

- 13 S. Wawzonek, J. Org. Chem. *41*, 3149 (1976).
- 14 Y. Tominaga, S. Kohra, H. Okuda, A. Uchiroguchi, Y. Matsuda und G. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. *32*, 122 (1984).
- 15 R. Troschütz und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 406 (1978).
- 16 M. Gogoi, P. Bhuyan, J. S. Sandhu und J. N. Baruah, J. Chem. Soc., Chem. Commun. *1984*, 1549.
- 17 R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 709 (1984).

[Ph 247]

Arch. Pharm. (Weinheim) *320*, 528–534 (1987)

Heterocyclus, 60. Mitt.

Kondensation von 3-Merkapto-5-phenyl-1,2,4-triazol mit Monochloracetaldehyd

I. Simiti^{*)}, A. Marie, M. Coman, R. D. Pop, H. Demian und S. Mager

Institut für Medizin und Pharmazie, Fakultät für Pharmazie, Laboratorium für Organische Chemie,
V. Babeş-Str. 41, Cluj-Napoca, Rumänien
Eingegangen am 28. Juli 1986

Die Kondensation des 3-Merkapto-5-phenyl-1,2,4-triazols mit Chloracetaldehyd wird untersucht. Es wird ein chemisches und spektrales Studium der synthetisierten Stoffe unternommen.

Heterocycles, 60: Condensation of 5-Phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol with monochloroacetaldehyde

The condensation of 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol with monochloroacetaldehyde has been studied. A chemical and spectral study of the products has been performed.

Als Folge unserer Untersuchungen betreffend den Beitrag der Thioamid- bzw. α -Halocarbonylkomponente für die Bildung der Intermediate in der *Hantzsch*-Reaktion¹⁻⁵⁾ haben wir die Kondensation zwischen 3-Merkapto-5-phenyl-1,2,4-triazol, Monochloraceton und symmetrischem Dichloraceton verfolgt. Dabei wurde festgestellt, daß man bei Durchführung der Reaktion in Aceton und bei Zimmertemp. Thioether (5-S-Acetyl-3-phenyl-1,2,4-triazole) erhält, die sich unter Einwirkung von konz. Schwefelsäure zu Thiazolo [3,2-b] 1,2,4-triazolen zyklisieren⁶⁾.

Zur Bestimmung des Einflusses der Aldehydgruppe auf den Verlauf der Reaktion haben wir in dieser Arbeit die Kondensation zwischen 3-Merkapto-5-phenyl-1,2,4-triazol und Chloracetaldehyd studiert.

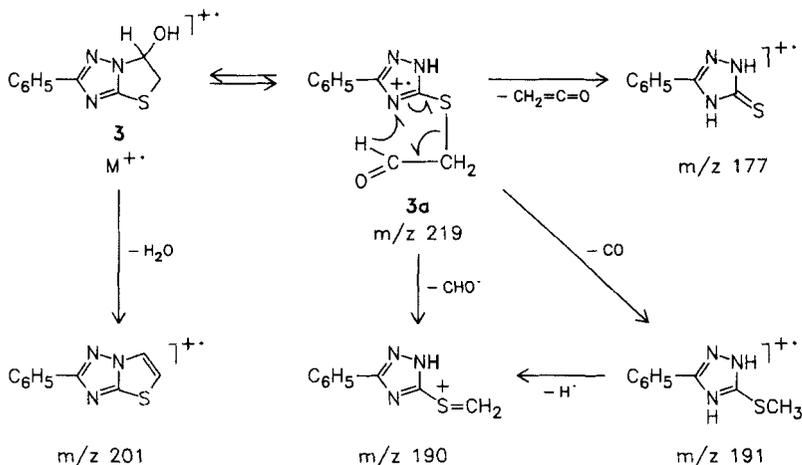
Unter Einwirkung von Chloracetaldehyd in Aceton wurde – unterschiedlich zu den zwei obengenannten Chloracetonen – eine Verbindung erhalten, die nicht mit 2,4-DNPH reagiert und die in Übereinstimmung mit den IR-, UV- und ¹H-NMR-Spektren als ein Hydroxythiazolin-Derivat **3** angesehen werden kann (Schema 1).

Die Struktur der Verbindung **6** ist in Einklang mit seinen chemischen Eigenschaften und wurde durch die IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestätigt.

Beide Verbindungen, **5** und **6**, gehen unter Einwirkung von konz. Schwefelsäure in 2-Phenyl-thiazolo [3,2-b] 1,2,4-triazol (**4**) über (Schema 2).

