

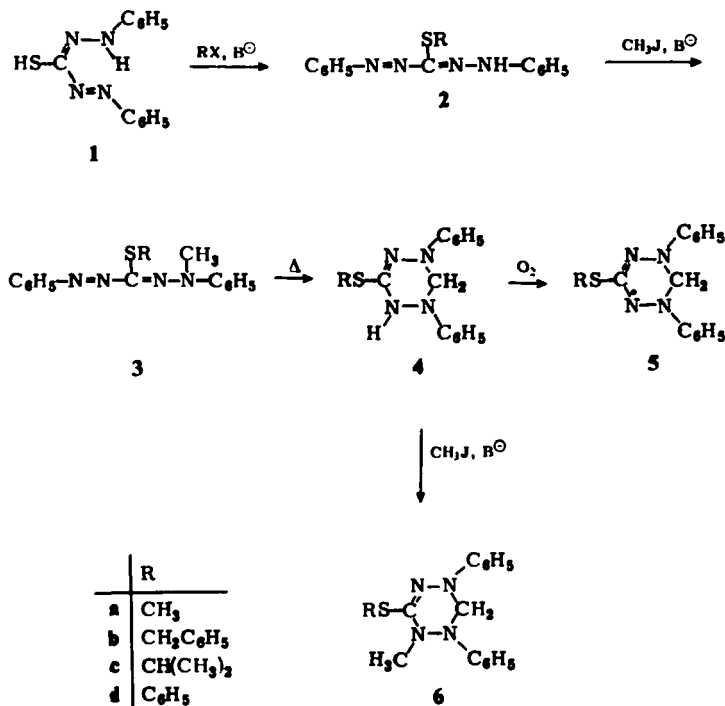
Notiz zur Alkylierung des Dithizons

Franz Alfred Neugebauer* und Hans Fischer

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Abt. Molekulare Physik,
D-6900 Heidelberg, Jahnstraße 29

Eingegangen am 15. Oktober 1973

Bei Dithizon (**1**) ist bisher nur *S*-Alkylierung zu **2** beobachtet worden¹⁻⁴). **2a–c** sind durch Umsetzung von **1** mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Triäthylamin präparativ leicht zugänglich. Methyliert man jedoch **1** in DMF mit Methyljodid in Gegenwart von BaO, dann fällt das Tetrahydro-*s*-tetrazin-Derivat **6a** als Hauptprodukt an. Analog liefern **2b–d** die entsprechenden Derivate **6b–d**. Hierbei, während der Aufarbeitung und manchmal auch schon während der Alkylierung, werden die Ansätze grün und zeigen das für Verdazyle (**5**) typische 9-Linien-ESR-Spektrum ($a^N \approx 5.8$ G)⁵). Wird die Alkylierung von **2** unmittelbar



1) H. M. Irving und C. F. Bell, Nature (London) 169, 756 (1952); J. Chem. Soc. 1954, 4253.

2) P. S. Pel'kis, Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R. 88, 999 (1953) [C. A. 48, 9943i (1954)].

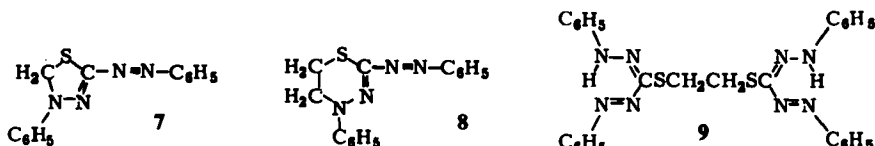
3) P. S. Pel'kis und R. G. Dubenko, Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R. 110, 798 (1956) [C. A. 51, 8027c (1957)]; Ukr. Khim. Zh. 23, 64, 69 (1957) [C. A. 51, 12841 g, h (1957)].

4) R. G. Dubenko und P. S. Pel'kis, Zhur. Obschch. Khim. 29, 3467, 3469 (1959) [C. A. 54, 14163f, 16411d (1960)].

5) R. Kuhn und H. Trischmann, Monatsh. Chem. 95, 457 (1964).

nach vollständiger Umsetzung der NH-Funktion (Formazan-Anionprobe) abgebrochen, dann kann man in der Reaktionsmischung neben 6 auch 3 und 4 plattenchromatographisch nachweisen. Bis auf eine Ausnahme (4c) ließen sich jedoch diese Produkte nicht in Substanz fassen. Versuche, das instabile Leukoverdazyl 4c mit $K_3Fe(CN)_6$ oder $FeCl_3$ zu dehydrieren, liefern konzentrierte Lösungen des Verdazyls 5c, das sich auch unter diesen Bedingungen nicht in Substanz isolieren läßt.

Mit Dijodmethan cyclisiert 1 zum 1,3,4-Thiadiazolin 7 (*S,N*-Alkylierung), das bereits früher aus 1 und Formaldehyd erhalten worden ist⁶⁾. Mit 1,2-Dibromäthan liefert 1 neben dem Dihydro-4*H*-1,3,4-thiadiazin 8 (*S,N*-Alkylierung) das Diformazan 9 (*S,S'*-Alkylierung) als Hauptprodukt.



Experimenteller Teil

3-Methylthio-1,5-diphenylformazan (2a): Die Lösung von 3.0 g Dithizon (1), 5 ml Triäthylamin und 3 ml Methyljodid in 20 ml Methanol stand mehrere h bei Raumtemp. Das ausgefallene Reaktionsprodukt lieferte aus Cyclohexan 2.8 g braunschwarze Kristalle vom Zers.-P. 122–123°C (Lit.²⁾ Zers.-P. 122–123°C).

3-Benzylthio-1,5-diphenylformazan (2b): Die Lösung von 5.0 g Dithizon, 2.2 g Triäthylamin und 3.6 g Benzylbromid in 50 ml Aceton wurde kurz aufgeköcht und 10 min später das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt; aus Methanol 6.5 g braunschwarze Kristalle vom Zers.-P. 109–110°C (Lit.⁷⁾ Zers.-P. 99°C).

3-Isopropylthio-1,5-diphenylformazan (2c): Die Lösung von 2.6 g Dithizon, 1.2 g Triäthylamin und 1.0 g 2-Jodpropan in 20 ml Methanol wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt; aus Äthanol 1.9 g rote Nadeln vom Zers.-P. 128–129°C.

NMR ($[D_6]DMSO$): Aromat. H (10) m τ 2.0–3.0; $CH<$ (1) m 6.10–6.34; 2 CH_3 (3+3) 4 s 8.55, 8.62, 8.73, 8.80; NH (1) 2 s -0.65 , -1.51 .

$C_{16}H_{18}N_4S$ (298.4) Ber. C 64.40 H 6.08 N 18.78 Gef. C 64.11 H 6.16 N 19.00

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-6-methylthio-2,4-diphenyl-s-tetrazin (6a): Die Mischung von 3.0 g Dithizon, 10 g pulv. BaO, 1.5 pulv. $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ und 10 ml Methyljodid in 100 ml DMF wurde 16 h gerührt und anschließend zwischen Benzol und Wasser aufgetrennt. Die Benzolphase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Äthanol 1.8 g nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 123–124°C.

NMR ($CDCl_3$): Aromat. H (10) m τ 2.6–3.4; $-CH_2-$ (2) s 5.17; NCH_3 (3) s 6.87; SCH_3 (3) s 7.53.

$C_{16}H_{18}N_4S$ (298.3) Ber. C 64.40 H 6.08 N 18.78 Gef. C 64.15 H 5.86 N 18.66

⁶⁾ H. M. Irving und M. S. Mahnot, *Talanta* **15**, 811 (1968).

⁷⁾ P. S. Pel'kis und R. G. Dubenko, *Ukr. Khim. Zh.* **23**, 69 (1957) [*C. A.* **51**, 12841 h (1957)].

6-Benzylthio-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,4-diphenyl-s-tetrazin (6b): 1.5 g **2b**, 8.0 g BaO, 5 ml Methyljodid in 50 ml DMF wurden wie bei **6a** umgesetzt. Der Abdampfrückstand wurde mit Cyclohexan über Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Die ersten Eluatfraktionen ergaben aus Cyclohexan 780 mg farblose Nadeln vom Schmp. 105–106°C. Der Abdampfrückstand der folgenden intensiv grünen Fraktionen lieferte keine Kristalle. Bei der Aufarbeitung trat Zersetzung ein.

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Aromat. H (15) m τ 2.4–3.4; NCH_2N (2) br. s 4.94; $-\text{CH}_2-$ (2) s 5.74; NCH_3 (3) s 6.96.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ (374.5) Ber. C 70.55 H 5.92 N 14.96 Gef. C 70.75 H 6.24 N 14.77

1,2,3,4-Tetrahydro-6-isopropylthio-1-methyl-2,4-diphenyl-s-tetrazin (6c): 1.5 g **2c** wurden wie vorstehend umgesetzt. Der Abdampfrückstand der ersten Eluatfraktionen lieferte aus Methanol 800 mg farblose Kristalle vom Schmp. 79–80°C.

