

A. Kreutzberger und M. U. Uzbek *)

N,N'-Bis[thiazolyl-(2)]-formamide

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 20. Juli 1971)

Aus der Umsetzung von 2-Amino-thiazolen (II) mit s-Triazin (I) gehen die N,N'-Bis[thiazolyl-(2)]-formamide (IV) hervor. Analog entsteht aus 2-Amino-benzthiazol (VI) und s-Triazin (I) das N,N'-Bis[benzthiazolyl-(2)]-formamidin (VII). Die für diesen Reaktionstyp postulierte Zwischenstufe III läßt sich in einer Abfangreaktion mit sekundären Aminen nachweisen. Als Prototyp ist der Nachweis des aus der Umsetzung von 2-Amino-4-phenylthiazol (IIId) mit s-Triazin (I) hervorgehenden Zwischenproduktes IIIId mit Piperidin unter Bildung des 4-Phenyl-2-piperidinoformimidoyl-thiazols (V) angeführt.

N,N'-Bis(2-thiazolyl)-formamidines

As the result of the interaction between 2-aminothiazoles (II) with s-triazine (I), N,N'-bis(2-thiazolyl)-formamidines (IV) are formed. Analogously, 2-aminobenzothiazole (VI) reacts with s-triazine (I) to form N,N'-bis(2-benzothiazolyl)-formamidine (VII). The intermediate stage III postulated for this reaction type could be identified in an interception reaction by means of secondary amines. As prototype, the reaction of piperidine with the intermediate product IIIId, the latter resulting from the interaction of 2-amino-4-phenylthiazole (IIId) with s-triazine (I), to form 4-phenyl-2-piperidinoformimidoyl-thiazole (V), has been cited.

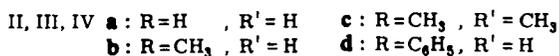
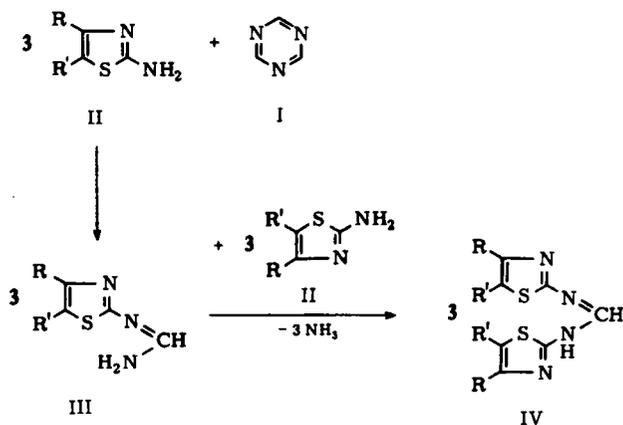
Der Einsatz von s-Triazin (I) als elektrophiles Agens^{1,2)} ist in neuerer Zeit eingehend an aromatischen Aminen und speziell unter Einbeziehung weiterer funktionelle Gruppen tragender Amine untersucht worden^{3,4)}. Der unter anderem aus diesen Untersuchungen hervorgegangene Formamidintyp, von dem sich Wirkstoffgruppen mit hypotensiver⁵⁾, virustatischer⁶⁾ und insektizider⁷⁾ Wirksamkeit ableiten, ließ die Kombination mit dem bereits seit längerem in Tuberkulostatika⁸⁾, in jüngerer Zeit außerdem besonders in Entzündungshemmer⁹⁾ und Fungizide¹⁰⁾ einbezogenen Thiazol-system als erstrebenswertes Syntheseziel erscheinen.

*) Als Gast aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Istanbul/Türkei.

