

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 11. Mitt.:

Über die Umsetzung einiger schwefelhaltiger Pyridazine
mit Chinonen

Von

A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 24. August 1966)

Anlagerung einiger Heterocyclen, besonders schwefelhaltiger Pyridazine, an Chinone wird beschrieben. In einigen Fällen wurden die erhaltenen Hydrochinone wieder zu den entsprechenden Chinonen oxydiert und die Anlagerung nochmals durchgeführt.

Addition of some heterocyclic compounds, in particular sulfur containing pyridazines, to some quinones is described. Some of the obtained hydroquinones were oxidized further to the corresponding quinones and the addition was repeated.

Die früher mitgeteilten Ergebnisse über Reaktivität einiger heterocyclischer Systeme mit einer Thioamid-Gruppe als Ringbestandteil¹⁻⁵ veranlaßten uns, die Anlagerung von solchen Verbindungen, besonders von schwefelhaltigen Pyridazinen, an verschiedene Chinone zu studieren.

Von organischen Verbindungen, die eine Mercapto- oder potentielle Mercapto-Gruppe enthalten, wurde besonders die Addition von Thiolen an verschiedene Chinone studiert^{6, 7}, eingehend wurde aber auch die Addition

¹ J. Kobe, A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **37**, 215 (1965).

² B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **37**, 17 (1965).

³ A. Pollak und M. Tišler, Mh. Chem. **96**, 642 (1965).

⁴ B. Stanovnik und M. Tišler, Arzneim.-Forsch. **14**, 1004 (1964).

⁵ B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **36**, 81 (1964).

⁶ Houben-Weyl, Meth. organ. Chemie, Bd. IX, Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen, Stuttgart, 1955, S. 130.

⁷ Über andere Literaturangaben sei u. a. auf die Literaturreferenzen in ¹⁷ und ¹⁸ angewiesen.

von Thiolen an Chinolacetate untersucht⁸⁻¹⁰. Ein einfaches Thioamid ist der Thioharnstoff, hier verläuft die Anlagerung in Anwesenheit von Salzsäure so, daß die entstandene Verbindung nur als Isothioharnstoffsalz isoliert wurde^{11, 12}. Eine außerordentlich große Reaktivität wurde im Falle der Thioglykolsäure beobachtet: Mit Benzochinon wurde ein tetra-substituiertes Produkt erhalten¹³; der Reaktionsverlauf wurde als ionisch gedeutet. Von heterocyclischen Verbindungen mit einer Thioamid-Gruppe als Ringbestandteil wurden Additionen mit verschiedenen Thiazolthiolen^{14, 15}, Mercaptopyridin¹⁶ oder 1-Phenyl-5-mercapto-tetrazol¹⁷⁻¹⁹ an Chinone beschrieben.

Bekanntlich kann die Reaktion von Thiolen mit Chinonen grundsätzlich in zwei verschiedenen Richtungen verlaufen. Im ersten Falle kann bloß Disulfidbildung (oxydative Wirkung des Chinons) stattfinden, im zweiten Falle verläuft sie aber als Anlagerung und es kommt zur Bildung eines Hydrochinon-thioäthers. Die Reaktion kann aber auch weitergehen, indem das entstandene Hydrochinon zum Chinon oxydiert wird. Auf welcher Stufe sie stehenbleibt, hängt von den Reaktionsbedingungen und den verwendeten Ausgangsverbindungen ab²⁰.

Da einige von uns früher untersuchte heterocyclische Systeme im Ringe zwei Thioamid-Gruppen mit verschiedener Acidität aufwiesen, schien uns von Interesse, zuerst die Reaktion mit einigen einfachen Chinonen zu untersuchen. Setzt man **1** bei Zimmertemperatur mit Benzochinon um, so erhält man in guter Ausbeute die Verbindung **2**. Zur Sicherstellung der Struktur dieser Verbindung haben wir **2** mit Benzylehlorid umgesetzt und **3** erhalten. Bekanntlich verläuft die Alkylierung von Thioamiden mit Alkylhalogeniden mit wenigen Ausnahmen stets am Schwefelatom dieser Gruppe²¹. Die erhaltene Verbindung gibt in Gegensatz zu **2** keine positive

⁸ G. Kunesch und F. Wessely, Mh. Chem. **96**, 1547 (1965).

