

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE UND ANTIPARKINSONWIRKUNG VON N-PHENYL-N'-(2-THIAZOLYL)HARNSTOFFEN

Alfred Kreutzberger^a; Silva Daus^a

^a Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

To cite this Article Kreutzberger, Alfred and Daus, Silva(1988) 'SYNTHESE UND ANTIPARKINSONWIRKUNG VON N-PHENYL-N'-(2-THIAZOLYL)HARNSTOFFEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 40: 3, 123 — 128

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808072903

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808072903>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE UND ANTIPARKINSONWIRKUNG VON N-PHENYL-N'-(2-THIAZOLYL)HARNSTOFFEN

ALFRED KREUTZBERGER¹ und SILVA DAUS²

*Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Saarstr. 21, 6500 Mainz, Deutschland*

(Received June 2, 1987, in final form January 14, 1988)

Condensation of 5-phenyl-2-thiobiuret **1** with the α -halocarbonyl compounds **2a-e** yields the *N*-phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)urea derivatives **3a-e**. The spectra of **3** are as expected. Compounds of structure **3** are capable of exerting antiparkinson, temperature lowering, calming, and muscle relaxing activity.

Durch Kondensation von 5-Phenyl-2-thiobiuret **1** mit den α -Halogencarbonylverbindungen **2a-e** werden die *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)harnstoffe, **3a-e** erhalten. Die Spektren von **3** stehen mit den Strukturen der Verbindungen in Übereinstimmung. In Strukturtyp **3** finden sich Vertreter mit Antiparkinsonwirkung und temperatursenkenden, sedierenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften.

EINLEITUNG

In Weiterführung unserer Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen^{3,4} sind in jüngster Zeit Pyrimidinderivative mit auffallenden bioorganischen Eigenschaften, wie antidiabetischer,⁵ antineoplastischer⁶ und antibakterieller⁷ Wirksamkeit, entwickelt worden. Im Zuge der Ermittlung des Anwendungsbereiches solcher Kondensationsreaktionen erschien der Ersatz eines Stickstoffatoms im Ausgangsmaterial durch ein anderes Heteroatom als eine logische Fortführung unserer Untersuchungen. Der Austausch von N durch S legte in Anlehnung an das schwefelführende Metixen⁸ die Weiterentwicklung von Antiparkinsonmitteln nahe. So wurde 5-Phenyl-2-thiobiuret (**1**) als Thioanalogon zur Amidinruppierung mit α -Halogencarbonylverbindungen (**2**) umgesetzt.

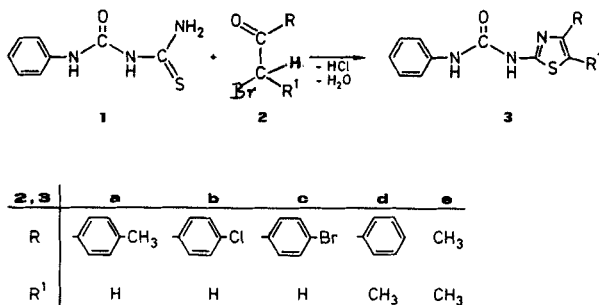
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)-harnstoffe **3a-d** erhält man durch Umsetzung von **1** mit 2-Brom-4'-methylacetophenon (**2a**), 2-Brom-4'-chloracetophenon (**2b**), 2,4'-Dibromacetophenon (**2c**) und 2-Brompropiofenon (**2d**) als in Ethanol schwer lösliche Hydrohalogenide. Aus letzteren können die freien Basen durch Behandeln mit schwachen Alkalien gewonnen werden. Auch der am Thiazolring

† Die vorliegende Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Felix Zymalkowski, Universität Bonn, mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

nur aliphatische Reste tragende *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)harnstoff **3e** kann in entsprechender Weise durch Umsetzung von **1** mit 3-Chlor-2-butanon (**2e**) dargestellt werden.

Die Struktur der neu synthetisierten Verbindungen wird durch die spektroskopischen Daten abgesichert.



