

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 833–841 (1980)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 11. Mitt.¹⁾

3-Acyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine, neuartige cyclische N,N-Bis-acyl-dithiourethane

Wolfgang Hanefeld

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
Eingegangen am 5. Dezember 1979

Die 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** und **2** wurden in Gegenwart von Triethylamin mit Säurechloriden zu den 3-Acylderivaten **3** und **4** umgesetzt und deren Eigenschaften als Transacylierungsmittel am Beispiel der Hydrolyse, Alkoholyse und Aminolyse untersucht.

1,3-Thiazines, XI:

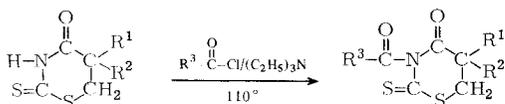
3-Acyl-4-oxo-2-thioxotetrahydro-1,3-thiazines, a new Type of Cyclic N,N-Bisacyldithiourethanes

The 4-oxo-2-thioxotetrahydro-1,3-thiazines **1** and **2** were reacted with acid chlorides in the presence of triethylamine yielding the 3-acyl derivatives **3** and **4**. These compounds were shown by hydrolysis, alcoholysis and aminolysis to be acylating agents.

Im Verlauf unserer Bemühungen, durch systematische Strukturabwandlungen am Tetrahydro-1,3-thiazinsystem zu pharmakologisch aktiven Verbindungen zu gelangen, hatten wir in einigen N-Alkyl- und N-Aryl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen in vitro gut gegen Dermatophyten und *Candida* wirksame Substanzen gefunden²⁾. Nach Versuchen mit Substituentenvariationen am C-5 und C-6 des Thiazinsystems und Austausch des 2-Thioxo-schwefels gegen Sauerstoff^{3,4)}, was zu keiner Verbesserung der fungistatischen Wirksamkeit geführt hatte⁵⁾, interessierten uns hauptsächlich besonders Strukturen am Stickstoff des Thiazingerüsts, was zum einen zu den bisher unbekanntem N-Amino-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen^{6,7)} führte, zum anderen zu den 3-Acyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen **3** und **4**. Diese Verbindungen sind als cyclische N,N-Diacyl-dithiourethane aufzufassen, eine Verbindungsklasse, die nach unseren Recherchen weder in der Thiazin- noch in der gut untersuchten Rhodaninreihe beschrieben worden ist. Auch bei offenkettigen Dithiourethanen, wo einige Monoacyl-derivate beschrieben worden sind, konnten wir nur ein Beispiel für ein N,N-Diacyl-dithiourethan finden, das N-Acetyl-N-cyanoacetyl-S-ethyl-dithiourethan⁸⁾. Da uns die Verbindungen **3** und **4** als eventuell transacylierend wirkende, potentiell biologisch aktive Stoffe interessierten, haben wir die beiden N-unsubstituierten Thiazinderivate **1** und **2** nach Schema 1 mit einer Reihe von Säurechloriden zu den 3-Acylverbindungen **3** und **4** umgesetzt (Tab. 1 und 2). Es wurden gesättigte, halogen-substituierte, ungesättigte und

bifunktionelle gesättigte und ungesättigte aliphatische Säurechloride, aromatische Säurechloride und araliphatische eingesetzt, um die Grenzen dieses Verfahrens orientierend abzustecken.

Schema 1



1: $R^1 = R^2 = H$

3: $R^1 = R^2 = H$

2: $R^1 = R^2 = C_6H_5$

4: $R^1 = R^2 = C_6H_5$

Tab. 1: 3-Acyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine 3

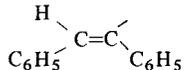
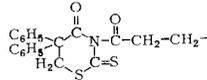
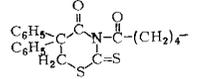
3	R ³	Schmp. °	Ausb. (% d. Th.)	Ber.: Gef.:	N		S	
a	CH ₃ -CH=CH-	84-87	59	C ₈ H ₉ NO ₂ S ₂ (215.3)	6.5	29.8	6.5	30.0
b	C ₆ H ₅ -	97-99	77	C ₁₁ H ₉ NO ₂ S ₂ (251.3)	5.6	25.5	5.4	25.6
c	4-Cl-C ₆ H ₄ -	153-155	70	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ S ₂ (285.8)	4.9	22.4*	4.7	22.3
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	161-163	77	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S ₂ (265.4)	5.3	24.2	5.0	24.4
e		148-150	34	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₄ (348.5)	8.0	36.8	7.8	36.6
f		145-148	98	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂ S ₂ (353.5)	4.0	18.1	3.8	18.0

