

Kondensierte Heterocyclen aus β -Isothiocyanatoketonen und Aminocarbonsäuren

Über Heterocyclen, 47. Mitt.

Von

Gustav Zigeuner, Krystyna Kollmann, W.-Bernd Lintschinger
und Alfred Fuchsgruber

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 10. Juli 1975)

Condensed Heterocycles from β -isothiocyanatoketones and Amino Carboxylic Acids

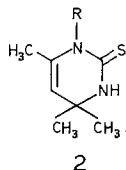
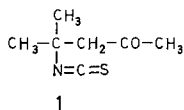
On reaction of glycine, anthranilic acid and anthranilamide respectively with 4-isothiocyanato-4-methyl-2-pentanone (**1**), derivatives of condensed heterocycles (oxazolopyrimidine **5**, pyrimidobenzoxazine **7 a**, pyrimidobenzodiazine **7 c**) are formed. The same holds for the reaction of dithiocarbamates, prepared from glycine and CS_2 in aqueous NaOH , with 4-methyl-3-penten-2-one and cinnamaldehyde respectively (**12 a, b**). The reaction of hot dimethylformamide with **7 a** leads under initial aminolysis to pyrimidine-anthranildimethylamide **2 i**; this is subsequently transformed partly through methylpyrimidine—pyridine rearrangement into the N-4'-pyridine-anthranil-N,N-dimethylamide **10 d**, partly under further aminolysis by *DMF* followed by rearrangement to the dimethylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethione **10 c**. **5** is converted to dihydro-4-methylamino-2(1*H*)-pyridinethione (**10 a**) in boiling hexanol and **2 c** to n-hexyl-3-(tetrahydrothioxopyridylamino)-propionate (**10 b**).

Im Rahmen ihrer Untersuchungen über die Reaktion des 4-Isothiocyanato-4-methyl-2-pentanons (**1**) mit Aminen setzten *Mathes* und *Stewart*¹ α - und β -Aminocarbonsäuren, wie z. B. Glycin, DL-Alanin bzw. β -Alanin sowie Anthranilsäure bzw. p-Aminobenzoessäure mit **1** in wäßrig-saurem Medium in der Wärme um.

Sie fassen die so erhaltenen Verbindungen als Pyrimidincarbonsäuren **2 a—e**² auf. α -Substituierte 2-Thioxopyrimidinessigsäuren (**2 b**) und ihre Ester wurden auch von *Hofmann*, *Heydenhauß*, *Jaenecke* und *Voigt*³ nach

der Methode von *Mathes* und *Stewart*¹ dargestellt. Mit der Chemie der 2-(2-Thioxotetrahydro-1-pyrimidin)benzoesäure (**2 d**) und der entsprechenden, im aromatischen Ring substituierten Derivate befaßten sich auch *Gill* et al.⁴. Ihren Angaben zufolge kann **2 d** bei Reaktion von Anthranilsäure mit **1** in wäßr. NaHCO₃-Lösung bzw. aus dem Pyrimidobenzothiazin **3** durch Behandlung mit verd. NaOH und darauffolgendes Ansäuern erhalten werden. Umkristallisation von **2 d** führt unter Ringschluß zu **3**⁴. **3** sowie substituierte Pyrimidobenzothiazine sollen sich auch beim Erhitzen von **1** mit Anthranilsäure bzw. substituierten Anthranilsäuren auf 110°^{4, 5} bzw. **3** noch bei Reaktion der Komponenten in wäßr. Medium bei 60–70°⁴ sowie bei 60stdg. Stehen der Komponenten in äther. Lösung⁴ bilden.

Thiazininessigsäuren **4 a, b** entstehen nach *Mathes* und *Stewart*¹ durch Umsetzung von Glycin mit CS₂ in wäßr. NaOH zum entsprechenden Dithiocarbamat und Erwärmen desselben mit 4-Methyl-3-penten-2-on bzw. Zimtaldehyd in wäßrig-saurem Medium bei 60°.



a: R = -CH₂-COOH

b: R = -CH(CH₃)-COOH

c: R = -CH₂-CH₂-COOH

d: R = C₆H₄-COOH (o-)

e: R = C₆H₄-COOH (p-)

f: R = H

g: R = CH₂-COOCH₃

h: R = CH₃

i: R = C₆H₄-CON(CH₃)₂ (o-)

j: R = C₆H₄-COOC₂H₅ (o-)

