

H₂-activity (guinea-pig right atrium)

Right atria from guinea-pigs of either sex (300–500 g) were attached to a tissue holder with a load of 0.5 g and placed in a 20 ml organ bath described above. The bath was maintained at 35 °C and gassed with 95 % O₂/5 % CO₂. pD₂, pA₂ and intrinsic activity were determined from isometrical recorded cumulative-dose-response curves as described by Lennartz et al.¹⁴.

References

- 1 Part III: G. J. Sterk, H. van der Goot and H. Timmerman, *Arch. Pharm.* **319**, 624 (1986).
- 2 Part I: G. J. Sterk, H. van der Goot and H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **19**, 93 (1984).
- 3 Part II: G. J. Sterk, H. van der Goot and H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **19**, 545 (1984).
- 4 G. J. Sterk, H. van der Goot and H. Timmerman, *Farm. Weekbl. Sci. Ed.* **2**, 211 (1982).
- 5 C. H. Crogan, L. M. Rice and M. X. Sullivan, *J. Org. Chem.* **18**, 728 (1953).
- 6 L. Fishbein and J. A. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1877 (1954).
- 7 A. J. Speziale, *Org. Synth.* **30**, 35 (1950).
- 8 Ger. Offen 2649530; C. A. **87**, 134750 (1977).
- 9 G. J. Durant, C. R. Ganellin and M. E. Parsons, *Agents Actions* **7**, 39 (1977).
- 10 C. R. Ganellin, *J. Med. Chem.* **24**, 913 (1981).
- 11 C. R. Ganellin, *J. Appl. Chem. Biotechnol.* **28**, 183 (1978).
- 12 Brit. 1305549; C. A. **78**, 136290 (1973).
- 13 H. G. Lennartz, M. Hepp and W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **13**, 229 (1978).
- 14 G. J. Durant, W. A. M. Duncan, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, R. C. Blakemore and A. C. Rasmussen, *Nature* **276**, 403 (1978).

[Ph 147]

Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 1064–1072 (1986)**Untersuchungen an 1.3-Thiazinen, 34. Mitt.¹⁾****Oxidationen an Thiourethanen, 8. Mitt.²⁾****Oxidative Desulfurierung und nitrosierende N-Desalkylierung durch salpetrige Säure oder Salpetersäure**Wolfgang Hanefeld* und Zeynel Enis Günes³⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg

Eingegangen am 4. November 1985

3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-4*H*-1,3-thiazin-4-one **1** ließen sich durch salpetrige Säure oder Salpetersäure abhängig von den Reaktionsbedingungen zu den 2-Oxo-Analoga **2** desulfurieren oder zusätzlich am Stickstoff desalkylieren zu **3** unter Aldehydabspaltung und N-Nitrosierung.

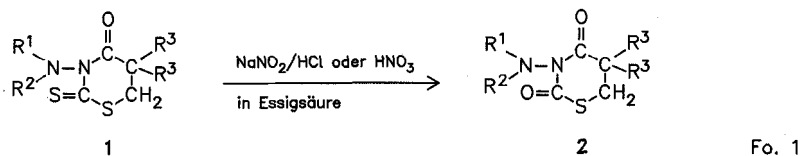
0365-6233/86/1212-1064 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

1.3-Thiazines, XXXIV¹⁾; Oxidations of Thiourethanes, VIII²⁾:**Oxidative Desulfurisation and Nitrosating N-Dealkylation by Nitrous or Nitric Acid**

Depending on the reaction conditions, 3-amino-2-thioxotetrahydro-4*H*-1.3-thiazin-4-ones **1** are desulfurized by nitrous or nitric acid to yield the 2-oxoanalogues **2** or in addition are dealkylated at the nitrogen atom with liberation of aldehydes and subsequent *N*-nitrosation to **3**.

Im Rahmen unserer Synthesebemühungen für die pharmakologisch aktiven 3-Amino-5.6-dihydro-2*H*-1.3-thiazin-2.4(3*H*)-dione **2** haben wir über verschiedene Darstellungsmethoden berichtet, wozu auch oxidative Desulfurierungen der 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-4*H*-1.3-thiazin-4-one **1** mittels Kaliumdichromat, Chromsäureanhydrid oder Quecksilberoxid gehörten⁴⁾. Da die genannten Oxidationsmittel aus Gründen der Löslichkeit bzw. wegen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung noch nicht ideal erschienen, wurden Oxidationsmittel in die Versuche einbezogen, die weder Löslichkeitsprobleme noch Schwierigkeiten bei der Abtrennung der reduzierten Form boten. Mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure wurde zwar rasche Desulfurierung von **1** in 2-Stellung erzielt, es wurden jedoch keine einheitlichen Produkte isoliert. Nachdem sich gezeigt hatte, daß Nitrit/Salzsäure oder 36proz. Salpetersäure geeignet sind, *N*-Alkyl- bzw. *N*-Aryl-substituierte 2-Thioxo-tetrahydro-4*H*-1.3-thiazin-4-one durch oxidative Desulfurierung in die entsprechenden 5.6-Dihydro-2*H*-1.3-thiazin-2.4(3*H*)-dione zu überführen¹⁾, haben wir nun Versuche mit diesen Reagenzien durchgeführt, um **1** in **2** zu überführen.