* Cl Ber.: 12,4 Gef.: 12,4

Die 3-Acylverbindungen wurden in Ausbeuten von 22–98 % erhalten, wobei gute Ausbeuten von 70–80 % überwogen. Auf Besonderheiten bei diesen Umsetzungen soll in folgenden Punkten eingegangen werden:

1. Bei der Umsetzung von **1** mit Acetylchlorid wurde ein Produkt erhalten, das direkt nach der Isolierung anhand des IR-Spektrums durch das Fehlen einer NH-Bande bei 3100 cm⁻¹ und das Vorhandensein einer zweiten C=O-Bande bei 1780 cm⁻¹ neben der Lactam-C=O-Bande bei 1720 cm⁻¹ als 3-Acetyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**3g**) identifiziert wurde. **3g** besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, riecht stark nach Essigsäure und zeigt durch das stetige Ansteigen der

Tab. 2: 3-Acyl-4-oxo-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine 4

4	R ³	Schmp. ^o	Ausb. (% d. Th.)	Ber.: Gef.:	N	S
a	CH ₃ -	160-163	59	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂ (341.5)	4.1 4.1	18.8 18.5
b	CH ₃ -CH=CH-	163-165	74	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (367.5)	3.8 3.8	17.5 17.5
c	CH ₂ =C- CH ₃	175-177.5	51	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (367.5)	3.8 3.8	17.5 17.3
d	C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	125-132 (Zers.)	18	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃ S ₂ (399.5)	3.5 3.5	16.0 16.0
e	CH ₃ -CH=CH-CH=CH-	164-167	25	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (393.5)	3.6 3.5	16.3 15.9
f	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₈ -	95-97	82	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂ S ₂ (465.7)	3.0 3.0	13.8 13.8
g	C ₆ H ₅ -	210-222 (Zers.)	80	C ₂₃ H ₁₇ NO ₂ S ₂ (403.5)	3.5 3.6	15.9 15.9
h	4-Cl-C ₆ H ₄ -	208-210	91	C ₂₃ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂ (438.0)	3.2 3.2	14.6 14.8
i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	210-214	76	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂ (448.5)	6.2 6.0	14.3 14.3
j	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	205-207	74	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (417.6)	3.3 3.3	15.4 15.4
k	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	150-152	22	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ (417.6)	3.3 3.2	15.4 15.3
l		187-190	68	C ₃₁ H ₂₃ NO ₂ S ₂ (505.7)	2.8 2.6	12.7 12.7
m		192-195	44	C ₃₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ S ₄ (680.9)	4.1 3.9	18.8 18.2
n		181-185	15	C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₄ S ₄ (708.9)	3.9 3.8	18.8 17.6

Analysenwerte von Stickstoff und Schwefel bei in Tagesabständen durchgeführten Analysen, daß die Acetylgruppe in Gegenwart von Luftfeuchtigkeit abgespalten wird.

2. Aus der Umsetzung von **1** mit Methacryloylchlorid wurde ein Produkt erhalten, dessen IR-Spektrum eine Mischung von viel **1** neben wenig 3-Methacryloyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**3h**), erkennbar an der Acyl-C=O-Bande bei 1760 cm^{-1} , anzeigte. Da Triethylaminhydrochlorid in quantitativer Menge isoliert worden war, somit auch vollständige Umsetzung sicher war, kann die geringe Ausbeute an **3h** nur auf sekundär erfolgter Hydrolyse von **3h** zu **1** beruhen. Bei einer Wiederholung dieses Versuchs unter Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel anstatt des sonst verwendeten Toluols wurde ein Rohöl isoliert, dessen IR-Spektrum neben einer C=O-Bande bei 1720 cm^{-1} eine starke Bande bei 2000 cm^{-1} zeigte. Der Verdacht auf Anwesenheit eines Acylenföles wurde durch die destillative Aufarbeitung bestätigt, bei der Methacryloylisothiocyanat in 30 % Ausbeute erhalten werden konnte. Der Siedepunkt stimmt mit aus Methacryloylchlorid und Kaliumthiocyanat gewonnenem Produkt⁹⁾ überein. Bildungsweise s. Schema 2.

