1030, 1020, 1010, 980, 930, 890, 845, 770, 740, 665, 640. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$): 10,45 (s, 1H, austauschbar, -OH), 8,97 (t, J=6Hz, 1H, austauschbar, -N-H), 8,12–8,32 (m+t, teilweise austauschbar, 1 aromat. H und -N-H), 7,89–7,97 (m, 1H, aromat. H), 7,43–7,58 (m, 2H, aromat. H), 7,23 (s, 1H, aromat. H), 4,59 (d, J=6Hz, 2H, -$CH_2$-N-), 4,32 (d, J=6Hz, 2H, -$CH_2$-N-), 1,91 (s, 3H, $H_3C$-C=O), 1,85 (s, 3H, $H_3C$-C=O). MS: m/e (rel. Int./%) = $M^+$ 286 (77), 228 (9), 227 (46), 186 (14), 185 (95), 184 (100), 171 (10), 156 (21), 141 (11), 127 (14), $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286,3) Ber. C 67,1 H 6,34 N 9,8 Gef. C 67,2 H 6,51 N 9,8.

*N-(1-Hydroxy-4-naphthylmethyl)-acetamid* **(11)**

Beim Umkristallisieren von **10** in Methanol/Wasser schieden sich Kristalle ab, die als **11** identifiziert wurden. Schmp.: 205–207° (Zers.). Rf: 0,33 (Fließm. I). IR: 3420, 3160, 3140, 3100, 3050, 3020, 3000, 2920, 2880, 2850, 2820, 2780, 2740, 2700, 2660, 1660, 1650, 1625, 1585, 1530, 1445, 1425, 1395, 1370, 1360, 1340, 1305, 1285, 1270, 1245, 1220, 1155, 1125, 1110, 1065, 1050, 1035, 1025, 995, 980, 960, 920, 870, 860, 820, 805, 780, 770, 720, 670, 640. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$): 10,05 (s, 1H, aust. -OH), 8,03–8,26 (m+t, 2H, teilw. aust., 1 aromat. H und -N-H), 7,90–7,99 (m, 1H, aromat. H), 7,43–7,55 (m, 2H, aromat. H), 7,26 (d, J=8Hz, 1H, aromat. H), 6,82 (d, J=8Hz, 1H, aromat. H), 4,59 (d, J=6Hz, 2H, -$CH_2$-N-H), 1,92 (s, 3H, $H_3C$-C=O). MS: m/e (rel. Int./%) = $M^+$ 215 (100), 198 (5), 185 (7), 184 (7), 172 (15), 171 (53), 158 (9), 157 (63), 156 (70), 145 (21), 144 (8), 129 (7), 128 (26), 127 (21), 115 (15), 43 (37). $C_{13}H_{13}NO_2$ (215,2) Ber. C 72,5 H 6,09 N 6,5 Gef. C 72,4 H 6,26 N 6,7.

**Literatur**


1 H. Möhrle und K. Tröster, Arch. Pharm. (Weinheim) *314,* 836 (1981).
2 J. C. Duff und E. J. Bills, J. Chem. Soc. *1934,* 1305.
3 W. L. Nobles und B. B. Thompson, J. Pharm. Sci. *54,* 576 (1965).
4 H. Hellmann und G. Opitz, Angew. Chem. *68,* 265 (1959).
5 B. B. Thompson, J. Pharm. Sci. *57,* 715 (1968).
6 M. Betti und A. Toricelli, Gazz. Chim. Ital. *33,* 1 (1903).
7 H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. *93,* 1305 (1960).
8 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem. Ber. *92,* 1599 (1959).


[Ph 418]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) *315,* 227–230 (1982)

# Ringschlußreaktionen mit *N,N*-Bis(chlormethyl)-carbonsäureamiden

Horst Böhme* und Jean-Pierre Denis

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 23. März 1981

*N,N*-Bis(chlormethyl)carbonsäureamide **1** reagieren unter Ringschluß mit *N,N'*-Dimethylhydrazin (**2**) zu 1,2,4-Triazolidinderivaten **3** und mit 2-Aminobenzothiazol (**4**) zu Abkömmlingen des Benzothiazolo-1,3,5-triazins **6**.