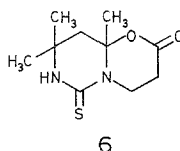
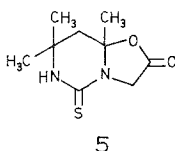
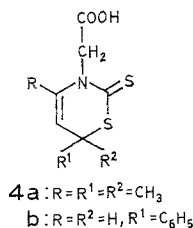
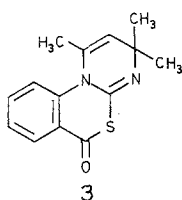
k: R = C₆H₄-COOC₂H₅ (p-)

Eigene Untersuchungen an der von *Mathes* und *Stewart*¹ aus **1** und Glycin erhaltenen Verbindung ergaben, daß hier ein Gemisch von 90% 2,3,6,7,8,8a-Hexahydro-7,7,8a-trimethyl-5-thioxo-5H-oxazolo[3,2-c]-pyrimidin-2-on (**5**) und 10% Tetrahydro-2-thioxo-1-pyrimidininessigsäure (**2 a**) vorliegt. Dies geht sowohl aus den Ergebnissen der Säure-Basen-Titration als auch aus der Intensität der entsprechenden Banden in den IR-Spektren von **5** und **2 a** hervor.

Die Umsetzung von **1** mit β -Alanin in wäßrig-saurem Medium führt in Übereinstimmung mit den Angaben der *Autoren*¹ zur 3-(Tetrahydro-2-thioxo-1-pyrimidin)-propionsäure **2c**. Allerdings scheint sich auch hier das entsprechende cyclische Derivat **6** zu bilden; hierüber sind weitere Untersuchungen im Gange.

Anders als in wäßrig-saurem Medium verläuft die Umsetzung des Isothiocyanatoketons **1** mit Glycin bzw. β -Alanin in siedendem Xylol. Hier konnte in beiden Fällen als einziges Reaktionsprodukt das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **2f** erhalten werden. Glycin und **1** reagieren hingegen in Hexanol zum bereits beschriebenen Gemisch von **5** mit **2a**; β -Alanin gibt mit **1** bei gleicher Behandlung das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **2f**.

Der Oxazolring von **5** kann relativ leicht geöffnet werden; so geht das Gemisch von **5** und **2a** mit Methanol und wenig Schwefelsäure in siedendem Chloroform quantitativ in den Tetrahydrothioxopyrimidin-



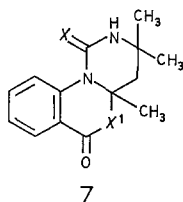
essigsäureäthylester **2g** über. Auch beim Erhitzen von **5** in inerten Lösungsmitteln unter den Bedingungen der 6-Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung⁷ findet Aufspaltung des Oxazolringes von **5** statt. Das Gemisch von **5** und **2a** wandelt sich in siedendem Hexanol zunächst unter Ringspaltung von **5** in **2a** um; **2a** gibt dann unter Decarboxylierung das Dihydro-tetramethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **2h**. Bei weiterem Erhitzen wird **2h** in das Dihydro-4-methylamino-2(1*H*)-pyrimidinthion **10a**⁷ umgelagert; in siedendem Xylol bleibt die Reaktion auf der Stufe des Dihydro-tetramethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions **2h** stehen.

Anders als **2a** verhält sich **2c** in siedendem Xylol bzw. Hexanol. Während im erstgenannten Medium unter Abspaltung des Carbonsäurerestes das Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **2f** gebildet wird, findet in Hexanol primär Veresterung der Pyrimidincarbonsäure **2c** und

anschließend Umlagerung des Pyrimidinsystems in das Pyridinsystem⁷ statt, wobei der 3-(Tetrahydro-2-thioxo-4-pyridylamino)-propionsäurehexylester **10 b** entsteht. Bei Anwesenheit von geringen Mengen des Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions **2 f** wird **2 c** auch in siedendem Hexanol quantitativ in **2 f** umgewandelt.