⁹ J. Kotlan und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 118 (1957).

¹⁰ F. Wessely, J. Svoboda und G. Schmidt, Mh. Chem. **91**, 57 (1960).

¹¹ M. Schubert, J. Amer. chem. Soc. **69**, 712 (1947).

¹² H. Burton und S. B. David, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 2193.

¹³ A. Blackhall und R. H. Thomson, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 1138.

¹⁴ J. J. D'Amico und T. W. Bartram, J. org. Chem. **25**, 1336 (1960).

¹⁵ T. H. Newby und E. C. Howlett, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4720 (1951).

¹⁶ S. Petersen, Ann. Chem. **686**, 115 (1965).

¹⁷ R. F. Porter, W. W. Rees, E. Frauenglass, H. S. Wilgus, G. H. Nawn, P. P. Chiesa und J. W. Gates, J. org. Chem. **29**, 588 (1964).

¹⁸ H. S. Wilgus, E. Frauenglass, E. T. Jones, R. F. Porter und J. W. Gates, J. org. chem. **29**, 594 (1964).

¹⁹ H. S. Wilgus, E. Frauenglass, P. P. Chiesa, G. H. Nawn, F. J. Evans und J. W. Gates, Canad. J. Chem. **44**, 603 (1966).

²⁰ J. Snell und A. Weissberger, J. Amer. chem. Soc. **61**, 450 (1939).

²¹ Vgl. A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, Canad. J. Chem. **44**, 829 (1966) und Literaturangaben darin.

Jod—Azid-Reaktion und auf Grund aller dieser Beobachtungen kann man auf eine Substitution an beiden exocyclischen Schwefelatomen schließen.

Die irreversible Anlagerung von Thiolen veranlaßt Energieänderung beim Übergang von dem chinonoiden in das aromatische Resonanzsystem. Deswegen war zu erwarten, daß Chinone mit einem hohen Redoxpotential am leichtesten mit unseren Verbindungen reagieren werden. Obwohl die Redoxpotentiale von Chinonen nicht genau denjenigen in nicht-wäßrigen Lösungen, die wir bei der Durchführung unserer Reaktionen gebraucht haben, entsprechen, können sie trotzdem einen brauchbaren Anhaltspunkt für die relative Leichtigkeit der Anlagerung geben. Es ist nämlich in einigen Fällen bekannt²², daß Reaktionen mit Chinonen mit niedrigem Redoxpotential ausbleiben. Deswegen haben wir neben Benzochinon, als einem Chinon mit hohem Redoxpotential, noch 1,4-Naphthochinon, bzw. 2-Methyl-1,4-naphthochinon (mit ziemlich niedrigem Redoxpotential²²) benutzt.

Analog der Anlagerung an Benzochinon konnte auch die Reaktion mit 1,4-Naphthochinon mit guter Ausbeute durchgeführt werden. Obwohl bei diesem Chinon in einigen Fällen eine einstufige 2,3-Disubstitution beobachtet wurde¹⁶, war es in unserem Falle nur zu einer Monoaddition (4) befähigt.

Da bekanntlich 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol²³ im Molekül dieselbe Gruppe, —CSNHNHCS—, wie **1** enthält und sich auch in vielen Fällen als ähnlich reaktionsfähig erwies, haben wir die Additionen auch hier durchgeführt; sehr leicht wurden dabei die entsprechenden Hydrochinone **5** und **6** erhalten. Erwartungsgemäß verläuft auch hier unter den verwendeten Reaktionsbedingungen die Anlagerung nur mit einer Thioamidgruppe.

