

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 10–15 (1980)

Thiocyanatocarbonsäurehydrazide und ihre Isomerisierungsprodukte, 1. Mitt.:

Synthesen von Derivaten des 3-Amino-2-thiohydantoin

Horst Böhme*, Fred Martin und Jürgen Strahl

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 26. März 1979

α -Chlorcarbonsäure- N^2, N^2 -dialkyl-, alkyl-aryl- oder -diaryl-hydrazide **1** liefern bei der Umsetzung mit Kaliumrhodanid in Acetonitrillösung über die Thiocyanate und Isothiocyanate **2** bzw. **3** die 3-Amino-2-thiohydantoin **5**, deren Methylierung zu Derivaten des 1-Amino-2-methylthio-imidazolinons **4** führt.

Thiocyanatocarboxylic Hydrazides and Their Isomerization Products, I: Syntheses of 3-Amino-2-thiohydantoin Derivatives

The reaction of α -chlorocarboxylic N^2, N^2 -dialkyl-, alkyl-aryl- or diaryl hydrazides **1** with potassium thiocyanate in acetonitrile proceeds via thiocyanates and isothiocyanates **2** and **3**, respectively, to yield the 3-amino-2-thiohydantoin **5**. Methylation of these products leads to derivatives of the 1-amino-2-methylthioimidazolinone **4**.

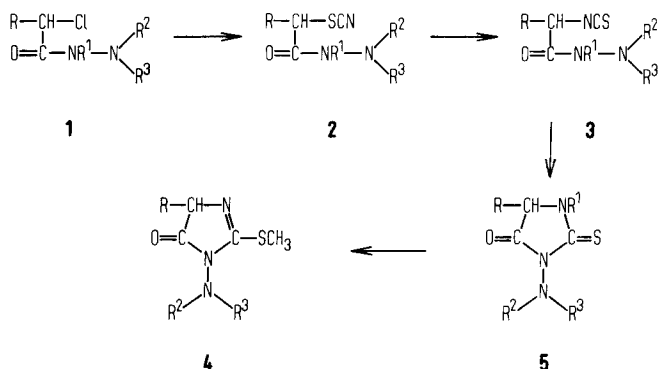
Suspendiert man Kaliumrhodanid in einer Lösung von Chloressigsäure- N^2, N^2 -dimethylhydrazid (**1a**)^{1,2)} in Acetonitril und rührt 24 h bei 0°, so erhält man in guter Ausbeute das kristalline Thiocyanatoessigsäure- N^2, N^2 -dimethylhydrazid (**2a**), das im IR durch die scharfe Rhodanidbande bei 2155 cm⁻¹ charakterisiert ist. Führt man die gleiche Umsetzung in siedendem Acetonitril durch, so entsteht intermediär Isothiocyanatoessigsäure- N^2, N^2 -dimethylhydrazid (**3a**), das sofort den Ring zum 3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (**5a**) schließt, dessen Struktur dem IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum zu entnehmen ist. In Übereinstimmung mit dem postulierten Reaktionsmechanismus sind durch Umsetzung von Chloressigsäuretrimethylhydrazid (**1b**)^{2,3)} und Kaliumrhodanid in Acetonitril je nach der Dauer des Erhitzens sowohl Thiocyanato- als auch Isothiocyanatoessigsäuretrimethylhydrazid (**2b** bzw. **3b**) als kristalline Verbindungen zu isolieren, die sich eindeutig durch die Rhodanid- bzw. Senfölbände im IR-Spektrum unterscheiden.

In Analogie zu **1a** lieferte Chloressigsäure- N^2 -methyl- N^2 -phenylhydrazid (**1c**)⁴⁾ mit Kaliumrhodanid in Acetonitrillösung in der Kälte Thiocyanatoessigsäure- N^2 -methyl- N^2 -phenylhydrazid (**2c**) und in der Wärme 3-(Methyl-phenyl-amino)-2-thiohydantoin

(5c). Auch Chloressigsäure- N^2 - N^2 -diphenylhydrazid (**1d**)⁵⁾ ließ sich in siedender Acetonitrillösung in Thiocyanatoessigsäure- N^2 , N^2 -diphenylhydrazid (**2d**) und durch längeres Erhitzen unter Zinkchloridkatalyse in 3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (**5d**) überführen.