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Aromat. H (10) m τ 2.6–3.4; $-\text{CH}_2-$ (2) br. s 4.90; $-\text{CH}$ (1) quin (sept) 6.35; NCH_3 (3) s 6.86; CH_3 (3) s 8.59; CH_3 (3) s 8.66.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ (326.5) Ber. C 66.22 H 6.79 N 17.16 Gef. C 66.01 H 6.70 N 17.20

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-2,4-diphenyl-6-phenylthio-s-tetrazin (6d): 900 mg 1,5-Diphenyl-3-(phenylthio)formazan⁸⁾, 1.0 g pulv. BaO und 2 ml Methyljodid in 25 ml DMF wurden wie bei **6b** umgesetzt. Der Abdampfrückstand der ersten Eluatfraktionen ergab aus Cyclohexan/Ligroin 250 mg farblose Kristalle vom Schmp. 124–125°C.

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Aromat. H (15) m τ 2.4–3.4; $-\text{CH}_2-$ (2) br. s 4.85; NCH_3 (3) s 6.91.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ (360.5) Ber. C 69.97 H 5.59 N 15.54 Gef. C 70.03 H 5.37 N 15.15

1,2,3,4-Tetrahydro-6-isopropylthio-2,4-diphenyl-s-tetrazin (4c): 4.0 g **2c**, 6.0 g pulv. BaO und 3 ml Methyljodid in 50 ml DMF wurden gerührt (ca. 2 h), bis kein Formazan mehr nachweisbar war (Anionprobe). Die Mischung wurde zwischen Cyclohexan und Wasser aufgetrennt, die Cyclohexanphase mit Wasser gewaschen und bei Raumtemp. i. Vak. abgedampft. Den Rückstand chromatographierten wir mit Cyclohexan, gefolgt von Benzol, über entaktiviertes SiO_2 . Der Abdampfrückstand (Raumtemp.) der grünen Eluatfraktionen lieferte aus Benzol/Benzin 1.3 g grün angefärbte Kristalle vom Zers.-P. 91–92°C.

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Alle Signale verbreitert wegen Verdazylbeimengung; aromat. H (10) m τ 2.5–3.5; $-\text{CH}_2-$ (2) s 5.01; $-\text{CH}$ (1) s 6.32; CH_3 (3) s 8.58; CH_3 (3) s 8.65; NH (1) s 1.4.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ (312.4) Ber. C 65.35 H 6.45 N 17.93 Gef. C 65.52 H 6.46 N 17.96

4-Phenyl-2-phenylazo- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolin (7): Die Lösung von 1.0 g Dithizon, 0.50 g Triäthylamin und 0.70 g Dijodmethan in 10 ml Methanol wurde kurz aufgeköcht. Das in der Kälte ausgefallene Reaktionsprodukt lieferte aus Aceton/Methanol 700 mg rote Kristalle vom Zers.-P. 167–168°C (Lit.⁶⁾ Zers.-P. 164–165°C).

NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Aromat. H (10) m τ 2.1–3.0; $-\text{CH}_2-$ (2) s 6.34.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ (268.3) Ber. C 62.66 H 4.51 N 20.88 Gef. C 62.92 H 4.64 N 20.79

5,6-Dihydro-4-phenyl-2-phenylazo-4H-1,3,4-thiadiazin (8) und 1,2-Bis(1,5-diphenyl-3-formylthio)äthan (9): Die Lösung von 2.6 g Dithizon, 1.2 g Triäthylamin und 1.0 g 1,2-Dibrom-

⁸⁾ E. P. Nesynov und P. S. Pel'kis, Zh. Org. Khim. 4, 1425 (1968) [C. A. 69, 86509g (1968)]. Durch chromatographische Reinigung des Produktes erhöht sich der Zers.-P. von 58–60°C auf 121–122°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ (332.4) Ber. C 68.65 H 4.85 N 16.85 S 9.65
Gef. C 68.95 H 5.19 N 16.60 S 9.56 Mol.-Masse 332 (MS).

äthan wurde 1 min zum Sieden erhitzt und anschließend zwischen Benzol und Wasser aufgetrennt. Die Benzolphase wurde mit Wasser gewaschen und i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Benzol über SiO₂ chromatographiert. Die Eluatfraktionen lieferten nacheinander: 500 mg hellrote Kristalle (aus Äthanol), **8** vom Schmp. 150–151°C; 1.1 g schwarze Nadeln (aus Tetrahydrofuran/Wasser), **9** vom Zers.-P. 177–178°C.

8: MS: m/e 282 (M⁺). — NMR ([D₆]DMSO): Aromat. H (10) τ 2.0–3.0; —CH₂N (2) τ 5.7–5.9; —CH₂S (2) τ 6.6–6.8.

C₁₅H₁₄N₄S (282.4) Ber. C 63.80 H 5.00 N 19.84 Gef. C 64.00 H 5.20 N 19.65

9: C₂₈H₂₆N₈S₂ (538.7) Ber. C 62.43 H 4.87 N 20.80 Gef. C 62.63 H 5.06 N 20.67

[382/73]