

m/e (rel. Int./%) = 285 (M<sup>+</sup>, 100), 257 (29), 256 (31), 231 (5), 230 (5), 229 (14), 206 (5), 167 (9), 155 (6), 143 (8), 140 (27), 129 (19), 115 (6), 114 (11), 113 (12), 102 (8). C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (285,3); Ber.: C 75,8 H 3,89 N 14,7; Gef.: C 75,6 H 4,00 N 14,8.

### Literatur

- 1 Y. Asahina und K. Kashiwaki, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **405**, 1293 (1915).
- 2 I.J. Pachter, R.F. Raffauf, G.E. Ulylot und O. Ribeiro, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5187 (1960).
- 3 Y. Asahina, R.H.F. Manske und R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1927**, 1708.
- 4 C. Schöpf, *Angew. Chem.* **50**, 779, 797 (1937).
- 5 S. Petersen und E. Tietze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **623**, 166 (1959).
- 6 T. Kametani, T. Higa, K. Fukumoto und M. Koizumi, *Heterocycles* **4**, 23 (1976).
- 7 T. Kametani, T. Higa, C. van Loc, M. Ihara, M. Koizumi und K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6186 (1976).
- 8 R.A. Abramovitch und D. Shapiro, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589.
- 9 Fr. Patentschrift M 3395; C.A. **63**, 13340 (1965).

[Ph 224]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 995–1006 (1980)

## Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 12. Mitt.<sup>1)</sup>

### Reaktionen von 4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen mit einigen Nucleophilen, Teil 1

Wolfgang Hanefeld

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13  
Eingang am 16. Januar 1980

---

4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** und **2** wurden bezüglich ihres Verhaltens bei der Alkoholyse, der Hydrolyse in Abhängigkeit vom pH-Wert und gegenüber Phenol und Thiolen vergleichend untersucht und die Unterschiede zwischen **1** und **2** sowie Substituenteneinflüsse aufgedeckt.

#### **1,3-Thiazines, XII: Reactions of 4-Oxo-2-thioxo- and 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazines with some Nucleophiles, I**

4-Oxo-2-thioxo- and 2,4-dioxo-tetrahydro-1,3-thiazines **1** and **2** were investigated with regard to their behaviour in alcoholysis, in hydrolysis at various pH values and in reactions with phenol and thiols. The differences between **1** and **2** and the influences of substituents are described.

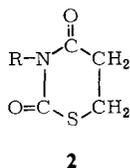
---

In einer früheren Mitt.<sup>2)</sup> hatten wir über die Reaktionsprodukte von 4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen **1** und **2** mit Alkoholat berichtet und z.T. Widersprüche mit älteren Literaturangaben aufgeklärt. Bei den folgenden Untersuchungen von **1** und **2** mit anderen nucleophilen Reagenzien konnten ebenfalls neben neuen Ergebnissen auch erweiterte Erkenntnisse über bereits beschriebene Reaktionen erhalten werden.

**Tab. 1:** 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
a	H	HOOC-CH <sub>2</sub>	H	H	H
b	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
c	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
d	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
e	L-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
f	HO <sub>3</sub> S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
g	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
h	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
j	H	H	H	H	H
k	HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
l	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
m	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
n	L-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
o	D-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
p	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
q	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H	H	H
r	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H	H	H
s	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H	H	H
t	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H	H	CH <sub>3</sub>
u	1,3-Thiazolyl-(2)	H	H	H	H
v	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	H	H	H
w	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	H
x	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	H	H

