

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 454–460 (1983)

## Neue, potentiell bakteriostatisch und fungistatisch wirksame Stoffe auf der Basis des 5-Methoxypent-4-en-2-in-1-ons bzw. -1-imins

Walter Ried<sup>\*)\*\*</sup> und Berndt-Ingo Podkowik<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad,  
Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70  
Eingegangen am 21. April 1982

Carbonsäurechloride, Imidoylechloride und Chlorformamidine reagieren mit 1-Methoxy-but-1-en-3-in unter Kupfer(I)-iodid/Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid-Katalyse in Triethylamin glatt zu den  $\alpha$ -Acetylenketonen und  $\alpha$ -Acetyleniminen **1–23**. Mit Nucleophilen läßt sich 5-Methoxypent-4-en-2-in-1-on (**1**) nicht umsetzen. Unter den Bedingungen der Bromaddition entsteht das Divinyllactol **24**. Mit Thiobenzamid setzt sich **1** zum 2,3a-Diphenyl-3aH-pyrano[2,3-d]thiazol (**25**) um.

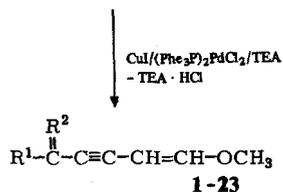
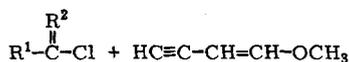
### New Potentially Bacteriostatic and Fungistatic Agents on the Basis of 5-Methoxypent-4-en-2-yn-1-one or -1-imine

Carboxylic chlorides, imidoyle chlorides and chloroformamidines react smoothly with 1-methoxy-but-1-en-3-yne on catalysis with copper (I) iodide/bis(triphenylphosphine)palladium dichloride in triethylamine to yield the  $\alpha$ -acetylene ketones and  $\alpha$ -acetylenimines **1–23**. No reaction occurs between 5-methoxypent-4-en-2-yn-1-one (**1**) and nucleophiles. Under the conditions of the bromine addition the divinyllactol **24** arises. With thiobenzamide, **1** gives 2,3a-diphenyl-3aH-pyrano[2,3-d]thiazole (**25**).

Aus der Literatur<sup>2,3,4,5)</sup> ist bekannt, daß  $\alpha$ -Acetylenketone starke antimikrobielle Eigenschaften besitzen. Diese werden auf die Polarisierung der Acetylenbindung durch die Carbonylgruppe zurückgeführt<sup>3)</sup>.

$\alpha$ -Acetylenketone entstehen unter Kupfer(I)-iodid/Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid-Katalyse in einer „Ein-Schritt“-Reaktion aus Carbonsäurechloriden und 1-Alkinen<sup>6a,b)</sup>. Der besondere Vorteil liegt in der Einfachheit der Reaktionsbedingungen: Raumtemperatur und Diethyl- oder Triethylamin als Base und Lösungsmittel. Aber nicht nur Carbonsäurechloride sondern auch isoelektronische Verbindungen vom Typ der Imidoylechloride lassen sich nach dieser Methode umsetzen. Dabei ist darauf zu achten, daß die exotherme Reaktion durch das Zutropfen der halogenhaltigen Komponenten in der Temperaturentfaltung unter Kontrolle bleibt. Eine zu starke Temperaturbelastung der Reaktionsprodukte führt zu vermehrter Isomerenbildung an der olefinischen Doppelbindung des als Acetylenkomponente eingesetzten (*E*-isomeren) 1-Methoxy-but-1-en-3-ins.

\*\* Prof. Dr. Dr. h.c. K. Weissermel zum 60. Geburtstag zugeeignet.



R<sup>1</sup> = s. Tab. 1-3

R<sup>2</sup> = für Tab. 1 = O

für Tab. 2-3 = N-R

R = s. Tab. 2-3

**Tab. 1: Verbindungen 1-16** R<sup>2</sup> = O

Verb. Nr.	R <sup>1</sup>	Verb. Nr.	R <sup>1</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	9	Naphthyl-2-
2	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	11	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-
4	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	12	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-
5	4-CH <sub>3</sub> OCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	13	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-
6	4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	14	3-CH <sub>3</sub> OCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-
7	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	15	4-CH <sub>3</sub> OCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-
8	Thienyl-2-	16	Furyl-2-

