

Reaktion von 2-Thiophenaminen mit Hydrazin

Karl Gewalt*, Ute Hain und Margit Gruner

Sektion Chemie der Technischen Universität Dresden,
Mommssenstraße 13, DDR-Dresden 8027

Eingegangen am 19. Oktober 1987

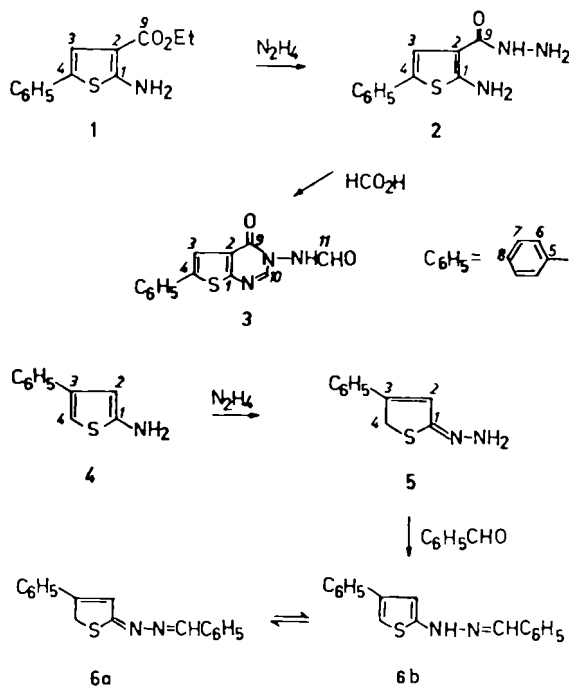
Reaction of 2-Thiophenamines with Hydrazine

Depending on their substituents 2-thiophenamines react with hydrazine hydrate on different ways: Hydrazinolysis of the ester **1** yields the 2-amino-3-thiophenecarbohydrazide **2**. 4-Phenyl-2-thiophenamine (**4**) is converted into the 2(5*H*)-thiophenone hydrazone **5** by exchange of the amino group. The thiophenamines **7**, **9**, **12** undergo ring transformation to yield pyridazine derivatives, the *N,N'*-bis(dihydro-3-pyridazinyl)hydrazine **8**, the 3-pyridazinylhydrazine **10**, and the pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine **13**. From **10** the 1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazine **11** is obtained.

Thiophenamine mit einer Akzeptorgruppe in 3-Position, wie sie aus methylenaktiven Nitrilen, Schwefel und Carbonylverbindungen erhältlich sind^{1,2)}, erleiden durch starke Basen eine Deprotonierung an der Amino- bzw. tautomeren Iminogruppe, die zur Ringöffnung und Wiederherstellung der Nitrilgruppe führt. Danach kann es zur intramolekularen Einbeziehung anderer funktioneller Gruppen in die erneute und stabilisierende Cyclisierung kommen, so daß eine definierte Ringumwandlung resultiert^{1,3)}. Uns interessierte deshalb, ob auch Aminoverbindungen eine Ringöffnung bewirken und dann selbst eingebaut werden können. Dafür bot sich zuerst Hydrazinhydrat an.

2-Amino-3-thiophencarbonsäureester vom Typ **1** widerstehen nach unseren Erfahrungen im allgemeinen der Hydrazinolyse⁴⁾. Eine Ausnahme bildet der 5-phenylsubstituierte Ester **1**, der mit Hydrazinhydrat glatt zum Hydrazid **2** reagiert. Die Thiophenstruktur von **2** ist klar aus dem Vergleich der ¹³C-chemischen Verschiebungen von **1** und **2** in Tab. 1 zu erkennen. Die Zuordnung der Linien erfolgte hier wie auch in allen weiteren Fällen aus den Multiplizitäten der Signale im protonengekoppelten ¹³C-NMR-Spek-

trum, die ebenfalls in Tab. 1 angegeben sind. Wie andere *o*-Aminocarbohydrazide⁵⁾ kondensiert **2** mit Ameisensäure zum 3-Aminothi-eno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on-Derivat **3**, welches ebenfalls durch ein ¹³C-NMR-Spektrum in Tab. 1 belegt ist. Der zu **1** isomere 2-Amino-4-phenyl-3-thiophencarbonsäureester reagiert dagegen nicht mehr mit Hydrazinhydrat. Entfernt man jedoch die Estergruppe und geht vom Thiophenamin **4** aus, so wird die Amino-



