

Zur Ringumwandlung von 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureestern: Pyridon- und Pyridazinon-Derivate

Karl Gewalt, Margit Gruner, Ute Hain und Gabriele Süptitz

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden,
DDR-8027 Dresden, Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 14. September 1987. Angenommen 30. September 1987)

Ringtransformation of Ethyl 2-Amino-thiophene-3-carboxylates: Derivatives of Pyridones and Pyridazinones

Whereas treatment of the ethyl 5-acetyl-2-amino-4-methyl-thiophene-3-carboxylate (**1**) with potassium hydroxide yields the 2-hydroxy-thiophene-3-carbonitrile **4** its hydrazone **2** is converted into the 1-amino-5-mercapto-2-pyridone derivative **6**. The transformation of the 2-amino-5-phenylazo-thiophene derivative **9** by potassium hydroxide yields the substituted 3-mercapto-pyridazin-6(1*H*)one **10**, with sodium ethoxide the 5-phenylhydrazono-2-oxo-thiolen-3-carbonitrile **11** is formed. From **6** the 5-mercapto-2-pyridone derivatives **7 d, e** can be obtained.

(*Keywords: 2-Aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives; 1-Amino-2-pyridone; 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridine-5-thioles; Pyridazin-6(1H)-one*)

Einleitung

2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester, erhältlich aus Cyanessigestern, Schwefel und Carbonylverbindungen [1, 2], werden von Alkoholat in 2-Hydroxy-thiophen-3-carbonitrile umgewandelt [2, 3]. Akzeptorgruppen in 5-Position erleichtern diese Reaktion, so daß sie bereits in starken Laugen abläuft, wie wir jetzt fanden. Der 5-Acetyl-2-amino-thiophen-3-carbonsäureester **1** wird so mit 10—20% Lauge nicht verseift, sondern ausschließlich in das 2-Hydroxy-thiophen **4** umgelagert, dessen Struktur durch das in Tabelle 1 gezeigte ¹³C-NMR-Spektrum gesichert ist. Dem Primärschritt, der Deprotonierung der Amino- bzw. tautomeren Imino-gruppe, folgen die Ringöffnung unter Rückbildung der Nitrilgruppe und eine intramolekulare Alkoholeliminierung. Wir haben nun versucht, der Ester-carbonylgruppe dabei ein anderes Reaktionszentrum als die bei der

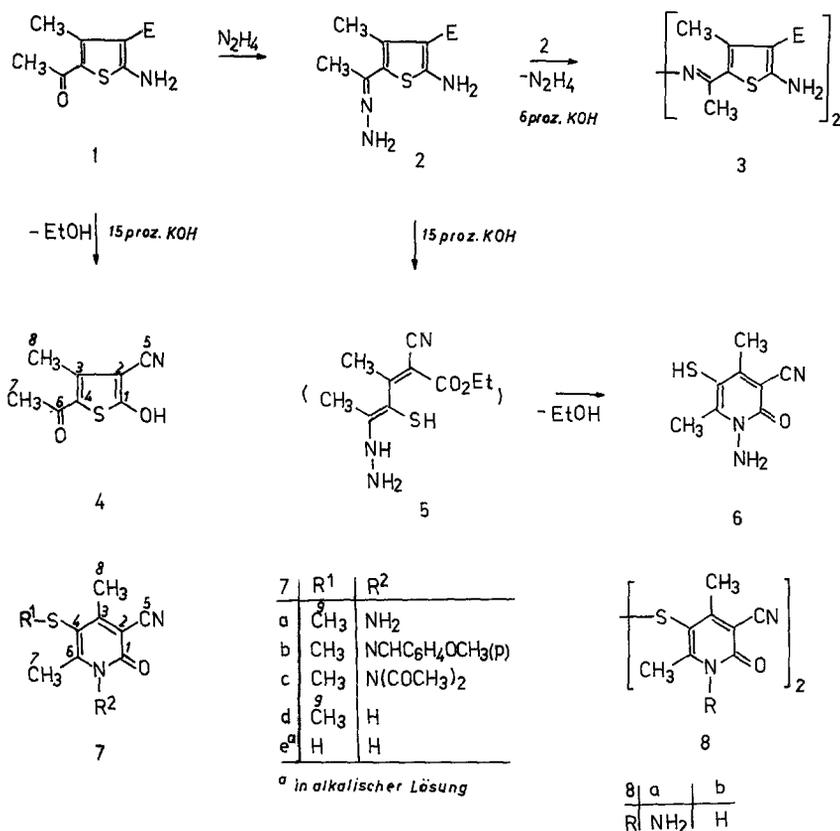
Ringöffnung entstehende Thiolgruppe anzubieten, um die Recyclisierung in eine andere Richtung zu drängen.