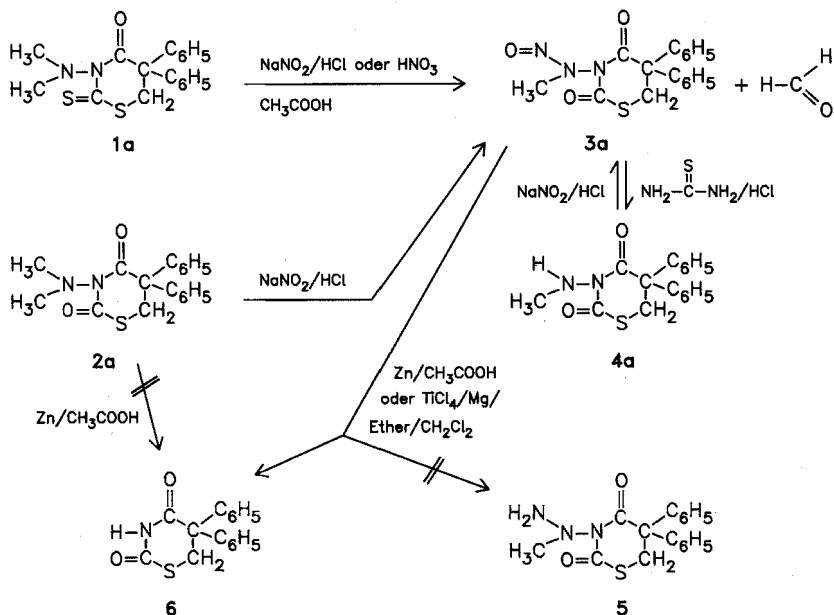


Fo. 1

Schema 1: Oxidative Desulfurierung von **1** zu **2**

Bei einer Reaktionsführung in Essigsäure bei 20° unter Verwendung der dreifach molaren Menge Natriumnitrit und Salzsäure bez. auf **1** wurden die Desulfurierungsprodukte **2** in Ausb. zwischen 10 und 60 % isoliert. Bei Einwirkung einer zehnfach molaren Menge Nitrit/Salzsäure auf **1** während 30 min bei 20°, dann 30 min bei 100° wurden hingegen Produkte erhalten, die über die oxidative Desulfurierung hinaus eine oxidative Desalkylierung am exocyclischen Stickstoff erfahren hatten mit anschließender *N*-Nitrosierung. So wurde aus **1a** 3-(*N*-Methyl-*N*-nitroso-amino)-5.5-diphenyl-5.6-dihydro-2*H*-1.3-thiazin-2.4(3*H*)-dion (**3a**) in 63 % Ausb. gewonnen. Die Abspaltung einer Methylgruppe erfolgt als Formaldehyd, der mit Chromotropsäure nachgewiesen wurde.

Auch durch Behandlung mit 36proz. Salpetersäure oder Nitriersäure in der Kälte ließ sich **1a** in **3a** überführen, wobei zunächst der oxidative Desulfurierungsschritt ablaufen muß, damit dabei gebildetes NO die Desalkylierung und Nitrosierung bewirken kann. Eine Gegensynthese für **3a** gelang durch Nitrosierung von 3-Methylamino-

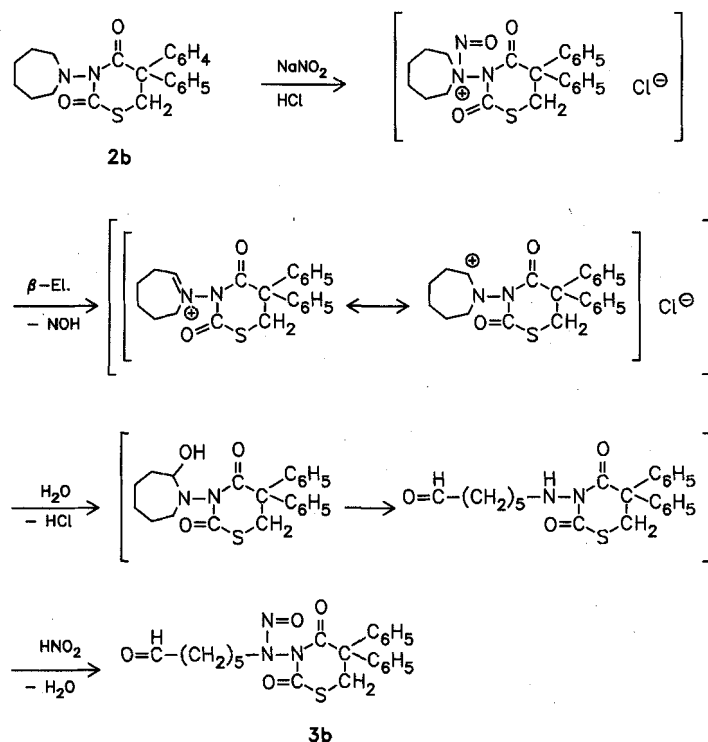


Schema 2: Oxidative Desalkylierung und Desulfurierung von **1a** zu **3a**, Gegensynthese und Umsetzungen