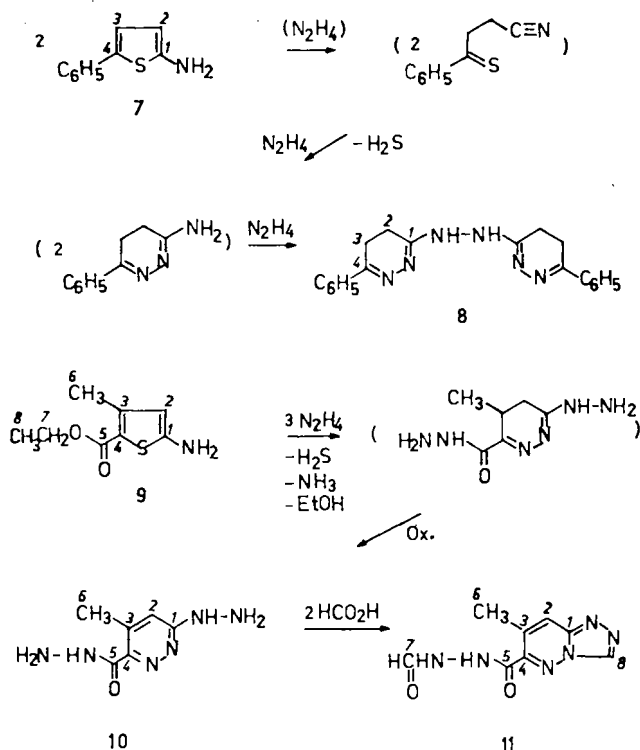
Tab. 1. ¹³C-NMR-Chemische Verschiebungen von **1**–**5**, **7**–**13** (δ -Werte, bezogen auf TMS, Lösungsmittel [D_6]DMSO) und Angabe der Multiplizitäten^{a)} der ¹³C-NMR-Signale im protonengekoppelten Spektrum (Bezifferung der C-Atome in den betreffenden Formeln)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------------------------|-----------|----------------------|-----------|----------|---------|--------|---------|---------|--------|
| 1 ^{b)} | 163.5d | 105.2(d) | 121.0s | 122.4(d) | 133.8dt | 124.0t | 128.8t | 126.1t | 164.4t |
| 2 | 160.8d | 106.9(d) | 120.2s | 122.2(d) | 134.3t | 123.7t | 128.8d | 125.8t | 165.6d |
| 3 ^{c)} | 161.4m | 125.5s | 117.4s | 141.4m | 132.3m | 125.7t | 129.1d | 128.6t | 154.2d |
| 7 | 154.4(d)d | 105.2(d) | 122.9(d) | 125.5m | 135.1t | 123.5t | 128.7d | 125.1t | — |
| 4 | 154.4(d)d | 104.2d | 139.7m | 102.9d | 136.0m | 125.4m | 128.6d | 128.5t | — |
| 5 | 152.5s | 128.6t | 146.7m | 38.1d | 134.4m | 125.7t | 128.7d | 125.0t | — |
| 9 | 159.9(d) | 108.8q | 147.9m | 106.6q | 162.4t | 16.0d | 59.1(q) | 14.4(t) | — |
| 12 | 163.0d | 103.6q ^{d)} | 122.0q | 119.0(q) | 164.8q | 14.3d | 50.3s | — | — |
| 8 ^{e)} | 148.1m | 23.4(t) | 22.0(t) | 147.6m | 137.1m | 125.5t | 128.5d | 128.9d | — |
| 10 | 164.6s | 112.5q | 138.2(q) | 145.9dq | 162.7s | 18.8d | — | — | — |
| 11 | 143.2s | 123.8q | 130.2(q) | 150.4dq | 161.6s | 17.7d | 159.4s | 138.7s | — |
| 13 | 113.0s | 127.2q | 146.8(dq) | 151.0d | 153.7d | — | — | — | — |

^{a)} Angabe der Multiplizitäten infolge ¹³C-¹H-Kopplung über drei Bindungen ohne Klammern, über 2 Bindungen in Klammern. — ^{b)} Andere C-Atome: 59.1(q), 14.4(t) (OCH₂CH₃). — ^{c)} Andere C-Atome: 148.9s(10), 160.s(11). — ^{d)} C—H-Kopplung über 4 Bindungen. — ^{e)} In CDCl₃ gemessen.

gruppe gegen Hydrazin ausgetauscht, wobei sich aber die Struktur eines 2(5*H*)-Thiophenon-hydrazons **5** ausbildet. Diese Struktur bleibt nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auch in saurer Lösung erhalten. Im Vergleich zu **4** finden wir außerdem deutlich veränderte Werte in den ^{13}C -chemischen Verschiebungen von **5** (s. Tab. 1). Die CH_2 -Gruppe im Ring erscheint im protonengekoppelten $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum als ein Triplett bei 38.1 ppm, wobei jede der drei Linien infolge C-4-2-H-Fernkopplung weiter in ein Dublett aufgespalten ist. Das von **5** erhältliche Azomethin **6** zeigt nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine pH-abhängige Tautomerie. In Gegenwart von Essigsäure überwiegt die Thiophen-Form **6b**, in neutraler DMSO-Lösung die 2(5*H*)-Thiophenimin-Form **6a**.