- 1 A. Kreutzberger, Fortschr. chem. Forsch. 4, 273 (1963).
- 2 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 302, 362 (1969).
- 3 A. Kreutzberger und M. F. G. Stevens, J. chem. Soc. (London) C 1969, 1282.
- 4 A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, Arch. Pharmaz. 305, 171 (1972).
- 5 V. Vlahov, Nauuch. Tr. Vissh. med. Inst. Sofiya 45, 51 (1966).
- 6 J. Zemla, Life Sci. 2, 579 (1963).
- 7 H. Arndt und W. Steinhausen, Dtsch. Bundes-Pat. 1172081 (1964); C. A. 61, 11274d (1964).
- 8 Ciba, Dtsch. Reichs-Pat. 742753 (1944); C. 1944, II. 1345.
- 9 W. Hepworth, B. B. Newbould, D. S. Platt und G. J. Stacey, Nature (London) 221, 582 (1969).
- 10 Y. Usui, Ann. Rep. Takeda Res. Lab. 27, 144 (1968).

Es ließ sich nunmehr zeigen, daß eine Umsetzung zwischen *s*-Triazin (I) und 2-Amino-thiazol (IIa) in der erwarteten Weise unter Bildung des *N,N'*-Bis[thiazolyl-(2)]-formamidins (IVa) realisierbar ist. Die unter Durchlaufen der aminomethinylierten Intermediärstufe IIIa und Entwicklung von Ammoniak sich vollziehende Reaktion hat sich auch als übertragbar auf das 4-Methyl- (IIb), 4,5-Dimethyl- (IIc) und 4-Phenyl-derivat (IId) des 2-Amino-thiazols erwiesen, indem die korrespondierenden *N,N'*-Bis[thiazolyl-(2)]-formamidine (IVb–IVd) gebildet werden. Der chemische Strukturbeleg des aus dieser Reaktion hervorgehenden Strukturtyps IV konnte an Hand des *N,N'*-Bis[4-methyl-thiazolyl-(2)]-formamidins (IVb) aufgrund seiner Identität mit ebenfalls auf anderen Wegen zugänglichen Substanzproben^{11,12)} erbracht werden.

Aus einer Reihe von Ammoniumbanden im Bereich 2920–2640/cm, wie sie auch in bestimmten anderen Amidinen gefunden worden sind¹³⁾, geht die Tendenz der *N,N'*-Bis[thiazolyl-(2)]-formamidine (IV) zur Bildung von Wasserstoffbrücken hervor.



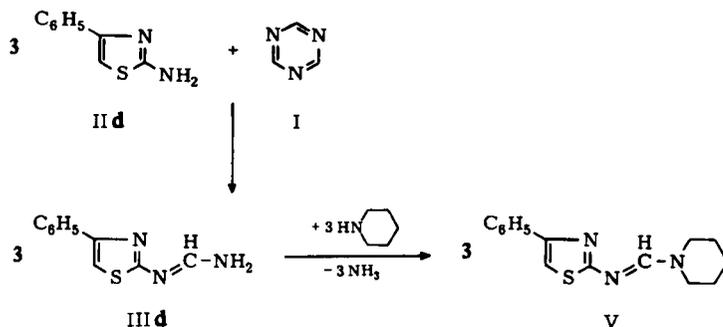
Die selbst in Gegenwart einer katalytischen Menge Piperidin erhältliche sehr geringe Ausbeute an *N,N'*-Bis[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-formamidin (IVd) veranlaßte weitere Untersuchungen unter Einsatz größerer Mengen Piperidin oder seiner ausschließlichen, als Solvens konzipierten Verwendung. Unter diesen Bedingungen nimmt die Reaktion jedoch einen anderen Verlauf, indem sich als Endprodukt 4-Phenyl-2-piperidinoformimidoyl-thiazol (V) bildet. Die Entstehung dieser Verbindung findet ihre Erklärung in der Umsetzung des nunmehr als Reaktionsteilnehmer auftretenden Pi-

11 T. Takahashi, S. Senda und H. Zenno, *J. pharmac. Soc. Japan* **69**, 104 (1949).

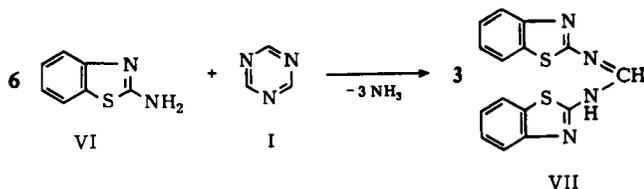
12 H. Zenno, *J. pharmac. Soc. Japan* **73**, 589 (1953).