Im Gegensatz zur Auffassung von *Mathes* und *Stewart*¹ ist das bei der Umsetzung von **1** mit Anthranilsäure in wäßrig-saurem Medium anfallende Produkt nicht die Tetrahydrothioxopyrimidinbenzoesäure **2 d**, sondern das 2,3,4,4a-Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1*H*, 6*H*-pyrimido[1,6-*a*]-[3,1]-benzoxazin-6-on (**7 a**). Auch bei Nacharbeitung der von *Gill* et al.⁴ bzw. *Sharma* et al.⁵ beschriebenen Umsetzungen der Anthranilsäure mit **1** konnten wir in jedem Fall als Reaktionsprodukt das Thioxopyrimidobenzoxazinon **7 a** und nicht die Pyrimidinbenzoesäure **2 d** bzw. das Pyrimidobenzothiazin **3** isolieren. Für die Struktur von **7 a** sprechen die IR- und NMR-Spektren.

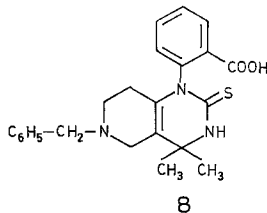
Bei Behandlung mit H₂O₂ in wäßrigem Alkali geht **7 a** in das Dioxoderivat **7 b**, mit Methyljodid in die Methylthioverbindung **9** über. Im Gegensatz zu diesen Umsetzungen tritt sowohl bei Einwirkung von Benzylaminhydrochlorid und Formaldehyd in siedendem Äthanol auf **7 a** als auch beim Erhitzen von **7 a** in siedendem Dimethylformamid (*DMF*) Ringöffnung ein. Im ersten Fall entsteht die Benzylpyridopyrimidinbenzoesäure **8**; *DMF* führt **7 a** zunächst unter Aminolyse des Oxazinringes in das Thioxopyrimidinbenzoesäuredimethylamid **2 i** über,



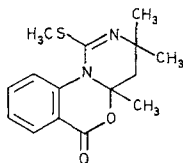
7
a: X=S, X'=O

b: X=X'=O

c: X=S, X'=NH



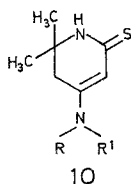
8



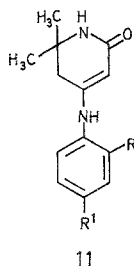
9

welches dann in Abhängigkeit von den Umsetzungsbedingungen z. T. in einer Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung⁷ in das N-(Tetrahydrothioxopyridin)-anthranilsäuredimethylamid (**10 d**) übergeht, z. T. aber einer weiteren Aminolyse durch *DMF* mit anschließender Methyl-

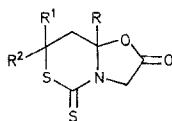
pyrimidin—Pyridin-Umlagerung zum 4-Dimethylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthion **10 c**⁸ unterliegt. Verseifung des N-Tetrahydropyridinanthranilamides **10 d** in wäßrigen Alkalien gibt die N-Tetrahydrothioxopyridinanthranilsäure **10 e**, die durch Behandlung mit H_2O_2 im alkalischen Medium in die N-Tetrahydrooxopyridinanthranilsäure **11 a** übergeht.



- 10**
 a: R = H, R' = CH₃
 b: R = H, R' = CH₂-CH₂-COO-n-C₆H₁₃
 c: R = R' = CH₃
 d: R = H, R' = C₆H₄-CON(CH₃)₂ (o-)
 e: R = H, R' = C₆H₄-COOH (o-)
 f: R = H, R' = C₆H₄-COOC₂H₅ (p-)
 g: R = H, R' = C₆H₄-COOH (p-)
 h: R = H, R' = C₆H₄-CONH-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂ (p-)



- 11**
 a: R = COOH, R' = H
 b: R = H, R' = COOH



- 12**
 a: R = R' = R'' = CH₃
 b: R = R'' = H, R' = C₆H₅

Weitere Versuche über das Verhalten von Pyrimidinanthranilsäureabkömmlingen in siedendem *DMF* zeigten, daß hier der Carbonsäureester **2 j** nicht verändert wird⁹. Hingegen lagert sich der aus **1** und p-Aminobenzoesäureäthylester in siedendem Xylol primär entstehende 4-(1-Pyrimidin)-benzoesäureester **2 k** im gleichen Medium glatt in den 4-Pyridylaminobenzoesäureester **10 f** um. Verseifung führt **10 f** in die Carbonsäure **10 g** über, die auch aus der Pyrimidinbenzoesäure **2 e** durch Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung in siedendem *DMF* erhalten werden kann; Behandlung von **10 g** mit PCl_3 und Diäthylamin gibt das entsprechende Diäthylaminoäthylamid **10 h**, H_2O_2 wandelt **10 g** im alkalischen Medium in **11 b** um.

