

Hydrazidine; VI¹: Synthese von *N*¹,*N*²-Dimethylhydrazidinen und 1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazinen

Hans Neunhoffer,* Ute Karafiat, Matthias Vey

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstrasse 22, D-6100 Darmstadt, Germany

Received 18 November 1991

Hydrazidines, VI. Synthesis of *N*¹,*N*²-Dimethylhydrazidines and 1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazines

Starting with (thiobenzoylthio)acetic acids **1**, *N*¹,*N*²-dimethylbenzohydrazide hydrazones **5** were prepared. Cyclization of **5** with trimethyl orthobenzoate affords 1,2-dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazines **6**.

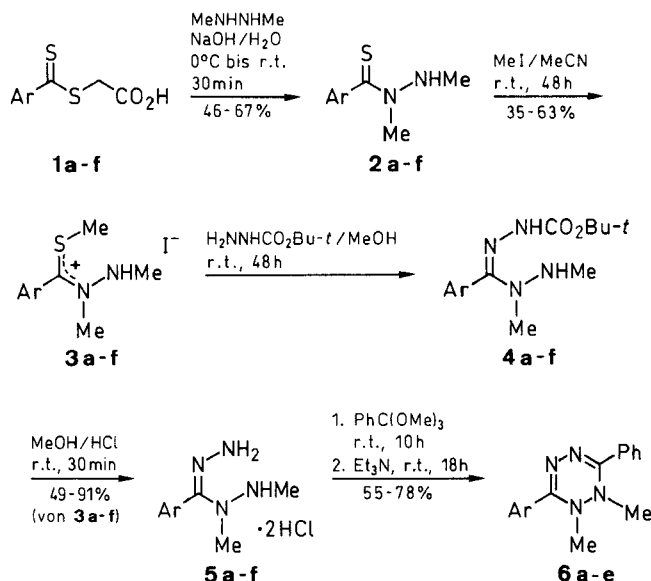
Hydrazidine (Hydrazid-hydrazone) sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Heterocyclen¹⁻⁶. In Fortsetzung unserer Arbeiten über diese noch wenig untersuchten Derivate der Carbonsäuren haben wir die ersten Vertreter der *N*¹,*N*²-Dimethylhydrazidine **5** hergestellt und diese durch Cyclisierung mit Orthobenzoessäure-trimethylester in die 1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazine **6** übergeführt; bisher sind nur drei Vertreter von **6** in der Literatur beschrieben⁷.

Die bekannten (Thioaroylthio)essigsäuren **1a-f** wurden mit 1,2-Dimethylhydrazin in Natronlauge zu den *N*¹,*N*²-Dimethylthiobenzhydraziden **2a-f** umgesetzt, von denen **2a** und **2d** als Öl erhalten wurden. Methylierung von **2a-f** mit Methyljodid in Acetonitril ergibt die *N*¹,*N*²-*S*-Trimethylthiobenzhydrazidinium-iodide **3a-f**, von denen **3a** und **3d** in kristalliner Form anfallen. Reaktion von **3a-f** mit Carbazinsäure-*tert*-butylester liefert die *N*⁴-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*¹,*N*²-dimethylbenzhydrazid-hydrazone **4a-f**, die wegen großer Schwierigkeiten bei der Kristallisation nicht rein isoliert wurden, sondern gleich mit methanolischem Chlorwasserstoff zu den *N*¹,*N*²-Dimethylbenzhydrazid-hydrazonen **5a-f** umgesetzt wurden. Die Behandlung mit methanolischem Chlorwasserstoff führt bei **4e** nicht nur zur Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe, sondern auch zur Abspaltung der Acetylgruppe. Alle Hydrazid-hydrazone werden als Dihydrochloride **5a-f** · 2HCl isoliert und charakterisiert.

Reaktion von **5a-e** mit Orthobenzoessäure-trimethylester ergibt in guten Ausbeuten die 1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazine **6a-e**. Dieses Verfahren erlaubt nicht nur die Synthese von **6**, sondern auch die Herstellung von Verbindungen mit verschiedenen Resten in 3- und 6-Stellung des 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazins **6**.

