.5-Diphenyl-3-(2-nitrobenzylidenamino)-2-thioxo-tetrahydro-4H-1.3-thiazin-4-on (**11**)

0.2 g (0.6 mmol) **2**, 0.1 g (1 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd und 10 mg 4-Toluolsulfonsäure werden 30 min in 10 ml Toluol erhitzt. Nach Petroletherzugabe Kristallisation. Gelbe Kristalle, Schmp. 186–188° (Toluol),

Ausb. 70 % d. Th. (Lit.³⁾: Schmp. 186–188°, Ausb. durch Cyclisierung 13 % d. Th). $C_{23}H_{17}N_3O_3S_2$ (447.4) Ber. N 9.4 S 14.3 Gef. N 9.0 S 14.5. IR: 1730 (C=O), 1620 (C=N), 1520, 1350 cm^{-1} (NO_2).

5.5-Diphenyl-3-(2-nitrobenzylidenamino)-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (12)

0.2 g (7 mmol) **10** und 0.1 g (7 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd werden 2 h in 30 ml Toluol mit 1 Tr. Schwefelsäure über 10 g Molekularsieb erhitzt. Nach Filtration wird i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand mit Petrolether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 184–185°, (Ethanol), Ausb. 35 % d. Th. $C_{23}H_{17}N_3O_4$ S (431.5) Ber. N 9.7 S 7.4 Gef. N 9.6 S 7.5 IR: 1730 (4-C=O), 1650 (2-C=O), 1530, 1350 cm^{-1} (NO_2).

Literatur

- 1 35. Mitt.: W. Hanefeld und Z. E. Günes, Liebigs Ann. Chem., eingereicht.
- 2 Teilweise Bestandteil der geplanten Dissertation H.-J. Staude.
- 3 W. Hanefeld, G. Glaeske und H.-J. Staude, Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 103 (1982).
- 4 W. Hanefeld und Z. E. Günes, Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 1064 (1986).
- 5 W. Klötzer, H. Baldinger, E. M. Karpitschka und J. Knoflach, Synthesis **1982**, 592.
- 6 Y. Nagao, M. Hyashi und E. Fujita, Chem. Pharm. Bull. **28**, 1245 (1980).
- 7 W. Hanefeld und E. Bercin, Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 600 (1985).
- 8 L. S. Luskin, G. E. Gantert und W. E. Craig, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4965 (1956).
- 9 T. Fuchigami und T. Nonaka, Chem. Lett. **1979**, 829.
- 10 M. Bernheim und G. Boche, Angew. Chem. **92**, 1043 (1980).
- 11 W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 58.
- 12 W. Hanefeld, G. Glaeske und P. Schulze-Weisschu, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 587 (1981).
- 13 T. L. Gresham, J. E. Jansen, und F. W. Shaver, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1001 (1948).
- 14 E. Testa, Liebigs Ann. Chem. **614**, 158 (1958).
- 15 E. Testa, Liebigs Ann. Chem. **639**, 166 (1961).
- 16 W. Hanefeld, Pharm. Ztg. **128** 1242 (1983).