Tab. 2: 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine 2

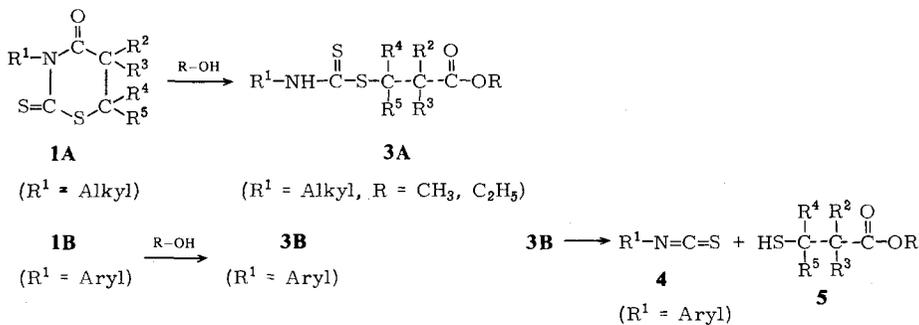


2	a	b	c	d	e
R:	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

### 1. Reaktionen mit Alkoholen

Im Anschluß an die Alkoholatspaltungen von **1** und **2** war es naheliegend, auch das Verhalten gegenüber Alkoholen zu untersuchen. Hierzu lagen bereits UV-spektroskopische Untersuchungen an einigen 2-Thioxo-verbindungen **1** vor<sup>3,4</sup>), die 2,4-Dioxo-verbindungen **2** waren noch nicht untersucht worden. Durch verfeinerte Meßtechnik sowie Gegensynthese der Zerfallsprodukte konnten neue Erkenntnisse über **2** und erweiterte über **1** gewonnen werden. *Chadha et al.*<sup>4</sup>) hatten an drei am Stickstoff unsubstituierten 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen **1a, b, c** den Einfluß der Substituentenvariation an den C-Atomen des Thiazinsystems auf die Ethanolysengeschwindigkeit bei 27° untersucht und die Geschwindigkeitskonstanten dieser Reaktion als pseudo-1. Ordnung ermittelt. *Garraway*<sup>3</sup>) hatte an zwei N-aliphatisch und fünf N-aromatisch substituierten Verbindungen **1** (R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>=H) den Einfluß der Substituentenvariation am Stickstoff auf die Ethanolysengeschwindigkeit geprüft. Nach diesen Untersuchungen zerfallen N-aliphatisch substituierte Verbindungen **1A** zu offenkettigen Säuren – so in der Originalarbeit<sup>3</sup>) angegeben, aber uns unverständlich! – oder den Estern **3A**, die N-aromatisch substituierten Verbindungen **1B** hingegen zu Isothiocyanaten **4** und 3-Mercaptopropionsäureestern **5**, wobei als unwahrscheinlich hingestellt wurde, daß als Zwischenstufe des Zerfalls der aromatisch substituierten Verbindungen **1B** ein zu **3A** analoges **3B** eine Rolle spielt.

#### Schema 1: Alkohololyse von 1



**Tab. 3.:** Geschwindigkeitskonstanten *k* der Methanolyse von **1A**

<b>1 A</b>	e	f	g	h	i	d	j	k
$k[10^{-6} \cdot \text{sec}^{-1}]$ ( $27 \pm 0.3^\circ$ )	0.5	5.9	7.9	15.4	22.1	45.5	47.8	51.7

Durch Analyse der mit einem in automatischer Wiederholungsschaltung arbeitenden UV-Gerät erhaltenen Kurvenscharen konnten wir jetzt die Existenz dieses Zwischenproduktes **3B** nachweisen. Doch zunächst zum Zerfall der N-aliphatisch substituierten Verbindungen **1A**: Am Beispiel einer  $10^{-4}$  M Lösung von **1d** in Methanol bei  $27^\circ$  und Registrierung der UV-Spektren in 15 min Intervallen während 9 h, dann abschließend nach 72 h ließ sich zeigen, daß **1d**, erkennbar an der Extinktionsabnahme bei  $\lambda = 311$  nm (4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-Chromophor) bis auf Null, quantitativ zu einer offenkettigen Verbindung gespalten wird, deren Spektrum Maxima bei  $\lambda = 221, 250$  und  $271$  nm zeigt. Da die Kurvenscharen isobestische Punkte bei 257, 278 und 285 nm aufwiesen, war einheitlicher Abbauweg sichergestellt. Zur Struktursicherung des Zerfallsproduktes wurde 3-(Methylaminothiocarbonylmercapto)-propionsäuremethylester (**3Aa**)<sup>2)</sup> in Methanol im UV vermessen, der ein mit der Endkurve des Zerfalls von **1d** identisches Spektrum lieferte. Zur Ermittlung des Einflusses der Substituenten  $R^1$  am Thiazinsystem **1** auf die Methanolysegeschwindigkeit wurden einige N-Alkyl-thiazine **1A** in Methanol bei  $27^\circ$  UV-spektroskopisch beobachtet und die einem Zeitgesetz pseudo-1. Ordnung gehorchende Reaktion an der zeitlichen Extinktionsabnahme des Thiazinchromophors bei  $\lambda = 310\text{--}315$  nm verfolgt. Aus der durch Auftragen von  $\log$  Extinktion gegen die Zeit erhaltenen Geraden wurden die Geschwindigkeitskonstanten *k* nach  $\text{tg}\alpha = -\frac{k}{2,303}$  errechnet, die in Tab. 3 aufgeführt sind. In Abhängigkeit vom Substituenten am Stickstoff traten Unterschiede in den Zerfallskonstanten bis zum Faktor  $10^2$  auf, wobei **1e** wegen des sterisch hinderlichen, **1f** wegen des stark sauren, dadurch stabilisierend wirkenden<sup>+)</sup> Substituenten so langsam zerfallen dürfte. Zur Prüfung der Einflüsse von Substituenten an den C-Atomen des Thiazinsystems auf die Stabilität der Lactambindung wurden einige in 5- und/oder 6-Stellung substituierte Thiazine **1** vergleichend untersucht. **1i**, in 5-Stellung zweifach phenylsubstituiert, zerfiel mit  $k = 1,1$  fast 50 mal langsamer als das entsprechende in 5-Stellung unsubstituierte **1d**. Für **1m** war der Zerfall praktisch kaum noch meßbar und lag mit  $k \sim 0.1$  mehr als 200 mal unter dem Wert für das entsprechende **1i**. Für diese starke Abnahme der Reaktivität der Lactambindung unter dem Einfluß der beiden benachbarten Phenylreste dürften kaum elektronische Gründe verantwortlich sein, da eine Herabsetzung der Elektronendichte am Carbonyl-C-Atom durch den -I Effekt der beiden Phenylreste den nucleophilen Angriff des Methanols noch begünstigen müßte, sondern vielmehr sterische Gründe. Befinden sich dagegen elektronenziehende Substituenten in 6-Stellung des Thiazinsystems, wie z.B. die 2-Nitrophenylreste der getrennt untersuchten Diastereomere **1n** und **1o**<sup>5)</sup>, zeigen die für beide Verbindungen gleich gefundenen *k*-Werte von 1,1, daß der Zerfall rascher verläuft als der der in 6-Stellung unsubstituierten Verbindung **1e**. Die *k*-Werte der N-Alkylthiazine **1A** zeigen keine Korrelation zu deren fungistatischer Wirksamkeit<sup>6)</sup>.

