

1-Dichlorphenyl-1-penten-3-on-oxime 5a-c

5a: 2,0 g **3a/4a** werden oximiert: 1. Zone: **6a**; 2. Zone: 300 mg (E)-**5a** (flüssig), $\lambda_{\max}$ 284 nm; $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) 1,20 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,65 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,2–7,7 (m, 3H);

3. Zone: ~ 100 mg (Z)-**5a** Reinigung auf einer Fertigplatte, flüssig, $\lambda_{\max} = 288$ nm, $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm): 1,20 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,58 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,78 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,1–7,7 (m, 4H).

5b: 1,2 g **3b/4b** werden oximiert: 1. Zone: **6b**; 2. Zone: 300 mg (E)-**5b** v. Schmp. $117-118^\circ$ (verd. Äthanol), $\lambda_{\max}$ 286 nm, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,20 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,73 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,77 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,2–7,6 (m, 3H); 3. Zone: ~ 100 mg (Z)-**5b** (Reinigung auf einer Fertigplatte), Schmp. $127-128^\circ$, $\lambda_{\max} = 288$ nm, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,23 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,61 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,83 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,2–7,6 (m, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ (E-, 244,1) Ber.: C 54,12 H 4,54 N 5,74; Gef.: C 53,52 H 4,57 N 5,45.

5c: Das ölige **3c/4c** (2,3 g) wird oximiert: 1. Zone: wenig **6c**; 2. Zone: 400 mg (E)-**5c**, Schmp. $95-96^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\max} = 272$ nm; $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) 1,22 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,70 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,0–7,5 (m, 3H); 3. Zone: ~ 100 mg (Z)-**5c**, Schmp. $118-119^\circ$ (Reinigung auf einer Fertigplatte), $\lambda_{\max} = 275$ nm, $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) 1,27 (tr, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2,60 (qu, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6,93 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,57 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7,07–7,4 (m, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ (E-, 244,1) Ber.: C 54,12 H 4,54 N 5,74; Gef.: C 54,03 H 4,52 N 5,62.

Prof. Dr. B. Unterhalt, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn.

[Ph 850]

Kurzmitteilungen

Kang-Chien Liu, Ching-Yun Shih, Julia Ying Tuan und Shung-Fang Chen

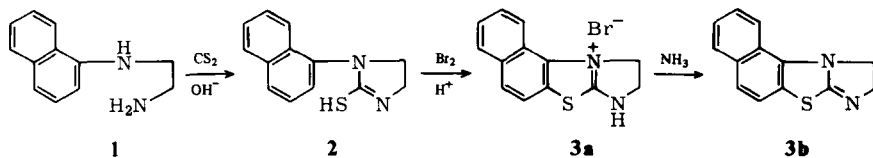
Neues Antihypertensivum der fusionierten Pseudothioharnstoff-Reihe: Naphtho[1,2-d]thiazolo[3,2-a]-2-imidazolin

Im Jahr 1950 beobachteten Dawes und Fastier¹⁾, daß einige Pseudothioharnstoff-derivate eine reflektorische Blutdrucksenkung an der Katze auslösten. Die wirksamste Verbindung davon, S-(1-Naphthyl-äthyl)pseudothioharnstoff, hat sich aber später als ziemlich giftig und unwirksam an der metacorticoiden hypertensiven Ratte erwiesen²⁾.

1 G. S. Dawes und F. N. Fastier, Brit. J. Pharmacol. 5, 325 (1950).

2 B. Loev, P. E. Bender, H. Bowman, A. Helt, R. McLean und T. Jen, J. Med. Chem. 15, 1024 (1972).

Auffallenderweise wurde eine Anzahl 2- und 2,6-substituierter Phenylthioharnstoffe gefunden, die eine ausgezeichnete antihypertensive Aktivität bei der Ratte aber nicht beim Hund zeigten²⁾. Eine Reihe Verbindungen wurde dann dargestellt³⁻⁶⁾, die alle wie Clonidine die allgemeine Amidin-Gruppierung, $-N=C-NH-$ besitzen. Bei manchen ist die Imino-Gruppe $-N=$ durch einen Brückenkopf-Stickstoff ersetzt; sie liegen als Heterotricyclen in Form von fusioniertem Imidazol³⁻⁵⁾ vor. Obwohl diese Verbindungen unterschiedliche hypotensive Reaktionen bei der Katze und dem Hund entfalten, wird angenommen, daß die Amidin-Gruppe und das Imidazolgerüst die Basis für die Bioaktivität sein dürften. In einer jüngsten Mitt. haben *Adhikary* und Mitarb.⁷⁾ eine aus fusioniertem Pseudothioharnstoff aufgebaute heterotetracyclische Verbindung, Thiazolo[3,2-a]-imidazo[5,4-b]indol, dargestellt, die hypotensive Aktivität sowohl bei der Katze als auch beim Hund zeigte. Diese Befunde veranlaßten uns, in Fortführung der Arbeit über cyclische Pseudothioharnstoffe und ihre intermolekularen Kondensationsprodukte⁸⁻¹⁰⁾ auch zur Darstellung tetracyclischer fusionierter Pseudothioharnstoffderivate durch intramolekulare Kondensation. Ausgehend von 1-(1-Naphthyl)äthylendiamin (**1**) als Dihydrochlorid haben wir den cyclischen Pseudothioharnstoff 1-(1-Naphthyl)-2-imidazolin-2-thiol (**2**) beim Erwärmen mit Schwefelkohlenstoff in alkalischem Milieu dargestellt. Oxidation mit Brom in Eisessig überführte **2** durch Ringschluß in Naphtho[1,2-d]thiazolo[3,2-a]-2-imidazolin (**3b**) als Hydrobromid **3a**.



