

mit 50 ml Methanol in Lösung gebracht, die Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Nach 3stdg. Stehen bei 0° wird der kristalline Niederschlag abfiltriert und bei 80° getrocknet. Rohausb. an 6: 4.2 g (68 % d. Th.). Farblose bis bräunliche Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. 230°. Im Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material.

N-Chinolyt-glutaminsäureimid 5

1.65 g (10 mMol) 7-HCl versetzt man mit 20.0 ml 0.5 n methanol. Kalilauge (10 mMol KOH), schüttelt das Gemisch bei Raumtemperatur bis zur quantitativen Umsetzung, zieht das Lösungsmittel i. Vak. unter 40° vollständig ab und trocknet den Rückstand (7 + KCl) über P₂O₅ i. Vak. – Danach setzt man 1.48 g (10 mMol) 1 und 50 ml trockenes Pyridin zu, kocht 10 Std. unter Rückfluß, filtriert vom Ungelösten ab, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und versetzt den kristallinen Rückstand bei 0° mit 10 ml Wasser. Nach 1stdg. Stehen bei 0° wird der Niederschlag abfiltriert, kurz mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausb. an 5: 0.45 g (17 % d. Th.). Farblose Nadelchen (aus Methanol) vom Schmp. 258 – 259°. IR: Carbonsäureimide: ν NH bei 3150 (w) bzw. 3040 (w) cm⁻¹; ν C=O bei 1780 (w), 1720 und 1690 (s) cm⁻¹.

C₁₂H₉N₃O₄ (259.2) Ber.: C 55.61; H 3.50; N 16.21; Gef.: C 55.23; H 3.64; N 16.12.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. K. Fickentscher, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg [Ph 355]

W. Hanefeld

Synthesemöglichkeiten für 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazine durch Verwendung von β -Propiolactonen

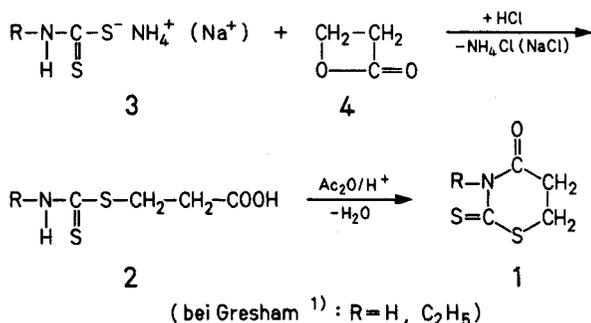
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 26. August 1973)

Die wesentlichen Vorteile der Synthese von 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen über Dithiocarbamate und β -Propiolactone gegenüber anderen Verfahren werden an Beispielen bekannter Verbindungen demonstriert. Das Verfahren wird auf die Darstellung neuer Verbindungen ausgedehnt.

Possibilities for the Synthesis of 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazines by Use of β -Propiolactones

The considerable advantage in the synthesis of 2-thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazines by use of dithiocarbamates and β -propiolactones compared with other methods is demonstrated with examples of known substances. The method is extended to the preparation of new compounds.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über potentiell antimikrobiell wirksame, unter geeigneten Bedingungen zur Abspaltung von Isothiocyanaten befähigte Substanzen suchten wir eine möglichst einfache, mit guten Ausbeuten verlaufende und in weitem Bereich anwendbare Möglichkeit zur Darstellung von 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen (1). Von den verschiedenen, in der Literatur beschriebenen Darstellungsmöglichkeiten für die als Ausgangsmaterial zum Ringschluß zu 1 benötigten β -(Aminothiocarbonyl-mercaptopropionsäuren (2) schien uns ein zuerst von Gresham und Mitarb.¹⁾ an zwei Beispielen durchgeführtes Syntheschema am geeignetsten, bei dem ein Dithiocarbamat (3) in saurer Lösung unter Ringöffnung mit β -Propiolacton (4) zu 2 reagiert:



Dieses Syntheseprinzip wurde später auch von anderen Autoren^{2,3,4)} zur Darstellung einzelner Verbindungen dieser Klasse angewendet. Da wegen der bekannten, stark substituentenabhängigen Instabilität freier Dithiocarbamidsäuren, die bei diesem Verfahren beim Ansäuern der wäßrigen Lösungen ihrer Salze (3) als nicht isolierbare Zwischenstufen auftreten, nicht zwangsläufig jede Umsetzung erfolgreich verlaufen mußte, stellten wir eine Reihe der für unsere Struktur-Wirkungs-Untersuchungen benötigten N-substituierten 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazine (1a-j) nach dem im experimentellen Teil unter Methode A beschriebenen, in manchen Fällen zum Eintopfverfahren vereinfachten Prinzip dar. In Tab. 1 sind unsere Ergebnisse bezüglich Ausbeuten den nach anderen Verfahren (Methoden B-F) erhaltenen Resultaten anderer Autoren gegenübergestellt. Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, erweist sich die mit β -Propiolacton arbeitende Methode A als eindeutig überlegen, da wir mit ihr in fast allen Fällen die zwei- bis dreifachen Gesamtausbeuten an 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen (1a-j) gegenüber den anderen Verfahren erzielen konnten.

1 T.L. Gresham, J.E. Jansen und F.W. Shaver, J.Amer.chem.Soc. 70, 1001 (1948).

2 J.B. Bowers und I. Benghiat, U.S.Patent 2 727 035 (1955), Stauffer Chemical Corp.; C.A. 50, 10800 (1956).

3 M. Tišler, Arch. Pharmaz. 294, 348-354 (1961).

4 E. Campaigne und P.K. Nargund, J.Org.Chemistry 29, 224 (1964).

Tabelle 1:

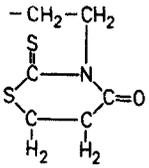
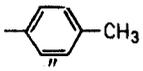
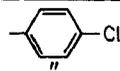
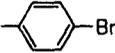
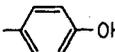
Verbindung	R	Ausbeute 2 / 1 [%]	Gesamt- ausbeute 1		Lit.
2a / 1a	-CH ₃	2a nicht isoliert	42	A	
" "	"	39 / 41	16	C	5)
" "	"	83 / 25	22	E	6)
2b / 1b	-C ₂ H ₅	83 / 100	83	A	
" "	"	20 / 78	16	B	1)
" "	"	36 / 40	15	C	5)
2c / 1c	-CH ₂ -CH=CH ₂	2c nicht isoliert	64	A	
" "	"	29 / 64	19	B	4)
2d / 1d	-CH ₂ -C ₆ H ₅	87 / 100	87	A	
" "	"	62 / 55	35	D	7)
" "	"	- / 97	-	E	8)
2e / 1e	-CH ₂ -CH ₂ 	2e nicht isoliert	59	A	
" "	"	62 / -	-	C	9)
" "	"	31 / 76	24	E	10)
2f / 1f	-C ₆ H ₅	68 / 85	58	A	
" "	"	74 / 64	48	B	3)
" "	"	33 / 70	23	D	7)
" "	"	46 / 54	25	F	5)
2g / 1g		45 / 86	39	A	
" "	"	10 / 50	5	F	5)
2h / 1h		76 / 100	76	A	
" "	"	90 / 89	80	B	3)
" "	"	29 / 31	9	D	5)
" "	"	10 / -	-	F	5)

Tabelle 1: Fortsetzung

Verbindung	R	Ausbeute 2 / 1 [%]	Gesamt- ausbeute 1	Lit.
2i / 1i		77 / 63	49	A
" "	"	65 / 94	61	D 7)
2j / 1j		71 / 81	57	A
" "	"	19 / 20	4	D 5)

Methode A: Eigene Versuche mit β -Propiolacton, genaue Beschreibung im experimentellen Teil.

