

Synthese von neuen C-5 substituierten 2-Allylamino-1,3,4-thiadiazolen, Verbindungen mit eventueller cytostatischer Wirkung

Von F. GAGIU, U. BINDER und Z. GYÖRFI

Inhaltsübersicht

Die Synthese von 1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbaziden und daraus die Darstellung von 2-Allylamino-5-R-1,3,4-thiadiazolen (R=p-Nitrophenyl-, Benzyl-, p-Chlorophenoxy-methyl-, o-Hydroxyphenyl-, o-Chlorophenyl-, m-Chlorophenyl-, p-Chlorophenyl-, (3':5')-Dinitrophenyl-, (3')-Pyridil-, (4')-Pyridil-) wird beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit setzen wir unsere Untersuchungen¹⁾²⁾ zur Darstellung von neuen Derivaten des 2-Amino-1,3,4-thiadiazols, Verbindungen mit eventueller cytostatischer Wirkung, fort.

J. J. OLESON und Mitarbeiter berichteten 1955 zum ersten Mal über die wachstumshemmende Wirkung dieser Substanzen auf Tiertumoren³⁾. In den folgenden Jahren wurde diese Entdeckung von J. BURCKENALL und M. DAGG⁴⁾, von D. M. SHAPIRO und Mitarbeiter⁵⁾ bestätigt.

Es wurde ebenfalls festgestellt, daß die Verbindungen des 2-Amino-1,3,4-thiadiazols antileukämische Wirkung besitzen. A. GOLDIN, S. R. HUMPHREYS und M. M. CIOTTI untersuchten in einer Reihe von Arbeiten⁶⁾⁷⁾⁸⁾ die Wirkung genannter Substanzen auf die Leukämie bei 1210 Mäusen. Die Arbeiten⁷⁾⁸⁾ bestätigen auch die Tatsache, daß Nikotinamid die gefundene Wirkung aufhebt.

¹⁾ F. GAGIU, C. DAICOVICIU u. U. BINDER, Mitteilung, XXV Int. Kongr. F. I. P. Prag 24—27 Aug. 1965, S. 110 (Kurzreferate).

²⁾ F. GAGIU et A. MAVRODIN, Bull. Chim. France, **1967**, 1010.

³⁾ J. I. OLESON u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **77**, 6713 (1955).

⁴⁾ J. H. BURCKENALL u. M. DAGG, Proc. Amer. Ass. Cancer Res. **2**, 2, 97 (1956).

⁵⁾ D. M. SHAPIRO u. Mitarb., Cancer Res. **17**, 29 (1957); Chem. Abstr. **52**, 578 h (1958).

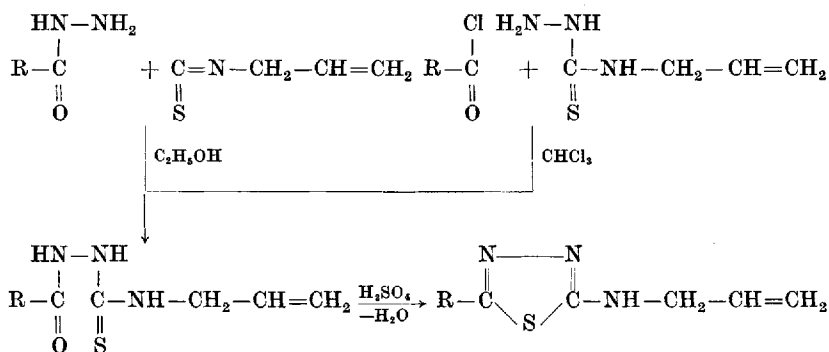
⁶⁾ A. GOLDIN u. Mitarb., J. nat. Cancer Inst. **21**, 495 (1958); Chem. Abstr. **53**, 2481 c (1959).

⁷⁾ S. R. HUMPHREYS u. Mitarb., Cancer Res. **22**, 483 (1962); Excerpta Medica 11 (XVI) 164 (1963).

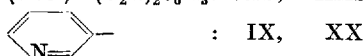
⁸⁾ M. M. CIOTTI u. Mitarb., Cancer Res. **20**, 1195 (1960); Excerpta Medica 8 (XVI) 5997 (1960).

1957 entdeckte der japanische Forscher HIDEO ENDO die tumorhemmende Wirkung des 5-Allylimino-1²-1,3,4-thiadiazolins und widmete eine Reihe von weiteren Arbeiten dem Studium des Allylrestes als einer cyto-statisch aktiven Gruppe⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾.

Von diesen Angaben in der Literatur ausgehend und auf Grund von einigen Resultaten des Studiums über die Wirkung der von uns vorher synthetisierten 1,3,4-Thiadiazolverbindungen¹²⁾ stellten wir nach den in der Lite-ratur bekannten Methoden¹³⁻¹⁷⁾, über 1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbazide C-5 substituierte 2-Allylamino-1,3,4-thiadiazole dar:



R: p-O₂N-C₆H₄- : I, XII
 C₆H₅-CH₂- : II, XIII
 p-Cl-C₆H₄OCH₂- : III, XIV
 o-HO-C₆H₄- : IV, XV
 o-Cl-C₆H₄- : V, XVI
 m-Cl-C₆H₄- : VI, XVII
 p-Cl-C₆H₄- : VII, XVIII
 (3':5')-(O₂N)₂C₆H₃: VIII, XIX



⁹⁾ HIDEO ENDO, *Sci Repts. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser. C*, **7**, 357 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 11294 c (1958).

¹⁰⁾ HIDEO ENDO, *Chem. Zentr.* 1959, 506.

¹¹⁾ HIDEO ENDO u. Mitarb., *Chem. Abstr.* **60**, 3385 h (1965).

¹²⁾ F. GAGIU, C. TODORUTIU, R. MULEA, C. DAICOVICIU u. U. BINDER, *Mitteilung, Nat. Konferenz für Onkologie, Bukarest* 4-6 Nov. 1965, S. 46 (Kurzreferate).

¹³⁾ TH. S. GARDNER u. Mitarb., *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2106 (1952).

¹⁴⁾ MASAKI OHTA u. AKIRA MIFUNE, *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 373 (1952); *Chem. Abstr.* **47**, 3856 c (1953).

¹⁵⁻¹⁷⁾ s. S. 110.

1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbazide erhielten wir nach zwei Methoden:

a) Durch Addition von Hydraziden verschiedener Säuren an Allylsenföf in alkoholischer Lösung¹⁵⁾. So synthetisierten wir:

- I. 1-p-Nitrobenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- II. 1-Phenylacetyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- III. 1-p-Chlorofenoxyacetyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- IV. 1-o-Hydroxibenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- V. 1-o-Chlorobenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- VI. 1-m-Chlorobenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- VII. 1-p-Chlorobenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- IX. 1-Nikotinoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- X. 1-Isonikotinoyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- XI. 1-Furoyl-4-allyl-thiosemicarbazid.

b) Durch Erhitzen von Säurechloriden in einem inerten Lösungsmittel (Chloroform) mit 4-Allylthiosemicarbazid. Die Methode wurde von G. PULVERMACHER¹⁶⁾ zur Darstellung von 1-Benzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid angegeben; der gleiche Autor beschrieb auch die Synthese von 4-Allylthiosemicarbazid durch Addition von Hydrazinhydrat an Allylsenföf.

Auf diese Weise stellten wir folgende Verbindungen dar:

- II. 1-Phenylacetyl-4-allyl-thiosemicarbazid,
- VIII. 1-(3':5')-Dinitrobenzoyl-4-allyl-thiosemicarbazid.

Die Substanzen I, IX, X sind bereits in der Literatur angegeben.

Die erhaltenen 1-Acyl-4-allylthiosemicarbazide wurden mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt und durch Wasserentzug zu folgenden Verbindungen cyclisiert:

- XII. 2-Allylamino-5-p-nitrophenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XIII. 2-Allylamino-5-benzyl-1,3,4-thiadiazol,
- XIV. 2-Allylamino-5-p-chlorophenoxy-methyl-1,3,4-thiadiazol,
- XV. 2-Allylamino-5-o-hydroxyphenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XVI. 2-Allylamino-5-o-chlorophenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XVII. 2-Allylamino-5-m-chlorophenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XVIII. 2-Allylamino-5-p-chlorophenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XIX. 2-Allylamino-5-(3':5')-dinitrophenyl-1,3,4-thiadiazol,
- XX. 2-Allylamino-5-(3')-pyridil-1,3,4-thiadiazol,
- XXI. 2-Allylamino-5-(4')-pyridil-1,3,4-thiadiazol.

¹⁵⁾ W. R. SHERMAN, J. org. Chem. **26**, 88 (1961).

¹⁶⁾ G. PULVERMACHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 627 (1894).

¹⁷⁾ M. OHTA u. N. KOYAMA, Chem. Abstr. **47**, 9324 a (1953).

¹⁸⁾ W. MARCKWALD u. A. BOTT, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2916 (1896).

Experimenteller Teil

Die unkorrigierten Schmelzpunkte sind in Tab. 1 und 2 angeführt.

Tabelle 1

Nr.	Molekular- formel Molekular- gewicht	Aus- beute in %	Schmelzpunkt °C	Lösungsmittel zur Umkristal- lisation	% N	
					ber.	gef.
I.	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ 280,23	55	192	Essigsäure 60%	19,99	19,61
II.	$C_{12}H_{15}N_3OS$ 249,34	65	139–140	Äthanol 20%	16,85	16,56
III.	$C_{12}H_{14}ClN_3OS$ 299,77	78	165–166	Äthanol 70%	14,01	14,18
IV.	$C_{11}H_{13}N_3O_2S$ 251,30	65	188–189	Äthanol 30%	16,72	16,50
V.	$C_{11}H_{12}ClN_3OS$ 269,75	63	164–164,5	Äthanol 15%	15,57	15,39
VI.	$C_{11}H_{12}ClN_3OS$ 269,75	48	173–174	Äthanol 50%	15,57	15,61
VII.	$C_{11}H_{12}ClN_3OS$ 269,75	50	184,5–185,5	Äthanol 85%	15,57	15,41
VIII.	$C_{11}H_{11}N_5O_2S$ 325,30	67	187–188	Äthanol 80%	21,53	21,67
IX.	$C_{10}H_{12}N_4OS$ 236,29	59	179–180	Essigsäure 60%	23,71	23,56
X.	$C_{10}H_{12}N_4OS$ 236,29	63	204–205	Essigsäure 10%	23,71	23,95
XI.	$C_9H_{11}N_3O_2S$ 225,26	81	171–172	Wasser	18,65	18,44

Darstellung der 1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbazide

a) 0,1 Mol Säurehydrazid werden in der kleinstmöglichen Menge warmen Äthanol gelöst, mit 0,11 Mol Allylsenfö, gelöst in 10 ml Äthanol, versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Absaugen werden die Verbindungen umkristallisiert. Ausbeute 48–81% (Tab. 1) (I, II, III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI).

b) 0,01 Mol 4-Allylthiosemicarbazid werden in 10 ml warmen Chloroform aufgelöst, unter ständigem Rühren mit 0,011 Mol Säurechlorid versetzt und unter Rückfluß erhitzt bis die HCl-Entwicklung aufhört (2–3 Std.). Nach Abkühlen und Absaugen wird umkristallisiert. Ausbeute 32–62% (Tab. 1) (II, VIII).

Darstellung der C-5 substituierten 2-Allylamino-1,3,4-thiadiazole

0,02 Mol 1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbazid werden tropfenweise unter Eiskühlung und ständigem Rühren, mit 0,12–0,2 Mol konz. Schwefelsäure versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch in Lösung gegangen ist und eine Stunde bei Zimmertemperatur gestanden hat, wird dieses, wieder unter Eiskühlung, mit konz. Ammoniak neutralisiert (pH = 7). Fällt das Endprodukt ölig aus, kann bis zum pH = 13 neutralisiert oder mit Wasser ausgewaschen werden. Nach Absaugen wird umkristallisiert. Ausbeute 42–75% (Tab. 2) (XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI).

Tabelle 2

Nr.	Molekularformel Molekulargewicht	Ausbeute in %	Schmelzpunkt °C	Lösungsmittel zur Umkristallisation	% N	
					ber.	gef.
XII.	$C_{11}H_{10}N_4O_2S$ 262,28	62	204,5–205,5	Äthanol 50%	21,36	21,23
XIII.	$C_{12}H_{13}N_3S$ 231,31	75	104–105	Wasser	18,20	18,35
XIV.	$C_{12}H_{12}ClN_3OS$ 281,76	42	148–149	Essigsäure 20%	14,88	14,68
XV.	$C_{11}H_{11}N_3OS$ 233,76	49	140,5–141	Äthanol 40%	18,01	17,83
XVI.	$C_{11}H_{10}ClN_3S$ 251,73	57	82–83	Äthanol 50%	16,69	16,60
XVII.	$C_{11}H_{10}ClN_3S$ 251,73	69	114–115	Äthanol 40%	16,69	16,39
XVIII.	$C_{11}H_{10}ClN_3S$ 251,73	67	175–176	Essigsäure 40%	16,69	16,45
XIX.	$C_{11}H_9N_5O_4S$ 307,28	45	205–206	Essigsäure 85%	22,79	22,56
XX.	$C_{10}H_{10}N_4S$ 218,27	45	132–133	Wasser	25,66	25,46
XXI.	$C_{10}H_{10}N_4S$ 218,27	50	133–134	Wasser	25,66	25,49

Cluj (Rumänien), Laboratorium für Organische Synthese des Onkologischen Institutes.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. März 1967.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig, Brühl 34–40, Ruf 29740. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 3; Verlag Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig, Salomonstraße 18B; Fernruf 25245. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR



Printed in Germany

Druck: Paul Dünhaupt, Köthen (IV/5/1) L 130/67