5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4(3*H*)-dion (**4a**) sowie durch Desalkylierung und Nitrosierung des Thiazin-dions **2a**. Im ^1H -NMR-Spektrum von **3a** fallen zwei Dubletts bei $\delta = 4.1$ und 3.7 ppm auf, die einem AB-System der 5-Methylengruppe zukommen, aufgespalten durch Wechselwirkung mit der Nitrosogruppe, wie ein Vergleich mit **2a** zeigt, wo für die 5-Methylengruppe nur ein Singulett beobachtet wird. Alle Nitrosoverbindungen des Typs **3** geben eine positive *Liebermann*-Nitrosoreaktion⁵⁾, d. h. bei Umsetzung mit Phenol in konz. Schwefelsäure erfolgt Transnitrosierung zum p-Nitrosophenol und dessen Kondensation mit weiterem Phenol zum in Lösung blaugrünen Indophenolsulfat. Beim Verdünnen mit Wasser schlägt die Farbe nach Rot und beim Alkalisieren nach Tiefblau um. Mit dem N-Nitrosohydrazinderivat **3a** wurden einige Versuche zur Charakterisierung der chemischen Reaktivität durchgeführt. Bei Reduktionsversuchen mit Zink/Essigsäure oder *in situ* erzeugtem Ti(II)-Reagens (Titan(IV)-chlorid mit Magnesium in Ether/Dichlormethan), die eine Reduktion der Nitrosogruppe zur Aminogruppe in **5** bewirken sollten, wurde nicht dieses, sondern unter Spaltung der Hydrazin-N,N-Bindung das bekannte **6**⁶⁾ gebildet. Ein vergleichender Versuch, die N,N-Bindung von **2a** mit Zink/Essigsäure reaktiv zu spalten, ließ **2a** unverändert, so daß die leichte Spaltbarkeit der N,N-Bindung von **3a** auf den Einfluß der Nitrosogruppe zurückgeführt werden muß. Nach dem Vorbild von *Williams*, der z. B. Methylphenylnitrosamin mit Thioharnstoff in Gegenwart von Salzsäure zu Methylphenylamin denitrosieren konnte, wobei der Thioharnstoff über ein S-Nitrosoprodukt in ein Disulfid überging^{7, 8)}, haben wir Thioharnstoff zur Denitrosie-

nung von **3a** eingesetzt und **4a** erhalten, dessen NH-Gruppe im IR-Spektrum bei 3330 cm^{-1} erscheint.

Da über Nitrosierungsreaktionen an Hydraziden mit nitrosierender Desalkylierung unseres Wissens bisher nur einmal berichtet wurde – dort wurden N,N-Cyclooligomethylen-benzhydrazide untersucht⁹⁾ –, haben wir weitere Versuche an 3-Aminothiazin-2.4-dionen **2** durchgeführt und insbesondere an **2b** zeigen können, daß der abgespaltene Alkylrest als Aldehyd frei wird, der in diesem Falle im Molekül verbleibt. Schema 3 gibt die Formulierung des Reaktionsverlaufs in Anlehnung an die für die Nitrosierung tert. Amine entwickelten Vorstellungen¹⁰⁾ wieder.

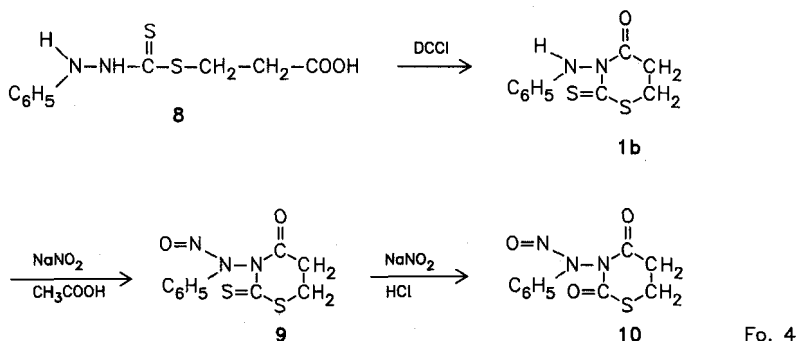


Schema 3: Reaktion von **2b** mit Nitrit/Salzsäure

Nach N-Nitrosierung und β -Eliminierung von Nitroxyl reagiert die Carbenium-Iminiumstruktur mit Wasser zum Halbaminol, dessen offenkettige Aldehydform am Stickstoff zum Endprodukt **3b** nitrosiert wird. Chemisch läßt sich die freigesetzte Aldehydfunktion mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin unter Bildung des **3b**-Dinitrophenylhydrazons **7** charakterisieren, im IR-Spektrum findet sich die Aldehyd-C=O-Schwin-

