

Synthesen von Siebenerringsystemen aus substituierten Isothiocyanaten und Hydrazinen*

Von

Richard Neidlein und Wolf-Dieter Ober^{1, 2}

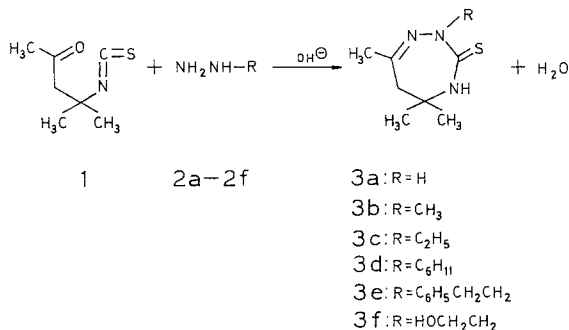
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität (TH) Karlsruhe und
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, Bundes-
republik Deutschland

(Eingegangen am 22. März 1976)

Syntheses of Seven-Membered Heterocycles from Substituted Isothiocyanates and Hydrazines

The β -isothiocyanato-ketone **1** reacts with substituted hydrazines (**2**) in alkaline solution to form 2-alkyl-5,6-dihydro-(2*H*)-1,2,4-triazepine-3(4*H*)-thiones (**3**); the intermediate thiosemicarbazide derivatives (**6**), formed by addition of the hydrazine derivatives to the isothiocyanate group, could be isolated. CH_3I and $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ alkylate **3** at sulfur, and the fused-ring compounds **14** and **16** were isolated.

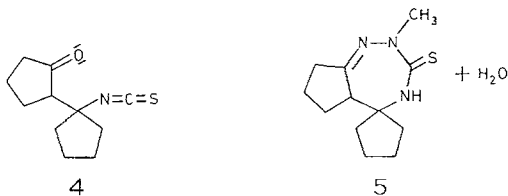
Kürzlich berichteten wir über Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von β -Isothiocyanato-ketonen gegenüber substituierten Hydrazinen², und die Publikation von Zigeuner et al.³ veranlaßt uns, über die eigenen, seit längerer Zeit vorliegenden Ergebnisse zu berichten.



Werden in alkalischer Lösung β -Isothiocyanato-ketone (**1**) mit Monoalkylhydrazinen (**2**) zur Reaktion gebracht, so bilden sich die 2-Alkyl-5,6-dihydro-2*H*-1,2,4-triazepin-3(4*H*)-thione (**3**).

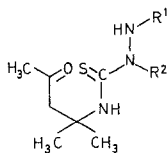
* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte zum 65. Geburtstag gewidmet.

Es scheint so zu sein, daß die Reaktion in dieser Richtung in erster Linie von der Basizität der Hydrazine und nicht von der zugesetzten Base abhängig ist — Phenylhydrazin ließ sich in Gegenwart von **1** trotz Zusatz von konz. Natronlauge nicht zum 2-Phenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,2,4-triazepin-3(4*H*)-thion umsetzen.



Aus dem β -Isothiocyanato-keton **4** und N-Methylhydrazin entsteht das 1',5*a*',6',7',8',8*a*'-Hexahydro-2'-methyl-spiro[cyclopentan-1,5'(2'*H*)-cyclopenta(f)-1,2,4-triazepin]-3'(4'*H*)-thion (**5**) in relativ günstigen Ausbeuten.

Der Reaktionsverlauf von **1** nach **3** bzw. **4** nach **5** ist so, daß zunächst unter Addition des entsprechenden Hydrazinderivats an das Isothiocyanatoketon Thiosemicarbazidderivate **6** entstehen, welche sich anschließend cyclisieren. So waren unter vorsichtigen Reaktionsbedingungen die Thiosemicarbazide **6 a** bis **6 c** erhalten worden.



6 a: $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_{11}$

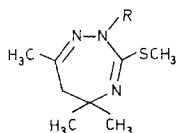
6 b: $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$

6 c: $R^1 = R^2 = CH_3$

Die IR-Spektren der offenkettigen Verbindungen zeigen noch die Carbonylbande des Isothiocyanatoketons bei $1700\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$; daneben ist aber auch schon die intensive Thioamidbande bei 1520 cm^{-1} zu sehen.

Versuche von Zigeuner et al.⁴ hatten gezeigt, daß durch Einwirkung von CH_3J auf 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidin-thione die entsprechenden Methylthioverbindungen entstanden waren; Hege⁵ war zu den gleichen Ergebnissen gekommen.

