

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 4. Mitt.:

Hydroxy- und Aminomethylierung einiger schwefelhaltiger Pyridazine

Von

A. Pollak und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 7. Januar 1965)

Am 3-Mercapto-6(1*H*)-pyridazinthion (I) und 3-Chlor-6(1*H*)-pyridazinthion (VII) wurden Hydroxy- und Aminomethylierung studiert. So entsteht aus I eine bis-Hydroxymethyl-Verbindung (II) wobei eine Hydroxymethylgruppe an den Ringstickstoff und die zweite an das exocyclische Schwefelatom gebunden wird. Derselbe Reaktionsverlauf wurde bei der Bildung einer bis-Aminomethyl-Verbindung (VI) beobachtet. Bei der Durchführung einer Monoaminoalkylierung verläuft die Reaktion stets am Ringstickstoff, was auch auf einem anderen Reaktionswege durchführbar war, womit die Konstitution der Verbindung III gesichert ist. Endlich wurde auch im Falle von VII gezeigt, daß Aminomethylierung nur am Ringstickstoff stattfindet.

Hydroxymethylation and aminomethylation reactions were investigated with 3-mercapto-6(1*H*)-pyridazinethione (I) and 3-chloro-6(1*H*)-pyridazinethione (VII). Thus a bis-hydroxymethyl derivative (II) could be obtained where one group is bound on the ring nitrogen and the other on the exocyclic sulfur. The same reaction course was observed when performing the aminomethylation with I giving rise to a bis-aminomethyl derivative (VI). If the reaction was conducted to the formation of a mono-aminomethyl derivative the aminomethyl group was attached on the ring nitrogen. The structure of the obtained compound (III) was ascertained in converting it to the S-methyl derivative which was obtained also in another reaction course. Finally, also with VII it could be demonstrated that the reaction proceeds on the ring nitrogen.

In der Reihe der Pyridazine wurden Hydroxymethylierung und Aminomethylierung (*Mannich*-Reaktion) nur an 6(1*H*)-Pyridazonen und

deren 3-Hydroxy-Analogen studiert. Es wurde gezeigt¹, daß bei beiden genannten Reaktionen stets am Ringstickstoff substituierte Derivate entstehen, analog allen anderen heterocyclischen Verbindungen mit einer NH—CO-Gruppe als Ringbestandteil². Auf diese Weise wurden verschieden substituierte 1-Aminomethyl-6(1*H*)-pyridazone³⁻⁶ sowie deren 4,5-Dihydro-Derivate⁷ hergestellt.

Neben einer großen Anzahl von verschiedenen CH-aciden Verbindungen^{2, 8} können bekanntlich auch mehrere NH- und SH-acide Verbindungen in Reaktion treten. Bei heterocyclischen Systemen, die eine NH—CS-Gruppe im Ring enthalten, wurde bis jetzt nur ein Reaktionsverlauf beobachtet, daß nämlich N-aminomethylierte Verbindungen entstehen⁹⁻¹⁴. Als Fortsetzung unserer Versuche in der Reihe der Pyridazine¹⁵⁻¹⁷ wurden jetzt einige schwefelhaltige Verbindungen untersucht.

Bei 3-Mercapto-6(1*H*)-pyridazinthion (I) wurde neuerdings¹⁶ die Monomercapto-monothion-Form nachgewiesen und da I zwei reaktionsfähige Wasserstoffatome besitzt, wäre zu erwarten, daß die gebildeten *Mannich*-Basen entweder Mono- oder auch Disubstitutionsprodukte von I seien. Im Falle der Hydroxymethylierung von I zeigte sich, daß nur ein bis-Hydroxymethyl-Derivat von I erhalten wird, u. zw. auch bei Anwendung einer nur für die Monosubstitution genügenden Menge Formaldehyd. Die Struktur dieser N,S-bis-(Hydroxymethyl)-Verbindung (II) ergibt sich auf Grund folgender Beobachtungen. Da die Verbindung eine positive Jod—Azid-Reaktion¹⁸ aufweist, ist Substitution an beiden Schwefelatomen ausgeschlossen. Für die Annahme eines N,S-disubstituierten Derivates spricht der Vergleich des UV-Spektrums mit denen von I und von 1-Methyl-3-methylmercapto-6(1*H*)-pyridazinthion, die sehr

¹ H. Gregory, J. Hills und L. F. Wiggins, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 1248.

² H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Weinheim, 1960, S. 72.

³ H. Hellmann und I. Loeschman, Chem. Ber. **89**, 594 (1956).

