

and then refluxed for 3 h. The separated solid was washed with 3×20 ml acetone, yield 1.2 g (69 %), m.p. 222–225°. IR (KBr): 1705 (C=O) cm^{-1} .

References

- 1 J.W. McFarland, *Prog. Drug Res.* 16, 157 (1972).
- 2 P.J. Islip, *Prog. Drug Res.* 17, 241 (1973).
- 3 E.S. Charles, V.K. Agarwal, S. Sharma, R.N. Iyer and O.P. Srivastava, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 14, 435 (1979).
- 4 R. Rastogi, S. Sharma and R.N. Iyer, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 14, 489 (1979).
- 5 R. Rastogi, S. Sharma and R.N. Iyer, *Indian J. Chem.* 18B, 464 (1979).
- 6 K.V.B. Rao, E.S. Charles, S. Sharma, R.N. Iyer, Suman Gupta and J.C. Katiyar, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 16, 35 (1981).
- 7 R.C. Fuson, R.A. Bauman, E. Howard, Jr. and E.N. Marvell, *J. Org. Chem.* 12, 799 (1947).
- 8 O.D. Standen, *Experimental Chemotherapy*, Vol. 1, p. 701, Eds. R.J. Schnitzer and F. Hawking, Academic Press, New York, 1963.
- 9 H.L. Howes, Jr. and J.E. Lynch, *J. Parasitol.* 53, 1085 (1967).
- 10 J.S. Steward, *Parasitology* 45, 242 (1955).
- 11 M.L. Dhar, M.M. Dhar, B.N. Dhawan, B.N. Mehrotra and C. Ray, *Indian J. Exp. Biol.* 6, 232 (1968).

[Ph 387]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 103–119 (1982)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 18. Mitt.¹⁾

Darstellung von 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen, neuartigen cyclischen Dithiocarbazidsäureestern

Wolfgang Hanefeld*, Gerd Glaeske²⁾ und Hans-Jürgen Staude³⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
Eingegangen am 2. März 1981

3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäuren **1** wurden aus Hydrazinderivaten, Schwefelkohlenstoff und β -Propiolactonen dargestellt und nach verschiedenen Methoden, überwiegend mittels Acetanhydrid unter saurer Katalyse, zu den neuartigen 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen **2** cyclisiert.

1,3-Thiazines, XVIII: Preparation of 3-Amino-2-thioxotetrahydro-1,3-thiazin-4-ones, Novel Cyclic Dithiocarbazates

3-(Thiocarbazoylthio)propionic acids **1** were prepared from hydrazine derivatives, carbon disulfide and β -propiolactones. Ring closure to the novel 3-amino-2-thioxotetrahydro-1,3-thiazin-4-ones **2** was effected by different methods, mainly with acetic anhydride under acidic catalysis.

In unserer 11. Mitt.⁴⁾ hatten wir unter anderem eine kurze Zusammenfassung unserer Bemühungen zur Wirkungsoptimierung fungistatisch aktiver 2-Thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one gegeben. Unter diesem Aspekt schien es reizvoll, die bisher unbekannten 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one **2** darzustellen, zumal bei den entsprechenden Nor-Verbindungen, den 3-Amino-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-onen, antimikrobielle Wirksamkeit, z. B. gegen *Aspergillus niger*⁵⁾ sowie enzyminhibierende Wirkung⁶⁾ gefunden worden war und die homologen Thiazolidin- und 1,3-Thiazinderivate häufig ähnliche antimikrobielle Wirksamkeit besitzen.

