

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 273–285 (1977)

Wolfgang Hanefeld⁺

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, VI¹⁾

Ringschlußreaktionen N-monosubstituierter Thioharnstoffe mit 1,3-reaktiven Propionylderivaten⁺⁺⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 4. Mai 1976)

N-monosubstituierte Thioharnstoffe wurden unter verschiedenen Bedingungen mit β -Propiolacton oder Acryloylchlorid umgesetzt und die Cyclisierungsprodukte als 1,3-Thiazin- und 1,3-Diazin-Derivate durch unabhängige Synthesen identifiziert.

Cyclization Reactions of N-Monosubstituted Thioureas with 1,3-Reactive Derivatives of Propionic Acid

N-Monosubstituted thioureas were reacted under various conditions with β -propiolacton or acrylic chloride. The cyclization products were identified as 1,3-thiazine- and 1,3-diazine derivatives by independent syntheses.

Ringschlußreaktionen des unsubstituierten Thioharnstoffs mit 1,3-reaktiven Propionylderivaten zu teilweise pharmakologisch aktiven Verbindungen sind recht gut un-

+ Meinem Mitarbeiter, Herrn *Joachim Kröger*, zum Ausscheiden aus dem Dienst mit 67 Jahren gewidmet.

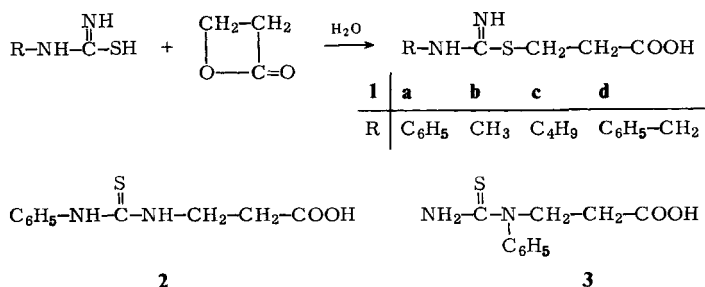
++ Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 29. 8. 75 in München.

1 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 161 (1976).

tersucht. So wurden z.B. 3-Chlorcarbonsäuren^{2,3)}, 3-Bromcarbonsäuren^{2,4)}, 3-Brompropionylchlorid⁵⁾, 2,3-ungesättigte Säuren^{6,7,8,9)}, Acryloylchlorid¹⁰⁾ und α -substituierte β -Propiolactone¹¹⁾ eingesetzt. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen wurden Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione^{2,3,9)}, 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one²⁾, deren 2-Acetylverbindungen^{2,11)} oder Salze^{5,7,10)} oder aber 2-Thio-hexahydro-pyrimidin-4-one^{4,12)} gebildet. Bei der uns interessierenden Umsetzung N-monosubstituierter Thioharnstoffe taucht zusätzlich die Frage nach der Stellung des Substituenten im Produkt auf. Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind teilweise widersprüchlich. So setzte Langlet¹³⁾ N-monosubstituierte Thioharnstoffe mit 3-Jodpropionsäure in Acetanhydrid zu 2-Alkyl- bzw. Aryl-imino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrojodiden um und erhielt daraus mit Ammoniak die freien Basen, z.B. 2-Phenylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (**4a**) mit Schmp. 157°, während Misra¹⁴⁾ für **4a** als Cyclisierungsprodukt von N-Phenyl-S-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoff (**1a**) in Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch einen Schmp. von 169–170° angab und ein weiteres, aber nicht charakterisiertes Nebenprodukt fand. Diese beträchtliche Schmelzpunktsdifferenz sowie die Frage, ob es sich bei dem Nebenprodukt um 2-Imino-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (**12**) handeln könnte, veranlaßten uns zu einer genaueren Untersuchung.

Die benötigten N-monosubstituierten -S-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoffe **1** wurden in Anlehnung an ein für **1a** beschriebenes Verfahren¹⁵⁾ dargestellt:

- 2 A. P. Grishchuk und G. J. Roslaya, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1971 (8), 1053.
- 3 O. V. Vladzimirs'ka und N. M. Turkevich, Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR 1962 (1), 80; [C.A. 57, 12479 (1962)].
- 4 Wm. S. Merrell Co. (Erf. K. W. Wheeler und V. W. Gash), US-Pat. 2585064, (12. Febr. 1952); [C.A. 46, 7593 (1952)].
- 5 I. V. Smolanka, Yu. V. Migalina und V. J. Staminets, Ukr. Khem. Zh. 32 (6), 610 (1966); [C.A. 65, 12199 (1966)].
- 6 H. Behringer und P. Zillikus, Justus Liebigs Ann. Chem. 1951, 140.
- 7 R. Zimmermann, Angew. Chem. 74, 906 (1962).
- 8 H. Akashi, R. Masuda, Ch. Katsuda und T. Kobayashi, Mem. Fac. Eng. Kobe Univ. 1970, (16), 151; [C.A. 73, 3433 (1970)].
- 9 K. Takemoto, H. Tahara, Y. Inaki und N. Ueda, Chem. Lett. 1972, (9), 767.
- 10 M. Nomura, Y. Nagano und K. Teramura, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi 30 (11), 971 (1972).
- 11 Lepetit S.p.A. (Erf. G. Cignarella und E. Testa), Engl. Pat. 1007587, (13. Okt. 1965); [C.A. 64, 2101 (1966)].
- 12 H. Erlenmeyer und F. Heitz, Helv. Chim. Acta 25, 832 (1942).
- 13 N. A. Langlet, Öfversigt af Kongl. (Svenska) Vetenskap-Akademiens Fördhandlingar 1895, 37, 69, 75; ibidem 1894, 374.
- 14 A. L. Misra, J. Org. Chem. 23, 897 (1958).
- 15 B. F. Goodrich Co. (Erf. T. L. Gresham und F. W. Shaver), US-Pat. 2563035, (7. Aug. 1951); [C.A. 46, 1594 (1952)].