Von Hydraziden homologer α -Halogen-carbonsäuren haben wir zunächst 2-Chlorpropionsäure- N^2 , N^2 -dimethylhydrazid (**1e**) synthetisiert und mit Kaliumrhodanid in Acetonitrillösung erhitzt, wobei 3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin (**5e**) in guter Ausbeute erhalten wurde. Auch bei der Umsetzung von 2-Chlor-2-phenylessigsäure- N^2 , N^2 -dimethylhydrazid (**1f**) mit Kaliumrhodanid war das Thiocyanatoderivat **2f** nicht zu isolieren. Wir erhielten vielmehr nach mehrstündigem Erhitzen der Acetonitrillösung 2-Isothiocyanato-2-phenylessigsäure- N^2 , N^2 -dimethylhydrazid (**3f**), das beim Umkristallisieren aus Ligroin in 3-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (**5f**) überging.

Die Thiocarbonylfunktion der hier erstmals beschriebenen Thiohydantoinderivate **5** sollte durch Methylierung deren Überführung in Derivate des 1-Amino-2-methylthio-2-imidazolinons erlauben. Tatsächlich erhielten wir aus **5f** bei der Umsetzung mit Methyljodid 1-Dimethylamino-2-methylthio-4-phenyl-2-imidazolin-5-on (**4f**). Noch besser eignete sich Methylfluorosulfonat als Reagens, das auch bei **5a** und **5e** zu den Methylierungsprodukten 1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on (**4a**) bzw. der entsprechenden 4-Methylverbindung **4e** führte, was durch Umsetzung mit Methyljodid nicht gelang.



	a	b	c	d	e	f
R	H	H	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅
R ¹	H	CH ₃	H	H	H	H
R ²	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
R ³	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃

3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (**5a**), 3-Dimethylamino-5-methyl- und -5-phenyl-2-thiohydantoin (**5e**, **5f**) erwiesen sich als unwirksam sowohl bei der Prüfung auf antimykotische, bakteriostatische und anthelmintische Wirkung, als auch gegen Zecken und Protozoen. Erfolglos verliefen auch Untersuchungen auf diuretische oder analgetische Wirksamkeit sowie auf Beeinflussung des Elektro- und Cardiazolkrampfes. **5e** wurde zusätzlich auf Kreislaufwirkung, Spasmolyse und Broncholyse, **5f** auf antiphlogistische und blutzuckersenkende Eigenschaften geprüft, ohne daß Wirkungen gefunden wurden.

Der Hoechst AG sind wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung biologischer Versuche zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 257. – *¹H-NMR-Spektren:* Varian T 60 und A-60-A, 40°, TMS int. Stand. – *¹³C-NMR-Spektren:* Varian XL 100, 40°, (CD₃)₂SO int. Stand.

Thiocyanato-*N*²,*N*²-dimethylhydrazid (**2a**)

Bei 0° suspendiert man 2,9 g (30 mmol) KSCN in einer Lösung von 4,1 g (30 mmol) Chloressigsäure-*N*²,*N*²-dimethylhydrazid (**1a**)²⁾ in 150 ml Acetonitril und rührt 24 h. Man trennt sodann und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut eingengt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 72°, Ausb.: 4,0 g (84 %). – IR (KBr): 3300, 3175(NH), 2155 (SCN), 1675 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.58 (s; CH₃), 4.05 (s; CH₂), 7.0 (bs, NH). C₅H₉N₃OS (159.2) Ber. C 37.7 H 5.70 N 26.4 S 20.1 Gef. C 37.8 H 5.57 N 26.4 S 20.4.

3-Dimethylamino-2-thiohydantoin (**5a**)

Man suspendiert 30 mmol KSCN in der Lösung von 30 mmol **1a** in 150 ml Acetonitril und erhitzt 6 h unter Rühren und Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird wie bei **2a** aufgearbeitet. Gelbliche Kristalle, Zers. P. 198–201° (Aceton), Ausb. 3.2 g (67 %). – IR (KBr): 3370, 3260 (NH), 1765 (CO), 1460 cm⁻¹ (Thioamid). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.73 (s; CH₃), 3.70 (s; CH₂), 11.8 (bs; NH). – ¹³C-NMR[(CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 43.88 (C-5; ¹J = 146 Hz), 47.02 (CH₃; ¹J = 135 Hz, ³J = 5 Hz), 173.88 (C-4; ²J = 2.3 Hz), 181.06 (C-2; ³J = 5.4 Hz). C₅H₉N₃OS (159.2) Ber. C 37.7 H 5.07 N 26.4 S 20.1 Gef. C 37.8 H 5.28 N 26.6 S 20.1.

Thiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazid (**2b**)

Analog **5a** durch 12-stdg. Erhitzen unter Rückfluß von je 30 mmol Chloressigsäuretrimethylhydrazid (**1b**)³⁾ und KSCN. Farblose Blättchen, Schmp. 61° (Ligroin), Ausb. 72 %. – IR (KBr): 2150 (SCN), 1640 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.55 [s; N(CH₃)₂], 2.92 (s; NCH₃), 4.22 (s; CH₂). C₆H₁₁N₃OS (173.2) Ber. C 41.6 H 6.40 N 24.3 S 18.5 Gef. C 41.8 H 6.59 N 24.5 S 18.5.

Isothiocyanatoessigsäure-trimethylhydrazid (**3b**)

Analog **2b** durch 16-stdg. Erhitzen unter Rühren und Rückfluß. Das entstehende Gemisch von **2b** und **3b** wird sc. über Kieselgel 60 getrennt (Fließmittel Methylenchlorid/Essigester 9:10). Farblose

Nadeln, Schmp. 91° (Ligroin), Ausb. 31 %. – IR (KBr): 2100 (NCS), 1675 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.50 [s; N(CH₃)₂], 2.92 (s; NCH₃), 4.48 (s; CH₂). C₆H₁₁N₃OS (173.2) Ber. C 41.6 H 6.40 N 24.3 S 18.5 Gef. C 41.8 H 6.44 N 24.5 S 18.2.

Chloressigsäure-N²-methyl-N²-phenylhydrazid (1c)

Zu 11.3 g (100 mmol) Chloressigsäurechlorid in 100 ml Chloroform tropft man bei 0–5° unter Rühren 18.3 g (150 mmol) N¹,N¹-Methylphenylhydrazin in 50 ml Chloroform und rührt noch 12 h bei Raumtemp. Man trennt, suspendiert den Rückstand in wenig Wasser und versetzt unter lebhaftem Rühren mit Natriumhydrogencarbonat bis keine CO₂-Entwicklung mehr festzustellen ist. Dann wird mit Chloroform extrahiert. Beide Chloroformlösungen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand kristallisiert beim Überschichten mit n-Hexan. Gelbliche Kristalle, Schmp. 75° (Ethanol/Petrolether, Lit.⁴⁾ 75°), Ausb. 13.1 g (66 %). – IR (KBr): 3270, 3135 (NH), 1690, 1535 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 3.07 (s; CH₃), 3.98 (s; CH₂), 7.08 (mc, aromat H), 5.6 (bs; NH). C₉H₁₁ClN₂O (198.7) Ber. C 54.4 H 5.58 Cl 17.9 N 14.1 Gef. C 54.3 H 5.59 Cl 18.0 N 14.1.

Thiocyanatoessigsäure-N²-methyl-N²-phenylhydrazid (2c)

Analog **2a** aus **1c** und KSCN. Farblose Kristalle, Schmp. 78° (Hexan), Ausb. 82 %. – IR (KBr): 3200 (NH), 2150 (SCN), 1660 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR [(CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 3.12 (s; CH₃), 3.97 (s; CH₂), 7.2 (mc; aromat. H), 10.6 (bs; NH). C₁₀H₁₁N₃OS (221.3) Ber. C 54.3 H 5.01 N 19.0 S 14.5 Gef. C 54.0 H 4.94 N 18.8 S 14.2.

3-(Methylphenylamino)-2-thiohydantoin (5c)

Analog **5a** aus **1c** und KSCN durch 12-stdg. Erhitzen unter Rühren und Rückfluß. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand kristallisiert nach dem Überschichten mit Ligroin. Gelbliche Kristalle, Zers. P. 163° (Chloroform), Ausb. 83 %. – IR (KBr): 3160 (NH), 1720 (CO), 1490, 1250 cm⁻¹ (Thioamid). – ¹H-NMR [(CD₃)₂CO]: δ (ppm) = 3.03 (s; CH₃), 3.78 (s; CH₂), 7.1 (mc; aromat. H). C₁₀H₁₁N₃OS (221.3) Ber. C 54.3 H 5.01 N 19.0 S 14.5 Gef. C 54.0 H 5.01 N 19.1 S 14.4.