Die bisher beschriebenen Hydrochinon-thioäther sind leider wegen der anwesenden freien Thioamid-Gruppe für Oxydationen nicht geeignet, weil dabei diese Gruppe zuerst angegriffen wird. Deswegen haben wir die Anlagerung mit 6-Mercapto-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (**7**), das auch eine acide SH-Gruppe besitzt, durchgeführt. Auch hier verlief die Anlagerung glatt, wobei **8** isoliert wurde. Für eine weitere Oxydation der substituierten Hydrochinone, die durch die Addition von Thiolen an Chinone entstanden sind, wurden verschiedene Oxydationsmittel benutzt, so FeCl₃^{17, 24}, NaClO₃¹⁷, Ag₂O^{17, 25} oder Chinone selbst^{16, 26}. Wir haben gefunden,

²² F. J. Lopez Aparicio und W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4666

²³ Einfachheitshalber wird die Verbindung nach dem meist gebrauchten Namen benannt.

²⁴ J. M. Lyons und R. H. Thomson, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2910.

²⁵ L. F. Fieser und R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2335 (1947).

²⁶ R. Lombard und W. Bolchert, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **257**, 1313 (1963).

daß sich **8** sehr glatt zu dem entsprechenden Chinon **9** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ oxydieren läßt. Auf gleiche Weise wurde auch das aus 1,4-Naphthochinon erhaltene Hydrochinon **10** ($\text{R} = \text{H}$) zu dem entsprechenden 1,4-Naphthochinon-Derivat **11** ($\text{R} = \text{H}$) oxydiert. Ferner wurde auch versucht, ob eine Disubstitution möglich ist und wir haben festgestellt, daß man an das erhaltene Chinon **11** ($\text{R} = \text{H}$) noch ein Molekül von 6-Mercapto-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (zu **12**) anlagern kann. Die Substituenten des Naphthalinringes in **2** und **3** sind sterisch nicht viel behindert, wie auch aus einem Modell hervorgeht, da die Sulfidbrücken wegen ihres Valenzwinkels die gebundenen heterocyclischen Reste in genügender Entfernung halten können. Keine Schwierigkeiten machte auch die Addition von **7** an 2-Methyl-1,4-naphthochinon, wobei **10** ($\text{R} = \text{CH}_3$) isoliert wurde. Obwohl bekanntlich die 2-Methylgruppe des verwendeten Chinons in vielen Fällen eine Addition von verschiedenen Reagentien verhindert (oder sehr erschwert), wurde auch bei anderen Thiolen eine ziemlich gut verlaufende Addition beobachtet^{16, 25}.

Durch die obigen Ergebnisse ist sichergestellt, daß die Anlagerung an Verbindungen, die eine CSNHNHCS-Gruppe als Ringbestandteil enthalten, unter den normalen Reaktionsbedingungen nur mit einer der beiden Gruppen verläuft, und zwar mit derjenigen, welche die größere Acidität aufweist. Auch im Falle der Anlagerung von Thiolen an Olefine wurde eine grobe Parallele zwischen der Acidität der Thiole und der Leichtigkeit ihrer Anlagerung beobachtet^{27, 28}. In letzter Zeit wurde auch gefunden, daß die durch Basen katalysierte Anlagerung von Thiolen an Maleinsäureanhydrid in nichtpolarem Medium als eine bequeme Methode zur Bestimmung der Nukleophilizität von Thiolat-Anionen dienen kann²⁹. Die Untersuchung an aliphatischen und aromatischen Thiolen zeigte, daß die größte Reaktionsgeschwindigkeit bei jenen Thiolen beobachtet wurde, die am meisten sauer sind.