Ergebnisse und Diskussion

Aus dem Keton **1** erhält man leicht das Hydrazon **2**, das bei der Behandlung mit verdünnter Lauge sofort das entsprechende Azin **3** bildet.

Beim Erhitzen von **2** in 15% Kalilauge entsteht jedoch ausschließlich das substituierte 1-Amino-5-mercapto-2-pyridon **6**, gut isolierbar als Kaliumsalz. (Die Verwendung von Natriumethanolat bietet keine Vorteile, das Natriumsalz ist zudem hygroskopisch.) Die Methylierung des Thiolats **6** liefert das 1-Amino-5-methylthio-2-pyridon-derivat **7 a**.

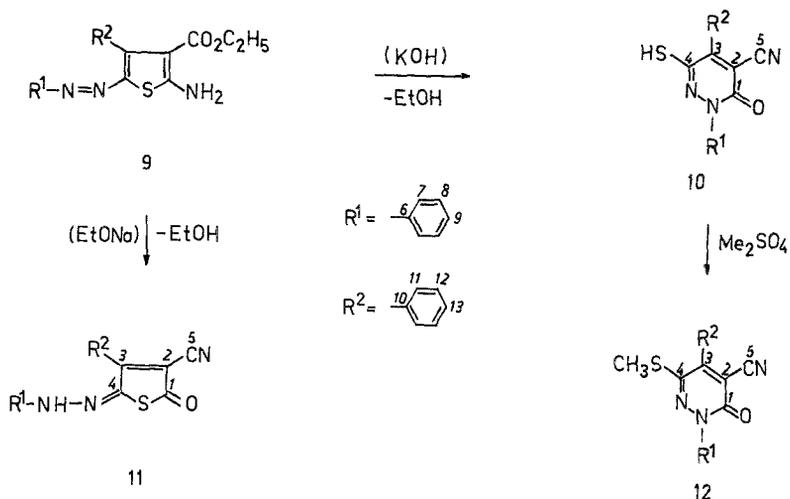
Von den 3 Möglichkeiten, über die das offenkettige Intermediäre **5** verfügt, wird ausschließlich die der 6-Ringbildung benutzt. Eine alternative 1,2-Diazepin-7-on-Struktur läßt sich sowohl durch das ^{13}C -NMR-Spektrum von **7 a** in Tabelle 1 als auch durch dessen Folgereaktionen, die



bereits von anderen 1-Amino-2-pyridonen her bekannt sind [4] ausschließen. Die primäre Aminogruppe in **7 a** kondensiert mit Anisaldehyd zum Azomethin **7 b**. Acetanhydrid reagiert mit **7 a** zum N,N-Bisacetylderivat **7 c**.

Salpetrige Säure desaminiert **7 a** zum 2-Pyridon-derivat **7 d**. Das Thiolat **6** unterliegt in Lösung der Autoxidation zum Disulfid **8 a**, dessen Desaminierung mit salpetriger Säure das Disulfid **8 b** liefert. Daraus kann man durch Reduktion das 5-Mercapto-2-pyridon-derivat **7 e** herstellen, allerdings nur als Thiolat in Lösung. Das freie, autoxydable **7 e** wurde nicht isoliert, da es aus der Lösung nur im Gemisch mit **8 b** ausgefällt werden konnte. **7 e** wurde aber als S-Methylderivat, das wieder **7 d** ist, charakterisiert.

