

I. Simiti und Lidia Proinov

## Die Delépine-Reaktion bei 2-Arylamino-5-chlormethyl- 1,3,4-thiadiazolen

### Heterozyklische Verbindungen. XIII

Laboratorium für Organische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät, Cluj

(Eingegangen am 4. April 1968)

Es wird die Darstellung einiger 2-Arylamino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazole mit Hilfe der Delépine-Reaktion studiert. Die Ergebnisse zeigen die allgemeine Gültigkeit der Reaktion in der heterozyklischen Reihe der fünfatomigen Derivate aromatischen Charakters.

#### The Delépine-Reaction with 2-Arylamino-5-chloromethyl-1,3,4-thiadiazoles. Part XIII

The synthesis of some 2-arylamino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazoles using the Delépine-reaction has been investigated. The results show the general validity of the reaction in the heterocyclic series of the five-atomic derivatives of aromatic character.

In vorgehenden Mitteilungen haben wir uns mit den Möglichkeiten der Einführung der Formylgruppe in den Thiazolring und den 1,3,4-Thiadiazolring mittels der Chlormethylgruppe befaßt<sup>1-4</sup>). Dabei stellten wir fest, daß die Sommelet-Reaktion erfolgreich bei der Einführung der Formylgruppe in Stellung 4 des Thiazolringes verläuft, nicht aber in Stellung 5 des 1,3,4-Thiadiazolringes, obwohl in beiden Fällen die Salze des Urotropins mit guten Ausbeuten dargestellt werden können.

Da die Sommelet-Reaktion letzten Endes in der Überführung der primären Amine in Aldehyde besteht und sogar bei Aldehyden angewendet werden kann<sup>5</sup>), haben wir es als notwendig erachtet, uns weiter mit der Überführung der quaternären Salze des Urotropins in die betreffenden Amine zu befassen. Die Umwandlung der Urotropinsalze in primäre Amine ist unter dem Namen Delépine-Reaktion bekannt<sup>6</sup>).

Werden die quaternären Urotropinsalze I bei Raumtemperatur mit HCl in alkoholischer Lösung versetzt, so werden die Hydrochloride der betreffenden Aminomethyl-derivate mit guten Ausbeuten erhalten. Versuche, die auf diese Weise dargestellten Amine in Aldehyde umzuwandeln, schlugen fehl, ebenso auch diejenigen, wo versucht wurde, direkt die Salze des Urotropins umzuwandeln.

<sup>1</sup>) Al. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. 94, 2887 (1961).

<sup>2</sup>) I. Simiti, M. Farkas und S. Silberg, Chem. Ber. 95, 2672 (1962).

<sup>3</sup>) I. Simiti und M. Farkas, Bull. Soc. chim. France 9, 3862 (1968).

<sup>4</sup>) L. Simiti und L. Proinov, Rev. Roum. Chim. 11, 429 (1966).

<sup>5</sup>) J. Graymore und A. Davies, J. chem. Soc. (London) 1945, 293.

<sup>6</sup>) M. Delépine, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 120, 501 (1895); 124, 292 (1897); Bull. Soc. chim. France 3, 13, 358 (1895).

Die Tatsache, daß 2-Arylamino-5-formyl-1,3,4-thiadiazole mittels der Kröhnke-Reaktion <sup>4)</sup> dargestellt werden konnten, weist auf die Verschiedenheit der Kröhnke- und Sommelet-Reaktion hin. Der Unterschied besteht darin, daß im Falle der Kröhnke-Reaktion ein H-Atom der Methylgruppe als Proton entfernt wird, in der Sommelet-Reaktion dagegen als Hydridion. Diese Ergebnisse lassen uns folgern, daß die Beendigung der Sommelet-Reaktion beim 1,3,4-Thiadiazol in der Phase des Hydridions gestoppt wird, eine Phase die nach *Le Hénaff* <sup>7)</sup> entscheidend ist. Verantwortlich für das Gelingen der einen oder der anderen Reaktion ist unserer Meinung nach das Kohlenstoffatom, welches im Falle des 1,3,4-Thiadiazols eine niedrige Elektronendichte besitzt, die vergleichbar ist mit der des Kohlenstoffatoms anderer heterozyklischer Verbindungen (C-2 und C-4 des Pyridins oder C-2 das Thiazols).