Für N-Aryl-thiazine **1B** hatte Garraway<sup>3)</sup> Ethanolysenkonstanten aus der Abnahme des Thiazinchromophors bei 315 nm im UV ermittelt und ein offenkettiges Zwischenprodukt

<sup>+) S. Abschnitt Hydrolyseverhalten.</sup>

**3B** als unwahrscheinlich hingestellt. Wir haben die bei der Methanolyse von **1p** registrierten Kurvenscharen analysiert und festgestellt, daß zwar nach 66 h eine Kurve resultierte, die der vergleichend aufgenommenen von Phenylisothiocyanat entspricht – der ebenfalls gebildete 3-Mercaptopropionsäuremethylester absorbiert in diesem Bereich nicht –, aus der aufgetretenen Verschiebung des Absorptionsmaximums von  $\lambda = 315$  zu 308 nm während des in 15 min Intervallen gemessenen Zerfalls aber läßt sich die Existenz des Zwischenproduktes 3-(Anilino-thiocarbonylmercapto)-propionsäuremethylester (**3Ba**) sicher nachweisen. Bei einem direkten Zerfall von **1p** zu Phenylisothiocyanat hätten Kurvenscharen resultieren müssen, wie wir sie durch Vermessungen von Mischungen aus 1+4, 2+3, 3+2 und 4+1 T. Phenylisothiocyanat und **1p** erhalten haben, an denen die Abnahme der Konzentration in **1p** am wellenlängenkonstanten Zurückgehen der Extinktion bei  $\lambda = 315$  nm zu verfolgen war. Die Verschiebung des Maximums bei der Methanolyse von **1p** von 315 auf 308 nm ist also mit einem direkten Zerfall zu Phenylisothiocyanat unvereinbar. Der tatsächliche Reaktionsverlauf wird deutlich, wenn die Methanolyse des zunächst hypothetischen Zwischenproduktes **3Ba** separat untersucht wird. **3Ba**<sup>2)</sup>, dessen langwelligstes Maximum bei  $\lambda = 300$  nm liegt, zerfällt mit einer Methanolysekonstante von  $k = 13.9$  zu Phenylisothiocyanat und 3-Mercaptopropionsäuremethylester. Die Schrägverschiebung des Maximums beim Zerfall von **1p** ist nun so zu interpretieren, daß **1p** zunächst mit einer Zerfallskonstanten  $k_1$  zu **3Ba** methanolytisch wird, womit sich das Maximum von **1p** von 315 nm langsam zu kürzeren Wellenlängen verschiebt als Summenkurve mit steigendem Anteil **3Ba**, welches im Fließgleichgewicht weiter zerfällt zu Phenylisothiocyanat. Obwohl aus diesen Befunden abzuleiten ist, daß eine korrekte Bestimmung der Gesamtkonstanten dieser aus zwei Teilschritten bestehenden Methanolysereaktion wegen Fehlens einer konstanten Bezugswellenlänge nicht möglich ist und ein Vergleich mit den N-aliphatisch substituierten Thiazinen **1A** nicht erlaubt ist – Garraway<sup>3)</sup> hat fälschlich beides getan –, lassen sich doch zum Vergleich der N-aromatisch substituierten Thiazine **1B** untereinander „Gesamtmethanolysiskonstanten“ aus der Abnahme des Thiazinchromophors bei etwa 310 nm bestimmen.

