

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 1015–1019 (1979)

Ringschlußreaktionen mit *N*-(Chlormethyl)carbimidoylchloriden, 2. Mitt.

Umsetzungsprodukte mit *N,N'*-Dimethylthioharnstoff¹⁾

Horst Böhme* und Hans-Joachim Drechsler

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 1. März 1979

N-(Chlormethyl)benzimidoylchlorid (**1**) und *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**2**) reagieren unter Bildung der drei isomeren Triazin- bzw. Thiadiazinderivate **6**, **7** und **8**, die sich durch Schichtchromatographie trennen lassen und deren Strukturen durch ¹³C-NMR-Spektroskopie ermittelt werden. Als Nebenprodukt ist das Thiadiazinderivat **11** zu isolieren, für dessen Bildung ein Mechanismus vorgeschlagen wird.

Heterocyclisation Reactions with *N*-(Chloromethyl)carboximidoyl Chlorides, II: Reaction with *N,N'*-Dimethylthiourea

N-(Chloromethyl)benzimidoyl chloride (**1**) and *N,N'*-dimethylthiourea (**2**) react to form the three isomeric triazine and thiadiazine derivatives **6**, **7** and **8**, which were separated by layer chromatography. Their structures were determined by ¹³C-NMR spectroscopy. The thiadiazine derivative **11** was isolated as a by-product. A mechanism is proposed for its formation.

Die durch zwei sehr reaktionsfähige Halogenatome ausgezeichneten *N*-(Chlormethyl)-carbimidoylchloride^{2,3)} können, wie an mehreren Beispielen gezeigt wurde, mit bifunktionalen Nucleophilen unter Ringschluß reagieren¹⁾. Zur Umsetzung boten sich auch Thioharnstoffe an, die bekanntlich außerordentlich vielseitig verwendbare Agenzien zur Synthese von Heterocyclen sind⁴⁾.

Wir ließen gleichmolare Mengen *N*-(Chlormethyl)benzimidoylchlorid (**1**) und *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**2**) in Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur und in Gegenwart der doppeltmolaren Menge Ethyldiisopropylamin⁵⁾ 2–3 Tage miteinander reagieren, trennten das ausgeschiedene Hydrochlorid des Protonenacceptors ab und engten das Filtrat ein. Das ¹H-NMR-Spektrum des hinterbleibenden dunkelroten Öls ließ erkennen, daß ein Gemisch mehrerer Substanzen entstanden war. Durch präparative Schichtchromatographie gelang die Auftrennung in vier Fraktionen. Elementaranalysen sowie NMR- und Massenspektren lehrten, daß drei von diesen – charakterisiert durch die

fallenden Rf-Werte 0.68, 0.53 und 0.41 – Isomere waren, entstanden durch Reaktion von je einer Molekel **1** und **2** unter Abspaltung von 2 mol Chlorwasserstoff. Die Zuordnung dieser drei Verbindungen zu den denkbaren drei Strukturmöglichkeiten gelang mittels ihrer ^{13}C -NMR-Spektren.

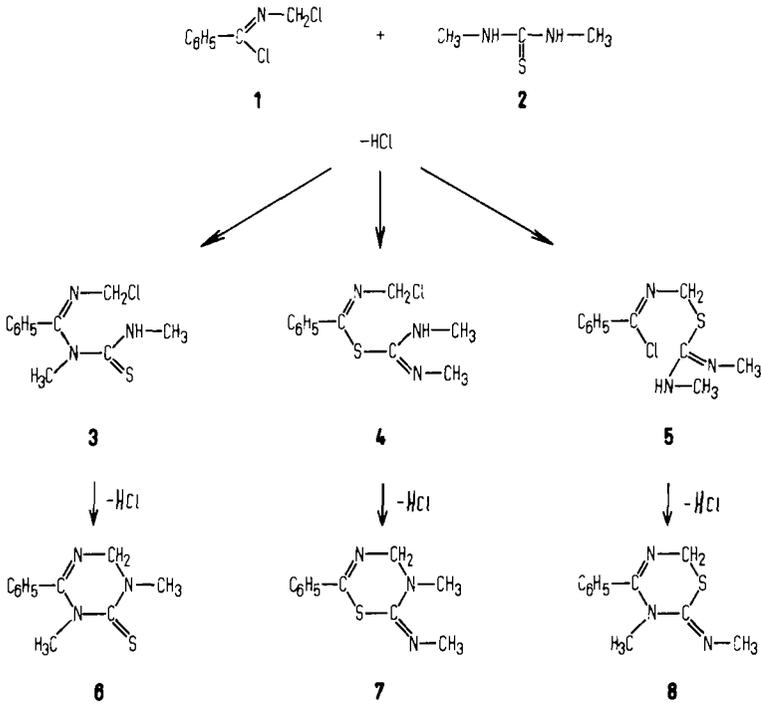
Das durch Angriff des bifunktionellen Elektrophils **1** an den beiden Stickstoffatomen von **2** entstandene Triazinthion **6** waren die bei 93° schmelzenden, gelblichen Kristalle mit dem Rf-Wert 0.68. Unterschiedlich von den beiden anderen Isomeren fiel ein zu besonders tiefem Feld verschobenes Signal bei $\delta = 181.20$ ppm auf, das dem Thionkohlenstoff C-2 zuzuordnen ist. Weiter entspricht ein Signal bei $\delta = 156.66$ ppm dem Amidinkohlenstoff C-6. Darüberhinaus weist das IR-Spektrum der Substanz im Gegensatz zu den beiden Isomeren eine ausgeprägte, für Thioharnstoffderivate charakteristische Bande bei 1511 cm^{-1} auf.