Die Massenspektren der Verbindung **3** sprechen für die Strukturen **3** und **3a**. Wir nehmen an, daß vor der Fragmentierung der größte Anteil der Verbindung **3** in den Thioether **3a** übergeht (Schema 3).

Schema 3



3 zeigt in saurem MeOH zwei Absorbptionsmaxima bei 232 nm und 253 nm. Nach Alkalisierung der Lösung verschwanden diese Banden, und das Auftreten einer neuen Bande bei 266 nm wurde beobachtet, die wir als spezifisch für das Triazolanium ansehen und die auch im Elektronenspektrum von 3-Phenyl-5-S-methyl-1,2,4-triazol vorhanden ist. Durch erneutes Ansäuern wird das Elektronenspektrum identisch mit dem oben erwähnten (Banden bei 233 und 253 nm). Dieses Verhalten kann entweder durch Öffnung des Thiazolringes unter OH^- -Ionen Einwirkung oder durch Entstehen eines Gleichgewichtes zwischen cyclischen und acyclischen Formen der Verbindung **3** erklärt werden. Ähnliche Fälle werden in der Lit. erwähnt^{2, 5)}.

Das Studium der UV-Spektren gab merkliche Unterschiede zwischen dem Verhalten der Verbindungen **3** (reversibel) und **5, 6** (nicht reversibel) unter Einwirkung von Alkalien.

Durch Verfolgung der UV-Spektren von methanolischen Lösungen, die Wasserspuren enthalten, wurde eine große Labilität der Verbindungen **5** und **6** beobachtet, die nach etwa 3 h durch vollständige Entacetylierung in Verbindung **3** übergehen (Fig. 4, 5).

Die zeitabhängigen Untersuchungen der UV-Spektren der Verbindungen **3, 5, 6** in N NaOH ergaben, daß nicht nur eine Entacetylierung, sondern tiefgehende Veränderungen stattfinden.

Aus diesem Grunde haben wir die Verbindungen **3, 5** und **6** der Wirkung von 2N NaOH unterzogen: ein einziges, sehr labiles Kondensationsprodukt **11** wird erhalten,

das durch seine Spektren und chemisch als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden kann.

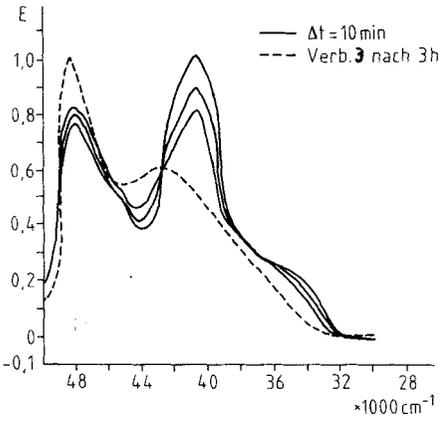


Fig. 1 - UV-Spektrum von **5** in methanolischer Lösung.

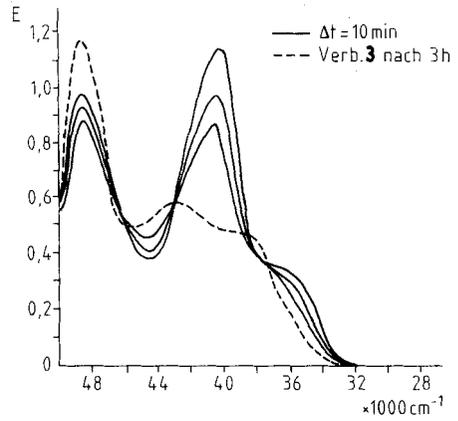


Fig. 2 - UV-Spektrum von **6** in methanolischer Lösung

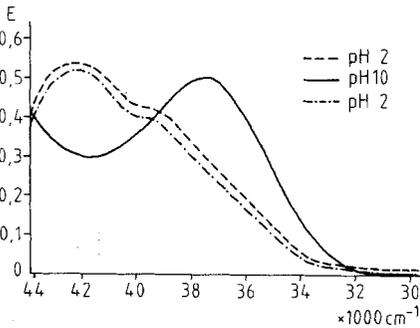


Fig. 3 - UV-Spektrum von **3** in methanolischer Lösung bei verschiedenen pH-Werten

