

Zur Synthese der 4-Dialkylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridin- thione sowie entsprechender 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylaminoverbindungen

Über Heterocyclen, 51. Mitt.

Von

G. Zigeuner und K. Schweiger

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

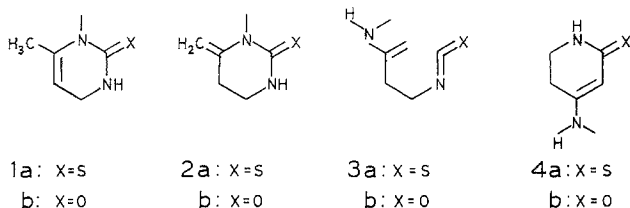
(Eingegangen am 17. Mai 1976)

*Syntheses of 4-dialkylamino-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinethiones
and 4-alkylamino- or 4-aryl amino compounds, resp.*

The rearrangement of 1-alkyl- and 1-aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones (**1 a**) or -ones (**1 b**) and of methylene compounds (**2 a**, **2 b**) resp., to 4-alkylamino- and 4-arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones (**4 a**) or -ones (**4 b**) takes place via the corresponding 3-alkylamino- and 3-aryl-amino-3-butenylisothiocyanates (**3 a**) or -isocyanates (**3 b**). Dialkylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinethiones (**10**) are formed by heating dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones (**6 a**) and 3,4-dihydro-6-methyl-1,3-thiazin-2-thiones (**6 b**) with dialkylformamides and by the reaction of secondary amines with tetrahydro-6-hydroxy-6-methyl-1,3-thiazin-2-thiones (**5 a**), with N,N-dialkyl-N'-(3-oxobutyl)-thioureas (**7**) and 3-oxobutyl isothiocyanates (**8**). A general method for the preparation of **10** is the reaction of dialkylammoniumrhodanides **12**, N,N-dialkylthioureas **13** and dialkylammonium chlorides and KCNS, resp., with 3-alken-2-ones **14** and 4-hydroxy-2-alkanones **15**, resp. Methyl ketones such as acetone, which readily undergo the aldol condensation, behave analogously. The reactions described take place via the intermediate aminoalkenyl isothiocyanates (**9**).

Vor kurzem wurde berichtet¹⁻³, daß 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione (**1 a**) bzw. die tautomeren Methylenverbindungen **2 a** beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln, wie Toluol oder Xylol, aber auch in Dimethylformamid, in 4-Alkylamino- bzw.

4-Arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **4 a** umgelagert werden*. Diese Umwandlung erfolgt unter thermischer Heterolyse der Bindung N-1/C-2 der Methylenform **2 a** und intermediärer Ausbildung des jeweiligen 3-Amino-3-butenylisothiocyanates **3 a**, welches dann unter Addition des Methylenkohlenstoffes an die Isothiocyanatogruppe



zum entsprechenden Thiolactam, dem 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthion (**4 a**) cyclisiert wird**. Für diese Aussage spricht die Tatsache, daß in Kernstelle 3 substituierte 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione bei Behandlung mit Dimethylformamid selbst bei höheren Temperaturen im Autoklaven nicht verändert werden⁷. Die **1 a**, **2 a** entsprechenden Pyrimidinone **1 b**, **2 b** werden, allerdings unter härteren Bedingungen, in analoger Weise über **3 b** in die entsprechenden 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridone **4 b** übergeführt⁷.

Im Zuge des Studiums der Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung ist es uns gelungen, auf einer Reihe von Wegen über die jeweiligen 3-Dialkylamino-3-butenylisothiocyanate **9** zu 4-Dialkylaminodihydro-

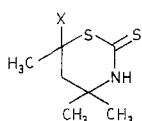
* Angaben³ über das Verhalten des Tetrahydrotrimethyl-1-thioxo-1*H*,6*H*-pyrimido[6,1-*a*][3,1]benzoxazin-6-ons bzw. des 2-(Tetrahydrotrimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)benzoesäureäthylesters in siedendem Dimethylformamid (*DMF*) müssen ergänzt werden. Im Mengenverhältnis 1 : 10 reagiert das Tetrahydrothioxopyrimidobenzoxazinon in *DMF* über die 2-(Tetrahydrotrimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)benzoesäure zur N-(Tetrahydrodimethyl-2-thioxo-4-pyridin)anthranilsäure, die z. T. durch *DMF* zum Dihydrodimethyl-4-dimethylamino-2(1*H*)-pyridinthion umgewandelt wird. Mit sinkender Konzentration an Pyrimidobenzoxazinon tritt als Konkurrenzreaktion Aminolyse durch *DMF* zum 2-(Tetrahydrotrimethyl-2-thioxo-1-pyrimidin)benzoesäuredimethylamid sowie Umlagerung desselben zum *DMF*-stabilen N-(Tetrahydrodimethyl-2-thioxo-4-pyridin)anthranilsäuredimethylamid ein. Aus dem Pyrimidinbenzoesäureester bildet sich der entsprechende N-(Tetrahydrodimethyl-2-thioxo-4-pyridin)anthranilsäureester⁴.