Untersuchungen über die Reaktion des Isothiocyanatoketons **1** mit Anthranilsäureabkömmlingen ergaben, daß auch das Anthranilsäureamid mit **1** in siedendem Xylol ein Dreikern-Produkt, das 2,3,4-a-

Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1*H*,6*H*-pyrimido[1,6-*a*]chinazolin-6-on (**7 c**) gibt. **7 c** ist stabiler als **7 a** und wird in siedendem *DMF* nicht verändert.

Wie nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten war, führt auch die Umsetzung von Thiocarbamaten mit 4-Methyl-3-penten-2-on bzw. Zimtaldehyd in wäßrig-saurem Medium zu kondensierten Heterocyclen. Die von *Mathes* und *Stewart*¹ erhaltenen Reaktionsprodukte sind nicht als Thiazinessigsäuren **4 a**, **b** anzusprechen, sondern sie sind 2,3,8a-Tetrahydro-7,7,8a-trimethyl- bzw. -7-phenyl-5-thioxo-5*H*,7*H*-oxazolo-[3,2-*c*]-[1,3]-thiazin-2-on (**12 a** bzw. **b**).

Experimenteller Teil

1. 6,7,8a-Tetrahydro-7,7,8a-trimethyl-5-thioxo-5*H*-oxazolo[3,2-*c*]pyrimidin-2(3*H*)-on (**5**) und 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)essigsäure (**2 a**)

a) Man erhitzt 1,87 g Glykokoll und 3,98 g **1** in 150 ml Hexanol 3 Tage unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden, zieht das Lösungsmittel im Vak. ab und reibt den öligen Rückstand mit Benzol an. Prismen aus Äthanol, Schmp. 189—192°, Ausb. 3,8 g.

$C_9H_{14}N_2O_2S$. Ber. N 13,08, S 14,95. Gef. N 12,86, S 15,11.

Der Anteil an **2 a** wurde durch Titration mit NaOH in Alkohol/Wasser 1 : 1 unter Verwendung von Phenolphthalein bestimmt; er beträgt 10%.

b) Beim Erhitzen von **1** mit Glykokoll wie sub 1a) in Xylol wurde das 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **2 f**, Schmp. 253°, erhalten; **2 f** ist mit einem nach *Robbins*¹⁰ erhaltenen Produkt **2 f** identisch.

- c) 5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-methylamino-2(1*H*)-pyridinthion (**10 a**)

2 g **5 a** und **2 a** werden in 150 ml Hexanol 3 Tage unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand mit Toluol zur Kristallisation gebracht. **10 a**, Prismen aus Äthanol, Schmp. 259—263°, Ausb. 56%. Die Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit einem durch Umlagerung von **2 h** erhaltenen Produkt **10 a**⁷ identisch.

- d) 1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxo-1-pyrimidinessigsäuremethylester (**2 g**).

4,3 g **5** und **2 a** werden mit 1,2 g Methanol und 0,1 g konz. H_2SO_4 in 100 ml $CHCl_3$ 15 Stdn. unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Prismen, Schmp. 132—133°, Ausb. 3 g.

$C_{10}H_{16}N_2O_2S$. Ber. C 52,61, H 7,06. Gef. C 52,87, H 7,05.

2. (1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)-propionsäure (**2 c**)

a) Bei Darstellung nach *Mathes* und *Stewart*¹ (2,25 g β -Alanin, 3,93 g **1**, 20 ml Wasser) fällt **2 c** in 50% Ausbeute an.

Nach IR- und NMR-Spektrum liegt **2 c** frei von der cycl. Verbindung **6** vor.

b) 2,25 g β -Alanin, 3,93 g **1** und 150 ml Xylol wie sub 1a). Als Reaktionsprodukt fällt **2 f**¹⁰ an. Schmp. 253°. **2 f** bildet sich auch beim Erhitzen von **2 c** in sied. Xylol wie sub 1c).

c) 3-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridylamino)-propionsäure-n-hexylester (**10 b**)

Man erhitzt 2,3 g **2 c** in 150 ml Hexanol wie sub 1c). Der ölige Rückstand wird mit Xylol angerieben, dann aus Xylol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 170°, Ausb. 0,9 g.