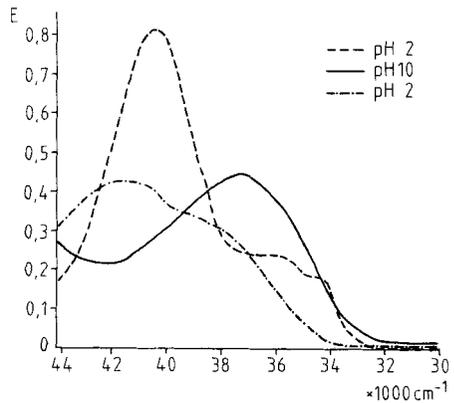


Fig. 4 - UV-Spektrum von **5** in methanolischer Lösung bei verschiedenen pH-Werten

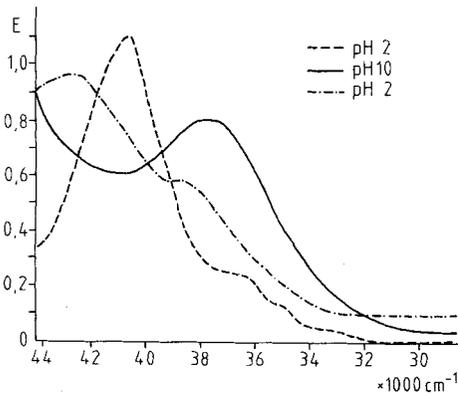


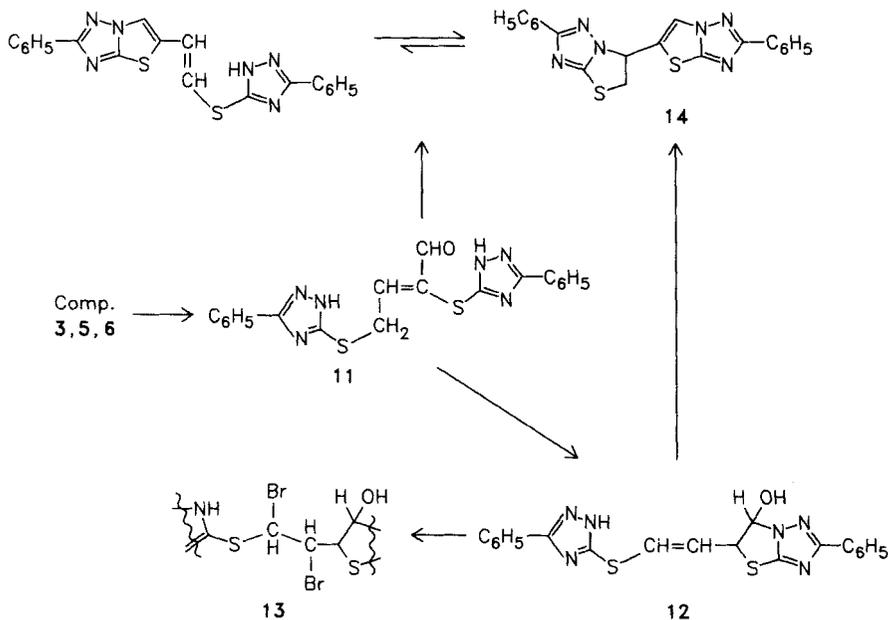
Fig. 5 - UV-Spektrum von **6** in methanolischer Lösung bei verschiedenen pH-Werten

Durch Kochen der Verbindung **11** mit Ethanol geht sie in **12**, ein Hydroxythiazolin über, das eine Doppelbindung besitzt (durch Addition von Brom geht **12** in **13** über).

Verbindung **12** geht mit H_2SO_4 in **14** über, identisch mit der aus **11** unter denselben Bedingungen erhaltenen Verbindung (Schema 4).

Die Struktur der Verbindung **14** wurde durch Massenspektrometrie bestätigt.

Schema 4



Experimenteller Teil

UV-Spektren: SPEKORD UV VIS Carl-Zeiss Jena, MeOH. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: TESLA BS 48 7 C 80 MHz, in CDCl_3 und TMS als int. Standard. – IR-Spektren: IR 27 G SHIMADZU (KBr). – M.S: Varian MAT 111 bei 80 eV (49–90°). – Schmp: nicht korr.

5-Hydroxy-5,6-dihydro-2-phenyl-thiazolo[3,2-b]1,2,4-triazol (**3**)

1.77 g (0.01 mol) **1** wurden in 20 ml Azeton mit 1.19 g (0.015 mol) **2** 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen; es fällt **3** aus, das man aus EtOH umkristallisiert. Schmp. 199–201°. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ (219.2); N ber. 19.2; N gef. 20.0 – MS m/z (% rel. Int. 219 (56 M^+); 201 (8); 191 (40); 190 (46); 177 (99); 103 (100). – IR: 3118 cm^{-1} (v OH). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.15 (H_o), 7.62 ($\text{H}_{m,p}$), 4.51 (H_a), 3.87 (H_b), 6.32 (H_c) (in DMSO-d_6).

Dieselbe Verbindung wurde durch Zugabe von 2 ml Pyridin zur Mischung **1** von **2** und nachfolgendes 30 min Erhitzen auf dem Wasserbade erhalten.

2-Phenyl-thiazolo[3,2-b]1,2,4-triazol (**4**)

2.19 g (0.01 mol) **3** werden zu 10 ml konz. H_2SO_4 zugefügt und bis zur vollständigen Lösung gerührt, bei Zimmertemp. 2 h aufbewahrt und nachher auf Eis gegossen. **4** fällt aus und wird aus verd. EtOH umkristallisiert. Schmp. 120–121°. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{N}_3\text{S}$ (201.2); N ber. 20.9; gef. 20.8. MS: 201 (100, M^+).

Verbindung **4** wurde ähnlich aus den Verbindungen **5** und **6** erhalten.

N-Acetylderivat von α -(3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thioacetaldehyd (**5**)

0.42 g (0.002 mol) **3** werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 0.10 ml konz. HCl 3–5 min gekocht. Die Lösung wird auf Wasser gegossen; ein klebriger Rückstand entsteht, der in EtOH aufgenommen wird. Nach Wasserzusatz fällt **3** aus, das man aus verdünntem EtOH umkristallisiert. Schmp. 72°. $C_{12}H_{11}N_3O_2S$ (261.3); N ber. 16.0; N gef. 15.9 – MS: 261 (3, M^{+}); 233 (5); 219 (14); 191 (30); 190 (21); 177 (100); 43 (87). – IR: 1730 cm^{-1} (ν C=O) – 1H -NMR: δ (ppm) = 8,00 – (H_o), 7.35 ($H_{m,p}$), 2.58 (H_a), 3.85 (H_b), 9.66 (H_c) (in $CDCl_3$). – Oxim **7**, Schmp. 115°, $C_{10}H_{10}N_4OS$ (234.3); N ber. 23.1; N gef. 23.1.

2-(3-Phenyl-*N*-acetyl)-1,2,4-triazol-5-yl-thio-1-chlor-1-acetoxyethan (**6**)

a) 0.42 g (0.002 mol) **3** werden mit 20 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml konz. HCl 7–10 min gekocht, die Lösung wird auf Wasser gegossen. Der klebrige Rückstand wird mit wenig EtOH behandelt, wobei Kristalle entstehen. Umkristallisierung aus EtOH. Schmp. 119°. $C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$ (339.2); N ber. 12.4; N gef. 12.7. – MS: 339 (12, M^{+}); 297 (3); 261 (7); 219 (7); 201 (10); 191 (14); 177 (64); 43 (100). – IR: 1738–1768 cm^{-1} (ν C=O) – 1H -NMR: δ (ppm) = 8.22 (H_o), 7.70 ($H_{m,p}$), 2.33 (H_a), 4.16 (H_b), 7.04 (H_c), 2.87 (H_d) (in DMSO- d_6).

b) 0.26 g (0.001 mol) **3** werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml konz. HCl 10 min gekocht. Die Lösung wird auf Wasser gegossen; der klebrige Rückstand wird mit wenig EtOH behandelt, wobei er in Kristalle übergeht: Substanz **6**.

N-Acetylderivat von β -(3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thioacetoneitril (**8**)

0.23 g (0.001 mol) **7** werden mit 25 ml Essigsäureanhydrid 1 h gekocht. Man gießt in Wasser, wobei **8** ausfällt, das aus EtOH umkristallisiert wird. Schmp. 159°. $C_{12}H_{10}N_4OS$ (258.3); N ber. 21.7; N gef. 21.7.

 β -(3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thioessigsäure (**9**)

a) 1.3 g (0.005 mol) **8** werden 2 h mit 20 ml gekocht; nach Verdünnung mit der doppelten Wassermenge wird der gekühlten Lösung HCl zugefügt, wobei **9** ausfällt. Schmp. 179°. $C_{10}H_9N_3O_2S$ (235.3); N ber. 18.4; N gef. 18.8.

b) 0.52 g (0.002 mol) **10** (erhalten durch Behandlung von **1** mit Ethylmonochloracetat in N NaOH) wird 1 h mit 15 ml 2*N*-NaOH gekocht. Es wird mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und mit HCl bis pH 6 versetzt. Es fällt **9** aus; Schmp. 178–179°.