Um sicherzustellen, daß es sich bei **1a** um reines S-Alkylierungsprodukt handelt, wurden die beiden möglichen N-Alkylierungsprodukte **2** (aus Phenylisothiocyanat und β -Alanin¹⁶⁾) und **3** (durch Hydrolyse von **6a**¹⁷⁾) dargestellt und die IR-Spektren mit **1a** verglichen, welches hiernach eindeutig kein **2** und **3** enthält.

1a wurde dann exakt nach der Vorschrift¹⁴⁾ unter Erwärmen mit einer Mischung von Acetanhydrid/Pyridin behandelt (**Methode A**) und auch ein Produkt mit Schmp. 171–172° (Lit. Schmp. 169–170°¹⁴⁾) erhalten. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um **4a**, wie *Misra* annahm¹⁴⁾, sondern nach der Analyse, dem IR-Spektrum (außer Lactam-C=O bei 1690 cm⁻¹ eine weitere C=O-Bande bei 1590 cm⁻¹ (Acetyl-C=O)) und dem NMR-Spektrum (δ = 1.95 ppm (s; CH₃)) um 2-Acetylimino-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (**5**). Dieses wurde auch bei der direkten Umsetzung von Phenylthioharnstoff mit β -Propiolacton in Acetanhydrid (**Methode B**) isoliert neben einem weiteren Produkt, dessen Struktur als 1-Phenyl-2-thio-hexahydro-pyrimidin-4-on (**6a**) durch unabhängige Synthese (Erhitzen von N-Phenyl- β -alanin mit Kaliumrhodanid in verd. H₂SO₄)¹⁷⁾ gesichert wurde. **6a** ließ sich durch oxidative Desulfurierung in 1-Phenyl-hexahydro-pyrimidin-2,4-dion überführen, das schon auf anderen Wegen dargestellt wurde^{18,19)}. Im Gegensatz zur reinen S-Alkylierung des Phenylthioharnstoffs durch β -Propiolacton in Wasser muß in Acetanhydrid teilweise auch N-Alkylierung eingetreten sein, wodurch beim Ringschluß dann 1,3-Thiazin-Derivat **5** und 1,3-Diazin-Derivat **6a** gebildet werden.

Anders liegt die Produktverteilung, wenn **1a** durch kurzes Erhitzen in Acetanhydrid unter Zusatz weniger Tropfen H₂SO₄ cyclisiert wird (**Methode C.**). In der anfallenden Kristallmischung ließen sich mit DC 2 Substanzen nachweisen, die nach genauerer GC-Analyse zu je etwa 40 % enthalten waren. Durch Vergleich mit authen-

16 D. L. Garmaise, R. Schwartz und A. F. Mc Kay, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3332 (1958).

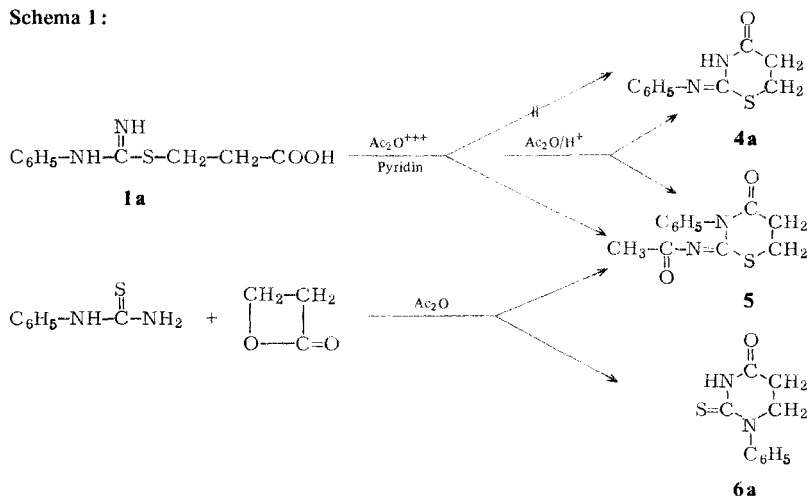
17 Z. F. Solomko, M. S. Malinovskii, L. N. Polovina und V. J. Gorbatenko, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1969** (3), 536; [C.A. **72**, 12678 (1970)].

18 Standard Oil Co. (Ohio) (Erf. R. R. Rafos und D. G. Farrington), US-Pat. 3324127, (6. Juli 1967); [C.A. **67**, 64422 (1967)].

19 Millmaster Chemical Co. (Erf. Ph. Adams und B. Juliano), US-Pat. 3422108, (14. Jan. 1969); [C.A. **70**, 68409 (1969)].

tischem Material konnten sie als **4a** und **5** identifiziert werden. **6a** entstand unter diesen Bedingungen nicht. **Schema 1** faßt die Ergebnisse zusammen:

Schema 1:



Durch längeres Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider in Gegenwart von H_2SO_4 ließ sich **1a** nicht cyclisieren. Es trat lediglich Salzbildung zum [N-Phenyl-S-(2-carboxyethyl)]-isothiuroniumsulfat ein. Cyclisiert man **1a** in überschüssigem Thionylchlorid (**Methode D**), erhält man in quantitativer Ausbeute ein Gemisch der isomeren Salze **7a** und **8a**, die durch geeignete Lösungsmittel getrennt werden konnten. Die Struktur beider Salze konnte durch Gegensynthesen gesichert werden: **7a** ließ sich aus **9**²⁰⁾ durch Umsetzung mit HCl -Gas in Dioxan darstellen. Es entstand weiterhin in guter Ausbeute aus Phenylthioharnstoff und Acryloylchlorid (**Methode E**), wobei unter milden Reaktionsbedingungen offenbar einheitlich oder stark überwiegend am Phenylrest-tragenden N acyliert wird. Der abgespaltene Chlorwasserstoff bildet das Salz mit der stärker basischen Isothioharnstoffform, worauf Ringschluß durch Addition der SH-Gruppe an die aktivierte Doppelbindung erfolgt. Diese Bevorzugung der SH-Addition gegenüber der NH-Addition bei Thioharnstoffen unter sauren Bedingungen wurde auch in anderen Fällen beobachtet⁶⁾. **7a** ließ sich durch Verdrängungstitration mit 0.1 N NaOH in Äthanol/Chloroform quantitativ bestimmen.