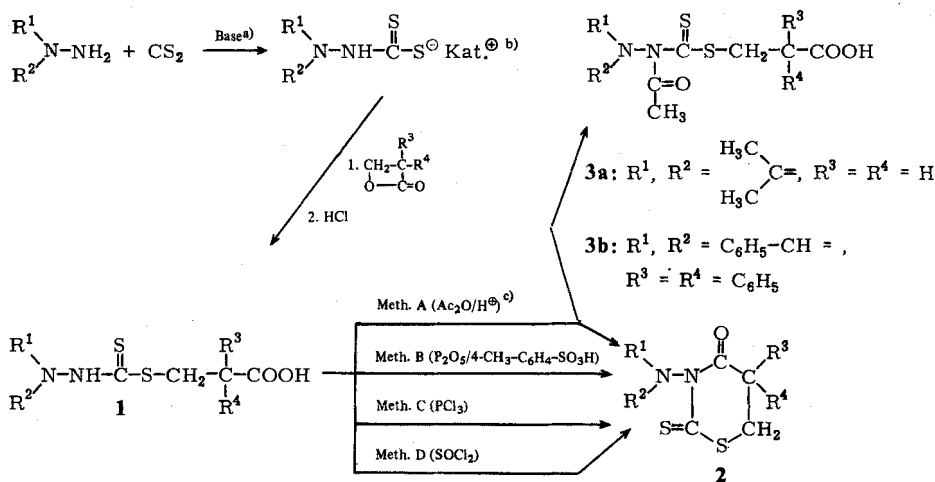
Als Syntheseweg wurde in Analogie zur Darstellung der 2-Thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one aus Dithiocarbamaten und β -Propiolactonen und anschließende Cyclisierung der 3-(Thiocarbamoyl-thio)-propionsäuren mit Acetanhydrid^{7,8)} die Umsetzung von Hydrazinderivaten mit Schwefelkohlenstoff und einer Base, dann mit β -Propiolactonen zu den 3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäuren **1** und deren Cyclisierung zu **2** gewählt (Schema 1). In einigen Fällen konnten die Säuren **1** kristallin isoliert werden (Tab. 1), in den meisten Fällen wurden die öligen Rohprodukte **1** direkt nach Methode A durch Erhitzen mit Acetanhydrid und wenigen Tropfen Schwefelsäure zu den 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen **2** (Tab. 2) cyclisiert. Obwohl einige vom β -Propiolacton abgeleitete Verbindungen **1** bereits seit längerem bekannt sind^{9,10)}, war eine Cyclisierung zu **2** bisher nicht gelungen¹¹⁾. In dieser Untersuchung konnten Hydrazin, monosubstituierte Hydrazine, N-Amino-Heterocyclus, Acylhydrazine und Aldo- sowie Ketohydrazone als Hydrazinkomponente und β -Propiolacton, α , α -Diphenyl- β -propiolacton und α , α -Di-(4-tolyl)- β -propiolacton als Lactonkomponente erfolgreich umgesetzt werden. Auf Seiten der Hydrazinkomponente blieben Umsetzungen mit 3-Amino-rhodanin, 4-Amino-1,2,4-triazol, 3,5-Dinitrophenylhydrazin und Propiophenonhydrazon aus (Lactonkomponente war dabei das Diphenylpropiolacton), von den eingesetzten β -Lactonen reagierte das β -Methyl- β -propiolacton nicht, offenbar bedingt durch die höhere Elektrophilie am β -C-Atom.

Nach Methode A ließen sich fast alle isolierten und als nicht kristallisierbare Rohöle vorliegenden Säuren **1** zu den Aminothiazinen **2** cyclisieren, wobei als Nachteil dieser Methode die bei N-unsubstituierten oder N-monosubstituierten Verbindungen auftretende N-Acetylierung in Kauf genommen werden mußte. Nachträgliche saure Verseifung der Acethydrazidgruppierung von **2** gelang nicht. Hydrazonderivate **1** konnten nach Methode A nicht in allen Fällen cyclisiert werden. So wurden aus **1k**, **1** und **s** keine definierten Produkte erhalten, aus in situ erzeugter 3-(3-Benzyliden-thiocarbazoyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure sowie 3-(3-Isopropyliden-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure hingegen statt der Thiazinderivate **2** die N-Acetylierungsprodukte **3a** und **3b**.

1a und **1e** ergaben ebenfalls keine Cyclisierungsprodukte **2**.

Wegen der unvermeidlichen Acetylierung N-un-oder-monosubstituierter Hydrazinderivate bei Methode A wurde nach anderen Cyclisierungsmöglichkeiten gesucht. Ringschlußversuche durch Erhitzen von **1** mit Phosphorpentoxid und katalytischen Mengen 4-Toluolsulfonsäure in Toluol (Methode B), was sich bei der Cyclisierung von 3-Carbamoyl-thio-propionsäuren zu Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dionen bewährt hatte¹²⁾, führten in einigen Fällen zu Thiazinderivaten (**2a**, **b**), versagten jedoch in anderen Fällen, z. B. bei **1b**, **m** und **o**.

Erhitzen von **1** mit überschüssigem Phosphortrichlorid (Methode C), womit z. B. 3-(Thiocarbamoyl-thio)-propionsäuren in Thiazinderivate überführt worden waren¹³⁾,

Schema 1: Darstellung von 1, Cyclisierung zu 2 und Nebenreaktionen.

a) Base: Natriumhydroxid, Pyridin oder Triethylamin

b) $Kat.^{\oplus}$: Na, N (Pyridin) oder $N(C_2H_5)_3$

c) $Ac_2O/H^{\oplus}$: Acetanhydrid mit katalytischer Menge Schwefelsäure

fürte in schlechten bis mäßigen Ausbeuten zu **2k**, **1**, **g₁** und **i₁**, versagte aber bei **1b**, **k**, **m**, **p** und 3-(3-Benzyliden-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure.

Erhitzen von **1** mit überschüssigem Thionylchlorid (Methode D) ergab **2r** in guter Ausbeute, versagte jedoch bei **1m**. Damit erwies sich Methode A als die mit der größten Anwendungsbreite, die Anwendung der übrigen Methoden dürfte nur in Fällen in Frage kommen, bei denen kein Cyclisierungsprodukt nach Methode A erhalten werden kann bzw. wo eine Acetylierung am Hydrazinstickstoff unerwünscht ist.

Bei der Darstellung von 3-(3-Benzoyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (**1c**) aus vorher isoliertem Triethylammonium-3-benzoyl-dithiocarbazat, die in 50proz. Ethanol mit 72 % Ausb. verläuft, wurde als Besonderheit gefunden, daß unter sonst gleichen Bedingungen in 50proz. Aceton kein **1c**, sondern 3-(2-Benzoyl-hydrazino)-propionsäure in 47 % Ausb. erhalten wurde. Für deren Bildung kann sowohl die Reaktion des durch Rückspaltung des Dithiocarbazats freigesetzten Benzhydrazids mit β -Propiolacton als auch eine durch den Benzoylrest begünstigte Eliminierung von Schwefelkohlenstoff aus **1c** diskutiert werden.