2-(3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thio-4-(2-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl)-thio-but-2-enal (**11**) und 1-(3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thio-2-(5-hydroxy-5,6-dihydro-2-phenyl-thiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazol-6-yl)-ethen (**12**)

0.219 g (0.001 mol) **3** werden mit 20 ml 2*N* NaOH in Lösung gebracht. Nach 3 h bei Zimmertemp. wird filtriert und mit HCl angesäuert. Es fällt **11** aus, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde. Schmp. 314°; $C_{27}H_{21}N_{10}O_4S$ (613.7); N ber. 22.8; N gef. 22.9. – IR: 1690 cm^{-1} (ν C=O).

Durch Kochen mit EtOH geht **11** in **12** über. Schmp. 227–229°; $C_{20}H_{16}N_6OS_2$ (420.5); N ber. 20.0; Gef. 20.1 – MS: 420 (16, M^{+}); 402 (9); 244 (96); 202 (67); 219 (9); 191 (22); 177 (100) – IR: 3132 cm^{-1} (ν OH). – Dibromderivat **13**: Schmp. 179° (Zers.); $C_{20}H_{16}Br_2N_6OS_2$ (580.3), N ber. 14.5; N gef. 14.5.

Ähnlich verhalten sich auch Verbindungen **5** und **6**.

2-Phenyl-6-(2-phenyl-5,6-dihydro-thiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazol-5-yl)-thiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazol (**14**)

0.42 g (0.001 mol) **11** werden zu 4 ml konz. H_2SO_4 zugefügt und bis Eintreten der Lösung gerührt. Nach 3 h bei Zimmertemp. wird auf Eis gegossen. Es fällt **4** aus. Umkristallisieren aus Essigsäure. Schmp. 272°; $C_{20}H_{14}N_6S$ (402.5); N ber. 20.9; N gef. 20.6 – MS: 402 (85, M^{+}); 227 (100); 226 (99); 200 (7); 177 (27). Verbindung **14** wurde ähnlich auch aus **12** erhalten.

Literatur

- 1 B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim. Fr. 1963 (1955).
- 2 A. Babadjamian, M. Chanon und J. Metzger, C.R. Acad.Sci.Ser.C. 267, 918 (1968).
3. J. J. Riehl und L. Thil, Tetrahedron Lett. 1912 (1969).
- 4 I. Simiti, M. Coman und I. Schwartz, Rev. Roumaine Chim. 18, 685 (1973); C.A. 79, 42396 v (1973).
- 5 A. Babadjamian, These présentée à L'Universite de Provence pour obtenir le grade de docteur es sciences physiques: „Synthese et reactivite en serie thiazolique. La reaction de Hantzsch et les alkyl thiazoles“ (1972).
- 6 I. Simiti und A. Mârie: Rev. Roumaine Chim. 27, 273 (1982); C.A. 98, 34552 v (1983).
- 7 Al. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. 94, 2287 (1961).
- 8 Y. Tamura, H. Hayashi, J. H. Kim und M. Ikeda, J. Heterocycl. Chem. 10, 947 (1973).

[Ph 248]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 534-540 (1987)

N-Hydroxysulfamid-Derivate: Darstellung und Reaktionen¹⁾

Jürgen Dusemund* und Thomas Schurreit

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 14. Juli 1986

Die Alkoxysulfamide **2a-e** lassen sich aus **3a** bzw. **3b** und den entspr. O-Alkylhydroxylaminen **4** darstellen. **2a-c** reagieren mit DMF-Acetal zu den Sulfamoylformamidinen **8a-c**. Durch Amidoalkylierung von **2** entstehen die Thiatriazine **11** und Dithiatetrazocine **13** bzw. **17**.

Derivatives of N-Hydroxysulfamide: Preparation and Reactions¹⁾

The alkoxysulfamides **2a-e** are synthesized from **3a** or **3b** and the appropriate O-alkylhydroxylamines **4**. Compounds **2a-c** react with DMF-acetal to give the sulfamoylformamidines **8a-c**. By amidoalkylation of **2** the thiatriazines **11** and dithiatetrazocines **13** and **17** are obtained.

Die Synthese des N-Hydroxysulfamids (**1a**) wurde 1980 von Bliefert et al.²⁾ beschrieben (Ausb. 2 %).

