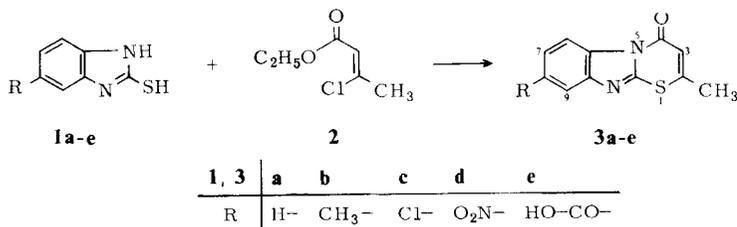


Kang-Chien Liu<sup>\*)</sup>, Julia Ying Tuan, Bi-Jane Shih und Liang-Chu Lee

## Synthese einiger 2-Methylbenzimidazo[2,1-b]-2,3-dihydro-1,3-thiazin-4-one

Reaktionen von Thioharnstoffderivaten mit Acetylendicarbonsäure und ihren Estern sind in verschiedenen Laboratorien durchgeführt worden<sup>1-5</sup>). Die Struktur der daraus entstandenen Produkte wurde aber immer noch kontrovers als Thiazolidon<sup>1,2</sup>) oder 1,3-Thiazinon<sup>3-5</sup>) formuliert und war Gegenstand vielfacher Diskussionen<sup>6,7</sup>). In einer neuen Mitt. hat Nagase<sup>8</sup>) die Struktur solcher Produkte außer durch spektroskopische Daten durch chemische Reaktionen nachgeprüft und daraus den Schluß gezogen, daß die sechsgliedrige heterocyclische Struktur zur fünfgliedrigen berichtigt werden muß. Neulich haben wir eine Anzahl der polycyclischen Analogen durch Umsetzung von cyclischen Pseudothioharnstoffen und Acetylendicarbonsäureester dargestellt<sup>9,10</sup>). Aus den analytischen Daten schließen wir auch auf die fünfgliedrige Formulierung. Um diese Frage sicher zu klären, versuchten wir ein echtes fusioniertes 1,3-Thiazinon aus den cyclischen Pseudothioharnstoffen herzustellen. Es gelang uns in Gegensatz zu dem früher vergeblichen Versuch mit Thioharnstoff und 3-Jodpropionsäure von Andreasch<sup>11</sup>), durch Kondensation von 2-Benzimidazol (**1a**) und den 5-substituierten Derivaten **1b-e** mit 3-Chlorcrotonsäure-äthylester (**2**) oder dem cis-Isomer, 3-Chlor-isocrotonsäure-äthylester.



\* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Graf zum 55. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

- 1 L. K. Mushkalo und G. Y. Yangol, Ukrain Khim. Zh. 21, 732 (1955); C. A. 50, 16751a (1956).
- 2 J. B. Hendrickson, R. Rees und J. F. Templeton, J. Am. Chem. Soc. 86, 107 (1964).
- 3 J. W. Lown und J. C. N. Ma, Can. J. Chem. 45, 939 (1967).
- 4 E. Winterfeldt und J. M. Nelke, Chem. Ber. 100, 3671 (1967).
- 5 Y. Kishida und A. Tereda, Chem. Pharm. Bull. 16, 1351 (1968).
- 6 F. N. Cain und R. N. Warren, Aust. J. Chem. 23, 51 (1970).
- 7 F. W. Short, B. C. Littleton und J. L. Johnson, Chem. Ind. (London) 1971, 705.
- 8 H. Nagase, Chem. Pharm. Bull. 21, 270 (1973).
- 9 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, J. Chin. Chem. Soc. (Taipeh), im Druck.
- 10 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 928 (1976).
- 11 R. Andreasch, Monatsh. Chem. 6, 821 (1885).

Die Reaktion erfolgte in siedendem Äthanol unter Einwirkung von Natriumäthylat und lieferte, wenn auch nur in mäßigen Ausbeuten (15–44 % d. Th.), einheitliche Produkte 3a–e (Tab. 1). 1a–e bzw. 2 wurden nach unseren Verfahren<sup>9,12)</sup> gewonnen. Ein Vergleichsversuch mit 1a–e und dem cis-Isomer von 2, nämlich 3-Chlor-isocrotonsäure-äthylester, ergab die Produkte fast in gleicher Ausbeute, benötigte aber eine längere Reaktionszeit. 3a–e wurden außer den Elementaranalysen durch UV-, IR- und NMR-Spektroskopie untersucht. In UV-Spektren zeigten alle Verbindungen zwei intensive Absorptionsmaxima bei 219–229 und 245–265 nm. Die IR-Spektren (KBr) enthalten die Schlüsselbanden bei 3060 (=C-H), 1690 (C=O), 1620–1600 (C=C, arom.), 1340–1300 (C-N) und 650–600 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . In den NMR-Spektren von 3a–d ( $\text{CDCl}_3$ ) waren die Protonen der Methylgruppe, die olefinischen Protonen als Singulett bei  $\delta$  2,45–2,55 bzw. 6,50–6,65 und die aromatischen Protonen als Multipllett mit Schwerpunkt bei 7,28–7,64 ppm zu erkennen. Das NMR-Spektrum von 3e wurde in  $\text{DMSO-D}_6$  aufgenommen, und das Signal der entsprechenden Protonen trat bei  $\delta$  2,04, 6,44 und 7,68–8,25 ppm auf.

