

H. Moskowitz, A. Mignot et M. Miocque

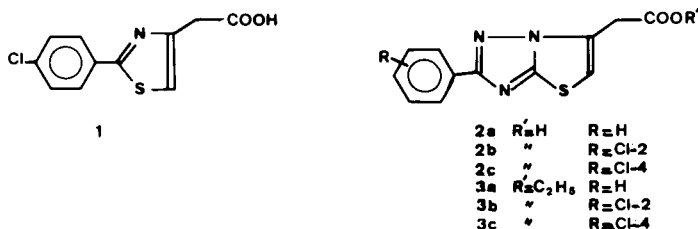
Laboratoire de Chimie Organique, Centre d'Etudes Pharmaceutiques,
rue J.B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France
Reçu le 3 Octobre 1979

Lors de la préparation d'acides thiazolotriazolylacétiques, la condensation du chloro-4 oxo-3 butyrate d'éthyle avec les triazolínethiones a été étudiée. En présence d'un agent basique (triéthylamine) on observe exclusivement la S-alkylation au lieu de la cyclisation attendue. En présence d'agents acides (oxychlorure de phosphore, acide chlorhydrique), le β -cétoster formé se cyclise en dérivé thiazolotriazolylacétique.

J. Heterocyclic Chem., 17, 1321 (1980).

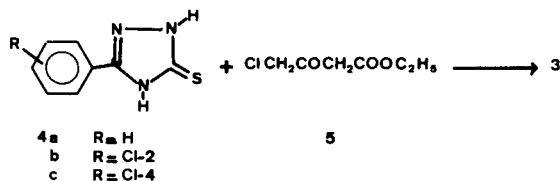
Poursuivant nos études dans la série des arylthiazolotriazoles (1), en vue d'accéder à des dérivés antiinflammatoires présentant une analogie avec l'acide fenclozique 1 (2), nous avons cherché à synthétiser des composés du type 2.

Schéma 1



Nous avons, pour cela, utilisé la séquence réactionnelle décrite par Campaigne et coll. (3): réaction entre une triazolínethione et le chloro-4 oxo-3 butyrate d'éthyle (5).

Schéma 2

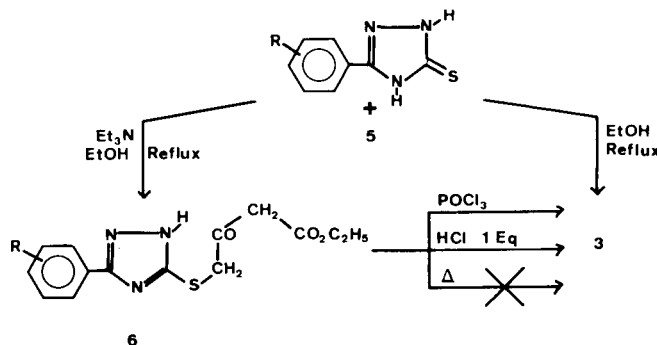


En opérant selon les conditions opératoires décrites, c'est-à-dire chauffage de 12 heures en présence de triéthylamine, nous avons obtenu, non pas le dérivé cyclisé 3, mais le β -cétoster 6 résultant de la simple alkylation au soufre.

La structure de ce β -cétoster a été établie par spectrographie:

- en ir, deux bandes à 1750 et 1720 cm^{-1}
- en ^1H rmn, présence du méthylène en α du soufre à 3,75 ppm (4) et absence de proton éthylénique
- en ^{13}C rmn, présence d'un carbone cétonique à 198,2 ppm, d'un carboxyle à 167,2 ppm et de deux méthylènes en α du carbonyle à 41,6 et 47,3 ppm.

Schéma 3



Nous avons ensuite essayé de transformer les composés de type 6 en dérivés cyclisés 3:

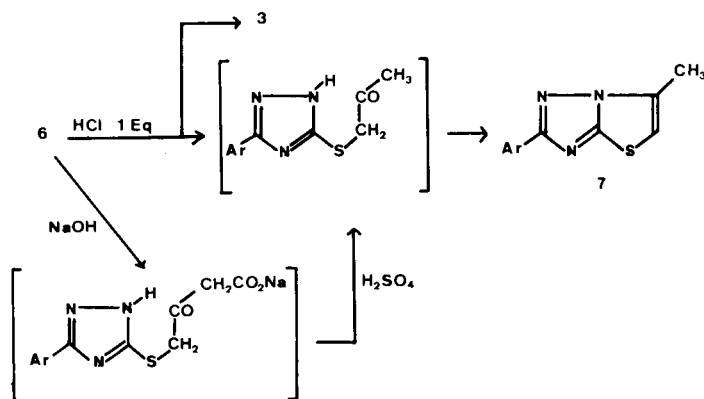
- le chauffage prolongé de 6 conduit invariablement à la récupération du produit intact.
- le chauffage de 6 en présence d'un équivalent d'acide chlorhydrique conduit au dérivé cyclisé 3 (40%) accompagné d'un phényl-2 méthyl-6 thiazolo[3,2-b]triazole-1,2,4 (7) résultant de la coupure cétonique du β -cétoster, suivie d'une cyclisation de la cétone intermédiaire.
- le chauffage de 6 en présence d'un équivalent d'oxychlorure de phosphore dans le xylène conduit au même mélange de 3 (80%) et de 7 (20%).