0365-6233/82/0303-0227 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982

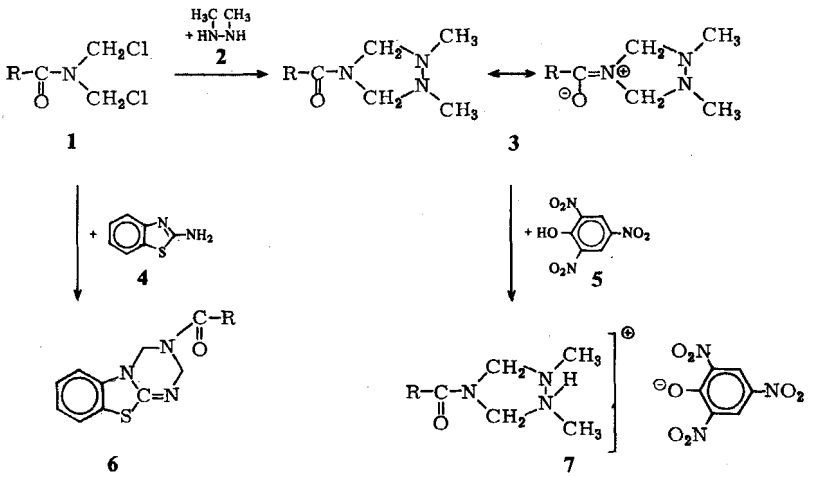
**Ring Closure Reactions with *N,N*-Bis(chloromethyl)carboxamides**

*N,N*-Bis(chloromethyl)carboxamides **1** undergo ring closure reactions with *N,N'*-dimethylhydrazine (**2**) to give 1,2,4-triazolidine derivatives of type **3.** With 2-aminobenzothiazole (**4**), derivatives of the benzothiazolo-1,3,5-triazine **6** are formed.

Kürzlich beschrieben wir die Gewinnung von *N,N*-Bis(chlormethyl)carbonsäureamiden (**1**) auf verschiedenen Wegen sowie einige ihrer Umsetzungen[1]. Diese durch zwei reaktive Halogenatome charakterisierten Elektrophile verdienen Interesse auch, weil ihre Umsetzungen mit bifunktionellen Nucleophilen zu heterocyclischen Verbindungen führen sollten.

Mit Hydrazinderivaten war beispielsweise die Bildung von bisher nicht bekannten 1,2,4-Triazolidinabkömmlingen zu erwarten. In Acetonitrillösung vereinigten wir äquimolare Mengen von *N,N'*-Dimethylhydrazin (**2**) und *N,N*-Bis(chlormethyl)-formamid, -acetamid oder -propionamid (**1a, 1b** bzw. **1c**) bei Gegenwart der doppeltmolaren Menge Triethylamin zur Bindung des bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoffs. Abgeschiedenes Triethylammoniumchlorid wurde abgetrennt und das Filtrat eingeengt, wobei die erwarteten 1,2,4-Triazolidinderivate **3a, 3b** und **3c** als farblose Flüssigkeiten hinterblieben, die i. Feinvak. destillierbar aber so hygroskopisch waren, daß befriedigende Elementaranalysen nicht erhalten wurden. Wir überführten sie deshalb in die aus Ethanol umkristallisierbaren, an der Luft stabilen Pikrate **7**.

Die $^1$H-NMR-Spektren der erhaltenen 1,2,4-Triazolderivate **3** zeigen aufgrund der Mesomerie der Carboxamidsubstituenten jeweils aufgespaltene Signale für die Protonen der mit den Stickstoffatomen verbundenen Methylen- und Methylgruppen. Aus dem gleichen Grunde beobachtet man in den $^{13}$C-NMR-Spektren jeweils zwei Signale für die Methylen- und Methylkohlenstoffatome; die Größe der Aufspaltungen ist von der Natur des Acylrestes abhängig (HCO 〉 $CH_3CO$ 〉 $C_2H_5CO$). Bei den Pikraten **7** weisen die