Methode B: Versuche anderer Autoren mit β -Propiolacton.

Methode C: Umsetzung eines Alkali- oder Ammoniumdithiocarbamats mit β -Chlorpropionsäure zu 2.

Methode D: In Pyridin/Natronlauge durchgeführte Addition von β -Mercaptopropionsäure an Isothiocyanate mit anschließendem Ansäuern zu 2.

Methode E: Addition von Dithiocarbamaten an Acrylnitril mit anschließender saurer Verseifung zu 2.

Methode F: Addition von Dithiocarbamaten an Acrylsäure mit anschließendem Ansäuern zu 2.

Im Anschluß an diese vergleichenden Untersuchungen stellten wir nach der bewährten Methode A eine Anzahl bisher nicht beschriebener, für unsere weiteren Untersuchungen benötigter Verbindungen 1k–p dar, die in Tab. 2 zusammengestellt sind. Nach den guten Erfolgen mit β -Propiolacton selbst hofften wir nun, durch Einsetzen von unterschiedlich substituierten β -Propiolactonen die Anwendbarkeit des Verfahrens auch auf die Darstellung von in 5- und/oder 6-Stellung substituierten 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen erweitern zu können. Auch bei intensiver Durchsicht der Literatur ist uns nur eine solche Umsetzung, nämlich die von Gresham und Mitarb.¹¹⁾ durchgeführte Reaktion von Ammonium-dithiocarbamat mit β,β -Dimethyl- β -propiolacton (β -Isovalerolacton), die nach Ansäuern des Reak-

5 J.L. Garraway, J.chem.Soc.(London) 1962, 4072.

6 B.S. Zimenkivs'kii, Farmatsevt.Zh. (Kiew) 21 (2), 11 (1966).

7 E. Cherbuliez, A. Buchs, J. Marszalek und J. Rabinowitz, Helv.chim.Acta 48 (6), 1414 (1965).

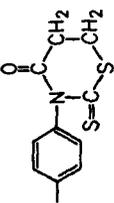
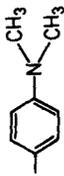
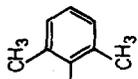
8 J. Seyden-Penne, Ann.Chimie [13] 3, 599 (1958).

9 Shih-Hsien Yang et al., Hua Hsieh Hsieh Pao 26, 49 (1960); C.A. 55, 18589 (1961).

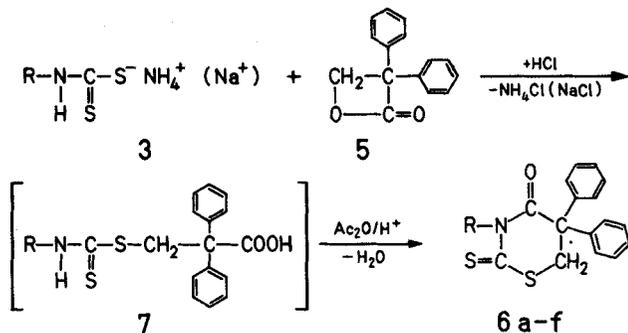
10 B.S. Zimenkivs'kii, Probl.Poluch.Poluprod.Prom.Org.Sin., Akad.Nauk SSSR, Otd.Obshch. Tekh.Khim. 1967, 24; C.A. 68, 104545 (1968).

11 T.L. Gresham, J.E. Jansen, F.W. Shaver und W.L. Beears, J.Amer.chem.Soc. 76, 486 (1954).

Tabelle 2:

Verbin- dung	R	Umkristallisiert aus:	Schmp.	Ausbeute [%]	Analysenwerte
Ik		Benzol/Äthanol	107–109°	80	C ₁₀ H ₁₅ NOS ₂ (229,4) Ber.: N 6,11, S 27,96 Gef.: N 6,04, S 28,41
Il	-CH ₂ -CH ₂ -SO ₃ H	Äthanol/Wasser	289–292°	95	C ₆ H ₉ NO ₄ S ₃ (255,3) Ber.: N 5,49, S 37,67 Gef.: N 5,34, S 37,37
Im	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	Dichloromethan	131–133°	22	C ₇ H ₉ NO ₃ S ₂ (219,3) Ber.: N 6,39, S 29,24 Gef.: N 6,22, S 29,06
In		DMF	> 360°	35	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₄ (368,5) Ber.: N 7,60, S 34,80 Gef.: N 7,73, S 34,71
Io		Äthanol/Petroläther	153–154°	65	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (266,4) Ber.: N 10,52, S 24,07 Gef.: N 10,26, S 24,20
Ip		Essigsäureäthylester	158–160°	70	C ₁₂ H ₁₃ NOS ₂ (251,4) Ber.: N 5,57, S 25,51 Gef.: N 5,58, S 25,35

tionsgemisches direkt zum 2-Thioxo-4-oxo-6,6-dimethyl-tetrahydro-1,3-thiazin führte, bekanntgeworden. Von den Autoren wird die relativ schlechte Ausbeute von 34 % auf die in polaren Lösungsmitteln leicht erfolgende Zersetzung des Lactons zurückgeführt. Daß im weiteren keine Umsetzungen mit N-substituierten Dithiocarbamaten durchgeführt worden sind, scheint daraus verständlich, daß nur die freie unsubstituierte Dithiocarbaminsäure bei niedrigen Temperaturen eine gewisse Beständigkeit hat und z.B. in kristalliner Form isoliert werden kann, die N-monosubstituierten Dithiocarbaminsäuren jedoch in freiem Zustand unbekannt und auch in Lösung äußerst instabil sind¹²⁾. Erfolgreiche Synthesen mit substituierten β -Propiolactonen und N-monosubstituierten Dithiocarbamaten ließen sich folglich nur dann erwarten, wenn das Lacton noch über eine ausreichende Reaktivität sowie andererseits Stabilität verfügt, um unter sehr milden Reaktionsbedingungen mit einem Dithiocarbamat in saurer Lösung zu reagieren. Für eine erste Versuchsreihe stellten wir uns nach einer Vorschrift von Zaugg¹³⁾ das in guter Ausbeute erhältliche α, α -Diphenyl- β -propiolacton (5) her, welches nach Angaben des Autors in neutraler Lösung stabil, in saurer und alkalischer Lösung jedoch sehr labil sein soll. Es gelang uns jedoch, 5 unter Anwendung unserer Methode A, die nur durch den lösungsvermittelnden Zusatz von Äthanol etwas modifiziert wurde, mit mehreren Dithiocarbamaten (3) zu den entsprechenden, bisher nicht dargestellten 2-Thioxo-4-oxo-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazinen (6a-f) umzusetzen, die in Tab. 3 zusammengefaßt sind. Die als Zwischenstufe zu postulierende N-monosubstituierte β -(Amino-thiocarbonyl-mercapto)- α, α -diphenyl-propionsäure (7) ließ sich in keinem Falle isolieren.

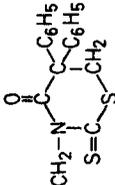
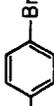


Alle von uns dargestellten 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazine sind intensiv gelb gefärbte, bis auf die Verbindungen II und Im praktisch wasserunlösliche, gut kristallisierende Substanzen, die zum Teil sehr gute Wirksamkeit gegen einige Dermatophyten zeigen.

12 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage Bd. 9, S. 824, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955.