⁴ Brit. Pat. 840 522 [Chem. Abstr. **55**, 3627 (1961)].

⁵ Brit. Pat. 858 036 [Chem. Abstr. **55**, 15521 (1961)].

⁶ DBP 1 028 127 [Chem. Abstr. **54**, 18564 (1960)].

⁷ Jap. Pat. 12 386 ('60) [Chem. Abstr. **55**, 11447 (1961)].

⁸ F. F. Blicke, Org. Reactions **1**, 303, New York, 1947.

⁹ V. I. Stavrovskaja und M. O. Kolosova, J. obsch. Khim. **30**, 689 (1960).

¹⁰ M. O. Kolosova und V. I. Stavrovskaja, J. obsch. Khim. **33**, 2778 (1963).

¹¹ W. A. Sexton und A. Spinks, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1717.

¹² I. J. Postovskii und V. L. Nirenburg, J. obsch. Khim. **34**, 2517 (1964).

¹³ H. Zinner, H. Hübsch und D. Burmeister, Chem. Ber. **90**, 2246 (1957).

¹⁴ H. Zinner, O. Schmitt, W. Schmitt und G. Rembarz, Chem. Ber. **90**, 2852 (1957).

¹⁵ A. Pollak und M. Tišler, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 253.

¹⁶ B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **36**, 81 (1964).

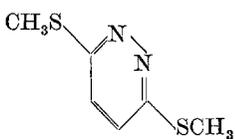
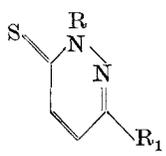
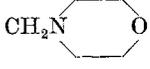
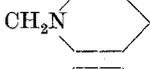
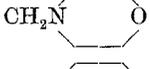
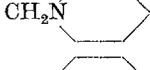
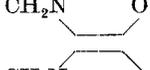
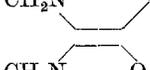
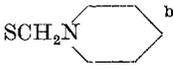
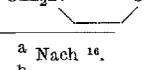
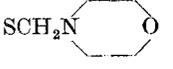
¹⁷ A. Pollak und M. Tišler, Tetrahedron [London], im Druck.

¹⁸ F. Feigl, Spot Tests, Vol. II, Amsterdam, 1954, S. 252.

ähnlich sind und verschieden von dem des 3,6-Dimethylmercapto-pyridazins (Tab. 1). Weiter konnte aus II mit sekundären Aminen eine bis-Mannich-Base gewonnen werden (VI), welche auch als N,S-disubstituierte Verbindung betrachtet wird.

Als nicht durchführbar erwies sich die Überführung der bis-Hydroxymethyl-Verbindung in die entsprechende bis-Chlormethyl- und weiter in

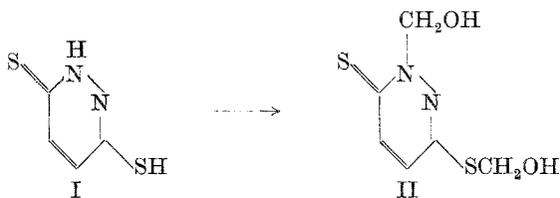
Tabelle 1. UV-Absorptionsmaxima (in Tetrahydrofuran)

		λ_{\max} (m μ)	
		270	21 950
			
R	R		
H	SH ^a	306	25 100
CH ₂ OH	SCH ₂ OH	310, 390	20 150, 2315
	SH	309	20 820
	SH	310	23 500
	SCH ₃	304	20 800
	SCH ₃	306	21 400
	Cl	304	17 600
	Cl	304	17 200
		310	22 000
		310, 390	21 300, 2415

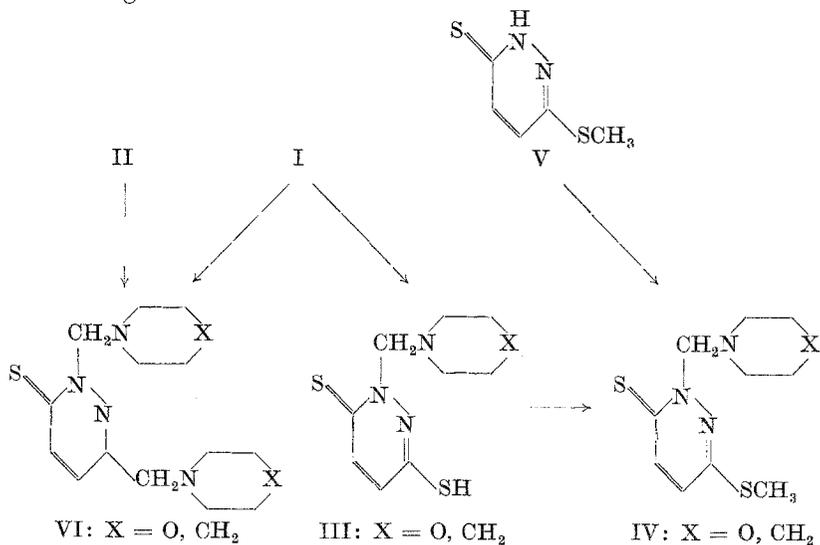
^a Nach ¹⁶.