3. Bei der Umsetzung von **1** mit einem weiteren ungesättigten Säurechlorid, dem Sorbinsäurechlorid, wurde anhand der quantitativen Bildung von Triethylaminhydrochlorid eine quantitative Acylierung angezeigt, jedoch trotz Verwendung wasserfreier Lösungsmittel Ausgangssubstanz zurückgewonnen, was auf eine vollständige Hydrolyse des primär gebildeten 3-Acylproduktes bereits durch Luftfeuchtigkeit schließen läßt.

4. Das gleiche Phänomen wurde bei der Umsetzung von **1** mit Undecenoylchlorid beobachtet.

5. Bei Umsetzungen von **1** mit Benzoylchlorid wurden in verschiedenen Lösungsmitteln verschiedene Ergebnisse erhalten: In Dioxan wurde **3b** in hoher Ausbeute gebildet, in Toluol fand, erkennbar an der quantitativen Bildung von Triethylaminhydrochlorid, vollständige Umsetzung statt, isolierbar war jedoch nur ein Öl mit einer auf ein Acylenföl hinweisenden IR-Bande bei 2000 cm^{-1} . Destillation ergab laut Siedepunktvergleich¹⁰⁾ Benzoylisothiocyanat. Bildungsweise s. Schema 2.

6. Bei der Umsetzung von **2** mit Chloracetylchlorid war anhand der Bildung von Triethylaminhydrochlorid quantitative Umsetzung erkennbar, es wurde jedoch nur **2** zurückgewonnen, so daß auch hier primär gebildetes 3-Acylthiazin durch Luftfeuchtigkeit hydrolysiert worden sein muß.

7. Phenacetylchlorid reagierte mit **2** ebenfalls vollständig, das kristalline Produkt enthielt aber nach dem IR-Spektrum nur etwa ein Drittel des erwarteten 3-Phenacetyl-4-oxo-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazins (**4k**) neben zwei Drittel von daraus bereits wieder durch Hydrolyse entstandenen **2**. Nach Auftrennung des Gemisches durch fraktionierte Kristallisation wurde **4k** in 22 % Ausbeute erhalten.

8. Der Versuch einer Umsetzung doppelt molarer Mengen **2** mit Fumarsäuredichlorid ergab neben rückisoliertem **2** nur eine schwarze, undefinierbare Substanz.

9. Die Bildung des 3-[3-(4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinyl-(3))-propionyl]-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazins (**3e**) bedarf einer Erläuterung. Umgesetzt wurden molare Mengen Acryloylchlorid und **1**, erwartet wurde die Bildung von 3-Acryloyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**3i**). Die Umsetzung war nach der Bildung von Triethylaminhydrochlorid quantitativ. Isoliert wurde jedoch eine Verbindung, bei der im IR die für Acrylamide typische, starke Bande der C=C-Doppelbindung bei 1615 cm^{-1} fehlte, Acyl-C=O (1790) und Lactam-C=O (1725 cm^{-1}) jedoch sichtbar waren. Daher muß angenommen werden, daß primär gebildetes Acryloylderivat **3i** unter Triethylaminkatalyse noch unumgesetztes **1** als NH-acide Verbindung an die aktivierte Doppelbindung zu **3e** addiert hat.

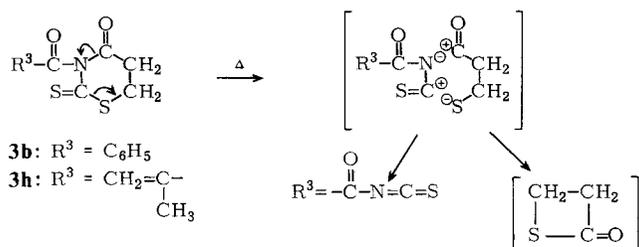
10. Bei der Bildung von **4d** wurde **2** mit 3-Chlorpropionylchlorid umgesetzt und 3-(3-Chlorpropionyl)-4-oxo-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**4o**) erwartet. Das Produkt erwies sich aber als frei von Chlor. Da bei der Aufarbeitung mit Ethanol bei Raumtemperatur gearbeitet worden