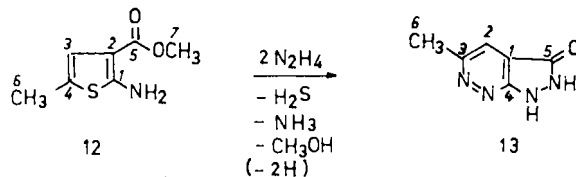
Wird nun aus dem Thiophen **1** die Estergruppe entfernt und **7** mit 80proz. Hydrazinhydrat behandelt, so kommt es tatsächlich zur Ringumwandlung. Man kann annehmen, daß zuerst der Ring zu einem γ -Thioxo-nitril geöffnet wird, das sofort mit Hydrazin weiterreagiert. Wahrscheinlich entsteht ein 4,5-Dihydro-3-pyridazinamin, dessen Amino- bzw. tautomere Iminogruppe ausgetauscht wird unter Bildung des substituierten *N,N'*-Bis(4,5-dihydro-3-pyridazinyl)hydrazins **8** als Endprodukt. Die symmetrische Struktur von **8** mit jeweils einer CH_2CH_2 -Gruppe im Pyridazinring ist durch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum einer CDCl_3 -Lösung bewiesen (s. Tab. 1). Jedoch ist die Hydrazin-Form willkürlich festgelegt; eine symmetrische, tautomere 1*H*-4,5-Dihydro-6-pyridazinon-azin-Struktur kann nicht ausgeschlossen werden.



Das Thiophen **9**, ebenfalls mit freier 3-Position, reagiert primär nach dem gleichen Prinzip. Die monosubstituierte Hydrazingruppe bleibt aber erhalten. Dafür wird in einer weiteren Reaktionsstufe (hier willkürlich festgelegt) der Ring dehydriert. Da auch die Estergruppe in **9** eine Hydrazinolyse eingeht, resultiert aus der Gesamtreaktion schließlich das 6-Hydrazino-3-pyridazincarbohydrazid **10**. **10** reagiert mit Aldehyden zu den erwarteten Bis-hydrazonen (s. exp. Teil). Ameisensäure kondensiert mit **10** in langsamer Reaktion zum 1,2,4-Triazol[4,3-*b*]pyridazin-Derivat **11**⁶.

Schließlich ist die gewünschte, intermediäre Ringöffnung auch am 2-Amino-3-thiophencarbonsäureester selbst möglich. **12** reagiert in

Analogie zu **9** mit Hydrazinhydrat. Als letzte Reaktionsstufe schließt sich aber hier eine intramolekulare Hydrazidbildung an, so daß als Endprodukt das Pyrazolo[3,4-*c*]pyridazin-Derivat **13** entsteht, isolierbar als Hydrochlorid.



Die postulierten Strukturen **10**, **11** und **13** stehen mit den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrern im Einklang (Tab. 1). Die Umwandlung anderer 5-Ringheterocyclen in Pyridazine ist bekannt⁷, für das Thiophen ist sie unseres Wissens bisher nicht beschrieben. Eine Verallgemeinerung der Reaktion gelang allerdings nicht. Sowohl der in 4,5-Position freie als auch der in 5-Stellung ethylsubstituierte 2-Amino-3-thiophencarbonsäureester blieben von Hydrazinhydrat unangegriffen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch bestimmt. — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrern: FT-NMR-Spektrometer WH-90 der Firma Bruker, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als Lösungsmittel [$\delta(^{13}\text{C}) = 39.6$ gegen TMS]. Die Aufnahme der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrern bei 22.63 MHz erfolgte entweder mit Protonenrauschentkopplung oder in ^1H - „gated-decoupling“-Technik, um protonengekoppelte Spektren zu erhalten. Die digitale Auflösung betrug 0.04 ppm.