**Tab. 2: Verbindungen 17-19**

R<sup>1</sup> = Phenyl    R<sup>2</sup> = =N-R

Verb. Nr.	R
17	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
18	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
19	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -

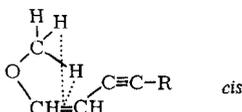
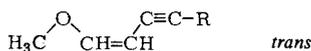
**Tab. 3: Verbindungen 20-23**

R<sup>1</sup> = Morpholiny-    R<sup>2</sup> = =N-R

Verb. Nr.	R	Verb. Nr.	R
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	22	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
21	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	23	5-Cl-2-CH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -

Neben den *Z*- und *E*-Isomeren der Verbindung **1** (im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch die Kopplungskonstanten  $Z\text{-}J = 15\text{ Hz}$ ,  $E\text{-}J = 10\text{ Hz}$  zu unterscheiden) ist das *E*-Isomer nochmals in zwei Isomere, ein *cis*-Isomer, welches stärker tieffeldverschoben auftritt ( $\delta = 4.68$  und  $4.79\text{ ppm}$  sowie  $\delta = 6.54$  und  $6.64\text{ ppm}$ ) und ein *trans*-Isomer ( $\delta = 4.50$  und  $4.60\text{ ppm}$  sowie  $\delta = 6.26$  und  $6.36\text{ ppm}$ ). Das *Z*-Isomer zeigt Resonanzsignale bei  $\delta = 4.94$  und  $5.15\text{ ppm}$  sowie bei  $\delta = 7.10$  und  $7.28\text{ ppm}$ .

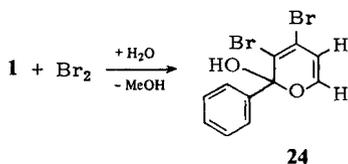
*E*-Isomere



R = Benzoyl

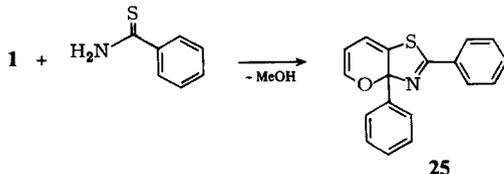
Der Nachweis der Isomere gelingt nur im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, da diese sich chromatographisch nicht trennen lassen. In den IR-Spektren erscheinen die Absorptionen der Dreifachbindungen in Abhängigkeit von den Substituenten des Phenylkerns in den Verbindungen **1** bis **16** im Bereich zwischen  $\nu = 2180\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu = 2160\text{ cm}^{-1}$  (Ausnahme **7**  $\nu = 2135\text{ cm}^{-1}$ ). Die Absorptionen der Carbonylgruppen treten zwischen  $\nu = 1635\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu = 1620\text{ cm}^{-1}$  auf. Bei den Verbindungen **17** bis **23** sind die IR-Banden der Acetylenabsorptionen nach höheren Wellenzahlen verschoben ( $\nu = 2170\text{ cm}^{-1}$  bis  $\nu = 2195\text{ cm}^{-1}$ ). Dabei ist die Veränderung durch den basischen Morpholinrest (um ca.  $\nu = 20\text{ cm}^{-1}$ ) stärker als durch den Phenylrest. Die Absorption der C=N-Immschwingungen variiert zwischen  $\nu = 1630\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu = 1615\text{ cm}^{-1}$ .

Additionsprodukte von Aminen, Alkoholen oder Thiolen an **1** konnten nicht realisiert werden. Unter neutralen wasserfreien Bedingungen läßt sich jedoch Brom addieren. Das isolierte Produkt ist jedoch keine offenkettige Verbindung sondern ein cyclisches Divinyllactol **24**.



