

Isothiocyanate und deren synthetische Bildner. IV. Die Synthese von 3,5-disubstituierten Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thionen aus Isothiocyanaten aromatischer Sulfide und Sulfone

^aJ. BERNÁT, ^bM. UHER und ^aP. KRISTIÁN

^aInstitut für organische Chemie der P. J. Šafárik-Universität,
Košice

^bInstitut für organische Chemie an der Slowakischen Technischen Hochschule,
Bratislava I

Eingegangen am 10. September 1968

Es wird die Herstellung von 3,5-disubstituierten Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thionen mittels der Isothiocyanat-Methode beschrieben. Es wurden 8 bisher nicht beschriebene Thiadiazin-Derivate synthetisiert. Aus den Ultraviolett-Absorptionsspektren der hergestellten Thiadiazine gehen manche Abweichungen im Charakter der Absorptionsbanden im Vergleich zu den bisherigen Verbindungen dieses Types hervor.

The preparation of 3,5-disubstituted tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones is described *via* isothiocyanate method. A series of 8 hitherto not described derivatives of thiadiazine was synthesized. The ultraviolet absorption spectra of these thiadiazines were shown to display certain differences in the character of absorption bands when contrasted with those of other compounds of this type.

In letzter Zeit erschienen mehrere Arbeiten, die sich mit der Untersuchung der Synthese und der biologischen Wirksamkeit der Verbindungen befassen, die man unter die gemeinsame Bezeichnung „synthetische Isothiocyanat-Bildner“ [1–3] zusammenfassen kann. Es handelt sich sowohl um acyclische, als auch cyclische Verbindungen, für welche die Anwesenheit der >N-C=S -Gruppe im Molekül

charakteristisch ist. Es wird vorausgesetzt, daß die biologisch wirksame Komponente dieser Stoffe die Isothiocyanate darstellen, die bei deren Zersetzung entstehen. Zu den angeführten Verbindungstypen gehören auch die 3,5-disubstituierten Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thione, von denen manche als Fungizide, Herbizide, Nematozide, als Nahrungsstoffe u. a. m. Verwendung gefunden haben.

Auf die biologische Wirksamkeit der Thiadiazine haben als erste *Davies* und *Sexton* [4] hingewiesen. Systematisch begann *Rieche* mit seinen Mitarbeitern sich mit der Synthese und der biologischen Wirksamkeit dieser Stoffe zu befassen [5, 6]. Der bisher bekannten Methode zufolge wurden zur Synthese der 3,5-disubstituierten Thiadiazine [5–7] als Ausgangsstoffe Amine verwendet, an die Schwefelkohlenstoff addiert wird, worauf die ausgeschiedene Dithiocarbamin-Verbindung unter Teilnahme eines zweiten Amin- und zweier Formaldehyd-Moleküle zu dem entsprechenden Thiadiazin cyclisiert wird.

Bis(2-thion-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinyl-3)-4,4'-diphenylsulfon

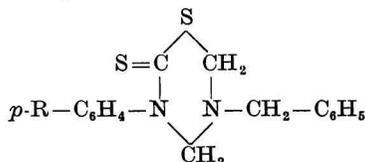
Zu einer methanolischen Lösung von 1,7 g (0,005 Mol) 4,4'-Diisothiocyanato-diphenylsulfon wird unter Schütteln 0,01 Mol einer wäßrigen Lösung von primärem Natriumsulfid hinzugefügt. Die entstandene Lösung läßt man mit 2,05 g (0,01 Mol) Benzylaminsulfat reagieren. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in ca. 25 ml Chloroform suspendiert und durch Zusatz von 2,43 g (0,03 Mol) 37% Formaldehyd unter ständigem Schütteln cyclisiert. Im Laufe der Reaktion geht der Niederschlag in Lösung. Die Chloroform-Lösung wird mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und abgekühlt. Durch Zusatz von Äther kristallisiert das Produkt in hellgelben Plättchen aus.

Messung der Ultraviolett-Absorptionsspektren

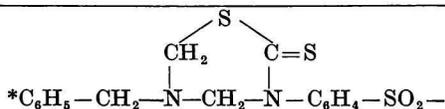
Die Ultraviolett-Absorptionsspektren der synthetisierten Derivate wurden mit Hilfe des Spektrophotometers VSU-1 der Fa. Zeiss im Bereich 220–360 nm bei der Konzentration $2,5 \cdot 10^{-5}$ M in Methanol und $4 \cdot 10^{-5}$ M in Dioxan gemessen. Die optische Schichtdicke der Küvette war 10 mm.