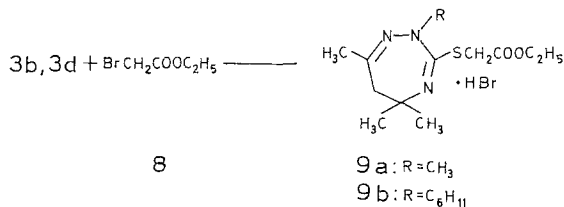
In Analogie dazu waren aus den 5,6-Dihydro-2*H*-1,2,4-triazepin-3(4*H*)-thionen **3 a** und **3 b** mit CH_3J die Hydrojodide der Methylthioverbindungen **7** erhalten worden, und daraus mit Na_2CO_3 die freien Basen.



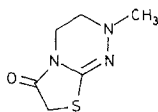
7 a : $\text{R} = \text{H}$

7 b : $\text{R} = \text{CH}_3$

Bromessigsäureäthylester (**8**) lieferte mit den 5,6-Dihydro-2*H*-1,2,4-triazepin-3(4*H*)-thion-derivaten **3 b** bzw. **3 d** unter Alkylierung am S-Atom die Hydrobromide von **9 a** bzw. **9 b**.

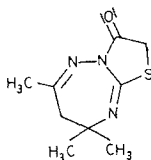


Trepanier et al.⁶ hatten Tetrahydro-*as*-triazin-3-(2*H*)-thion mit α,β -funktionellen Verbindungen, wie Bromessigsäureäthylester, zu dem Thiazolo[2,3-*c*]triazepinon **10** cyclisiert, das präparativ und NMR-spektroskopisch einwandfrei identifiziert werden konnte.

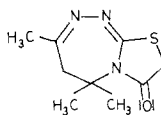


10

Das [3,2-*b*]-Isomere, dessen Bildung gleichfalls denkbar war, erhielten die genannten Autoren hingegen nicht.



11



12

Als wir **3 a** mit Bromessigsäureäthylester zur Umsetzung brachten, konnte man ein Gemisch der Bromhydrate von **11** und **12** erwarten. Auch in diesem Fall entstand von den beiden möglichen Isomeren nur eines. Weder im ^1H -NMR-Spektrum noch im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigten die beiden C-5-Methylgruppen eine Aufspaltung, so daß angenommen werden kann, daß es sich bei der isolierten Verbindung um die Base **11** bzw. deren Salz handelt.

Der BASF AG, Ludwigshafen/Rhein, dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemie —, Frankfurt/Main, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für die stete und besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Massenspektren, Herrn Dr. H. Seel und Herrn W. Schubert für die NMR-Spektren, der Bayer AG, Leverkusen, und der Hoechst AG, Frankfurt/Main-Höchst, für die Bereitstellung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte der Substanzen wurden auf einem Heiztischmikroskop der Firma Reichert, Wien, bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden entweder mit dem Spektrometer 177 oder 325 von Perkin-Elmer, die ^1H -NMR-Spektren und ^{13}C -NMR-Spektren (Frequenz 22,63 MHz) mit dem Gerät HX 90 E mit Fouriereinheit der Firma Bruker-Physik AG, Karlsruhe, aufgenommen, die Massenspektren mit dem doppeltfokussierenden Gerät MAT 311 der Firma Varian-MAT Bremen. Alle Elementaranalysen wurden mit einem automatisch arbeitenden C,H,N-Mikro-analysator der Firma Heraeus, Hanau, angefertigt, der Schwefelgehalt der Verbindungen nach der Schönigergschen Methode bestimmt.

5,6-Dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (**3 a**)

3,12 g (20 mmol) 4-Methyl-4-isothiocyanato-2-pentanon (**1**) wurden in 20 ml Wasser mit 1,0 g (20 mmol) Hydrazinhydrat (**2 a**) unter Zusatz von 5 ml 10proz. NaOH heftig gerührt. Nach kurzer Zeit fiel ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert wurde. Schmp. 213—215 °C; Gesamtausb. 1,6 g (47% d. Th.).

IR (KBr): 3270, 3220 (NH), 1675 (C=N), 1550 (CSNH), 1192 (C=S).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$. Ber. C 49,09, H 7,65, N 24,54.

Gef. C 49,38, H 7,80, N 24,33.