**Tab. 4:** Gesamtmethanolysiskonstanten von **1 B**

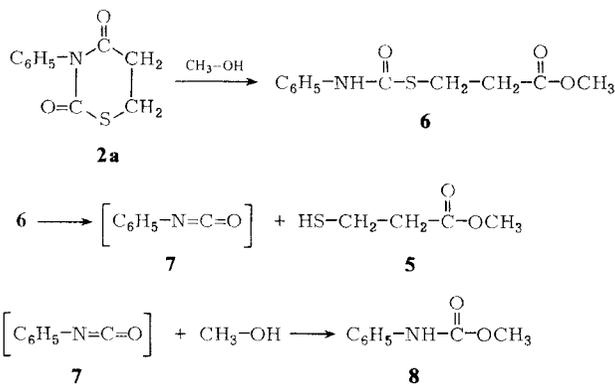
<b>1 B</b>	q	r	p	s
$k [10^{-6} \cdot \text{sec}^{-1}]$ ( $27 \pm 0.3^{\circ}$ )	5.3	8.1	13.0	17.5

Man sieht, daß elektronenschiebende Gruppen am Aromaten die Methanolysengeschwindigkeit gegenüber der phenylsubstituierten Verbindung **1p** herabsetzen, ein Halogenatom dieselbe erhöht. Im Vergleich zu **1s** zeigt das in 6-Stellung methylsubstituierte **1t** mit  $k = 13.7$  eine durch den + I-Effekt der Methylgruppe verlangsamte Zerfallsgeschwindigkeit. Ein interessantes, abweichendes Methanolyseverhalten zeigte das 3-(1,3-Thiazolyl-(2))-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**1u**). Aus den Kurvenscharen ging hervor, daß der

Thiazinchromophor bei  $\lambda = 313$  nm nur langsam abnahm, der Thiazolchromophor, dessen Lage durch Vergleich mit 2-Amino-1,3-thiazol bei  $\lambda = 257$  nm ermittelt wurde, hingegen innerhalb 4 h völlig verschwand, was für eine Reaktion dieses Molekülteils mit Methanol spricht. Die Struktur dieses Methanolyseproduktes ist noch unbekannt. Die N-aromatisch substituierten Thiazine **1 B** zeigen eine Korrelation der Methanolysegeschwindigkeitskonstanten als Maß für den Zerfall zu Isothiocyanaten mit der fungistatischen Wirksamkeit gegen einige Dermatophyten und *Candida albicans*<sup>5)</sup> derart, daß rascherer Zerfall mit verstärkter Wirksamkeit einhergeht.

Vergleichend zu den 2-Thioxo-thiazinen **1** wurde auch die Methanolyse der 2-Oxo-Analogen<sup>6,7)</sup> **2** UV-spektroskopisch untersucht. Falls **2** gleiches Reaktionsverhalten wie **1** zeigen sollten, wäre ein Zerfall nach Schema 2 zu erwarten:

Schema 2: Methanolyse von **2a**



Bei der Verfolgung der Methanolyse von **2a** bei 27° zeigte sich bei der stündlichen Registrierung der UV-Absorptionskurven, daß **2a**, welches nur ein Maximum bei  $\lambda = 212$  nm mit einer Schulter bei 228 nm aufweist, nach 120 h in ein Produkt mit 2 Maxima bei 210 und 247 nm übergegangen war. Um zu unterscheiden, ob es sich hierbei um die erste Zerfallsstufe **6** oder die zweite **8** handelte, wurde 3-(N-Phenyl-carbamoylmercapto)-propionsäuremethylester (**6**) durch Triton-B-katalysierte Addition von 3-Mercaptopropionsäuremethylester an Phenylisocyanat und **8** in situ aus Phenylisocyanat und Methanol dargestellt und die UV-Spektren registriert. **6** zeigte 2 Maxima bei  $\lambda = 210$  und 250 nm und zerfiel bei 24-stdg. Beobachtungszeit in Methanol nicht weiter, **8** zeigte zwei Maxima bei 208 und 236 nm. Damit war bewiesen, daß die Methanolyse von **2a** nur bis zur ersten Stufe, also **6** führt. Auch das mit einem stärker elektronenziehenden Substituenten versehene **2b** zeigte gleiches Verhalten. Die N-aromatisch substituierten 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **2** reagieren also wie die entsprechenden 2-Thioxo-thiazine **1** zunächst mit Alkoholen an der Lactambindung, die offenkettigen Verbindungen werden dann aber im Gegensatz zu den Thioxo-Analogen nicht weiter verändert.