Tab. 1: 2-Methylbenzimidazo[2,1-b]-2,3-dihydro-1,3-thiazin-4-on und 8-substituierte Derivate 3

3	Schmp. ° a) (Lsgm.)	Ausb. MeOH %	$\lambda_{\text{max}}$ nm (log $\epsilon$ )	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse <sup>b)</sup>				
					C	H	N	S	
a	167–170 (M)	44	223	(4,17);	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (216,3)	61,08	3,73	12,95	14,82
			263	(4,34)		61,21	3,96	12,66	15,00
b	169–172 (M)	32	224	(4,19);	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (230,3)	62,59	4,38	12,16	13,92
			266	(4,42)		62,49	4,72	12,15	13,84
c	156–158 (M)	24	219	(4,28);	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ (250,7)	52,70	2,80	11,03	12,79
			265	(4,38)		52,40	2,72	11,06	12,95
d	201–203 (E+Ä)	15	221	(4,25);	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (261,3)	50,57	2,70	16,08	12,27
			245	(4,32)		50,98	2,72	16,04	12,64
e	297–300 (A)	25	229	(4,46);	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (260,3)	55,38	3,10	10,76	12,32
			259	(4,41)		55,53	3,43	10,57	12,44

a) Lösungsmittel: M = Methanol, E = Essigester, Ä = Äther, A = Aceton. b) Analyse: Oben: berechnete, unten: gefundene Werte.

Es sei ferner erwähnt, daß die Substituenten am aromatischen Ring in 3b–e nur vorläufig an C-8 formuliert werden, denn die Stellung dieser Substituenten ist auch an C-7 möglich. Da solche Substitutionsisomere fast identische UV-, IR- und NMR-Spektren zeigen, ist es nicht möglich, die Stellung der Substituenten durch diese Methoden festzulegen. Wie die dc Prüfung auf Kieselgel GF254 mit Benzol/Aceton (9 : 1) als Entwicklungsmittel erwies, wurde nur eines der möglichen Isomere gebildet und ließ sich das Vorliegen der Produkte als Isomerenmischung ausschließen.

## Experimenteller Teil

### *2-Benzimidazolthiole 1a–e*<sup>9)</sup>

2-Benzimidazolthiol und seine 5-substituierten Derivate wurden aus dem entsprechenden *o*-Phenylendiamin und Schwefelkohlenstoff nach bekannten Verfahren dargestellt.

### *3-Chlorcrotonsäure-äthylester (2)*<sup>12)</sup>

Die 3-Chlorcrotonsäure wurde aus Acetessigestern unter der Einwirkung von Phosphorpentachlorid in Benzol dargestellt, durch Wasserdampfdestillation vom *cis*-Isomer getrennt und mit absol. Äthanol azeotrop verestert. Sdp.<sub>10</sub> 69–69,8° (Ausb.: 21,5 % d. Th.).

### *2-Methylbenzimidazo[2,1-*b*]-2,3-dihydro-1,3-thiazin-4-one 3a–e*

In eine Lösung von 5 g (0,22 g At) Na in 300 ml absol. Äthanol wurden 15 g (0,1 Mol) **1a** oder die entsprechende Menge 5-substituierte Derivate **1b–e** zugefügt. Das Gemisch wurde 2 Std. unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung 16 g (0,11 Mol) **2** unter Rühren zugetropft, dann langsam bis zum Sieden und weiter 2 Std. rückfließend erhitzt. Danach wurde das Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand zuerst mit verd. Alkali-Lösung gewaschen und dann in 200 ml Wasser suspendiert. Die Ausfällung wurde aus dem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Für **3e** wurde das Reaktionsgemisch unter Erwärmen filtriert und der Rückstand mit heißem absol. Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden eingeeengt, mit verd. Salzsäure behandelt und das Produkt aus Aceton umkristallisiert.

Dem "National Science Council" der Republik China danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1977)

---

Anschrift: Prof. Dr. K.-C. Liu, Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie, P. O. Box 7432, Taipeh, Republik China.

[KPh 99]

Jochen Lehmann, Peter Tinapp und Felix Zymalkowski

## N-Substituierte $\beta$ -Phenylserinnitrile aus Mandelaldehyd

Die Aminolyse von  $\beta$ -Phenylglycidsäure-Derivaten **1** kann zu Verbindungen des Serin- **2** oder IsoSerintyps **3** führen. Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, daß beide Wege beschritten werden. Die strukturelle Zuordnung der Isomere ist problematisch. Sie könnte erleichtert werden durch chemischen oder spektroskopischen Vergleich mit Verbindungen, welche von der Synthese her eindeutig  $\beta$ -Phenylserin-