13 L. Hunter und J. A. Marriott, *J. chem. Soc. (London)* **1941**, 777.

peridins mit dem intermediär entstehenden N-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-formamidin (III d) und steht damit in Parallele zu entsprechenden Abfangreaktionen aminomethinylierter Zwischenstufen im System des Phenylacetonitrils¹⁴⁾, des α -Picolin-N-oxids¹⁵⁾, des Fluorens¹⁶⁾ und des Phenylhydrazins¹⁶⁾.



Während andererseits mit 5-Brom-2-amino-thiazol infolge seiner Zersetzungstendenz keine analoge Umsetzung erzielt werden konnte, ließ sich das 2-Amino-benzthiazol (VI) ohne weiteres in diesen Reaktionstyp einbeziehen und lieferte das N,N'-Bis[benzthiazolyl-(2)]-formamidin (VII).



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Geräte: IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457, KBr. NMR-Spektren: Varian-Gerät Modell A 60; in Deuteriochloroform bei IVa und V, in Trifluoressigsäure bei IVb–IVe; TMS als innerer Standard; chemische Verschiebung in δ -Werten. Schmp.: Linström-Messingblock (nicht kor.).

N,N'-Bis[thiazolyl-(2)]formamidin (IVa)

Nach 8stdg. Erhitzen der aus 4 g (0,04 Mol) 2-Amino-thiazol (IIa), 1,6 g (0,02 Mol) s-Triazin (I), 100 ml absol. Äthanol und einer katalytischen Menge Piperidin bestehenden Reaktionslösung

14 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 301, 881 (1968).

15 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 302, 701 (1969).

16 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 303, 107 (1970).

und anschließendem Einengen fielen 1,1 g (26,2 % d. Th.) Festsubstanz aus, die nach Umkristallisieren aus Äthanol als lange, feine Nadeln vom Schmp. 179–180° erhalten wurden.

$C_7H_6N_4S_2$ (210,3)	Ber.: C 39,98	H 2,87	N 26,64	S 30,49
	Gef.: C 39,85	H 3,03	N 26,40	S 30,21

IR: 3230 (NH-Valenz); 3090, 3080, 2980 (= CH-Valenz); 2900–2640 (Ammoniumgruppierung); 1630 (C=N-Valenz¹⁷); 1590, 1490 (C=C-Valenz); 1340, 1310/cm (C-N-Valenz¹⁸).

NMR: 7,05 und 7,5 ppm (Protonen des Thiazolrings als Dublett); 8,65 ppm (Singulett des Methinprotons der Formamidgruppierung).

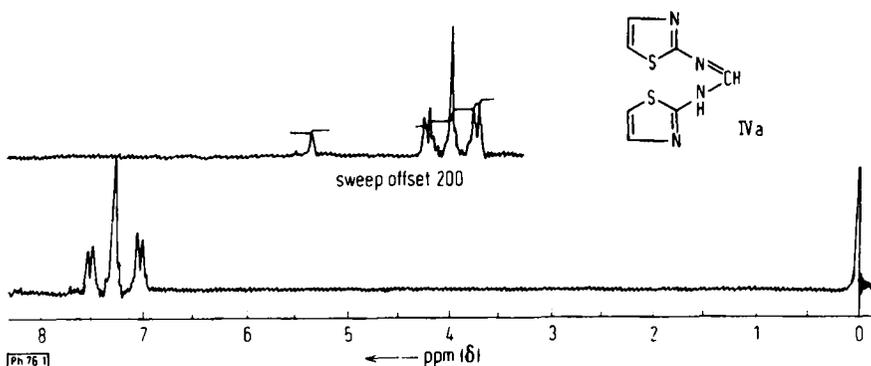


Abb. 1: NMR-Spektrum des *N,N'*-Bis[thiazolyl-(2)]formamidins (IVa)

N,N'-Bis[4-methyl-thiazolyl-(2)]formamidin (IVb)

Eine Lösung von 4,6 g (0,04 Mol) 2-Amino-4-methyl-thiazol (IIb) und 1,6 g (0,02 Mol) *s*-Triazin und einigen Tropfen Piperidin in 100 ml absol. Äthanol wurde 8 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Einengen kristallisierten 1,4 g (29,7 % d. Th.) Substanz aus, die nach Umkristallisieren aus Äthanol als rötliche, feine Nadeln mit einem Schmp. von 195–196° anfielen und sich als identisch mit authentischem Material IVb^{11,12} erwiesen.

