

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1013–1017 (1983)

Heterocyclen, 57. Mitt.⁺⁾

Synthese von Thiazolo[4,5-d]pyridazinen

Ioan Simiti* und Mioara Coman

Institut für Medizin und Pharmazie, Fakultät für Pharmazie, Laboratorium für Organische Chemie, V. Babes-Str. 41, 3400 Cluj-Napoca, Rumänien
Eingegangen am 5. November 1982

Es wird die Darstellung von 4-substituierten 5-Ethoxycarbonyl-2-phenylthiazolen und 7-substituierten Thiazolo[4,5-d]pyridazinen beschrieben.

Heterocycles LVII: Syntheses of Thiazolo[4,5-d]pyridazines

The syntheses of some 4-substituted 5-ethoxycarbonyl-2-phenylthiazoles and of some 7-substituted thiazolo[4,5-d]pyridazines are described.

Die Anzahl der mit anderen Zyklen kondensierten Thiazolderivate nahm dank des breiten biologischen Potentials einiger dieser Verbindungen beträchtlich zu^{1,2)}. Es wurden neue Methoden erarbeitet, die die Darstellung verschieden substituierter Verbindungen dieser Klasse ermöglichen.

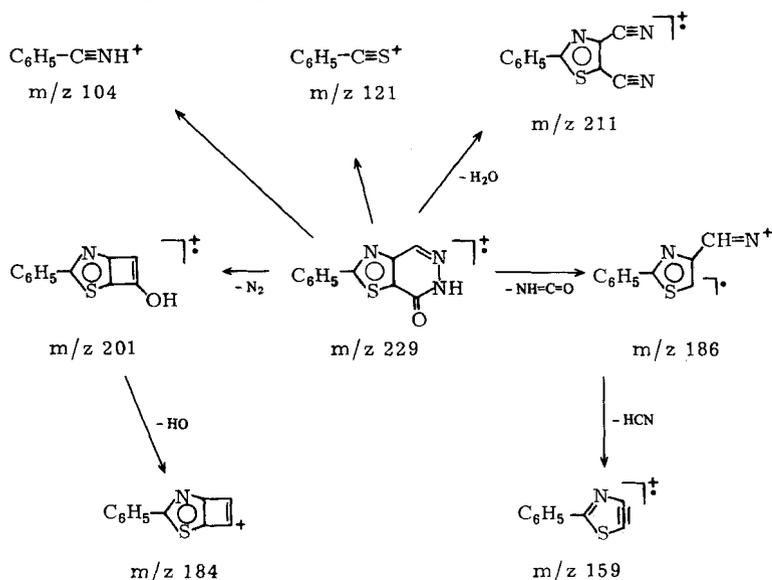
In vorangegangenen Arbeiten beschrieben wir die Synthese von Thiazolo-pyridazinen³⁾ und Thiazolo-triazolen⁴⁾. In der vorliegenden Arbeit wählten wir zur Darstellung von eventuell biologisch aktiven, am C-7 substituierten Thiazolo-pyridazinen die Kondensation des Aldehydo-esters **8**, synthetisiert durch Oxidation von **4**, mit Hydrazinhydrat. Nachdem wir uns in einer vorangegangenen Arbeit mit der Darstellung von 5-Carboxy-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol befaßten⁵⁾, konnten wir die Verbindung **4** nach dem Schema 1 leicht darstellen.

Zwecks Verringerung der Zwischenstufen und Verbesserung der Ausbeute der Darstellung von **4** versuchten wir die Synthese dieser Substanz auf anderem Wege. So substituierten wir 5-Ethoxycarbonyl-4-methyl-2-phenyl-thiazol homolytisch mit NBS unter Einwirkung von UV-Strahlen und stellten fest, daß sich so leicht und mit guter Ausbeute ein Bromatom in die Methylgruppe am C-4 des Thiazols einführen läßt. Auch die nachfolgende Hydrolyse des Brommethylthiazols erfolgt rascher als die des entsprechenden Chlormethylderivates **2** (Schema 2).

Die Oxidation von **4** führt zu 5-Ethoxycarbonyl-2-formyl-3-phenyl-thiazol (**8**), das mit Hydrazinhydrat bzw. Phenylhydrazin kondensiert die Derivate **9** bzw. **10** liefert. Das Pyridazon **9** versetzten wir mit Phosphoroxchlorid und erhielten das Chlorpyridazon **11**. Auf **11** ließen wir verschiedene nukleophile Reagenzien einwirken und stellten fest, daß das Chloratom des Pyridazinringes eine große Labilität besitzt. Durch Kondensation von **11** mit Morpholin entsteht die Verbindung **13**. Mit Phosphorpentasulfid bildet **9** das Pyridazin-thion **12**, das nach Alkylierung mit Methyljodid das entsprechende S-Methyl-derivat **14** liefert.

Die Struktur der synthetisierten neuen Verbindungen 1–15 wurde durch spektrale Studien (IR und MS) bestätigt. Das Schema 4 zeigt das Fragmentierungsverhalten der Verbindung 9.

Schema 4: Fragmentierung von 9



Experimenteller Teil

IR-Spektren: Specord 75 IR, Carl Zeiss Jena, in KBr-Pastillen. **MS:** Varian MAT 111 bei 80 eV mit Direkteinlaß der festen Proben. Zusätzliche Temp. 80–130°, je nach Flüchtigkeit der Proben. **Schmp.:** nicht kor.

5-Chlorformyl-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (1)

2,5 g (0,01 mol) 5-Carboxy-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol wird im Wasserbad 1 h unter Rückfluß mit 15 ml Thionylchlorid erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 95–96°. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NOS}$ (272,05) Ber. N 5,2 Gef. 5,2.

4-Chlormethyl-5-ethoxycarbonyl-2-phenyl-thiazol (2)

2 g (7 mmol) 1 werden unter Rückfluß 5 min mit 30 ml absol. Ethanol erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird der erhaltene Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 110°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$ (281,7) Ber. N 5,0 Gef. 4,9.

4-Brommethyl-5-ethoxycarbonyl-2-phenyl-thiazol (3)

2,5 g (0,01 mol) 5-Ethoxycarbonyl-4-methyl-2-phenyl-thiazol, in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, werden 4 h im Wasserbad, unter Rückfluß und UV Lichtbestrahlung mit 2,7 g (0,015 mol) N-Bromsuccinimid erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel

durch Verdampfen bei Raumtemp. entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 119–120°. $C_{13}H_{12}BrNO_2S$ (325,5) Ber. N 4,3 Gef. 4,3.

5-Carboxy-4-hydroxymethyl-2-phenyl-thiazol (5)

0,25 g (1 mmol) 4-Chlormethyl-5-ethoxycarbonyl-2-phenyl-thiazol in 400 ml Wasser wurden 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene homogene Lösung wird heiß filtriert und der bei Erkalten des Filtrates erhaltene Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 205–206°. $C_{11}H_9NO_3S$ (235,2) Ber. N 6,0 Gef. 6,2.

0,23 g (1 mmol) **5** werden 5 min mit 1 ml Essigsäureanhydrid gekocht und auf 20 ml Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag **6** wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 121°. $C_{13}H_{11}NO_4S$ (277,2) Ber. N 5,1 Gef. 5,1.

5-Carboxy-4-formyl-2-phenyl-thiazol (7)

Eine Lösung von 0,2 g (1 mmol) **5** in 2 ml Eisessig wird mit 0,15 g Kaliumdichromat, gelöst in 15 ml Eisessig, unter Erwärmen versetzt und 1 h am Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, mit Ether extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 160°. $C_{13}H_7NO_3S$ (233,1) Ber. N 6,0 Gef. 6,1.

5-Ethoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-2-phenyl-thiazol (4)

a) 0,26 g (1 mmol) **2** werden in 5 ml siedendem Ethanol gelöst, mit 500 ml Wasser versetzt und 15–20 h gekocht, bis das Reaktionsgemisch homogen wird. Die Lösung wird heiß filtriert. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wird aus verd. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 55–56°. $C_{13}H_{13}NO_3S$ (263,3) Ber. N 5,3 Gef. 5,5.

b) 0,3 g (1 mmol) **3** werden in 5 ml siedendem Ethanol gelöst, mit 500 ml Wasser versetzt und 10–15 h gekocht, bis das Reaktionsgemisch homogen wird. Die Lösung wird heiß filtriert und der beim Erkalten ausfallende Niederschlag aus verd. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 56°. Ber. N 5,3 Gef. 5,4.

c) 0,5 g (2 mmol) **5** werden unter Rückfluß mit 30 ml absol. Ethanol und 2 ml konz. Schwefelsäure erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag aus verd. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 54–55°. Ber. N 5,3 Gef. 5,0, Mol.-Masse 263 (ms); IR (KBr): 1720 (CO), 3380–3470 cm^{-1} (OH).

0,25 g (1 mmol) **4** werden unter Rückfluß 5 min mit 3 ml Essigsäureanhydrid erhitzt, auf Wasser gegossen und der ausfallende Niederschlag **15** aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 74°. $C_{15}H_{15}NO_4S$ (305,5) Ber. N 4,6 Gef. 4,7, Mol.-Masse 305 (ms); IR (KBr): 1675, 1740 cm^{-1} (CO).

5-Ethoxycarbonyl-4-formyl-2-phenyl-thiazol (8)

Eine Lösung von 0,3 g (1 mmol) **4** in 3 ml Eisessig wird mit 0,25 g Kaliumdichromat, gelöst durch Erwärmen in 10 ml Eisessig, versetzt, 1 h am Wasserbad erhitzt, abgekühlt und auf 100 ml Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird aus verd. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 97–98°. $C_{13}H_{11}NO_3S$ (261,3) Ber. N 5,4 Gef. N 5,7, Mol.-Masse 261 (ms); IR (KBr): 1690, 1725 cm^{-1} (CO).

2-Phenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin-7-on (9)

0,26 g (1 mmol) **8**, in 20 ml Ethanol gelöst, werden mit 0,1 ml (1 mmol) 50proz. ethanol. Hydrazinhydratlösung versetzt, 6 h unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt. Der ausfallende

Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 269–270°. $C_{11}H_7N_3OS$ (229,2) Ber. N 18,3 Gef. 18,5, Mol.-Masse 229 (ms); IR (KBr): 1660 (CO); 3150 cm^{-1} (NH).

2,6-Diphenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin-7-on (10)

0,26 g (1 mmol) **9**, gelöst in 5 ml Eisessig, werden mit 0,1 ml (1 mmol) Phenylhydrazin versetzt, 5 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, der erhaltene Niederschlag aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 200°. $C_{17}H_{11}N_3OS$ (305,1) Ber. N 3,8 Gef. 13,5, Mol.-Masse 305 (ms).

7-Chlor-2-phenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin (11)

0,23 g (1 mmol) **10** werden unter Rückfluß mit 9 ml $POCl_3$ erhitzt, nach Abkühlen auf 150 ml Eiswasser gegossen, mit konz. Natronlauge neutralisiert und mit Ether extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 175–176°. $C_{11}H_6ClN_3S$ (247,5) Ber. N 17,0 Gef. 17,3, Mol.-Masse 247 (ms).

2-Phenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin-7-thion (12)

0,23 g (1 mmol) **9** und 0,16 g (4 mmol) P_2S_5 in 40 ml o-Xylol werden 5 h unter Rückfluß erhitzt, warm filtriert. Der nach dem Abkühlen ausfallende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 300°. $C_{11}H_7N_3S_2$ (245,2) Ber. N 17,1 Gef. 17,2, Mol.-Masse 245 (ms).

7-Morpholino-2-phenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin (13)

0,24 g (1 mmol) **12** in 40 ml Ethanol gelöst werden mit 0,4 ml (0,05 mol) Morpholin versetzt und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit Wasser gefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 215–216°. $C_{15}H_{14}N_4OS$ (298,2) Ber. N 18,8 Gef. 18,4; Mol.-Masse 298 (ms).

7-Methylthio-2-phenyl-thiazolo[4,5-d]pyridazin (14)

0,24 g (1 mmol) **12**, suspendiert in 10 ml 5proz. Natronlauge, werden tropfenweise mit 0,3 ml (2 mmol) Methyljodid versetzt, 30 min gerührt, abgesaugt und aus wäßr. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 142°. $C_{12}H_9N_3S_2$ (259) Ber. N 16,2 Gef. 16,4; Mol.-Masse 259 (ms).

Literatur

- +) Beiträge zum Studium einiger Heterocyclen. 56. Mitt. I. Simiti, H. Demian, R. D. Pop, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., im Druck.
- 1 Y. Eguchi, A. Sugimoto und M. Ishikawa, Chem. Pharm. Bull. 28, 2763 (1980).
 - 2 A. L. Pons und M. F. Robba, Ger. Off. 1, 516, 777 (Cl. C 07d, A61k) 15. März 1968, Appl. 02. Aug. 1966, 16pp; C.A. 71, 81350 (1969).
 - 3 I. Simiti und M. Coman, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 480 (1978).
 - 4 I. Simiti und A. Mărie, Rev. Roum. Chim. 27, 273 (1979).
 - 5 I. Simiti und M. Coman, Rev. Roum. Chim. 18, 685 (1973).