$C_{16}H_{28}N_2O_2S$. Ber. N 8,89, S 10,41. Gef. N 8,96, S 10,13.

Bei Anwesenheit von Spuren **2 f** wird nicht **10 b**, sondern nur **2 f** als Reaktionsprodukt erhalten.

3. 2,3,4,4a-Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1H,6H-pyrimido[1,6-a]-[3,1]-benzoxazin-6-on (**7 a**)

4,7 g **1**, 4,1 g Anthranilsäure und 100 ml Xylol 24 Stdn. wie sub 1a). Beim Erkalten fällt **7 a** kristallin an. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 15%; Schmp. 216°; Mathes und Stewart¹ (**2 d**) finden 208°.

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$. Ber. C 60,85, H 5,84, N 10,14, S 11,60.

Gef. C 60,56, H 5,89, N 10,10, S 11,62.

7 a wurde als Reaktionsprodukt bei den im folgenden genannten Umsetzungen isoliert:

Umsetzung von **1** mit Anthranilsäure nach Mathes und Stewart¹.

Reaktion von Anthranilsäure und **1** in wäßr. $NaHCO_3$ -Lösung mit darauffolgendem Ansäuern⁴.

Beim Erhitzen von Anthranilsäure und **1** bei 110°^{4, 5}.

Bei Umsetzung der Komponenten bei 60—70° in wäßr. Medium⁴.

Bei 60stdg. Stehen der Komponenten in äther. Lösung⁴.

4. 2-(6-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-4,4-dimethyl-2-thioxo-1-pyrido-[4,3-d]pyrimidin)benzoesäure-Hydrochlorid (**8**)

Man erhitzt 2,75 g **7 a**, 1,4 g Benzylamin $\cdot$ HCl und 0,6 g Paraformaldehyd in 60 ml absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden und zieht das Methanol ab. Der Rückstand wird mit Äthanol aufgenommen und das Hydrochlorid **8** mit Aceton ausgefällt. Rhomben aus Äthanol/Aceton 10 : 3, Schmp. 258—259°, Ausb. 2 g.

$C_{23}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$. Ber. N 9,46, S 7,22, Cl 7,98.

Gef. N 9,54, S 7,16, Cl 7,80.

5. 4,4a-Dihydro-3,3,4a-trimethyl-1-methylthio-3H,6H-pyrimido[1,6-a]-[3,1]-benzoxazin-6-on-Hydrojodid (**9**)

2,7 g **7 a** werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 2,1 g CH_3J 2 Tage bei 20° stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Prismen aus Äthanol, Schmp. 185°, Ausb. 2,6 g.

$C_{15}H_{18}N_2O_2S \cdot HJ$. Ber. C 43,07, H 4,58, N 6,70, S 7,66.

Gef. C 42,91, H 4,53, N 6,56, S 7,71.

6. *2,3,4,4a-Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1H,6H-pyrimido[1,6-a]-[3,1]-benzoxazin-1,6-dion (7 b)*

Man fügt 2 g **7 a** zu einer Lösung von 1,5 g KOH in 12 ml Äthanol und versetzt dann unter Rühren bei 20° tropfenweise mit 10 ml 30proz. H₂O₂; nach 6 Stdn. wird das überschüss. H₂O₂ mit Na₂S₂O₅ zerstört und **7 b** mit Wasser gefällt. Prismen aus Äthanol, Schmp. 174—176°, Ausb. 0,8 g.

C₁₄H₁₆N₂O₃. Ber. C 64,60, H 6,20, N 10,76.
Gef. C 64,80, H 6,23, N 10,70.

7. *N-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure-N,N-dimethylamid (10 d)*

a) 1,1 g **7 a** und 100 ml DMF 16 Stdn. wie sub 1a). Der Rückstand wird mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Nadeln aus Äthanol, Schmp. 263—265°, Ausb. 0,65 g.

