

- 2 R.K.Y. Zee-Cheng and C.C. Cheng, *Drugs of the Future* 8, 229 (1983); *Progr. Med. Chem.* 20, 83 (1983).
- 3 S.A. Islam, S. Neidle, B.M. Gandeche and J.R. Brown, *Biochem. Pharmacol.* 32, 2801 (1983).
- 4 K.C. Murdock, U.S. 4389399; C.A. 99, 139955c (1983).
- 5 K. Nakamura, T. Asai, T. Hara, N. Minorikawa and T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56, 1812 (1983).
- 6 K.C. Murdock, EP85760; C.A. 99, 194946a (1983).
- 7 M. Palumbo, C. Antonello, I. Viano, M. Santiano, O. Gia, S. Gastaldi and S. Marciani Magno, *Chem. Biol. Interact.* 44, 207 (1983).
- 8 M. Palumbo and S. Marciani Magno, *Int. J. Biol. Macromol.* 5, 301 (1983).
- 9 H.D. Hollis Showalter, J.L. Johnson, L.M. Werbel, W.R. Leopold, R.C. Jackson and E.F. Elslager, *J. Med. Chem.* 27, 253 (1984).

[Ph 967]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 848-854 (1985)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 26. Mitt.¹⁾

Neuartige N-Carbamoyl- und Thiocarbamoyl-2-thioxo-1,3-thiazinderivate

Wolfgang Hanefeld* und Erdogan Bercin²⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg* und Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13
Eingegangen am 25. Juni 1984

Die N-unsubstituierten 1,3-Thiazinderivate **1-3** werden durch Carbamoylchloride oder Thiocarbamoylchloride in Gegenwart von Triethylamin oder Natriumhydrid zu den N-Carbamoyl- bzw. N-Thiocarbamoyl-1,3-thiazinderivaten **5-9** umgesetzt.

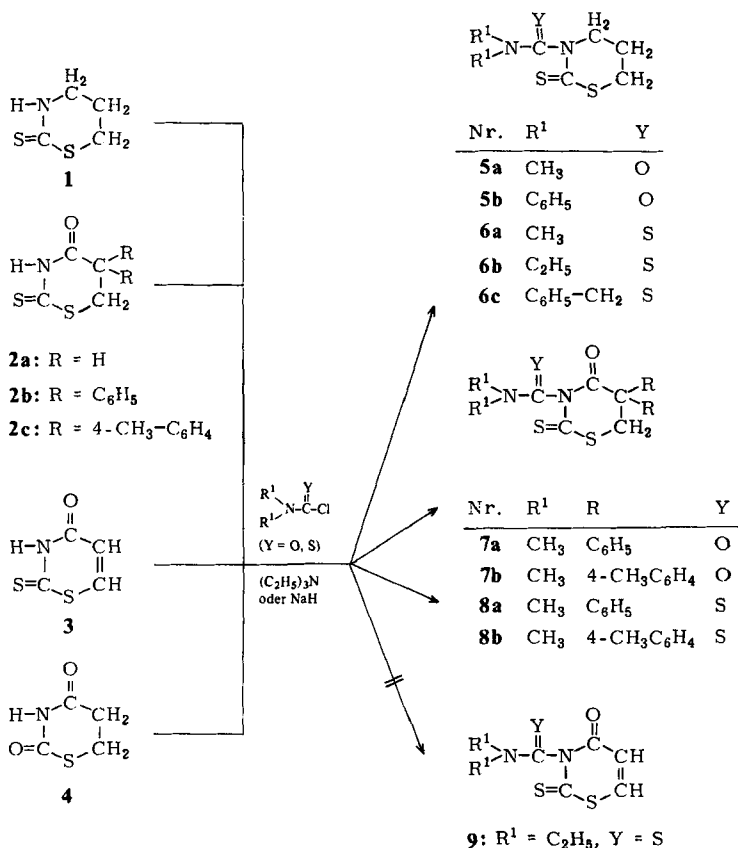
1,3-Thiazines, XXVI¹⁾: Novel N-Carbamoyl- and Thiocarbamoyl-2-thioxo-1,3-thiazine Derivatives

The N-unsubstituted 1,3-thiazine derivatives **1-3** were transformed into the N-carbamoyl- or N-thiocarbamoyl-1,3-thiazine derivatives **5-9** by carbamic acid chlorides or thiocarbamic acid chlorides in the presence of triethylamine or sodium hydride.