5,6-Dihydro-2,5,5,7-tetramethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (**3 b**)

3,12 g (20 mmol) **1** wurden in 30 ml Essigester mit 0,92 g (20 mmol) N-Methylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der aus Essigester umkristallisiert wurde. Schmp. 133°; Gesamtausb. 3,0 g (81% d. Th.).

IR (KBr): 3245 (NH), 1655 (C=N), 1535 (CSNH), 1230 (C=S).

NMR (CDCl_3): 2 $\text{CH}_3/5$ δ = 1,36; $\text{CH}_2/6$ δ = 2,55 s; $\text{CH}_3/7$ δ = 2,18; NCH_3 δ = 3,61; $\text{NH}/4$ δ = 6,03.

MS: M^+ m/e 185 (67%), 129 (M^+ —Isobuten, 100%).

$C_8H_{15}N_3S$ (185,29). Ber. C 51,86, H 8,16, N 22,68.

Gef. C 51,78, H 8,06, N 22,63.

2-Äthyl-5,6-dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (3 c)

3,12 g (20 mMol) **1** wurden mit 20 ml Essigester gemischt, eine wäbr. Lösung von 3,0 g (20 mMol) Äthylhydrazin-oxalat und 5 ml 25proz. NaOH zugegeben; dann wurde unter heftigem Rühren zum Sieden erhitzt; nach dem Abkühlen wurde die organ. Phase eingengt und der Rückstand sublimiert. Weiße Kristalle, Schmp. 105°; Gesamtausb. 3,5 g (87% d. Th.).

IR (KBr): 3210 (NH), 1645 (C=N), 1528 (CSNH), 1205 (C=S).

MS: M^+ m/e 199 (100%), 166 (M^+ —SH, 53%), 143 (M^+ —Isobuten, 62%).

$C_9H_{17}N_3S$ (199,32). Ber. C 54,23, H 8,60, N 21,08.

Gef. C 54,01, H 8,56, N 20,94.

*2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (3 d; $C_{13}H_{23}N_3S$) **

2,71 (10 mMol) **6 a** (siehe unten) wurden in Methanol erhitzt, die Lösung eingengt und der Rückstand aus Essigester/*P*Ä umkristallisiert. Schmp. 173°; Gesamtausb. 2,4 g (88% d. Th.).

*5,6-Dihydro-2-(2'-phenyläthyl)-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (3 e; $C_{15}H_{21}N_3S$) **

2,93 g (10 mMol) **6 b** (siehe unten) wurden in Methanol erhitzt, die Lösung eingengt und der Rückstand aus Essigester/Pentan umkristallisiert. Schmp. 100°; Gesamtausb. 2,6 g (77% d. Th.).

5,6-Dihydro-2-(2'-hydroxyäthyl)-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (3 f)

3,12 g (20 mMol) *4-Methyl-4-isothiocyanato-2-pentanon (1)* wurden in 30 ml Essigester mit 1,52 g (20 mMol) 2-Hydroxyäthyl-hydrazin (**2 f**) 3 Stdn. lang gerührt. Nach dem Einengen fiel 2-(2'-Hydroxyäthyl)-4-(1'',1''-dimethyl-3''-oxobutyl)-thiosemicarbazid aus, das sich beim Umkristallisieren aus Essigester zu **3 f** cyclisierte. Schmp. 109°; Gesamtausb. 2,2 g (51% d. Th.).

$C_9H_{17}N_3OS$. Ber. C 50,20, H 7,96, N 19,52.

Gef. C 50,53, H 8,11, N 19,54.

IR (KBr): 3220 (NH), 1645 (C=N), 1530 (CSNH), 1235 (C=S).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): C/3 180,3, C/7 169,0, C/5 63,84, C/6 58,89, 2 CH_3 an C/6 31,11, CH_3 an C/7 25,70 ppm.

1',5 α ',6',7',8 α' -Hexahydro-2'-methyl-spiro[cyclopentan-1,5'-cyclopenta][1,2,4]-triazepin-3'(4'H)-thion (5)

2,08 g (10 mMol) 2-(1'-Isothiocyanatocyclopentyl)-cyclopentan-2-on (**4**) wurden mit 0,46 g (10 mMol) N-Methylhydrazin unter Kühlung gemischt und anschließend einige Zeit erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde aus

* Struktur und Bruttoformel sind durch IR-Spektrum und Analyse (CH, N) gesichert.

Essigester/Pentan umkristallisiert. Schmp. 125—126°; Gesamtausb. 1,4 g (59% d. Th.).

