

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. Konotsune, 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

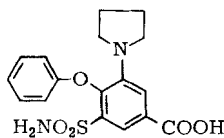
Eingegangen am 22. April 1982

Die Synthese der piretanidanalogen 1,3,4-Triazole **2a** und **2b** wird beschrieben. Bei Schutz der Carboxyl- und der Sulfonamidgruppe 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

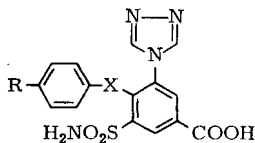
The synthesis of the 1,3,4-triazoles **2a** and **2b** as analogues of piretanide is reported. Protection of the carboxy and sulfonamide groups is necessary for introducing the triazole ring by cyclocondensation of the amines **3a** and **3b** with diformylhydrazine in a one-step reaction.

Struktur-Wirkungsbeziehungen am hochwirksamen Schleifendiuretikum Piretanid (**1**) (Arlix®) zeigten, daß der Pyrrolidinring auch durch den 1-Pyrrolylrest ohne Verlust der pharmakologischen Wirkung ersetzbar ist¹⁾. In diesem Zusammenhang erschien die Synthese der 1-Aryl-1,3,4-triazole **2a** und **2b** von Bedeutung.



1

Piretanid



2

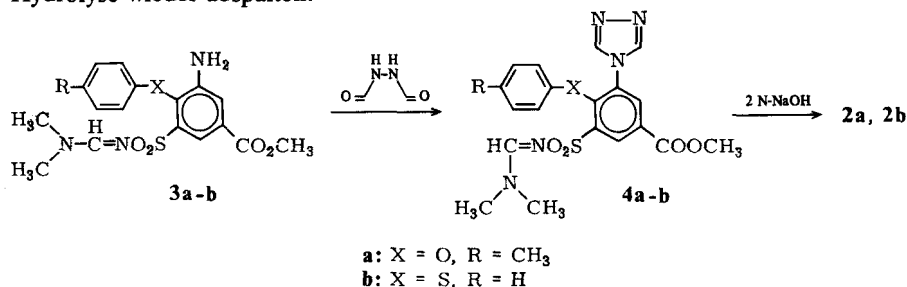
a: X = O, R = CH₃

b: X = S, R = H

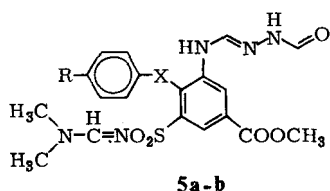
Während für den Aufbau von N-Arylpyrrolen aus aromatischen Aminen und 1,4-Dicarbonylverbindungen leistungsfähige Methoden²⁾ mit breitem Anwendungsbereich zur Verfügung stehen, haben deren diazaanaloge Varianten zur Synthese von 1-Aryl-1,3,4-triazolen nur wenig Anwendung gefunden. Dem vielseitig verwendbaren und reaktiven Pyrrolreagens²⁾ „2,5-Dimethoxytetrahydrofuran“ steht dabei das vergleichsweise reaktionsträge Diformylhydrazin gegenüber.

Diformylhydrazin ist zur lösungsmittelfreien, thermisch induzierten Cyclokondensation mit verschiedenen Aminen³⁾, insbesondere mit Aminoheterocyclen benutzt worden.

Wie wir fanden, bildeten sich unter derartigen Bedingungen (Temp. bis 180°) aus den Anilinen **3a** und **3b** keine Triazole. Wird dagegen durch Phosphoroxidchlorid aktiviertes Diformylhydrazin⁴⁾ eingesetzt, so gelingt die Herstellung der Triazole **2a** und **2b** in befriedigenden Ausbeuten (40–50 %), wenn die Carboxylgruppe in Form ihres Methyl-esters, die Sulfonamidgruppe durch Dimethylformamidinbildung⁵⁾ geschützt wurden. Diese Schutzgruppen lassen sich anschließend in guten Ausbeuten durch alkalische Hydrolyse wieder abspalten.

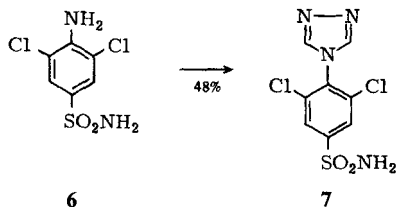


Sorgfältige DC-Kontrolle der in siedendem Phosphoroxidchlorid durchgeführten Cyclokondensationsreaktion zeigte, daß sich zunächst ein nicht weiter identifiziertes Zwischenprodukt bildete, welches im weiteren Verlauf der Reaktion zugunsten des Triazols wieder abgebaut wurde und offensichtlich den halbseitig offenen Triazolvorläufer **5** darstellt.



Trotz Verwendung hoher Überschüsse an Diformylhydrazin ließ sich in keinem Fall ein vollständiger Umsatz erzwingen, so daß beim Aufarbeiten stets von wenig Ausgangsmaterial **3** und **5** abgetrennt werden mußte, was durch Umkristallisieren problemlos erreicht werden konnte.

Wurde anstelle von **3a** das Amin mit ungeschützter Sulfonamidgruppe zur Reaktion gebracht, so erhielt man gelb gefärbte, nicht verwertbare Produktgemische. Umso überraschender war es, daß ein p-sulfamoylsubstituiertes Anilin wie **6** sich auch bei ungeschützter Sulfonamidgruppe in vergleichbarer Weise wie **3a** und **3b** zum Triazol **7** umsetzen ließ.



Alle Triazole ließen sich NMR-spektroskopisch durch ein scharf ausgeprägtes Singulett der Intensität $2H$ im Bereich $8,6 \pm 0,2$ ppm identifizieren.

Die Verbindungen **2a** und **2b** zeigten weder an Ratten noch an Hunden diuretische oder saluretische Wirksamkeit.

Herrn Dr. R. Muschaweck und Herrn Dr. M. Hropot danken wir für die pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi-Tottoli (nicht korr.); Analysen: analyt. Labor der Hoechst AG; IR: Perkin Elmer 521; 1H -NMR: Bruker WP-60 (TMS int. stand.).

Diformylhydrazin wurde aus Natriumformiat und Hydrazinsulfat hergestellt⁶⁾.

5-Dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(4-methylphenoxy)-3-(1,3,4-triazol-1-yl)benzoesäuremethylester (**4a**)

15,0 g (37 mmol) 3-Amino-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(4-methylphenoxy)benzoesäuremethylester (**3a**)⁵⁾ werden in 120 ml siedendem Phosphoroxidchlorid gelöst und mit 14 g (163 mmol) Diformylhydrazin versetzt. Man kocht 45 min unter Rückfluß und gießt die erkaltete Mischung in 500 ml Diethylether. Nach einigen min scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, so daß die überstehende Lösung dekantiert werden kann. Der ölige Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und rasch in 500 ml gesättigte Natriumacetatlösung eingerührt. Der kristallin anfallende Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp.: $229-230^\circ$, Ausb.: 8,4 g (50 %).

$C_{20}H_{21}N_5O_5S$ Ber. C 54,2 H 4,77 N 15,8 Mol.-Masse 443,50 Gef. C 54,0 H 4,6 N 15,7 – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2,17 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,50–6,97 (ψ dd, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,36 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,67 (s, 2H). – IR (KBr): 1710 cm^{-1} .

5-Dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-thiophenoxy-3-(1,3,4-triazol-1-yl)benzoesäuremethylester (**4b**)

Analog **4a** werden 15 g (37 mmol) **3b**⁵⁾ und 12 g (140 mmol) Diformylhydrazin zur Reaktion gebracht. Weiße Kristalle, Schmp.: $217-218^\circ$, Ausb.: 6,8 g (40 %). $C_{19}H_{19}N_5O_4S_2$ Ber. C 51,2 H 4,30 N 15,7 Mol.-Masse 445,53 Gef. C 51,2 H 4,3 N 15,7. – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2,63 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,5–7,4 (m, 5H), 8,13 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,33 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,8 (d, 1H, $J=2$ Hz). – IR(KBr): 1715 cm^{-1} .

3,5-Dichlor-4-(1,3,4-triazol-1-yl)benzolsulfonsäureamid (**7**)

Analog **4a** werden 12,0 g (50 mmol) **6** mit 8,6 g (100 mmol) Diformylhydrazin umgesetzt. Aus

Methanol/Wasser farblose Kristalle, Schmp.: 297–298°, Ausb.: 7,2 g (48 %). $C_8H_6Cl_2N_4O_2S \times 0,25 H_2O$ Ber. C 32,3 H 2,20 N 18,8 Mol.-Masse 297,64 Gef. C 32,2 H 2,1 N 18,6. – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7,80 (ψ s, 2H, SO_2NH_2), 8,03 (s, 2H), 8,83 (s, 2H).

4-(4-Methylphenoxy)-5-sulfamoyl-3-(1,3,4-triazol-1-yl)benzoesäure (2a)

8 g (18 mmol) **4a** werden in 100 ml 2N-NaOH suspendiert und bis zur klaren Lösung auf dem Dampfbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit 2N-HCl auf pH 3–4 eingestellt. Der sich abscheidende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und bei 100° und 0,1 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Weiße Kristalle, Schmp.: 279–280°, Ausb.: 5,6 g (85 %). $C_{16}H_{14}N_4O_5S \times 1,25 H_2O$ Ber. C 48,4 H 4,19 N 14,1 Mol.-Masse 396,88 Gef. C 48,2 H 3,9 N 14,2. – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2,13 (s, 3H), 6,4–7,1 (ψ dd, 4H), 7,70 (ψ s, 2H, SO_2NH_2), 8,23 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,63 (s, 2H). – IR (KBr) 1690 cm^{-1} .

5-Sulfamoyl-4-thiophenoxy-3-(1,3,4-triazol-1-yl)benzoesäure (2b)

6,4 g (14 mmol) **4b** werden analog **2a** verseift. Weiße Kristalle, Schmp.: 294–295°, Ausb.: 4,4 g (83 %). $C_{15}H_{12}N_4O_4S_2 \times 0,25 H_2O$ Ber. C 47,3 H 3,31 N 14,7 Mol.-Masse 380,92 Gef. C 47,3 H 3,3 N 14,6. – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 6,6–7,4 (m, 5H), 7,83 (ψ s, 2H, SO_2NH_2), 7,96 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,40 (s, 2H), 8,67 (d, 1H, $J=2$ Hz). – IR (KBr) 1710 cm^{-1} .

Literatur

- 1 Hoechst AG (Erf. W. Merkel, D. Bormann, D. Mania und R. Muschaweck), DOS 2658766 (6.7.1978); C.A. 89, 109082 (1978).
- 2 N. Elming und N. Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. 6, 867 (1952).
- 3 C. Temple, Jr. in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 37 (Triazoles 1,2,4), S. 10–12; John Wiley & Sons, New York–Chichester–Brisbane–Toronto 1981.
- 4 M.A. Khan und J.P. Polya benutzten dieses Reagens erfolgreich für die desaktivierten 2- und 4-Nitroaniline: Rev. Latinoam. Quim. 3, 119 (1972).
- 5 Hoechst AG (Erf. W. Merkel, D. Bormann und D. Mania), DOS 2654795 (8.6.1978); C.A. 89, 108715 (1978).
- 6 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band X/2 S.144, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

[Ph 605]