

## Synthese von neuen C-5 substituierten 2-(N-Allyl-N-haloacetyl)amino-1,3,4-thiadiazolen, Verbindungen mit eventueller cytostatischer Wirkung

Von F. GAGIU, Z. GYÖRFI und U. BINDER

### Inhaltsübersicht

Die Synthese von Monochlor-, Dichlor- bzw. Monobromacetylderivaten von 2-Allyl-amino-5-R-1,3,4-thiadiazolen (R: o-Chlorphenyl, m-Chlorphenyl, p-Chlorphenyl, p-Chlorphenoxyethyl-, p-Nitrophenyl-, N-Phenyl-N-haloacetyl-amino-) wird beschrieben.

Ausgehend von der pharmakodynamischen Hypothese CAVALLINIS<sup>1)2)</sup>, der biologisch aktive Verbindungen als aus Trägermolekül und aktiver Gruppe bestehend auffaßt, synthetisierten wir als Fortsetzung vorangegangener Arbeiten<sup>3-5)</sup> neue 2-(N-Allyl-N-haloacetyl)amino-5-R-thiadiazole, bei denen wir auf eine Steigerung der Wirkung der biologisch aktiven Allylgruppe<sup>6)7)</sup> des 2-Amino-1,3,4-thiadiazolträgermoleküls<sup>8-10)</sup> durch Anbringung von ebenfalls aktiven Haloacetylgruppen<sup>11-14)</sup> und damit der cytostatischen Aktivität des gesamten Moleküls hoffen.

1) G. CAVALLINI u. E. MASSARANI, *Il Farmaco*, Ed. Sci. 4, 397 (1949).

2) G. CAVALLINI u. E. MASSARANI, *Il Farmaco*, Ed. Sci. 5, 501 (1950).

3) F. GAGIU, C. DAICOVICIU u. U. BINDER, *Scientiae Pharmaceuticae (I)*, Czechoslovak Medical Press, Pragae, 151 (1966).

4) F. GAGIU, U. BINDER u. Z. GYÖRFI, *Pharm. Zentralh.* 106, 518 (1967).

5) F. GAGIU, U. BINDER u. Z. GYÖRFI, *J. prakt. Chem.* 36, 108 (1967).

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

7) D. M. SHAPIRO u. Mitarb., *Cancer Res.* 17, 29 (1957).

8) M. M. CIOTTI u. Mitarb., *Cancer Res.* 20, 1195 (1960).

9) H. ENDO, K. SATO u. T. KAVASAKI, *Chem. Abstr.* 60, 3385 h (1964).

10) I. SELMICIU u. GH. CIUŞTEA, *Farmacia (Bucureşti)* 10, 657 (1961).

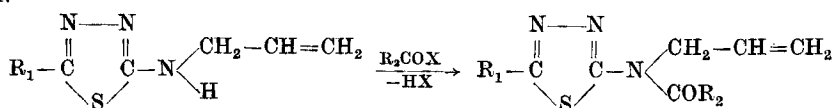
11) I. LEVI u. Mitarb., *Science (New York)* 131, 666 (1960).

12) I. LEVI u. Mitarb., *Canad. J. Chem.* 38, 1135 (1960).

13) C. TODORUŢIU, F. GAGIU, R., R. MULEA, GH. CSAVASSY u. V. VALAU, *Conferinţa Naţională de Oncologie (Bucureşti)*, Kurzreferate, 57 (1965).

14) F. GAGIU, C. TODORUŢIU, R. MULEA, C. DAICOVICIU u. U. BINDER, *Conferinţa Naţională de Oncologie (Bucureşti)*, Kurzreferate, 46 (1965).

Die Synthese erfolgte durch Haloacetylierung bereits beschriebener 2-Allylamino-1,3,4-thiadiazole<sup>4)</sup> mit dem entsprechenden Säurechlorid bzw. -bromid.



Tab. 1 führt die dargestellten Substanzen an.

Tabelle 1

Nr.	Benennung der Verbindungen	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
I.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-o-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> Cl
II.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-o-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CHCl <sub>2</sub>
III.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-m-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> Cl
IV.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-m-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CHCl <sub>2</sub>
V.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-p-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> Cl
VI.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-p-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CHCl <sub>2</sub>
VII.	2-(N-Allyl-N-monobromacetyl)amino-5-p-chlorphenyl-1,3,4-thiadiazol	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> Br
VIII.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-p-chlorphenoxyethyl-1,3,4-thiadiazol	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> Cl
IX.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-p-chlorphenoxyethyl-1,3,4-thiadiazol	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -	-CHCl <sub>2</sub>
X.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-p-nitrophenyl-1,3,4-thiadiazol	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> Cl
XI.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-p-nitrophenyl-1,3,4-thiadiazol	p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CHCl <sub>2</sub>
XII.	2-(N-Allyl-N-monochloracetyl)amino-5-(N'-phenyl-N'-monochloracetyl)amino-1,3,4-thiadiazol	(ClCH <sub>2</sub> CO)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )N-	-CH <sub>2</sub> Cl
XIII.	2-(N-Allyl-N-dichloracetyl)amino-5-(N'-phenyl-N'-dichloracetyl)amino-1,3,4-thiadiazol	(Cl <sub>2</sub> CHCO)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )N-	-CHCl <sub>2</sub>

### Experimenteller Teil

a) Die Darstellung der 2-Allylamino-5-R-1,3,4-thiadiazole<sup>4)</sup> erfolgte durch Addition von Allylisothiocyanat an des entsprechende Säurehydrazid<sup>15)</sup> und Behandlung der so erhaltenen 1-Acyl-4-allyl-thiosemicarbazide mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>16)</sup>17).

<sup>15-17)</sup> s. S. 300.

Im Falle der Verbindungen XII und XIII erfolgte die Ringschließung des 2-Allyl-amino-thiophormyl-4-phenyl-thiosemicarbazides mit 3%  $H_2O_2$ <sup>15)</sup>.

b) Die Darstellung der 2-(N-Allyl-N-haloacetyl)amino-5-R-1,3,4-thiadiazole erfolgte durch Haloacetylierung der 2-Allylamino-5-R-1,3,4-thiadiazole in Benzollösung oder -suspension, Arbeitsweise, die wir in einer vorangegangenen Arbeit beschrieben<sup>5)</sup>.

Die unkorrigierten Schmelzpunkte werden in Tab. 2 angeführt.

Tabelle 2

Nr.	Molekularformel Molekulargewicht	Ausbeute in %	Schmelzpunkt °C	Lösungsmittel zur Umkristal- lisation	%N	
					ber.	gef.
I.	$C_{13}H_{11}Cl_2N_3OS$ 328,22	57	133—134	Äthanol 50%	12,80	12,75
II.	$C_{13}H_{10}Cl_3N_3OS$ 362,67	61	79—80	Essigsäure 70%	11,58	11,45
III.	$C_{13}H_{11}Cl_2N_3OS$ 328,22	25	110—111	Äthanol 50%	12,80	12,79
IV.	$C_{13}H_{10}Cl_3N_3OS$ 362,67	55	85—90	Essigsäure 60%	11,58	11,32
V.	$C_{13}H_{11}Cl_2N_3OS$ 328,22	53	174—175	Äthanol	12,80	12,66
VI.	$C_{13}H_{10}Cl_3N_3OS$ 362,67	47	164—166	Äthanol 75%	11,58	11,40
VII.	$C_{13}H_{11}BrClN_3OS$ 372,70	62	160—162	Essigsäure 65%	11,24	11,03
VIII.	$C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2S$ 358,25	62	86—87	Äthanol	12,02	11,80
IX.	$C_{14}H_{12}Cl_3N_3O_2S$ 392,59	60	92—93	Äthanol	10,70	10,68
X.	$C_{13}H_{11}ClN_4O_3S$ 338,77	68	204—205	Essigsäure	16,53	16,43
XI.	$C_{13}H_{10}Cl_2N_4O_3S$ 373,22	68	228—229	Essigsäure	15,01	14,81
XII.	$C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2S$ 385,27	47	235—236	Äthanol	14,54	14,32
XIII.	$C_{15}H_{12}Cl_4N_4O_2S$ 454,16	42	147—148	Äthanol	12,33	12,18

<sup>15)</sup> W. MARCKWALD u. A. BOTT, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2916 (1896).

<sup>16)</sup> TH. S. GARDNER u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **74**, 2106 (1952).

<sup>17)</sup> M. OHTA u. A. MIFUNE, J. Pharm. Soc. Japan **72**, 373 (1952); Chem. Abstr. **47**, 3856 c (1953).

<sup>18)</sup> E. AKRERBLUM u. K. SKAGIUS, Acta chim. Scand. **18**, 174 (1964).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 18. September 1967.