Eine leichte Ringöffnung sollte auch von 2-Amino-5-arylazothiophen-3-carbonsäureestern zu erwarten sein. Tatsächlich reagiert der Ester **9** bzw. dessen tautomere Form, hergestellt durch Azokupplung auf das entsprechende Thiophen mit freier 5-Position [2] mit heißer Kalilauge in Analogie zu **2** unter Bildung des substituierten 3-Mercapto-6(1*H*)pyridazinons **10**. **10** ist stabil gegen Luftsauerstoff, seine Methylierung liefert das 3-Methylthio-pyridazin-6-on **12**. Sowohl das IR-Spektrum von **10** als auch die ¹³C-NMR-Spektren von **10** und **12** im Vergleich miteinander (s. Tabelle 1) weisen für **10** eine Thiol- und nicht die cyclische Thioamidstruktur aus.



Während **2** auch mit Alkoholat zu **6** reagiert, entsteht bei der Behandlung von **9** mit Ethanolat ausschließlich das zu **4** analoge, substituierte 2-Hydroxy-thiophen-3-carbonitril, hier vorliegend in der

Tabelle 1. ^{13}C -Chemische Verschiebungen von **4**, **7a**, **7d**, **10**, **11**, **12** (in ppm, Lösungsmittel DMSO- d_6) und Multiplizitäten^a der protonengekoppelten ^{13}C -NMR-Signale

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------------|--------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|
| 4 | 179.6s | 97.0q | 147.9(q) | 119.1m | 114.5s | 185.2(q) | 27.9s | 16.4s | |
| 7a | 157.4s | 97.6q | 156.5(q) | 111.7m | 115.8s | 158.9(q) | 18.7s | 20.6s | 18.4s |
| 7d | 159.6s | 100.8q | 156.7(q) | 111.3m | 115.8s | 163.6(q) | 19.1s | 20.6s | 18.4s |
| 10^b | 155.5s | 112.7s | 150.6s | 141.1s | 113.9s | 140.2m | 124.7m | 128.7d | 128.0t |
| 12^c | 155.1s | 113.0s | 150.6s | 145.4q | 113.9s | 140.7t | 124.6t | 128.5d | 128.0t |
| 11^d | 184.6s | 106.4s | 130.6s | 164.5s | 113.3s | 142.7t | 115.5m | 129.2d | 124.0t |

^a Angabe der Multiplizitäten infolge ^{13}C - ^1H -Kopplung über 3 Bindungen ohne Klammern, über 2-Bindungen in Klammern

^b C-10 bis C-13: 130.4m, 128.0t, 128.6t, 130.9t

^c C-10 bis C-13: 130.9m, 128.0t, 128.5d, 130.6t, SCH₃: 13.5

^d C-10 bis C-13: 129.9t, 130.0t, 128.7d, 131.1t

5-Phenylhydrazono- Δ^3 -thiolen-2-onstruktur **11**, die mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **11** in Tabelle 1 im Einklang steht. Wir finden die für eine NH-Substitution typischen ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Phenylringatome C-6 bis C-9 und außerdem im protonengekoppelten Spektrum eine Multiplettaufspaltung der beiden ^{13}C -7-Signale infolge der ^{13}C - ^1H -Kopplung über drei Bindungen zwischen ^{13}C -7 und dem NH-Proton.

Dem Ringschluß zu **10** muß offenbar erst eine Verseifung vorausgehen; die Pyridazinbildung aus 4-oxo-2-en-carbonsäuren und Hydrazinen ist bekannt [5].

Die Kupplung von Phenyl diazoniumchlorid auf 2-Hydroxy-4-phenylthiophen-3-carbonitril [3] liefert ein mit **11** identisches Produkt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch bestimmt.