L'obtention directe de 3 peut être réalisée par chauffage pendant 20 heures de la triazolínethione 4 et du chloro-4 oxo-3 butyrate d'éthyle (5) sans catalyseur. L'arrêt de la réaction, après 4 heures de chauffage, livre par ailleurs un mélange de 3 (65%) et de 6 (35%).

D'autre part, la structure du composé 6 a été confirmée par comparaison avec le même produit obtenu par deux voies différentes:

- la cyclisation des aryl-5 propynylthio-3 triazoles-1,2,4 que nous avons récemment décrite (1), conduit au composé cyclisé 7;
- la saponification du β -cétoster 6 par trois équivalents de soude à température ambiante suivie d'une décarboxylation-cyclisation de l'acide β -cétonique intermédiaire conduit au dérivé cyclisé 7.

Schéma 4



L'ensemble des réactions que nous avons effectuées permet donc de préciser les points suivants:

- en présence de triéthylamine, la réaction entre la triazolothione et le chloro-4 oxo-3 butyrate d'éthyle s'arrête au stade de l'alkylation au soufre;
- en présence d'acide et au prix d'un chauffage suffisant, on aboutit à la cyclisation, que cet acide soit HCl directement introduit, libéré par l'oxychlorure de phosphore, ou simplement généré in situ.

PARTIE EXPERIMENTALE

Phényl-3 Δ -2 triazoline-1,2,4 thione-5 (4a).

Ajouter à une solution de 3,5 g (0,0875 mole) d'hydroxyde de sodium en pastilles dans 40 cm³ d'eau 2,3 g (0,012 mole) de benzoyl-1 thiosemicarbazide (5). Maintenir le reflux pendant 6 heures, refroidir, filtrer et acidifier le filtrat jusqu'à pH 2 avec une solution d'acide chlorhydrique 2N. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec 50 cm³ d'eau. Le composé 4a est obtenu avec un rendement de 1,8 g (86%), F = 257° (eau); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1570 (C=N), 1500 (C-N), 1225 (C=S); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,40-8,10 (multiplet), 12,40 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₈H₇N₃S: C, 54,22; H, 3,98; N, 23,71. Trouvé: C, 53,97; H, 3,93; N, 23,55.

(Chloro-2 phényl)-3 Δ -2 triazoline-1,2,4 thione-5 (4b).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé 4a avec un rendement de 85%; F = 246° (eau); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1580 (C=N), 1475 (C-N), 1235 (C=S); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,2 (multiplet), 13,2 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₈H₇ClN₃S: C, 45,38; H, 2,85; N, 19,85. Trouvé: C, 45,60; H, 2,95; N, 19,65.

(Chloro-4 phényl)-3 Δ -2 triazoline-1,2,4 thione-5 (4c).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé 4a avec un rendement de 81%; F = 270° (eau); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1560 (C=N), 1500 (C-N), 1230 (C=S); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,4-8,2 (multiplet), 9,5 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₈H₆ClN₃S: C, 45,38; H, 2,85; N, 19,85. Trouvé: C, 45,49; H, 3,00; N, 19,71.

(Ethoxycarbonyl-3 oxo-2 propylthio)-3 phényl-5 triazole-1,2,4 (6a).

Ajouter à une solution de 1,7 g (9,4 mmoles) de 4a dans 50 cm³ d'éthanol absolu 1 g de triéthylamine (9,9 mmoles) et 1,6 g de chloro-4 oxo-3 butyrate d'éthyle (9,7 mmoles). Le mélange obtenu est maintenu au reflux pendant 12 heures. Evaporer le solvant sous vide. Après extraction par deux fois 50 cm³ d'éther éthylique, lavage par deux fois 30 cm³

