

Tab. 1: *N*-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **3**

3	R	Reaktionsbedingungen	Schmp. ^o	Ausb. (% d.Th.)	Ber.: Gef.:	N		IR: C=O [cm ⁻¹]
						S	S	
a	CH ₃	NaH/Toluol/2 h 100°	Öl	61	C ₆ H ₉ NOS ₂ (175.3)	8.0 8.0	36.6 36.0	1710
b	C ₃ H ₇	NaH/Toluol/2 h 100°	Öl	74	C ₈ H ₁₃ NOS ₂ (203.3)	6.9 6.9	31.5 30.1	1710
c	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₃ N/Toluol/3 h 100°	127–129	73	C ₁₁ H ₁₁ NOS ₂ (237.3)	5.9 5.7	27.0 26.7	1710
d	4-Cl-C ₆ H ₄	(C ₂ H ₅) ₃ N/Toluol/1 h 100°	174–175 (gelb)	62	C ₁₁ H ₁₀ ClNOS ₂ (271.8)	5.2 5.2	23.6 23.5	1700
e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	(C ₂ H ₅) ₃ N/Toluol/1 h 100°	188–192 (gelb)	66	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂ (282.3)	9.9 9.8	22.7 22.6	1690
f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	(C ₂ H ₅) ₃ N/Toluol/2 h 100°	177–178.5	60	C ₁₂ H ₁₃ NOS ₂ (251.4)	5.6 5.4	25.5 25.5	1700
g	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₈	(C ₂ H ₅) ₃ N/Toluol/5 min 60°	29.5–30.5 (gelb)	98	C ₁₅ H ₂₅ NOS ₂ (299.5)	4.7 4.8	21.4 21.3	1700
h	C ₂ H ₅ O	—/Dioxixan/24 h 100°	Öl	52	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S ₂ (205.3)	6.8 7.4	31.2 30.2	1750
i	C ₆ H ₅ O	—/Dioxixan/50 h 100°	75–77 (gelb)	27	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S ₂ (253.4)	5.5 5.3	25.3 25.0	1780

Die neuartigen 3-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **3** (Tab. 1) ließen sich aus Säurechloriden und Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**2**) in der Regel in Gegenwart von Triethylamin durch Erhitzen in Toluol darstellen. Ohne Triethylaminzusatz reagierten nur die Chlorameisensäureester nach längerem Erhitzen zu **3h** und **3i**. Bei den Umsetzungen mit niederen aliphatischen Säurechloriden wurde Natriumhydrid als Säurefänger verwendet. Aus der Umsetzung von **2** mit Propionylchlorid in Gegenwart von Natriumhydrid wurde nach Abtrennen von Natriumchlorid ein nicht destillierbares Öl erhalten, dessen IR-Spektrum durch das Fehlen einer NH-Bande und durch eine Acyl-C=O-Bande bei 1695 cm⁻¹ auf das erwartete N-Propionylthiazin hinwies, das allerdings stark verunreinigt war mit einer Verbindung, die im IR eine starke Bande bei 2100–2200 cm⁻¹ aufwies, d.h. die Strukturmerkmale eines Alkylisothiocyanats zeigte. Das gleiche Phänomen war bei der Umsetzung von **2** mit Crotonoylchlorid nach 90 h Erhitzen in Dioxixan ohne Säurefänger zu beobachten. Das Rohöl ließ sich i. Feinvak. nicht sauber fraktionieren. Das in einem breiten Siedintervall übergehende Destillat zeigte im IR als beherrschende

Reagenzien dürfte auf die schlechteren nucleofugen Eigenschaften des Thiazinaniums aus **3** gegenüber dem aus **1** zurückzuführen sein, bedingt durch die verringerte Delokalisierungsmöglichkeit der negativen Ladung.

Über weitere, strukturell abgewandelte N-Acylthiazine, die sich gegenwärtig in der pharmakologischen Prüfung befinden, wird demnächst berichtet.

Spektroskopische Eigenschaften der N-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **3**

Die IR-Spektren von **3** zeigen eine Verschiebung der C=O Schwingung aus dem normalen Amidbereich von etwa 1650 nach 1690–1710 cm^{-1} und bei **3h** und **3i** aus dem normalen Urethanbereich von etwa 1725 nach 1750–1780 cm^{-1} , bedingt durch die N-Acyldithiourethanstruktur. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) weisen im Vergleich zum 3-Phenyltetrahydro-1,3-thiazin-2-thion¹² keine signifikante Verschiebung der Signale der Methylenprotonen im Thiazinring auf: **3a-i** δ (ppm) = 3.8–4.0 (t; N- CH_2), 3.1–3.2 (t; S- CH_2), 2.4–2.5 (quint; CH_2). Die Massenspektren zeigen an den Beispielen **3c** und **3i** die erwartete bevorzugte Fragmentierung der Amidbindung. Basispeak bei **3c** mit m/e 105 ist $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$, bei **3i** m/e 100, aus M^+ 253 durch Abspaltung von C_6H_5 , CO_2 und S gebildet.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte¹³ DC-Bedingungen³).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Varian T 60, MS: Vacuum Generators Micromass 7070 H.

Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thion (**2**)^{14,15}

N-Acyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **3** (Tab. 1)

Allgemeine Vorschrift: 2.0–4.0 g (0.015–0.03 mol) **2** werden unter Erwärmen in 40–80 ml trockenem Toluol, bei **3h** und **3i** in Dioxixan, gelöst und unter Zugabe von Natriumhydrid in 20proz. Überschuß (bei **3a** und **3b**) oder äquimol. Menge Triethylamin oder ohne Basenzusatz (bei **3h** und **3i**) mit einer äquimol. Menge des jeweiligen Säurechlorids wie in Tab. 1 angegeben erhitzt. Nach Abkühlen wird von Natriumchlorid bzw. Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Bei **3a** und **3b** wird durch Behandlung des Rückstandes mit Methylenchlorid/Petrolether ein kristalliner Anteil nicht umgesetztes **2** erhalten. Das eingeeengte Filtrat liefert **3a** und **3b** als nicht destillierbare Öle. Aus den übrigen Versuchen werden durch Behandeln der eingeeengten Filtrate mit den angegebenen Lösungsmitteln kristallin isoliert:

3c (Ethanol), **3d** (Toluol/Petrolether), **3e** und **3f** (Chloroform/Petrolether), **3g** (Ether/Petrolether). **3h** wird durch SC an Kieselgel, 20 × 2 cm, Eluens Methylenchlorid, gereinigt zu einem nicht destillierbaren Öl. **3i** wird nach Abziehen des Dioxixans durch Extraktion des Rückstandes mit Ethanol nach dessen Abdestillieren durch Behandlung mit Toluol/Isopropanol kristallin gewonnen.

Massenspektren (70 eV)

3c: (85°, nur über 10% rel. Int. angegeben): m/e = 237 (15% M^+), 105 (100% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$), 77 (54% C_6H_5^+), 51 (16% C_4H_3^+), 28 (16% CO^+).

3i: (100°, nur über 10 % rel. Int. angegeben): m/e = 253 (18 % M⁺), 209 (14 % M⁺ - CO₂), 208 (24 %), 160 (22 % M⁺ - C₆H₅O), 100 (100 % M⁺ - C₆H₅-CO₂-S), 94 (26 % C₆H₆O⁺), 84 (17 %), 77 (41 % C₆H₅⁺), 72 (24 %), 65 (14 %), 56 (68%)m, 51 (14 %), 45 (15 %), 41 (83 %), 39 (23 %), 28 (14 %).

Reaktion von 3c mit Anilin: 0.24 g (1 mmol) **3c** werden in 20 ml Toluol mit 0.093 g (1 mmol) Anilin 30 h zum Sieden erhitzt. Im DC ist nur geringe Aufspaltung erkennbar, daher mit weiteren 1 mmol Anilin 10 h erhitzt. Nach DC ist kein **3c** mehr vorhanden. Nach Einengen i. Vak. wird mit Petrolether ein Kristallgemisch erhalten, dessen IR eine Mischung aus Benzanilid und **2** anzeigt laut IR-Vergleich mit authentischen Reinsubstanzen.

Reaktion von 3c mit Piperidin: 0.6 g (2.5 mmol) **3c** werden in 20 ml Toluol mit 0.21 g (2.5 mmol) Piperidin versetzt, worauf sofort farblose Kristalle ausfallen und die vorher gelbe Lösung sich innerhalb 3 min entfärbt. DC zeigt nach 5 min nur Benzpiperidid und **2**, also 100proz. Piperidinolyse. Die farblosen Kristalle stellen nach IR-Vergleich mit Reinsubstanzen ein Gemisch aus Benzpiperidid und **2** dar.

Reaktion von 3e mit Piperidin: Mit 0.28 g (1 mmol) **3e** wie vorstehend. DC zeigt bereits nach 2 min vollständige Spaltung zu 4-Nitrobenzopiperidid und **2**.

Reaktion von 3b mit Thioglykolsäureethylester: 0.18 g (0.9 mmol) **3b** werden in 15 ml Toluol mit 0.11 g (0.9 mmol) Thioglykolsäureethylester 3 d bei Raumtemp. stehen gelassen. Dc Kontrolle zeigt nur geringfügige Spaltung. Darauf 24 h zum Sieden erhitzt, mit Petrolether gekühlt. Farblose Kristalle von **2**, Ausb. fast quantitativ. Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt zu einem gelblichen Öl. IR: 1740 cm⁻¹ (Ester-C=O) und 1700 cm⁻¹ (Thiolester-C=O) deutet auf Thiobuttersäure-S-(ethoxycarbonylmethyl)-ester.

Reaktion von 3e mit Thioglykolsäureethylester: 0.24 g (1 mmol) **3e** werden wie vorstehend 40 h erhitzt und aufgearbeitet. Neben quantitativer Ausb. **2** wird ein gelbliches Öl erhalten, dessen IR: 1740 cm⁻¹ (Ester-C=O) und 1670 cm⁻¹ (aromat. Thiolester-C=O) auf Thiobenzoessäure-S-(ethoxycarbonylmethyl)-ester hinweist.

Reaktion von 3c mit Thiophenol: 0.48 g (2 mmol) **3c** werden in 30 ml Toluol 16 h mit 0.9 (8 mmol) Thiophenol gerührt. Nach dc Kontrolle keine Aufspaltung. Daher 2.5 h zum Sieden erhitzt. Nach DC 100 % Thiolyse. Nach Einengen wird durch Zugabe von Petrolether **2** kristallin isoliert, das Filtrat eingeengt und mit Ethanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 60 % d. Th. Thiobenzoessäure-S-phenylester, Schmp. 51-53° Lit.¹⁶⁾ Schmp. 56-57°.

Literatur

19. Mitt.: W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 364 (1982).
- W. Hanefeld, auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 9.10.82 in Kiel.
- W. Hanefeld, 11. Mitt.: Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 833 (1980).
- H. A. Staab und W. Rohr in Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Bd. V, S. 53-93, Herausg. W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1967.
- T. Izawa und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1977, 1443.
- Y. Nagao, K. Kawabata und E. Fujita, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 330.
- Y. Nagao, K. Seno, T. Miyasaka und E. Fujita, Chem. Lett. 1980, 159.
- Y. Nagao et al., Tetrahedron Lett. 21, 841 (1980).
- Y. Nagao, K. Kawabata, K. Seno und E. Fujita, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1980, 2470.
- Y. Nagao, T. Miyasaka, K. Seno und E. Fujita, Heterocycles 15, 1037 (1981).

- 11 L. P. J. Burton und J. D. White, *Tetrahedron Lett.* 21, 3147 (1980).
- 12 W. Hanefeld und E. Bercin, 15. Mitt.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 413 (1981).
- 13 W. Hanefeld, 5. Mitt.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* 309, 161 (1976).
- 14 S. Gabriel und W. E. Lauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 87 (1890).
- 15 J. E. Jansen, *US-Pat.* 2293465, 18.8.1942; *C.A.* 37, 1300 (1943).
- 16 A. W. Chapman, *J. Chem. Soc.* 1926, 2296.

[Ph 705]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 079–081 (1984)

On the Conformation of the 5-Pyridyl Substituent of Bromazepam¹⁾

Zur Konformation des 5-Pyridyl-Substituenten im Bromazepam

Emil Finner, Horst Zeugner and Wolfgang Milkowski*

Kali-Chemie AG, Pharma Division, D-3000 Hannover
Eingegangen am 19. August 1983

From a ¹³C NMR study on 1,4-benzodiazepin-2-ones *Sarrazin et al.*²⁾ deduced a conformational preference of the 5-pyridyl ring in the bromazepam molecule resulting from intramolecular hydrogen bonding between aromatic proton H(6) and the nitrogen atom of the 5-pyridyl moiety. As proof for such an intramolecularly hydrogen-bonded conformer the authors cited ³J couplings of C(4') and of C(6') with H(6) through postulated hydrogen bond. In support of their assumption they further mentioned the chemical shift of C(6) itself as well as its temperature dependent variation. However, in a later publication *Kovar, Linden and Breitmaier*³⁾ gave a different chemical shift assignment for C(4'), C(6') and C(6). Both groups based their assignment of the ¹³C signals mainly on pattern analysis of the multiplet structure that were originated from long-range ¹³C-¹H couplings. Yet their respective results are contradictory to each other.

Taking into account the possibility that long-range ¹³C-¹H couplings might be interpretable in several ways, we used a different experimental route of chemical shift assignment to overcome this discrepancy. We carried out a two-dimensional ¹H-¹³C shift correlation experiment according to ref. ^{4,5)}. In the ¹H NMR spectrum aromatic protons can unambiguously be assigned by their ¹H-¹H coupling patterns. Using these ¹H chemical shifts the assignment of the corresponding hydrogen-bearing carbons can now be deduced with certainty from the 2D heteronuclear shift correlated NMR spectrum of bromazepam given in Fig. 1. From this contour plot it is clearly obvious that the ¹³C resonance assignment of C(4'), C(6') and C(6) of *Sarrazin et al.*²⁾ has to be revised as shown in Fig. 2. Referring now to the long-range couplings in the ¹H-coupled ¹³C NMR spectrum of C(6),