^1H - und ^{13}C -Spektren: FT-NMR-Spektrometer WH-90 der Firma Bruker, $\text{DMSO}-d_6$ als Lösungsmittel [$\delta(^{13}\text{C}) = 39.6$ ppm gegen TMS]. Die Aufnahme der ^{13}C -Spektren erfolgte bei 22.63 MHz-Meßfrequenz mit Protonenrauschentkopplung oder in ^1H „gated decoupling“-Technik unter einer digitalen Auflösung von 0.04 ppm. Die angegebenen Summenformeln wurden durch die Elementaranalyse bestätigt (C, H, N, S \pm 0.3).

2-Amino-5(1-hydrazinoethyl)-4-methyl-thiophen-3-carbonsäureethylester (**2**)

22.7 g (0.1 mol) **1** [6] werden in 40 ml Propanol unter Zusatz von 80 ml 50% Hydrazinhydrat 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt. Ausb. 20 g (83%). Schmp. 112–113 °C (EtOH).

IR (KBr): NH 3 400, 3 350, 3 295, 3 215, CO 1 640 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.28$ ppm (t, 3 H, CH_3), 4.20 (q, 2 H, OCH_2), 2.00 (s, 3 H, CH_3), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 6.08 (s, 2 H, NH_2), 7.33 (s, 2 H, NH_2). $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (241.2).

Methyl-(5-amino-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-thienyl-2)-ketonazin (**3**)

Zu einer gerührten Suspension von 2.4 g (10 mmol) **2** in 5 ml Ethanol tropft man im siedenden Wasserbad 8 ml 10% ethanolische Kalilauge zu. Nach 6–10 min läßt man erkalten, reibt an und saugt ab. Ausb. 1.95 g (83%). Schmp. 283–285 °C ($\text{DMF/Wasser} = 10/1$).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.30$ ppm (t, 3 H, CH_3), 4.22 (q, 2 H, OCH_2), 2.38 (s, 3 H, CH_3), 2.50 (s, 3 H, CH_3), 7.64 (s, 2 H, NH_2). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (450.4).

5-Acetyl-2-hydroxy-4-methyl-thiophen-3-carbonitril (**4**)

11.4 g (0.05 mol) **1** werden in 50 ml 20% ethanolischer Kalilauge etwa 30 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt, bis sich eine Probe klar in Wasser löst. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Salz abgesaugt, mit abs. Ethanol gewaschen, in Wasser gelöst und **4** mit HCl ausgefällt. (Löslich in Bicarbonatlösung.) Ausb. 6.1 g (68%). Schmp. 212–215 °C (AcOH) (Lit. [3] 211–215 °C).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.26$ ppm (s, 3 H, CH_3), 2.37 (s, 3 H, CH_3).

K-(1-Amino-5-cyan-2,4-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyridin-3)-thiolat (**6-K-Salz**)

2.41 g (10 mmol) **2** werden mit 8 ml einer 15% ethanolschen Kalilauge übergossen und sofort 5–8 min zum Sieden erhitzt. Dabei fällt das Salz bereits aus. Es wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit abs. Ethanol gewaschen und ist, in Wasser klar löslich, für die Weiterverarbeitung genügend rein. Ausb. 1.8 g (77%). Ab 220 °C Verfärbung, bis 360 °C nicht geschmolzen. C₈H₈N₃OSK (233.2).

1-Amino-4,6-dimethyl-5-mercapto-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**6**)

1.8 g **6**-Kaliumsalz werden in kaltem Wasser gelöst und sofort mit Essigsäure versetzt. Anschließend wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.2 g (62% bezogen auf **2**). Schmp. 264–267 °C (Ox. → **8a**).

IR (KBr): NH 3 280, 3 180, SH 2 510, CN 2 210, CO 1 635 cm⁻¹. C₈H₉N₃OS (195.2).

1-Amino-4,6-dimethyl-5-methylthio-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**7a**)

Zu einer Lösung von 2.3 g (10 mmol) **6**-Kaliumsalz in Wasser tropft man nach Zusatz von 2–3 ml 10% KOH und einer Spatelspitze Na₂S₂O₄ unter Rühren ca. 0.9 g Dimethylsulfat zu. Nach 15 min wird abgesaugt. Ausb. 1.5 g (72%). Schmp. 142–144 °C (EtOH).

IR (KBr): NH 3 300, 3 190, CN 2 215, CO 1 640 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.17 ppm (s, 3 H, CH₃), 2.60 (s, 3 H, CH₃), 2.80 (s, 3 H, CH₃), 6.32 (s, 2 H, NH₂). C₉H₁₁N₃OS (209.2). Molmasse gef. 209 (massenspektrom.).

N-(p-Methoxybenzyliden)-Derivat **7b**

durch 10 min Erhitzen von **7a** mit Anisaldehyd in Ethanol unter Zusatz von Eisessig. Schmp. 249–251 °C (PrOH). C₁₇H₁₇N₃O₂S (327.3).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.20 ppm (s, 3 H, CH₃), 2.62 (s, 3 H, CH₃), 2.67 (s, 3 H, CH₃), 3.84 (s, 3 H, CH₃), 7.12, 7.90 (AA'BB'-Typ; 4H, ArH), 8.64 (s, 1 H, =CH—).

N,N-Diacetylderivat **7c**

(durch 2 h Erhitzen von **7a** in Acetanhydrid und Verdünnen mit Wasser): Schmp. 181–183 °C (AcOH). C₁₃H₁₅N₃O₃S (293.3).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.24 ppm (s, 3 H, CH₃), 2.33 (s, 6 H, 2 CH₃), 2.62 (s, 3 H, CH₃), 2.68 (s, 3 H, OCH₃).

4,6-Dimethyl-5-methylthio-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonitril (**7d**)

a) 3.1 g (15 mmol) **7a** in 30 ml Eisessig werden bei 5–8 °C langsam mit einer Lösung von 2 g NaNO₂ in 12 ml Wasser versetzt. Nach 20 min verdünnt man mit 100 ml Wasser und saugt ab. Ausb. 2.2 g (75%). Schmp. 246–248 °C (PrOH).

b) 1.1 g (3 mmol) **8b** werden in einer Lösung von 0.8 g Natriumdithionit in 20 ml 1 N NaOH ca. 10 min im siedenden Wasserbad gerührt. (Die Lösung enthält das Na-Salz von **7e**.) Anschließend wird mit 5 mmol Dimethylsulfat versetzt, gerührt und abgesaugt. [Bei stärkerer Laugenkonzentration kann das Na-Salz von **8b** ausfallen, Schmp. 283–286 °C (W.)]. Schmp. 246–248 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.12 ppm (s, 3 H, CH₃), 2.45 (s, 3 H, CH₃), 2.52 (s, 3 H, CH₃), 12.6 (s, 1 H, NH). C₉H₁₀N₂OS (194.2).

5,5'-Dithio-bis(1-amino-4,6-dimethyl-2-oxo)-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (8a)

Eine wäßrige Lösung von 2.3 g (10 mmol) **6**-Kaliumsalz läßt man 2—3 Tage unter Luftzutritt stehen, wobei **8a** ausfällt. Rohausb. 1.1 g (57%), Schmp. 224—230 °C. (Probe aus DMF/Wasser: Schmp. 283—285 °C.) C₁₆H₁₆N₆O₂S₂ (388.3).

5,5'-Dithio-bis(4,6-dimethyl-2-oxo)-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (8b)

In einem Gemisch von 12 ml Eisessig und 2 ml konz. H₂SO₄ werden 1.2 g (3 mmol) rohes **8a** gelöst. Bei 5—8 °C tropft man eine Lösung von 0.35 g NaNO₂ in 4 ml Wasser zu und saugt ab. Ausb. 0.8 g (75%). Ab 345 °C Z. (DMF/Wasser = 3/1.) C₁₆H₁₄N₄O₂S₂ (358.3).