C₁₆H₂₁N₃OS. Ber. C 63,33, H 6,98, N 13,84, S 10,57.
Gef. C 63,04, H 7,02, N 13,68, S 10,13.

b) *N-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure (10 e)*

0,5 g **10 d** werden in 10 ml absol. Äthanol und 3 g Na-Äthylat 12 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und auf pH 5 angesäuert, wobei **10 e** kristallin anfällt. Prismen aus Äthanol, Schmp. 266—268°, Ausb. 0,3 g.

C₁₄H₁₆N₂O₂S. Ber. N 10,14, S 11,60. Gef. N 10,18, S 11,42.

c) *N-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-oxo-4-pyridyl)-anthranilsäure (11 a)*

3 g **10 e**, 2 g KOH, 25 ml Äthanol und 10 ml H₂O₂ wie sub 6). Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 248—250°, Ausb. 1,1 g.

C₁₄H₁₆N₂O₃. Ber. C 64,60, H 6,20. Gef. C 64,43, H 6,35.

8. *4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (10 c)*

3 g **7 a** und 100 ml DMF wie sub 7a). Nadeln aus Äthanol, Schmp. 220°, Ausb. 1,1 g.

C₉H₁₆N₂S. Ber. C 58,65, H 8,75, N 15,20.
Gef. C 58,64, H 8,72, N 15,03.

Im Filtrat nach **10 c** findet sich **10 d**.

9. *2,3,4,4a-Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1H,6H-pyrimido[1,6-a]-chinazolin-6-on (7 c)*

6,8 g Anthranilsäureamid und 7,85 g **1** werden 1 Tag in 100 ml Xylol unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, wobei **7 c** bereits nach einigen Stunden zu kristallisieren beginnt. Prismen aus DMSO/H₂O 10 : 2, Schmp. 295°, Ausb. 10,7 g.

C₁₄H₁₇N₃OS. Ber. N 15,26, S 11,65. Gef. N 15,35, S 11,30.

10. 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)benzoesäure-äthylester (**2 j**)

8,25 g Anthranilsäureäthylester und 7,85 g **1** in 100 ml Xylol 48 Stdn. wie sub 9); beim Abkühlen fällt **2 j** kristallin an. Prismen aus Äthanol, Schmp. 159—161°, Ausb. 4,9 g.

$C_{16}H_{20}N_2O_2S$. Ber. N 9,20, S 10,53. Gef. N 9,25, S 10,36.

11. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridylamino)benzoesäure (**10 g**)a) 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridylamino)-benzoesäureäthylester (**10 f**)

8,25 g p-Aminobenzoesäureäthylester, 7,85 g **1**, 100 ml Xylol wie sub 9). Rhomben aus Äthanol, Schmp. 235—237°, Ausb. 5,1 g.

$C_{16}H_{20}N_2O_2S$. Ber. N 9,20, S 10,53. Gef. N 9,21, S 10,41.

Methojodid von 10 f.

9 g **10 f** werden in 100 ml Aceton mit 6,3 g CH_3J versetzt, nach 3stdg. Erhitzen das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und das Methojodid von **10 f** aus Wasser umkristallisiert. Prismen, Schmp. 153—155°, Ausb. 9,7 g.

$C_{17}H_{23}JN_2O_2S$. Ber. N 6,28, S 7,18. Gef. N 6,27, S 7,27.

b) **10 g**. 3 g **10 f** werden in 20 ml 5proz. äthanol. KOH 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und mit 2N-HCl auf pH 5 angesäuert, wobei sich **10 g** kristallin abscheidet. Rote Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 273—275°, Ausb. 1,9 g.

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$. Ber. C 60,85, H 5,85. Gef. C 61,08, H 5,93.

c) **10 g**. 3 g **2 e**¹ werden in 100 ml DMF 2 Tage zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit $CHCl_3$ zur Kristallisation gebracht. Das so erhaltene **10 g** ist mit dem sub 11b) erhaltenen **10 g** nach IR- und NMR-Spektrum sowie Mischschmp. identisch.

12. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-oxo-4-pyridylamino)benzoesäure (**11 b**)

3 g **10 g**, 2 g KOH, 20 ml H_2O_2 , 24 ml Äthanol 2 Stdn. wie sub 6). Rhomben aus Äthanol, Schmp. 297—299°, Ausb. 1 g.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$. Ber. N 10,76. Gef. N 10,57.