$C_9H_{10}N_4S_2$ (238,3)	Ber.: C 45,35	H 4,23	N 23,51	S 26,91
	Gef.: C 45,65	H 4,21	N 23,22	S 26,66

IR: 3220 (NH-Valenz); 3070, 2980, 2960 (=CH-Valenz); 2920–2680 (Ammoniumgruppierung); 1630 (C=N-Valenz); 1590, 1530 (C=C-Valenz); 1330, 1310/cm (C-N-Valenz).

NMR: 2,6 ppm (Singulett der Methylprotonen); 7,2 ppm (Proton des Thiazolrings); 8,95 ppm (Methinproton der Formamidgruppe).

17 J. Fabian, V. Delaroff und M. Legrand, Bull. Soc. chim. France 287, 287 (1956).

18 D. Hadzi und M. Skrbljak, J. chem. Soc. (London) 1957, 843.

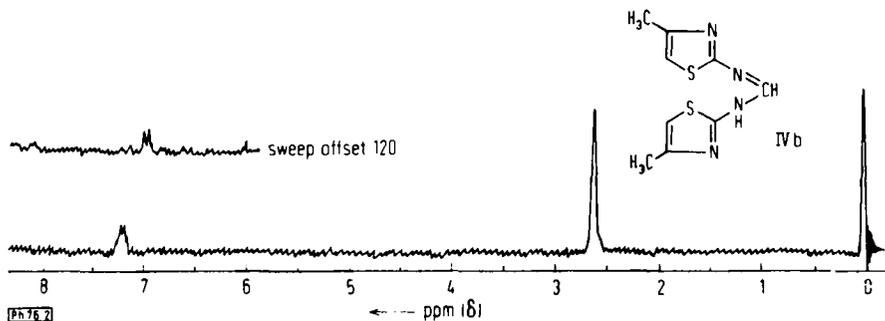


Abb. 2: NMR-Spektrum des *N,N'*-Bis[4-methyl-thiazolyl-(2)]-formamidins (IVb)

N,N'-Bis[4,5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-formamidin (IVc)

6,4 g (0,05 Mol) 2-Amino-4,5-dimethyl-thiazol (IIc) und 2 g (0,025 Mol) *s*-Triazin wurden in 100 ml absol. Äthanol gelöst. Aus der nach Versetzen mit einigen Tropfen Piperidin 8 Std. unter Rückfluß erhitzten Lösung konnten nach Abkühlen und Einengen 1,5 g (22,7 % d. Th.) Substanz gewonnen werden. Umkristallisation aus Äthanol lieferte farblose, dünne Nadeln vom Schmp. 201°.

$C_{11}H_{14}N_4S_2$ (266,4)

Ber.: C 49,59

H 5,29

N 21,03

S 24,07

Gef.: C 49,78

H 5,38

N 20,75

S 23,78

IR: 3240 (NH-Valenz); 3090, 2990, 2950 (=CH-Valenz); 2920–2700 (Ammoniumgruppierung); 1640 (C=N-Valenz); 1600, 1450 (C=C-Valenz); 1340, 1320/cm (C-N-Valenz).

NMR: 2,5 ppm (Methylprotonen); 8,83 ppm (Methinproton).