Das isomere Salz **8a** konnte in quantitativer Ausbeute durch Erhitzen von N-Phenyl-N'-(3-chlorpropionyl)-thioharnstoff (**10**) über den Schmelzpunkt oder längere Zeit in inerten Lösungsmitteln erhalten werden. Das merkwürdige Schmelzverhalten von **10** (Schmelzen bei ca. 125° , Erstarren, erneutes Schmelzen bei ca. $230\text{--}240^\circ$)

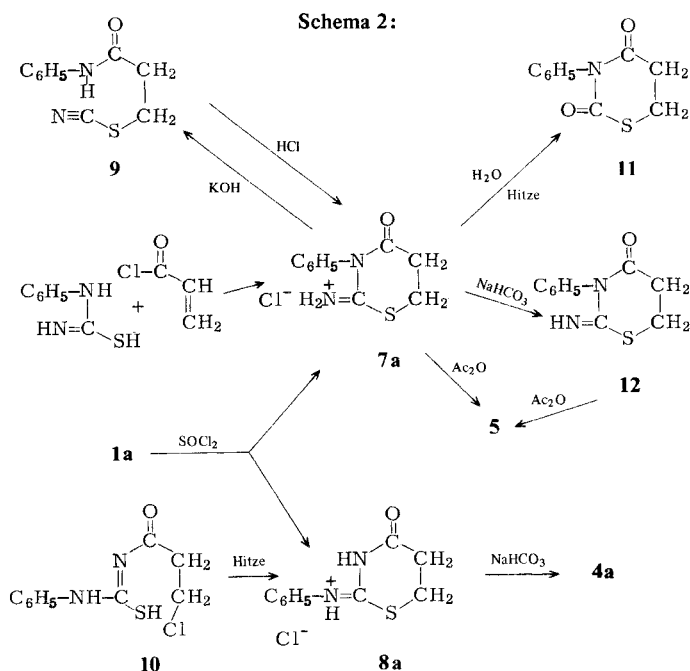
+++ Ac_2O = Acetanhydrid

20 P. M. Theus, W. Weuffen und H. Herrmann, Pharmazie 22, 584 (1967).

war bereits von *Pohloudek-Fabini* und *Schröpl*²¹⁾ beobachtet worden, der lediglich vermutete Thiazinringschluß konnte jetzt durch Isolierung von **8a** bestätigt werden.

Die Salze **7a** und **8a** erwiesen sich wie erwartet als hydrolyseempfindlich, wobei in Abhängigkeit vom pH-Wert unterschiedliche Produkte erhalten wurden: Beim Erhitzen der stark sauer reagierenden wäßrigen Lösung von **7a** wurde unter Hydrolyse der Iminogruppe **11**²²⁾ gebildet. Mit äquimolarer Menge Lauge wurde **7a** zu **9** gespalten, woraus es sich durch HCl-Gas-Behandlung hatte darstellen lassen. Nur durch schonende Behandlung mit Natriumhydrogenkarbonatlösung gelang es, aus **7a** die Base **12** freizusetzen. **12** ließ sich mit Acetanhydrid in **5** überführen, das auch direkt aus **7a** mit Acetanhydrid erhalten wurde.

Auch aus **8a** konnte durch Natriumhydrogenkarbonatlösung die zugehörige Base **4a** freigesetzt werden. **Schema 2** faßt die Bildungs- und Hydrolysereaktionen der isomeren Thiazin-Hydrochloride zusammen:



Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge nach dem Ringschluß von **9** mit HCl-Gas durch Zusatz von Wasser wurde als Nebenprodukt Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (**14**)²³⁾

21 R. Pohloudek-Fabini und E. Schröpl, *Pharmazie* 23, 561 (1968).

22 W. Hanefeld, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1789.

23 C. M. Hendry, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 973 (1958).

25 R. Pohloudek-Fabini und E. Schröpl, Pharmazie 24, 96 (1969).

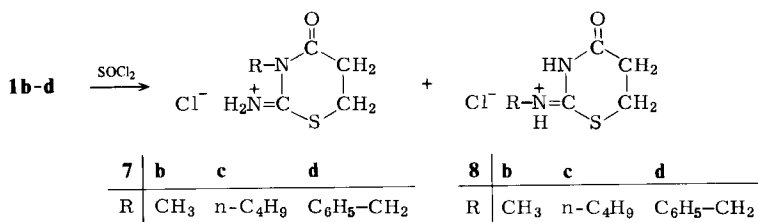
Das Schema läßt sich eindeutig dadurch widerlegen, daß aus **10** auch ohne Kaliumrhodanid bei sonst gleicher Reaktionsführung ein gleiches Produkt vom Schmp. 161–163° erhalten wird. Der richtige Reaktionsverlauf kann daher folgendermaßen formuliert werden: **10** cyclisiert beim Erhitzen in Eisessig, gleichgültig ob Kaliumrhodanid zugegen ist oder nicht, aus der Isothioharnstoffform heraus zum Salz **8a**, aus dem durch die Neutralisation bei der Aufarbeitung die Base **4a** mit Schmp. 161–163° erhalten wird.

Die am Beispiel der Phenylthioharnstoffverbindungen gewonnenen Erkenntnisse konnten weitgehend auf die Methyl-, Butyl- und Benzylverbindungen übertragen werden.

Nach **Methode A** wurde aus **1d** als einziges kristallines Produkt **16a** erhalten, für das wir aufgrund seiner spektroskopischen Eigenschaften (siehe dort) die Formulierung als 2-Benzylamino-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on vorschlagen.