gung bei 1775 cm^{-1} neben der Lactam $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1725 cm^{-1} und der Carbamoyl- $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1670 cm^{-1} , und im ^{13}C -NMR-Spektrum tritt für das Aldehyd-C-Atom ein Dublett mit $J = 171\text{ Hz}$ bei $\delta = 202.2\text{ ppm}$ auf.

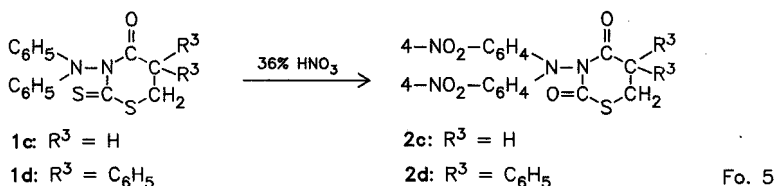
Zur Klärung der Frage, ob N-monosubstituierte 3-Amino-2-thioxothiazinderivate des Typs **1** am Stickstoff nitrosiert werden können, ohne in 2-Stellung desulfuriert zu werden, wurde 3-Anilino-tetrahydro-4*H*-2-thioxo-1.3-thiazin-4-on (**1b**), dargestellt durch Dicyclohexylcarbodiimid-Cyclisierung aus 3-(3-Phenylthiocarbazoylthio)-propionsäure (**8**), bei 20° in Essigsäure mit einer äquimol. Menge Natriumnitrit umgesetzt, wobei mit 87 % Ausb., d. h. hoher Selektivität nur N-Nitrosierung eintrat zu 3-(N-Nitrosoanilino)-tetrahydro-4*H*-2-thioxo-1.3-thiazin-4-on (**9**). Erst mit Nitrit/Salzsäure im Überschuß wurde **9** zu **10** oxidativ desulfuriert. Auch bei 1.3.4-Thiadiazin-2-thionen sind N-Nitrosierungen ohne oxidative Desulfurierungen beschrieben worden¹¹⁾.



Fo. 4

Schema 4: Nitriteinwirkung auf **1b**

Bei Versuchen, 3-Amino-2-thioxo-thiazinderivate **1** mit Phenylsubstituenten am Stickstoffatom oxidativ durch Salpetersäure zu desulfurieren, wurde neben der Desulfurierung stets Nitrierung der Phenylreste in p-Position beobachtet, wie das ^1H -NMR-Aufspaltungsmuster im Aromatenbereich zeigte.



Fo. 5

Schema 5: Desulfurierung und Nitrierung von **1c** und **1d**

Eine Nitrierung der Phenylreste in 5-Stellung von **1d** trat nicht ein, wie die MS-Fragmentierung zeigte: Im MS von **2d** trat bei $m/e = 259$ (30 %) ein Fragment $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4)_2\text{NH}$ auf als Beweis für die Nitrierung der Diphenylaminogruppe. Bei $m/e = 180$ (100 %) trat das Fragment $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}_2$ auf, das die ausgebliebene Nitrierung der

Phenylreste in 5-Stellung zeigte, zumal ein Fragment $m/e = 270$ für $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4)_2\text{-C=CH}_2$, wie es bei einer Nitrierung in 5-Stellung zu erwarten wäre, vollständig fehlte.

Da die beschriebenen neuartigen Thiazinderivate **3**, **9** und **10** mit ihrer N-Nitrosohydrazid-Partialstruktur in Analogie zu Nitrosaminen starke biologische Wirkungen erwarten lassen, werden verschiedene Testungen durchgeführt. Beim Leukämie-Screen des National Cancer Institutes in Maryland, USA, zeigte **3a** keine Wirkung. Über weitere Nitrosierungsversuche an anderen Hydrazinstrukturen wird demnächst berichtet.

Experimenteller Teil

Geräte¹²⁾. 3-Amino-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one **1**¹³⁾.

Allgemeine Vorschrift für 3-Amino-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dione **2** aus **1** mit Nitrit/Salzsäure

5–50 mmol **1** wurden unter Erwärmen in 50–150 ml Essigsäure gelöst, auf 20° abgekühlt, die dreifach molare Menge Natriumnitrit zugefügt und eine äquimol. Menge 37proz. Salzsäure zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 20° wurde Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser 50:50 ml ausgeschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, die Dichlormethanphase eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert.

