

wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 0,725 g (87% d. Th.), Blättchen, Schmp. 200—200,5° (Toluol).

$C_{23}H_{22}O_4N_2$ (414,5) Ber.: C 72,45 H 5,35
Gef.: C 72,73 H 5,60

34. 5-Chlor-7-methyl-8-hydroxy-chinolin

0,8 g (0,005 Mol) 7-Methyl-oxin werden in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rühren 0,6 g (0,0055 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 2 ml Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Nach 1 Std. erhitzt man langsam auf 80°, verbleibt 1 Std. bei dieser Temperatur und destilliert anschließend das Lösungsmittel ab. Der Rückstand kristallisiert aus Äthanol in langen Nadeln vom Schmp. 148,5°. Ausbeute 0,63 g (66% d. Th.).

$C_{10}H_8ONCl$ (193,6) Ber.: C 62,04 H 4,16 N 7,24
Gef.: C 61,97 H 4,48 N 7,24

35. 5-Brom-7-methyl-8-hydroxy-chinolin

Zu einer Lösung von 0,8 g (0,005 Mol) 7-Methyl-oxin in 6 ml Eisessig werden 0,8 g (0,005 Mol) Brom in 2 ml Eisessig getropft. Nach 1 Std. wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 10 ml 10%iger Natronlauge abgestumpft. Aus Alkohol kristallisieren 0,86 g (72% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 156°.

$C_{10}H_8ONBr$ (238,1) Ber.: C 50,44 H 3,39 N 5,89
Gef.: C 50,35 H 3,33 N 6,26

Anschrift des Verfassers: Dr. H. Fiedler, Universitäts-Hautklinik, Rostock, Augustenstr. 80.

1891. M. Tišler

Substituierte 1-Thiocarbamyltrimethylenimine und ihre Umlagerung in Derivate des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins*)

Aus dem Institut für organische Chemie, Naturwissenschaftliche Fakultät
der Universität in Ljubljana (Jugoslawien)

(Eingegangen am 15. Januar 1960)

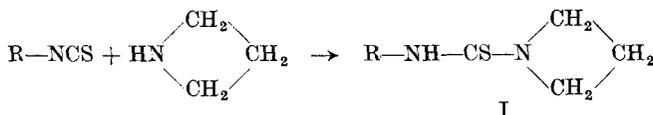
In einer früheren Arbeit¹⁾ wurde über die Bildung der 1-substituierten Thiocarbamyläthylenimine berichtet und ihre Umlagerung in Derivate des 2-Amino-2-thiazolins eingehend untersucht. Es schien daher wünschenswert, die analogen 1-Thiocarbamyltrimethylenimine herzustellen, ihre Umlagerungsfähigkeit zu prüfen und ihre eventuelle pharmakologische Wirkung festzustellen. Aus der Literatur sind nämlich Derivate des 1,3-Thiazins (besonders 1,3-Thiazin-4-one) mit Wirkungen auf das zentrale Nervensystem bekannt²⁾.

Die Herstellung von substituierten 1-Thiocarbamyl-trimethyleniminen verläuft durch Anlagerung von Isothiocyanaten an Trimethylenimin in ätherischer Lösung folgendermaßen:

*) Vorläufige Mitteilung: M. Tišler, Tetrahedron Letters, 12, 12, 1959.

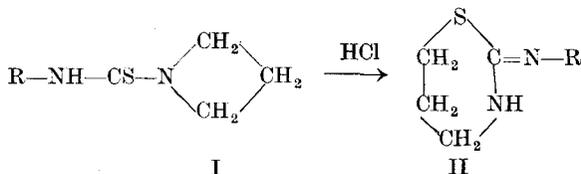
¹⁾ M. Tišler, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291/63, 457 (1958).

²⁾ A. R. Surrey, W. G. Webb und R. M. Gesler, J. Amer. chem. Soc., 80, 3469 (1958).

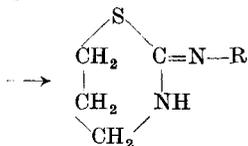
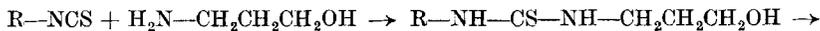


Die exotherme Reaktion verläuft in fast quantitativer Ausbeute und führt zu kristallisierten Produkten. Nur im Falle des p-Methoxyphenyl-Derivates (I, R = p-CH₃O—C₆H₄—) führte die Kondensation zum sirupartigen Produkt, welches sofort ohne Reinigung in das entsprechende Derivat des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins umgelagert wurde.

Trimethylenimin und seine Derivate sind bekanntlich bei Einwirkung von Säuren instabil, wobei Ringöffnungen und Bildung von Derivaten des n-Propylamins und 3-Aminopropanols-1 stattfinden³⁾. Wir haben jedoch festgestellt, daß im Falle der substituierten 1-Thiocarbamyltrimethylenimine bei Einwirkung von konzentrierter Salzsäure für 15 Minuten diese Substanzen in glatter und einwandfreier Reaktion in Derivate des 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins übergeführt werden:



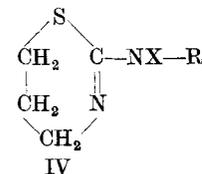
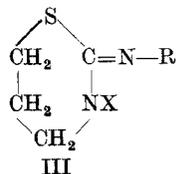
Die Bildung dieser Substanzen wurde bewiesen auch durch Synthese, ausgehend von leichter zugänglichen Substanzen. So wurden die entsprechenden Isothiocyanate in alkoholischer Lösung mit 3-Aminopropanol-1 kondensiert und die sirupartigen Kondensationsprodukte mit konzentrierter Salzsäure in der Hitze zu den entsprechenden Derivaten des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins zyklisiert. Diese Substanzen zeigten mit den Umlagerungsprodukten keine Depression in Schmelzpunkten und die Ultrarotspektren waren identisch.



Der Ringschluß obiger substituiertes 3-Thiocarbamylaminopropanole-1 verläuft offensichtlich ziemlich leicht im Gegensatz zu anderen 3-Aminopropanolen-1, wo solche Zyklisation erschwert ist.

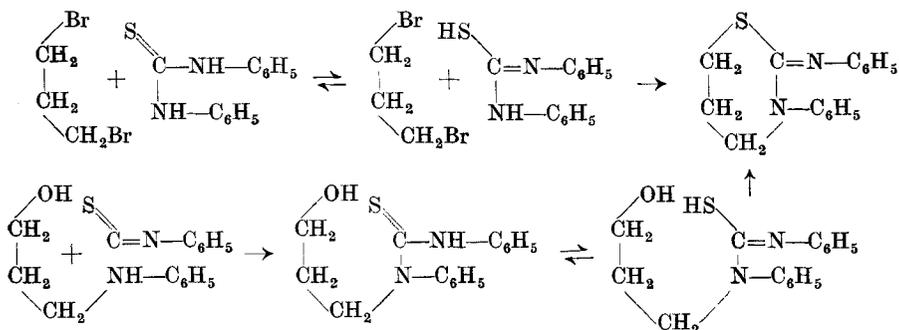
Am Ringstickstoff unsubstituierte Derivate des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins kann man als tautomere Verbindungen im folgenden Sinne formulieren:

³⁾ R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Band I, New York 1950.



d. h. in der Imino-Form als III ($X = H$) oder in der Amino-Form (IV, $X = H$). Die erste Formulierung zog *Gabriel*^{4) 5)} bei nahe verwandten Verbindungen vor, andere Autoren formulierten sie aber in der Amino-Form^{6) 7) 8) 9)}. Wenn jedoch anstatt Wasserstoff ein anderer Substituent am Ringstickstoff gebunden ist, dann ist die Formulierung als III einwandfrei. Das ist der Fall bei den 3-Alkyl- und 3-Aryl-Analogen^{10) 11) 12)}. Um eine Entscheidung über die Formulierung unserer Substanzen zu bringen, wurden die N-Methyl-Verbindung (III, $R = C_6H_5-$, $X = CH_3-$) sowie die N-Phenyl-Verbindung (III, $R = C_6H_5-$, $X = C_6H_5-$) hergestellt und ihre UV- und IR-Spektren mit denen der nicht substituierten Verbindung (III, $R = C_6H_5-$, $X = H$) verglichen.

Die N-Phenyl-Verbindung ist in der Literatur bekannt^{10) 13)} und wurde nach beiden Verfahren synthetisiert. Beide Substanzen waren identisch und somit ist die Substitution am Ringstickstoff eindeutig bewiesen:



Die bisher unbekannte N-Methyl-Verbindung (III, $R = C_6H_5-$, $X = CH_3-$) wurde aus der unsubstituierten Verbindung durch Methylierung mit Dimethylsulfat erhalten.

Der Vergleich der IR-Spektren wies auf, daß bei allen drei Substanzen die $C = N$ -Absorption bei fast derselben Frequenz stattfindet (III, $R = C_6H_5-$; $X = H$ bei

4) S. Gabriel und T. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1029 (1895).

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

6) N. Ghosh, J. Indian chem. Soc. 11, 23 (1934).

7) A. Luchmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1420 (1896).

8) G. W. Raiziss, L. W. Clemence und M. Freifelder, J. Amer. chem. Soc. 63, 2739 (1941).

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

10) F. B. Dains, R. Q. Brewster, J. S. Blair und W. C. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 44, 2637 (1922).

11) G. Noah, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2195 (1890).

12) J. B. Douglas und F. B. Dains, J. Amer. chem. Soc. 56, 719 (1934).

13) F. Foerster, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1857 (1888).

1613 cm^{-1} , $\text{X} = \text{CH}_3$ - bei 1613 cm^{-1} und $\text{X} = \text{C}_6\text{H}_5$ - bei 1600 cm^{-1}). Die $\text{C} = \text{N}$ -Absorption kommt bei nichtkonjugierten Ringsystemen im 1690—1640 cm^{-1} -Bereich vor und der Einfluß der Konjugation mit einem aromatischen Ring oder anderen Doppelbindungen ist im allgemeinen klein. So soll auch bei azyklischen Verbindungen und zyklischen Verbindungen ohne innerer Konjugation die $\text{C} = \text{N}$ -Absorption um 1650 cm^{-1} stattfinden¹⁴). Die von uns ermittelten Werte liegen außer dem gewöhnlichen Bereich bei 1613 und 1600 cm^{-1} und auf Grund dieser konnte keine Entscheidung bezüglich der einen oder anderen Formulierung getroffen werden. Die Absorption bei fast derselben Frequenz läßt zwar vermuten, daß bei allen drei Verbindungen die Formulierung als III berechtigt sei, dennoch wurden noch die UV-Spektren untersucht. Alle drei Substanzen zeigen Maximum bei 263—264 μ (die N-Phenyl-Verbindung hat noch ein zusätzliches Maximum bei 288 μ , welches durch die zweite Phenyl-Gruppe hervorkommt), was eine einheitliche Formulierung, III, für alle drei Verbindungen zum Ausdruck bringt. Ferner sei noch erwähnt, daß die Absorption um 250 μ bekanntlich für das System $\text{C}_6\text{H}_5\text{—N} = \text{C}$ charakteristisch ist¹⁵), welches in unserem Falle bei der Formulierung III in Frage kommt. Auf Grund dieser Überlegungen erscheint die Formulierung der am Ringstickstoff unsubstituierten Substanzen in der Imino-Form (III) als die zutreffendste.

Es sei weiter erwähnenswert, daß eine Umlagerung bei analogen substituierten 1-Thiocarbamylpyrrolidinen nicht stattfindet, und diese Verbindungen konnten nach mehrstündigem Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure unverändert zurückgewonnen werden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Koflerschen Heizmikroskops bestimmt.

A) Synthese von substituierten 1-Thiocarbamyltrimethylenimin

0,01 Mol des entsprechenden Isothiocyanates in 10 ccm Äther wurden mit einer Lösung von 0,6 g Trimethylenimin^{16) 17) 18)} in 5 ccm Äther versetzt. Nach Beendigung der exothermen Reaktion begann die Ausscheidung des Kondensationsproduktes. Die so erhaltenen Produkte wurden aus Benzol durch Zusatz von Petroläther umkristallisiert (die Phenyl-Verbindung — Nr. 1 — kann auch aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert werden). Die Ausbeuten waren in allen Fällen fast quantitativ. Die Schmelzpunkte und Analysenwerte für die einzelnen Substanzen sind aus der Tabelle 1 ersichtlich. Bei der Kondensation von p-Methoxyphenylisothiocyanat und Trimethylenimin wurde ein sirupartiges Kondensationsprodukt erhalten, welches sofort weiter mit Salzsäure umgelagert wurde.

B) Synthese von Derivaten des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins

I. Durch Umlagerung von substituierten 1-Thiocarbamyltrimethylenimin

Nach dem Verfahren, welches am Beispiel des Phenyl-Derivates beschrieben ist, wurden die Substanzen Nr. 7, 8, 9, 10 und 11 (Tabelle 2) synthetisiert.

¹⁴) L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, S. 226, New York 1954.

¹⁵) R. N. Lacey und W. R. Ward, *J. Chem. Soc. (London)*, 2134 (1958).

¹⁶) W. Marckwald und A. Droste-Hülshoff, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 31, 3261 (1898).

¹⁷) C. C. Howard und W. Marckwald, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 32, 2031 (1899).

¹⁸) G. D. Jones, *J. Org. Chem.* 9, 484 (1944).

2-Phenylimino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazin

1 g Phenylthiocarbonyltrimethylenimin wurden mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure 15 Minuten zum gelinden Sieden erhitzt. Nach Verdünnung mit derselben Menge Wasser und Filtrieren wurde das Filtrat mit 10%iger Natronlauge versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gespült. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol wurden farblose Kristalle vom Schmp. 127° C erhalten. Ausbeute: 0,92 g (92% d. Th.).

UV-Spektrum in Äthanol: λ_{\max} 263 m μ , $\epsilon = 7100$.

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192,28)	Ber.: C 62,48	H 6,29	N 14,58
	Gef.: C 62,35	H 6,12	N 14,49

II. Aus 3-Aminopropanol-1 und den entsprechenden Isothiocyanaten

1,5 g 3-Aminopropanol-1 und 0,02 Mol des entsprechenden Isothiocyanates in 15 ccm Äther wurden auf dem Wasserbade 10 Minuten zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach Erhitzen am Luftbade 15 Minuten wurde mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Die abgesaugten Kristalle wurden aus dem geeigneten Lösungsmittel (Tabelle 2) umkristallisiert. Nach diesem Verfahren wurden die Substanzen Nr. 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15 und die Phenyl-Verbindung synthetisiert. Bei der Phenyl-Verbindung und bei den Substanzen Nr. 7, 8 und 10 wurden dieselben Schmp. wie bei den durch Umlagerung gewonnenen Substanzen beobachtet und die Mischschmelzpunkte zeigten keine Depression. Beim Versuch, die entsprechenden Methyl- und Benzyl-Derivate zu synthetisieren, wurden nur ölige Produkte erhalten. Die Schmelzpunkte und Analysenwerte für die einzelnen Substanzen sind aus der Tabelle 2 ersichtlich.

III. 2-Phenylimino-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazin

Diese Verbindung ist zwar schon in der Literatur bekannt, jedoch wurden so verschiedene Werte für Schmp. angeführt, daß es wünschenswert war, beide Reaktionen zu überprüfen. Nach dem ersten Verfahren¹⁸⁾ wurde die Verbindung durch Erhitzen von sym. Diphenylthioharnstoff und äquivalenter Menge 1,3-Tribrompropan erhalten. Nach dem zweiten Verfahren¹⁹⁾ wurde Phenylisothiocyanat mit 3-Phenylaminopropanol-1¹⁹⁾ kondensiert und das Kondensationsprodukt (Schmp. 130—131° C) mit Salzsäure cyclisiert. Nach beiden Verfahren erhaltene Produkte hatten Schmp. 137—138° C (Lit.¹³⁾ führt Schmp. 123° C und Lit.¹⁰⁾ Schmp. 139° C an).

UV-Spektrum in Äthanol: λ_{\max} 264 m μ , $\epsilon = 4510$ und λ_{\max} 288 m μ , $\epsilon = 4300$.

$C_{16}H_{16}N_2S$ (268,37)	Ber.: N 10,44	Gef.: N 10,38
-----------------------------	---------------	---------------

2-Phenylimino-3-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazin

1 g Phenylimino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazin wurde mit einer Lösung von 0,8 g NaOH in 5 ccm Wasser und mit 1,5 g Dimethylsulfat versetzt und auf dem Wasserbade 10 Min. erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert und fraktionierter Destillation unterworfen. Die N-Methyl-Verbindung (0,6 g) wurde als farbloses Öl, Sdp. 175—180° C/12 mm Hg (Mikrosiedepunkt 320—325° C) erhalten.

UV-Spektrum in Äthanol: λ_{\max} 263 m μ , $\epsilon = 5225$.

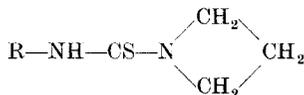
$C_{11}H_{14}N_2S$ (206,31)	Ber.: N 13,58	Gef.: N 13,60
-----------------------------	---------------	---------------

Dieselbe Verbindung konnte auch durch Methylieren mit Methyljodid in Gegenwart von Natriummethoxyd gewonnen werden.

Herrn Prof. D. Hadži sei auch an dieser Stelle für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren herzlichst gedankt.

¹⁹⁾ O. Hromatka, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 379 (1942).

Tabelle 1
Substituierte 1-Thiocarbamyltrimethylenimine



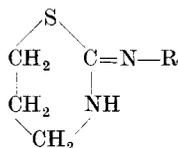
Subst. Nr.	R	Schmp. °C	Summenformel	Analyse, % N	
				Ber.	Gef.
1	phenyl- a)	112 b)	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S	14,58	14,58
2	p-tolyl- c)	144—145	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	13,58	13,67
3	2,4-dimethylphenyl-	167	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ S	12,72	12,79
4	p-äthoxyphenyl-	120	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ S	11,86	11,96
5	m-chlorphenyl-	112	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ SCl	12,36	12,45
6	p-chlorphenyl-	146—147	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ SCl	12,36	12,41

a) UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 255 m μ , ϵ = 12310

b) Lit.¹⁷⁾ gibt Schmp. 110° C an

c) UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 253 m μ , ϵ = 10420

Tabelle 2
Derivate des 2-Imino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-thiazins



Subst. Nr.	R	Schmp. °C	Summenformel	Analyse, % N		Umkrist. aus
				Ber.	Gef.	
7	p-tolyl- a)	140 b)	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	13,58	13,62	Wasser
8	p-äthoxyphenyl-	132	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ S	11,86	11,98	EtOH
9	m-chlorphenyl-	150	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ SCl	12,36	12,51	EtOH
10	p-chlorphenyl-	156—157	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ SCl	12,36	12,44	EtOH : H ₂ O 1 : 3
11	p-methoxyphenyl-	144	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ S	12,60	12,70	Wasser
12	o-tolyl.	121	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	13,58	13,66	EtOH
13	m-tolyl-	90—91	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	13,58	13,69	EtOH : H ₂ O 1 : 3
14	o-methoxyphenyl-	127	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ S	12,60	12,58	EtOH
15	cyclohexyl-	113	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ S	14,13	14,21	EtOH : H ₂ O 1 : 1

a) UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 264 m μ , ϵ = 9050

b) Lit.⁹⁾ gibt Schmp. 135° C an

Anschrift: Dozent Dr. Ing. M. Tišler, Ljubljana, Murnikova 6, Jugoslawien.