war, wurde Etherbildung vermutet. Diese wurde durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4d** belegt: (CDCl_3): δ (ppm) = 7.40–7.00 (m; 10 H arom.), 4.79 (t; $\beta\text{-CH}_2$ Acylrest), 4.13 (q; CH_2 Ethoxy), 3.73 (s; CH_2 Ring), 2.75 (t; $\alpha\text{-CH}_2$ Acylrest), 1.22 (t; CH_3).

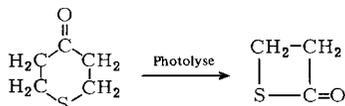
Zum Bildungsmechanismus wurden folgende Überlegungen angestellt: Geht man von der Tatsache aus, daß in einer 3-Chlorpropionylverbindung wie dem 3-Chlorpropion-säureethylester die Reaktivität des Chlors kaum größer ist als im *n*-Butylchlorid¹¹⁾, so kann wohl angenommen werden, daß in unserem Falle die Etherbildung aus dem intermediär gebildeten 3-Chlorpropionyl-thiazin **4o** mit Ethanol bei Raumtemperatur nicht über eine nukleophile Substitution erfolgte. Vielmehr dürfte das im Reaktionsgemisch vorhandene Triethylamin zu einer Elimination von Chlorwasserstoff aus **4o** zur Acryloylverbindung geführt haben, an welche dann die basenkatalysierte Antimarkownikow-Addition des Ethanols erfolgte. Beispiele für solche Eliminationen von Halogenwasserstoffen aus Alkylhalogeniden beim Erhitzen mit insbesondere tertiären Aminen sind ebenso bekannt¹²⁾ wie basenkatalysierte Additionen von Alkoholen an aktivierte Doppelbindungen¹³⁾.

Unter 2. und 5. wurde über die Bildung von Acylisothiocyanaten berichtet, deren Entstehung nach Schema 2 erfolgen könnte:

Schema 2



Das hierbei postulierte Thiopropiolacton konnte bei der destillativen Aufarbeitung nicht isoliert werden, was durch seine Polymerisationsneigung¹⁴⁾ bedingt sein könnte. Eine gewisse Ähnlichkeit besitzt der thermische Zerfall von **3b** und **3h** zu den Acylsenfölen und Thiopropiolacton mit der Photolyse von Thiacyclohexan-4-on (**5**) zu Thiopropiolacton, bei der die Bildung von Ethylen in der Originalarbeit¹⁵⁾ zwar nicht erwähnt wird, aber zwangsläufig aus dem Zerfall sowie den auftretenden Umsetzungsprodukten mit dem Lösungsmittel hervorgeht.



konnten. Auch das **3c** analoge 5,5-Diphenylthiazin **4h** gab bei gleicher Behandlung wie erwartet nur Spaltung zu 4-Chlorbenzanilid und **2**.

Über Versuche mit stärker basischen Aminen und anderen nucleophilen Reagenzien wird an anderer Stelle berichtet werden, die Eigenschaften der 3-Acyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine als Transacylierungsmittel lassen sich jedoch auch schon aus diesen wenigen Versuchen erkennen, aus denen ebenfalls deutlich wird, daß die Stabilität der Amidbindung sowohl von der Struktur des Thiazinringes als auch der des Acylrestes abhängt.

Frau *Schulze-Weisschu* danke ich herzlich für die experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte²⁾.

DC auf Kieselgel F₂₅₄-Folien Riedel de Haën, Laufmittel Chloroform/Ether/Petrolether 45/45/10. UV-Messungen an 10⁻⁴-molaren Lösungen bei 20°.