3-Dimethylamino-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2a**): Schmp. 201–204° farblose Kristalle (Toluol/Petrolether), Ausb. 60 % d. Th. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (326.4) Ber. C 66.2 H 5.6 N 8.6 S 9.8 Gef. C 65.7 H 5.4 N 8.4 S 9.8. IR: 1710 (4-C=O), 1655 cm^{-1} (2-C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.4–7.0 (m; 2 C_6H_5), 3.7 (s; CH_2), 3.0 (s; 2 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 171.9 (s; 2-C=O), 167.2 (s; 4-C=O), 139.1, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0 (2 C_6H_5), 58.7 (s; C_5), 43.5 (q; 2 CH_3), 32.7 (t; CH_2).

3-Dimethylamino-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2e**): Schmp. 87–90° farblose Kristalle (THF/Ether), Ausb. 36 % d. Th. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (174.2) Ber. C 41.4 H 5.8 N 16.1 S 18.4 Gef. C 41.3 H 5.6 N 16.1 S 18.6. IR: 1715 (4-C=O), 1630 cm^{-1} (2-C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.1 (s; $(\text{CH}_2)_2$), 2.9 (s; 2 CH_3).

3-Piperidino-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2f**): Schmp. 89–91° farblose Kristalle (Ether), Ausb. 10 % d. Th. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (214.3) Ber. C 50.5 H 6.6 N 13.1 S 15.0 Gef. C 50.3 H 6.4 N 12.9 S 15.1. IR: 1720 (4-C=O), 1635 cm^{-1} (2-C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) = 3.1 (m; $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.0 (s; $(\text{CH}_2)_2$), 1.6 (m; $(\text{CH}_2)_3$). MS (70 eV, 60°): $m/e = 214$ (6 % M^+), 130 (20 % 2,4-Dioxo-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-3-yl), 126 (12 % Piperidino-N=C=O), 84 (94 % Piperidyl), 83 (100 % $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$).

3-Piperidino-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2g**): Ausb. 48 % d. Th. (durch Cyclisierung 18 %⁴⁾).

3-(N-Methyl-N-nitroso-amino)-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**3a**): 3.4 g (10 mmol) **1a** wurden in 40 ml Essigsäure unter Erwärmen gelöst, auf 20° abgekühlt, 6.9 g (0.1 mol) Natriumnitrit zugesetzt und 9.9 g (0.1 mol) 37proz. Salzsäure zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 20° wurde 30 min auf 100° erhitzt, Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, mit Dichlormethan/Wasser 50:50 ml ausgeschüttelt und der Rückstand der Dichlormethanphase aus Toluol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 182–185°, Ausb. 63 % d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (341.4) Ber. C 59.8 H 4.4 N 12.3 S 9.4 Gef. C 59.4 H 4.5 N 12.3 S 9.6. IR: 1740 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1490 cm^{-1} (N=N=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.9–7.4 (m; 2 C_6H_5), 4.06 (s; CH_3), 4.1–3.8 (2d; AB-System CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 168.1 (s; 2-C=O), 163.5 (s; 4-C=O), 139.6, 136.7, 129.1, 129.0, 128.8,

128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9 (2 C₆H₅), 58.6 (s; C₃), 39.7 (q; CH₃), 33.4 (t; CH₂). MS (70 eV, 140°): m/e = 311 (0.4 % M⁺-NO), 283 (9 % 5.5-Diphenyl-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion), 180 (34 % (C₆H₅)₂C=CH₂), 165 (32 % Fluorenyl).

3a nach *Methode B*: 37.0 g (0.15 mol) **1a** wurden unter Erwärmen in 300 ml Essigsäure gelöst, 265 g (1.5 mol) 36proz. Salpetersäure zugetropft und 1 h zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie bei *Methode A*. Ausb. 60 % d. Th.

3a nach *Methode C*: 3.4 g (0.01 mol) **1a** wurden in 40 ml Essigsäure gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Mischung von 2 ml konz. Salpetersäure und 2.4 ml konz. Schwefelsäure versetzt, dann 1 h bei 20° gerührt. Die Kristalle wurden mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Ausb. 76 % d. Th.

3a nach *Methode D*: 1.2 g (3.8 mmol) **4a** wurden in 35 ml Essigsäure gelöst, mit 0.8 g (11.4 mmol) Natriumnitrit und 1.1 g (11.4 mmol) 37proz. Salzsäure versetzt und 1 h bei 20° gerührt. Aufarbeitung wie bei *Methode A*. Ausb. 85 % d. Th.