Bisher sind erst drei 1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-1,2,4,5-tetrazine in der Literatur beschrieben worden, zwei symmetrische (*R*³ = *R*⁶, C₆H₁₁, Ph)^{7a} und ein unsym-

metrisches Derivat (*R*³ = CF₃, *R*⁶ = Ph)^{7b}. Diese Verbindungen wurden durch Reaktion von 1,4-Dichlorazinen mit Dimethylhydrazin hergestellt.



1-6	Ar	1-6	Ar	Ar
a	Ph	d	3-O ₂ NC ₆ H ₄	1-4e 4-AcNHC ₆ H ₄
b	4-ClC ₆ H ₄	f	4-MeC ₆ H ₄	5, 6e 4-NH ₂ C ₆ H ₄
c	4-MeOC ₆ H ₄			

Schmelzpunkte wurden auf einem Schmelzpunktmikroskop der Fa. C. Reichert bestimmt und sind unkorrigiert. ¹H NMR-Spektren wurden mit dem Varian EM 360A Spektrometer mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer Varian MAT 311A mit Datensystem SS-100 MS gemessen. Für die Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel (0.063-0.200 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet.

*N*¹,*N*²-Dimethylthiobenzhydrazide **2a-f**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu den (Thioaroylthio)essigsäuren **1a-f** (15 mmol) in 1 N NaOH (25 mL) wurden unter Eiskühlung *N*¹,*N*²-Dimethylhydrazin (2.00 g, 15 mmol) und NaOH (1.20 g, 30 mmol) in H₂O (10 mL) gegeben. Man ließ unter Rühren auf r.t. erwärmen, der ausgefallene Niederschlag wurde nach 30 min abgesaugt, mit Wasser (10 mL) gewaschen, getrocknet (KOH) und aus EtOH umkristallisiert.

2a und **2d** schieden sich als Öle ab. Die Mischung wurde mit Et₂O (6 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten Etherextrakte wurden mit

Tabelle. Ausbeuten, Schmelzpunkte und ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindungen **2**, **4**–**6**

Produkt	Ausbeute (%) ^a	mp (°C)	Summenformel (Molmasse)	¹ H NMR (60 MHz) ^b δ , J (Hz)	MS (70 eV) m/z (%) ^c
2b	67	100–101	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ S (214.7)	2.70 (d, J = 6, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 7.20–7.40 (m, 4 H), 7.40–7.50 (m, 1 H)	214 (M ⁺ , 24), 59 (100)
2c	50	94–94.5	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	2.70 (d, J = 6, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.80 (d, J = 8, 2 H), 7.25 (d, J = 8, 2 H), 7.40 (m, 1 H)	
2e	59	127–129	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ OS (237.3)	2.10 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 7.20–7.80 (m, 5 H), 10.10 (s, 1 H)	237 (M ⁺ , 28), 136 (100)
2f	46	76	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S (194.3)	2.30 (s, 3 H), 2.70 (d, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 7.10–7.45 (m, 5 H)	
4a	63	155	C ₁₀ H ₁₅ IN ₂ S (322.2)	2.05 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 7.60 (m, 5 H)	
4d	35	159–160	C ₁₀ H ₁₄ IN ₃ O ₃ S (367.2)	2.10 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 6.90 (m, 1 H), 7.90–8.60 (m, 4 H)	
5a · 2 HCl · H ₂ O	67	115 (dec)	C ₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O (269.2)	2.65 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 6.30 (s, 7 H), 7.55 (m, 5 H)	
5b · 2 HCl	56	110–113 (dec)	C ₉ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ (285.6)	2.70 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.40 (m, 5 H), 7.60 (m, 4 H)	212 (M ⁺ , 17), 138 (100)
5c · 2 HCl	91	118–120 (dec)	C ₁₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O (281.2)	2.70 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.70 (m, 5 H), 7.10 (d, J = 8, 2 H), 7.55 (d, J = 8, 2 H)	208 (M ⁺ , 21), 134 (100)
5d · 2 HCl	65	133–135 (dec)	C ₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₂ (296.2)	2.55 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.00 (m, 5 H), 7.80–8.40 (m, 4 H)	
5e · 2 HCl	49	118–122 (dec)	C ₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ (266.2)	2.65 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 7.50 (m, 4 H), 8.20 (m, 5 H)	
5f · 2 HCl	55	109–110 (dec)	C ₁₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ (265.3)	2.40 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 7.30–7.50 (m, 9 H)	
6a	72	135	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ (264.3)	2.80 (s, 6 H), 7.25–7.45 (m, 6 H), 7.80–8.00 (m, 4 H)	264 (M ⁺ , 16), 118 (100)
6b	65	122	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ (298.8)	2.78 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 7.40 (m, 5 H), 7.90 (m, 4 H)	298 (M ⁺ , 54), 118 (100)
6c	78	131–132	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O (294.4)	2.82 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 6.85–8.00 (m, 9 H)	294 (M ⁺ , 25), 148 (100)
6d	61	115–117	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ (309.3)	2.82 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 7.40–8.75 (m, 9 H)	309 (M ⁺ , 25), 118 (100)
6e	55	157	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ (279.3)	2.75 (s, 6 H), 3.90 (s, 2 H), 6.60–8.10 (m, 9 H)	279 (M ⁺ , 58), 133 (100)

