

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

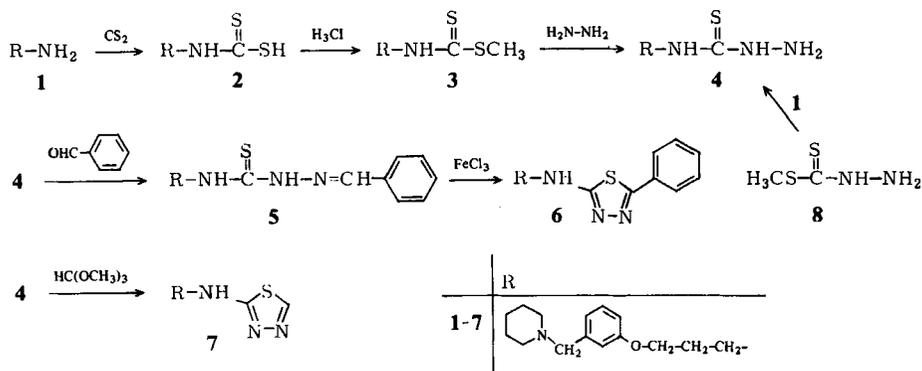
Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz 1  
Eingegangen am 29. November 1984

---

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

Interesse galt daher der Titelverbindung **4**, als einem zentralen Baustein für die Synthese heterozyklisch substituierter Propanamin-Derivate.

Zur Darstellung von **4** wird das Amin **1** mit Kohlenstoffdisulfid zur Dithiocarbaminsäure **2** umgesetzt. Die Schwerlöslichkeit in Ethanol sowie die Tieffeldverschiebung der Piperidinylmethylphenoxy-Protonen im NMR-Spektrum deuten darauf hin, daß **2** als inneres Salz vorliegt. Methylierung ergibt den Dithiocarbaminsäureester **3**, der durch Hydrazinolyse in das Thiosemicarbazid **4** übergeführt wird. Wie die dc Untersuchung zeigt, laufen die einzelnen Stufen der Synthese in alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur ohne nennenswerte Nebenreaktionen praktisch quantitativ ab, weshalb auf die Isolierung der Zwischenstufen verzichtet werden kann. Bei einer Eintopfsynthese kristallisiert **4** aus der Reaktionslösung in Ausbeuten von ca. 80 %.



**4** kann auch aus Dithiocarbazidsäuremethylester (**8**) durch Aminolyse mit **1** in allerdings schlechten Ausbeuten erhalten werden.

Die Struktur von **4** ist durch spektroskopische Daten und typische Umwandlungen belegt. So bildet **4** mit Benzaldehyd das Thiosemicarbazon **5**, das mit Eisen(III)-chlorid zum 5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **6** cyclodehydriert werden kann. Mit Orthoameisensäuretrimethylester entsteht das 5-unsubstituierte 1,3,4-Thiadiazol-2-amin **7**.

Eine orientierende Prüfung am Meerschweinchenvorhof ergab für **6** eine dem Cimetidin vergleichbare  $\text{H}_2$ -antagonistische Wirksamkeit, während die von **7** etwa der des Ranitidins entsprach.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Büchi SMP-20. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.  *$^1\text{H-NMR-Spektren}$* : Varian EM 360 A;  $\delta$ -Werte bez. auf TMS; Lösungsmittel  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ . *MS*: Varian-Mat CH 7A;  $m/e$  (% rel.).

### *N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]dithiocarbaminsäure (**2**)

Zu einer Mischung aus je 20 ml Ethanol und Kohlenstoffdisulfid werden unter heftigem Rühren 2.48 g (10 mmol) **1** in 30 ml Ethanol langsam zugetropft. Nach 1 h wird das entstandene Kristallisat abgesaugt und mit reichlich Ethanol gewaschen (bei rascher Zugabe von **1** scheidet sich **2** als Öl ab,