6-[N-Nitroso-N-(5.5-diphenyl-2.4-dioxo-5.6-dihydro-1.3-thiazin-3-yl)-amino]-hexanal (3b): 3.0 g (8 mmol) **2b**⁴⁾ wurden in 40 ml Essigsäure mit 4.4 g (64 mmol) Natriumnitrit und 6.3 g (64 mmol) 37proz. Salzsäure umgesetzt wie bei *Methode A*. Farblose Kristalle (Ethanol) Schmp. 65°, Ausb. 44 % d. Th. C₂₂H₂₃N₃O₄S (425.5) Ber. C 62.1 H 5.5 N 9.9 S 7.5 Gef. C 61.6 H 5.7 N 9.9 S 7.1. IR: 1775 (CH=O), 1725 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1490 cm⁻¹ (N-N=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.2 (s; CH=O), 7.4–7.0 (m; 2 C₆H₅), 4.3 (t; CH₂N), 3.8 (s; CH₂S), 3.6 (t; CH₂C=O), 1.7–1.0 (m; (CH₂)₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 202.2 (d; CH=O), 168.5 (s; 2-C=O), 163.7 (s; 4-C=O), 139.2, 138.8, 137.5, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9 (2 C₆H₅), 67.8 (t; CH₂N), 58.6 (s; C₃), 53.8 (t; CH₂-C=O), 33.2 (t; CH₂S), 26.6, 25.0, 21.3 (3t; (CH₂)₃). MS (70 eV, 180°): m/e = 283 (21 % 5.5-Diphenyl-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion), 51 (9 % C₃H₅O).

6-[N-Nitroso-N-(5.5-diphenyl-2.4-dioxo-5.6-dihydro-1.3-thiazin-3-yl)-amino]-hexanal-2.4-dinitrophenylhydrazon (7): Zu einer warmen Lösung von 0.23 g (1.2 mmol) 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 2 ml konz. Schwefelsäure und 3 ml Wasser wurde eine Lösung von 0.5 g (1.2 mmol) **3b** in 10 ml Ethanol gegeben. Nach 5 min orangefarbige Kristalle, Schmp. 93° (Ethanol), Ausb. 21 % d. Th. C₂₈H₂₇N₇O₇S (605.6) Ber. C 55.5 H 4.5 N 16.2 S 5.3 Gef. C 55.6 H 4.7 N 15.9 S 5.6. IR: 3300 (NH), 1740 (4-C=O), 1685 (2-C=O), 1620 (CH=N), 1490 cm⁻¹ (N-N=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.1–7.0 (m; 2 C₆H₅, C₆H₃), 8.2 (s; CH=N), 7.2 (s; NH), 4.3 (t; CH₂N), 3.9 (s; CH₂S), 2.3–1.0 (m; (CH₂)₄).

3-(N-Methyl-N-nitroso-amino)-5.5-di-(4-tolyl)-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (3c): 1.8 g (5 mmol) **2g**⁴⁾ wurden in 40 ml Essigsäure mit 1.7 g (25 mmol) Natriumnitrit und 2.5 g (25 mmol) 37proz. Salzsäure wie bei *Methode A* behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 190.5–191.5° (Toluol/Petrolether), Ausb. 62 % d. Th. C₁₉H₁₉N₃O₃S (396.4) Ber. C 61.8 H 5.2 N 11.4 S 8.7 Gef. C 61.5 H 5.1 N 11.0 S 8.4. IR: 1740 (4-C=O), 1680 (2-C=O), 1520 cm⁻¹ (N-N=O). ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 7.2 (m; 2 C₆H₄), 4.0 (s; CH₃N), 4.2–4.1 (2d; AB-System CH₂), 2.3 (s; 2 CH₃). MS (70 eV/138°): m/e = 311 (5 % M⁺-NO-CO), 240 (72 % (4-CH₃-C₆H₄)₂C₈S₂CH₂), 208 (100 % (4-CH₃-C₆H₄)₂C=CH₂), 193 (68 % 3.6-Dimethylfluorenyl).

3-(N-Nitroso-N-phenyl-amino)-5.5-diphenyl-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (3d): 0.5 g (1.3 mmol) **4b**⁴⁾ wurden in 50 ml Essigsäure mit 0.9 g (13 mmol) Natriumnitrit und 1.3 g (13 mmol) 37proz. Salzsäure 1 h bei 20° gerührt und wie bei *Methode A* aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 158.5–161° (Essigester/Petrolether), Ausb. 57 % d. Th. C₂₂H₁₇N₃O₃S (403.5) Ber. C 65.5 H 4.3 N 10.4 S 7.9 Gef. C 65.0 H 4.4 N 10.6 S 7.7. IR: 1740 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1490 cm⁻¹ (N-N=O). ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 7.6–7.2 (m; 3 C₆H₅), 4.6–4.2 (2d; AB-System CH₂). MS (70 eV, 145°): m/e = 373 (2 % M⁺-NO), 212 (12 % (C₆H₅)₂C₈S₂CH₂), 180 (100 % (C₆H₅)₂C=CH₂), 165 (72 % Fluorenyl), 134 (55 % C₆H₅NH-N=C=O).