## 2. Reaktion mit Phenolaten

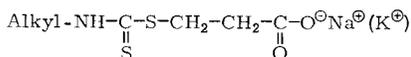
Beim Versuch, **1p** mit in Ethanol hergestelltem Natriumphenolat bei Raumtemperatur zu spalten, wurde nicht 3-(Anilino-thiocarbonylmercapto)-propionsäurephenylester (**3 Bb**) erhalten, sondern 3-(Anilino-thiocarbonylmercapto)-propionsäureethylester (**3 Bc**)<sup>2)</sup>. Um die Bildung des offenbar durch basenkatalysierte Umesterung entstandenen Ethylesters **3 Bc** zu vermeiden, wurde bei einem zweiten Versuch **1p** in überschüssigem Phenol als Lösungsmittel mit Natrium erwärmt. Nach Ansäuern wurde jedoch nicht **3 Bb**, sondern in einer Ausbeute von 44 % d. Th. N,N'-Diphenylthioharnstoff als Endprodukt einer alkalischen Zersetzungsreaktion (s. Schema 3) isoliert.

## 3. Reaktion mit Thiolen

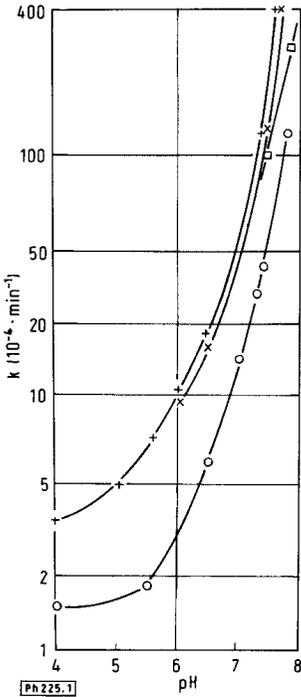
Die 2-Thioxo-thiazine **1** wurden durch Erhitzen mit äquimolarer Menge Thiol – **1i** mit Thioglykolsäure in Benzol, **1v** mit Cystein in Ethanol/Wasser – nicht verändert.

## 4. Hydrolyse

Über das Verhalten der Verbindungen **1** und **2** in wäßrigen Lösungen sowie den Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität ist fast nichts bekannt. Für unsere Untersuchungen auf biologische Wirksamkeit an Mikroorganismen, bei denen der pH-Wert des Nährmediums von Bedeutung ist, war aber eine genaue Kenntnis des Reaktionsverhaltens in Abhängigkeit vom pH-Wert erforderlich, wobei besonders die fungistatisch wirksamen 2-Thioxo-thiazine **1** interessierten. Im stark sauren Milieu sind die Verbindungen **1** recht stabil, denn sie können nach der üblichen Darstellungsmethode<sup>8)</sup> aus ca. 30-proz. Essigsäure in hoher Ausbeute isoliert werden. Bezüglich ihres Verhaltens gegenüber wäßrigem Alkali werden nur die 3-Alkyl-4-oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1 A** bei Seyden-Penne<sup>9)</sup> erwähnt, wonach diese durch Lauge zum isolierbaren Salz der offenkettigen Säure **9** und dann weiter zum Alkylisothiocyanat und 3-Mercaptopropionat gespalten werden. Als wir **1d** mit äquimolarer Menge Alkali 30 min auf 90° erwärmten, konnten wir nach Ansäuern in 61-proz. Ausbeute 3-(Methylaminothiocarbonylmercapto)-propionsäure (**10a**) erhalten, deren Schmp. mit Lit.<sup>9)</sup> übereinstimmte. Unter fast gleichen Reaktionsbedingungen, nur durch den lösungsvermittelnden Zusatz von etwas Ethanol modifiziert, ergab die alkalische Hydrolyse von **1w** 33 % Ausbeute an N,N'-Dicyclohexylthioharnstoff, Zeichen einer weitergehenden Spaltung von **9** und Folgereaktion der Spaltprodukte (s. Schema 3).







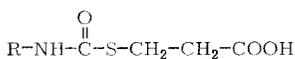
**Abb. 1:** Abhängigkeit der „Hydrolysekonstante“  $k$  vom pH-Wert bei 30° für  $1x^{0000}$ ,  $1s^{xxx}$ ,  $1p^{+++}$  und  $1d$  □□□

Man sieht, daß die Hydrolyse der 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** im Sauren nur sehr langsam, mit Annäherung an den Neutralpunkt wesentlich rascher und im schwach alkalischen Bereich (pH 8) bereits sehr rasch verläuft. Hieraus ergab sich z.B. für die Fungistasetestungen, daß bei pH 5 gearbeitet wurde, da beim für die Mikroorganismen ebenfalls zuträglichen pH-Bereich 6–8 zu rasche Hydrolyse der zu testenden Substanz eintrat.