Da Versuche, mit Hilfe der Gabriel-Reaktion Aminomethylderivate darzustellen, keinen Erfolg hatten, haben wir eine andere indirekte Methode für ihre Darstellung ausgearbeitet. Sie besteht in der Zyklisierung von 1-Hippuryl-4-arylthiosemicarbaziden (IV) unter Einwirkung von konz.  $H_2SO_4$  bei Raumtemperatur und der Hydrolyse der Benzoylaminomethylderivate in die betreffende Amine.

Wurden die 1-Hippuryl-4-arylthiosemicarbazide mit konz.  $H_2SO_4$  bei Raumtemperatur versetzt, so erhielten wir Verbindungen, deren Hydrolyse weder in saurer noch in basischer Katalyse möglich war. Um dieses unerwartete Verhalten zu erklären, wurden die durch die Delépine-Reaktion dargestellten 2-Arylamino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazole benzyliert, wobei Verbindungen entstanden, die identisch waren mit denen, die durch Zyklisierung von 1-Hippuryl-4-arylthiosemicarbaziden entstanden waren.

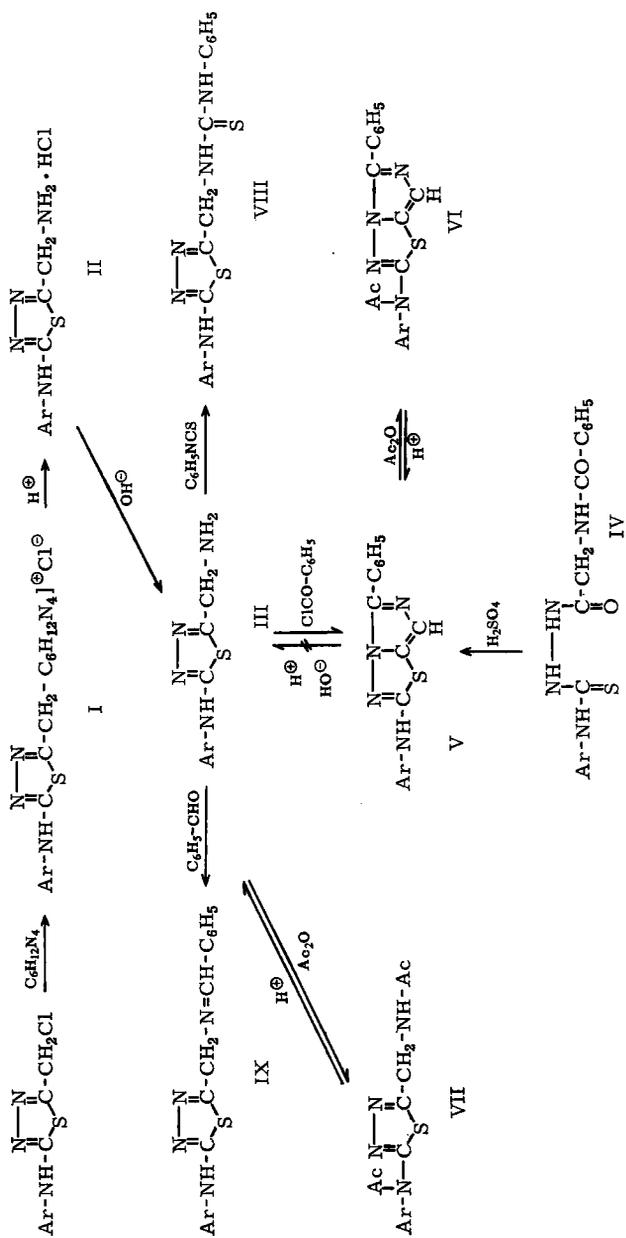
Die Tatsache, daß die Benzoylgruppe nicht zu entfernen war, die Resultate der Elementaranalyse und auch die IR-Spektren, in denen die für die Amidbindung charakteristischen Banden fehlen, veranlassen uns zu der bizyklischen Formulierung (V).

Das Verhalten der Aminomethylderivate bei der Acylierung mit Benzoylchlorid veranlaßte uns zu untersuchen, ob auch andere Acylderivate ein ähnliches Verhalten aufweisen. So wurden Aminomethylderivate der Acylierung unterzogen, wobei Diacetylderivate entstanden, die zum Unterschied von denen, die mittels Benzoylierung erhalten wurden, bei saurer Hydrolyse in die ursprünglichen Amine gespalten werden konnten.

Zusammenfassend können wir sagen, daß zur Darstellung von 2-Arylamino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazolen die beste Methode die Delépine-Reaktion ist.

Es wurde nebenbei beobachtet, daß die untersuchten Verbindungen eine deutliche antimotische Wirkung aufweisen, manche waren auch wirksam bei grampositiven und gramnegativen Bakterien.

<sup>7)</sup> P. *Le Hénaff*, Ann. de Chimie 7, 367 (1962).

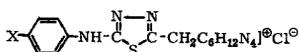


## Beschreibung der Versuche

## 2-Anilino-5-hexamethylentetraminomethyl-1,3,4-thiadiazolchlorid, Ia-d

Es werden 0,8 g Urotropin in 7 ml Chloroform gelöst. Dieser Lösung wird 1 g 2-Anilino-5-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol zugegeben und auf dem Wasserbad 1 Std. gekocht. Noch während des Erhitzens scheidet sich ein Teil der Substanz ab. Nach Abkühlen wird filtriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 1



	X	Schmp. (Äthanol)	Summenformel Mol.-Gew.	N %	
				Ber.:	Gef.:
Ia	H	178°	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>7</sub> S 365,9	26,79	26,75
Ib	CH <sub>3</sub>	183—184°	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>7</sub> S 379,9	25,80	25,97
Ic	Br	198°	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClBrN <sub>7</sub> S 444,8	22,04	22,21
Id	Cl	191°	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> S 400,3	24,49	24,15

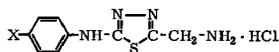
## 2-Anilino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazolchlorid, IIa-d

a) 2,9 g Ia werden mit 20 ml Äthanol und 3,8 ml konz. HCl versetzt und bei Raumtemperatur 48 Std. unter öfteren Rühren stengelassen. Das entstandene Ammoniumchlorid wird abfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbad fast bis zur Trockne konzentriert. Umkristallisation aus Äthanol mit Kohle.

b) Es werden 0,2 g IIIa in 4 ml absol. Äthanol gelöst. Es wird trockenes HCl bis zur Sättigung durchgeleitet. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wird filtriert und aus Äthanol umkristallisiert.

c) 0,25 g VIIa werden in 3 ml Äthanol gelöst und mit 1 ml Salzsäure versetzt. Es wird 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert und ist mit den Verbindungen a) und b) identisch.

Tabelle 2



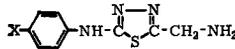
	X	Schmp. (Äthanol)	Summenformel Mol.-Gew.	N %	
				Ber.:	Gef.:
IIa	H	236°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> S 242,7	23,08	23,21
IIb	CH <sub>3</sub>	242—243°	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S 256,8	21,91	21,74
IIc	Br	251°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClBrN <sub>4</sub> S 321,63	17,41	17,53
IId	Cl	260—261°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S 277,2	20,21	20,69

## 2-Anilino-5-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol, IIIa-d

a) Es wird 1 g IIa mit 2 ml 2 n NaOH und 3 Tropfen 30proz. NaOH versetzt und mit einem Glasstäbchen 15 Min. gerührt. Der Niederschlag wird filtriert und mit Wasser gut gewaschen. Umkristallisation aus wäßrigem Äthanol.

b) Es werden 0,25 g VIIa in 3 ml Äthanol gelöst, mit 1 ml konz. HCl versetzt, auf dem Wasserbad 30 Min. erhitzt, nachher in 15–20 ml Wasser gegossen, mit Ammoniak schwach alkalisiert und filtriert. Die durch Umkristallisation aus Äthanol gewonnene Verbindung ist mit der durch Methode a) gewonnenen identisch.

Tabelle 3

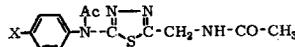


	X	Schmp. (Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.:	N %	Gef.:
IIIa	H	157–158°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S 206,3	27,16		27,06
IIIb	CH <sub>3</sub>	153–155°	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S 220,3	25,43		25,42
IIIc	Br	195°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> S 285,2	19,64		20,07
III d	Cl	173°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> S 240,7	23,27		23,12

## Acetylderivate der Verbindungen IIIa-d (VIIa-d)

0,5 g IIIa werden 10 Min. mit 5 Mol Essigsäureanhydrid gekocht, mit Wasser verdünnt, filtriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 4



	X	Schmp. Alkohol	Summenformel Mol.-Gew.	Ber.:	N %	Gef.:
VIIa	H	210–212°	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 290,3	19,29		19,14
VIIb	CH <sub>3</sub>	210–211°	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 304,4	18,40		17,98
VIIc	Br	220°	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 369,2	15,17		14,95
VII d	Cl	218°	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 324,8	17,25		17,15