3-Methylamino-5.5-diphenyl-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (4a): 2.0 g (5.8 mmol) **3a** wurden in 30 ml Essigsäure gelöst, mit einer Lösung von 0.44 g (5.8 mmol) Thioharnstoff in 4.5 ml 3N-HCl ver-

setzt und 1 h auf 100° erhitzt. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser 50:50 ml ausgeschüttelt und der Rückstand der Dichlormethanphase aus Toluol/Petrolether zu farblosen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 151–154°, Ausb. 30 % d. Th. $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ (312.4) Ber. C 65.4 H 5.2 N 9.0 S 10.3 Gef. C 65.3 H 5.2 N 8.8 S 10.1. IR: 3330 (NH), 1710 (4-C=O), 1650 cm^{-1} (2-C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.5–6.9 (m; 2 C_6H_5), 5.3 (s; NH), 3.8 (s; CH_2), 2.7 (s; CH_3). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 171.0 (s; 2-C=O), 166.2 (s; 4-C=O), 138.9, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0 (2 C_6H_5), 57.7 (s; C_s), 37.6 (q; CH_3), 32.7 (t; CH_2). MS (70 eV, 115°): m/e = 312 (0.7 % M^+), 284 (11 % $M^+ - CO$), 212 (28 % (C_6H_5) $_2C$ - $\overset{S}{S}$ - CH_2), 100 (100 % (C_6H_5) $_2C=CH_2$), 165 (90 % Fluorenyl), 72 (3 % $CH_3-NH-N=C=O$).

5.5-Diphenyl-5.5-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (6)

A) 3.4 g (10 mmol) **3a** wurden in 40 ml Essigsäure mit 10 g Zinkstaub 12 h bei 20° gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, das Filtrat eingengt und aus Toluol/Petrolether zu farblosen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 180–182° (Lit.⁶): 181–183°, Ausb. 39 % d. Th. IR-identisch mit Produkt nach Lit.⁶.

B) 2.2 g (6.5 mmol) **3a** wurden in 30 ml Dichlormethan gelöst und zu einer Titan(II)-Reagenzlösung gegeben (250 ml einer 4:1 Mischung von Dichlormethan/Ether wurden mit 6.6 ml Titan(IV)-chlorid versetzt, 1.5 g Magnesiumpulver zugegeben und 2.5 h bei 20° unter N_2 gerührt zu einer braun-schwarzen Lösung¹⁴). Nach 30 min Rühren bei 20° wurde mit 1proz. Salzsäure bis pH 5 angesäuert, 1 h gerührt, mit je 100 ml Dichlormethan und Wasser geschüttelt, die organische Phase eingengt und umkristallisiert. Schmp. und IR wie nach A). Ausb. 76 % d. Th.

3-(3-Phenyl-thiocarbazoylthio)-propionsäure (8)

10.8 g (0.1 mol) Phenylhydrazin und 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin wurden in 150 ml Ether gelöst und bei –10° 7.6 g (0.1 mol) Schwefelkohlenstoff zugetropft. Nach 1 h wurde Triethylammonium-3-phenyldithiocarbazat abfiltriert, getrocknet, in 100 ml Wasser gelöst und mit 7.2 g (0.1 mol) β -Propiolacton 1 h bei 20° gerührt. Nach Ansäuern mit 9.8 g (0.1 mol) 37proz. Salzsäure und 30 min Rühren wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Wasser zu farblosen Kristallen umkristallisiert. Schmp. 127–128°, Ausb. 48 % d. Th. $C_{10}H_{12}N_2O_2S_2$ (256.4) Ber. C 46.9 H 4.7 N 10.9 S 25.0 Gef. C 47.2 H 4.8 N 11.0 S 24.7. IR: 3290–3250 (NH), 3000–2500 (COOH), 1700 (CO), 1490 cm^{-1} (NH-C=S). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 10.2 (s; COOH), 8.5–7.3 (breit 2 NH), 7.6–6.6 (m; C_6H_5), 3.4 (t; CH_2S), 2.6 (t; $CH_2-C=O$). MS (70 eV, 140°): m/e = 256 (0.1 % M^+), 150 (26 % $C_6H_5NH-N=C=S$), 106 (10 % $HS-CH_2-CH_2-COOH$), 93 (100 % $C_6H_5NH_2$).

3-Anilino-2-thioxo-tetrahydro-4H-1.3-thiazin-4-on (1b)

8.7 g (34 mmol) **8** und 7.2 g (35 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 80 ml Toluol 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt, auf 20° abgekühlt, N,N' -Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Ethanol/Tetrachlormethan umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 106–108° (Lit.¹³): 105–106°, Ausb. 10 % d. Th. $C_{10}H_{10}N_2OS_2$ (238.3) 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.6 (s, NH), 7.5 (m; C_6H_5), 3.3 (s; $(CH_2)_2$).