13. p-N-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-4-pyridyl)amino-benzoesäure-2'-diäthylaminoäthylamid (**10 h**)

Zu einer Lösung von 1,2 g Diäthylaminoäthylamin in 20 ml Pyridin werden bei 0° 0,7 g PCl_3 in 4 ml Pyridin zugeotropft, die Lösung bei 0—5° 30 Min. gerührt und 1 Stde. bei 20° stengelassen. Nach Zugabe von 1,37 g **10 g** wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Pyridin im Vak. abgezogen, der Rückstand in $CHCl_3$ gelöst, mit 25proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt und der Rückstand mit wenig Aceton zur Kristallisation gebracht. Prismen aus Aceton, Schmp. 201—202°, Ausb. 1,6 g.

$C_{20}H_{30}N_4OS$. Ber. N 14,96, S 8,56. Gef. N 14,81, S 8,60.

14. *8,8a-Dihydro-7,7,8a-trimethyl-5-thioxo-5H,7H-oxazolo[3,2-c]-[1,3]-thiazin-2(3H)-on* (**12 a**)

Die Darstellung erfolgte nach *Mathes* und *Stewart*¹ in der für die Synthese der „3-Hydro-2-thiono-4,6,6-trimethyl-1,3,6-thiazine-3-acetic Acid“ angegebenen Weise.

15. *8,8a-Dihydro-7-phenyl-5-thioxo-5H,7H-oxazolo[3,2-c]-[1,3]-thiazin-2(3H)-on* (**12 b**)

Die Darstellung erfolgte in der von *Mathes* und *Stewart*¹ zur Synthese der „3-Hydro-6-phenyl-2-thiono-1,3,6-thiazine-3-acetic Acid“ angegebenen Weise.

NMR-Spektren (τ -Werte in ppm bezogen auf Trimethylsilylpropan-sulfonsäure Na-Salz als innerer Standard):

2 g: NH 1,25 (b); N—CH₂ 5,10 (s); =CH 5,20 (s); OCH₃ 6,40 (s); CH₃ 8,20 (s); 2 CH₃ 8,80 (s).

7 b: 4 arom. H + NH 2,00—2,90 (m); CH₂ 7,65 (s); CH₃ 8,45 (s); 2 CH₃ 8,65 (s) bzw. 8,70 (s).

8: NH 1,20 (b); 9 arom. H 2,00—2,90 (m); N—CH₂Ar 5,70 (s); N—CH₂—C=C 6,30 (b); N—CH₂ 7,00 (b); CH₂—C=C 7,90 (b); 2 CH₃ 8,70 (s).

10 b: NH 2,82 (b); NH 4,55 (verdeckt); =CH 4,50 (s); CH₂O—CO 5,90 (t); N—CH₂ 6,57 (m); CH₂CO—O 7,32 (t); CH₂/5 7,65 (s); 2 CH₃ 8,70 (s); 4 CH₂ + CH₃ 8,00—9,05.

10 c: NH 1,85 (b); =CH 4,75 (s); CH₃—N—CH₃ 7,00 (s); CH₂ 7,50 (s); 2 CH₃ 8,70 (s).

10 d: 2 NH 1,55 (b); 4 arom. H 2,55 (m); =CH 4,62 (s); N(CH₃)₂ 6,95 (s) bzw. 7,02 (s); CH₂ 7,50 (s); 2 CH₃ 8,70 (s).

10 e: NH 1,10 (b); NH 1,40 (b); 4 arom. H 1,80—2,70 (m); =CH 3,90 (s); CH₂ 7,40 (s); 2 CH₃ 8,60 (s).

10 g: NH 1,00 (b); NH 1,20 (b); 4 arom. H 2,00 (d) bzw. 2,70 (d); =CH 4,05 (s); CH₂ 7,45 (s); 2 CH₃ 8,70 (s).

10 h: NH 1,10 (b); NH 1,15 (b) NH—CH₂ 1,70 (t); 4 arom. H 2,10 (d) bzw. 2,75 (d); NH—CH₂ 6,75 (m); 2 N—CH₂ + CH₂/5 7,30 bis 7,75 (m); 2 CH₃/6 8,75 (s); 2 CH₃ 9,05 (t).

11 a: NH 2,30 (b); NH 3,00 (b); 4 arom. H 1,90—2,90 (m); =CH 4,65 (s); CH₂ 7,50 (s); 2 CH₃ 8,70 (s).