Thiocyanatoessigsäure-N²,N²-diphenylhydrazid (2d)

Analog **2c** aus je 50 mmol Chloressigsäure-N²,N²-diphenylhydrazid (**1d**)⁵⁾ und KSCN. Rötlich schimmernde Kristalle, Schmp. 124° (Chloroform/Hexan), Ausb. 79 % – IR (KBr): 3240 (NH), 2160 (SCN), 1675, 1530 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR [(CD₃)₂CO]: δ (ppm) = 4.02 (s; CH₂), 7.2 (mc; aromat. H), 9.8 (bs; NH). C₁₅H₁₃N₃OS (283.4) Ber. C 63.6 H 4.62 N 14.8 S 11.3 Gef. C 63.7 H 4.62 N 14.7 S 11.2.

3-Diphenylamino-2-thiohydantoin (5d)

Analog **2b** wird 24 h unter Zusatz von 5 mmol Zinkchlorid erhitzt. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand wird sc. über Kieselgel 60 gereinigt (Fließmittel Methylenchlorid/Essigester 80:20). Gelbliche Kristalle Schmp. 146° (Ligroin), Ausb. 14 %. – IR (KBr): 3290 (NH), 1740 (CO), 1490 cm⁻¹ (Thioamid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.82 (s; CH₂), 7.3 (mc; aromat. H). C₁₅H₁₃N₃OS (283.4) Ber. C 63.6 H 4.62 N 14.8 S 11.3 Gef. C 63.4 H 4.35 N 14.7 S 11.4.

2-Chlorpropionsäure- N^2,N^2 -dimethylhydrazid (**1e**)

Zu 12.7 g (100 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid in 100 ml Chloroform tropft man unter Rühren bei 0–5° 6.0 g (100 mmol) asymm. Dimethylhydrazin und rührt anschließend noch 12 h bei Raumtemp. Man engt ein, löst das hinterbleibende Hydrochlorid von **1e** in wenig Wasser, neutralisiert mit Natriumcarbonat, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat und engt wiederum ein. Farblose Kristalle, Schmp. 113° (Petrolether). Ausb. 13.0 g (86 %). – IR (KBr): 3200, 3070 (NH), 1670, 1560 cm^{-1} (Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.71 (d; CH_3), 2.67 (s; NCH_3), 4.47 (q; CH), 7.9 (bs; NH). $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (150.6) Ber. C 39.9 H 7.36 Cl 23.5 N 18.6 Gef. C 39.8 H 7.50 Cl 23.1 N 18.7.

3-Dimethylamino-5-methyl-2-thiohydantoin (**5e**)

Analog **5a** aus je 100 mmol **1e** und KSCN. Farblose Kristalle, Schmp. 174° (Aceton), Ausb. 81 %. – IR (KBr): 3380, 3200 (NH), 1745 (CO), 1465 cm^{-1} (Thioamid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.61 (d; CH_3), 2.73 (s; NCH_3), 3.93 (q; CH), 11.5 (bs; NH). $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (173.2) Ber. C 41.6 H 6.40 N 24.3 S 18.5 Gef. C 41.5 H 6.50 N 24.3 S 18.4.

2-Chlor-2-phenylelessigsäure- N^2,N^2 -dimethylhydrazid (**1f**)

Analog **1e** aus je 100 mmol 2-Chlor-2-phenylelessigsäurechlorid und asymm. Dimethylhydrazin gewonnen. Farblose Kristalle, Schmp. 184° (Ligroin), Ausb. 93 %. – IR (KBr): 3220, 3060 (NH), 1675, 1560 cm^{-1} (Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.80 (s; CH_3), 5.04 (s; CH), 6.17 (s; NH), 7.40 (mc; arom. H). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (212.7) Ber. C 56.5 H 6.16 Cl 16.7 N 13.2 Gef. C 56.6 H 6.21 Cl 16.6 N 13.1.

2-Isothiocyanato-2-phenylelessigsäure- N^2,N^2 -dimethylhydrazid (**3f**)

Analog **5a** aus je 100 mmol **1f** und KSCN. Farblose Kristalle, Schmp. 182° (Ether/Petrolether), Ausb. 77 %. – IR (KBr): 3220 (NH), 2070 (NCS), 1735, 1580 cm^{-1} (Amid). – $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ (ppm) = 3.20 (s; CH_3), 5.45 (s; CH), 7.40 (s; arom. H). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (235.3) Ber. C 56.1 H 5.57 N 17.9 S 13.6 Gef. C 56.2 H 5.32 N 17.7 S 13.6.