Charakteristische massenspektrometrische Abbauschritte der *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)harnstoffe sollen stellvertretend am Beispiel des Zerfalls von **3a** erläutert werden.

Beim massenspektrometrischen Zerfall des Molekülions (*m/e* 309) verlaufen die beiden wichtigsten primären Abbauschritte jeweils über eine McLafferty-

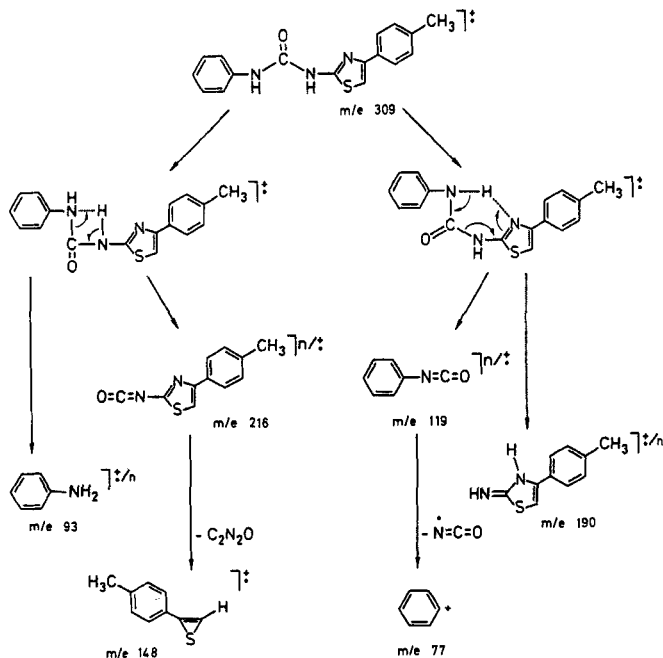


ABBILDUNG 1 Massenspektrometrischer Zerfall des *N*-Phenyl-*N'*-[4-(*p*-tolyl)-2-thiazolyl]harnstoffes **3a** über McLafferty-Unlagerungen.

Umlagerung.⁹ Diese kann unter Ausbildung eines sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustandes stattfinden; hierbei wird Wasserstoff als Proton¹⁰ auf das Stickstoffatom des Thiazolringes übertragen unter Ausbildung einer Dihydrothiazolstruktur^{11,12} (m/e 190), deren tautomere Form das 2-Amino-4-(p-tolyl)thiazol ist. Simultan wird ein Phenylisocyanat-Bruchstück (m/e 119) gebildet. Im anderen Falle erfolgt die McLafferty-Umlagerung⁹ des Moleküls (m/e 309) über einen viergliedrigen cyclischen Übergangszustand, und es entstehen die Fragmente Anilin (m/e 93) und 4-(p-Tolyl)-2-thiazolylisocyanat (m/e 216). Alle vier aus den beiden verschiedenen McLafferty-Umlagerungen⁹ stammenden Abbaubrüchstücke des Moleküls können sich aufgrund ihrer relativ hohen π -Elektronendichte stabilisieren¹⁰ und deshalb als Ladungsträger fungieren;¹³ deutliche Signale im Spektrum belegen dies. Der weitere Zerfall der beiden Isocyanat-Radikationen (m/e 216 und 119) erfolgt unter Abspaltung von C_2N_2O als Neutralteilchen zum Thiiren-Radikalion¹² (m/e 148) bzw. unter Verlust eines CNO-Radikals zum Phenyl-Kation¹⁴ (m/e 77). Das tautomere 4-(p-Tolyl)-2-thiazolylisocyanat-Radikalion (m/e 190) eliminiert ein Wasserstoffradikal,¹² ein Thioformylradikal¹⁵ oder Cyanamid^{12,16} als Neutralteilchen, und das Anilinradikal zerfällt auf den bekannten Wegen.¹⁷

Neben den beiden Zerfallsmöglichkeiten des Moleküls über McLafferty-Umlagerung⁹ lassen sich Abbauege des Moleküls beobachten, auf denen es lediglich zu einer Bindungsspaltung ohne Umlagerung eines Protons kommt. Auch hier sind wiederum solche Spaltungsmöglichkeiten bevorzugt, die zwischen der Carbonylgruppe und einem der beiden nachbarständigen Stickstoffatome stattfinden.