das nur allmählich kristallisiert). Ausb. 3.05 g (94 % d. Th.); Schmp. 134–136° (Ethanol);  $C_{16}H_{24}N_2OS_2$  (324.5) Ber. C 59.2 H 7.45 N 8.63, Gef. C 59.3 H 7.60 N 8.62;  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.3–2.2 (m, 8H,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-$ ), 2.7–3.2 (m, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 3.5 (m, 2H),  $NH-CH_2-$ ), 3.8–4.7 (1H, SH), 4.04 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 4.2 (s, 2H,  $N-CH_2-$ ), 6.75–7.4 (m, 4H arom.), 8.68 (t, 1H, NH); nach Zugabe von  $D_2O$  und Begasen der Probe mit Ammoniak:  $\delta$  (ppm) = 1.2–1.6 (m, 6H,  $-(CH_2)_3-$ ), 1.95 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 2.1–2.4 (m, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 3.36 (s, 2H,  $N-CH_2-$ ), 3.53 (t, 2H,  $NH-CH_2-$ ), 3.97 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 6.65–7.35 (m, 4H arom.).

*N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]dithiocarbamid säuremethylesterhydroiodid (**3**)

1.62 g (5 mmol) **2** werden in 20 ml Methanol suspendiert, mit 0.35 ml (5.6 mmol) Methyljodid versetzt und bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird eingedampft und der ölige Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 1.98 g (85 % d. Th.); Schmp. 118–119° (Ethanol/Ether);  $C_{17}H_{26}N_2OS_2 \times HI$  (466.4) Ber. C 43.8 H 5.83 N 6.01, Gef. C 43.9 H 5.87 N 6.17;  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.4–1.9 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.52 (s, 3H,  $S-CH_3$ ), 2.7–3.5 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.8–7.6 (m, 4H arom.), 8.8–9.5 (1H, NH), 9.95 (t, 1H, NH).

*N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]hydrazincarbothioamid (**4**)

Zu einer Mischung aus je 200 ml Ethanol und Kohlenstoffdisulfid werden unter heftigem Rühren 49.7 g (0.2 mmol) **1** in 200 ml Ethanol langsam zugetropft und über Nacht weitergerührt. Nach Verdampfen des Kohlenstoffdisulfids wird die ethanol. Suspension mit 30 g (0.21 mol) Methyljodid versetzt und bis zur vollständigen Lösung gerührt. Man engt auf ca. 200 ml ein, gibt 50 ml Hydrazinhydrat hinzu und läßt bei Raumtemp. 48 h stehen. Das entstandene Kristallit wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Ausb. 51 g (79 % d. Th.); Schmp. 113–116° (Ethanol);  $C_{16}H_{26}N_4OS$  (322.5) Ber. C 59.6 H 8.13 N 17.4, Gef. C 59.4 H 8.04 N 17.3;  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.2–1.6 (m, 6H,  $-(CH_2)_3-$ ), 1.97 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 2.2–2.4 (m, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 3.37 (s, 2H,  $N-CH_2-$ ), 3.65 (m, 2H,  $NH-CH_2-$ ), 3.97 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 4.45 (br. s, 2H,  $NH_2$ ), 6.7–7.3 (m, 4H arom.) 7.95 (t, 1H, NH), 8.57 (br. s, 1H, NH); MS:  $m/e$  = 322 ( $M^+$ , 75), 306 (26), 291 (55), 272 (17), 249 (9), 247 (10), 223 (8), 206 (20), 190 (54), 147 (39), 132 (29), 117 (10), 107 (32), 98 (30), 91 (11), 84 (100), 56 (20).

2-(Phenylmethyl)-*N*-[3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]hydrazincarbothioamid (**5**)

1.62 g (5 mmol) **4** in 30 ml THF werden mit 0.53 g (5 mmol) Benzaldehyd versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.31 g (64 % d. Th.); Schmp. 109–115° (Cyclohexan);  $C_{23}H_{30}N_4OS$  (410.6) Ber. C 67.3 H 7.37 N 13.7, Gef. C 67.1 H 7.47 N 13.8;  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.2–1.6 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.7–7.9 (m, 9H arom.), 8.08 (s, 1H,  $N=CH-$ ), 8.57 (t, 1H, NH), 11.44 (s, 1H, NH); MS:  $m/e$  = 410 ( $M^+$ , 3), 336 (3), 306 (5), 290 (7), 274 (11), 272 (8), 253 (5), 248 (6), 229 (12), 208 (38), 207 (35), 190 (11), 180 (12), 165 (5), 147 (12), 131 (58), 120 (35), 119 (16), 107 (15), 104 (25), 98 (27), 91 (17), 84 (100), 77 (40), 58 (17), 56 (11), 51 (19).