In seinem IR-Spektrum sind Doppelbindungsabsorptionen bei  $\nu = 1610\text{ cm}^{-1}$ ,  $1585\text{ cm}^{-1}$  und  $920\text{ cm}^{-1}$  zu sehen. Bei  $\nu = 1090\text{ cm}^{-1}$  und  $1000\text{ cm}^{-1}$  werden starke =C-O-C-Schwingungsabsorptionen eines cyclischen Ethers registriert. Diese IR-Daten stimmen relativ gut mit den von Vereshchagin et al.<sup>7,8)</sup> publizierten Werten über Aminovinylactole überein. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** weist neben einem Aromatenmultiplett bei  $\delta = 7.27\text{ ppm}$  bis  $7.93\text{ ppm}$  zwei Dubletts bei  $\delta = 6.33\text{ ppm}$  und  $6.42\text{ ppm}$  und  $\delta = 7.93\text{ ppm}$  und  $8.01\text{ ppm}$  und ein Singulett bei  $\delta = 11.26\text{ ppm}$  (H/D-Austausch möglich) auf. Aus der Integration der Signale (oben genannte Reihenfolge) ergibt sich das Verhältnis der Protonen mit 5:1:1:1. Eine weitere Stütze für die Konstitution von **24** ist das Massenspektrum ( $m/e = 332/42\%$ ). Die Umsetzung von Thiobenzamid mit **1** in methanolisch, essigsaurer Lösung ergibt rote Kristallnadeln, welche bereits nach kurzer Zeit an der Luft zu einem braunen mikrokristallinen Pulver zerfallen. Das IR-Spektrum von **25** zeigt C=C-Doppelbindungsabsorptionen bei  $\nu = 1610\text{ cm}^{-1}$  und  $1550\text{ cm}^{-1}$ , C=N-Absorptionen bei  $\nu = 1515\text{ cm}^{-1}$ , C-S Schwingungsab-

sorptionen bei  $\nu = 1450 \text{ cm}^{-1}$  und C-O-C Absorptionen bei  $\nu = 1250 \text{ cm}^{-1}$  und  $1200 \text{ cm}^{-1}$  sowie bei  $\nu = 1050 \text{ cm}^{-1}$  und  $1025 \text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **25** ist bis auf ein bei  $\delta = 6.40 \text{ ppm}$  und  $6.54 \text{ ppm}$  auftretendes Dublett, es ist dem zum Ringsauerstoff orthoständigen Proton des cyclischen Ethers zuzuordnen, nur ein uncharakteristisches Multipllett von  $\delta = 6.60 \text{ ppm}$  bis  $8.50 \text{ ppm}$  zu registrieren. Die Molmasse ergibt, massenspektrometrisch bestimmt, 291 ( $m/e = 291/87 \%$ ).



Erste in-vitro Tests mit den Verbindungen **1**, **3**, **17** und **20** zeigen, daß die Carbonylgruppe für die mikrobiologische Aktivität wichtig ist. Die strukturell abgewandelten Verbindungen **17** und **20** zeigen eine verbesserte Löslichkeit, z. B. in 60-proz. Ethanol, aber die antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften sind außerordentlich gering.

### Experimenteller Teil

*IR-Spektren* (KBr): Gitterspektrograph 177 Perkin Elmer. –  *$^1\text{H-NMR}$ -Spektren* ( $\text{CDCl}_3$ ), TMS inn. Stand.): Varian EM 360. – *Elementaranalysen*: Elemental Analyzer 1104 Carlo Erba. – *Massenspektren*: Varian MAT SM-1B. – *Schmp.*: gasbeheizter Kupferblock oder Mettler FP-5 Automat, unkorrt.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pent-4-en-2-in-1-one und der Hepta-1.6-dien-4-in-3-one*

Zu einer Lösung von 0.82 g (= 10 mmol) 1-Methoxy-but-1-en-3-in, 0,02 g (=  $2.8 \cdot 10^{-5}$  mol) Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid und 0,02 g ( $10^{-4}$  mol) Kupfer(I)-iodid in 40 ml trockenem Triethylamin wird langsam eine Lösung von 10 mmol Carbonsäurechlorid, Imidoylchlorid oder Chlorformamidin in 10 ml wasserfreiem Toluol zugetropft. Es ist darauf zu achten, daß die plötzlich anspringende exotherme Reaktion das Reaktionsgemisch nicht wesentlich über Raumtemp. erwärmt. Die Aufarbeitung der mindestens 15 h unter Argon laufenden Reaktion beginnt mit dem möglichst quantitativen Entfernen der Lösungsmittel bei ca. 20 mbar. Der braune, teils ölige Rückstand wird in Toluol aufgenommen und mehrfach mit 10proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und anschließend mit Wasser geschüttelt. Nach dem Trocknen der toluolischen Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird A) im Falle von Festsubstanzen das Lösungsmittel bei ca. 20 mbar entfernt und der Rückstand aus n-Hexan unter Zusatz von wenig Aktivkohle und Kieselgel umkristallisiert.