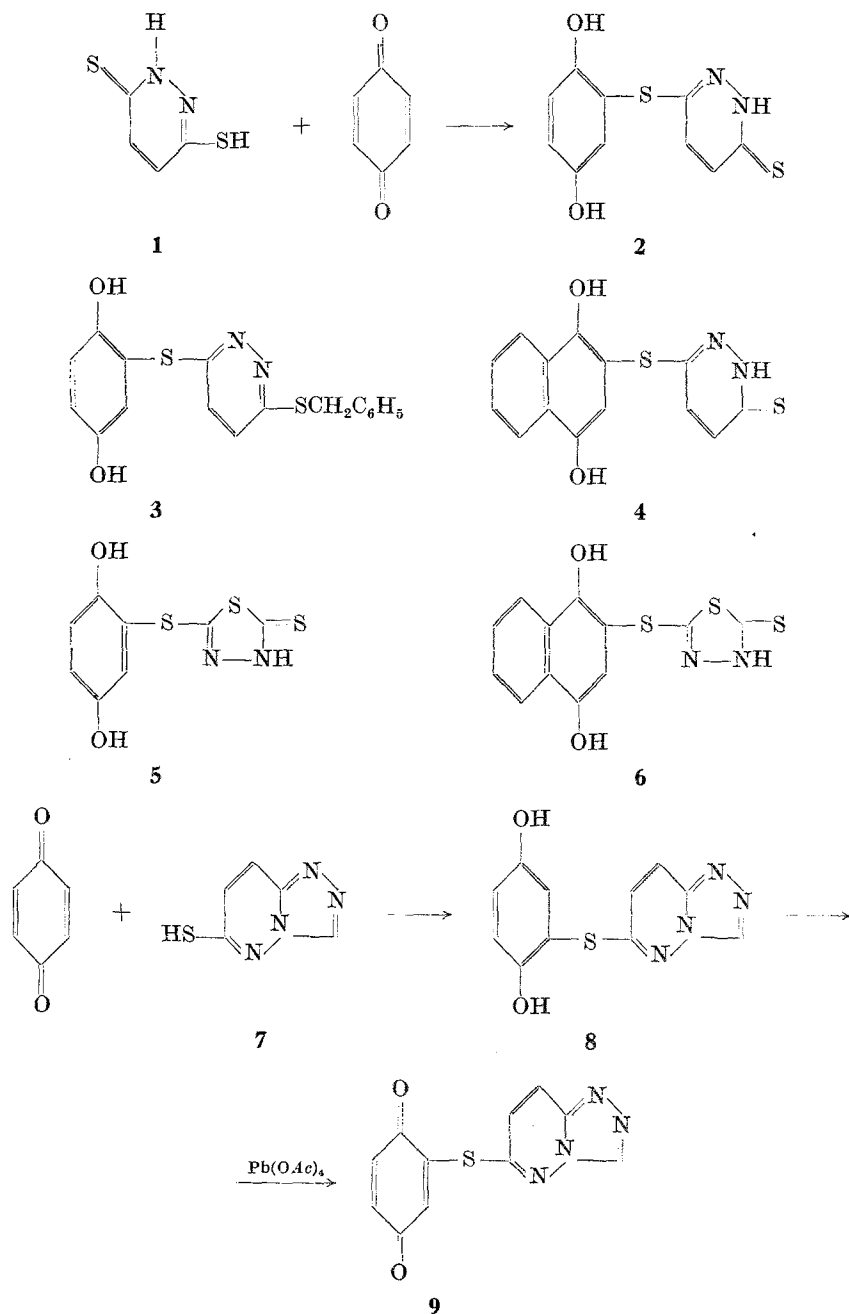
Im Falle der oben beschriebenen Anlagerungen scheint ein Radikal-Mechanismus sehr unwahrscheinlich, besonders wenn man die ziemlich ausgesprochene Acidität der untersuchten Verbindungen^{2, 5} berücksichtigt und die entstandenen Hydrochinon-thioäther als Radikalinhibitoren betrachtet. Am zutreffendsten wird die Anlagerung als eine ionische Reaktion formuliert, wobei bei dieser elektrophilen, d. h. säurekatalysierten Reaktion zuerst die Bindung des Protons stattfindet, der die des Thiolat-Restes folgt. In keinem Falle wurde eine Disulfidbildung als Folge der oxydierenden Wirkung der Chinone beobachtet. Die Anlagerungen an