In einigen vorangegangenen Mitt. haben wir über die N-Acylierung von N-unsubstituierten Tetrahydro- und Dihydro-1,3-thiazinen mit 2-Thioxo-, 2-Thioxo-4-oxo- oder 2,4-Dioxo-Struktur

durch Carbonsäurechloride berichtet^{1,3,4}). Die Produkte zeigten in Abhängigkeit von der Struktur des Thiazinrestes mehr oder minder stark ausgeprägte Transacylierungseigenschaften gegenüber Nucleophilen, häufig bereits gegenüber Wasser, so daß in vielen Fällen spontane Hydrolyse der exocyclischen Amidbindung eintrat. Zur Gewinnung weniger reaktiver N-Acylthiazine, die für pharmakologische Testungen geeignet sein sollten, haben wir nun Carbamoylierungs- und Thiocarbamoylierungsversuche mit Carbamoylchloriden bzw. Thiocarbamoylchloriden an den „NH-Thiazinen“ **1-4** in Gegenwart von Triethylamin oder Natriumhydrid durchgeführt.

Die „NH-Thiazine“ **1**^{5,6}, **2a**⁷, **2b**⁸, **3**⁹ und **4**¹⁰ wurden nach bekannten Vorschriften hergestellt, **2c** durch Umsetzung von Ammoniumdithiocarbamat mit α, α -Di(4-tolyl)- β -propiolacton¹¹) zur nach Ansäuern isolierten 3-Thiocarbamoylthio-2,2-di(4-tolyl)-propionsäure (**10**) und deren Cyclisierung in Acetanhydrid. Bei den im Reaktionsschema zusammengefaßten Umsetzungsversuchen konnten aus **2a** und **4** auch bei 24stdg. Reaktionszeit in siedendem Toluol in Gegenwart von Triethylamin keine Umsetzungsprodukte erhalten werden. Es trat keine Triethylammoniumchloridbildung ein, und **2a** bzw. **4** konnten fast quantitativ zurückgewonnen werden. Um N-monosubstituierte



Schema 1: Carbamoylierung und Thiocarbamoylierung von „NH-Thiazinen“.

N-Carbamoyl- bzw. N-Thiocarbamoyl-1,3-thiazine zu erhalten, wurde **2b** unter Triton B-Katalyse mit Phenylisocyanat bzw. mit Benzoylisothiocyanat umgesetzt. Es konnte jedoch keine Addition an die reaktiven Heterokumulene erreicht werden. Weiterhin wurde versucht, **2a**, **2b** und **4** nach Vorbehandlung mit Natriumhydrid mit Phosgen bzw. Thiophosgen zu N,N-Carbonyl- bzw. Thiocarbonyl-dithiazinderivaten umzusetzen. Es wurden jedoch nur unveränderte „NH-Thiazine“ zurückgewonnen.

Da eigene Arbeiten über die Acylierung, Carbamoylierung und Thiocarbamoylierung an 1,3-Thiazolderivaten gezeigt haben, daß beim 5-Methylen-1,3-thiazolidin-2-thion die Acylierung mit Carbonsäurechloriden zu N-Acylderivaten führt, mit Carbamoylchloriden und Thiocarbamoylchloriden hingegen zu S-Substitutionsprodukten¹²⁾, war die Frage zu klären, ob unsere neuartigen Reaktionprodukte **5** bis **9** wie formuliert reine N-Substitutionsprodukte darstellten oder ob allein oder im Gemisch S-Substitutionsprodukte vorlagen. Hierüber gab die ¹³C-NMR-Spektroskopie eindeutig Auskunft:

¹³C-NMR (DMSO-d₆) von **6a**: δ (ppm) = 188.39 (s; N-C-N), 184.98 (s; N-C-S), 50.75 (t; C-4), 45.37 (q; CH₃), 31.10 (q; CH₃), 21.62 (t; C-6), 8.44 (t; C-5). **6b**: δ (ppm) = 188.95 (s; N-C-N), 184.10 (s; N-C-S), 51.54 (t; J=133 Hz, C-4), 46.39 (t; J=114 Hz, 2 CH₃-C-2), 31.36 (t; J=139 Hz, C-6), 21.61 (t; J=129 Hz, C-5), 15.88 (q; J=119 Hz, CH₃), 10.80 (q; J=119 Hz, CH₃). **7b**: δ (ppm) = 196.72 (s; C=S), 168.50 (s; C=O (4)), 150.68 (s; N-C-N), 137.46, 137.11, 136.50, 134.62, 129.27, 128.72, 128.45, 127.72 (2-C₆H₄), 54.62 (s; C-5), 36.17 (t; C-6), 20.57 (q; 2 CH₃). **8b**: δ (ppm) = 195.41 (s; C=S (2)), 178.82 (s; N-C-N), 167.50 (s; C=O), 137.40, 137.11, 136.91, 136.38, 134.86, 129.10, 128.74, 128.42, 128.04 (2-C₆H₄), 55.27 (s; C-5), 35.76 (t; C-6), 20.57 (q; CH₃), 20.51 (q; CH₃).

Bei keiner der gemessenen Verbindungen trat im ¹³C-Spektrum eine Resonanz für die Iminodithiokohlensäureester-Gruppierung eines S-Carbamoylierungsproduktes auf, die nach unseren Erfahrungen mit S-Carbamoyl-1,3-thiazolderivaten¹²⁾ bei ca. δ = 152 ppm zu erwarten wäre, so daß sichergestellt ist, daß es sich bei den hier beschriebenen Verbindungen um reine N-Substitutionsprodukte handelt.

7a und **8a**, Verbindungen mit Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Partialstruktur, erwiesen sich erwartungsgemäß als viel reaktionsträger gegenüber Nucleophilen als die früher beschriebenen^{1,3,4)} N-Acyl-thiazinderivate. So wurden **7a** und **8a** durch 4 d Stehen in methanol. Lösung bei 20° nicht verändert, wie durch UV-spektroskopische Kontrolle zu verfolgen war. Auch durch Erhitzen (30 min) von **7a** und **8a** mit einer äquimol. Menge Anilin in Toluol wurden die Verbindungen nicht verändert. Sie konnten fast quantitativ zurückgewonnen werden. Die gegenüber den Acylthiazinen beträchtlich höhere Stabilität der Carbamoylthiazine **5** und der Thiocarbamoylthiazine **6** wurde auch beim Vergleich der Massenspektren deutlich. Während N-Acylthiazine unterschiedlicher Struktur den Molpeak nur mit 0.8 bis 8 % relativer Intensität zeigen¹⁾, liegt die relative Intensität des Molpeaks bei **5** und **6** zwischen 17 und 31 %:

MS (nur über 10 % rel. Int. angegeben) **5a** (70 eV, 85°): m/e = 204 (17 %, M⁺), 171 (26 %), 72 (100 %, (CH₃)₂N-C=O). MS **5b** (70 eV, 180°): m/e = 328 (31 %, M⁺), 196 (60 %, (C₆H₅)₂N-C=O), 168 (55 %, (C₆H₅)₂N), 167 (35 %), 160 (80 %, C₅H₆NOS₂), 100 (100 %, C₄H₆NS), 77 (47 %, C₆H₅), 56

Tab. 1: 3-Carbamoyl- (5) und 3-Thiocarbamoyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione (6)

