

Heterocyclen, 65. Mitt.:

Darstellung und chemisches Verhalten einiger 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole

Ioan Simiti*, Valentin Zaharia, Mioara Coman und Horia Demian

Institut für Medizin und Pharmazie, Fakultät für Pharmazie, Laboratorium für Organische Chemie, V. Babes-Str. 41, 3400 Cluj-Napoca, Rumänien

Eingegangen am 22.08.1989

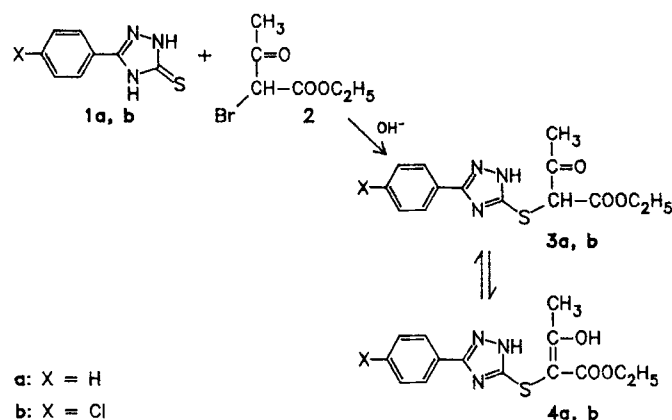
Die Herstellung einiger 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole und ihr chemisches sowie spektroskopisches Verhalten (IR, UV, MS) werden beschrieben.

Heterocycles, LXV: Synthesis and Chemical Characterization of Some 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles

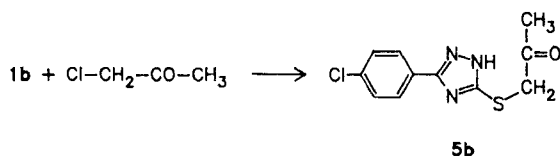
The syntheses of some 2-aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles and their chemical and spectroscopic properties (IR, UV, MS) are described.

In früheren Arbeiten haben wir uns mit der Kondensierung von 3-Phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazolen mit verschiedenen Halogenacetylverbindungen beschäftigt, wobei wir die entspr. Thioether¹⁾ oder deren cyclische tautomere Formen erhalten haben^{2,3)}.

Weiterhin untersuchten wir die Kondensation einiger 3-Aryl-5-mercapto-1,2,4-triazole mit α -Bromacetessigsäureethylester in Aceton-Lösung mit und ohne Alkalihydroxide, wobei im basischen Medium unabhängig von der Art des Substituenten am Arylkern die entspr. Thioether erhalten wurden.



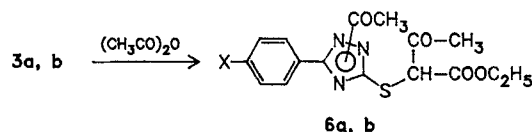
In Aceton verläuft die Reaktion nur für 3-Phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazol auf diese Weise. Im Falle des 3-(4-Chlorphenyl)-Analogen wird im gleichen Lösungsmittel die Kondensierungsreaktion von Decarboxylierung begleitet, das erhaltene Produkt ist somit mit dem aus Monochloraceton erhaltenen identisch.



Mit dem Studium der Tautomerie dieser Verbindungen beschäftigen wir uns in einer anderen Arbeit⁴⁾.

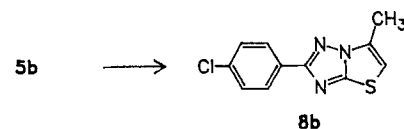
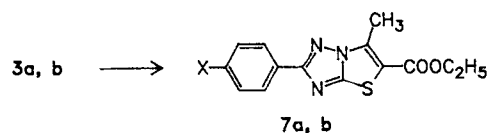
Die IR Spektren der Thioether 3 weisen zwei charakteristische Absorptionen bei 1630 und 1710 cm⁻¹ auf; 5b besitzt nur eine charakteristische Bande bei 1710 cm⁻¹. - Die Massenspektren der Thioether stützen die Ketoform 3⁴⁾.

Die Verbindungen 3 gehen mit Essigsäureanhydrid in die Acetylderivate 6 über.



In den IR Spektren dieser Verbindungen erscheinen für die drei CO-Gruppen nur zwei verschiedene Banden als Folge der Überlagerung zweier CO-Schwingungen.

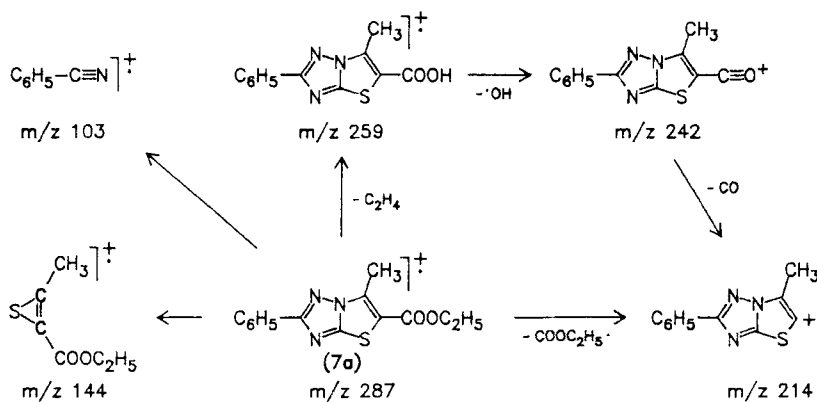
Beim Einwirken konz. H₂SO₄ gehen die Verbindungen 3 in die entspr. 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole 7 über. In analoger Weise geht 5b in 8b über.



Das UV-Spektrum von 3a weist Absorptionen bei 210 und 240 nm auf, während bei der cyclischen Verbindung 7a eine zusätzliche Absorption bei 294 nm auftritt.

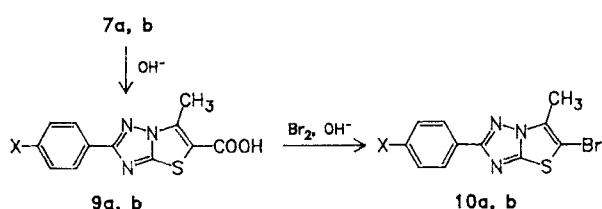
Die EI-MS (80 eV) der Verbindungen 7 weisen Peaks sowohl für die kerngebundenen Gruppen wie auch für die Thiazolo-triazol-Gruppen auf (Schema 1).

Alkalische Hydrolyse von 7 führt zu den entspr. Carbonsäuren 9; diese werden in basischem Medium in Anwesenheit von Brom bromiert und decarboxyliert, wobei man die Verbindungen 10 erhält.

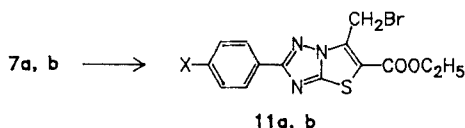


Schema 1

Dieses Verhalten ist identisch mit dem von 2-Aryl-5-carboxy-thiazolen⁵⁾.



Mit *N*-Bromsuccinimid werden die Verbindungen 7 in die entspr. 5-Brommethylderivate **11** überführt.



Die von uns dargestellten Thiazolo-triazole könnten entzündungshemmende Wirkung aufweisen, da auf die Existenz kondensierter fünfgliedriger Heterocyclen mit solcher Wirkung hingewiesen worden ist^{6,7)}.

Experimenteller Teil

IR Spektren: Specord 75 IR, Carl Zeiss Jena (KBr). - UV-Spektren: Specord UV-VIS, Carl Zeiss Jena, in Ethanol. - Massenspektren: Varian MAT 111 bei 80 eV (49-90°). - Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

α -[3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]acetessigsäureethylester (3a)

1. 1.77 g (0.01 Mol) 3-Phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) werden in der Wärme in 30 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Man kühlt ab und versetzt mit 2.09 g (0.01 Mol) α -Bromacetessigsäureethylester, rührt einige min und läßt 24 h stehen. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, Schmp. 156-160°C. Das erhaltene Bromhydrat wird in 2 proz. NaOH-Lösung gelöst, das Volumen des Ansatzes mit Wasser verdoppelt, dann wird filtriert, mit Essigsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Der etherische Auszug wird getrocknet und der Ether i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 105-107°C.

2. Man löst 1.77 g (0.01 Mol) **1a** in 10 ml 2N NaOH, versetzt mit 2.09 g (0.01 Mol) α -Bromacetessigsäureethylester und rührt 30 min. Mit Wasser

wird das Volumen verdoppelt, dann wird filtriert, mit Essigsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Der getrocknete Auszug wird i. Vak. vom Ether befreit und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 105-107°C. $C_{14}H_{15}N_3O_3S$ (305.4) Ber. N 13.8 Gef. N 14.0. - IR: 1630 (C=O, Keton), 1710 cm^{-1} (C=O, Ester). - UV: 210 ($\epsilon = 17253$), 240 nm ($\epsilon = 20196$).

α -[3-(4-Chlorphenyl)-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]acetessigsäureethylester (3b)

2.1 g (0.01 Mol) **1b** werden in 4 ml 2N NaOH gelöst und mit 2.09 g (0.01 Mol) α -Bromacetessigsäureethylester 30 min gerührt, das Volumen wird mit Wasser verdoppelt, dann wird filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Es wird mit Ether extrahiert, der Auszug getrocknet und i. Vak. der Ether entfernt; der Rückstand wird aus Benzol oder Ethanol umkristallisiert. Schmp. 107-111°C. $C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$ (339.8) Ber. N 12.4 Gef. N 12.9. - IR: 1630 (C=O, Keton) 1710 cm^{-1} (C=O, Ester).

3-Acetylthio-5-(4-chlorphenyl)-1,2,4-triazol (5b)

0.52 g (0.0025 Mol) **1b** werden in 2 ml 2N NaOH gelöst und mit 0.23 ml (0.0025 Mol) Monochloraceton 30 min gerührt. Das Volumen wird mit Wasser verdoppelt, dann wird filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert und aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert. Schmp. 168-169°C. $C_{11}H_{10}ClN_3OS$ (267.7) Ber. N 15.7 Gef. N 15.9. - IR: 1710 cm^{-1} (C=O).

N-Acetylderivat von

α -[3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]acetessigsäureethylester (6a)

Man kocht 0.1 g **3a** mit 2 ml Essigsäureanhydrid 5 min, gießt in Wasser und rührt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 92-94°C. $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (347.4) Ber. N 12.1 Gef. N 11.8. - IR: 1640 und 1730 cm^{-1} (C=O, Amid und Ester).

N-Acetylderivat von

α -[3-(4-Chlorphenyl)-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]acetessigsäureethylester (6b)

Analog zu **6a**. Schmp. 92-95°C. $C_{16}H_{16}ClN_3O_4$ (381.8) Ber. N 11.0 Gef. N 11.4.

2-Phenyl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (7a)

1 g **3a** werden tropfenweise unter Vermeidung des Erwärms mit 3 ml konz. H_2SO_4 behandelt. Es wird bis zum Lösen gerührt, sodann 90 min stehengelassen und in Wasser gegossen; der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Schmp. 134-135°C (Ethanol). $C_{14}H_{13}N_3O_2S$ (287.3) Ber. N 14.6 Gef. N 15.0. - IR: 1710 cm^{-1} (C=O). - UV: 210 ($\epsilon = 16114$), 240 ($\epsilon = 9050$) und 294 nm ($\epsilon = 26710$).

2-(4-Chlorphenyl)-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (7b)

Analog zu **7a**. Schmp. 164–166°C. $C_{14}H_{12}ClN_3O_2$ (321.8) Ber. N 13.1 Gef. N 12.8. - IR: 1690 cm^{-1} (C=O).

2-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (8b)

0.5 g **5b** werden tropfenweise unter Kühlen mit 1.5 ml konz. H_2SO_4 behandelt, 90 min stehengelassen und auf Eiswasser gegossen; der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Schmp. 154–156°C (Ethanol). $C_{11}H_8ClN_3S$ (249.7) Ber. N 16.8 Gef. N 16.9.

6-Carboxy-2-phenyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (9a)

1 g **7a** werden 2 h mit 10 ml Ethanol und 2 ml 10 proz. NaOH gekocht, mit Wasser verdünnt und filtriert. Unter Rühren wird tropfenweise mit konz. HCl angesäuert, filtriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 277–280°C. $C_{12}H_9N_3O_2S$ (259.3) Ber. N 16.2 Gef. N 16.5.

6-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (9b)

Analog zu **9a**. Schmp. >290°C. $C_{12}H_8ClN_3O_2$ (293.7) Ber. N 14.3 Gef. N 14.8.

6-Brom-2-phenyl-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (10a)

0.26 g (0.001 Mol) **7a** werden in 50 ml 5 proz. NaOH gelöst und 0.4 ml Brom hinzugefügt. Man rührt und läßt 1 h stehen, säuert mit konz. HCl an, filtriert nach 30 min und kristallisiert aus Ethanol. Schmp. 150–153°C. $C_{11}H_8BrN_3S$ (294.2) Ber. N 14.3 Gef. N 14.4.

6-Brom-2-(4-chlorphenyl)-5-methyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (10b)

1. Analog zu **10a**. Schmp. 182–183°C.
2. 0.2 g (0.0008 Mol) **8b** werden in 12 ml Eisessig gelöst und mit 0.006 ml Brom (0.0012 Mol) versetzt. Man verdünnt und filtriert. Schmp. 182–183°C (Ethanol). $C_{11}H_7BrClN_3S$ (328.6) Ber. N 12.8 Gef. N 12.5.

5-Brommethyl-6-ethoxycarbonyl-2-phenyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (11a)

0.56 g (0.002 Mol) **7a** werden in 10 ml CCl_4 in der Wärme gelöst und mit 0.54 g N-Bromsuccinimid (0.006 Mol) versetzt. Man kocht unter UV-Bestrahlung 4 h auf dem Wasserbad unter wasserfreien Bedingungen. Man kühlt ab, filtriert und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, um Succinimid zu entfernen. Die in Wasser unlösliche Verbindung wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 168–170°C. $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S$ (366.2) Ber. N 11.5 Gef. N 11.2.

5-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-6-ethoxycarbonyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (11b)

Analog zu **11a**. 145–147°C. $C_{14}H_{11}BrClN_3O_2S$ (400.7) Ber. N 10.5 Gef. N 11.0.

Literatur

- 1 I. Simiti und A. Marie, Rev. Roum. Chim. 27, 273 (1982).
- 2 I. Simiti, A. Marie, M. Coman, R.D. Pop, H. Demian und S. Mager, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 528 (1987).
- 3 A. Marie, Teza de doctorat, IMF Cluj-Napoca 1981.
- 4 I. Simiti, V. Zaharia, H. Demian und S. Mager, Studia Univ. Babes-Bolyai Chemia XXXIV, 53 (1989).
- 5 I. Simiti, M. Coman und A. Muresan, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 128 (1976).
- 6 J.M. Muchowski, S.H. Unger, A. Ackrell, P. Cheung, F.G. Cooper, J. Cook, P. Gallegra, O. Halpern, R. Koehler, A.F. Kluge, A.R. Van Horn, Y. Antonio, H. Carpio, F. Franco, E. Galeazzi, I. Garcia, R. Greenhouse, A. Guzman, J. Iriarte, A. Leon, A. Peña, V. Perez, D. Valdez, N. Ackerman, S.A. Ballaron, D.V. Krishna Murthy, J.R. Rovito, A.J. Tomolonis, J.M. Young und V.H. Rooks, J. Med. Chem. 28, 1037 (1985).
- 7 E.P. Bender, T.D. Hill, H.P. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, D.O. Stringer, M.B. Sutton, E.D. Griswold, M. Di-Martino, T.D. Walz, I. Lantos and B.C. Ladd, J. Med. Chem. 28, 1168 (1985). [Ph794]