Bei der Prüfung auf Arzneistoffeigenschaften zeigten Vertreter des Strukturtyps **3** Antiparkinsonwirkung. So vermag insbesondere **3d** in der Dosis 30 mg/kg per os im Oxotremorintest an der Maus den Tremor um 66% zu hemmen. Bei intraperitonealer Applikationen an der Maus löst **3e** in der Dosis 300 mg/kg innerhalb 1 h einen temperatursenkenden Effekt aus, der von sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen begleitet wird. Die hier im Prinzip des Aminoheterocyclus verkörpert temperatursenkenden, sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen finden eine auffallende Parallele in dem gleichen Wirkungsspektrum von Amino-1,3,5-triazinen.¹⁸

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwandt: für die IR-Spektren das Beckman-Spektralphotometer Modell IR-33 und IR-4220, für die 1H -NMR-Spektren das Varian-Gerät EM 360 A (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian-MAT CH-7A. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli (Schmelzpunkte unter 200°) und Linström (Schmelzpunkte über 200°C) bestimmt und unkorrigiert angegeben.

N-Phenyl-*N'*-(4-*p*-tolyl)-2-thiazolyl]harnstoff (**3a**). Die Lösungen von 21.3 g (100 mmol) 2-Brom-4'-methylacetophenon (**2a**) in 200 ml Methanol wird bei Raumtemp. zu einer Lösung von 19.5 g (100 mmol) 5-Phenyl-2-thiobiuret (**1**) in 300 ml Methanol getropft und das Reaktionsgemisch 12 h zum Sieden erhitzt. Das sich abscheidende Rohprodukt wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (2:1) gereinigt. Hierbei wird **3a** als freie Base in Form von farblosen Plättchen vom Schmp. 248°C (Zers.) erhalten, Ausb. 14.9 g (48% d, Th.).

IR (KBr): 3380, 3180 (NH), 3030 (aromat. CH), 2920, 2860 (CH-Valenzschw.), 1705 (C=O), 1590, 1525, 1490 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1430 (C=C-Ringschw., CH-Deformationsschw.), 820, 750, 690 cm^{-1} (CH-Waggingschw.).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ [ppm] = 2.30 (s; 3H, CH_3), 7.03–7.80 (m; 10H, Thiazol; 5-H, H der beiden Phenylringe), 8.93 (s, breit; 1H, Phenyl-NH), 10.66 (s, breit; 1H, Thiazol-NH).

MS (106 eV, 120°C): m/e = 309 (8%, M^+), 217 (2%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$), 216 (9%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$), 191 (11%, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}^+$), 190 (100%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$), 189 (4%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$: 217-CO, 190-H), 148 (20%, $216-\text{C}_2\text{N}_2\text{O}$; $190-\text{H}_2\text{NCN}$), 147 (19%, 148-H), 145 (1%, $190-\text{HCS}$), 120 (7%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{S}$), 119 (71%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$), 118 (7%, 145-HCN), 103 (5%, 148-HCS; 147-CS), 93 (100%, $\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$), 92 (11%, $\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$; $120-\text{CO}$; 93-H), 91 (38%, $148-\text{C}_2\text{HS}$; $118-\text{HCN}$), 90 (2%, C_7H_6^+), 89 (2%, C_7H_5^+), 78 (2%, $93-\text{CH}_3$), 77 (9%, $120-\text{HNCO}$; $119-\text{NCO}$; $93-\text{NH}_2$), 74 (1%, $190-\text{C}_9\text{H}_8$), 73 (1%, 74-H), 67 (7%, $93-\text{C}_2\text{H}_2$), 66 (27%, $93-\text{HCN}$; $93-\text{C}_2\text{H}_3$), 65 (19%, $92-\text{HCN}$; $91-\text{C}_2\text{H}_2$; 66-H), 64 (19%, $91-\text{C}_2\text{H}_3$), 63 (11%, $91-\text{C}_2\text{H}_4$), 57 (14%, $148-\text{C}_7\text{H}_7$), 51 (9%, $77-\text{C}_2\text{H}_2$), 46 (1%, $73-\text{HCN}$), 39 (13%, $77-\text{C}_3\text{H}_2$; $65-\text{C}_2\text{H}_2$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ (309.4): Ber.: C, 66.00; H, 4.89; N, 13.58; Gef.: C, 65.73; H, 4.87; N, 13.57.