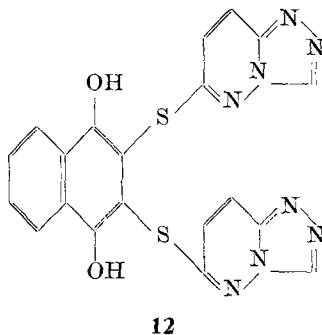
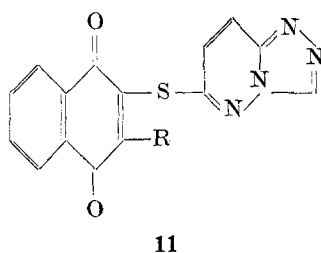
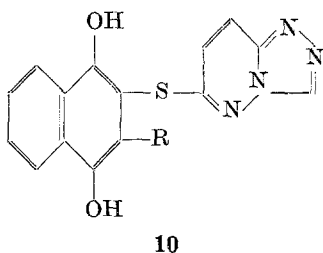
²⁷ J. I. Cunneen, J. chem. Soc. [London] **1947**, 36.

²⁸ J. I. Cunneen, J. chem. Soc. [London] **1947**, 134.

²⁹ B. Dmukhovsky, F. B. Zienty und W. A. Vredenburg, J. org. Chem. **31**, 865 (1966).

verschiedene substituierte Chinone werden in einer anderen Veröffentlichung beschrieben.





Wir danken dem Bundesfonds für Forschung für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

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

Ausgangsmaterialien: Die Darstellung von 3-Mercapto-6(1*H*)-pyridazin-2-thion, 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol und 6-Mercapto-*s*-triazolo[4,3-*b*]-pyridazin erfolgte in bekannter Weise³⁰⁻³³. Die Chinone wurden als käufliche Produkte eingesetzt.

1. Darstellung der in Tab. 1 aufgeführten Hydrochinon-thioäther

0,005 Mol Mercapto-Verbindung werden in 50 ml Methanol unter gutem Rühren suspendiert und 0,005 Mol des betreffenden Chinons eingetragen. Die Reaktion setzt sofort ein, was aus der Wärmetönung und der vollkommenen Auflösung ersichtlich ist. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert. In einigen Fällen begann die Ausscheidung des Produktes nach einigen Min.; wenn aber keine Ausscheidung stattfindet, wurde die Lösung im Vak. auf ein Fünftel ihres Volums eingengt und das kristallisierte Produkt abgesaugt. Die Verbindungen wurden nach Umkristallisieren (Tab. 1) analysenrein erhalten.

³⁰ J. Druey, K. Meier und K. Eichenberger, *Helv. chim. Acta* **37**, 121 (1954).

³¹ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, *Canad. J. Chem.* **44**, 829 (1966).

³² B. Stanovnik und M. Tišler, *Croat. Chem. Acta* **37**, 17 (1965).

³³ N. Takahayashi, *J. Pharmac. Soc. Japan* **76**, 765 (1956).

2. Darstellung der in Tab. 2 aufgeführten Chinon-thioäther

0,005 Mol des entsprechenden Hydrochinon-thioäthers werden in 50 ml Eisessig suspendiert und portionsweise 2,5 g (0,0055 Mol) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ eingetragen. Kurzzeitig ging unter Gelbfärbung und Temperaturanstieg alles in Lösung; bald darauf begann die Ausscheidung des Produktes. Nach 2 Stdn. Stehen bei Raumtemp. wurde abgesaugt, mit etwas Eisessig gewaschen und im Vak. über KOH getrocknet (Tab. 2).