Bei Versuchen mit Orthoameisensäuretriethylester als Cyclisierungsmittel wurden aus **1** keine Thiazine **2** gebildet, die 3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (**1v**) reagierte jedoch zu einem Produkt, dessen IR-Spektrum keine NH-Bande, hingegen eine Carboxylbande ($3000-2500$ (COOH), 1725 cm^{-1} (C=O)) zeigte und dessen 1H -NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.91 (t; CH_2-COOH), 3.62 (t; $S-CH_2$), 9.55 (s; CH), 10.55 (s; COOH) die Struktur als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl-thio)-propionsäure (**4**) erhärtete. **4** ließ sich auch durch Erhitzen von **1v** mit Phosphorpentoxid in konz. Ameisensäure darstellen.

Tab. 1: 3-(Thiocarbazonyl-thio)-propionsäuren 1

I	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	Schmp.°	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: N	S	IR-Daten (cm ⁻¹) NH COOH C=O
a	CH ₃	H	H	106	25.8	C ₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (194.2)	14.4 14.4	33.1 33.3	3350, 3000– 3250 2500
b	C ₆ H ₅ –CH ₂	H	H	118–119	83.3	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (270.4)	10.4 10.0	23.7 23.6	3300, 3000– 3180 2500
c	C ₆ H ₅ –C O	H	H	135–138	71.0	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂ (284.4)	9.9 10.1	22.5 22.5	3260, 3000– 3170 2500
d	CH ₃	CH ₃	H	144	68.0	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (208.3)	13.4 13.2	30.8 30.8	3150 3000– 2500
e	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	117	10.0	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (236.2)	11.8 11.5	27.1 26.6	3160 3000– 2500
R ¹ R ²									
f	–(CH ₂) ₄ –	H	H	138	54.1	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (234.2)	11.9 11.5	27.4 27.5	3160 3000– 2500 1740, 1720
g	–(CH ₂) ₅ –	H	H	155	70.6	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (248.2)	11.3 11.1	25.8 25.5	3150 3000– 2400 1720
h	–(CH ₂) ₆ –	H	H	118–120	73.0	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ (262.2)	10.7 10.3	24.4 24.3	3120 3000– 2500 1700
i	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	H	H	176–177	60.0	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂ (250.2)	11.2 11.2	25.6 25.6	3130 3000– 2500 1705
j	–(CH ₂) ₂ –N–(CH ₂) ₂ – S=C–S–(CH ₂) ₂ –COOH	H	H	188 (Zers.)	63.4	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₄ (412.4)	13.6 13.5	31.1 31.0	3120 3000– 2500 1705
k	4–N≡C–C ₆ H ₄ –CH=	H	H	159–160	68.3	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂ (293.2)	14.3 14.1	21.9 21.6	3100 3000– 2500 1690 C≡N 2220
l		H	H	129–131	40.5	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (296.2)	9.5 9.5	21.6 21.5	3100 3000– 2500 1695

R ¹	R ²										
m	H	H	C ₆ H ₅	169–170	96.4	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (332.5)	8.4 8.2	19.3 18.9	3260, 3230, 3160	3000– 2500	1700
n	C ₆ H ₅ –CH ₂	H	C ₆ H ₅	165–166	50.0	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂ (422.6)	6.6 6.4	15.2 15.1	3250, 3200	3000– 2500	1700
o		H	C ₆ H ₅	180	2.5	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ (409.6)	10.3 10.0	15.7 15.4	3220– 3100	COO° 1700– 1650	
p	C ₆ H ₅ –C O	H	C ₆ H ₅	212–214	24.1	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂ (436.3)	6.4 5.9	14.7 14.7			
q	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	142–146 (Zers.)	75.0	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂ (360.5)	7.8 7.5	17.8 17.5	3100	3000– 2500	1710
r	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	171.5–173	70.0	C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂ (484.6)	5.8 6.0	13.2 13.2	3160	3000– 2500	1710
R ¹ , R ²											
s	4–N≡C–C ₆ H ₄ –CH=		C ₆ H ₅	208	74.1	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ (445.4)	9.4 9.6	14.4 14.4	3140	3000– 2500	1700 C≡N 2230
t			C ₆ H ₅	265–207	40.0	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂ (496.4)	5.6 5.6	12.9 12.8	3310	3000– 2500	1700
R ¹											
u	CH ₃	CH ₃	4–CH ₃ –C ₆ H ₄	172.5– 173.5	79.3	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂ (388.6)	7.2 7.2	16.5 16.5	3100	3000– 2500	1720