3-(*N*-Nitroso-anilino)-2-thioxo-tetrahydro-4H-1.3-thiazin-4-on (9): 0.7 g (3 mmol) **1b** wurden in 20 ml Essigsäure suspendiert und bei 20° eine Lösung von 0.2 g (3 mmol) Natriumnitrit in 3 ml Wasser zugetropft. Nach 10 min Rühren wurden 25 ml Wasser zugesetzt. Gelbe Kristalle, Schmp. 105–106°, Ausb. 87 % d. Th. $C_{10}H_9N_3O_2S_2$ (267.3) Ber. C 44.9 H 3.4 N 15.7 S 24.0 Gef. C 44.9 H 3.6 N 15.4 S 23.7. IR: 1735 (C=O), 1480 cm^{-1} (N-C=S). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.5–6.8 (m; C_6H_5), 3.2 (m; $(CH_2)_2$).

3-(*N*-Nitroso-anilino)-5.6-dihydro-2H-1.3-thiazin-2.4(3H)-dion (10): 0.7 g (2.6 mmol) **9** wurden in 30 ml Essigsäure mit 0.6 g (7.8 mmol) Natriumnitrit und 0.8 g (7.8 mmol) 37proz. Salzsäure 1 h bei 20° ge-

rührt. Aufarbeitung wie Methode A. Farblose Kristalle, Schmp. 159° (Ethanol/Ether), Ausb. 46 % d. Th. $C_{10}H_9N_3O_3S$ (251.3) Ber. C 47.8 H 3.6 N 16.7 S 12.8 Gef. C 47.4 H 3.7 N 16.4 S 13.0. IR: 1740 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1490 cm^{-1} (N-N=O).

3-[N,N-Bis-(4-nitrophenyl)-amino]-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (2c): 2.0 g (6.3 mmol) **1c** wurden in 30 ml Essigsäure mit 5.5 g (32 mmol) 36proz. Salpetersäure 1 h zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie Methode A. Schmp. 97–99°, gelbliche Kristalle (Ethanol), Ausb. 41 % d. Th. $C_{16}H_{12}N_4O_6S$ (388.4) Ber. C 49.5 H 3.1 N 14.4 S 8.3 Gef. C 49.1 H 2.9 N 14.7 S 7.9. IR: 1740 (4-C=O), 1680 (2-C=O), 1510, 1340, 1320 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.1–7.0 (m; 2 C_6H_4), 3.3 (s; $(CH_2)_2$). MS (70 eV, 200°): m/e = 388 (36 % M^+), 286 (21 % (4- NO_2 - C_6H_4) $_2$ N-N=C=O), 259 (41 % (4- NO_2 - C_6H_4) $_2$ NH), 256 (14 % 286-NO), 226 (7 % 256-NO), 131 (5 % 5,6-Dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion).

3-[N,N-Bis-(4-nitrophenyl)-amino]-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (2d): Wie vorstehend beschrieben aus 1.25 g (2.6 mmol) **1d** mit 3.4 g (20 mmol) 36proz. Salpetersäure in 40 ml Essigsäure. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 260° (Dichlormethan/Petrolether), Ausb. 30 % d. Th. $C_{28}H_{20}N_4O_6S$ (540.6) Ber. C 62.2 H 3.7 N 10.4 S 5.9 Gef. C 61.8 H 3.7 N 10.7 S 6.2. IR: 1715 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1575, 1490, 1310 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.1–7.2 (m; Aromaten), 3.9 (s; CH_2). MS (70 eV, 150°): m/e = 540 (3 % M^+), 283 (18 % 5,5-Diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion), 259 (30 % (4- NO_2 - C_6H_4) $_2$ NH), 229 (34 % 259-NO), 199 (7 % 229-NO), 180 (100 % (C_6H_5) $_2$ C=CH $_2$), 165 (66 % Fluorenyl).

Literatur

- 1 33. Mitt.: W. Hanefeld und Z. E. Günes, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 521 (1986).
- 2 7. Mitt. entspricht 33. Mitt.
- 3 Bestandteil der Dissertation Z. E. Günes, Marburg 1985.
- 4 W. Hanefeld und Z. E. Günes, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 5 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. X/1, S. 1008, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
- 6 W. Hanefeld, Pharm. Ztg. 128, 1242 (1983).
- 7 D. L. H. Williams, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 375.
- 8 D. L. H. Williams, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 128.
- 9 P. A. S. Smith und H. G. Pars, J. Org. Chem. 24, 1325 (1959).
- 10 G. E. Hein, J. Chem. Educ. 40, 181 (1963).
- 11 U. Petersen und H. Heitzer, Liebigs Ann. Chem. 1973, 944.
- 12 W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. 1985, 58.
- 13 W. Hanefeld, G. Glaeske und H.-J. Staude, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 103 (1982).
- 14 I. D. Entwistle, R. A. W. Johnstone und A. H. Wilby, Tetrahedron 38, 419 (1982).