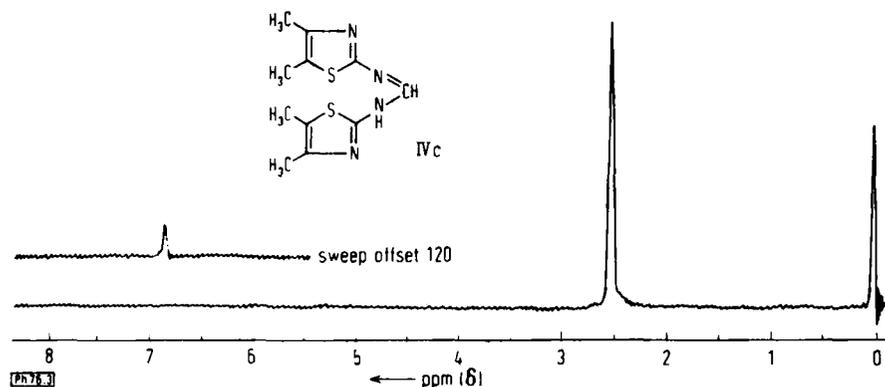


Abb. 3: NMR-Spektrum des *N,N'*-Bis[4,5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-formamidins (IVc)

N,N'-Bis[4-phenyl-thiazolyl-(2)]formamidin (IVd)

Durch 8 stdg. Erhitzen einer Lösung von 7 g (0,04 Mol) 2-Amino-4-phenyl-thiazol (IId) und 1,6 g (0,02 Mol) *s*-Triazin (I) in 150 ml absol. Äthanol unter Rückfluß wurden nach dem Erkalten 0,1 g (1,4 % d. Th.) feiner farbloser Nadeln erhalten. Aus Äthanol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 205°.

$C_{19}H_{14}N_4S_2$ (362,5)	Ber.: C 62,96	H 3,89	N 15,45	S 17,69
	Gef.: C 63,25	H 4,00	N 15,32	S 17,54

IR: 3220 (NH-Valenz); 3070, 3040, 2980 (=CH-Valenz); 2920–2670 (Ammoniumgruppierung); 1630 (C=N-Valenz); 1590, 1580, 1490, 1440 (C=C-Valenz); 1330, 1310/cm (C-N-Valenz).
NMR: 7,5–7,75 ppm (Protonen der aromatischen Ringe); 9,11 ppm (Methinproton).

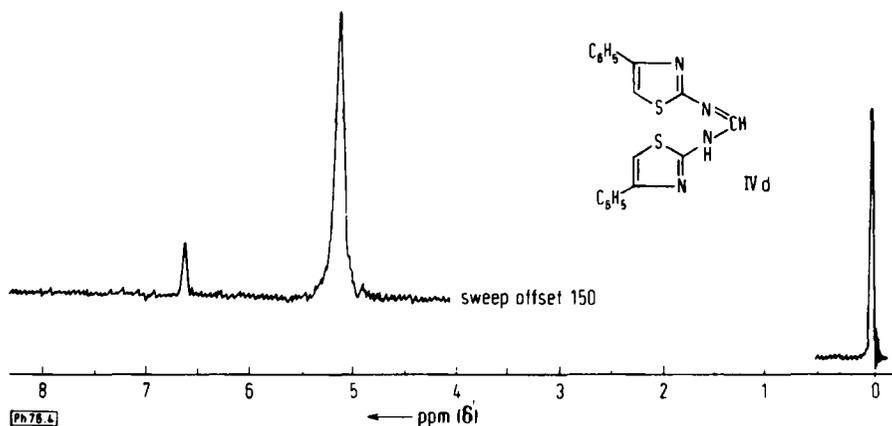


Abb. 4: NMR-Spektrum des *N,N'*-Bis[4-phenyl-thiazolyl-(2)]formamidins (IVd)

4-Phenyl-2-piperidinoformimidoyl-thiazol (V)

Ein aus 3,5 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-phenyl-thiazol (IId), 0,8 g (0,01 Mol) *s*-Triazin (I), 1 g Piperidin und 100 ml absol. Äthanol bestehendes Reaktionsgemisch wurde 8 Std. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten vom Lösungsmittel befreit. Nach eintägigem Stehen wurden 1,4 g (40,0 % d. Th. ber. auf Piperidin) Festsubstanz erhalten, die durch Umkristallisieren aus Äthanol in dünnen Plättchen vom Schmp. 123–125° anfielen.