Nr.	R ¹	Y	Ausb. (%)	Schmp. ° Solvens	Summen- formel	IR [KBr ν (cm ⁻¹)]	Ber. Gef.	N	S
5a	CH ₃	O	64	138–139 Toluol/Ether	C ₇ H ₁₂ N ₂ OS ₂ (204.3)	1700 (C=O), 1480 (N–C–S) 	13.7 13.6	13.7 13.6	31.4 31.5
5b	C ₆ H ₅	O	66	226–228 Toluol	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS ₂ (328.5)	1700 (C=O), 1490 (N–C–S) 	8.5 8.5	8.5 8.5	19.5 19.6
6a	CH ₃	S	A 64 B 78	210–211 Toluol	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ S ₃ (220.4)	1550–1530 (N–C–N)  1480 (N–C–S) 	12.7	12.7	43.6
6b	C ₂ H ₅	S	73	118–120 CHCl ₃ /Ether	C ₉ H ₁₆ N ₂ S ₃ (248.4)	1520 (N–C–N)  1480 (N–C–S) 	11.3	11.2	38.7 38.9
6c	C ₆ H ₅ –CH ₂	S	48	175–176 CHCl ₃ /Ether	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S ₃ (372.6)	1500 (N–C–N)  1470 (N–C–S) 	7.5	7.4	25.8 25.7

Tab. 2: 3-Carbamoyl- (7) und 3-Thiocarbamoyl-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one (8)

Nr.	R	R ¹	Y	Ausb. (%)	Schmp. ^o Solvens	Summen- formel	IR [KBr ν (cm ⁻¹)]	Ber. Gef.	N	S
7a	C ₆ H ₅	CH ₃	O	28	214–216 Toluol	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ (370.5)	1730 (Lactam–C=O) 1700 (N–C–N) 	5.6 5.4	17.4 17.1	
7b	4–CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	O	73	140–142 Toluol	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂ (398.6)	1730 (Lactam–C=O) 1705 (N–C–N) 	7.0 6.9	16.1 15.9	
8a	C ₆ H ₅	CH ₃	S	48	222–224 Toluol/Ether	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ OS ₃ (386.6)	1705 (C=O)	7.2 7.1	24.9 24.7	
8b	4–CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	S	41	230–232 Toluol/Ether	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ OS ₃ (414.6)	1705 (C=O)	6.8 6.6	23.2 23.0	

(18 %), 51 (25 %), 41 (28 %). MS **6a** (70 eV, 110°): $m/e = 220$ (28 %, M^+), 88 (100 %, $(CH_3)_2N-C=S$).

Da Verbindungen vom Typ **5** und **6** bei der pharmakologischen Prüfung eine Wirkung auf die Epidermiszellproliferation bei haarlosen Mäusen im Sinne einer Verdickung der Akanthusschicht zeigten, wird gegenwärtig die Ausnutzung dieses Effektes auf dermatologischem und kosmetischem Gebiet untersucht.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte¹⁾.

3-Thiocarbamoylthio-2,2-di(4-tolyl)-propionsäure (**10**)

6.6 g (60 mmol) frisch hergestelltes Ammoniumdithiocarbamat und 15.5 g (60 mmol) α,α -Di(4-tolyl)- β -propiolacton wurden in 100 g Pyridin 1 h bei 0–10°, dann 1 h bei 20° gerührt. Nach Einengen i. Vak. bei 60° wurde der Rückstand mit 100 ml 10proz. Salzsäure und 100 ml Methylenchlorid geschüttelt, die Methylenchloridphase mit 50 ml Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Die zähe Masse wurde aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 190–192°, Ausb. 54 %. $C_{18}H_{19}NO_2S_2$ (345.5) Ber. N 4.0 S 18.6 Gef. N 3.8 S 18.5. IR: 3390, 3280 (NH₂), 3180, 3000–2500 (COOH), 1690 (C=O), 1610 cm⁻¹ (Aromat).

2-Thioxo-5,5-di(4-tolyl)-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**2c**)

10.4 g (30 mmol) **10** wurden in 70 g Acetanhydrid unter Zusatz von 3 Tropfen Schwefelsäure 15 min auf 80° erwärmt, die Lösung auf 300 g zerstoßenes Eis gegossen und nach 4 h braune Kristalle abfiltriert. Aus Toluol gelbe Kristalle, Schmp. 179–181°, Ausb. 73 %. $C_{18}H_{17}NOS_2$ (327.5) Ber. N 4.3 S 19.6 Gef. N 4.1 S 19.7. IR: 3320 (NH), 1715 cm⁻¹ (C=O).