$C_{12}H_{19}N_3S$. Ber. C 60,72, H 8,07, N 17,70, S 13,51.

Gef. C 60,91, H 8,08, N 17,66, S 13,78.

IR (KBr): 3220 (NH), 1660 (C=N), 1515 (CSNH), 1230 (C=S).

2-Cyclohexyl-4-(1',1'-dimethyl-3'-oxobutyl)-thiosemicarbazid (6 a)

Zu 3,12 g (20 mMol) 4-Methyl-4-isothiocyanato-2-pentanon (**1**) in 20 ml Essigester wurde eine Lösung von 4,06 g (20 mMol) Cyclohexyl-hydrazin-oxalat in 20 ml Wasser gegeben. Nach Zusatz von 5 ml 25proz. NaOH wurde die Mischung 3 Stdn. heftig gerührt. Die Essigesterphase wurde eingengt; auf Zusatz von Petroläther fiel **6 a** als kristalliner Niederschlag aus. Schmp. 110—112°; Gesamtausb. 5,0 g (92% d. Th.).

$C_{13}H_{25}N_3SO$. Ber. C 57,53, H 9,28, N 15,48.

Gef. C 57,80, H 9,26, N 15,48.

IR (KBr): 3305, 3190 (NH), 1705 (C=O), 1620 (NH₂), 1515 (CSNH), 1212 (C=S).

*4-(1',1'-Dimethyl-3'-oxobutyl)-2-(2''-phenyläthyl)-thiosemicarbazid (6 b; C₁₅H₂₃N₃OS)**

3,12 g (20 mMol) 4-Methyl-4-isothiocyanato-2-pentanon wurden mit 4,68 g (20 mMol) 2-Phenyläthylhydrazin-sulfat analog **6 a** umgesetzt. Schmp. 85°; Gesamtausb. 4,8 g (82% d. Th.).

*1,2-Dimethyl-4-(1',1'-dimethyl-3'-oxobutyl)-thiosemicarbazid (6 c; C₉H₁₉N₃OS)**

1,56 g (10 mMol) 4-Methyl-4-isothiocyanato-2-pentanon wurden mit 1,33 g (10 mMol) N,N'-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid analog **6 a** umgesetzt. Nach Trocknen und Einengen des Essigesters blieb ein gelbliches Öl zurück (2,0 g, 92% d. Th.).

IR (Film): 3280 (NH), 1700 (C=O), 1530 (CSNH), 1195 (C=S).

5,6-Dihydro-5,5,7-trimethyl-3-methylthio-2H-1,2,4-triazepin (7 a)

1,71 g (10 mMol) 5,6-Dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (**3 a**) wurden in 20 ml Aceton mit 2,1 g (15 mMol) Methyljodid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt; das ausgefallene Salz wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 186—188° (Zers.); Gesamtausb. 1,5 g (48% d. Th.).

$C_8H_{16}N_3SJ$. Ber. C 30,68, H 5,15, N 13,42.

Gef. C 31,06, H 5,22, N 13,20.

IR(KBr): 3200, 3110 (NH), 1660 (C=N), 1590 (C=N⁺)⁷, 1530 (CSNH).

1,0 g (3 mMol) des Salzes von **7 a** wurden in Wasser gelöst; nach Zugabe von 0,5 g Na₂CO₃ wurde die Base **7 a** mit Essigester extrahiert; nach Sublimation. Schmp. 75°; Gesamtausb. 0,5 g **7 a** (81% d. Th.).

$C_8H_{15}N_3S$. Ber. C 51,86, H 8,16, N 22,68.

Gef. C 51,86, H 8,26, N 22,20.

IR (KBr): 1670, 1630 (C=N).

* Struktur und Bruttoformel sind durch IR-Spektrum und Analyse (CH, N) gesichert.

5,6-Dihydro-2,5,5,7-tetramethyl-3-methylthio-2H-1,2,4-triazepin (7 b)

1,85 g (10 mMol) 5,6-Dihydro-2,5,5,7-tetramethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (**3 b**) wurden mit 2,1 g (15 mMol) CH₃J analog **7 a** umgesetzt. Schmp. 176° (Zers.); Gesamtausb. 1,8 g **7 b**-Hydrojodid (55% d. Th.).

C₉H₁₈N₃SJ. Ber. C 33,03, H 5,54, N 12,84, S 9,80.
Gef. C 33,47, H 5,68, N 12,88, S 9,89.

IR (KBr): 3140 (NH), 1635 (C=N), 1570 (C=N⁺), 1520 (CSNH).

1,0 g (3 mMol) des Salzes wurden in Wasser gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Na₂CO₃ mit Essigester ausgeschüttelt; der Rückstand der Essigesterphase kristallisierte langsam aus. Schmp. 80°, Gesamtausb. 0,4 g (60% d. Th.).

C₉H₁₇N₃S. Ber. C 54,23, H 8,60, N 21,08.
Gef. C 54,69, H 8,55, N 20,91.

IR (KBr): 1635 sh, 1620 (C=N).

5,6-Dihydro-2,5,5,7-tetramethyl-2H-1,2,4-triazepin-3-thioly-essigsäure-hydrobromid (9 a)

1,85 g (10 mMol) **3 b** wurden in 30 ml Essigester tropfenweise mit 2,0 g (12 mMol) Bromessigsäureäthylester versetzt. Danach wurde noch 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, das *Hydrobromid* abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Schmp. 168—169° (Zers.), Gesamtausb. 3,2 g (92% d. Th.).

C₁₂H₂₂N₃O₂SBr (352,29). Ber. C 40,91, H 6,29, N 11,93.
Gef. C 40,89, H 6,37, N 11,86.

IR (KBr): 3120 (NH), 1720 (C=O), 1635 (C=N), 1570 (C=N⁺), 1530 (CSNH).

2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3-thioly-essigsäure-hydrobromid (9 b)

1,26 g (5 mMol) 2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-5,5,7-trimethyl-2H-1,2,4-triazepin-3(4H)-thion (**3 d**) wurden mit 1,0 g (6 mMol) Bromessigsäureäthylester analog **9 a** umgesetzt. Schmp. 147—148° (Zers.), Gesamtausb. 2,0 g (95% d. Th.).

C₁₇H₃₀N₃O₂SBr (420,40). Ber. C 48,57, H 7,19, N 10,03.
Gef. C 48,39, H 7,20, N 9,69.

IR (KBr): 3100 (NH), 1725 (C=O), 1635 (C=N), 1540 (C=N⁺), 1520 (CSNH).

6,8,8-Trimethyl-7,8-dihydro-thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazepin-3(2H)-on (11)

0,85 g (5 mMol) **3 a** wurden in Essigester mit 1,0 g (6 mMol) Bromessigsäure-äthylester 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das ausgefallene *Hydrobromid* abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 168° (Zers.), Gesamtausb. 1,5 g (69% d. Th.).

C₉H₁₄N₃OSBr. Ber. C 37,00, H 4,83, N 14,38.
Gef. C 36,92, H 4,81, N 14,09.

IR (KBr): 3100, 2920 (NH), 1730 (C=O), 1655 (C=N), 1600 (C=N⁺), 1545 (CSNH).

1,0 g (3 mMol) des *Salzes* wurden in Wasser gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Na_2CO_3 mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wurde eingengt und der Rückstand aus Essigester/Pentan umkristallisiert. Schmp. 148—149°, Gesamtausb. 0,6 g **11** (86% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 51,16, H 6,20, N 19,89.

Gef. C 51,11, H 6,20, N 19,83.

IR (KBr): 1735 (C=O), 1640 (C=N).

NMR (CDCl_3): 2 $\text{CH}_3/8$ $\delta = 1,34$; $\text{CH}_3/6$ $\delta = 2,26$; $\text{CH}_2/7$ $\delta = 2,74$; SCH_2 $\delta = 3,90$.

Literatur

- ¹ Dissertation 1976, Universität Heidelberg.
- ² R. Neidlein und W. D. Ober, Mh. Chem. **107**, 1241 (1976).
- ³ G. Zigeuner, A. Fuchsgruber und F. Wede, Mh. Chem. **106**, 1495 (1975).
- ⁴ G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, Mh. Chem. **101**, 1686 (1970).
- ⁵ H. G. Hege, Dissertation 1973, Universität Karlsruhe.
- ⁶ D. L. Trepanier und E. P. Krieger, J. Heterocycl. Chem. **7**, 1231 (1970).
- ⁷ J. D. S. Goulden, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 997.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. R. Neidlein

Pharmazeutisch-Chemisches Institut

Universität Heidelberg

Postfach 105760

D-6900 Heidelberg

Bundesrepublik Deutschland