**a**: R = H; **b**: R = $CH_3$; **c**: R = $C_2H_5$

**Tab. 1:** *Eigenschaften, Ausbeuten, analytische und NMR-spektroskopische Daten der 1,2,4-Triazolidinderivate*

| Nr. | | Sdp.°<br>Schmp.° | Ausbeute<br>% | Summenformel<br>(Molmasse) | Analyse<br>Ber.:<br>Gef.:<br>C | H | N | NMR, δ-Werte ppm (in $CDCl_3$)<br>$^1H$ | $^{13}C$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **3a** | 1,2-Dimethyl-4-formyl-1,2,4-triazolidin | 55<br>$10^{-2}$ Torr | 33 | $C_5H_{11}N_3O$<br>(129.2) | | | | 2.5 (s; 2 $CH_3$),<br>4.3 (s*, 2 $CH_2$),<br>8.4 (s; OCH) | 42.51, 42.99 ($CH_3$),<br>63.07, 64.31 ($CH_2$),<br>159.08 (CO) |
| **7a** | -pikrat | 95–97 | quantitativ | $C_{11}H_{14}N_6O_8$<br>(358.3) | 36.9<br>36.8 | 3.94<br>3.82 | 23.5<br>23.5 | 2.8 (s; 2 $CH_3$),<br>4.6 (s; 2 $CH_2$),<br>7.9 (s; OCH),<br>8.5 (s; NH),<br>8.9 (s; 2 ArH) | 41.90, 42.80 ($CH_3$),<br>64.80, 66.28 ($CH_2$),<br>126.37 (C–3/C–5),<br>159.81 (C–1)$^+$ |
| **3b** | 1,2-Dimethyl-4-acetyl-1,2,4-triazolidin | 62<br>$10^{-2}$ Torr | 39 | $C_6H_{13}N_3O$<br>(143.2) | | | | 2.1 (s; $CH_3$),<br>2.5 (s*; 2 $CH_3$),<br>4.3 (s*; 2 $CH_2$) | 22.68 (CO-$\underline{C}H_3$)<br>43.16, 43.30 (N-$CH_3$),<br>64.94, 65.67 (N-$CH_2$),<br>167.00 (CO) |
| **7b** | -pikrat | 104 | quantitativ | $C_{12}H_{16}N_6O_8$<br>(372.3) | 38.7<br>38.5 | 4.30<br>3.97 | 22.6<br>22.3 | 2.2 (s; $CH_3$),<br>3.0 (s; 2 $CH_3$),<br>4.8 (s; 2 $CH_2$),<br>9.1 (s; 2 ArH),<br>9.4 (s; NH) | 22.18 (CO-$\underline{C}H_3$), 39.58,<br>40.56 (N-$CH_3$), 67.15,<br>67.97 (N-$CH_2$), 126.48<br>(C–3/C–5), 131.62<br>(C–4), 140.21 (C–2/C–6)<br>159.11 (C–1), 167.63<br>(CO) |
| **3c** | 1,2-Dimethyl-4-propionyl-1,2,4-triazolidin | 72<br>$10^{-2}$ Torr | 26 | $C_7H_{15}N_3O$<br>(157.2) | | | | 1.2 (t; $CH_3$),<br>2.3 (q; $CH_2$),<br>2.5 (s*, 2 $CH_3$),<br>4.3 (s*; 2 $CH_2$) | 8.28 (CH$_2$-$\underline{C}H_3$), 28.15<br>($\underline{C}H_2$-$CH_3$), 42.96,<br>43.10 (N-$CH_3$), 64.72,<br>64.79 (N-$CH_2$), 170.18<br>(CO) |
| **7c** | -pikrat | 106–107 | quantitativ | $C_{13}H_{18}N_6O_8$<br>(386.3) | 40.4<br>40.1 | 4.70<br>4.68 | 21.8<br>21.9 | 1.2 (t; $CH_3$),<br>2.4 (q; $CH_2$),<br>3.0 (s; 2 $CH_3$),<br>4.8 (s; 2 $CH_2$),<br>9.0 (s; 2 ArH),<br>11.5 (s; NH) | 8.29 (CH$_2$-$\underline{C}H_3$), 27.58,<br>($\underline{C}H_2$-$CH_3$), 38.64,<br>38.74 (N-$CH_3$), 67.65,<br>(N-$CH_2$), 126.33 (C–3/<br>C–5), 130.00 (C–4),<br>140.73 (C–2/C–6),<br>160.26 (C–1), 170.97<br>(CO) |

*) Aufgespaltene Signale $^+$) Wegen schlechter Löslichkeit der Substanz ist die exakte Zuordnung der Signale für C-2/C-6, C-4 und C=O schwierig.

$^1H$-NMR-Spektren bei 37° keine Aufspaltungen dieser Methylen- und Methylsignale auf. Auch bei 26° findet man beispielsweise bei **7c** für die am Stickstoff gebundenen Methylen- und Methylgruppen ein einziges Signal und erst bei −1,2° treten jeweils zwei Signale auf. In den $^{13}C$-NMR-Spektren beobachtet man demgegenüber auch bei den Pikraten jeweils zwei Signale für die hier zur Diskussion stehenden Methylen- und Methylkohlenstoffatome.

