

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 375–377 (1985)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 29. Mitt.¹⁾

Über die Eignung von Cysteinderivaten zur Synthese 5-aminosubstituierter Tetrahydro-1,3-thiazine

1,3-Thiazines, XXIX: The Applicability of Cystein Derivatives in the Synthesis of
5-Aminotetrahydro-1,3-thiazines

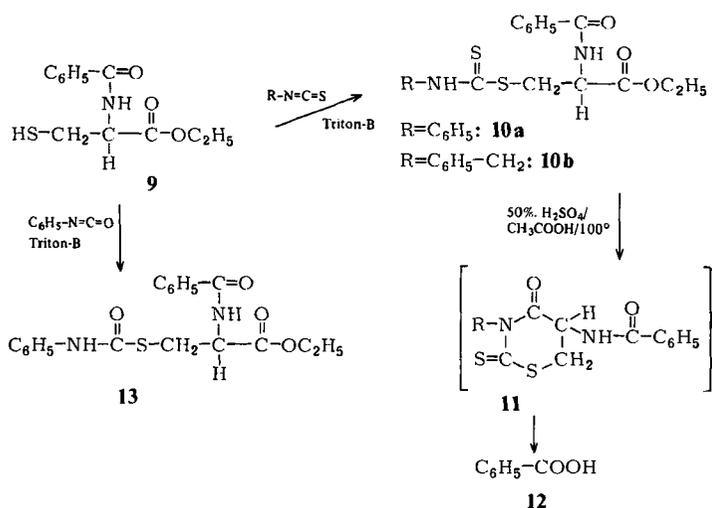
Wolfgang Hanefeld

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg

Eingegangen am 19. November 1984

In zwei japanischen Patenten wird die Synthese von 5-Amino-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (**1**) durch Cyclisierung von *S*-Carbamoyl-cystein mit verdünnter Salzsäure²⁾ bzw. von *S*-Carbamoyl-cysteinmethylester in einem Phosphorpentoxid/Kieselgur/Ethylenchlorid-System³⁾ beschrieben. **1** soll Antitumoraktivität besitzen. Uns interessierte die Frage, ob die genannten Synthesewege auch zur Darstellung *N*-3-substituierter 5-Amino-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione **2** geeignet sind, wenn man von im Carbamoylrest substituierten *S*-Carbamoyl-cysteinen **3** ausgeht bzw. ob man über substituierte *S*-Thiocarbamoyl-cysteine **4** zu *N*-3-substituierten 5-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen **5** gelangen kann.

Durch Addition von Cystein an Isocyanate bzw. Isothiocyanate einheitlich zu **3** bzw. **4** zu gelangen erschien wenig wahrscheinlich, da Cystein z.B. mit 2 mol Isothiocyanat zum *N,S*-Bis-Thiocarbamoylcystein reagieren kann⁴⁾ oder z.B. durch Allylisothiocyanat an der Aminogruppe thiocarbamoyliert wird⁵⁾ oder pH-abhängig Reaktion über die Mercaptogruppe (bei pH 4–6) bzw. über die Aminogruppe (bei pH 9) eintritt⁶⁾. Nach Benzoylierung der Aminogruppe sollten Additionen nur noch über die Mercaptogruppe ablaufen können. Aus *L*-Cystein (**6**) und Benzoylchlorid wurde in Ether *N*-Benzoyl-*L*-cystein (**6**) dargestellt mit Schmp. 116–120.5° (Lit.⁷⁾: Schmp. 105–110°, sonst nur in situ in Lösung erzeugt⁸⁾), dessen Addition an Phenylisocyanat bzw. Phenylisothiocyanat jedoch nicht die gewünschten *N*-Benzoyl-*S*-phenylcarbamoyl-(**7**) bzw. *N*-Benzoyl-*S*-phenylthiocarbamoyl-cysteine (**8**) ergab. Aus der Reaktion mit Phenylisocyanat wurde nur in quantitativer Ausb. *N,N'*-Diphenylharnstoff isoliert, was über eine intermediäre Reaktion mit der Carboxylgruppe von **6** erklärt werden kann⁹⁾. Daher sollte mit Estern von **6** gearbeitet werden, wozu *L*-Cystein zum *L*-Cysteinethylester-Hydrochlorid¹⁰⁾ und dieses mit Benzoylchlorid in Ether in Gegenwart von Triethylamin zu *N*-Benzoyl-*L*-cysteinethylester (**9**) umgesetzt wurde, dessen Schmp. mit dem eines durch Zinkreduktion des Cystinderivates dargestellten Produktes¹¹⁾ übereinstimmte. Durch Addition von **9** an Phenylisothiocyanat unter Triton-B-Katalyse wurde *N*-Benzoyl-*S*-(phenylthiocarbamoyl)-*L*-cysteinethylester (**10a**) in 45 % Ausb. erhalten. Addition an Benzylisothiocyanat ergab nur 5 % **10b**.



Schema 1: Reaktionen von L-(N-Benzoyl)-cysteinethylester (**9**)

Erhitzen von **10a** mit 50proz. H_2SO_4 gab nicht **11**, sondern nur **12**. An Phenylisocyanat ließ sich **9** ebenfalls addieren zu **13**, dieses aber unter den vorgenannten Bedingungen ebenfalls nicht zu einem Thiazinderivat cyclisieren.