Tabelle 1. Dargestellte Hydrochinon-thioäther*

Verb.	Umkrist. aus	Ausb. %	Schmp., °C	Summenformel	UV-Spektrum (EtOH) λ_{max} ($\text{m}\mu$) ϵ	
2	Äthylacetat	71	225—226	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	312	22 600
4	Methanol — H_2O , 1 : 1	79	184—185	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$		
5	Methanol — H_2O , 1 : 1	67	190—191	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$	324	14 900
6	Äthylacetat	77	204—205	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$	254 u. 326	24 200 u. 17 690
8	Äthanol— <i>DMF</i> ^a , 3 : 1	85	246—247	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	308 ^b	9 410
10 ^c	Toluol— <i>DMF</i> , 2 : 1	89	234—235	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	252 u. 295	24 000 u. 10 550
10 ^d	Äthanol— <i>DMF</i> , 4 : 1	87	185—186	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	250 u. 304	21 550 u. 8 100

a) *DMF* = N,N-Dimethylformamidb) gelöst in *DMF* und mit Äthanol verdünnt

c) R = H

d) R = CH_3

* Alle Verbindungen gaben innerhalb enger Fehlergrenzen stimmende C-, H-, N- und S-Werte

Tabelle 2. Dargestellte Chinon-thioäther*

Verb.	Umkrist. aus	Ausb., %	Schmp., °C	Summenformel	UV-Spektrum (Äthanol) λ_{max} ($\text{m}\mu$) ϵ	
9	Äthylacetat— <i>DMF</i> ^a , 1 : 1	87	209—210	$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	306 ^b	7 940
11 ^c	Toluol— <i>DMF</i> , 2 : 1	90	208—209	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	294 ^b	10 400

a) *DMF* = N,N-Dimethylformamidb) gelöst in *DMF* und mit Äthanol verdünnt

c) R = H

* Beide Verbindungen gaben innerhalb enger Fehlergrenzen stimmende C-, H-, N- und S-Werte

3. Verbindung 3

In einer Lösung von 0,2 g (0,005 Mol) NaOH in 20 ml Äthanol wurden 1,3 g (0,005 Mol) **2** gelöst. Nach Zusatz von 0,65 g (0,005 Mol) Benzylchlorid wurde das Gemisch 10 Min. zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens abdestilliert. Nach Zusatz von 40 ml Eiswasser fiel ein farbloses Produkt aus; aus Äthylacetat wurden farblose

Kristalle vom Schmp. 189—190° erhalten. Ausb. 78% d. Th.; die Jod—Azid-Reaktion³⁴ war mit **3** negativ.

$C_{17}H_{14}N_2O_2S_2$. Ber. C 59,65, H 4,12, N 8,18, S 18,70.

Gef. C 59,35, H 4,22, N 8,27, S 18,85.

UV-Spektrum (Äthanol): 276 und 306 m μ , ϵ 21 700 und 8990.

4. 2,3-Bis-[*s*-triazolo-pyridazinyl-(6)-mercapto]-naphthohydrochinon-(1,4) (**12**)

In eine Lösung von 1,69 g (0,005 Mol) **11** (R = H) in 30 ml Dimethylformamid (*DMF*) wurden 0,76 g (0,005 Mol) 6-Mercapto-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin eingetragen. Die Temperatur stieg dabei um ungefähr 10°; das Reaktionsgemisch wurde noch 2 Stdn. sich selbst überlassen, das Lösungsmittel bis zur Hälfte im Vak. bei 50° abdestilliert und der Rückstand in 60 ml Wasser gegossen. Es schieden sich graubraune Kristalle ab, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über KOH getrocknet wurden. Nach Umkristallisieren aus Toluol—*DMF* (2 : 1) wurden farblose Kristalle vom Schmp. 217—218° erhalten; Ausb. 81% d. Th.

$C_{20}H_{12}N_8O_2S_2$. Ber. C 52,18, H 2,63, N 24,34, S 13,90.

Gef. C 51,97, H 2,42, N 23,98, S 13,85.

UV-Spektrum (gelöst in *DMF* und mit Äthanol verdünnt): 276 m μ , ϵ 22 300.

³⁴ F. Feigl, Spot Tests, Vol. II, S. 252; Amsterdam, 1954.