Zur Hydrolyse der 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **2** wurden folgende Beobachtungen gemacht: Bei der in 20-proz. Schwefelsäure/Eisessig durchgeführten Dichromatoxidation von **1r**, die zu 3-(4-Ethoxyphenyl)-2,4-dioxo-tetrahydro-1,3-thiazin (**2c**) führen sollte, war nicht **2c**, sondern dessen Hydrolyseprodukt 3-(4-Ethoxyphenyl-carbamoylmercapto)-propionsäure (**11a**) erhalten worden<sup>6</sup>, ein Beispiel für eine auch im stark Sauren ablaufende Hydrolyse einer 2,4-Dioxoverbindung **2**. Bestätigt wurde dieses Verhalten, als beim Versuch einer oxidativen Umwandlung von **1s** in **2b** mit Kaliumdichromat in 50-proz. Essigsäure nicht **2b**, sondern dessen Hydrolyseprodukt 3-(4-Bromphenyl-carbamoylmercapto)-propionsäure (**11b**) isoliert wurde. Daß die Anwesenheit des Dichromats keine wesentliche Rolle bei der Hydrolyse von **2** zu **11** spielt, konnte dadurch nachgewiesen werden, daß **2a** durch 2 h Erhitzen mit 50proz. Essigsäure allein bereits zu etwa 40 % zu 3-(Phenyl-carbamoylmercapto)-propionsäure (**11c**) hydrolysiert wurde. Diese prozentuale Abschätzung wurde nach dem IR-Spektrum der nach 2 h isolierten Kristallmischung anhand der Carbonylbanden vorgenommen

(1725 (Lactam C=O), 1690 cm<sup>-1</sup> (COOH)) sowie auch anhand der Aromatenbanden (752 bzw. 745 cm<sup>-1</sup>). Fraktionierte Kristallisation ergab 55 % unverändertes **2a** und damit Bestätigung für den geschätzten Wert an Hydrolyseprodukt.

In einem anderen Falle trat Hydrolyse von **2a** auch ohne Gegenwart von Säure ein. Beim Versuch, **2a** in Dioxan/Wasser-Gemisch 4:1 mit Wasserstoffperoxid/Selendioxid zum Sulfoxid zu oxidieren, wurde nur **11c** erhalten.



**11**

Weitere Verbindungen **2** konnten nur unter alkalischen Bedingungen hydrolysiert werden, wobei zur Isolierung der 3-(Carbamoylmercapto)-propionsäuren **11** schonende Bedingungen erforderlich waren. So war **11c** aus **2a** durch wenige min dauerndes Erwärmen auf 60° mit äquivalenter Menge Kalilauge in Ethanol/Wasser nach Ansäuern erhalten worden<sup>6)</sup>, wobei die lebhaft Gasentwicklung beim Ansäuern darauf hingewiesen hatte, daß der unter Alkalieinwirkung erfolgte weitere Zerfall von **11c**<sup>10)</sup> zu Anilin, 3-Mercaptopropionsäure und Kohlensäure bereits teilweise eingetreten war. Die Struktur von **11c** wurde außer durch Schmelzpunktsvergleich<sup>10)</sup> durch Gegensynthese, d.h. Triton-B-katalysierte Addition von 3-Mercaptopropionsäure an Phenylisocyanat, gesichert. Wie sich bei der Spaltung von **2d** zu **11d** zeigte, ist das Einhalten der Reaktionsbedingungen – 5–10 min Erwärmen mit äquivalenter oder leicht überschüssiger Menge Lauge in Ethanol/Wasser auf 60–80° – von Bedeutung, da bei kürzerem Erwärmen (1 min) noch unverändertes **2d** zurückerhalten wurde, bei längerem Erwärmen und höheren Temperaturen aber der bei **2a** beobachtete weitere Abbau eintrat. Auch das durch den 2,6-Xylylrest sterisch etwas gehinderte **2e** ließ sich so zum entsprechenden **11e** hydrolysieren.