N-[4-(Chlorphenyl)-2-thiazolyl]-*N'*-phenylharnstoff (**3b**). Die Lösung von 11.7 g (50 mmol) 2-Brom-4'-chloracetophenon (**2b**) in 75 ml Ethanol wird bei Raumtemp. zu einer Lösung von 9.7 g (50 mmol) **1** in 150 ml Ethanol getropft und 12 h zum Sieden erhitzt.

Das Hydrobromid (**3b**·HBr) wird in Gestalt farbloser Nadelchen vom Schmp. 252°C (Zers.) durch Umkristallisieren aus Isopropanol erhalten. Ausb. 11.7 g (57% d. Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ ·HBr (410.7): Ber.: C, 46.76; H, 3.19; N, 10.23; Gef.: C, 46.93; H, 3.13; N, 10.38.

Die freie Base **3b** erhält man aus dem Hydrobromid mit lproz. wäßrig-methanolischer Natriumcarbonatlösung (1:1). Farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 213°C (Zers.) (Methanol/Wasser 2:1).

IR (KBr): 3400, 3340, 3280, 3200, 3120 (NH), 3060 (aromat. CH), 1715 (C=O), 1660, 1600, 1570, 1540, 1500, 1480 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1440 (C=C-Ringschw.) 830, 760, 700 cm^{-1} (CH-Waggingschw.).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ [ppm] = 6.98–7.97 (m; 10H, Thiazol; 5-H, H der beiden Phenylringe), 8.90 (s, breit; 1H, Phenyl-NH), 10.68 (s, breit; 1H, Thiazol-NH).

MS (106 eV, 120°C; 35Cl): m/e = 329 (2%, M^+), 237 (2%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$), 236 (15%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$), 211 (3%, $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2\text{S}^+$), 210 (30%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$), 209 (1%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$; $237-\text{CO}$), 175 (1%, $210-\text{Cl}$), 168 (17%, $236-\text{C}_2\text{N}_2\text{O}$; $210-\text{H}_2\text{NCN}$), 167 (1%, 168-H), 165 (1%, $210-\text{HCS}$), 133 (7%, $175-\text{H}_2\text{NCN}$; $168-\text{Cl}$), 132 (1%, $168-\text{HCl}$), 120 (12%, $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2\text{S}$), 119 (100%, $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$), 93 (100%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_2\text{OS}$), 92 (19%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$; $120-\text{CO}$; 93-H), 91 (43%, C_7H_7^+), 90 (3%, C_7H_6^+), 89 (4%, $133-\text{CS}$), 78 (2%, $93-\text{CH}_3$), 77 (3%, $120-\text{HNCO}$; $119-\text{NCO}$; $93-\text{NH}_2$), 74 (3%, $210-\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}$), 73 (1%, 74-H), 67 (4%, $93-\text{C}_2\text{H}_2$), 66 (41%, $93-\text{HCN}$; $93-\text{C}_2\text{H}_3$), 65 (21%, $92-\text{HCN}$; $91-\text{C}_2\text{H}_2$; 66-H), 64 (23%, $90-\text{C}_2\text{H}_2$), 63 (11%, $89-\text{C}_2\text{H}_2$), 51 (7%, $77-\text{C}_2\text{H}_2$), 46 (5%, $73-\text{HCN}$), 39 (13%, $77-\text{C}_3\text{H}_2$; $65-\text{C}_2\text{H}_2$), 37 (3%, $63-\text{C}_2\text{H}_2$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ (329.8): Ber.: C, 58.27; H, 3.67; N, 12.74; Gef.: C, 57.98; H, 3.76; N, 13.01.

N-[4-(4-Bromphenyl)-2-thiazolyl]-*N'*-phenylharnstoff (**3c**). Analog **3b** werden die Lösungen von 9.7 g (50 mmol) **1** und 13.9 g (50 mmol) 2,4'-Dibromacetophenon (**2c**) vereinigt und erhitzt. Aus dem Rohprodukt wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol/1 proz. wäßriger Natriumcarbonatlösung (1:1) und Methanol/Wasser (2:1) **3c** als freie Base in Form von farblosen Plättchen vom Schmp. 210°C (Zers.) gewonnen. Ausb. 13.1 g (70% d. Th.).

IR (KBr): 3400, 3350, 3300, 3220, 3160, 3120 (NH), 3060 (aromat. CH), 1710 (C=O), 1660, 1630, 1610, 1580, 1540, 1510, 1485 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1450 (C=C-Ringschw.), 840, 760, 700 cm^{-1} (CH-Waggingschw.).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ [ppm] = 6.95–7.91 (m; 10H, Thiazol; 5-H, H der beiden Phenylringe), 8.93 (s, breit; 1H, Phenyl-NH), 10.73 (s, breit; 1H, Thiazol-NH).

^{79}Br MS (106 eV, 120°C; ^{79}Br): m/e = 373 (1%, M^+), 281 (2%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$), 280 (12%, $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$), 255 (3%, $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{S}^+$), 254 (23%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$), 253 (1%, $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}$; $251-\text{CO}$), 212 (10%, $280-\text{C}_2\text{N}_2\text{O}$; $254-\text{H}_2\text{NCN}$), 211 (1%, $212-\text{H}$), 209 (1%, $254-\text{HCS}$), 175 (2%, $254-\text{Br}$), 133 (12%, $212-\text{Br}$; $175-\text{H}_2\text{NCN}$), 132 (1%, $212-\text{HBr}$), 120 (15%, $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_2\text{S}$), 119 (100%, $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$), 93 (100%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_2\text{OS}$), 92 (25%, $\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_2\text{OS}$; $120-\text{CO}$; 93-H), 91 (67%, C_7H_7^+), 90 (5%, C_7H_6^+), 89 (11%, $133-\text{CS}$), 79 (1%, Br^+), 78 (3%, $93-\text{CH}_3$), 77 (5%, $120-\text{HNCO}$; $119-\text{NCO}$; $93-\text{NH}_2$), 74 (4%, $254-\text{C}_8\text{H}_5\text{Br}$), 73 (2%, 74-H), 67 (5%, $93-\text{C}_2\text{H}_2$), 66 (55%, $93-\text{HCN}$; $93-\text{C}_2\text{H}_3$), 65 (27%, $92-\text{HCN}$; $91-\text{C}_2\text{H}_2$; 66-H), 64 (31%, $90-\text{C}_2\text{H}_2$), 63 (17%, $89-\text{C}_2\text{H}_2$), 51 (9%, $77-\text{C}_2\text{H}_2$), 46 (5%, $73-\text{HCN}$), 39 (17%, $77-\text{C}_3\text{H}_2$; $65-\text{C}_2\text{H}_2$), 37 (5%, $63-\text{C}_2\text{H}_2$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{OS}$ (374.3): Ber.: C, 51.35; H, 3.23; N, 11.23; Gef.: C, 51.06; H, 3.51; N, 11.27.

N-(5-Methyl-4-phenyl-2-thiazolyl)-*N'*-phenylharnstoff (**3d**). Es werden 9.7 g (50 mmol) **1** und 10.7 g (50 mmol) 2-Brompropiofenon (**2d**) analog **3b** miteinander umgesetzt.

Das Hydrobromid (3d-HBr) wird durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Hierbei entstehen farblose Stäbchen vom Schmp. 243°C (Zers.). Ausb. 14.0 g (72% d. Th.).

$C_{17}H_{15}N_3OS \cdot HBr$ (390.3): Ber.: C 52.32; H, 4.13; N, 10.77; Gef.: C, 52.04; H, 4.29; N, 10.54.

Die freie Base (3d) erhält man analog 3c aus dem Hydrobromid. Es bilden sich farblose Nadelchen vom Schmp. 205°C (Zers.).

IR (KBr): 3260, 3200, 3140, 3100 (NH), 3040 (aromat. CH), 2920, 2850 (CH-Valenzschw.), 1720 (C=O), 1620, 1600, 1580, 1555, 1495 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1450 (C=C-Ringschw., CH-Deformationsschw.), 760, 700 cm^{-1} (CH-Waggingschw.).

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ [ppm] = 2.44 (s; 3 H, CH_3), 6.97–7.80 (m; 10 H, H der beiden Phenylringe), 8.98 (s, breit; 1 H, Phenyl-NH), 10.53 (s, breit; 1 H, Thiazol-NH).

MS (106 eV, 120°C): m/e = 309 (7%, M^{+}), 217 (3%, $M-C_6H_5N$), 216 (9%, $M-C_6H_7N$), 191 (13%, $C_{10}H_{11}N_2S^{+}$), 190 (100%, $M-C_7H_5NO$), 189 (17%, $M-C_7H_6NO$; 217-CO; 190-H), 148 (15%, 216- C_2N_2O ; 190- H_2NCN), 147 (27%, 189- H_2NCN ; 148-H), 133 (1%, 148- CH_3), 131 (1%, 190- C_2H_3S), 120 (1%, $M-C_{10}H_9N_2S$), 119 (9%, $M-C_{10}H_{10}N_2S$), 115 (11%, 147-S), 93 (22%, $M-C_{11}H_8N_2OS$), 92 (3%, $M-C_{11}H_9N_2OS$; 120-CO; 93-H), 91 (8%, $C_7H_7^{+}$), 89 (5%, 148- C_2H_3S ; 133-CS), 78 (4%, 93- CH_3), 77 (15%, 120-HNCO; 119-NCO; 93- NH_2), 74 (2%, 190- C_6H_8), 73 (1%, 74-H), 71 (2%, 148- C_6H_5), 67 (1%, 93- C_2H_2), 66 (6%, 93-HCN; 93- C_2H_3), 65 (6%, 92-HCN, 66-H), 64 (6%, 91- C_2H_3), 63 (6%, 91- C_2H_4 ; 89- C_2H_2), 51 (12%, 77- C_2H_2), 46 (1%, 73-HCN), 45 (3%, 71- C_2H_2), 39 (9%, 77- C_3H_2 ; 71-S; 65- C_2H_2), 37 (2%, 63- C_2H_2).

$C_{17}H_{15}N_3OS$ (309.4): Ber.: C, 66.00; H, 4.89; N, 13.58; Gef.: C, 66.05; H, 4.94; N, 13.82.

N-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-N'-phenylharnstoff (3e). Eine Lösung von 19.5 g (100 mmol) 5-Phenyl-2-thiobiuret (1) in 300 ml Ethanol wird bei Raumtemp. tropfenweise mit einer Lösung von 10.7 g (100 mmol) 3-Chlor-2-butan (2e) in 150 ml Ethanol versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Das Hydrochlorid (3e-HCl) wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt. Farblose Nadelchen vom Schmp. 218°C (Zers.). Ausb. 11.1 g (39% d. Th.).

$C_{12}H_{13}N_3OS \cdot HCl$ (283.8): Ber.: C, 50.79; H, 4.97; N, 14.81; Gef.: C, 51.08; H, 4.86; N, 15.03.

Freie Base (3e). Zum Freisetzen der Base wird das Hydrochlorid mehrmals aus Methanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. Farblose, feine Nadelchen vom Schmp. 315°C (Zers.).

IR (KBr): 3300, 3200, 3140 (NH), 3050 (aromat. CH), 2980, 2920, 2860 (CH-Valenzschw.), 1715 (C=O), 1615, 1600, 1550, 1500, 1480 (C=C-Ringschw., C=C-Valenzschw., C=N-Valenzschw., Amidbande II), 1440 (C=C-Ringschw., CH-Deformationsschw.), 750, 690 cm^{-1} (CH-Waggingschw.).

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ [ppm] = 2.12 (s; 3 H, 5- CH_3), 2.21 (s; 3 H, 4- CH_3), 6.95–7.58 (m; 5 H, H des Phenylringes), 8.95 (s, breit; 1 H, Phenyl-NH), 10.30 (s, breit; 1 H, Thiazol-NH).

MS (106 eV, 120°C): m/e = 247 (12%, M^{+}), 155 (5%, $M-C_6H_5N$), 154 (5%, $M-C_6H_7N$), 129 (10%, $C_5H_9N_2S^{+}$), 128 (100%, $M-C_7H_5NO$), 127 (14%, $M-C_7H_6NO$; 155-CO; 128-H), 120 (5%, $M-C_5H_7N_2S$), 119 (47%, $M-C_5H_8N_2S$), 113 (7%, 128- CH_3), 93 (75%, $M-C_6H_6N_2OS$), 92 (14%, $M-C_6H_7N_2OS$; 120-CO; 93-H), 91 (35%, $C_7H_7^{+}$), 86 (14%, 154- C_2N_2O ; 128- CH_2N_2), 85 (12%, 127- H_2NCN ; 86-H), 78 (2%, 93- CH_3), 77 (14%, 120-HNCO; 119-NCO; 93- NH_2), 74 (1%, 128- C_4H_6), 73 (1%, 74-H), 71 (17%, 113- H_2NCN ; 86- CH_3 ; 85- CH_2), 69 (2%, 128- C_2H_3S ; 113-CS), 67 (7%, 93- C_2H_2), 66 (28%, 93-HCN; 93- C_2H_3), 65 (26%, 92-HCN; 66-H), 59 (24%, 85- C_2H_2), 53 (7%, 85-S), 51 (24%, 71- C_2H_2).

$C_{12}H_{13}N_3OS$ (247.3): Ber.: C, 58.28; H, 5.30; N, 16.99; Gef.: C, 58.26; H, 5.10; N, 16.92.

ACKNOWLEDGMENT

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, Deutschland, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

REFERENCES

1. Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 47. Internationalen Kongreß der Fédération Internationale Pharmaceutique, Amsterdam/Niederlande, September 1987.
2. Aus der Dissertation S. Daus, Mainz 1987.

3. A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **11**, 356 (1968).
4. A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **304**, 674 (1971).
5. A. Kreutzberger und J. Gillessen, *J. Heterocycl. Chem.* **21**, 1639 (1984).
6. A. Kreutzberger und M. Sellheim, *J. Fluorine Chem.* **27**, 203 (1985).
7. A. Kreutzberger, A. Tantawy und J. Stratmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 1043 (1985).
8. H. J. Becher, *Chem. Ber.* **89**, 1593 (1956).
9. F. W. McLafferty, *Anal. Chem.* **31**, 82 (1959).
10. G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, *Monatsh. Chem.* **95**, 257 (1964).
11. D. L. Klaymann, A. Senning und G. W. A. Milne, *Acta Chem. Scand.* **21**, 217 (1967).
12. Q. N. Porter und J. Baldas in: *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, A. Weissberger und C. Taylor (Herausg.), 1. Aufl., S. 533–537, Wiley-Interscience, New York–London–Sidney–Toronto 1971.
13. D. H. Williams und J. Fleming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 5. Aufl., S. 188–189, Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York 1985.
14. G. Spiteller, *Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen*, 1. Aufl., S. 155, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
15. A. Haag und P. Werkoff, *Org. Mass. Spectrom.* **11**, 511 (1976).
16. R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **57**, 324 (1974).
17. P. N. Rylander, S. Meyerson, E. L. Eliel und J. D. McCollum, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2723 (1963).
18. A. Kreutzberger und M. Loch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 289 (1986).