^b In n-Hexan.

die N,S-Dimethyl-Verbindung, da stets, auch bei sehr tiefen Temperaturen, verharzte Produkte entstanden.



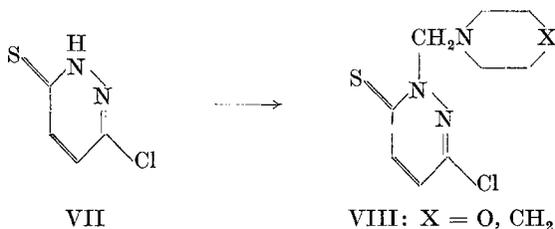
Bei der Durchführung der Aminomethylierung von I im molaren Verhältnis mit Formaldehyd und sekundärem Amin bildet sich sehr glatt eine mono-Mannich-Base. Für die Mannich-Kondensationen ist im allgemeinen Säurezusatz erforderlich, jedoch genügt in diesem Falle die Acidität der untersuchten Verbindung für die säurekatalysierte Reaktion. Die Konstitution der erhaltenen kristallinen N-monosubstituierten Verbindung (III) ließ sich dadurch beweisen, daß III in die entsprechende S-Methyl-Verbindung (IV) übergeführt wurde und diese Verbindung auf einem anderen, eindeutigen Weg zugänglich war. Da die Aminomethylierung von 3-Methylmercapto-6(1H)-pyridazinthion (V) dasselbe Produkt lieferte, dürfte die Konstitution des Kondensationsproduktes im Sinne der Formel III gesichert sein.



Bei der Mono-aminomethylierung verläuft die Reaktion somit am Ringstickstoff und nicht am Schwefelatom der 3-Mercapto-Gruppe, was darauf zurückzuführen ist, daß beim Zusatz eines Amins Salz- bildung stattfindet. Die Acidität dieser Mercapto-Gruppe¹⁶ gestattet die Bildung von Ammoniumsalzen, die als solche isoliert werden können.

3-Mercapto-6(1*H*)-pyridazinthion bildet auch eine bis-*Mannich*-Base (VI), wenn man es mit entsprechenden Mengen eines sekundärenamins und Formaldehyd versetzt. Allerdings fällt diese Substanz wegen ihres tiefen Schmelzpunktes zunächst als Öl aus, das aber bald zu einer Kristallmasse erstarrt. Auch die bis-(Hydroxymethyl)-Verbindung (II) konnte in dieselbe *Mannich*-Base übergeführt werden.

Ferner entstand beim Zusammengeben äquimolarer Mengen von VII, einem sekundären Amin und Formaldehyd unter lebhafter Erwärmung ein kristallisiertes Kondensationsprodukt. Beim 3-Chlor-6(1*H*)-pyridazinthion, wo nur eine Thioamid-Gruppe für die *Mannich*-Reaktion in Betracht kommt, wurde festgestellt, daß die Reaktion am Ringstickstoff verläuft und daß VIII entsteht. Im IR-Spektrum war nämlich keine NH-Absorption nachweisbar und die Verbindung wies eine positive Jod—Azid-Reaktion auf.



Hydroxymethylierung von VII schlug fehl; das erhaltene Produkt zerfiel bei Reinigungsversuchen durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln in die Ausgangssubstanz und Formaldehyd.

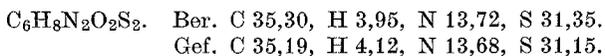
Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir dem Fond „Boris Kidrič“ zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt. Die UV-Spektren wurden auf einem Beckman Model DU Spektrophotometer aufgenommen.

1. 1-Hydroxymethyl-3-hydroxymethylmercapto-6(1*H*)-pyridazinthion (II)

6,0 g 3-Mercapto-6(1*H*)-pyridazinthion¹⁹ wurden in 50 ml Methanol suspendiert und 10 ml einer 35proz. wäßr. Formaldehydlösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Min. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Beim Abkühlen fielen gelbe Nadeln aus; sie wurden abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 148—149°; Ausb. 7,0 g (96% d. Th.).



UV-Absorptionsmaxima (Tetrahydrofuran, *THF*) 310 und 390 m μ , ϵ 20 150 und 2315.

¹⁹ *J. Druey, K. Meier und K. Eichenberger, Helv. chim. Acta* **37**, 121 (1954).

2. *1-Morpholinomethyl-3-mercapto-6(1H)-pyridazinthion (III, X = O)*

1,5 g I wurden in 15 ml Methanol suspendiert und mit 0,9 ml Morpholin und 1,0 ml einer 30proz. Formalinlösung 5 Min. unter Rückfluß erhitzt; dabei wurde vollständige Lösung der Ausgangssubstanz beobachtet. Die Lösung wurde heiß filtriert, die ausgeschiedenen Kristalle nach Abkühlen abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 165—166° erhalten. Ausb. 1,4 g (60% d. Th.).

$C_9H_{13}N_3OS_2$. Ber. C 44,44, H 5,39, N 17,30, S 26,32.
Gef. C 44,32, H 5,53, N 17,23, S 26,44.

UV-Absorptionsmaximum (THF) 310 m μ , ϵ 23 500.

3. *1-Piperidinomethyl-3-mercapto-6(1H)-pyridazinthion (III, X = CH₂)*

Analog dem Morpholin-Derivat mit Piperidin dargestellt. Gelbe Kristalle, Schmp. (aus Äthylacetat) 152—153°. Ausb. 1,5 g (65% d. Th.).

$C_{10}H_{15}N_3S_2$. Ber. N 17,42, S 26,53. Gef. N 17,45, S 26,64.

UV-Absorptionsmaximum (THF) 309 m μ , ϵ 20 820.

4. *1-Morpholinomethyl-3-methylmercapto-6(1H)-pyridazinthion (IV, X = O)*

a) 1,2 g der oben beschriebenen Substanz (III, X = O) wurden in 30 ml Äther suspendiert und auf 0° gekühlt. Eine Lösung von 1,0 g Diazomethan in 50 ml Äther wurde portionsweise zugesetzt und nach Beendigung der Stickstoffentwicklung die klare Lösung im Vak. eingedampft. Dann wurde der Rückstand (1,2 g) aus n-Hexan und Äthylacetat (2:1) umkristallisiert. Die gelben Nadeln schmolzen bei 143—144°. Ausb. 89% d. Th.

$C_{10}H_{15}N_3OS_2$. Ber. N 16,34, S 24,74. Gef. N 16,39, S 24,79.

UV-Absorptionsmaximum (THF) 306 m μ , ϵ 21 400.

b) 1,2 g (III, X = O) wurden in 15 ml 0,5*n*-NaOH gelöst und eine Lösung von 0,7 g CH₃J in 5 ml Äthanol zugefügt. Das Gemisch wurde geschüttelt; nach einiger Zeit begann die Abscheidung des Produktes. Nach Absaugen wurde es mit Methanol—Wasser (1:1) gewaschen und aus n-Hexan und Äthylacetat (2:1) umkristallisiert (0,9 g). Die gelben Nadeln zeigten im Mischschmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt keine Depression.

c) Gelegentlich erhält man dieselbe Verbindung aus 1,6 g 3-Methylmercapto-6(1H)-pyridazinthion (V)²⁰, 0,9 g Morpholin und 1 ml einer 30proz. Formaldehydlösung. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion erstarrte das Reaktionsgemisch zu einer festen Masse, die mit 25 ml Wasser digeriert wurde, filtriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt (1,8 g) wurde aus n-Hexan und Äthylacetat (2:1) umkristallisiert; Mischschmp. mit dem nach Verfahren a) oder b) bereiteten Produkt zeigte keine Depression.

5. *1-Piperidinomethyl-3-methylmercapto-6(1H)-pyridazinthion (IV, X = CH₂)*

Die eingesetzten Mengen betragen: 1,6 g (V), 1,0 ml Piperidin und 1,0 ml einer 30proz. Formaldehydlösung. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion

²⁰ M. Kumagai, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 1886 (1960).

wurde die erstarrte Masse in 25 ml Wasser zerkleinert, filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus n-Hexan und Äthylacetat (2:1) wurden gelbe Nadeln vom Schmp. 71—72° erhalten. Ausb. 1,82 g (71% d. Th.).