Tabelle 1

Mittels der Isothiocyanat-Methode synthetisierte 3,5-disubstituierte Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thione



Nr.	R	Summenformel (M)	Berechnet/ gefunden		Aus- beute (%)	Fp. (°C)	λ_1 max (nm)	λ_2 max
			% N	% S			log ϵ_1	log ϵ_2
I	CH ₃ S—	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ S ₃ (346,5)	8,08	27,76	72	157—159	243	275
			8,02	27,97			4,08	4,30
II	4-BrC ₆ H ₄ S—	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₂ S ₃ (487,5)	5,74	19,73	65	164—166	263	288
			5,45	19,75			4,34	5,35
III	Decyl—SO ₂ —	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₂ S ₃ (504,8)	5,55	19,05	78	128—130	250	278
			5,72	19,28			4,11	4,33
IV	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ S—	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ S ₃ (451,6)	9,30	21,29	66	164—166	238	280
			9,10	21,52			4,20	4,62
V	CH ₃ SO ₂ —	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₃ (378,5)	7,40	25,41	74	165—167	245	288
			7,30	22,25			4,06	4,04
VI	C ₆ H ₄ SO ₂ —	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₃ (440,6)	6,36	21,83	75	179—181	240	288
			6,40	21,68			4,19	4,12
VII	4-BrC ₆ H ₄ SO ₂ —	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S ₃ (519,5)	5,40	18,52	62	171—173	248	290
			5,55	18,55			4,32	4,10
VIII	Bis(2-thion-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinyl-3)-4,4'-diphenylsulfon*	C ₃₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₅ (662,9)	8,45	24,18	55	148—151	265	302
			8,52	23,81			4,06	4,28



Ergebnisse und Diskussion

Die durch Synthese hergestellten 3,5-disubstituierten Thiadiazine, ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften und UV-spektrophotometrischen Daten sind in Tab. 1, Abb. 1 und 2 angeführt. Bei der Synthese gingen wir von der Tatsache aus,

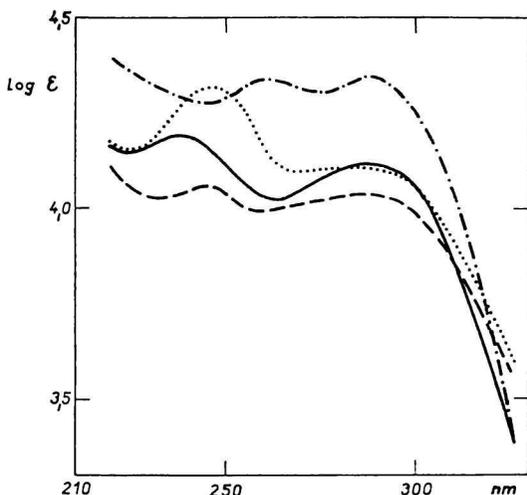
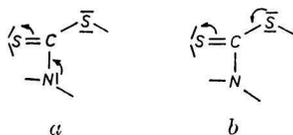


Abb. 1. Ultraviolett-Absorptionsspektren von 3,5-disubstituierten Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thionen.

- VI. 3-(4-Diphenylsulfonyl)-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Methanol.
 - - - - - V. 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Methanol.
 VII. 3-[4-(4-Bromphenyl)phenylsulfonyl]-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Methanol.
 - . - . - II. 3-[4-(4-Bromphenyl)phenylsulfidyl]-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Dioxan.

daß die Isothiocyanate sehr leicht Reaktionen des Types Ad_N [14] eingehen. Die Reaktion des primären Natriumsulfides mit den Isothiocyanaten wurde in wäßrig-alkoholischem Medium vorgenommen. Falls es sich um Isothiocyanate mit stark elektronenacceptierenden Substituenten handelt, wird die Addition und die darauffolgende Cyclisierung in nichtpolarem Medium durchgeführt [9]. Das bei der Reaktion ausgeschiedene Ammoniumsalz der Dithiocarbaminsäure zerfällt in einem solchen Falle im wäßrigen Medium leicht in das entsprechende Derivat des Thioharnstoffs. Es stellte sich heraus, daß die Dithiocarbaminsäuresalze, die sich von den in dieser Arbeit verwendeten Isothiocyanaten ableiten, in wäßrigem Medium beständig sind.

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren der Thiadiazine (Abb. 1) weisen zwei intensive Absorptionsbanden auf, welche den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen angehören, die mit der „S“-Konjugation (Schema 1b) und der „N“-Konjugation (Schema 1a) der im Molekül dieser Verbindungen anwesenden [15] Chromophor-Gruppen zusammenhängen.



Schema 1

Tabukdar [15] setzt voraus, daß die erste Absorptionsbande bei 250 nm überwiegend auf die „S“-Konjugation zurückzuführen ist, während die zweite Absorptionsbande bei 290 nm mit der „N“-Konjugation zusammenhängt. Aus unseren spektralen Messungen [16] und aus Untersuchungen des Solvent-Effektes geht jedoch hervor, daß man der „S“-Konjugation die Absorptionsbande bei 290 nm und der „N“-Konjugation die Bande bei 250 nm zuordnen kann, was den Voraussetzungen von *Tabukdar* [15] widerspricht.