Nach **Methode B** konnten aus Methylthioharnstoff bzw. Butylthioharnstoff als kristalline Produkte nur in geringer Ausbeute 1-Methyl- (**6b**) bzw. 1-n-Butyl-2-thiohexahydro-pyrimidin-4-on (**6c**) erhalten werden. **6b** stimmt in Schmp., IR- und UV-Daten mit Literaturangaben²⁶⁾ überein, **6c** wurde wegen der weitgehenden Übereinstimmung im IR- und UV-Spektrum mit **6b** dem Pyrimidintyp zugeordnet.

Nach **Methode D** wurden stets Gemische der isomeren Salze erhalten:



Methode E lieferte ebenfalls Salzgemische. Aus Gemisch **7d/8d** ließ sich durch Natriumhydrogencarbonatlösung einerseits die bereits nach **Methode A** erhaltene Base **16a** freisetzen (Beweis für Anteil **8d**), andererseits wurde nach Erhitzen der wäßrigen Lösung 3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (**17**) isoliert (Beweis für Anteil **7d**), das mit früher dargestellter Substanz²²⁾ übereinstimmte. Reines **8d** konnte nach Erhitzen des Gemisches **7d/8d** mit Acetanhydrid beim Abkühlen isoliert werden, wobei das acetylierbare **7d** in Lösung bleibt.

Ein Versuch, Gemisch **7b/8b** durch Erhitzen der wäßrigen Lösung in die entsprechenden bekannten Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione²²⁾ zu überführen, die sich durch ihre stark unterschiedlichen Eigenschaften leicht trennen lassen sollten, führte unter Hydrolyse der Lactambindung zu [N-Methyl-S-(2-carboxyäthyl)]-isothiouroni-

26 V. Škarić, B. Gaspert, I. Jerkunja und D. Škarić, Croat. Chem. Acta 37, 199 (1965).

umchlorid (**18**), das auch aus **1b** und Salzsäure erhalten werden konnte. Auch Versuche, Gemisch **7b/8b** durch vorsichtiges Neutralisieren mit Natriumkarbonat- oder hydrogenkarbonatlösung in die freien Basen zu überführen, führten wieder zur offenkettigen Verbindung **1b**.

Aus Gemisch **7c/8c** ließ sich reines **8c** nach Erwärmen mit Acetanhydrid isolieren. **8c** wurde durch Hydrogenkarbonat in 2-Butylamino-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on (**16b**) überführt, das auch bei gleicher Behandlung des Salzgemisches **7c/8c** als einziges kristallines Produkt anfällt. Die Gegenwart des in 3-Stellung substituierten **7c** im Isomerengemisch wurde dadurch bewiesen, daß nach Erhitzen der wäßrigen Lösung des Gemisches durch Chloroformextraktion reines, mit früher dargestelltem Produkt übereinstimmendes 3-Butyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (**19**)²⁷ isoliert wurde.

Spektroskopische Eigenschaften

Nach einwandfreier Zuordnung einzelner Verbindungen durch Gegensynthesen, Umwandlungsreaktionen oder Literaturdaten ermöglichten deren Spektren durch Vergleich auch die Zuordnung der übrigen Verbindungen. Die IR-Spektren der Salze **7a** und **8a**⁺⁺⁺⁺ weisen charakteristische Unterschiede im Bereich der NH_2 - bzw. NH^+ - ($2600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$), $\text{C}=\text{N}$ - (1630 cm^{-1}), $\text{N}=\text{C}-\text{S}$ - ($1540\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$) Schwingung und bei $850\text{--}870\text{ cm}^{-1}$ (**7a**) bzw. $800\text{--}830\text{ cm}^{-1}$ (**8a**) auf. Durch Spektrenvergleich mit **8a** konnten **8c** und **8d** dem in 2-Stellung substituierten Salztyp zugeordnet werden.

Die Pyrimidinderivate **6a–c** zeigen sowohl in den IR-Spektren (3200 (NH) , $1710\text{--}1730\text{ (C=O)}$, $1535\text{--}1550\text{ cm}^{-1}\text{ (N-C=S)}$) als auch in den UV-Spektren hohe Ähnlichkeit (drei charakteristische Maxima (Methanol): $\lambda = 210\text{--}215$, $233\text{--}237$ und $275\text{--}281\text{ nm}$), **6b** stimmt mit Literaturangaben²⁶ überein.

Bei den isomeren Thiazinderivaten **4a** und **12** bietet das IR-Spektrum keine deutliche Differenzierungsmöglichkeit untereinander und zu den Pyrimidinderivaten, wohl aber das UV-Spektrum mit nur einem Maximum bei **12** ($\lambda = 217\text{ nm}$), zwei Maxima bei **4a** ($\lambda = 225$ und 278 nm) und den erwähnten drei Maxima bei den Pyrimidinderivaten.

16a und **16b** wurden aus folgenden Gründen als 2-substituierte 2-Amino-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-one formuliert: Im IR-Spektrum beider Verbindungen ist die $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung mit 1660 cm^{-1} wie auch die $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung mit 1560 cm^{-1} deutlich zu niedrigeren Wellenzahlen gegenüber **4a** (1700 und 1635 cm^{-1}) verschoben, was für eine Konjugation spricht. Auch das UV-Maximum ist mit $\lambda = 253\text{ nm}$ (**16a**) und $\lambda = 252\text{ nm}$ (**16b**) bathochrom verschoben.

Auch die ^1H -NMR-Spektren können zur Differenzierung der Verbindungstypen herangezogen werden: Bei den Pyrimidinderivaten liegt die NH -Resonanz bei $\delta = 10.8\text{--}11.2\text{ ppm}$, die Ringmethylenprotonen erscheinen im Abstand von ca. 2 ppm als 2 Triplets. Das 2-Phenylimino-thiazin **4a** zeigt NH -Resonanz ebenfalls bei $\delta = 10.9\text{ ppm}$, die Ringmethylenprotonen erscheinen dagegen als zwei eng beieinanderliegende Multipletts mit Abstand 0.3 ppm . Das Imino- NH von **12** liegt als breites Signal bei $\delta = 8.6\text{ ppm}$ im gleichen Bereich wie das exocyclische NH von

++++ Von russischen Autoren²⁸) angegebene Wellenzahlen für **7a** und **8a** stehen nicht im Widerspruch mit unseren IR-Spektren. Eine weitere Überprüfung gemeinsamer Eigenschaften konnte wegen Fehlens von Angaben über Darstellung und Schmp. nicht erfolgen.

27 W. Hanefeld, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 2015.

28 Ya. V. Rashkes, N. K. Rozhkova und S. Akhmedova, Zh. Org. Khim. 10, (5), 917 (1974).

16b mit $\delta = 8.45$ ppm, die Ringmethylenprotonen weisen jedoch starke, für die Zuordnung nutzbare Unterschiede auf: bei **12** ein schmales Multipllett bei $\delta = 3.1$ ppm, bei **16b** zwei Multiplets bei $\delta = 2.4$ und 3.1 ppm,

Über weitere Versuche zur Darstellung 3-substituierter 2-Imino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one wird in Kürze berichtet. Eine Reihe der beschriebenen Verbindungen wird auf Wirksamkeit gegen humanpathogene Dermatophyten getestet.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte sowie UV- und ^1H -NMR-Meßbedingungen¹⁾.

DC: 10 x 20 cm Kieselgel-Karten, UV-Detektion 254 nm, Laufmittel 45/45/10 T. Äther/ CHCl_3 /PÄ (PÄ = Petroläther).

GC: Hewlett-Packard Mod. 5750 G mit FID und Integrator 3370b, 1.8 m Stahlsäule mit 10 % UCC W 982 auf Chromosorb W AW DMCS, N_2 (30 ml/min); Temperaturprogramm 90–310°, Anstieg 30°/min, 6 min konst. bei Obergrenze.

Analog **1a**¹⁵⁾ wurden aus den entsprechenden Thioharnstoffen durch Umsetzung mit β -Proliacton in Wasser, Einengen und Anreiben des Rückstandes mit Essigester dargestellt:

N-Methyl-*S*-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoff (**1b**)

Farblose Kristalle, Schmp. 139–141° (mit Äthanol ausgekocht), Ausb. 91 % d. Th. **1b** wurde auch erhalten beim Neutralisieren von 4.5 g Salzgemisch **7b/8b** mit 2N Na_2CO_3 , Einengen i. Vak., Aufnehmen des Rückstandes in Äthanol/ CHCl_3 , Abfiltrieren des NaCl und Kühlen des Filtrats mit PÄ. Ausb. 35 % d. Th. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (162.2) Ber.: N 17.27 S 19.77; Gef.: N 17.27 S 19.67. IR: 3160 (NH), 2600–2900 (OH), 1630, sh 1700 (COO^- , C=O), 1590 cm^{-1} (N=C-S).

N-(*n*-Butyl)-*S*-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoff (**1c**)

Farblose Kristalle, Schmp. 121–123° (Äthanol/Äther), Ausb. 39 % d. Th. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (204.3) Ber.: N 13.71 S 15.70; Gef.: N 13.87 S 15.60. IR: 3250 (NH), 2900 (OH), 1640, 1690 (COO^- , C=O), 1570 cm^{-1} (N=C-S).

N-Benzyl-*S*-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoff (**1d**)

Farblose Kristalle, Schmp. 141–143° (Äthanol/Wasser), Ausb. 58 % d. Th. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (238.3) Ber.: N 11.76 S 13.46; Gef.: N 11.37 S 13.44. IR: 2600–3100 (OH, NH_2^+), 1650 (COO^-) 1540 cm^{-1} (N=C-S).

[*N*-Methyl-*S*-(2-carboxyläthyl)]-isothiuroniumchlorid (**18**)

1.) 5 mmol **1b** wurden in 5 ml N HCl gelöst, bei 60° i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Äthanol/Äther zu farblosen Kristallen durchgearbeitet. Schmp. 134–136°, Ausb. 86 % d. Th.
2.) 5 mmol Salzgemisch **7b/8b** wurde in 5 ml Wasser 30 min erhitzt. Aufarbeitung wie nach 1.). Ausb. 80 % d. Th. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ (198.7) Ber.: N 14.10 S 16.14 Cl 17.84; Gef.: N 13.58 S 16.11 Cl 17.85. IR: 2500–3200 (NH_2^+ , OH), 1720 (C=O), 1660 cm^{-1} (C=N).

[*N*-Phenyl-*S*-(2-carboxyäthyl)]-isothiuroniumsulfat

9.0 g (0.04 mol) **1a** wurden in 100 ml Benzol mit 1.0 g H_2SO_4 24 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Kühlen und Dekantieren von unverändertem **1a** wurde der kompakte Bodenkörper

aus Essigsäure zu 2.0 g farblosen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 174–176°. ($C_{10}H_{12}N_2O_2S$)₂ · H_2SO_4 (546.6) Ber.: N 10.25 S 17.60; Gef.: N 9.82 S 17.60. IR: 3300 (NH), 2500–3100 (NH_2^+ , OH), 1740 (C=O), 1680 (C=N), 1080 cm^{-1} (SO_4^{2-}). Titration: 255.4 mg Salz wurden im Gemisch aus 20 ml 90proz. Äthanol und 10 ml $CHCl_3$ mit N NaOH gegen Phenolphthalein titriert. 19.0 ml entspricht 101.7 %.

Nach Methode A (30 min Erwärmen in 20 ml Acetanhydrid/Pyridin-Gemisch 11/5 T., Kühlen, Waschen mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser)¹⁴) wurden aus 7.9 g **1a** 3.8 g Kristalle erhalten, nach DC eine Haupt- und eine Nebenkomponente. Hauptkomponente nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol DC-reines

2-Acetylimino-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (**5**), Schmp. 171–172°, Ausb. 44 % d. Th. Die Nebenkomponente konnte nicht kristallin erhalten und identifiziert werden.

5 aus **12**: 0.24 g (1 mmol) **12** wurden 5 min. in 1.5 g Acetanhydrid erhitzt, mit PÄ gekühlt. Ausb. 40 % d. Th.