Beim Behandeln mit Ammoniak ging **3a** leicht in die freie Base **3b** über. **2** und **3** wurden in vorzüglicher Ausbeute isoliert und ihre Strukturen durch UV-, IR- und NMR-spektroskopische Befunde sowie die Elementaranalyse festgelegt (s. Exp. Teil).

In einer einfachen pharmakologischen Prüfung zeigte **3b** oder das Hydrobromid **3a** eine 20–30-proz. Blutdrucksenkung bei normotensiven Ratten nach i.p. Injektion von 10–50 mg/kg und durch Messung der Arteria carotis. Da **1** und **2** sich als unwirk-

3 T. Jen, B. Dienel, H. Bowman, J. Petta, A. Helt und B. Loev, *J. Med. Chem.* **15**, 727 (1972).

4 T. Jen, P. Bender, H. Van Hoeven, B. Dienel und B. Loev, *J. Med. Chem.* **16**, 407 (1973).

5 T. Jen, B. Dienel, F. Dowalo, H. Van Hoeven, P. Bender und B. Loev, *J. Med. Chem.* **16**, 633 (1973).

6 T. Jen, H. Hoeven, W. Groves, R. A. Mclean und B. Loev, *J. Med. Chem.* **18**, 90 (1975).

7 P. K. Adhikary, S. K. Das und B. A. Hess Jr., *J. Med. Chem.* **19**, 1352 (1976).

8 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **24**, 65 (1977).

9 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 928 (1976).

10 K.-C. Liu, J. Y. Tuan, B.-J. Shih und L.-C. Lee, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 522 (1977).

sam erwiesen, scheint die volle Fusion des Pseudothioharnstoffgerüsts am aromatischen Ring für die hypotensive Wirkung erforderlich zu sein. Diese Tatsache bestätigt auch die Befunde von *Adhikary*⁷⁾, daß die hochgradige cyclische Struktur für die Bioaktivität essentiell ist.

Experimenteller Teil

1-(1-Naphthyl)-2-imidazolin-2-thiol (2)

Eine Lösung von 16 g (0,06 mol) Dihydrochlorid von 1 in 50 ml 95proz. Äthanol und 50 ml Wasser wurde mit 18 ml 7N NaOH auf pH 10,5 gebracht und unter Rühren mit 4,7 g (3,6 ml, 0,06 mol) Schwefelkohlenstoff tropfweise versetzt. Das Gemisch wurde dann 3 Std. rückfließend erhitzt und nach Abkühlen das ausgefallene hellbraune kristalline Produkt aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 210–211°. Ausb.: 12 g (88 % d. Th.). $C_{13}H_{12}N_2S$ (228,3) Ber.: C 68,4 H 5,03 N 12,3 S 14,0; Gef.: C 68,8 H 5,63 N 12,3 S 14,4. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 223 (4,91), 283 (3,65); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 266 (3,53). IR (KBr): 3180 (N-H), 2750 (S-H), 1590, 1500 (C=C arom.), 1260 (C=S), 1210 (C-N), 800 (=C-H) und 510 (C-S) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , TMS) (60 MHz), δ (ppm) 3,42 (s, SH), 3,81–3,90 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,44 u. 7,78 (2m, 7H, arom.).

Naphtho[1,2-d]thiazolo[3,2-a]-2-imidazolin (3b)

In eine Suspension von 11,4 g (0,05 mol) 2 in 72 ml Eisessig wurde eine Lösung von 8 g (2,8 ml, 0,05 mol) Brom in 10 ml Eisessig unter Rühren bei 18–20° getropft. Das orange Gemisch wurde 15 Min. bei der gleichen Temp. weitergerührt und dann 3 Std. auf 80–85° erhitzt. Nach Abkühlen wurde das ausgeschiedene weiße Hydrobromid (3a, Schmp. 264–266°) mit einer geringen Menge Aceton und dann mit Äther gewaschen und in 125 ml warmen Wasser (60–65°) suspendiert. Die Suspension wurde mit 18 ml konz. Ammoniak behandelt, 16 Min. auf einem Dampfbad erwärmt und nach Abkühlen mit Chloroform geschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Produkt i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und aus Petroläther (60–80°) umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 142–143°. Ausb.: 9,5 g (84 % d. Th.). $C_{13}H_{10}N_2S$ (226,3). Ber.: C 69,0 H 4,45 N 12,4 S 14,2; Gef.: C 69,0 H 4,19 N 12,2 S 14,1. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 223 (4,51), 260 (4,45), 345 (3,83); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 242 (4,11), 295 (2,99). IR (KBr): 1580, 1560 (C=C, arom.), 1200 (C-N), 810 (=C-H) und 650 (C-S) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) (60 MHz), δ (ppm): 4,26 (m, CH_2CH_2), 7,34 u. 7,80 (2m, 6H arom.).

Dem "National Science Council" der Republik China danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. S.-Y. Chow, Pharmakologisches Institut der Nationalen Yangming-Medizinakademie, Taipeh, danken wir für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung unserer Verbindungen.

(Eingegangen am 2. November 1977).

Anschrift: Prof. Dr. K.-C. Liu, Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie, P. O. Box 7432, Taipeh, Republik China.

[KPh 118]