4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**1**) wurde aus Ammoniumdithiocarbamat und Propiolacton durch anschließende Cyclisierung in Acetanhydrid/Schwefelsäure hergestellt^{1b)}. 4-Oxo-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**2**) wurde aus Ammoniumdithiocarbamat und α,α -Diphenyl-propiolacton und gleiche Cyclisierung hergestellt⁶⁾.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-Acyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **3** und **4** (Tab. 1 und 2)

0.005–0.04 mol **1** bzw. **2** wurden unter Erwärmen in 50–100 ml trockenem Toluol (bei **3b** Dioxan, bei **4a**, **c** und **e** Benzol, bei **4g** Ether) gelöst, mit äquimolaren Mengen Triethylamin versetzt und anschließend mit der äquimolaren Menge des entsprechenden Säurechlorids (bei bifunktionellen Säurechloriden halbmolare Menge) 30–60 min zum Sieden des Lösungsmittels erhitzt. Nach Abkühlen wurde ausgefallenes Triethylaminhydrochlorid abgesaugt, mit dem Lösungsmittel nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Falls mehr als die theoretisch mögliche Menge vorlag, also Thiazinverbindung enthalten war, wurde mit Wasser geschüttelt und der hierin unlösliche Thiazinanteil abgetrennt und mit weiterem Produkt aus dem ersten Filtrat vereinigt. Bei quantitativer Ausbeute an Triethylaminhydrochlorid wurde die Mutterlauge teilweise eingeeengt und mit Ether oder Petrolether zur Kristallisation gebracht. Bei zu geringer Menge an Aminalsatz wurde das Filtrat zu dessen Beseitigung mit Wasser ausgeschüttelt. In keinem Fall trat unter diesen Bedingungen beobachtbare Hydrolyse der 3-Acyl thiazinderivate ein. Umkristallisationen erfolgten aus Toluol/Petrolether.

IR von **3** und **4**: 1715–1725 (Lactam C=O), 1740–1800 cm⁻¹ (Acyl-C=O).

Methacryloylisothiocyanat

6.0 g (0.04 mol) **1** wurden in 50 ml trockenem Dioxan mit 4.0 g (0.04 mol) Triethylamin und 4.2 g (0.04 mol) Methacryloylchlorid 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren des Triethylaminhydrochlorids wurde eingeeengt und destilliert. Fast farbloses Öl, Sdp.₃₅ 80° (Lit.⁹⁾; Sdp.₁₈ 60°). Ausb. 1.5 g = 30 % d. Th.

Benzoylisothiocyanat

3.0 g (0.02 mol) **1** wurden in 50 ml Toluol mit 2.0 g (0.02 mol) Triethylamin und 2.8 g (0.02 mol) Benzoylchlorid 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen wurden 2.7 g, d. h. theoretische Menge Triethylaminhydrochlorid abfiltriert, das Filtrat eingengt und destilliert. Fast farbloses Öl, Sdp₁₅ 128° (Lit.¹⁰: Sdp.₁₀ 119°). Ausb. 1.3 g = 40 % d. Th.

3-Amino-thiocarbonylmercapto-propionsäuremethylester

3.0 g (0.02 mol) **1** wurden in 20 ml trockenem Methanol unter Zusatz von ca. 50 mg Natrium 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wurden durch Kühlen mit Toluol/Petrolether blaßgelbe Kristalle erhalten. Schmp. 65–67° (Lit.¹⁷): Schmp. 69–70°, Ausb. 50 % d. Th.

Reaktion von 3b mit Anilin

1.25 g (5 mmol) **3b** wurden unter Erwärmen in 20 ml Toluol gelöst und mit 0.47 g (5 mmol) Anilin 30 min zum Sieden erhitzt. Bereits nach wenigen min begann Abscheidung blaßgelber Kristalle. Nach Kühlen wurden 1.2 g einer Substanz isoliert, die durch DC-Vergleich mit **3b**, **1** und Benzanilid als Mischung aus **1** und Benzanilid erkannt wurde.

Reaktion von 3c mit Anilin

1.65 g (5.8 mmol) **3c** wurden in 20 ml Toluol mit 1.08 g (11.6 mmol) Anilin 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen wurden 0.7 g 4-Chlorbenzanilid (52 % d. Th.) isoliert, aus der Mutterlauge 0.4 g **1** (53 % d. Th.).

Reaktion von 4h mit Anilin

1.2 g (2.8 mmol) **4h** wurden in 20 ml Toluol mit 0.5 g (5.6 mmol) Anilin 30 min zum Sieden erhitzt. Die rasch ausfallenden Kristalle stellen laut Schmp. 193° und IR-Vergleich reines 4-Chlorbenzanilid dar. Ausb. 0.55 g (87 % d. Th.). Aus der Mutterlauge wurde durch Petrolether-Zugabe **2** ausgefällt.