** Über die Umsetzung von Enaminen mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten zu entsprechenden Carbonsäure- bzw. Thiocarbonsäureamiden liegt eine Reihe von Befunden vor⁵. 4-Dialkylamino-3-penten-2-one reagieren mit Aryl- bzw. Benzoylisothiocyanaten (wohl über entsprechende Thiocarbonsäureamide) zu 2(1*H*)-Pyridinthionen⁶.

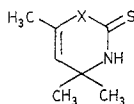
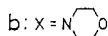
2(1*H*)-pyridinthionen **10** zu gelangen. Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, eine prinzipielle Darstellung der hier erzielten Resultate zu geben. Eine eingehende Behandlung muß wegen des großen Umfanges der Materie sowie der oft zahlreichen und unübersichtlichen Nebenreaktionen weiteren Mitteilungen vorbehalten bleiben.

4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **10** können wie folgt erhalten werden.

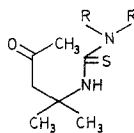
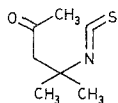
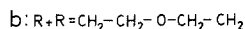
a) Bei mehrstündigem Erhitzen des Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions (**6 a**) mit Dimethylformamid im Autoklaven bei 180° entsteht das 4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-



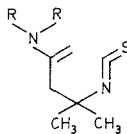
5a: X = OH



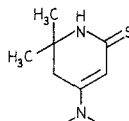
6a: X = NH

7a: R = R = CH₃

8



9a,b wie 7a,b



10a,b wie 7a,b

pyridinthion **10 a**. Anders als bei Behandlung der 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **1 a** bzw. der tautomeren Methylenverbindungen **2 a** mit siedendem Dimethylformamid¹⁻³ tritt hier Reaktion des Dihydrotrimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions **6 a** mit Dimethylformamid ein, wobei unter Angriff der Dimethylamino-Gruppe am Kohlenstoff-6 und des Carbonyls an der NH-Gruppe-1 von **6 a** Heterolyse der Bindung C-6/N-1 stattfindet; im weiteren Verlauf der Reaktion bildet sich das 4-Dimethylamino-2-methyl-4-penten-2-ylisothiocyanat **9 a**, welches sich zum 4-Dimethylaminodihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion **10 a** cyclisiert. Analog wie **6 a** verhalten sich auch andere, in den Positionen 1 und 3 unsubstituierte 6-Methyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione⁷. Der Aminolyse durch Dimethylformamid unterliegen zu einem gewissen Teil auch 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **1 a**, wenn diese im Autoklaven bei 180° mit Dimethylformamid erhitzt werden⁷.

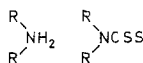
b) Behandelt man 3,4-Dihydro-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione, wie

6 b, in siedendem Dimethylformamid, so entstehen ebenfalls Dimethylaminodihydropyridinthione (**10 a**); auch hier findet unter Eingriff des Dimethylformamids in die Reaktion Heterolyse der Bindung C-6/S-1 und intermediäre Ausbildung des Dimethylaminoalkenylisothiocyanates (**9 a**) statt. Im Gegensatz zu **6 b** wird das 3,4-Dihydro-3,4,4,6-tetramethyl-1,3-thiazin-2-thion durch Dimethylformamid im Autoklaven bei 180° nicht verändert⁷. Ebenso wie Dimethylformamid reagieren auch andere Dialkylformamide mit **6 a, b** zu **10**.

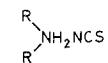
c) 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione (**5 a**) geben mit sek. Aminen bei Raumtemperatur 6-Dialkylamino-3,4,5,6-tetrahydro-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione (**5 b**)^{7, 8}; in der Wärme ergeben Tetrahydro-6-hydroxy-6-methyl-1,3-thiazinthione (**5 a**) mit sek. Aminen 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **10** neben Dialkylammoniumdialkyldithiocarbaminaten **11**; auch 6-Dialkylaminotetrahydro-6-methyl-1,3-thiazin-2-thione (**5 b**) können in 4-Dialkylaminodihydropyridinthione **10** übergeführt werden⁷. Als Reaktionsablauf muß hier die Heterolyse der Bindung C-6/S-1 (z. B. von **5 b**) angenommen werden; unter H₂S-Abspaltung entsteht dann das 3-Dialkylaminobutenylisothiocyanat (**9**) und in weiterer Folge das Dialkylaminodihydropyridinthion (**10**). Über den Mechanismus der Bildung von **11** sowie über weitere Nebenreaktionen wird noch eingehend berichtet werden⁷.