2-Dimethylamino-5-phenyl-2-thiohydantoin (**5f**)

Beim Umkristallisieren von **3f** aus Ligroin. Farblose Kristalle, Schmp. 172°, Ausb. 64 %. – IR (KBr): 3410, 3180 (NH), 1705 (CO), 1460 cm^{-1} (Thioamid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.73 (s; CH_3), 5.00 (s; CH), 7.33 (s; arom. H), 12.4 (bs; NH). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (235.3) Ber. C 56.1 H 5.57 N 17.9 S 13.6 Gef. C 56.0 H 5.66 N 18.2 S 13.7.

1-Dimethylamino-2-methylthio-2-imidazolin-5-on (**4a**)

3.2 g (20 mmol) **5a** werden unter Erwärmen in 60 ml Nitromethan gelöst und unter Rühren 2.3 g (20 mmol) Methylfluorosulfonat innerhalb 10 min zugetropft. Man filtriert und engt ein, löst hinterbleibendes Hydrogenfluorsulfat von **4a** in Wasser, versetzt mit Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird wieder eingengt und der Rückstand sc. über Kieselgel 60 gereinigt (Fließmittel Methylenchlorid/Essigester 80:20). Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp._{0.15} 55°, Ausb. 1.5 g (43 %). – IR (Film): 1715 (Amid), 1615 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{N-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.48 (s; NCH_3), 3.17 (s; SCH_3), 3.70 (s; CH_2). $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (173.2) Ber. C 41.6 H 6.40 N 24.3 S 18.5 Gef. C 41.9 H 6.40 N 24.4 S 18.3.

Analog wurden dargestellt:

1-Dimethylamino-2-methylthio-4-methyl-2-imidazolin-5-on (5e),

farblose Kristalle, Schmp. 46° (Ligroin). Ausb. 42 %. – IR (KBr): 1715 (Amid), 1610 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.57 (d; CCH_3), 2.45 (s; NCH_3), 3.17 (s; SCH_3), 3.96 (q; CH). $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (183.7) Ber. C 44.9 H 7.13 N 22.9 S 17.5 Gef. C 45.1 H 7.40 N 22.6 S 17.1.

1-Dimethylamino-2-methylthio-4-phenyl-2-imidazolin-5-on (5f),

gelbliche Kristalle, Schmp. 81° (Petrolether), Ausb.: 54 %. – IR (KBr): 1710 (Amid), 1580 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.55 (s; NCH_3), 4.92 (s; SCH_3), 4.97 (s; CH), 7.37 (bs; aromat. H) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ (249.3) Ber. C 57.8 H 6.06 N 16.9 S 12.9 Gef. C 58.1 H 6.24 N 17.0 S 12.6.

Literatur

- 1 W. J. le Noble und Y.-S. Chang, J. Am. Chem. Soc. 94, 5402 (1972).
- 2 H. Böhme und F. Martin, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 277 (1974).
- 3 A.E. Mil'grom, Y.K. Sakharov und V.A. Malii, U.S.S.R. Pat. 202 165; C.A. 69, 26752w (1968).
- 4 T. Folpmers, Rec. Trav. Chim. Pay-Bas 34, 34 (1915).
- 5 T. Stensrud, K. Berg-Nielsen und E. Bernatek, Medd. Nor. Farm. Selsk. 34, 82 (1972); C.A. 80, 82269h (1974).

[Ph 99]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 15–19 (1980)

Umsetzungen von 4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on und seinem Sulfon mit Aldehyden und Isocyanaten¹⁾

Horst Böhme* und Reinhard Malcherek

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 26. März 1979

4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-on (**2a**) und sein Sulfon **2b** gehen mit aliphatischen oder aromatischen Aldehyden Aldolkondensationen zu den α,β -ungesättigten Ketonen **1** ein und liefern mit Aryl- oder Cycloalkylisocyanaten die 3-Benzothiepin-2-carboxamide **3**.

Reactions of 4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-one and its Sulfone with Aldehydes and Isocyanates¹⁾

4,5-Dihydro-2H-3-benzothiepin-1-one (**2a**) and its sulfone **2b** undergo aldol condensations with aliphatic and aromatic aldehydes to give the α,β -unsaturated ketones **1**. With aryl or cycloalkyl isocyanates they yield the 3-benzothiepin-2-carboxamides **3**.