Den bei $51\text{--}52^\circ$ schmelzenden, gelben Kristallen mit dem niedrigsten Rf-Wert 0.41 ist die Struktur des 1,3,5-Thiadiazin-Derivates **7** zuzuordnen. Hierfür sprechen die Feinaufspaltungen der Methylen- und der 3-Methylresonanzen im ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum. Nur hier können einerseits das Methylentriplett durch $^3J_{\text{CNCH}}$ -Kopplung zu Fernquartetts aufgespalten werden und andererseits die Signale des Quartetts der Methylgruppen am C-3 Feinaufspaltungen zu Triplets erfahren. Außerdem entspricht die Lage des Methylenkohlenstoffs zwischen zwei Stickstoffatomen mit $\delta = 68.77$ ppm etwa dem Wert, der für **6** mit $\delta = 64.83$ ppm gefunden wurde.

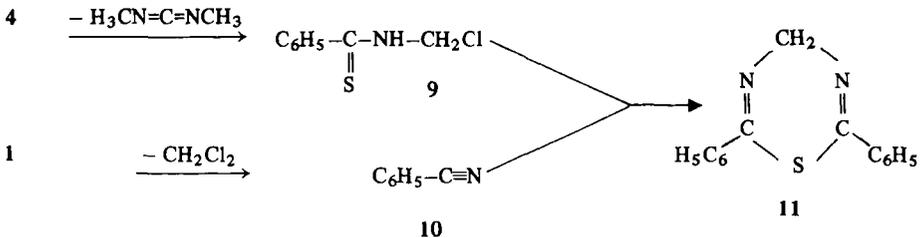
Für das dritte, als gelbliches, viskoses Öl mit dem Rf-Wert 0.53 anfallende Isomer blieb damit die Struktur des 1,3,5-Thiadiazins **8** übrig. In Übereinstimmung damit lag das Signal der zwischen Stickstoff und Schwefel gebundenen Methylengruppe bei $\delta = 45.37$ ppm.

Die schichtchromatographische Auftrennung lieferte die drei Isomere **6**, **7** und **8** im Verhältnis 1:9:7. Dieses entsprach auch dem aus dem ^1H -NMR-Spektrum zu entnehmenden Mengenverhältnis der drei Substanzen im Rohprodukt, auf das der Trennprozeß somit ohne Einfluß ist. Auch beim mehrstündigem Erwärmen auf $60\text{--}80^\circ$ tritt keine Umwandlung der Isomere ineinander ein. Daß die Isothioharnstoffderivate **7** und **8** in höherer Ausbeute anfallen als der Thioharnstoffabkömmling **6**, überrascht nicht; es ist bekannt, daß Alkylierungen oder Acylierungen von Thioharnstoffen bevorzugt am nucleophileren Schwefel erfolgen.