Tab. 2: 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one 2

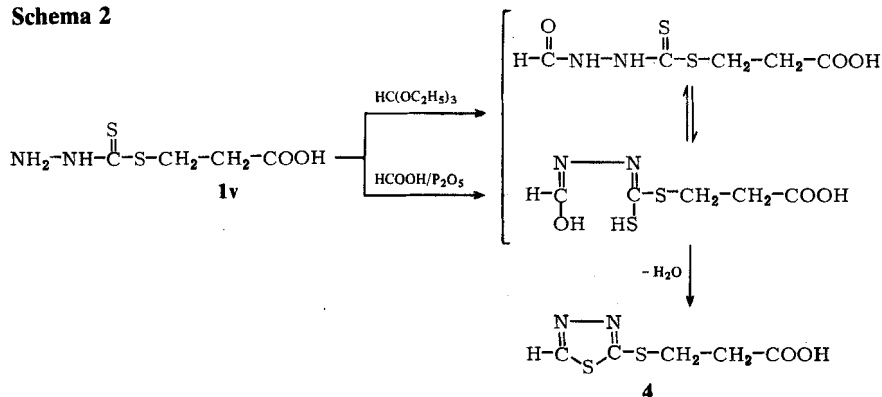
2	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	Schmp. °	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: N	S	IR-Daten (cm ⁻¹)	Diversa
a	C ₆ H ₅	H	H	105–106	12.6 ^{a)}	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS ₂ (238.3)	11.8 11.6	26.9 27.0	1730	NH 3330, 3215
b	CH ₃	CH ₃	H	86–88	70.5 47.0 ^{a)}	C ₆ H ₁₀ N ₂ OS ₂ (190.3)	14.7 14.3	33.7 33.2	1730	
c	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	81–82	2.2	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS ₂ (342.4)	8.2 8.0	18.7 18.7	1725	
d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	113–115	61.1	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (266.4)	10.5 10.8	24.1 24.0	1730	
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	130–131	38.0	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (314.4)	8.9 8.8	20.4 20.4	1750	
R ¹ , R ²										
f	-(CH ₂) ₄ -	H	H	78–81	48.8	C ₈ H ₁₂ N ₂ OS ₂ (216.2)	12.9 12.4	29.7 29.4	1725	
g	-(CH ₂) ₅ -	H	H	81	72.4	C ₉ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (230.4)	12.2 11.8	27.8 27.9	1725	
h	-CH-(CH ₂) ₃ -CH- CH ₃ CH ₃	H	H	109–111	5.2	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ OS ₂ (258.2)	10.8 10.6	24.8 24.6	1720	
i	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - S S N-C S O=C H ₂ C-CH ₂	H	H	>200 (Zers.)	66.5	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₄ (376.4)	14.9 14.9	34.1 34.0	1720	
j	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	H	167–169	54.0	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (232.2)	12.1 12.0	27.6 27.5	1725	

R ¹ , R ²		R ³ = R ⁴						
	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \diagup \\ \text{C} = \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$							
h ₁		C ₆ H ₅	118–120	46.0	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ OS ₂ (416.4)	6.7 15.4 6.6 15.7	1710	
i ₁	(C ₆ H ₅) ₂ -C=	C ₆ H ₅	199–202	20.7 ^{b)}	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ OS ₂ (478.4)	5.8 13.4 5.6 13.3	1710	
R ¹ , R ²		R ²						
j ₁	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	193–197	76.0	C ₃₀ H ₂₂ N ₂ OS ₂ (370.3)	7.6 17.3 7.1 17.0	1735, 1720
k ₁	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	205–206	2.7	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ OS ₂ (446.7)	6.3 14.4 6.3 14.4	1710
R ¹ , R ²								
l ₁	-(CH ₂) ₆ -		4-CH ₃ -C ₆ H ₄	174	89.4	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ OS ₂ (424.4)	6.6 15.1 6.4 15.2	1710

a) Nach Methode B; b) Nach Methode C; c) Nach Methode D; Alle anderen Verbindungen 2 nach Methode A

a) Nach Methode B; b) Nach Methode C; c) Nach Methode D; Alle anderen Verbindungen 2 nach Methode A

Schema 2



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte¹¹⁾

SC: Kieselgel-60 oder Aluminiumoxid neutral aktiv S, 15 cm x 1.5 cm.

N,N-Diethylhydrazin¹⁴⁾, N,N-Dibenzylhydrazin¹⁵⁾, N-Ethyl-N-phenyl-hydrazin¹⁶⁾, 2-Hydrazino-pyridin¹⁷⁾, α,α -Diphenyl- β -propiolacton¹⁸⁾, α,α -Di-4-tolyl- β -propiolacton¹⁹⁾.

3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäuren 1 (Tab. 1), *Allgemeine Vorschrift*: 0.01 bis 0.1 mol des Hydrazinderivates werden in 12 bis 50 ml einer 1 : 1 Mischung von Ethanol und Pyridin gelöst und bei 0-5° tropfenweise mit der äquimolaren Menge Schwefelkohlenstoff versetzt (bei **1j** mit der doppelt molaren Menge). Nach 1 h Rühren wird eine äquimolare Menge des β -Lactons (bei α,α -Diphenyl- β -propiolacton und α,α -Di-4-tolyl- β -propiolacton gelöst in einer zum Lösen gerade ausreichenden Menge Pyridin) zugetropft (bei **1j** die doppelt molare Menge) und 1 bis 2 h bei 20° gerührt. Nach Einengen bei 70° i. Vak. wird mit 10proz. Salzsäure bis etwa pH 6 angesäuert. Die farblosen Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Scheidet sich nach dem Ansäuern ein Öl ab, wird mit zweimal 50 ml Methylenchlorid extrahiert, i. Vak. eingeengt und durch Etherzugabe Kristallisation erzielt.