B) im Falle von Flüssigkeiten die Toluollösung bei Raumtemp. unter Zusatz von wenig Kieselgel (ca. 30 min) gerührt, bis die braune Farbe entfernt ist. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel bei ca. 20 mbar entfernt und der Rückstand i. Hochvak. bei  $10^{-3}$  mbar destilliert.

Die als Öle anfallenden Produkte sind wegen ihrer großen Instabilität elementaranalytisch nicht zu erfassen. Daher werden diese mit den durch Elementaranalysen belegten Festsubstanzen durch Spektrenvergleich (s. Tab. 4–7) in ihrer Konstitution gesichert.

#### 3.4-Dibrom-2-phenyl-2H-pyran-2-ol (**24**)

Zu 1.87 g (10 mmol) **1** in 40 ml Tetrachlormethan werden unter Eiskühlung 1.59 g (10 mmol) Brom in 10 ml Tetrachlormethan langsam zugetropft. Dabei entfärben sich die gelben Lösungen fast

**Tab. 4:** Umsetzungsprodukte 1 bis 9 des 1-Methoxybut-1-en-3-ins mit Carbonsäurechloriden

Nr.	-pent-4-en-2-in-1-on	Schmp. <sup>o</sup> % Ausb.	IR-Banden KBr		Resonanzsignale der CH=CH Protonen $\delta$ (ppm)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
			C=C	C=O			C	H	N	
1	5-Methoxy-1-phenyl	Sdp. 130–135 $2.7 \cdot 10^{-3}$ mbar 43	2180	1635	4.68 u. 4.79/4.94 u. 5.10 6.54 u. 6.64/7.10 u. 7.26	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> (186.2)	Ber. Gef.	77.4 77.4	5.41 5.03	– –
2	1-(3-Chlorphenyl)- 5-methoxy	Sdp. 170 (Zers.) 18	2165	1625	4.64 u. 4.74 6.55 u. 6.65	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>2</sub> (220.7)				
3	1-(4-Chlorphenyl)- 5-methoxy	67–69 50	2170	1635	4.89 u. 4.99 6.84 u. 6.94	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>2</sub> (220.7)	Ber. Gef.	65.3 65.3	4.11 4.27	– –
4	1-(4-Nitrophenyl)- 5-methoxy	135–136 16	2175	1630	4.72 u. 4.83 6.60 u. 6.70	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> (231.2)	Ber. Gef.	62.3 62.4	3.92 4.31	6.1 6.1
5	1-(4-Acetoxyphenyl)- 5-methoxy	Sdp. 160 (Zers.) 14	2170	1635	4.65 u. 4.75 6.48 u. 6.58	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (244.3)				
6	1-(4-Carboxyphenyl)- 5-methoxy	73–75 18	2165	1630/ (1720)	4.68 u. 4.78 6.55 u. 6.65	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (230.2) ms (234)				
7	1-(3,5-Dinitro- phenyl)-5-methoxy	40 6	2135	1630	zu wenig Substanz	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (276.2)	Ber. Gef.	52.2 52.5	2.92 3.28	10.1 10.3
8	5-Methoxy-1- (thienyl-2)	Sdp. 133 $2.7 \cdot 10^{-3}$ mbar 65	2180	1625	4.53 u. 4.64 6.32 u. 6.43	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S (192.2)				
9	1-(2-Naphthyl)-5- methoxy	Sdp. 145 $2.7 \cdot 10^{-3}$ mbar 36	2180	1625	4.54 u. 4.63/4.78 u. 4.88 6.25 u. 6.36/6.58 u. 6.68	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> (236.2)				

**Tab. 5:** Umsetzungsprodukte 10–16 des 1-Methoxybut-1-en-3-ins mit Zimtsäurechloridderivaten

Nr.	-hepta-1,6-dien-4- in-3-on	Schmp. <sup>o</sup> % Ausb.	IR-Banden (KBr)		Resonanzsignale der CH=CH Protonen $\delta$ (ppm)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
			C=C	C=O			C	H	N	
10	7-Methoxy-1-phenyl	Sdp. 152/ $1 \cdot 10^{-3}$ mbar 34	2180	1625	4.66 u. 4.77 6.52 u. 6.60	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> (212.3)				
11	1-(4-Chlorphenyl)- 7-methoxy	Sdp. 161 $3 \cdot 10^{-3}$ mbar 44.5	2180	1630	4.38 u. 4.48 6.25 u. 6.37	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>2</sub> (246.7)				
12	1-(3-Nitrophenyl)- 7-methoxy	128 45.5	2180	1635	–	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (257.2)	Ber. Gef.	65.4 65.6	4.31 4.57	5.4 5.4
13	1-(4-Nitrophenyl)- 7-methoxy	151 61	2175	1630	4.74 u. 4.84 6.60 u. 6.70	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (257.2)	Ber. Gef.	65.4 65.1	4.31 4.51	5.4 5.3
14	1-(3-Acetoxyphenyl)- 7-methoxy	Sdp. 180 (Zers.) 27	2175	1635	4.74 u. 4.79 6.55 u. 6.67	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> (270.3)				
15	1-(4-Acetoxyphenyl)- 7-methoxy	92 20	2180	1635	4.78 u. 4.88 6.60 u. 6.70	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> (270.3)	Ber. Gef.	71.1 70.9	5.22 5.02	– –
16	1-(Furyl-2)-7- methoxy	Sdp. 142 / $1 \cdot 10^{-3}$ mbar 33	2180	1620	4.67 u. 4.78 6.45 u. 6.55	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> (202.2)				

Bei der Substanz 16 tritt bei einer Badtemp. von ca. 180° explosive Zersetzung auf.

Tab. 6: Umsetzungsprodukte 17 bis 19 der Imidoylechloride mit dem 1-Methoxybut-1-en-3-in

Nr.	5-Methoxy-1-phenyl-pent-4-en-2-inylidin	Schmp. <sup>o</sup> % Ausb.	IR-Banden (KBr)		Resonanzsignale der CH=CH Protonen $\delta$ (ppm)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
			-C=C-	C=N			C	H	N	
17	-phenyl-imin	95	2170	1625	<i>trans</i>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO (261.3)	Ber.	82.7	5.79	5.4
		94			<i>cis</i>					
18	-(2-nitrophenyl)-imin	Sdp. 150 (Zers.) 47	2170	1620	4.26 u. 4.36 6.16 u. 6.26	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (306.3)				
19	-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-imin	121	2180	1630	4.45 u. 4.55	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (340.7)	Ber.	63.4	3.84	8.2
		35			6.29 u. 6.39					

Tab. 7: Umsetzungsprodukte 20 bis 23 der Chlorformamide mit 1-Methoxybut-1-en-3-in

Nr.	Schmp. <sup>o</sup> % Ausb.	IR-Banden(KBr)		Resonanzsignale der CH=CH Protonen $\delta$ (ppm)	Summenformel (Molmasse)	Analyse				
		-C=C-	C=N			C	H	N		
20	4-(5-Methoxy-N-phenyl-pent-4-en-2-in-imido-yl)-morpholin (Lit. <sup>9</sup> 73) 63 (Lit. <sup>9</sup> 85)	73	2190	1615	4.46 u. 4.56 6.36 u. 6.48	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (270.3)	Ber.	71.1	6.71	10.4
21	4-(5-Methoxy-N-(2-nitrophenyl)-pent-4-en-2-in-imido-yl)-morpholin	140 49	2190	1625	4.49 u. 4.60 6.34 u. 6.44	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (315.3)	Ber.	60.9	5.43	13.3
22	4-(5-Methoxy-N-(4-chlorphenyl)-pent-4-en-2-in-imido-yl)-morpholin	106–108 34	2190	1625	4.50 u. 4.60 6.30 u. 6.40	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304.8)	Ber.	63.1	5.62	9.2
23	4-(5-Methoxy-N-(5-chlor-2-methyl-4-nitrophenyl)-pent-4-en-2-in-imido-yl)-morpholin	88–89 26	2195	1625	4.48 u. 4.58 6.34 u. 6.43	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (363.8)	Ber.	62.7	5.75	8.9

vollständig. Bei ca. 20 mbar entfernt man das Lösungsmittel und kristallisiert das verbleibende Öl aus ca. 5 ml Acetonitril/Aktivkohle um. Lange, farblose Kristallnadeln, die i. Vak. bei Raumtemp. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet werden. Ausb.: 0.32 g (= 9.6 % d.Th.) Schmp. 101–103°, C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (332,0); MS (70 eV/50°), m/e 332 (42 %) 251 (71) 171 (100) 77 (109) 49 (56).