Das 3-Methylhomologe von **5 a** gibt bei gleicher Behandlung mit sek. Aminen nur **11**⁷.

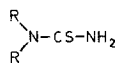
d) Eine weitere Darstellungsmöglichkeit von 4-Dialkylaminodihydropyridinthionen **10** besteht im Erhitzen von N,N-Dialkyl-N'-(3-oxobutyl)thioharnstoffen **7** in inerten Lösungsmitteln bzw. Dimethylformamid. So wurde aus dem N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)-



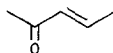
11 a wie 7 b



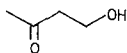
12 a wie 7 b



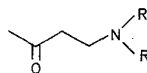
13 a wie 7 b



14



15



16

4-morpholin-thiocarbonsäureamid (**7 b**) in siedendem Xylol das Dihydro-4-morpholinopyridinthion **10 b** erhalten. In diesem Fall verdrängt der Dialkylaminorest von **7 b** den Carbonylsauerstoff unter Eliminierung von Wasser und Ausbildung der Isothiocyanato- sowie der Enamin-gruppierung von **9 b**; **9 b** setzt sich dann zu **10 b** um. Neben **10 b**

finden sich noch das Morpholiniumthiocyanat **12 a** und das Morpholinthiocarbonsäureamid **13 a**⁹.

e) Vielleicht auf dem gleichen Weg über die Oxoalkylthioharnstoffe **7**, aber wahrscheinlich auch unter direkter Verdrängung des Carbonylsauerstoffes durch das sek. Amin, reagieren 3-Oxobutylisothiocyanate (**8**) mit sek. Aminen zu **10**. **8** wird durch siedendes Morpholin in **10 b** übergeführt; daneben entstehen **12 a** und **13 a**⁹.

f) Ein glatter Weg zur Darstellung der 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **10** besteht in der Umsetzung von α,β -ungesättigten Ketonen **14** mit Dialkylammoniumrhodaniden **12** in inerten Lösungsmitteln in der Siedehitze am Wasserabscheider. So gibt z. B. das 4-Methyl-3-penten-2-on mit Morpholiniumrhodanid (**12 a**) in Xylol in guten Ausbeuten das Dihydro-4-morpholino-2(1*H*)-pyridinthion **10 b**. An Stelle der Dialkylammoniumrhodanide **12** können auch die asymmetrisch substituierten Dialkylthioharnstoffe **13**⁹ bzw. ein Gemisch des Dialkylammoniumchlorides mit KCNS verwendet werden⁹. Analog den ungesättigten Ketonen **14** reagieren 4-Hydroxy-2-alkanone **15** mit Dialkylammoniumrhodaniden **12**, Dialkylthioharnstoffen **13** bzw. Dialkylammoniumchloriden und KCNS⁹. Auch der Aldolreaktion unter den eingehaltenen Bedingungen zugängliche Ketone, wie Aceton, reagieren mit **12**, **13** usw. in siedenden inerten Lösungsmitteln zu **10**.

g) Setzt man die Hydrochloride von 4-Dialkylamino-2-alkanonen **16** mit KCNS bzw. **16** mit Dialkylammoniumrhodaniden **12** bzw. Dialkylthioharnstoffen **13** in inerten Lösungsmitteln um, so ist ebenfalls das Entstehen von 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen **10** zu beobachten⁹.

In Abwandlung des Syntheseweges f) können auch 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-2(1*H*)-pyridinthione **4 a** aus **14**, **15** mit Alkylammoniumrhodaniden in siedendem Dimethylformamid erhalten werden⁹. Die hier primär entstehenden 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **1 a** bzw. Methylenverbindungen **2 a** werden über **3 a** in **4 a** umgelagert.

Dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion³ (**10 a**)

a) Man erhitzt 3 g Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**6 a**) mit 100 ml Dimethylformamid (*DMF*) 24 Stdn. im Autoklaven bei 180°, dampft das *DMF* im Vak. ab, reibt mit 2-Propanol an und kristallisiert

aus dem gleichen Lösungsmittel um; Schmp. 226°, Ausb. 1 g. Das so erhaltene Dihydropyridinthion **10 a** ist mit dem auf anderem Weg erhaltenen Produkt **10 a**³ nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

b) 2 g 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion¹¹ werden mit 50 ml DMF 24 Std. unter Rückfluß erhitzt und wie sub a) aufgearbeitet¹². Schmp. 226°, Ausb. 0,8 g. NMR- und IR-Spektrum wie sub a).

2. 5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-morpholino-2(1H)-pyridinthion (**10 b**)

a) Man läßt 5,74 g 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroxy-4,4,6-trimethyl-1,3-thiazin-2-thion (**5 a**)¹¹ in 30 g Morpholin 16 Std. bei 50° unter Rühren stehen und kühlt ab, wobei 1,1 g **11** anfallen.

Aus dem Filtrat werden durch Zugabe von 80 ml Äther 2 g **10 b** gefällt. Nadeln aus Äthanol, Schmp. 255—257° (Zers.).

C₁₁H₁₈N₂OS. Ber. C 58,38, H 8,02, N 12,37, S 14,16.

Gef. C 58,53, H 8,12, N 12,16, S 14,26.

b) 4,88 g N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)-4-morpholin-thiocarbonsäureamid (**7 b**) werden in 50 ml Xylol 24 Std. unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, wobei 1,3 g **10 b** anfallen; aus dem Filtrat können weitere 0,2 g gewonnen werden. Schmp. 255—257° (Zers.). Die so gewonnene Verbindung **10 b** ist mit dem sub 2a) beschriebenen Produkt **10 b** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

c) Man erhitzt 7,85 g N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)isothiocyanat (**8**)¹⁴ in 30 ml Morpholin 16 Std. unter Rückfluß zum Sieden und kühlt ab, wobei 5,9 g **10 b** anfallen.

d) Man erhitzt 5,4 g 4-Methyl-3-penten-2-on mit 7,35 g Morpholiniumrhodanid **12 a** in 50 ml Xylol 6 Std. unter Rückfluß am Wasserabscheider und kühlt ab, wobei 7,3 g **10 b** kristallin anfallen. Aus dem Filtrat werden weitere 0,3 g **10 b** gewonnen. **10 b** entsteht auch bei analoger Umsetzung des genannten Ketons mit Morpholinthiocarbonsäureamid **13 a** bzw. Morpholiniumchlorid und KCNS⁹.

Zur Darstellung von **10 b** aus dem 4-Methyl-4-hydroxy-2-pentanone bzw. Aceton mit Morpholiniumrhodanid **12 a** bzw. Morpholinthiocarbonsäureamid **13 a** bzw. Morpholiniumchlorid und KCNS wird analog verfahren⁹.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann, Mh. Chem. **107**, 155 (1976).
- ² G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann, Mh. Chem. **107**, 171 (1976).
- ³ G. Zigeuner, Kr. Kollmann, W.-B. Lintschinger und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **107**, 183 (1976).
- ⁴ G. Zigeuner, K. Schweiger, M. Baier und A. Fuchsgruber (in Vorbereitung).
- ⁵ Lit. Zusammenstellung vgl. M. E. Kuehne in: Enamines, synthesis, structure, and reactions (A. Gilbert Cook, Hrsg.). New York-London: Marcel Dekker. 1969.
- ⁶ O. Tsuge und A. Inaba, Bull. Chem. Soc. Japan **46**, 2221 (1973), **48**, 1081 (1975).
- ⁷ Hierüber wird noch eingehend berichtet werden. K. Schweiger, G. Zigeuner und A. Fuchsgruber (in Vorbereitung).

- ⁸ Zur Reaktion von **5 a** mit NH_3 zum 6-Aminotetrahydro-1,3-thiazin-
thion vgl. *T. Takeshima, T. Imamoto, M. Yokoyama, K. Yamamoto* und
M. Akano, *J. Org. Chem.* **33**, 2877 (1968).
- ⁹ *G. Zigeuner* und *K. Schweiger* (in Vorbereitung).
- ¹⁰ *G. Zigeuner, W. Galatik, W.-B. Lintschinger* und *F. Wede*, *Mh. Chem.*
106, 1219 (1975).
- ¹¹ *J. E. Jansen* und *R. A. Mathes*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5431 (1955).
- ¹² *F. Wede*, Dissertation Universität Graz, 1975.
- ¹³ *H. Singh* und *S. Singh*, *Aust. J. Chem.* **28**, 143 (1975).
- ¹⁴ Dargestellt nach *R. A. Mathes, F. D. Stewart* und *F. Swedish, Jr.*, *J.*
Amer. Chem. Soc. **70**, 1452 (1948).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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