11 b: NH 1,25 (b); NH 3,05 (b); 4 arom. H 2,05 (d) bzw. 2,72 (d); =CH 4,65 (s); CH₂ 7,50 (s); 2 CH₃ 8,72 (s).

12 a: N—CH₂C=O 5,40 (s); CH₂ 7,40 (d) bzw. 7,50 (d); CH₃ 8,20 (s); 2 CH₃ 8,50 (s) bzw. 8,55 (s).

12 b: 5 arom. H 2,62 (s); N—CH—O 4,00 (q); ArCH—S 5,00 (q); N—CH₂C=O 5,25 (d) bzw. 5,75 (d); CH₂ 7,20 (m).

IR-Spektren:

2 a: OH assoz. 2700—2500 cm⁻¹; C=O 1710 cm⁻¹; C=C 1690 cm⁻¹.

2 g: C=O 1730 cm⁻¹; C=C 1690 cm⁻¹.

5: C=O (5-Ring) 1800 cm⁻¹.

7 b: C=O 1725 cm⁻¹; C=O (Harnstoff) 1680 cm⁻¹.

8: OH assoz. 2700—2400 cm⁻¹; C=O 1700 cm⁻¹.

10 d: C=O 1625 cm⁻¹.

- 10 e**: OH assoz. 2700—2500 cm^{-1} ; C=O 1690 cm^{-1} .
10 g: OH assoz. 2600—2400 cm^{-1} ; C=O 1690 cm^{-1} .
11 a: OH assoz. 2600—2450 cm^{-1} ; C=O (Säure) 1680 cm^{-1} ; C=O (Ring) 1635 cm^{-1} .
11 b: OH assoz. 2700—2500 cm^{-1} ; C=O (Säure) 1685 cm^{-1} ; C=O (Ring) 1630 cm^{-1} .
12 a: C=O (5-Ring) 1810 cm^{-1} .
12 b: C=O (5-Ring) 1815 cm^{-1} .

Literatur

- ¹ R. A. Mathes und F. D. Stewart, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1897 (1950).
² R. A. Mathes und F. D. Stewart¹ formulierten die erhaltenen Reaktionsprodukte als Abkömmlinge des 2-Mercapto-1,4-dihydropyrimidins; wir geben sie als Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **2** wieder.
³ F. Hofmann, D. Heydenhauf, G. Jaenecke und H. Voigt, Z. Chem. **15**, 16 (1975). Die hier beschriebenen Verbindungen (**2 b**) dürften, analog **2 a**, tautomer mit den jeweiligen Hexahydro-5-thioxooxazolo[3,2-*c*]-pyrimidin-2-onen (**5**) vorliegen. Diesbezügliche Untersuchungen sind vorgesehen.
⁴ N. Gill, N. K. Ralhan, H. S. Sachdev und K. S. Narang, J. Org. Chem. **26**, 966 (1961).
⁵ K. K. Sharma, N. K. Ralhan und K. S. Narang, J. Org. Chem. **28**, 740 (1963).
⁶ Über analoge Ringbildung bei Umsetzungen von **1** mit Aminoalkoholen, Aminothiophenol bzw. Diaminen vgl. G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann⁷.
⁷ G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann, Mh. Chem. **106**, 155 (1976).
⁸ Über die Aminolyse von **7 a** zu **2 i** bzw. Aminolyse und Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung von **2 i** bzw. weiteren 1-R- bzw. 1-*Ar*-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen zu **10 c** wird noch ausführlich berichtet werden. G. Zigeuner und Mitarb., unveröffentlicht; vgl. auch Dissertation Kr. Kollmann, Univ. Graz (1974) und Dissertation F. Wede, Univ. Graz (1975).
⁹ Über das Verhalten von **2 i, j** bzw. anderen 1-R- bzw. 1-*Ar*-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen, sowie auch der in sied. *DMF* indifferenten, in Kernstelle 1 nicht substituierten Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione (**2 f**) bzw. der entsprechenden Pyrimidinone in *DMF* bei höheren Temperaturen im Autoklaven wird später berichtet werden. G. Zigeuner und K. Schweiger, unveröffentlicht.
¹⁰ Th. E. Robbins, US-Pat. 2 539 480; Chem. Abstr. **45**, 5726e (1951).

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich