

Die Aminomethinylierung in der Reihe der Aminothiazole

Alfred Kreutzberger*, Elfriede Kreutzberger*, Hans-Joachim Sattler*,

Hayriye Amâl** und Aysel Gürsoy**

*Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Saarstraße 21, D-6500 Mainz, Deutschland**Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Istanbul, Türkei
Eingegangen am 6. Juni 1981

Aus der die Umsetzung von 2-Amino-4-antipyrinyl-5-ethylthiazol (**1**) mit *s*-Triazin (**2**) und Pyrrolidin beinhaltenden Dreikomponentenreaktion geht das 4-Antipyrinyl-5-ethyl-2-[(4-pyrrolidinyl)methylenamino]thiazol (**5**) hervor. Struktur **5** läßt sich durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie untermauern.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 753 (1982).

Das im Rahmen unserer Untersuchungen zur Entwicklung neuer antibakterieller Wirkstoffe (**2**) dargestellte 5-Amino-1-(2,4,5-trichlorphenyl)-4-cyanpyrazol (**3**) reiht sich in die Gruppe jener antibakterieller Wirkstoffe ein, die als ein gemeinsames Strukturcharakteristikum einen fünfgliedrigen Heterocyclus aufweisen, wie das Sulfamethoxazol (**4**) oder Nitrofurantoin (**5**). Speziell das Auftreten schwefelhaltiger fünfgliedriger Heterocyclusen in antibakteriell wirksamen Substanzen, wie Sulfathiazol (**6**) oder Sulfathiadiazolen (**7**), motivierte die Einbeziehung entsprechender Partialstrukturen in unsere Untersuchungen (**8**). Als auch für den Aufbau partialsynthetischer Antibiotika fünfgliedrige Heterocyclusen eingesetzt wurden, wie Pyrrolidin für Rolitetraacyclin (**9**), bildete sich die Konzeption der Entwicklung geeigneter Kombinationen von fünfgliedrigen Heterocyclusen in ein und demselben Molekül heraus.

Erste Verwirklichung hat diese Vorstellung durch die zur Verknüpfung von Heterocyclusen herangezogene Aminomethinylierungsreaktion, die bereits zu Analgetika (**10**), Virustatika (**11**) und Muskelrelaxantien (**12**) geführt hat, gefunden. Dieses Reaktionsprinzip ist für die vorliegende Untersuchung in der Form einer die Umsetzung eines primärenamins mit *s*-Triazin (**2**) und einem sekundären Amin beinhaltenden Dreikomponentenreaktion (**13,14**) eingesetzt worden. Als primäres Amin wurde hier, nachdem bereits früher die Reaktionsbereitschaft von Aminothiazolen gegenüber der Aminomethinylierungsreaktion festgestellt worden war (**15,16**), 2-Amino-4-antipyrinyl-5-ethylthiazol (**1**) verwandt. Aus der Umsetzung von **1** mit **2** und Pyrrolidin resultiert das 4-Antipyrinyl-5-ethyl-2-[(4-pyrrolidinyl)methylenamino]thiazol (**5**).

Der Primärschritt der Bildung von **5** ist in dem elektrophilen Eingriff einer mesomeren Grenzform von **2** in die Aminogruppe von **1** unter Ausbildung des Zwischenproduktes **3** zu suchen. Indem sich dieser Schritt aufgrund dreier in Ring **2** vorhandener gleichwertiger Partialstrukturen noch zweimal wiederholen kann, entsteht unter simultaner Spaltung des *s*-Triazinringes das Aminomethinylierungsprodukt **4**. Dieses stabilisiert sich im Finalschrift durch Umsetzung mit Pyrrolidin unter

Bildung von **5**. Bezüglich des Reaktionstyps läßt sich diese Umsetzung als eine Mannich-Reaktion auffassen, in der **1** als H-aktiver Reaktionsteilnehmer und **2** als Mittelkomponente auftreten, während Pyrrolidin die Rolle der sekundären Aminkomponente übernimmt. Insofern hier das *s*-Triazin (**2**) an die Stelle der Carbonylkomponente einer normalen Mannich-Reaktion getreten ist, enthält das Endprodukt **5** im Vergleich zur korrespondierenden normalen Mannich-Base 2 H-Atome weniger und ist dementsprechend als Dehydro-*N*-Mannich-Base zu klassifizieren.

Formelschema 1

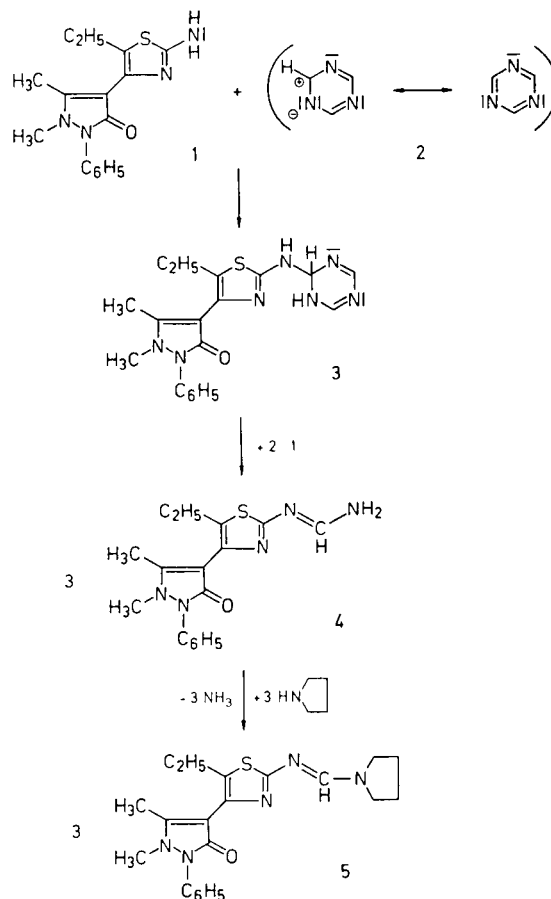


Tabelle 2

 $^1J_{CH}$ -Kopplungen von **5** in Hz.

	5	6	7	8	9	13	14	15	16/17	18/19
5	163,3	161,0	161,8	129,4	140,5	128,0	126,5	174,3	144,1	131,6

Das Entkopplungsexperiment führt bei Entkopplung der an C-16 und C-17 stehenden H-Atome zu einem verbreiterten, deutlich temperaturabhängigen Singulett. Bei 213 K wird eine deutliche Linientrennung mit einer Shift-differenz von 6.5 Hz (bei 90 MHz) nachweisbar. Im ^{13}C -Spektrum ergeben alle 4 Atome 16-19 schmale Signale. Bei einer Meßtemperatur von 338 K ergeben die Atome 18 und 19, bei 373 K auch die beiden Kerne C-16 und C-17 schmale Mittelsignale. Diese Rotamerie-Erscheinung ist auf den partiellen Doppelbindungscharakter der formalen Einfachbindung zwischen C-Atom 15 und dem Pyrrolidinstickstoff zurückzuführen. Die gehinderte Rotation bei Amidinen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen quantitativ untersucht (23, 24). Neben der Protonenresonanz wurden auch ^{13}C -NMR-Messungen vorgenommen (25, 26). Bei der vorliegenden Verbindung **5** war eine quantitative Bestimmung bislang nicht möglich, da die Messungen in $C_2D_2Cl_4$ bei erhöhter Temperatur zu vorzeitiger Zersetzung führten.

Die jeweilige Zuordnung der C-Atome 16 und 17 sowie 18 und 19 erfolgt ohne experimentellen Beweis in Analogie zu dem bei Carbonamiden bekannten Zusammenhang (27).

Bei der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen erwies sich **5** als fähig, antibakterielle Effekte auszulösen. So übt es im Agarverdünnungstest bei einer minimalen Hemmkonzentration von 128 $\mu g/ml$ Hemmwirkung gegen *Escherichia coli* aus.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktapparatur nach Linstrom bestimmt und unkorrigiert angegeben. Die 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem BRUKER-Gerät WH-90 aufgenommen. Die Messung der 1H -Resonanz erfolgte unter Verwendung der folgenden Parameter: 90 MHz, 303 K, $CDCl_3$, 1200 Hz bei 16 k/8 k, Pulsbreite 0.9 μsec und 50 Scans; ^{13}C -Resonanz: 22.63 MHz, 303 K (sofern keine anderen Angaben im Text gegeben sind), Deuteriochloroform, 6000 Hz, bei 16k/8k, Pulsbreite 3.0 μsec , Protonen-Rauschentkopplung beziehungsweise GATED-Entkopplung mit 3 sec-Entkopplungsintervall, 6000 Scans bei BBD und 25 000 Scans bei GATED-Entkopplung. Die Massenbestimmung erfolgte an einem Massenspektrometer VARIAN-MAT CH7A. Die Auflösung betrug 4 500 (10% Tal). Der Massenvergleich wurde mit Vergleichsdekade RMW durchgeführt. Als Vergleichssubstanz diente PFK (hochsiedend). Dünnschicht- und Säulenchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

4-Antipyrinyl-5-ethyl-2-[(4-pyrrolidinyl)methylenamino]thiazol (**5**).

Zu einer Mischung von 31.4 g (100 mmol) 2-Amino-4-antipyrinyl-5-ethylthiazol (**1**) in 150 ml Pyrrolidin (Überschuß) werden 2.7 g (33 mmol) s-Triazin (**2**) hinzugefügt. Beim 7stündigen Erhitzen unter Rückfluß tritt unter Rotbraunfärbung des Reaktionsgemisches Entwicklung von Ammoniak ein. Der nach Einengen der Reaktionslösung

und anschließendem mehrtägigem Stehen unter Kühlung erhaltene Niederschlag wird durch Umkristallisieren aus Ethanol in Form farbloser feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 219-220° in einer Ausbeute von 30.1 g (76% d. Th.) erhalten; 1H -NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H, -N=CH-); 7,41 (s, 5H, Phenyl); 3,54 (m, 4H an C-16 und C-17); 3,12 (s, 3H, -N-CH₃); 2,78 (q, 2H an C-13); 2,34 (s, 3H an C-8); 1,94 (m, 4H an C-18 und C-19); 1,24 (t, 3H an C-14); MS: (100 eV) m/e = 395 (45%, M⁺), 380 (80%, M-CH₃), 97 (10%, C₈H₈N₂), 70 (100%, C₄H₈N).

Anal. Ber. für C₂₁H₂₅N₅SO (395.5): C, 63,77; H, 6,37; N, 17,71. Gef.: C, 63,62; H, 6,58; N, 17,81.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

LITERATUR

7. Mitteilung: A. Kreutzberger und A. Tantawy, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **314**, 968 (1981).
- A. Kreutzberger und D. Wiedemann, *Ann. Chem.*, 537 (1977).
- A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 539 (1979).
- Shionogi and Co., Ltd. (Erf. H. Kano, K. Ogata, H. Nishimura und K. Nakajima) D.B.P. 1059459 (1950); Japanese Patent 5566 (29. Juni 1959); *Chem. Abstr.*, **54**, 14271c (1961).
- M. Schoog, *Arzneim.-Forsch.*, **6**, 450 (1956).
- Ciba AG, Franz. Pat. 848175 (24. Okt. 1939); *Chem. Abstr.*, **35**, 5512⁹ (1941).
- J. Vonkennel, J. Kimmig und B. Korth, *Z. Klin. Med.*, **138**, 695 (1940).
- A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **305**, 502 (1972).
- Farbwerke Hoechst AG (Erf. F. Lindner, W. Siedel und A. Söder, D.B.P. 1044806 (3. Okt. 1956); *Chem. Abstr.*, **55**, 3545c (1961).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Tetrahedron*, **31**, 93 (1975).
- A. Kreutzberger und A. Tantawy, *Ann. Chem.*, 1625 (1977).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 232 (1980).
- A. Kreutzberger und M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc. C.*, 1282 (1969).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 175 (1979).
- A. Kreutzberger, B. Meyer und H. Amâl, *Chem.-Ztg.*, **96**, 584 (1972).
- A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, *ibid.*, **98**, 160 (1974).
- F. J. Weigert und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3543 (1968); *ibid.*, **91**, 4940 (1969).
- H. Spiesecke und W. G. Schneider, *J. Chem. Phys.*, **35**, 731 (1961).
- J. Th. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973.
- H.-J. Sattler und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **309**, 443 (1976).
- L. Kozerski, *Org. Magn. Reson.*, **9**, 395 (1977).
- R. Garnier, R. Faure, A. Babadjamian und E.-J. Vincent, *Bull. Soc. Chim. France*, 1040 (1972).
- D. L. Harris und K. M. Wellman, *Tetrahedron Letters*, 5225 (1968).
- Z. Rappoport und R. Ta-Shma, *ibid.*, 5281 (1972).
- M. L. Filleux, N. Nault, J. P. Dorie, G. J. Martin, J. Pornewt und L. Miginiac, *ibid.*, 1435 (1974).
- N. Nault, M. L. Filleux, G. J. Martin und J. Pornewt, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 326 (1975).
- G. C. Levy und G. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4897 (1972).

English Summary.

The three-component reaction comprising the interaction of 2-amino-4-antipyrinyl-5-ethylthiazole (**1**) with s-triazine (**2**) and pyrrolidine leads to 4-antipyrinyl-5-ethyl-2-[(4-pyrrolidinyl)methylenamino]thiazole (**5**). Structure **5** is supported by 1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy.