

Kurzmitteilungen:

Heterocyclen, 68. Mitt.:

Darstellung und Verhalten einiger 2-Aryl-5-R-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]pyridazine⁺

Heterocycles, LXVIII: Synthesis and Reaction of Some 2-Aryl-5-R-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]thiazolo[4,5-d]pyridazines

Ioan Simiti*, Valentin Zaharia und Horia Demian

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

Eingegangen am 26. November 1991

Im Rahmen unserer Studien über kondensierte Heterocyclen haben wir uns auch mit der Darstellung von Thiazolo[4,5-d]-pyridazinen beschäftigt¹⁾. In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese einiger 2-Aryl-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazine durch Kondensation von 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen mit Hydrazin beschrieben.

Ausgehend von den früher dargestellten 2-Aryl-5-bromomethyl-6-ethoxycarbonyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazolen **1**²⁾ wurden durch Hydrolyse die 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole **2** erhalten, welche ihrerseits hydrolytisch in die Säuren **3** und durch Acetylierung in Verbindungen **4** überführt wurden (Schema 1).

Durch Dichromat-Oxidation in essigsäurem Milieu wurden die 5-Hydroxymethylverbindungen **2** in 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-formyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole **5** mit typischer Aldehydreaktivität umgewandelt (Schema 2).

Im IR-Spektrum der Formylderivate **5** wurden Banden für beide Carbonylgruppen nachgewiesen. Im Massenspektrum der Verbindung **5a** zeigt M⁺ die größte relative Intensität; charakteristische Fragmente der funktionellen Gruppen sowie Ionen, die einer Ringspaltung des Moleküls entsprechen, lassen sich identifizieren.

Mit Hydrazinhydrat kann man die Verbindungen **5** in guter Ausbeute in die 2-Aryl-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thia-

zolo[4,5-d]-pyridazin-5-one **6** umwandeln (Schema 3). Diese kondensierten polycyclischen Verbindungen mit großem Molekül könnten biologisch interessant sein, wenn man die pharmakologischen Eigenschaften anderer kondensierter Pyridazinone berücksichtigt^{3,4,5)}.

Die IR Spektren der Pyridazinone **6** weisen die charakteristischen Banden für die funktionellen Gruppen auf. - Obwohl sich im Massenspektrum nur wenige Fragmentationen nachweisen lassen, sind diese für eine Struktur-sicherung ausreichend.

Mit nur geringer Ausbeute kann man die Pyridazin-5-one **6** mit POCl₃ in 5-Chlorpyridazine **7** und diese mit von N-Nukleophilen in Verbindungen **8** überführen (Schema 4).

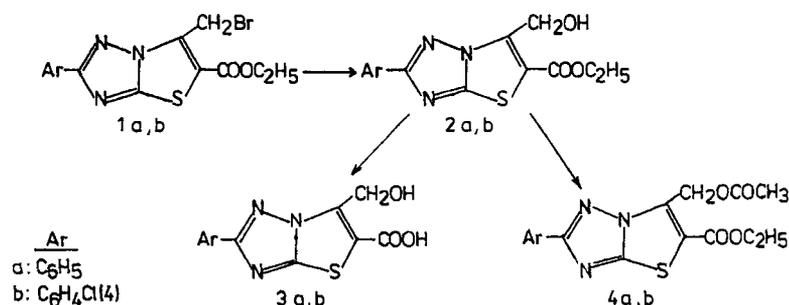
Experimenteller Teil

IR Spektren: Specord 75 IR, Carl Zeiss Jena (KBr).- Massenspektren: MAT 111 bei 80 eV (49-90 °C).- Schmp.: nicht korrigiert.

6-Ethoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-2-phenyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole (**2a**)

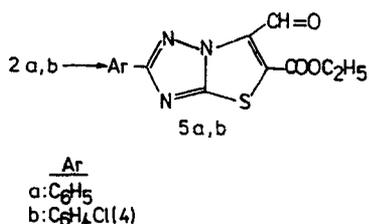
1 g Verbindung **1a** wird in 30 ml DMF gelöst und mit 15 ml H₂O 18 h gekocht. Es wird abgekühlt, filtriert und mit dem gleichen Volumen H₂O versetzt. Ausgefallenes **2a** wird abfiltriert und aus wäbrigem EtOH umkristallisiert. Schmp. 157-8 °C. Ausb. 73%. - C₁₄H₁₃N₃O₃S (303.3) Ber. N 13.9 Gef. 14.0.

Schema 1

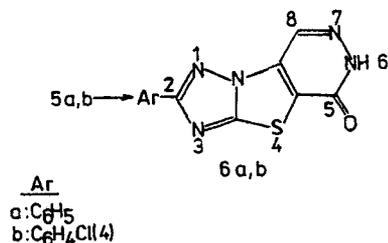


¹⁾ Vorgetragen am 5. Europäischen Symposium für Organische Chemie, Jerusalem 1987.

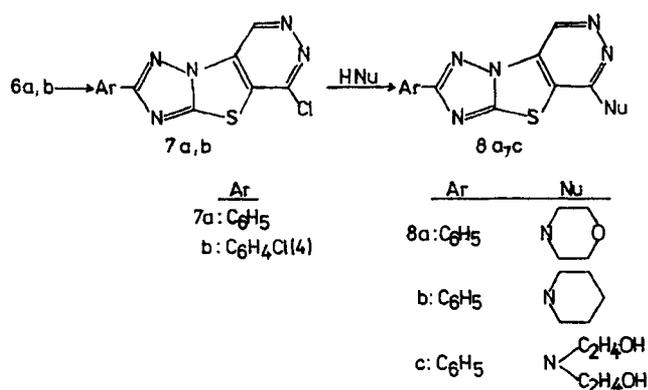
Schema 2



Schema 3



Schema 4



2-(4-Chlorophenyl)-6-ethoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (2b)

Synthese analog zu Verbindung 2a.- Schmp. 157-8 °C. Ausb. 68%.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ (337.8) Ber. N 12.4 Gef. 12.8.

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

0.1 g 2a werden in 2 ml 5proz. NaOH Lösung gekocht, bis alles in Lösung geht. Es wird abgekühlt, mit gleichem Volumen H_2O versetzt, filtriert und mit verdünnter HCl angesäuert. Ausgefallenes 3a wird aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 241 °C.- Ausb. 80%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (275.3) Ber. N 15.3 Gef. 15.5.

6-Carboxy-2-(4-chlorophenyl)-5-hydroxymethyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (3b)

Synthese analog zu Verbindung 3a. Schmp. 258-9 °C.- Ausb. 72%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ (309.7) Ber. N 13.6 Gef. 13.2.

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

0.1 g 2a werden 10 min mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht, dann wird in H_2O gegossen, filtriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 119-20 °C.- Ausb. 67%.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (345.4) Ber. N 12.2 Gef. 12.4.

5-Acetyloxymethyl-2-(4-chlorophenyl)-6-ethoxycarbonyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (4b)

Synthese analog zu Verbindung 4a. Schmp. 159-60 °C.- Ausb. 63%.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ (379.8) Ber. N 11.1 Gef. 10.9.

6-Ethoxycarbonyl-5-formyl-2-phenyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (5a)

0.30 g 2a (0.001 mol) werden in 5 ml CH_3COOH gelöst und mit 0.15 g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.001 mol) in 5 ml CH_3COOH 10 min im Wasserbad auf 90 °C erwärmt und dann 60 min bei Raumtemp. gehalten. Die mit H_2O ausgefallene Verbindung 5a wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 195 °C.- Ausb. 60%.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (301.3) Ber. N 13.9 Gef. 13.5.- IR: 1680 (CO Aldehyd); 1720 cm^{-1} (CO Ester); - MS: $m/z = 301; 273; 256; 245; 228; 201; 103$.

2-(4-Chlorophenyl)-6-ethoxycarbonyl-5-formyl-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol (5b)

Darstellung analog 5a. Schmp. 160 °C.- Ausb. 51%.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ (335.8) Ber. N 12.5 Gef. 12.8.

2-Phenyl-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazin-5-on (6a)

Die Lösung aus 0.30 g 5a (0.001 mol) in 50 ml Ethanol wird mit 0.05 ml Hydrazinhydrat 100proz. (0.001 mol) 6 h gekocht. Nach Abkühlen wird 6a abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. > 360 °C.- Ausb. 60%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5\text{OS}$ (269.3) Ber. N 26.0 Gef. 25.5.- IR: 1690 (CO); 1630 (C=N); 3440 cm^{-1} (NH).- MS: $m/z = 269; 144; 104; 103; 69$.

2-(4-Chlorophenyl)-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazin-5-on (6b)

Darstellung analog zu 6a. Schmp. > 360 °C.- Ausb. 43%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{OS}$ (303.7) Ber. N 23.1 Gef. 22.9.

5-Chloro-2-phenyl-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazin (7a)

0.27 g 6a werden mit 9 ml POCl_3 gekocht, bis das Pyridazinon in Lösung gegangen ist. Nach Abkühlen wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen. Die ausgeschiedene Substanz wird abfiltriert und die Lösung mit Na_2CO_3 schwach basisch gemacht. Anschließend wird filtriert und aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 302 °C.- Ausb. 49%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{S}$ (287.7) Ber. N 24.3 Gef. 24.1.

5-Chloro-2-(4-chlorophenyl)-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazin (7b)

Darstellung analog zu 7a. Schmp. 280-82 °C.- Ausb. 38%.
 $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}$ (322.2) Ber. N 21.7 Gef. 21.4.

5-N-Morpholino-2-phenyl-1,2,4-triazolo[2',3':3,2]-thiazolo[4,5-d]-pyridazin (8a)

0.29 g 7a werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 0.4 ml Morpholin 10 h gekocht. Dann wird abgekühlt und mit H_2O versetzt. Die ausgeschiedene Substanz wird abfiltriert und aus Ethanol-Essigsäure (* : *) umkristallisiert. Schmp. 223-4 °C.- Ausb. 30%.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ (338.4) Ber. N 24.8 Gef. 24.6.

In gleicher Weise wurden die Verbindungen 8b,c (Tab. 1) erhalten.

Tabelle 1

Verbindung	Ausb. %	Schmp.(°C) (Lösungs- mittel)	Molekular formel (Mol.gew.)	Ber. N Gef.
8a	30	223-4 Ethanol + Essig- säure	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ OS (338.4)	24.8 24.6
8b	25	191-2 Ethanol	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ S (336.4)	25.0 24.6
8c	25	284-5 Essig- säure	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₂ S (356.4)	23.6 23.1

Literatur

- 1 I. Simiti und M. Coman, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1013 (1983).
- 2 I. Simiti, V. Zaharia, M. Coman and H. Demian, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 49 (1991).
- 3 I. Sircar, L.D. Bradley, H.C. Michael, E.B. Sandra und A.B. James, J. Med. Chem. 29, 2142 (1986).
- 4 V. Brizzi, S. Masi und G. Corbini, Bull. Chim. Pharm. 125, 154 (1986).
- 5 S. Ito, Y. Komoda, S. Sekizaki, A. Azuma und M. Ishikawa, Chem. Pharm. Bull. 36, 2669 (1988); Progress in Heterocyclic Chemistry Vol. I, S. 243, Pergamon Press, Oxford 1989.

[KPh 581]