2-Amino-5-phenyl-3-thiophencarbohydrazid (**2**): 2.47 g (10.0 mmol) **1**²⁾ werden in 10 ml 80proz. Hydrazinhydrat 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab. Schmp. 210–212°C (DMF/Wasser = 2:1). Ausb. 1.6 g (69%). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.4$ (br. s; 2H, NH_2), 4.3 (br. s; 2H, NH_2), 7.33–7.53 (m; 5H, Ar-H), 7.58 (s; 1H, =CH–), 9.04 (s; 1H, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (233.2) Ber. C 56.65 H 4.75 N 18.02 S 13.72
Gef. C 57.09 H 4.77 N 17.95 S 13.89

3-(Formylamino)-6-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**3**): 1.16 g (5.0 mmol) **2** werden in 5 ml Ameisensäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab. Schmp. 252–254°C (Essigsäure). Ausb. 0.9 g (66%). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.10$ –7.94 (m; 5H, Ar-H), 7.89 (s; 1H, =CH–), 8.38 (s; 1H, =CH–), 8.49 (s; 1H, CHO), 11.39 (s; 1H, NH).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (271.2) Ber. C 57.56 H 3.43 N 15.49 S 11.32
Gef. C 57.72 H 3.65 N 15.45 S 12.05

4-Phenyl-2-thiophenamin (**4**): 49.4 g (200 mmol) 2-Amino-4-phenyl-3-thiophencarbonsäure-ethylester^{1,2)} werden in 200 ml 20proz. ethanolisch/wäßriger (1/1) Kalilauge 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 200 ml Wasser verdünnt und nach 12 h abgesaugt. Ausb. 21 g (60%). Schmp. 146–148°C (Ligroin).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$ (175.3) Ber. C 68.53 H 5.15 N 8.00 S 18.30
Gef. C 67.90 H 6.09 N 8.09 S 17.90

4-Phenyl-2(5*H*)-thiophenon-hydrazon (**5**): 5.26 g (30 mmol) **4** erhitzt man in 40 ml 80proz. Hydrazinhydrat 2 h unter Rückfluß und saugt nach dem Erkalten ab. Ausb. 2.6 g (46%). Schmp. 122 bis 124°C (EtOH). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.43$ (d; 2H, CH_2), 5.75 (s; 2H, NH_2), 7.00 (t; 1H, =CH–), 7.2–7.8 (m; 5H, Ar-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 S 16.82
Gef. C 63.29 H 5.29 N 14.31 S 16.82

Benzaldehyd-(4-phenyl-2-thienyl)hydrazon (**6a, b**): 0.95 g (5.0 mmol) **5** erhitzt man 10 min in 5 ml Ethanol unter Zusatz von

wenig Eisessig mit 0.9 g Benzaldehyd und saugt nach dem Erkalten ab. Schmp. 172–174°C (PrOH). Ausb. 1.1 g (78%). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): **6a**: δ = 4.53 (s; 2H, CH₂), 7.26 (s; 1H, =CH–), 7.1–7.8 (m; Ar-H), 8.56 (s; 1H, =CH–). **6b**: δ = 6.58 (d; 1H, =CH–), 7.01 (d; 1H, =CH–), 7.1–7.8 (m; Ar-H), 7.88 (s; 1H, =CH–), 11.0 (s; 1H, NH).

C₁₇H₁₄N₂S (278.3) Ber. C 73.35 H 5.07 N 10.07 S 11.50
Gef. C 73.70 H 5.25 N 10.12 S 11.80

N,N'-Bis(4,5-dihydro-6-phenyl-3-pyridazinyl)hydrazin (**8**): 3.51 g (20 mmol) **7**⁸⁾ erhitzt man in 12 ml 80proz. Hydrazinhydrat 6 h unter Rückfluß. **8**, das bereits in der Hitze ausfällt, wird nach dem Erkalten abgesaugt. Schmp. 182–184°C (Nitromethan). Ausb. 1.9 g (55%). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.66, 2.88 (AA'BB'-Typ, 8H, 4CH₂), 7.20–7.65 (m; 10H, Ar-H), 9.33 (s; 2H, 2NH).

C₂₀H₂₀N₆ (344.4) Ber. C 69.74 H 5.85 N 24.40
Gef. C 69.50 H 5.26 N 24.04

6-Hydrazino-4-methyl-3-pyridazincarbohydrazid (**10**): 1.85 g (10.0 mmol) **9**⁸⁾ erhitzt man in 8 ml 80proz. Hydrazinhydrat 2 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Schmp. 169–172°C (Wasser). Ausb. 1.2 g (60%). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.38 (s; 3H, CH₃), 3.4 (br. s; 2H, NH₂), 4.4 (br. s; 2H, NH₂), 6.88 (s; 1H, =CH–), 8.24 (s; 1H, NH), 9.58 (s; 1H, NH).