5 aus **7a**: 2.43 g (0.01 mol) **7a** wurden 10 min in 10 g Acetanhydrid erhitzt, gekühlt und die Kristalle mit Äther gewaschen. Ausb. 89 % d. Th. $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248.3) Ber.: N 11.28 S 12.91; Gef.: N 11.45 S 12.88. IR: 1690 (Lactam-C=O), 1600, 1585 cm^{-1} (C=O konjugiert C=N). UV: λ_{max} = 225 nm. ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.50–7.05 (m; 5 H arom.,), 3.40–2.90 (m; 4 H CH_2), 1.94 (s, CH_3).

2-Benzylamino-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on (**16a**)

1. Einbringen von 2.38 g (0.01 mol) **1d** in Acetanhydrid/Pyridin nach Methode A gab exotherme Reaktion. Nach 30 min mit Eis hydrolysiert, i. Vak. eingengt. Mit Aceton/Äther farblose Kristalle, Schmp. 132–135° (Benzol/Äther), Ausb. 30 % d. Th.

2. 2.56 g (0.01 mol) Gemisch **7d/8d** wurden mit 0.84 g (0.01 mol) $NaHCO_3$ in 20 ml Wasser versetzt. Abgeschiedenes Öl mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Einengen Kristalle, Ausb. 36 % d. Th. $C_{11}H_{12}N_2OS$ (220.3) Ber.: N 12.72 S 14.56; Gef.: N 12.67 S 14.33. IR: 3260 (NH), 1660 (C=O), 1560 (C=N), 1510 cm^{-1} (N=C-S). UV: λ_{max} = 212, 253 nm.

Nach Methode B (1-stdg. Erhitzen von 0.05 mol subst. Thioharnstoff mit 0.05 mol β -Propiolacton in 20 g Acetanhydrid zum Sieden, Einengen i. Vak. bei 80° und Aufarbeitung) wurden umgesetzt: 1. 7.6 g N-Phenylthioharnstoff. Aufarbeitung: Durch Anreiben des Öls mit Aceton Kristallgemisch, daraus durch fraktionierte Kristallisation *1-Phenyl-2-thio-hexahydro-pyrimidin-4-on* (**6a**), Schmp. 190–192° ($CHCl_3$ /PÄ), Ausb. 50 % d. Th. Identisch mit nach ¹⁷) dargestelltem Produkt. (Schmp.¹⁷) 186.5–187°. $C_{10}H_{10}N_2OS$ (206.3) Ber.: N 13.58 S 15.55; Gef.: N 13.34 S 15.52. IR: 3230 (NH), 1710 (C=O), 1520 cm^{-1} (N=C=S). UV: λ_{max} = 212 (sh), 237, 282 nm. ¹H-NMR: δ (ppm) = 11.20 (s; NH), 7.37 (s; 5 H arom.), 3.90 (t; CH_2), 2.81 (t; CH_2).

GC-Untersuchung der Mutterlauge von **6a** zeigt neben **6a** nur ein weiteres Produkt. Nach mehrfachem Umkristallisieren farblose Kristalle, nach Schmp. und IR-Vergleich **5**, Ausb. 12 % d. Th.

2. 4.5 g N-Methylthioharnstoff. Aufarbeitung: Durch Anreiben des Öles mit Aceton/Äther Kristallisation. Farblose Kristalle von *1-Methyl-2-thio-hexahydro-pyrimidin-4-on* (**6b**), Schmp. 163–165° (Aceton/Essigester), Ausb. 12 % d. Th. (Lit.²⁶): Schmp. 167–168°. $C_5H_8N_2OS$ (144.2) Ber.: N 19.43 S 22.24; Gef.: N 19.28 S 22.14. IR- und UV-Daten wie Lit.²⁶). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10.84 (s; NH), 3.67 (t; CH_2), 3.33 (s; CH_3), 2.64 (t; CH_2).

Kein weiteres kristallines Produkt isolierbar.

3. 6.6 g N-(n-Butyl)-thioharnstoff. Aufarbeitung: Durch Kühlen des Öls mit Äther/PÄ farblose Kristalle von *1-n-Butyl-2-thio-hexahydro-pyrimidin-4-on* (**6c**), Schmp. 146–147.5° (Aceton/PÄ), Ausb. 2 % d. Th. Kein weiteres kristallines Produkt isolierbar. $C_8H_{14}N_2OS$ (186.3) Ber.: N 15.04 S 17.21; Gef.: N 14.89 S 17.16. IR: 3200 (NH), 1730 (C=O), 1540 cm^{-1} (N=C=S). UV: λ_{max} = 215 (sh), 236, 278 nm.

1-Phenyl-hexahydro-pyrimidin-2,4-dion

1.03 g (5 mmol) **6a** wurden mit 3.0 g $K_2Cr_2O_7$ in 50 ml 20proz. Essigsäure 30 min erhitzt. Nach Einengen bei 70° i. Vak. wurde mit Aceton extrahiert, mit Aktivkohle geklärt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 191–193° (Lit.¹⁸): 193–194°, Lit.¹⁹: 194–195°. Ausb. 10 % d. Th. (Lit.¹⁸): nicht angegeben, Lit.¹⁹: 10 % d. Th.).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2) Ber.: N 14.73; Gef.: N 14.52. IR: 3200 (NH), 1700, 1715 cm^{-1} (C=O).

Nach Methode C (15 min Erhitzen in 20 ml Acetanhydrid mit 2 Tr. H_2SO_4) wurden 8.0 g (0.035 mol) **1a** behandelt. Nach Eingießen in Eis und Waschen mit Wasser 5.5 g Kristallmischung (2 Flecke im DC). Nach GC einer $CHCl_3$ -Lösung der Mischung wurden neben ca. 20 % thermischer Zersetzungsprodukte jeweils ca. 40 % zweier Komponenten gefunden (Peakauswertung mit Integrator). Nach interner Standardisierung mit Vergleichssubstanzen **4a** und **5. 6a** ist nicht enthalten.

Nach Methode D (Einbringen von 0.01–0.02 mol N-subst.-S-(2-carboxyäthyl)-isothioharnstoff in 5–10 g Thionylchlorid, Abziehen des Überschusses nach Abklingen der exothermen Reaktion und Aufarbeitung) wurden umgesetzt:

1. 4.5 g (0.02 mol) **1a**. Aus dem in quantitativer Ausb. angefallenen, feinkristallinen Isomerengemisch aus 2-Imino-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**7a**) und 2-Phenylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**8a**) wurde durch Erwärmen in Äthanol und Zugabe von PÄ reines **7a** erhalten. Schmp. 223–226° (Zers.). Weitere Darstellung für **7a**: 4.1 g (0.02 mol) 3-Rhodano-propionsäureanilid²⁰ wurden in 30 ml Dioxan mit HCl -Gas 1 h behandelt. Kristallscheidung durch Äther vervollständigt. Ausb. 33 % d. Th. (Aus der Mutterlauge wurde durch Wasserzugabe Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (**14**), Schmp. 160° (Lit.²²): 160–162°, isoliert. Ausb. 23 % d. Th.). $C_{10}H_{10}N_2OS \cdot HCl$ (242.7). Ber.: N 11.54 S 13.21 Cl 14.61; Gef.: N 11.25 S 13.11 Cl 14.56. Titration: 242.7 mg (1 mmol), gelöst in 20 ml 90proz. Äthanol und 10 ml $CHCl_3$, verbrauchen 10.00 ml 0.1 N NaOH (Phenolphthalein), entsprechend 100 % Gehalt. IR: 2760–3070 (NH_2^+), 1740 (C=O), 1580 (N=C-S). UV: λ_{max} = 221, 245 nm.
2. 1.62 g (0.01 mol) **1b**. Quantitative Ausb. an feinkristallinem, nicht umkristallisierbarem Gemisch aus 2-Imino-3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**7b**) und 2-Methylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**8b**). Schmelzintervall 180–212° (Zers.). $C_8H_8N_2OS \cdot HCl$ (180.7) Ber.: N 15.51 S 17.75 Cl 19.63; Gef.: N 15.70 S 17.75 Cl 19.44.
3. 4.1 g (0.02 mol) **1c**. Aus Äthanol/Äther Gemisch von 2-Imino-3-n-butyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**7c**) und 2-n-Butylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**8c**). Schmelzintervall 167–190° (Zers.). Ausb. 90 % d. Th. $C_8H_{14}N_2OS \cdot HCl$ (222.7) Ber.: N 12.58 S 14.40 Cl 15.92; Gef.: N 12.47 S 14.14 Cl 15.66.
4. 2.38 g (0.01 mol) **1d**. Mit Äther Gemisch von 2-Imino-3-benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**7d**) und 2-Benzylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on-Hydrochlorid (**8d**). Schmelzintervall 160–180° (Zers.). Ausb. 93 % d. Th. $C_{11}H_{12}N_2OS \cdot HCl$ (256.7) Ber.: N 10.91 S 12.49 Cl 13.81; Gef.: N 10.56 S 12.53 Cl 13.55.

Nach Methode E (Zutropfen von 4.5 g (0.05 mol) Acryloylchlorid, gelöst in 10 ml Dioxan, zur Lösung von 0.05 mol subst. Thioharnstoff in 50 ml Dioxan, Aufarbeitung) wurden umgesetzt:

1. 7.6 g N-Phenylthioharnstoff. Die nach 90 min ausgefallenen Kristalle mit Äther gewaschen. Schmp. 226° (Zers.), Ausb. 12.1 g (quantitativ). IR identisch mit nach Methode D 1. erhaltenem **7a**.
2. 4.5 g N-Methylthioharnstoff. Nach 90 min hygroskopische Kristalle, nach verlustreichem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther Schmelzintervall 183–203° (Zers.), Ausb. 20 % d. Th. Nach IR-Vergleich Gemisch **7b/8b**.
3. 6.6 g N-(n-Butyl)-thioharnstoff. Nach 90 min Isomerengemisch **7c/8c** abgesaugt, Schmelzintervall und IR wie Produkt nach Methode D 3. Ausb. quantitativ. 2.23 g (0.01 mol) des Gemi-

sches wurden in 10 g Acetanhydrid 10 min auf 100° erhitzt, unter Ätherzusatz gekühlt. 1.0 g farblose Kristalle reines 8c, Schmp. 144–146° (Äthanol/PÄ), Ausb. 45 % d. Th.

$C_8H_{14}N_2OS \cdot HCl$ (222.7) Ber.: N 12.58 S 14.40 Cl 15.92; Gef.: N 12.50 S 14.44 Cl 15.69.

IR: 3100 (NH), 2650–3000 (NH^+), 1730 (C=O), 1630 (C=N), 1555 cm^{-1} (N=C-S).

4. 8.3 g N-Benzylthioharnstoff. Nach 90 min 12.1 g Isomerengemisch 7d/8d. Ausb. 95 % d. Th. Nach Schmelzintervall 197–202° und IR stark überwiegend 7d. 1.3 g (5 mmol) des Gemisches in 10 g Acetanhydrid 30 min bis zur Auflösung erhitzt. Beim Kühlen farblose Kristalle von reinem 8d. Schmp. 203–205°, Ausb. 4 % d. Th. $C_{11}H_{12}N_2OS \cdot HCl$ (256.7). Ber.: N 10.91 S 12.49 Cl 13.81; Gef.: N 10.53 S 12.44 Cl 13.62. IR: 3100 (NH), 2650–3000 (NH^+), 1735 (C=O), 1620 (C=N), 1555 cm^{-1} (N=C-S).