### 2.3a-Diphenyl-3aH-pyrano-[2.3-d]-thiazol (25)

Bei 50° werden zu einer trockenen methanol. Lösung von 0.94 g (5 mmol) **1** langsam 4 ml Eisessig zugefügt. Nach etwa 10 min wird eine Lösung von 1.22 g (8 mmol) Thiobenzamid in 10 ml trockenem Methanol eingetropft. Das Ganze wird 20 min unter Rückfluß gekocht; nach Zusatz von ca. 20 ml Wasser extrahiert man mit Ether. Zur Entfernung der Essigsäure wird die Etherphase mehrmals mit 10-proz. Sodalösung geschüttelt, danach mit Wasser neutral gewaschen. Der Etherextrakt wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei ca. 20 mbar eingedampft. Das verbleibende rote Öl kristallisiert aus Methanol/Wasser (1:1) unter Zusatz von wenig Aktivkohle in roten Kristallnadeln, die jedoch rasch zu einem braunen mikrokristallinen Pulver zerfallen. Ausb.: 0.63 g (43 % d.Th.) Schmp. 59–61°. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NOS (293,4) Ber. C 73.7 H 5.10 N 4.8 Gef. C 73.7 H 4.71 N 4.6. Molmasse (ms) 293.

## Literatur

- 1 Teil der Dissertation, *B.-J. Podkowik*, Frankfurt/Main 1982.
- 2 K.E. Schulte und G. Rücker, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **14**, 387 (1968).
- 3 J. Reisch, W. Spitzner und K.E. Schulte, *Arzneim. Forsch.* **17**, 816 (1967).
- 4 K. Tanaka, J. Iwai, Y. Okajima und T. Konotsume, *Antibiotics Chemother. (Washington, D. C.)* **3**, 151 (1959).
- 5 K. Imai, N. Ikeda, K. Tanaka und S. Sugawara, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **76**, 405 (1956).
- 6a Y. Tohda, K. Sonogashira und N. Hagihara, *Synthesis* **11**, 777 (1977).
- 6b K. Sonogashira, Y. Tohda und N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **55**, 4467 (1975).
- 7 L. J. Vereshagin, L. D. Gravrilov, E. J. Titova und L. P. Vologdina, *Zh. Org. Khim.* **9**, 276 (1973); *C. A.* **78**, 111060z (1973).
- 8 L. J. Vereshagin, E. J. Titova, L. K. Tikhonova, S. J. Demina und L. D. Gravrilov, *Zh. Org. Khim.* **11**, 995 (1975); *C. A.* **83**, 58302 e (1975).
- 9 Teil der Diplomarbeit *M. Wegwitz*, Frankfurt (Main) 1973. [Ph 604]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 460–463 (1983)

## Synthese piretanidanaloger 1,3,4-Triazole

Heinrich Englert\* und Dieter Bormann

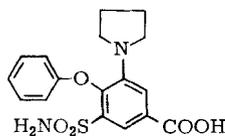
Hoechst AG, Postfach 800320, 6230 Frankfurt/Main 80  
Eingegangen am 22. April 1982

Die Synthese der piretanidanalogen 1,3,4-Triazole **2a** und **2b** wird beschrieben. Bei Schutz der Carboxyl- und der Sulfonylgruppe gelingt der Aufbau des Triazolrings durch Cyclocondensation der Amine **3a** und **3b** mit Diformylhydrazin in einem Reaktionsschritt.

### Synthesis of 1,3,4-Triazoles as Analogues of Piretanide

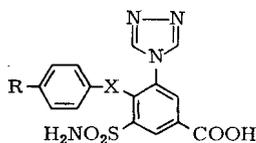
The synthesis of the 1,3,4-triazoles **2a** and **2b** as analogues of piretanide is reported. Protection of the carboxy and sulfonyl groups is necessary for introducing the triazole ring by cyclocondensation of the amines **3a** and **3b** with diformylhydrazine in a one-step reaction.

Struktur-Wirkungsbeziehungen am hochwirksamen Schleifendiuretikum Piretanid (**1**) (Arlix®) zeigten, daß der Pyrrolidinring auch durch den 1-Pyrrolylrest ohne Verlust der pharmakologischen Wirkung ersetzbar ist<sup>1</sup>). In diesem Zusammenhang erschien die Synthese der 1-Aryl-1,3,4-triazole **2a** und **2b** von Bedeutung.



**1**

Piretanid



**2**

**a:** X = O, R = CH<sub>3</sub>  
**b:** X = S, R = H