Literatur

10. Mitt.: W. Hanefeld und W. Hinz, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 20 (1980).
- W. Hanefeld, 5. Mitt., ibid. 309, 161 (1976).
- W. Hanefeld, 2. Mitt., Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1789.
- W. Hanefeld, 3. Mitt., ibid. 1974, 2015.
- Habilitationsschrift W. Hanefeld, Hamburg 1976.
- Dissertation G. Glaeske, Hamburg 1980.
- W. Hanefeld, unveröffentlicht.
- M. R. Atkinson, G. Shaw, K. Schaffner und R. N. Warren, J. Chem. Soc. 1956, 3847.
- Farbenfabriken Bayer, AG, Brit. Pat. 800807, 3. 9. 1958; C. A. 53, 5134 (1959).
- J. C. Ambelang und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 61, 632 (1939).
- N. Kreuzkamp, H. Meerwein und R. Stroh in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Bd. V/4, S. 688, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
- M. Schlosser, ibid. Bd. V/1b, S. 155, 1972.
- H. Meerwein, ibid. Bd. VI/3, S. 21, 1965.

- 14 I. L. Knunyants, N. D. Kukshove und M. G. Lin'kova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1965, 1081; *C. A.* 63, 8192 (1965).
15 P. Y. Johnson und G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2761 (1967).
16 T. L. Gresham, J. E. Jansen und F. W. Shaver, *ibid.* 70, 1001 (1948).
17 B. F. Goodrich Co., *Brit. Pat.* 626486, 15. 7. 1949; *C. A.* 44, 2573 (1950).

[Ph 206]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 841–845 (1980)

Zur Tautomerie und Cyclisierung warfarinanaloger 1,2-Benzoxathiin-2,2-dioxide

Klaus Rehse* und Joachim Tenczer

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 6. Dezember 1979

Das bei warfarinanalogen 1,2-Benzoxathiin-2,2-dioxiden mögliche Gleichgewicht zwischen Diketoform **2**, Enolform **4** und cyclischer Halbketalform **6** wird untersucht. IR-Daten zeigen, daß im Festzustand (KBr) in Abhängigkeit von der Substitution entweder die Diketoform **2a–d** oder die cyclische Halbketalform **6e–g** vorliegt. NMR-spektroskopische Messungen in CDCl₃ zeigen in den untersuchbaren Beispielen **2a–d** ausschließlich die Diketoform **2**, während in [D₅]Pyridin in allen Fällen allein die cyclische Halbketalform **6** gesehen wird. UV-spektroskopische Messungen in wäßriger Lösung bei pH 7,4 deuten auf ein von der Substitution abhängiges Gleichgewicht zwischen den Formen **2** und **6** hin. Lediglich in der Gasphase kann aus der ms Fragmentierung auf die Beteiligung der Enolform **4** geschlossen werden. Die Ergebnisse werden als Hinweis gewertet, daß die im Vergleich zu Warfarin geringere gerinnungsphysiologische Aktivität der untersuchten Benzoxathiine mit der geringeren Bildungstendenz der Enolform **4** verknüpft ist.

Tautomerism and Cyclisation of Anticoagulant 1,2-Benzoxathiin 2,2-Dioxides Structurally Related to Warfarin

The equilibrium between the diketone **2**, the enol **4** and the cyclic hemiketal **6** of warfarin analogous 1,2-benzoxathiin 2,2-dioxides is studied. Infrared data (KBr) indicate that depending on the substitution pattern either the diketones **2a–d** or the cyclic hemiketals **6e–g** are present in the solid state. NMR spectra show that compounds **2a–d** assume the diketone structure **2** in CDCl₃ and the hemiketal structure **6** in [D₅]pyridine. UV spectra suggest an equilibrium between diketones **2** and hemiketals **6** in aqueous solution at pH 7.4, which depends on the substituents on the benzene ring. Mass spectra suggest the existence of the enols **4** in the vapour phase. It is probable that there is a connection between the poor anticoagulant activity and the poor tendency of the investigated compounds to exist in an enolized form.