8a aus 10:1. 2.43 g (0.01 mol) 10 (aus 3-Chlorpropionyl-isothiocyanat und Anilin)²¹⁾ wurden in 10 ml Dioxan 90 min erhitzt. Mit Äther farblose Kristalle. Schmp. 235–242° (Zers.), Ausb. 27 % d. Th. 2. 1.0 g 10 wurden 15 min im Ölbad auf 150° erhitzt, der Schmelzkuchen mit Äther angerieben. Ausb. quantitativ. $C_{10}H_{10}N_2OS \cdot HCl$ (242.7). Ber.: N 11.54 S 13.21 Cl 14.61; Gef.: N 11.78 S 13.58 Cl 14.54. IR: 3120 (NH), 2650–3000 (NH^+), 1735 (C=O), 1615 (C=N), 1550 cm^{-1} (N=C-S). UV: λ_{max} = 228, 275 nm.

3-Phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (11)

2.43 g (0.01 mol) 7a wurden in 10 ml Wasser 30 min erhitzt. Beim Kühlen farblose Kristalle, Ausb. 10 % d. Th. Nach Mischschmp. und IR identisch mit früher dargestelltem Produkt²²⁾.

3-Rhodano-propionsäureanilid (9)

2.43 g (0.01 mol) 7a, gelöst in 10 ml Wasser, wurden unter Kühlen mit 10 ml N KOH versetzt. Abgeschiedenes Öl mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Einengen farblose Kristalle. Ausb. 29 % d. Th. Nach Mischschmp. und IR identisch mit Produkt nach Lit.²⁰⁾.

2-Imino-3-phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (12)

2.43 g (0.01 mol) 7a gingen beim Übergießen mit einer Lösg. von 0.84 g (0.01 mol) $NaHCO_3$ in 30 ml Wasser sofort in Lösung. Danach Abscheidung farbloser Kristalle. Schmp. 110–112° (Benzol/PÄ), Ausb. 44 % d. Th. $C_{10}H_{10}N_2OS$ (206.3). Ber.: N 13.58 S 15.55; Gef.: N 13.43 S 15.81. IR: 3230 (NH), 1700 (C=O), 1580 cm^{-1} (N=C-S). UV: λ_{max} = 217 nm. 1H -NMR: δ (ppm) = 8.6 (breit; NH), 7.54–7.04 (m; 5 H aromatisch), 3.40–2.75 (m; 2 CH_2).

2-Phenylimino-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (4a)

1. 2.43 g (0.01 mol) 8a wurden mit 0.84 g (0.01 mol) $NaHCO_3$ in 15 ml Wasser/Äthanol 2 + 1 bis zum Auflösen leicht erwärmt. Beim Kühlen farblose Kristalle. Ausb. 60 % d. Th.

2. 3.05 g (0.0125 mol) 10 wurden nach Lit.²⁵⁾ mit 3.75 g (0.038 mol) Kaliumrhodanid in 50 ml Essigsäure 2 h erhitzt, nach Stehen über Nacht mit Wasser versetzt, mit Na_2CO_3 neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Eindunsten aus Methanol (Kohle) farblose Kristalle. Ausb. 31 % d. Th.

3. Wie vorstehend, jedoch ohne Kaliumrhodanid. Ausb. 36 % d. Th.

4. Aus N-Phenyl-N'-acryloylthioharnstoff nach Lit.²⁴⁾. Alle Produkte stimmten in Schmp. 161–163° und IR überein.

2-n-Butylamino-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on (16b)

1. 0.44 g (2 mmol) 8c wurden mit 5 ml Wasser und 0.17 g (2 mmol) $NaHCO_3$ gelöst. Beim Kühlen farblose Kristalle, Schmp. 112–113° (Benzol/PÄ), Ausb. 35 % d. Th.

2. 2.23 g (0.01 mol) Salzgemisch 7c/8c wurde wie vorstehend behandelt. Ausb. 43 % d. Th. $C_8H_{14}N_2OS$ (186.3). Ber.: N 15.04 S 17.21; Gef.: N 14.91 S 17.10. IR: 3200 (NH), 1660 (C=O), 1560 (C=N), 1515 cm^{-1} (N=C-S). UV: $\lambda_{\text{max}} = 252\text{ nm}$. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.45 (s; NH), 3.35–3.05 (m; 2 CH_2), 2.60–2.30 (m; CH_2), 1.62–1.12 (m; 2 CH_2), 0.87 (t; CH_3).

3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (17)

2.56 g (0.01 mol) Gemisch 7d/8d wurden in 10 ml Wasser 30 min erhitzt und das abgeschiedene Öl mit CHCl_3 extrahiert. Nach Einengen aus Äthanol/PÄ (Kohle) farblose Kristalle. Ausb. 41 % d. Th. Nach Schmp. 58–60° und IR identisch mit früher dargestelltem Produkt²²⁾.

3-n-Butyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (19)

2.23 g (0.01 mol) Gemisch 7c/8c wurden in 10 ml Wasser 30 min erhitzt. Nach Extrahieren mit CHCl_3 und Einengen farbloses Öl. Ausb. 53 % d. Th. IR deckungsgleich mit früher dargestellter Substanz²⁷⁾.

Anschrift: Dr. W. Hanefeld, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13.

[Ph 710]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 285–298 (1977)

Karl E. Schulte und Gerhard Wulfhorst⁺

Polyacetylene aus *Aegopodium podagraria* L.⁺⁺

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität Münster
(Eingegangen am 17. Mai 1976)

Aus den unterirdischen Teilen der Umbellifere *Aegopodium podagraria* L. wurden dreizehn Polyacetylene isoliert. Von elf konnte die Struktur aufgeklärt werden und von zweien ließ sich eine Teilstruktur ermitteln.

Polyacetylene Compounds from *Aegopodium Podagraria* L.

Thirteen polyacetylenic compounds were isolated from the underground parts of *Aegopodium podagraria* L. (Umbelliferae). The structures of eleven of these substances were elucidated while for the remaining two compounds only partial structures are known.

⁺ Auszug aus der Dissertation G. Wulfhorst, Münster 1975.

⁺⁺ XXIX Mitt.: Über Inhaltsstoffe von Arzneipflanzen; XXVIII. Mitt.: K. E. Schulte, G. Rücker und U. Klewe, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 857 (1973).