3-(3-Methyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1a) (Aus Wasser).

3-(3-Benzyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1b) (Aus Methylenchlorid/PE^{a)}). Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden der Hydrazinlösung äquimolare Mengen ethanolischer Natronlauge zugesetzt.

3-(3,3-Dimethyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1d)

(Aus Toluol), Umkristallisation aus Ethanol führt zur Zersetzung.

3-(3,3-Diethyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1e)

(Aus Toluol/PE).

3-(3,3-Tetramethylen-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1f)

a) PE = Petrolether

Wegen Verwendung des Hydrazin-Hydrochlorids wird eine äquimolare Menge ethanolischer Natronlauge zugesetzt. Es wird unter N_2 gearbeitet.

3-(3,3-Pentamethylen-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1g)

3-(3,3-Hexamethylen-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1h)

3-[3,3-(Penta-3-oxa-methylen)-thiocarbazoyl-thio]-propionsäure (1i)

Es wird unter N_2 gearbeitet.

N,N'-Bis-(2-carboxyethyl-thio-thiocarbonyl-amino)-piperazin (1j) (Aus Methanol).

3-(Thiocarbazoyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1m)

3-(3-Benzyl-thiocarbazoyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1n)

(Aus Toluol/PE). Wegen der Verwendung des Hydrazin-Hydrochlorids wird eine äquimolare Menge ethanolischer Natronlauge zugesetzt.

3-[3-(2-Pyridyl)-thiocarbazoyl-thio]-2,2-diphenyl-propionsäure (1o) (Aus Methylenchlorid).

3-(3,3-Dimethyl-thiocarbazoyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1q) (Aus Toluol/Dioxan).

3-(3,3-Diphenyl-thiocarbazoyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1r) (Aus Toluol/PE). Wegen der Verwendung des Hydrazin-Hydrochlorids wird eine äquimolare Menge ethanolischer Natronlauge zugesetzt.

3-(3,3-Dimethyl-thiocarbazoyl-thio)-2,2-di-(4-tolyl)-propionsäure (1u) (Aus Toluol).

3-(3-Benzoyl-thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (1c)

1.0 g (3 mmol) Triethylammonium-3-benzoyl-dithiocarbazat (dargestellt aus äquimolaren Mengen Benzhydrazid, Schwefelkohlenstoff und Triethylamin in Ethanol bei 20°, farblose Kristalle, Schmp. 108–110°) werden in 20 ml Ethanol/Wasser 1 : 1 mit 0.2 g (3 mmol) β -Propiolacton 3h bei 20° gerührt. Nach Einengen bei 60° i. Vak. wird mit 10proz. Salzsäure angesäuert. Farblose Kristalle aus Ethanol/Wasser.

3-(2-Benzoylhydrazino)-propionsäure

3.13 g (0.01 mol) Triethylammonium-3-benzoyl-dithiocarbazat werden in 50 ml Aceton/Wasser 1 : 1 gelöst und bei 5–10° mit 0.72 g (0.01 mol) β -Propiolacton versetzt. Nach Rühren bis zum Klarwerden der Lösung wird mit 10proz. Salzsäure angesäuert, wobei ein öliges, allmählich erstarrendes, schwefelfreies Produkt ausfällt. Farblose Kristalle, Schmp. 210–212° (aus EE^a), Ausb. 1.35 g (47 %). $C_{10}H_{12}N_2O_3$ (219.1) Ber. N 12.8 Gef. N 12.6 IR: 3280 (NH), 3000–2500 (COOH), 1675 cm^{-1} (C=O).

3-[3-(4-Cyan-benzyliden)-thiocarbazoyl-thio]-propionsäure (1k)

9.0 g (0.05 mol) 3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäure

9) werden in 300 ml heißem EE gelöst und mit 6.6 g (0.05 mol) 4-Cyanbenzaldehyd 2 h erhitzt. Nach Kühlen der teilweise eingengten Lösung gelbliche Kristalle.

3-[3-(1-Phenyl-propyliden)-thiocarbazoyl-thio]-propionsäure (1l)

3.25 g (0.01 mol) Triethylammonium-(1-phenyl-propyliden)-dithiocarbazat (dargestellt aus äquimolaren Mengen Propiophenonhydrazon, Schwefelkohlenstoff und Triethylamin in Ethanol) werden in 50 ml Aceton/Wasser 1 : 1 bei 10° mit 0.72 g (0.01 mol) β -Propiolacton 1 h gerührt, dann mit 0.01 mol 10proz. Salzsäure versetzt. Gelbliche Kristalle aus Chloroform/PE.

a) EE = Essigsäureethylester

3-(3-Benzoyl-thiocarbazonyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1p)

3.13 g (0.01 mol) Triethylammonium-3-benzoyl-dithiocarbazonat und 2.24 g (0.01 mol) α , α -Diphenyl- β -propiolacton werden in 100 ml Dioxan/Wasser 1 : 1 3 h bei 20° gerührt, dann mit 0.01 mol 10proz. Salzsäure versetzt. Farblose Kristalle aus Chloroform/PE.

3-[3-(4-Cyanbenzyliden)-thiocarbazonyl-thio]-2,2-diphenyl-propionsäure (1s)

Analog **1k** aus **1m** und 4-Cyanbenzaldehyd. Farblose Kristalle aus EE.

3-(3-Diphenylmethyliden-thiocarbazonyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (1t)

Wie vorstehend aus **1m** und Benzophenon durch 3 h Erhitzen unter Zusatz von 3 Tropfen Schwefelsäure. Gelbliche Kristalle aus EE.

N,N'-Dibenzoyl-hydrazin

1.66 g (5 mmol) **1m** werden in 20 ml Dioxan/Ether 1 : 1 mit 0.7 g (5 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 2 h wird eine schwefelfreie Substanz erhalten, Schmp. 242–244° (Lit.²⁰): 238°), Ausb. 27 %. IR: 3200 (NH), 1680 cm⁻¹ (C=O).

3-(2-Acetyl-3-isopropyliden-thiocarbazonyl-thio)-propionsäure (4a)

Nach 30 min Erhitzen von 2.2 g (0.01 mol) 3-(3-Isopropyliden-thiocarbazonyl-thio)-propionsäure⁹) in 20 ml Acetanhydrid werden farblose Kristalle erhalten. Schmp. 133–135° (aus EE), Ausb. 1.1 g (42 %). C₉H₁₄N₂O₃S₂ (262.2) Ber. N 10.6 S 24.4 Gef. N 10.3 S 24.1. IR: 3000–2500 (COOH), 1785, 1660 cm⁻¹ (C=O).

3-(2-Acetyl-3-benzyliden-thiocarbazonyl-thio)-2,2-diphenyl-propionsäure (4b)

6.25 g (0.05 mol) Ammoniumdithiocarbazonat werden in einer eiskalten Mischung von 100 ml Ethanol und 50 ml Pyridin gelöst und mit 11.2 g (0.05 mol) α , α -Diphenyl- β -propiolacton in der zum Lösen gerade ausreichenden Menge Pyridin versetzt. Nach 1 h Rühren bei 20° wird bei 60° i. Vak. eingengt, mit 10proz. Salzsäure angesäuert und das Öl mit Chloroform extrahiert. Nach Einengen wird der Rückstand in 100 ml Chloroform/Methylenchlorid 1 : 1 15 h mit 6.0 g (0.055 mol) Benzaldehyd erhitzt, dann eingengt. Mit 80 ml Acetanhydrid und 3 Tropfen Schwefelsäure wird 1 h auf 80° erhitzt, dann auf Eis gegossen. Das gelbe Öl wird mit Wasser geschüttelt, dann in Toluol aufgenommen, worauf farblose Kristalle anfallen. Schmp. 182–184°, Ausb. 4.4 g (19 %). C₂₅H₂₂N₂O₃S₂ (462.6) Ber. N 6.1 S 13.9 Gef. N 5.9 S 13.7. IR: 3000–2500 (COOH), 1710 cm⁻¹ (C=O).

Cyclisierung von 1 zu 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-onen 2 (Tab. 2) nach Methode A, Allgemeine Vorschrift:

4 mmol bis 0.4 mol entweder der kristallinen Säuren **1** oder des bei der Herstellung von **1** gemäß der allgemeinen Vorschrift nach dem Abdampfen des Ethanol/Pyridin-Gemisches erhaltenen öligen Produktes werden in 10 bis 100 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 1 bis 5 Tropfen Schwefelsäure 10 min bis 4 h auf 70–90° erhitzt, überwiegend 30 bis 60 min auf 80°, wobei darauf zu achten ist, daß die Färbung der Lösung nicht intensiver als Orange bis Rot wird. Die abgekühlte Lösung wird in 100 bis 500 g Eis gegossen, worauf in den meisten Fällen gelbe bis orangefarbene Kristalle ausfallen, die aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Zunächst ölig anfallende Produkte werden wie angegeben extrahiert und gegebenenfalls so zu kristallinen Produkten gereinigt.

3-Dimethylamino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2b)

Aus **1d**; (aus Ether/PE).

3-Dibenzylamino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2c)

In Toluol über Aluminiumoxidsäule gereinigt, Eluat eingedampft, mit Ether/PE Kristallisation.

3-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2d)

Aus Toluol/PE.

3-Diphenylamino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2e)

Zähes Rohprodukt mit Ether/Wasser geschüttelt, wobei ein Anteil kristallin an der Phasengrenze ausfällt, ein weiterer aus der Etherphase gewonnen wird. Aus Toluol/PE.

3-Pyrrolidino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2f)

Aus **1f**; (aus EE/PE).

3-Piperidino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2g)

Aus **1g**; (aus 50proz. Essigsäure).

3-(2,6-Dimethyl-piperidino)-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2h)

Aus Toluol/PE.

N,N'-Bis-(4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazino)-piperazin (2i)

Aus **1j**; (aus Dimethylsulfoxid).

3-Morpholino-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2j)

Aus **1i**; (aus Toluol/PE).

3-Dimethylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2m)

Aus Ethanol.

3-Diethylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2n)

Das zähe Rohprodukt wird mit Toluol extrahiert. Durch PE-Zugabe werden farblose Kristalle von α , α -Diphenyl- β -propiolacton erhalten, Ausb. 10 % der eingesetzten Menge. Nach Chromatografieren des Filtrats über eine Aluminiumoxidsäule werden aus dem Eluat durch PE-Zugabe dunkelgelbe Kristalle erhalten.

3-Dibenzylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2o)

Das Rohprodukt wird mit Chloroform extrahiert, in Toluol über eine Aluminiumoxidsäule gereinigt und nach Einengen aus dem Eluat kristallisiert.

3-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2p)

Das Rohprodukt wird in Toluol über eine Kieselgelsäule gereinigt. Aus dem Eluat werden durch PE-Zugabe 22 % der eingesetzten Menge α , α -Diphenyl- β -propiolacton zurückgewonnen, nach Einengen des Filtrats werden aus Toluol/PE gelbe Kristalle von **2p** erhalten.

3-(N-Ethyl-N-2-pyridyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2g)

Aus Toluol/PE.

3-Diphenylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2r)

Aus Toluol/PE.

3-(N-Acetyl-N-2,2,2-trifluorethyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2s)

Aus Ethanol/Wasser.

3-(N-Acetyl-N-phenyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2t)

Aus Ethanol.

3-(N-Acetyl-N-4-chlorphenyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2u)

Das zähe Rohprodukt wird in Ethanol aufgenommen und durch Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht. Aus Ethanol.

3-(N-Acetyl-N-4-bromphenyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2v)

Wie bei **2u**.

3-(N-Acetyl-N-4-nitrophenyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2w)

Wie bei **2u** (aus Benzol).

3-Diacetylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2x)

Aus Ethanol.

3-(N-Acetyl-N-isonicotinoyl-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2y)

Aus Toluol. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.54 (s; CH_3), 3.48 (s; CH_2), 6.8 (mc; 2H-Pyridin), 7.3 (mc; 10 H-Phenyl), 8.64, 8.72 (2 d; 2H-Pyridin).

3-Pyrrolidino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2z)

Aus Toluol/PE.

3-Piperidino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2a₁)

Aus Toluol.

3-(2,6-Dimethyl-piperidino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2b₁)

Aus Toluol/PE.

3-Morpholino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2c₁)

Aus Toluol/PE.

3-Perhydroazepino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2d₁)

Aus Toluol.

3-Phthalimido-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2e₁)

Aus Toluol/PE.

3-(2-Nitrobenzyliden-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2f₁)

Das Rohprodukt wird in Toluol über eine Kieselgelsäule gereinigt. Aus dem Eluat mit PE gelbe Kristalle.

3-(1-Phenyl-ethyliden-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2h₁)

Aus Benzol.

3-Dimethylamino-5,5-di-(4-tolyl)-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2j₁)

Aus Toluol.

3-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-5,5-di-(4-tolyl)-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2k₁)

Öliges Rohprodukt mit Methylenchlorid/Wasser ausgeschüttelt, Methylenchlorid abgezogen und Rückstand in Toluol über eine Kieselgelsäule gereinigt. Eluat gibt mit PE gelbe Kristalle.

3-Perhydroazepino-5,5-di-(4-tolyl)-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2l₁)

Aus Toluol.

Cyclisierung von 1 zu 2 nach Methode B:

0.01 mol **1** werden in 50 ml trockenem Toluol mit 8.0 g Phosphorpentoxid und 0.2 g 4-Toluolsulfonsäure unter Rühren 2 h zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, der Filtrerrückstand mit 30 ml heißem Toluol nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird wie angegeben behandelt.

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

Das ölige Rohprodukt wird in Methylenchlorid/EE über eine Kieselgelsäule gegeben. Beim Einengen des Eluats gelbe Kristalle. UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 212, 232, 259, 308 \text{ nm}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 3.29 (s; 2 CH_2), 6.9 (mc; 5 H-Phenyl), 8.55 (s; NH).

2b: Das ölige Rohprodukt wird mit Ether/PE zur Kristallisation gebracht.

Cyclisierung von 1 zu 2 nach Methode C:

1 mmol kristallines **1** (bei **2k**, **2g₁**, **2i₁**) oder 0.02 mol in situ erzeugtes Rohprodukt **1** werden 4 h (bei **2i₁**) oder 15 h (bei **2k**) oder 60 h (bei **2l**) mit einem Gemisch von 30 g Phosphortrichlorid und 30 g Chloroform zum Sieden erhitzt, eingengt und wie angegeben weiter behandelt.

3-Benzylamino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2k)

Das Rohprodukt wird beim Verreiben mit Wasser fest. Aus Toluol/PE nach Kohlefiltration.

3-Anilino-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2l)

Das Rohprodukt wird in Chloroform über eine Kieselgelsäule gegeben, die Fraktionen durch DC überprüft (auf Kieselgel G₂₅₄-Karten, Laufmittel Ether/Methylenchlorid/PE 45/45/10), die einheitlichen Fraktionen eingengt und mit Chloroform/PE zur Kristallisation gebracht.

3-(4-Cyan-benzyliden-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2g₁)

Das Rohprodukt wird in Chloroform über eine Kieselgelsäule gereinigt, das Eluat eingengt und mit Toluol/PE Kristallisation erzielt.

3-(Diphenyl-methyliden-amino)-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on (2i₁)

Das Rohprodukt wird mit Chloroform/Wasser ausgeschüttelt, der Rückstand der Chloroformphase mit Toluol/PE zur Kristallisation gebracht.

Cyclisierung von 1r zu 2r nach Methode D

0.5 g (1 mmol) **1r** werden mit 5.0 g Thionylchlorid übergossen. Nach 5 min wird bei 50° i. Vak. eingengt und der feste Rückstand mit Wasser gewaschen. Gelbe Kristalle.

3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl-thio)-propionsäure (4)

A) 9.0 g (0.05 mol) 3-(Thiocarbazoyl-thio)-propionsäure (**1v**)⁹⁾ werden in 50 ml Orthoameisensäuretriethylester 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen bräunliche Kristalle, aus Chloroform/Dioxan gelblich. Ausb. 6.6 g (69.5 %).

B) 1.8 g (0.01 mol **1v** werden in 10 ml Ameisensäure mit 1.0 Phosphorpentoxid 1 h zum Sieden erhitzt, i. Vak. eingengt und mit Wasser verrieben. Farblose Kristalle, Ausb. 1.6 g (84 %). Beide Produkte sind nach Schmp. 140–144° und Mischschmp. sowie IR-Spektrum identisch. C₅H₆N₂O₂S₂ (190.2) Ber. N 14.7 S 33.7 Gef. N 15.0 S 33.8.

Literatur

17. Mitt.: W. Hanefeld und G. Glaeske, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 1388.
- Teil der Dissertation G. Glaeske, Hamburg 1980.
- Teil der geplanten Dissertation H.-J. Staude, Hamburg.
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 833 (1980).
- F. C. Brown, C. K. Bradsher, B. F. Moser und S. Forrester, J. Org. Chem. 24, 1056 (1959).
- C. A. Free, E. Majchrowicz und S. M. Hess, Biochem. Pharmacol. 20, 1421 (1971).
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 476 (1974).
- W. Hanefeld, G. Glaeske und P. Schulze-Weisschu, ibid. 314, 587 (1981).
- B. F. Goodrich Co. (Erf. R. A. Mathes), US-Pat. 2623059 (23. Dez. 1952); C. A. 47, 9352 (1953).
- J. Sandström, Ark. Kemi 8, 487 (1955).
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 161 (1976).
- W. Hanefeld, ibid. 314, 315 (1981).
- J. L. Garraway, J. Chem. Soc. 1962, 4072.

- 14 A. H. Blatt, *Organic Synthesis Collect.* Vol. 2, S. 211, John Wiley and Sons, New York 1948.
- 15 C. G. Overberger, L. C. Palmer, B. S. Marks und N. R. Byrd, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4100 (1955).
- 16 L. F. Audrieth, J. R. Weisiger und H. E. Carter, *J. Org. Chem.* 6, 417 (1941).
- 17 R. G. Fargher und R. Furness, *J. Chem. Soc.* 107, 688 (1915).
- 18 H. E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 2998 (1950).
- 19 N. D. Kuleshova, M. G. Lin'kova, A. M. Orlov und J. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 1966, 2025; C. A. 66, 65251 (1967).
- 20 P. R. Frey und E. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1344 (1937).

[Ph 400]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 119–131 (1982)

Intramolekulare Umsetzung von Iminiumverbindungen mit Carbonsäuren

Hans Möhrle* und Manfred Busch

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 5. März 1981

In 2-Stellung mit cyclischen Aminen substituierte 5-Nitrobenzoesäuren wurden mit Quecksilber(II)-EDTA dehydriert. Während das Piperidin- und Perhydroazepin-Derivat unter normalen Bedingungen jeweils das tricyclische Oxazinon bei nur geringer Decarboxylierungsrate lieferte, konnte das Pyrrolidin-Derivat lediglich in unüblichen Lösungsmitteln umgesetzt werden, wobei hauptsächlich Verlust der Carboxylfunktion und nur in geringem Ausmaß Dehydrierung eintrat. Im Hinblick auf die Ursachen wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt.

Intramolecular Reactions of Iminium Compounds with Carboxylic Acids

5-Nitrobenzoic acids which are substituted at C-2 with cyclic amines are dehydrogenated with mercury EDTA. The piperidine and perhydroazepine derivatives yield tricyclic oxazinones with a small amount of decarboxylated product. The pyrrolidine compound reacts in unusual solvents only, mainly with loss of the carboxy group and to a small degree with dehydrogenation. Comparative experiments were made in order to explain these results.

Vor kurzem konnten wir zeigen¹⁾, daß 2-Cyclaminobenzoessäuren mit Quecksilber(II)-EDTA nur eine einfache Dehydrierung erleiden unter nachfolgender Cyclisierung der Iminiumstruktur mit der Carboxylfunktion zu Acyl-O,N-acetalen.

In diesem Zusammenhang interessierte, inwieweit die Basizität der cyclischen Aminkomponente vermindert werden kann, ohne daß die Dehydrierung ausbleibt.