13 H.E. Zaugg, J.Amer.chem.Soc. 72, 2998 (1950).

Tabelle 3:

Verbindung	R	Umkristallisiert aus:	Schmp.	Ausbeute [%]	Analysenwerte
6a		Äthanol	158–160°	11	C ₂₂ H ₂₃ NOS ₂ (381,6) Ber.: N 3,67, S 16,81 Gef.: N 3,79, S 16,70
6b	-CH ₃	Äthanol	135–137°	27	C ₁₇ H ₁₅ NOS ₂ (313,5) Ber.: N 4,47, S 20,46 Gef.: N 4,17, S 20,51
6c	-CH ₂ -C ₆ H ₅	Äthanol	182–184°	21	C ₂₃ H ₁₉ NOS ₂ (389,6) Ber.: N 3,60, S 16,46 Gef.: N 3,42, S 16,46
6d	-CH ₂ -CH ₂ - 	Äthanol/ Chloroform	252°	24	C ₃₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ S ₄ (624,9) Ber.: N 4,48, S 20,53 Gef.: N 4,34, S 20,43
6e	-C ₆ H ₅	Äthanol	167–168°	53	C ₂₂ H ₁₇ NOS ₂ (375,5) Ber.: N 3,73, S 17,08 Gef.: N 3,60, S 17,17
6f		Benzol/ Petroläther	203–204°	50	C ₂₂ H ₁₆ BrNOS ₂ (454,4) Ber.: N 3,08, S 14,12 Gef.: N 3,00, S 13,93

Beschreibung der Versuche

Methode A zur Darstellung von 2-Thioxo-4-oxo-tetrahydro-1,3-thiazinen 1a–p sowie 6a–f:

Äquimol. Mengen eines primären Amins und wäßriger Base (bei aliphatischen Aminen 10proz. Natronlauge, bei bifunktionellen Aminen doppelt molare Menge, bei aromatischen Aminen konz. Ammoniakflüssigkeit) werden unter Eiskühlung mit äquimol. Menge CS₂ tropfenweise versetzt und bei Raumtemperatur weitergerührt, bis eine homogene Lösung des Dithiocarbamats entstanden ist. Im Falle schlechter Wasserlöslichkeit fester Amine sowie bei den Umsetzungen mit α,α -Diphenyl- β -propiolacton wird zur Lösungsvermittlung Äthanol zugesetzt. Zur Lösung des Dithiocarbamats wird unter erneuter Eiskühlung entweder eine äquimol. Menge β -Propiolacton zugetropft oder das Lacton (5) portionsweise in Substanz zugegeben. Man rührt 2 Std. bei Raumtemperatur, setzt unter Eiskühlung äquimol. Mengen 37proz. Salzsäure zu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Scheidet sich beim Kühlen die β -(Amino-thiocarbonyl-mercaptopropionsäure (2) kristallin ab, wird sie isoliert und später cyclisiert. Fällt die Verbindung 2 ölig aus, wird das ganze Reaktionsgemisch bei 60° i.Vak. bis zu einem viskosen Öl eingeengt, das von Natriumchlorid- bzw. Ammoniumchloridkristallen durchsetzt ist. Man setzt etwa die 5-fach molare Menge Acetanhydrid sowie bei Ansatzgrößen von 0,1 bis 0,5 Mol 3–5 Tropfen konz. Schwefelsäure zu und erhitzt 1 Std. auf 90°. Beim Hydrolysieren des Ansatzes durch Zugabe von Eis fallen die höher schmelzenden Verbindungen direkt kristallin an und werden aus den in den Tab. angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Scheiden sich die Verbindungen ölig ab, wird 2- bis 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet und teilweise eingeengt, worauf durch Zusatz eines unpolaren Lösungsmittels Kristallisation erzielt werden kann.

Anschrift: Dr. W. Hanefeld, 207 Großhansdorf, Alter Achterkamp 82a

[Ph 356]

G. Seitz, H. Hoffmann und W.D. Mikulla

Aldolreaktionen mit Thietan-3-on

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn und dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 6. September 1973)

Es werden Aldoladditions- und -kondensationsreaktionen des Thietan-3-ons mit Formaldehyd, verschiedenartig substituierten Benzaldehyden und Aceton beschrieben.

Aldol Reactions with Thietane-3-one

We describe aldol additions and condensations of thietane-3-one with formaldehyde, variously substituted benzaldehydes and acetone.