d'eau, évaporer le solvant et reprendre l'huile obtenue avec 10 cm³ d'une solution saturée d'éthanol chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec 20 cm³ d'éther éthylique. Le composé (6a, HCl) est obtenu avec un rendement de 2,9 g (90%), F (HCl) = 88° (éthanol); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1750 (CO₂C₂H₅), 1720 (C=O); rmn base (deutériochloroforme): δ ppm 1,25 (triplet J = 7 Hz); 3,75 (singulet); 4,10 (singulet); 4,20 (quartet J = 7 Hz); 7,25-7,55 (multiplet); 7,8-8,2 (multiplet); 11 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium); rmn ¹³C (deutériochloroforme): δ ppm 13,8 (quartet); 41,6 (triplet); 47,3 (triplet); 61,5 (triplet); 126,3 (doublet); 126,9 (singulet); 128,7 (doublet); 130,3 (doublet); 156,9 (singulet); 157,8 (singulet); 167,2 (singulet); 198,2 (singulet).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₄ClO₂N₃S: C, 49,19; H, 4,72; N, 12,29. Trouvé: C, 49,09; H, 4,81; N, 12,11.

(Ethoxycarbonyl-3 oxo-2 propylthio)-3 (chloro-2 phényl)-5 triazole-1,2,4 (6b).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé 6a avec un rendement de 91%, F = 74° (hexane); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1730 (CO₂C₂H₅), 1715 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,35 (triplet J = 7 Hz); 3,80 (singulet); 4,20 (singulet); 4,30 (quartet J = 7 Hz); 7,35-7,60 (multiplet); 8,00-8,30 (multiplet); 11,2 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃ClN₃O₂S: C, 49,47; H, 4,15; N, 12,36. Trouvé: C, 49,30; H, 4,10; N, 12,22.

(Ethoxycarbonyl-3 oxo-2 propylthio)-3 (chloro-4 phényl)-5 triazole-1,2,4 (6c).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé 6a avec un rendement de 90%; F (HCl) = 105° (éthanol); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1730 (CO₂C₂H₅), 1715 (C=O); rmn base (deutériochloroforme): δ ppm 1,30 (triplet J = 7 Hz); 3,75 (singulet); 4,15 (singulet); 4,25 (quartet J = 7 Hz); 7,20-7,50 (multiplet); 7,70-8,00 (multiplet); 9,5 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂S: C, 44,67; H, 4,02; N, 11,17. Trouvé: C, 44,85; H, 4,16; N, 11,33.

Phényl-2 méthyl-6 thiazolo[3,2-b]-s-triazole (7).

1) Ajouter à une solution de 0,0177 mole de 6 dans 300 cm³ de xylène, 3 g (0,0195 mole) d'oxychlorure de phosphore. Maintenir le mélange au reflux pendant 3 heures. Evaporer sous vide le xylène et reprendre le résidu par 50 cm³ d'eau. Après avoir neutralisé la solution par du carbonate de sodium, extraire la phase aqueuse par deux fois 70 cm³ de chloroforme, sécher sur chlorure de calcium et évaporer le solvant. Au résidu, repris par 50 cm³ d'éthanol, ajouter une solution de 4 g de soude en pastilles dans 10 cm³ d'eau. Maintenir le mélange à ébullition pendant 3 heures. Après évaporation du solvant sous vide, reprendre le résidu par 50 cm³ d'eau et extraire par deux fois 70 cm³ d'éther. L'évaporation des phases étherées fournit 0,8 g (21%) du composé 7.

2) Ajouter 1 g de 6 sous forme de chlorhydrate (0,003 mole) à une solution de 0,4 g de soude en pastilles (0,01 mole) dans 10 cm³ d'eau. Maintenir le mélange sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Ajouter au mélange obtenu 1 cm³ d'acide sulfurique dilué au dixième. Porter au reflux pendant 1 heure, laisser refroidir la solution et extraire avec deux fois 50 cm³ d'éther. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 600 mg d'un mélange qu'on cristallise dans de l'éthanol aqueux (30%); sur le précipité obtenu (400 mg), effectuer une purification sur plaques de silice (solvant: chlorure de méthylène): on obtient ainsi 240 mg (37%) de composé 7; F = 124° (éthanol 50%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 2,5 (doublet J = 1 Hz); 6,5 (quartet J = 1 Hz); 7,3-7,6 (multiplet); 8,1-8,4 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₄S: C, 61,37; H, 4,21; N, 19,52. Trouvé: C, 61,60; H, 4,46; N, 19,45.

Phényl-2 thiazolo[3,2-b]-s-triazole-6 acétate d'éthyle (3a).

Ajouter à une suspension de 3,5 g (19,8 mmoles) de 4a dans 40 cm³ d'éthanol, une solution de 3,4 g (20,7 mmoles) de 5 dans 20 cm³

d'éthanol. Maintenir le mélange obtenu au reflux pendant 20 heures. Par refroidissement, on obtient 4,2 g (73%) du composé **3a**; $F = 136^\circ$ (éthanol); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1735 (C=O); uv (éthanol): λ_{max} nm 257 (ϵ , 19450); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (triplet $J = 7$ Hz); 4,10 (doublet $J = 0,5$ Hz); 4,35 (quartet $J = 7$ Hz); 7,05 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,40-7,75 (multiplet); 8,10-8,45 (multiplet); rmn ^{13}C (deutériochloroforme): δ ppm 14,1 (quartet); 32,4 (triplet); 61,7 (triplet); 110,5 (doublet); 128,4 (singulet); 126,7 (doublet); 128,6 (doublet); 129,6 (doublet); 131,2 (singulet); 156,7 (singulet); 167 (singulet); 167,8 (singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 58,52; H, 4,56; N, 14,62. Trouvé: C, 58,69; H, 4,66; N, 14,48.

(Chloro-2 phényl)-2 thiazolo[3,2-*b*]-s-triazole-6 acétate d'éthyle (**3b**).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé **3a** avec un rendement de 70%; $F = 78^\circ$ (éthanol); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1735 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,35 (triplet $J = 7$ Hz); 4,00 (doublet $J = 0,5$ Hz); 4,30 (quartet $J = 7$ Hz); 7,05 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,20-7,60 (multiplet); 7,90-8,20 (multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 52,24; H, 3,76; N, 13,06. Trouvé: C, 52,36; H, 3,64; N, 13,01.

(Chloro-4 phényl)-2 thiazolo[3,2-*b*]-s-triazole-6 acétate d'éthyle (**3c**).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé **3a** avec un rendement de 66%; $F = 124-126^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1730 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,20 (triplet $J = 7$ Hz); 4,05 (doublet $J = 0,5$ Hz); 4,30 (quartet $J = 7$ Hz); 7,05 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,30-7,65 (multiplet); 8,00-8,35 (multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 52,24; H, 3,76; N, 13,06. Trouvé: C, 52,02; H, 3,61; N, 12,98.

Acide phényl-2 thiazolo[3,2-*b*]-s-triazole-6 acétique (**2a**).

Ajouter à une solution de 4 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium en pastilles dans 10 cm^3 d'eau 3,8 g de **3a** (13,2 mmoles) dans 100 cm^3 d'éthanol absolu. Maintenir le reflux pendant 4 heures. Evaporer la solution alcoolique, reprendre le résidu par 100 cm^3 d'eau, acidifier jusqu'à pH 4 avec une solution d'acide acétique. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans du méthanol. Le composé **2a** est obtenu avec un rendement de 2,45 g (70%); $F = 238^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1715 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 4,00 (doublet $J = 0,5$ Hz); 7,20 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,30-7,60 (multiplet); 7,40 (singulet, échangeable par l'oxyde de deutérium); 8,00-8,40 (multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 55,58; H, 3,50; N, 16,21. Trouvé: C, 55,35; H, 3,59; N, 16,04.

Acide (chloro-2 phényl)-2 thiazolo[3,2-*b*]-s-triazole-6 acétique (**2b**).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé **2a** avec un rendement de 67%; $F = 218^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1700 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 4,10 (doublet $J = 0,5$ Hz); 7,20 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,30-7,70 (multiplet); 7,50 (singulet, échangeable par l'oxyde de deutérium); 7,80-8,05 (multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 49,06; H, 2,74; N, 14,30. Trouvé: C, 48,86; H, 3,01; N, 14,07.

Acide (chloro-4 phényl)-2 thiazolo[3,2-*b*]-s-triazole-6 acétique (**2c**).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé **2a** avec un rendement de 75%; $F = 215^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1700 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 4,00 (doublet $J = 0,5$ Hz); 7,15 (triplet $J = 0,5$ Hz); 7,30-7,60 (multiplet); 7,60 (singulet échangeable par l'oxyde de deutérium); 8,00-8,30 (multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 49,06; H, 2,74; N, 14,30. Trouvé: C, 48,90; H, 2,91; N, 14,17.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) A. Mignot, H. Moskowitz et M. Miocque, *Synthesis*, 52 (1979).
- (2) W. Hepworth, B. B. Newbould, D. S. Platt et G. J. Stacey, *Nature* **221**, 582 (1969).
- (3) E. Campaigne et T. P. Selby, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 401 (1978).
- (4) P. J. Kothari, V. Kishore, V. I. Stenberg et S. S. Parmar, *ibid.*, **15**, 1101 (1978).
- (5) E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, 1163 (1949).

English Summary.

During the synthesis of thiazolotriazolylacetic acids, the condensation of ethyl 4-chloro-3-oxobutyrate with triazolothiones was studied. The use of an alkaline reagent (triethylamine) leads only to *S*-alkylation and not to the expected cyclized product. The cyclization of the intermediate β -ketoester is observed only by use of acidic reagents (phosphorous oxychloride, hydrogen chloride).