Als vierte Substanz bei der Umsetzung von *N*-(Chlormethyl)benzimidoylchlorid (**1**) und *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**2**) fielen mit dem höchsten Rf-Wert 0.73 gelbe Kristalle vom Schmp. 80° an, deren ^1H -NMR-Spektrum lediglich zwei Methylen- und zehn Aromatenprotonen aufwies. Elementaranalyse und Massenspektrum stimmten auf die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte neben vier verschiedenen Aromatenkohlenstoffen und einem Methylensignal nur eine weitere Resonanz bei $\delta = 159.62$ ppm. Danach ist dieser Substanz die symmetrische Struktur des 2,6-Diphenyl-4*H*-1,3,5-thiadiazins (**11**) zuzuschreiben. **11** ist bereits aus Methylen-bis(thiobenzamid) durch Oxidation⁶⁾ sowie durch Umsetzung mit acylierten Carbodiimiden⁷⁾ dargestellt worden. Hier dürfte auch die Erklärung für die zunächst



überraschende Bildung von **11** bei der jetzt untersuchten Reaktion zu suchen sein. Aus dem Primärprodukt **4** entsteht unter Abspaltung von Dimethylcarbodiimid⁸⁾ *N*-(Chlormethyl)thiobenzamid (**9**). Andererseits neigt *N*-(Chlormethyl)benzimidoylchlorid (**1**) dazu, unter Verlust von Methylenechlorid in Benzonitril (**10**) überzugehen³⁾. **9** vermag anschließend mit **10** unter Bildung des 1,3,5-Thiadiazins **11** zu reagieren; dieses entspricht auch dem Befund, daß Nitrile durch Thioamidoalkylierung mit *N*-(Hydroxymethyl)thio-benzamid⁹⁾ in Gegenwart von Borfluorid in 1,3,5-Thiadiazine des Typs **11** zu überführen sind¹⁰⁾.



Experimenteller Teil

Umsetzung von *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (**2**) mit *N*-(Chlormethyl)benzimidoylchlorid (**1**)

Bei Raumtemp. rührt man 10.4 g (100 mmol) **2**, 18.8 g (100 mmol) **1** und 25.8 g (200 mmol) Ethyldiisopropylamin⁵) 60 h in 150 ml THF. Nach Abtrennen des ausgeschiedenen Aminhydrochlorids hinterbleiben beim Einengen 17.5 g eines dunkelroten Öles, von dem 2.5 g auf insgesamt zwölf 2mm-Kieselgelplatten (Merck, Art. 5717) mit Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgetrennt werden. Man erhält jeweils 4 Flecke mit den Rf-Werten 0.73, 0.68, 0.53 und 0.41, die abgehoben und mit Dichlormethan/Methanol extrahiert werden. Die ersten beiden und die vierte Fraktion liefern nach dem Umlösen aus Pentan die Festsubstanzen **11**, **6** und **7**, die dritte Fraktion ist als gelbes Öl anfallendes **8**. Die Reinsubstanzen zeigen auf 0,25 mm Kieselgelplatten die Rf-Werte 0.90, 0.83, 0.75 und 0.50.

1,3-Dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-s-triazin-2-thion (**6**)

Gelbliche Kristalle, Schmp. 93° (Diethylether), Ausb.: 80 mg (3 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.36, 3.40 (2s; CH₃), 4.86 (s; CH₂), 7.48 (bs; 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 39.55, 39.92 (CH₃), 64.83 (CH₂), 128.33, 128.62 (C-2'/C-6' bzw. C-3'/C-5'), 130.56 (C-4'), 133.40 (C-1'), 156.66 (C-6), 181.20 (C=S), – MS (70 eV): m/e = 219 (18 %, M⁺), 116 (52 %), 103 (20 %), 44 (100 %), 43 (100 %). C₁₁H₁₃N₃S (219.3) Ber. C 60.2 H 5.97 N 19.2 S 14.6 Gef. C 60.5 H 5.96 N 19.0 S 14.4.

3-Methyl-2-methylimino-6-phenyl-2,4H-1,3,5-thiadiazin (**7**)

Gelbe Kristalle, Schmp. 51–52° (Diethylether), Ausb.: 800 mg (26 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.07, 3.17 (2s; CH₃), 4.90 (s; CH₂), 7.48, 7.95 (2mc; 3 bzw. 2 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 36.16 (=N–CH₃; ¹J_{CH} = 134.8 Hz), 36.76 (N–CH₃; ¹J_{CH} = 138.5; ³J_{CNCH} = 2.0 Hz), 68.77 (CH₂; ¹J_{CH} = 150.4 Hz; ³J_{CNCH} = 3.8 Hz), 126.80, 128.26 (C-2'/C-6' bzw. C-3'/C-5'), 131.31 (C-4'), 136.03 (C-1'), 148.38 (C-2), 161.51 (C-6). MS (70 eV): m/e = 219 (4.3 %, M⁺), 121 (26 %), 103 (100 %). C₁₁H₁₃N₃S (219.3) Ber. C 60.2 H 5.97 N 19.2 S 14.6 Gef. C 60.4 H 5.95 N 19.0 S 14.8.