Faßt man die bei den Alkohololyse- und Hydrolyseversuchen gewonnenen Erkenntnisse über die 4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** und **2** zusammen, läßt sich sagen, daß in allen Fällen der primäre Angriff des Nucleophils am C-4 erfolgt. Ein weiterer Angriff kann nach Ringspaltung am vormaligen C-2 des Thiazinringes erfolgen, begünstigt durch aromatische Substituenten am Stickstoff, drastische Reaktionsbedingungen und geringfügig bevorzugt bei Vorliegen einer Carbonylgruppe gegenüber einer Thiocarbonylgruppe. Substituenten an den C-Atomen 5 und 6 des Thiazingerüsts bewirken durch –I-Effekte eine Erhöhung der Reaktivität der Lactambindung, durch +I-Effekte oder sterische Hinderung wie bei 5,5-Diphenylsubstitution eine Verminderung.

## Experimenteller Teil

Benutzte Geräte<sup>5)</sup>

Darstellung der 4-Oxo-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1**

**1d,f,g,h,i,k,l,m,p,q,s,v,w**<sup>8)</sup>, **1e,n,o,t,u**<sup>5)</sup>, **1r**<sup>6)</sup>, **1j**<sup>11)</sup>; **1x** wie bei<sup>12)</sup> dargestellt, aber Ausb. 96 % statt 53 %.

Darstellung der 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **2**

**2a,b,d,e**<sup>6)</sup>.

**3-(Phenyl-carbamoylmercapto)-propionsäuremethylester (6)**

2.38 g (0.02 mol) Phenylisocyanat wurden in 20 ml trockenem Ether gelöst und mit 2.4 g (0.02 mol) 3-Mercaptopropionsäuremethylester versetzt. Bei Zugabe von 1 Tropfen Triton-B-Lösung trat exotherme Reaktion ein. Nach 30 min Erwärmen auf 40° wurde der Ether abgedampft und ein farbloses Pulver erhalten, Ausb. 4.8 g = 100 % d.Th., Schmp. 68–70° (Methanol/Petrolether).  $C_{11}H_{13}NO_3S$  (239.3) Ber. N 5.9 S 13.4 Gef. N 6.0 S 13.7. IR: 3250 (NH), 1730 (Ester-C=O), 1680 (Carbamoyl-C=O), 1535  $cm^{-1}$  (Amidbande II).

**Reaktion von 1p mit Phenolat:** 2.23 g (0.01 mol) **1p** wurden mit 8 g Phenol bis zur Schmelze erwärmt und mit 0.23 g (0.01 mol) Natrium versetzt. Nach dessen Auflösung schied sich bereits in der Hitze eine feste Masse ab, die durch Etherzusatz gelöst wurde. Nach Zusatz von 0.01 mol Essigsäure schieden sich farblose Kristalle von N,N'-Diphenylthioharnstoff ab, nach Schmp. und IR mit authentischem Material identisch. Ausb. 44 % d.Th.

**Alkalische Hydrolyse von 1w:** 1.15 g (5 mmol) **1w** wurden mit 5 ml N-KOH und 5 ml Ethanol 30 min zum Sieden erhitzt, mit 5 ml N-HCl neutralisiert und unter Wasserzusatz gekühlt. Farblose Kristalle von N,N'-Dicyclohexylthioharnstoff laut Schmp.- und IR-Vergleich mit authentischem Material. Ausb. 33 % d.Th.

**Alkalische Hydrolyse von 1p:** 2.23 g (0.01 mol) **1p** wurden mit 10 ml N-KOH und 30 ml Ethanol 20 min auf 80° bis zur Auflösung erwärmt. Beim Ansäuern mit 11 ml N-HCl fielen farblose Kristalle von N,N'-Diphenylthioharnstoff aus. Ausb. 66 % d.Th.

**3-(4-Bromphenyl-carbamoylmercapto)-propionsäure (11b)**

3.0 g (0.01 mol) **1s** wurden in 50 ml 50-proz. Essigsäure mit 10.0 g Kaliumdichromat 1 h zum Sieden erhitzt. Aus der schwarzgrünen Lösung nach Versetzen mit viel Wasser und Köhlen farblose Kristalle, Schmp. 173–175° (Ethanol/Wasser), Ausb. 10 % d.Th.  $C_{10}H_{10}BrNO_3S$  (304.3) Ber. N 4.6 S 10.5 Gef. N 4.4 S 10.7. IR: 3300 (NH), 3000–2560 (COOH), 1690 (Carboxyl-C=O), 1660 (Carbamoyl-C=O), 1520  $cm^{-1}$  (Amidbande II).

**Hydrolyse von 2a zu 11c:** 2.07 g (0.01 mol) **2a** wurden in 20 ml Dioxan und 5 ml Wasser mit 1.0 g 30-proz. Wasserstoffperoxid und 1.1 g (0.01 mol) Selendioxid 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von Wasser und Köhlen wurden farblose Kristalle von **11c**, identisch mit unten beschriebenem Produkt, erhalten. Ausb. 31 % d.Th.