$C_{15}H_{17}N_3S$	Ber.: C 66,38	H 6,31	N 15,48	S 11,81	Mol.-Gew.: 271,4
	Gef.: C 66,64	H 6,33	N 15,21	S 11,60	Mol.-Gew.: 271 (ms)

IR: Keine Ammonium- oder NH-Banden.

NMR: 1,6 und 3,53 ppm (Protonen des Piperidinringes); 6,95 ppm (Proton des Thiazolringes); 7,28–7,99 ppm (Protonen des Phenylringes); 8,25 ppm (Methinprotonen).

N,N'-Bis[benzthiazolyl-(2)]formamidin (VII)

Die durch Auflösen von 3 g (0,02 Mol) 2-Amino-benzthiazol (VI) und 0,8 g (0,01 Mol) *s*-Triazin (I) in 70 ml absol. Äthanol erhaltene Lösung wurde nach Versetzen mit einer katalyt. Menge

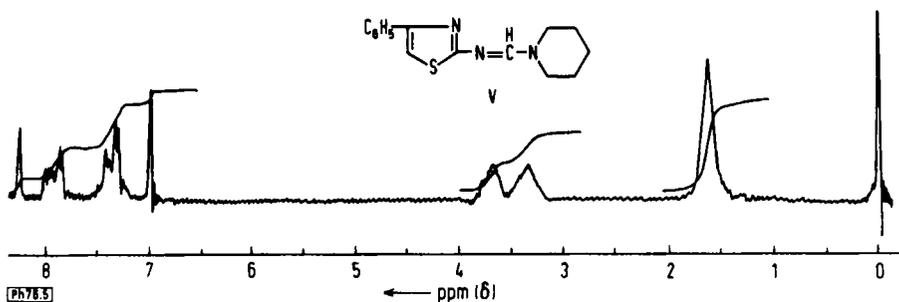


Abb. 5: NMR-Spektrum des 4-Phenyl-2-piperidinoformimidoyl-thiazols (V)

Piperidin 8 Std. unter Rückfluß erhitzt. Durch Abkühlen und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 0,8 g (25,8 % d. Th.) Festsubstanz erhalten. Schmp. 252° (Äthanol).

$C_{15}H_{10}N_4S_2$ (310,4)	Ber.: C 58,04	H 3,24	N 18,05	S 20,65
	Gef.: C 58,00	H 3,38	N 17,90	S 20,72

IR: 3220 (NH-Valenz); 3070, 2990 (=CH-Valenz); 2910–2670 (Ammoniumgruppierung); 1640 (C=N-Valenz); 1600, 1580, 1440 (C=C-Valenz); 1340, 1320/cm (C-N-Valenz);

NMR: 7,63–8,09 ppm (Phenylprotonen); 9,15 ppm (Methinproton).

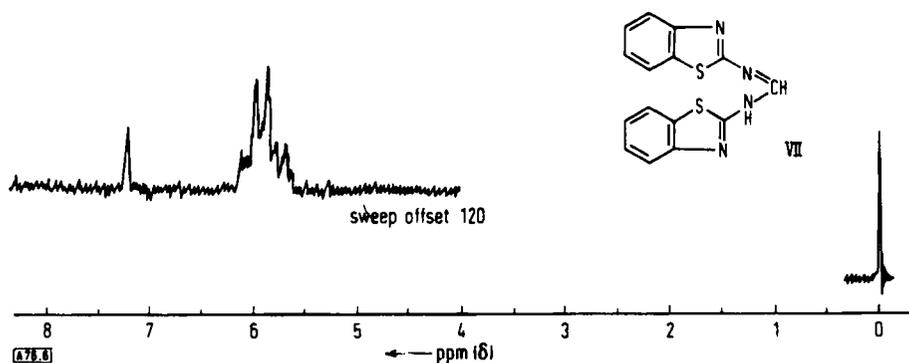


Abb. 6: NMR-Spektrum des N,N'-Bis[benzthiazolyl-(2)]formamidins (VI)