2-Amino-4-phenyl-5-phenylazo-thiophen-3-carbonsäureethylester (9)

Zu einer Lösung von 12.4 g (0.05 mol) 2-Amino-4-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester [2] in 100 ml Eisessig tropft man eine aus 4.6 g (0.05 mol) Anilin hergestellte Diazoniumsalzlösung und verdünnt mit 80 ml Wasser. Schmp. 136—138 °C (PrOH), Ausb. 11.5 g (66%). C₁₉H₁₇N₃O₂S (351.3).

3-Mercapto-6-oxo-1,4-diphenyl-5,6-dihydropyridazin-5-carbonitril (10)

Eine Suspension von 3.5 g (10 mmol) **9** wird im siedenden Wasserbad mit 15 ml 10—12% ethanolischer KOH versetzt und noch 30—40 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Erkalten rührt man in 80 ml Wasser ein, filtriert nach 1 h, säuert mit HCl an und saugt ab. Ist das Produkt nicht klar laugenlöslich, wird es in 60 ml 3% KOH gerührt, filtriert und erneut ausgefällt. Schmp. 195—197 °C (PrOH). Ausb. 1.9 g (62%).

IR (KBr): SH 2 560, CN 2 220 W, CO 1 660 cm⁻¹.

UV (EtOH), λ max (lg ε): 254 (4.07), 289 s (3.92), 408 (3.54), 467 (3.62).

4-Methyl-2-oxo-5-phenylhydrazono-Δ³-thiolen-3-carbonitril (11)

a) In einer Lösung von 0.7 g Na in 10 ml abs. Ethanol erhitzt man 1 g (3 mmol) **9** 30 min auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten wird mit 20 ml Wasser verdünnt und neutralisiert. Ausb. 0.65 g (75%). Schmp. 231—233 °C (PrOH).

b) Zu einer kalten Lösung von 2 g 2-Hydroxy-4-phenyl-thiophen-3-carbonitril [3] in 70 ml Ethanol fügt man 6 g Natriumacetat hinzu und versetzt mit einer Phenyl Diazoniumchloridlösung (0.9 g Anilin). Ausb. 2.1 g (69%). Schmp. 229—231 °C (PrOH).

IR (KBr): NH 3 210, 3 190, CN 2 220, CO 1 680 cm⁻¹.

UV (EtOH), λ max (lg ε): 248 s (3.98), 260 (3.90), 348 (3.58), 468 (4.40).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.0—7.9 ppm (m, 10H, ArH), 11.7 (br. s, 1H, NH). C₁₇H₁₁N₃OS (305.2).

3-Methylthio-6-oxo-1,4-diphenyl-5,6-dihydropyridazin-5-carbonitril (12)

Eine Lösung von 1.5 g (10 mmol) **10** in 10 ml 2N NaOH wird mit 0.8 g Dimethylsulfat gerührt. Ausb. 1.2 g (75%). Schmp. 229—231 °C (PrOH). C₁₈H₁₃N₃O₅ (319.3).

UV (EtOH), λ max (lg ε): 262 (4.15), 298 s (3.81), 407 (3.63).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.40 ppm (s, 3H, CH₃), 7.3—7.9 (m, 10H, ArH).

Literatur

- [1] *Gewald K* (1982) *Lect Heterocycl Chem* 6: 121
- [2] *Norris RK* (1983) In: *Gronowitz S* (Hrsg) *The chemistry of heterocyclic compounds*, vol 44/2. Wiley, New York, S 631; vgl. *Iddon B* (1983) *Heterocycles* 20: 1127
- [3] *Gewald K, Jablokoff H, Hentschel M* (1975) *J Prakt Chem* 317: 861
- [4] *Tieckelmann* (1974) In: *Abramovitch RA* (Hrsg) *The chemistry of heterocyclic compounds*, vol 14, suppl 3. Wiley, New York, S 839 und dort angegebene Literatur
- [5] *Mason JW, Aldous DL* (1973) In: *Castle RN* (Hrsg) *The chemistry of heterocyclic compounds*, vol 28. Wiley, New York, S 27
- [6] *Autorenkollektiv* (1986) *Organikum*, 16. Aufl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, S 358