C₆H₁₀N₆O · H₂O (200.2) Ber. C 35.99 H 6.04 N 41.98
Gef. C 36.00 H 6.10 N 40.77

N'-Formyl-7-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-6-carbohydrazid (**11**): 1.00 g (5.0 mmol) **10** wird 5–6 h in 5 ml wasserfreier Ameisensäure unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Danach versetzt man mit absol. Ethanol, engt erneut ein, wiederholt die letztgenannte Prozedur und kristallisiert aus Eisessig um. Schmp. 220–223°C. Ausb. 0.65 g (68%). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.39 (s; CH₃), 8.15 (s; 1H, =CH–), 8.30 (s; 1H, =CH–), 9.67 (s; 1H, CHO), 10.35 (s; 1H, NH), 10.86 (br. s; 1H, NH).

C₈H₈N₆O₂ (220.2) Ber. C 43.64 H 3.66 N 38.17
Gef. C 43.26 H 3.63 N 37.65
Molmasse 220 (MS)

N,N'-Bis(4-methoxybenzyliden)-Derivat von **10**: Durch 10 min. Erhitzen von 0.2 g **10** mit 0.5 g Anisaldehyd in Ethanol unter Zusatz von wenig Eisessig und Absaugen nach dem Erkalten. Ausb.

0.3 g (75%). Schmp. 339–342°C (DMF). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.52 (s; 3H, CH₃), 3.78 (s; 6H, 2OCH₃), 7.00, 7.68 (AA'BB'-Typ, 8H, Ar-H), 7.46 (s; 1H, =CH–), 8.14 (s; 1H, =CH–), 8.47 (s; 1H, =CH–), 11.63 (s; 1H, NH), 11.93 (s; 1H, NH).

C₂₂H₂₂N₆O₃ (418.4) Ber. C 63.14 H 5.30 N 20.09
Gef. C 62.89 H 4.50 N 19.94

5-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3(2H)-on-hydrochlorid (**13** · HCl): 3.70 g (20 mmol) **12** werden in 6–8 ml 80proz. Hydrazinhydrat 2 h erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 20–25 ml Wasser, filtriert von ca. 0.8 g Ausgangsprodukt ab und säuert mit konz. Salzsäure an, wobei das Hydrochlorid ausfällt und abgesaugt werden kann. Nötigenfalls wird angerieben. Schmp. 275–278°C. Ausb. 1.4 g (50%, bezogen auf Umsatz). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.89 (s; 3H, CH₃), 6.50 (br. s; 2H, NH), 8.71 (s; 1H, =CH–).

C₆H₆N₄O · HCl (186.5) Ber. C 38.40 H 4.27 Cl 18.93 N 29.87
Gef. C 38.38 H 4.29 Cl 18.58 N 28.94

CAS-Registry-Nummern

1: 4815-34-3 / 2: 111849-29-7 / 3: 111849-30-0 / 4: 67637-83-6 / 5: 111849-31-1 / **6a**: 111849-32-2 / **6b**: 111849-36-6 / 7: 14770-85-5 / **8**: 51672-19-6 / **9**: 88796-28-5 / **10**: 111849-33-3 / **10** (*N,N'*-Bis(4-methoxybenzyliden)derivat): 111869-90-7 / **11**: 111849-34-4 / **12**: 19369-53-0 / **13** · HCl: 111849-35-5 / Anisaldehyd: 123-11-5 / 2-Amino-4-phenyl-3-thiophencarbonsäure-ethylester: 4815-36-5 / Hydrazin: 302-01-2 / Benzaldehyd: 100-52-7

¹⁾ K. Gewald, *Lect. Heterocycl. Chem.* **6** (1982) 121.

²⁾ R. K. Norris in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (S. Gronowitz, Ed.), Bd. **44/2**, S. 631, Wiley and Sons, New York 1986.

³⁾ B. Iddon, *Heterocycles* **20** (1983) 1127; vgl. K. Gewald, U. Hain, M. Gruner, *Monatsh. Chem.*, im Druck.

⁴⁾ K. Gewald, I. Hofmann, *J. Prakt. Chem.* **311** (1969) 402.

⁵⁾ C. Thode, *J. Prakt. Chem.* [2] **69** (1904) 100.

⁶⁾ Vgl. M. Tisler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.* **24** (1979) 379.

⁷⁾ T. Nakagome in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (R. N. Castle, Ed.), Bd. **28**, S. 641, Wiley and Sons, New York 1973.

⁸⁾ K. Gewald, M. Hentschel, R. Heikel, *J. Prakt. Chem.* **315** (1975) 539.