5-Phenyl-*N*-[3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin (**6**)

0.62 g (1.5 mmol) **5** in 30 ml Ethanol werden mit 0.82 g (3 mmol)  $FeCl_3 \times 6 H_2O$  versetzt und 10 min gekocht. Nach Zugabe von 2 ml konz. Ammoniaklösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Chloroform digeriert. Der nach Verdampfen des Chloroforms erhaltene Feststoff wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 0.41 g (67 % d. Th.); Schmp. 118–120° (Acetonitril);  $C_{23}H_{28}N_4OS$  (408.6) Ber. C 67.6 H 6.91 N 13.7, Gef. C 67.6 H 7.06 N 13.9;  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.2–1.6 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.7–7.8 (m, 9H arom.), 8.06 (t, 1H, NH). MS:  $m/e$  = 408 ( $M^+$ , 14), 325 (65), 273 (100), 218 (79), 202 (8), 191 (13), 190 (10), 189 (17), 160 (19), 121 (10), 117 (8), 107 (10), 103 (14), 98 (17), 84 (44), 82 (21), 77 (9).

*N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin (**7**)

1.62 g (5 mmol) **4** und 1.06 g (10 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester werden in 10 ml Ethanol und 0.03 ml konz. Salzsäure 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und **7** sc (Kieselgel, ammoniakbegastes Chloroform) abgetrennt. Ausb. 0.9 g (54 % d. Th.); Schmp. 86–88° (Cyclohexan); C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS (332.5) Ber. C 61.4 H 7.28 N 16.9, Gef. C 61.5 H 7.38 N 17.1; <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.2–1.6 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 6.7–7.3 (m, 4H arom.), 7.83 (t, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, Thiadiazol); MS: m/e = 332 (M<sup>+</sup>, 9), 272 (46), 249 (18), 190 (9), 189 (13), 160 (12), 142 (40), 114 (9), 107 (10), 98 (21), 84 (100), 82 (13).

**Literatur**

- 1 J. P. Buyniski, R. L. Cavanagh, A. W. Pircio, A. A. Algieri und R. R. Crenshaw in Highlights in Receptor Chemistry, Proceedings of the 2. Camerino Symposium on Recent Advances in Receptor Chemistry, 1983, S. 195–215, Herausg. C. Melchiorre und M. Gianella, Elsevier, Amsterdam 1984.

[KPh 335]

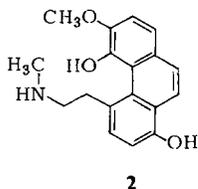
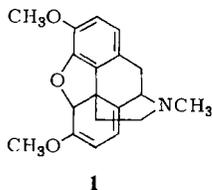
Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 380–382 (1985)

**Studies on Thebaine, III<sup>1)</sup>****Oxidative Colorimetric Analysis of Thebaine****Untersuchungen an Thebain, 3. Mitt.: Oxidative kolorimetrische Analyse von Thebain**

Odd F. Ellingsen, Karl E. Malterud and Jens K. Wold

Institute of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, The University of Oslo, P. O. Box 1068 Blindern, N-0316 Oslo 3, Norway  
Eingegangen am 3. Dezember 1984

Most of today's legal morphine production is used in the manufacture of codeine. Due to the high abuse potential of morphine, other substances suitable for codeine synthesis have been searched for. Such a substance is thebaine (**1**), obtained from *Papaver bracteatum* Lindl.<sup>2)</sup> For this reason, analytical procedures for thebaine in biological material are important.



An analytical procedure described recently<sup>3)</sup> consists of acid treatment of a *P. bracteatum* extract followed by addition of nitrite to produce a coloured product, which is measured photometrically,