N-Carbamoyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **5**

1.33 g (10 mmol) **1** wurden mit 10 mmol des Carbamoylchlorids und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 50 ml Toluol 1 h (bei **5a**) bzw. 12 h (bei **5b**) zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand dreimal mit je 40 ml Wasser durchgearbeitet und der ungelöste Anteil nach Trocknen umkristallisiert zu farblosen Kristallen (Tab. 1).

N-Thiocarbamoyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2-thione **6**, Methode A

1.33 g (10 mmol) **1** wurden mit 10 mmol des Thiocarbamoylchlorids und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 50 ml Toluol 6 h (bei **6c**), 18 h (bei **6b**) bzw. 24 h (bei **6a**) zum Sieden erhitzt, das Toluol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand bei **6a** mit dreimal 40 ml Wasser gewaschen, bei **6b** und **6c** mit Chloroform/Wasser 50/50 ml ausgeschüttelt, die Chloroformphase eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert (Tab. 1).

6a nach Methode B

8.04 g (60 mmol) **1** und 1.92 g (80 mmol) Natriumhydrid wurden in 30 ml Toluol 3 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 7.44 g (60 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid wurde weitere 4 h erhitzt. Nach Kühlen wurden die ausgefallenen Kristalle dreimal mit je 40 ml Wasser gewaschen und der Rückstand umkristallisiert.

3-(Dimethylcarbamoyl)-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one 7 (Tab. 2)

6.0 g (20 mmol) 5,5-Diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**2b**) bzw. 1.64 g (5 mmol) 5,5-Di(4-tolyl)-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**2c**) wurden unter Erwärmen in 80 ml Toluol gelöst und mit einer äquiv. Menge Natriumhydrid und Dimethylcarbamoylchlorid 24h zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen wurde ein Gemisch von Natriumchlorid und Produkt abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und zu gelben Kristallen umkristallisiert.

3-(Dimethylthiocarbamoyl)-2-thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one 8 (Tab. 2)

20 mmol **2b** bzw. **2c** wurden mit 2.02 g (20 mmol) Triethylamin und 2.5 g (20 mmol) Dimethylthiocarbamoylchlorid in 80 ml Toluol 24 h zum Sieden erhitzt, Triethylammoniumchlorid heiß abfiltriert und das Filtrat unter Zusatz von Petrolether gekühlt. Gelbe Kristalle.

3-(Dimethylthiocarbamoyl)-2-thioxo-3,4-dihydro-1,3-thiazin-4-on (9)

1.45 g (10 mmol) 2-Thioxo-3,4-dihydro-1,3-thiazin-4-on (**3**) wurden mit 1.01 g (10 mmol) Triethylamin und 1.51 g (10 mmol) Diethylthiocarbamoylchlorid in 50 ml Toluol 3d bei 20° gerührt, das Triethylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol zu gelben Kristallen umkristallisiert. Schmp. 110–113°, Ausb. 23 %. $C_9H_{12}N_2OS_3$ (260.4) Ber. N 10.8 S 36.9 Gef. N 10.9 S 36.9 IR: 1685 cm^{-1} (C=O).

Literatur

25. Mitt.: W. Hanefeld und E. Bercin. Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 600 (1985).
- Teilweise Bestandteil der Dissertation E. Bercin, Hamburg 1984.
- W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 833 (1980).
- W. Hanefeld und E. Bercin, Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 74 (1984).
- S. Gabriel und W. Lauer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 91 (1890).
- F.M. Hamer und R.J. Rathbone, J. Chem. Soc. **1943**, 243.
- T.L. Gresham, J.E. Jansen und F.W. Shaver, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1001 (1948).
- W. Hanefeld, G. Glaeske und P. Schulze-Weisschu, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 587 (1981).
- R.N. Warrener und E.N. Cain, Chem. Ind. (London) **48**, 1989 (1964).
- C.M. Hendry, J. Am. Chem. Soc. **80**, 973 (1958).
- 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**, 6251 (1967).
- W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 58.

[Ph 968]