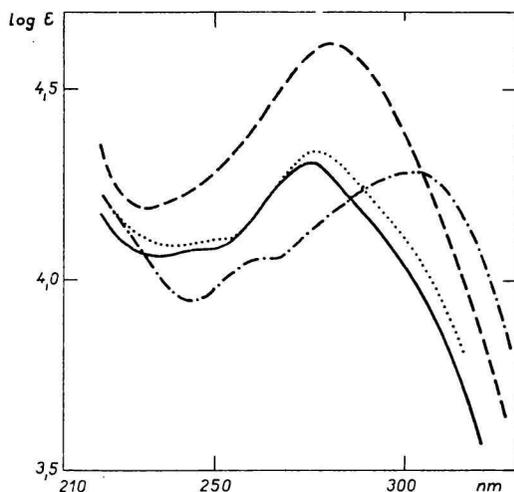


Abb. 2. Ultraviolett-Absorptionsspektren von 3,5-disubstituierten Tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thionen.

- I. 3-(4-Methylphenylsulfidyl)-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Dioxan.
- - - IV. 3-[4-(4-Dimethylaminophenyl)phenylsulfidyl]-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Methanol.
- III. 3-(4-Decylphenylsulfonyl)-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thion in Dioxan.
- . . . VIII. Bis(2-thion-5-benzyl-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinyl-3)-4,4'-diphenylsulfon in Methanol.

Bei der Messung der Ultraviolett-Absorptionsspektren von Thiadiazinen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, stießen wir auf Schwierigkeiten infolge geringer Löslichkeit mancher Derivate in den geeigneten Lösungsmitteln. Die Derivate I–III wurden deshalb in Dioxan, die Substanzen IV–VIII dagegen in Methanol

gemessen. Aus den Ultraviolett-Absorptionsspektren geht hervor, daß es der hohen Intensität der zweiten Absorptionsbande bei 290 nm zufolge bei manchen untersuchten Derivaten teilweise zu Überlappungen mit der Absorptionsbande bei 250 nm kommt (Abb. 2). Wie aus den in Tabelle I angeführten spektralen Daten hervorgeht, wird keine lineare Abhängigkeit des λ_{\max} -Wertes von den Kennzahlen der Substituenten beobachtet, wahrscheinlich infolge der komplizierten Struktur dieser Stoffe.

Wir danken Frau V. Hainová für die Aufnahme der Ultraviolett-Absorptionsspektren und Herrn Dipl.-Ing. C. Peciar aus der Analytischen Abteilung des Chemischen Instituts der Slowakischen Akademie der Wissenschaften für die Durchführung der Elementaranalysen.

Literatur

1. Martin D., *Synthetische Senfölbildner mit bakterizider, fungizider, nutritiver und das Wachstum von Viren hemmender Wirkung*. Akademie-Verlag, Berlin 1962.
2. Weuffen W., Göckeritz D., Pohloudek—Fabini R., *Pharmazie* **300**, 506 (1967).
3. Galstuchova N. B., Ščukina M. N., Berzina I. M., *Ž. Org. Chim.* **37**, 2134 (1967).
4. Davies V. H., Sexton W. A., *Biochem. J.* **40**, 331 (1946).
5. Rieche A., Martin D., Schade W., *Arch. Pharm.* **296**, 770 (1963).
6. Rieche A., Hilgetag G., Martini A., Nejedly O., Schlegel J., *Arch. Pharm.* **293**, 957 (1960).
7. Ainley A. D., Davies V. H., Gudgeon H., Harland J. C., Sexton W. A., *J. Chem. Soc.* **1944**, 147.
8. Kristián P., Bernát J., *Tetrahedron Lett.* **6**, 679 (1968).
9. Bernát J., Kristián P., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **33**, 4283 (1968).
10. Augustín J., Drobnica E., Nemeč P., Antoš K., Kristián P., Martvoň A., Uher M., *J. Antibiot.* **A21**, 499 (1968).
11. Uher M., Antoš K., Kristián P., Drobnica E., *Chem. Zvesti* **21**, 44 (1967).
12. Uher M., Antoš K., Kováč Š., *Chem. Zvesti* **22**, 354 (1968).
13. Uher M., Antoš K., *Chem. Zvesti* **22**, 439 (1968).
14. Kristián P., Drobnica E., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **31**, 1333 (1966).
15. Talukdar P. B., *J. Indian Chem. Soc.* **44**, 18 (1967).
16. Kristián P., Bernát J., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, im Druck.

Übersetzt von M. Čiha