3-Methyl-2-methylimino-4-phenyl-2,6H-1,3,5-thiadiazin (**8**)

Gelbliches, viskoses Öl, Ausb.: 650 mg (21 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.15, 3.21 (2s; CH₃), 4.65 (s; CH₂), 7.45 (bs; 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 37.52, 38.58 (CH₃; ¹J_{CH} = 140.9, 135.0 Hz), 45.37 (CH₂; ¹J_{CH} = 154.3 Hz), 128.01, 128.18 (C-2'/C-6' bzw. C-3'/C-5'), 129.93 (C-4'), 135.46 (C-1'), 152.98 (C-2), 160.67 (C-4). – MS (70 eV): m/e = 219 (32 %, M⁺), 118 (100 %). C₁₁H₁₃N₃S (219.3) Ber. C 60.2 H 5.97 N 19.2 S 14.6 Gef. C 60.4 H 5.89 N 18.7 S 14.6.

2,6-Diphenyl-4H-1,3,5-thiadiazin (**11**)

Gelbe Kristalle, Schmp. 80° (Diethylether, Lit.⁶) 80°), Ausb.: 210 mg (12 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.58 (s; CH₂), 7.48 (mc; 6 arom. H), 8.02 (mc; 4 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 70.96 (CH₂; ¹J_{CH} = 153.8 Hz), 127.36, 128.62 (C-2'/C-6' bzw. C-3'/C-5'), 131.53 (C-4'), 136.09 (C-1'), 159.62 (C-2/C-6). – MS (70 eV): m/e = 252 (5.5 %, M⁺), 149 (88 %), 121 (99 %), 103 (100 %). C₁₅H₁₂N₂S (252,3) Ber. C 71.4 H 4.79 N 11.1 S 12.7 Gef. C 71.4 H 4.78 N 11.0 S 13.1.

Literatur

- 1 1. Mitt.: H. Böhme und H.-J. Drechsler, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 1011 (1979).
- 2 Farbwerke Hoechst AG (Erf. H. Böhme und K.H. Ahrens) DOS 2064736 (31. Dez. 1970); C.A. 77, 114077 a (1972).
- 3 H. Böhme, K.H. Ahrens, H.-J. Drechsler und G. Rumbaur, *Z. Naturforsch.* 33b, 636 (1978).
- 4 T.S. Griffin, T.S. Woods und D.L. Klayman in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 18, S. 99. (Herausg. A.R. Katritzky und A.J. Boulton), Academic Press, New York 1975.
- 5 S. Hünig und M. Kiessel, *Chem. Ber.* 91, 380 (1958).
- 6 W. Walter und J. Curts, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 649, 88 (1961).
- 7 K. Hartke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 766 (1967).
- 8 K. Hartke, *Chem. Ber.* 99, 3163 (1966).
- 9 H. Böhme und H.-H. Hotzel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 241 (1967).
- 10 C. Giordano, A. Belli und V. Bellotti, *Synthesis* 1975, 266.

[Ph 91]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 1019–1026 (1979)

1,3-Dihydroxyharnstoffe, 2. Mitt.¹⁾

Jürgen Schmidt und Gerwalt Zinner*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 5. März 1979

Die bei der Phosgenierung von Hydroxylaminhydrochlorid neben 1,3-Dihydroxyharnstoff (**1**) anfallende Substanz wird als **2** identifiziert. Ein Mechanismus für die Umwandlung der 1,3-Dihydroxyharnstoffe **7** zu **8** und für die Bildung von **13** aus Benzofurazan-1-oxid (**11**) und Formaldehyd wird diskutiert. **17** wird über die isolierten radikalischen Intermediate **19** und **20** synthetisiert. Die durch Oxalylierung von **15** erhaltene Verbindung **21** wird mit Isocyanaten und Carbonsäurechloriden umgesetzt.

1,3-Dihydroxyureas, II

Products **1** and **2** were obtained by reacting phosgene with hydroxylamine hydrochloride. The transformation of 1,3-dihydroxyureas **7** to **8** and the formation of **13** from benzofurazan 1-oxide (**11**) and formaldehyde are discussed. Compound **17** was synthesized, and the free-radical intermediates **19** and **20** were isolated. **21** obtained from **15** by reaction with oxalyl chloride was treated with isocyanates and carboxylic chlorides.