*N,N*-Bis(chlormethyl)acetamid (**1b**) und 2-Aminobenzothiazol (**4**) reagierten beim Erhitzen auf 135–140° unter Abspaltung von Chlorwasserstoff und Bildung einer hornartigen Masse, aus der nach präparativer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung Kristalle vom Schmp. 139–140° zu isolieren waren. Elementaranalyse und Massenspektrum deuteten auf das erwartete tricyclische s-Triazinderivat **6**. Im $^1H$-NMR-Spektrum findet man Singuletts für die Methyl- sowie die beiden Methylengruppen und das $^{13}C$-NMR-Spektrum weist neben den Signalen für die Methyl-, Methylen- und Aromatenkohlenstoffe solche für den Carbonyl- sowie den Isothioharnstoffkohlen-

stoff aus, deren Zuordnung durch den Vergleich mit nahe verwandten Verbindungen[2)3)] nahegelegt wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

*IR:* Perkin-Elmer 257. *$^1$H-NMR:* Varian T 60, A 60 A, XL 100 und Jeol JNM-FX 100; 37°; TMS int. *$^{13}$C-NMR:* Varian XL 100 und Jeol JNM-FX 100; Lösungsmittel $CDCl_3$; 20°. *MS:* Varian MAT 111 (70eV).

*4-Acyl-1,2-dimethyl-1,2,4-triazolidine* (**3**)

Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß fügt man zur eisgekühlten Suspension von 50mmol *N,N'*-Dimethylhydrazindihydrochlorid in 150 ml wasserfreiem Acetonitril langsam 200mmol Triethylamin in 30 ml Acetonitril. Nach Abklingen der Reaktionswärme tropft man 50mmol *N,N*-Bis(chlormethyl)carboxamid (**1**) in 40 ml Acetonitril hinzu und rührt anschließend noch 2–3 h weiter bei Raumtemp. Nach Abtrennen des ausgeschiedenen Triethylammoniumchlorids wird eingeengt, der Rückstand durch Behandeln mit Ether von restlichem Hydrochlorid befreit und sodann destilliert.

Zur Überführung ins Pikrat versetzt man 10mmol **3** in 30 ml Ethanol mit 10mmol Pikrinsäure in gesättigter, ethanol. Lösung. Die in praktisch quantitativer Ausbeute anfallenden, gelben Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Eigenschaften, Ausbeuten, analytische und spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

*2-Acetyl-1,3H-benzothiazolo [3,2-a]-s-triazin* (**6b**)

10,0 g (66mmol) 2-Aminobenzothiazol (**4**) und 10,4 g (66mmol) *N,N*-Bis(chlormethyl)acetamid (**1b**) werden 2 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 135–140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkelbraune Schmelze in 200 ml Wasser gelöst. Man wäscht mehrmals mit Methylenchlorid und stellt sodann durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf pH 7. Die daraus durch dreimalige Extraktion mit je 100 ml Methylenchlorid erhaltene Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und hinterläßt beim Einengen einen gelbbraunen, öligen Rückstand, der in Aceton gelöst durch Filtration über eine Kieselgelsäule gereinigt wird. Farblose Nadeln, Schmp.: 139–140° (Propan-2-ol), Ausb.: 3,2 g (21 %). - $^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.50 (s; $CH_3$), 5,35 (s; -N-$CH_2$), 5.80 (s; =N-$CH_2$), 7.0–7.8 (m; 4 ArH). - $^{13}$C-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 21.37 ($CH_3$), 52.88, 61.34 (2 $CH_2$). 107.67 (C-9), 121.72 (C-5a), 122.01, 122.33 (C-6 oder C-7), 126.18 (C-8), 138.50 (C-9a), 158.52 (C=N), 169.63 (CO). - MS (70 eV): m/e = 233 (17 %, $M^+$), 135 (100 %). $C_{11}H_{11}N_3OS$ (233.3) Ber. C 56.6 H 4.75 N 18.0 S 13.7 Gef. C 56.6 H 4.48 N 18.3 S 13.9.

### Literatur

1 H. Böhme, J.-P. Denis und H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. *1979*, 1447.
2 E. Breitmaier und G. Bauer, $^{13}$C-NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
3 H. Böhme und H.-J. Drechsler, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 1011 (1979).

[Ph 419]