$C_{11}H_{17}N_3S_2$. Ber. N 16,46, S 25,07. Gef. N 16,31, S 25,25.

UV-Absorptionsmaximum (*THF*) 304 $m\mu$, ϵ 20 800.

6. *1-Piperidinomethyl-3-piperidinomethylmercapto-6(1H)-pyridazinthion*
(VI, X = CH₂)

a) Zu 1,0 g II fügt man 1,0 ml Piperidin. Nach Beendigung der exothermen Reaktion fiel ein gelbes Öl aus, welches nach einigen Tagen zu einer Kristallmasse erstarrte. Aus n-Hexan wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 86—87° erhalten. Ausb. 90% d. Th.

$C_{16}H_{26}N_4S_2$. Ber. C 56,78, H 7,74, N 16,56, S 18,91.

Gef. C 56,57, H 7,53, N 16,34, S 18,55.

UV-Absorptionsmaximum (in n-Hexan) 310 $m\mu$, ϵ 22 000.

b) Reaktionsansatz: 1,44 g I, 2 ml Piperidin und 2 ml 30proz. Formaldehydlösung. Nach beendeter exothermer Reaktion hinterblieb ein gelbes Öl, welches nach längerer Zeit kristallisierte. Kristallisation erfolgte aus n-Hexan; die Verbindung vom Schmp. 86—87° ist identisch mit der unter a) synthetisierten Substanz.

7. *1-Morpholinomethyl-3-morpholinomethylmercapto-6(1H)-pyridazinthion*
(VI, X = O)

Aus 2,04 g II und 1,8 ml Morpholin bereitet. Das nach exothermer Reaktion erhaltene Öl wurde mit 50 ml CHCl₃ extrahiert, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und das Öl nach längerem Stehen zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wurde aus Benzol—CHCl₃ (4:1) gereinigt und hatte Schmp. 96—97°. Ausb. 71% d. Th.

$C_{14}H_{22}N_4O_2S_2$. Ber. N 16,37, S 18,69. Gef. N 16,28, S 18,44.

UV-Absorptionsmaximum (*THF*) 310 und 390 $m\mu$, ϵ 21 300 bzw. 2415.

8. *1-Morpholinomethyl-3-chlor-6(1H)-pyridazinthion* (VIII, X = O)

1,5 g 3-Chlor-6(1H)-pyridazinthion¹⁹, 0,9 ml Morpholin und 1,0 ml einer 30proz. Formaldehydlösung wurden zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter exothermer Reaktion erstarrte das Reaktionsprodukt allmählich zu einer gelben Masse. Nach 1 Tag bei Zimmertemp. wurde die Masse zerkleinert, mit 25 ml Wasser digeriert, filtriert und mit Wasser gewaschen. Das aus n-Hexan umkristallisierte Produkt bildete gelbe Nadeln vom Schmp. 121 bis 122°. Ausb. 2,0 g (82% d. Th.).

$C_9H_{12}ClN_3OS$. Ber. N 17,10, S 13,05. Gef. N 17,04, S 13,38.

UV-Absorptionsmaximum (*THF*) 304 $m\mu$, ϵ 17 200. Die Substanz wies eine positive Jod—Azid-Reaktion auf.

9. *1-Piperidinomethyl-3-chlor-6(1H)-pyridazinthion* (VIII, X = CH₂)

Die zur Reaktion gebrachten Mengen waren: 1,5 g VI, 1,0 ml Piperidin und 1,0 ml einer 30proz. Formaldehydlösung. Aus n-Hexan wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 98—99° erhalten. Ausb. 2,0 g (83% d. Th.). Jod—Azid-Reaktion war positiv.

10. *Salzbildung von 3-Mercapto-6(1H)-pyridazinthion mit Triäthylamin*

In 50 ml über Na getrockn. Benzol wurden 1,44 g I suspendiert und 1,0 g über KOH getrocknetes Triäthylamin zugefügt. Die Salzbildung setzt sofort ein, was aus der Wärmetönung ersichtlich ist. Das ausgeschiedene Öl erstarrt über Nacht im Kühlschrank. Die gelben Kristalle werden abgesaugt, mit etwas Benzol, Äthanol und Äther gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. 118—120°. Ausb. fast quantitativ. Nach Ansäuern mit HCl erhält man die Ausgangssubstanz zurück. Das Molekulargewicht wurde potentiometrisch bestimmt: 260 (ber. 245), woraus zu schließen ist, daß ein Salz aus den beiden Ausgangssubstanzen im Molverhältnis 1:1 entsteht.