**Saure Hydrolyse von 2a zu 11c:** 2.07 g (0.01 mol) **2a** wurden in 50 ml 50-proz. Essigsäure 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen hinterblieben 2.15 g eines farblosen, kristallinen Rückstandes mit ziehendem Schmelzverhalten. Durch Vergleich des IR-Spektrums mit den Spektren von reinem **2a** und **11c** konnte an der Intensität der Carbonylbanden bei 1725 (Lactam-C=O) und 1690  $cm^{-1}$  (COOH) sowie der Aromatenbanden bei 752 bzw. 745  $cm^{-1}$  der Anteil von **11c** auf 40 %, der von unverändertem **2a** auf 60 % geschätzt werden. Aus Dioxan/Petrolether wurde **2a** zu 55 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen.

**3-(Phenylcarbamoylmercapto)-propionsäure (11e):** 2.4 g (0.02 mol) Phenylisocyanat wurden in 20 ml trockenem Toluol mit 2.12 g (0.02 mol) 3-Mercaptopropionsäure und 2 Tropfen Triton-B-Lösung 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Köhlen farblose Kristalle, Ausb. 86 % d.Th. Nach Schmp. und IR identisch mit dem durch Hydrolyse erhaltenen Produkt und übereinstimmend mit Lit.<sup>6)10)</sup>.

**3-(Benzylcarbamoylmercapto)-propionsäure (11d):** 2.2 g (0.01 mol) **2d** wurden mit 11.5 ml N-KOH und 10 ml Aceton 10 min auf 60° erwärmt. Nach Ansäuern mit 12 ml N-HCl farblose Kristalle, Schmp. 124–127°, Ausb. 33 % d.Th.  $C_{11}H_{13}NO_3S$  (239.3) Ber. N 5.8 S 13.4 Gef. N 5.5 S 13.3. IR: 3300 (NH), 3000–2580 (COOH), 1700 (Carboxyl-C=O), 1660 (Carbamoyl-C=O), 1520  $cm^{-1}$  (Amidbande II).

3-(2,6-Xylylcarbonylmercapto)-propionsäure (**11e**): 0.2 g (0.8 mmol) **2e** wurden mit 1.6 ml N-KOH und 3 ml Ethanol 2 min auf 60° erwärmt, mit 1.6 ml N-HCl versetzt und gekühlt. Farblose Kristalle, Schmp. 163–166° (Chloroform/Petrolether), Ausb. 50 % d.Th. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (253.3) Ber. N 5.5 S 12.7 Gef. N 5.4 S 12.3. IR: 3280 (NH), 2950–2500 (COOH), 1715 (Carboxyl-C=O), 1650 (Carbamoyl-C=O), 1510 cm<sup>-1</sup> (Amidbande II).

### Literatur

11. Mitt.: W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim), 313, 833 (1980).
- W. Hanefeld, 4. Mitt. *ibid.* 308, 450 (1975).
- Dissertation J.L. Garraway, London 1961.
- M.S. Chadha, A.S.U. Choughuley und V.R. Mamdapur, J. Indian Chem. Soc. 44, 646 (1967).
- W. Hanefeld, 5. Mitt. Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 161 (1976).
- W. Hanefeld, 2. Mitt. Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1789.
- W. Hanefeld, 3. Mitt. *ibid.* 2015.
- W. Hanefeld, 1. Mitt. Arch. Pharm. (Weinheim), 307, 476 (1974).
- J. Seyden-Penne, Ann. Chim. (Paris), 3, 599 (1958).
- N.A. Langlet, Ofversigt af kongl. (Svenska) Vetenskaps-Akademiens Förhandlingar 1892, 166.
- T.L. Gresham, J.E. Jansen und F.W. Shaver, J. Am. Chem. Soc. 70, 1001 (1948).
- E. Cherbuliez, A. Buchs, J. Marszalek und J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta 48, 1414 (1965).

[Ph 225]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 1006–1012 (1980)

### Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 13. Mitt.<sup>1)</sup>

## Reaktionen von 4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen mit einigen Nucleophilen, Teil 2.

Wolfgang Hanefeld

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13  
Eingegangen am 16. Januar 1980

---

4-Oxo-2-thioxo- und 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazine **1** und **2** wurden mit einigen Stickstoffbasen zu in Abhängigkeit von deren Basizität unterschiedlichen Folgeprodukten umgesetzt. Stets trat zuerst nucleophiler Angriff am C-Atom 4 von **1** und **2** auf, danach gegebenenfalls auch am C-Atom 2.

### 1,3-Thiazines, XIII: Reactions of 4-Oxo-2-thioxo- and 2,4-Dioxo-tetrahydro-1,3-thiazines with some Nucleophiles, II.