^a Umkristallisiert, zufriedenstellende Elementaranalysen erhalten: C $\pm$ 0.33, H $\pm$ 0.27, N $\pm$ 0.31.^b **2b**, **6a–c** in CDCl₃; **2c**, **e**, **f**, **4**, **5**, **6d**, **e** in DMSO-*d*₆.^c M⁺ für ³⁵Cl.

H₂O (2 $\times$ 15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Die anfallenden Öle wurden für die weiteren Umsetzungen verwendet (Tabelle).

N¹,N²,S-Trimethylthiobenzhydrazidium-iodide 4a–f; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die **N¹,N²-Dimethylthiobenzhydrazide 2a–f** (13 mmol) in abs. MeCN (15 mL) wurden mit MeI (1.84 g, 13 mmol) versetzt und 48 h bei r. t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und die kristallin anfallenden Produkte **4a**, **d** aus EtOH umkristallisiert. Die anfallenden Öle wurden ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt (Tabelle).

N¹,N²-Dimethylbenzhydrazid-hydrazone 5a–f · 2HCl; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die **N¹,N²,S-Trimethylthiobenzhydrazidium-iodide 4a–f** (10 mmol) wurden in abs. MeOH (25 mL) gelöst, mit H₂NNHCO₂Bu-*t* (1.32 g, 10 mmol) versetzt und 48 h bei r. t. unter Durchleiten eines kräftigen N₂-Stromes gerührt. Es wurde mit konz. HCl (10 mL) versetzt und 30 min bei r. t. gerührt. Es wurde eingedampft, in möglichst wenig EtOH aufgenommen und bis zur beginnenden Kristallisation mit EtOAc versetzt. Nach 1 h bei 0 °C wurde der Niederschlag abfiltriert, mit EtOH/EtOAc (1 : 3; 10 mL) gewaschen und aus EtOH/EtOAc umkristallisiert (Tabelle).

1,2-Dihydro-1,2-dimethyl-3-phenyl-1,2,4,5-tetrazine 6a–e; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die **N¹,N²-Dimethylbenzhydrazid-hydrazone-dihydrochloride 5a–e · 2HCl** (5 mmol) in abs. MeOH (25 mL) wurden mit PhC(OMe)₃

(1.25 g, 7 mmol) versetzt und 10 h bei r. t. gerührt. Es wurde Et₃N (1.52 g, 15 mmol) zugegeben und weitere 18 h bei r. t. gerührt. Nach Zugabe von H₂O (5 mL) wurde im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach 24 h wurde filtriert, mit H₂O (5 mL) gewaschen, im Vakuum getrocknet (KOH) und aus EtOH umkristallisiert (Tabelle).

- (1) V. Mitteilung: Neunhoeffer, H.; Karafiat, U.; Köhler, G.; Sowa, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 115–126.
- (2) Neunhoeffer, H. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1982**, 6, 69.
- (3) Neunhoeffer, H.; Köhler, G.; Degen, H.-J. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 78.
- (4) Degen, H.-J.; Haller, S.; Heeg, K.; Neunhoeffer, H. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1981.
- (5) Neunhoeffer, H.; Degen, H.-J. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 3509.
- (6) Neunhoeffer, H.; Degen, H.-J.; Köhler, J. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1120.
- (7) (a) Young, Boj Chae, Dissertation, Universität München, 1965. Neugebauer, F. A.; Krieger, C.; Fischer, H.; Siegel, R. *Chem. Ber.* **1982**, 116, 2261.
(b) Pilgram, K.; Skiles, R. D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3392.