Experimenteller Teil

N-Benzoyl-L-cystein (**6**)

12.1 g (0.1 mol) L-Cystein und 14.0 g (0.1 mol) Benzoylchlorid wurden in 100 ml Ether bei 20° tropfenweise mit 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin versetzt, Triethylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit Wasser zu einer halbfesten Masse durchgearbeitet. Aus Ethanol/Wasser hellgelbe Kristalle, Schmp. $116\text{--}120.5^\circ$, Lit.⁷⁾: Schmp. $105\text{--}110^\circ$, Ausb. 22 % d. Th.

N-Benzoyl-L-cysteinethylester (**9**)

9.3 g (0.05 mol) L-Cysteinethylester-Hydrochlorid, Schmp. $119.5\text{--}122^\circ$, dargestellt nach Lit.¹⁰⁾, dort Schmp. 115° , wurden in 50 ml Ether suspendiert, 7.0 g (0.05 mol) Benzoylchlorid und dann 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin zugetropft. Nach 2 h Rühren bei 20° wurden 13.8 g (100 % d. Th.) Triethylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingengt und die wachsartige Masse aus Ether zu wachsartigen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 85° , Lit.¹¹⁾: Schmp. $85\text{--}89^\circ$, Ausb. 61 % d. Th.

N-Benzoyl-S-(phenylthiocarbamoyl)-L-cysteinethylester (**10a**)

5.06 g (0.02 mol) **9** wurden in 20 ml Dioxan mit 2.7 g (0.02 mol) Phenylisothiocyanat unter Zusatz von 2 Tropfen Triton-B-Lösg. 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der gelben Lösung wurden aus Ethanol/Ether/Petrolether fast farblose Kristalle erhalten. Schmp. $125\text{--}127^\circ$, Ausb. 45 % d. Th. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (388.5) Ber. N 7.2 S 16.5 Gef. N 7.0 S 16.2 IR (KBr): 3420, 3240 (2 NH), 1740 (Ester-C=O), 1670 (Amid-C=O), 1535 cm^{-1} (Amidbande II).

N-Benzoyl-S-(benzylthiocarbamoyl)-L-cysteinethylester (**10b**)

2.0 g (8 mmol) **9** wurden mit 1.2 g (8 mmol) Benzylisothiocyanat wie vorstehend behandelt. Das ölige

Rohprodukt wurde zur Entfernung von Benzylisothiocyanat dreimal mit je 30 ml Petrolether durchgearbeitet und der nach Dekantieren verbliebene Rückstand zu farblosen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 102–105° (Aceton/Ether/Petrolether), Ausb. 5 % d. Th. $C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$ (402.5) Ber. N 7.0 S 15.9 Gef. N 6.8 S 15.9 IR (KBr): 3350, 3310 (2 NH), 1730 (Ester-C=O), 1650 (Amid-C=O), 1535 cm^{-1} (Amidbande II).

N-Benzoyl-*S*-(phenylcarbamoyl)-*L*-cysteinethylester (13)

5.04 g (0.02 mol) **9** wurden mit 2.4 g (0.02 mol) Phenylisocyanat in 40 ml Dioxan unter Zusatz von 2 Tr. Triton-B-Lösg. 10 min erhitzt, i. Vak. eingeengt und mit Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 121–125° (Ethanol/Petrolether), Ausb. 81 % d. Th. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$ (372.4) Ber. N 7.5 S 8.6 Gef. N 7.5 S 8.3.

Literatur

28. Mitt.: W. Hanefeld und H.-J. Staude, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- Fujimoto Pharm. Co. (Erf. M. Fujimoto), Jap.-Pat. 7406315, 15.2.1974; C. A. 81, 152250 (1974).
- Fujimoto Pharm. Co. (Erf. M. Fujimoto), Jap.-Pat. 7330065, 17.9.73; C. A. 80, 108555 (1974).
- E. Cherbuliez, A. Buchs, J. Marszalek und J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta 48, 1414 (1965).
- A. Todrick und E. Walker, Biochem. J. 31, 297 (1937).
- D. Podhradsky, L. Drobica und P. Kristian, Experientia 35, 154 (1979).
- Mead Johnson u. Co. (Erf. A. L. Sheffner), US-Pat. 3091569, 28.5.1963; C. A. 59, 11661 (1963).
- H. Zahn und K. Traumann, Z. Naturforsch. 9, 518 (1954).
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 315 (1981).
- E. Cherbuliez und P. Plattner, Helv. Chim. Acta 12, 328 (1929).
- T. Kaneko et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 37, 242 (1964).

[KPh 333]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 377–380 (1985)

Eine einfache Synthese für *N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)-phenoxy]propyl]hydrazincarbothioamid

A Convenient Synthesis of *N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-hydrazincarbothioamide

Kurt Wegner

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz 1
Eingegangen am 29. November 1984

Bei der Entwicklung von Ulcustherapeutika haben in jüngster Zeit Histamin- H_2 -Antagonisten mit 3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]-1-propanamin-Struktur¹⁾ besondere Bedeutung erlangt. Unser