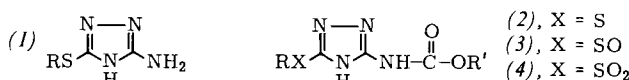


Kohlensäure-Derivate von 3-Alkylthio-5-amino- und 3-Alkylsulfonyl-5-amino-1,2,4-triazolen

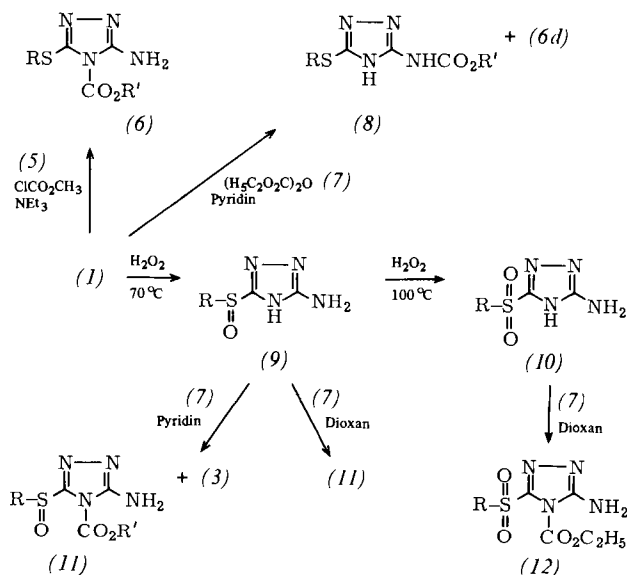
Von Klaus Sasse und Harald Niedrig^[*]

Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet

Carbaminsäureester vom Typ (2) sind für biologische Untersuchungen von Interesse. Sie sollten sich durch Acylierung der 3-Alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole (1), die nach Heitke und McCarty^[1] in guten Ausbeuten zugänglich sind, herstellen lassen. In α -Amino-N-Heterocyclen wird primär das Ring-N-Atom^[2] und erst unter drastischeren Bedingungen auch die *exo*-ständige Aminogruppe acyliert. In einzelnen Fällen gelingt eine thermische Umlagerung der Ring-N-Acyl- in die thermodynamisch stabilere *exo*-NH-Acyl-Verbindung.



Wir fanden, daß Chlorameisensäure-methylester (5) mit (1a, b) und (1d) in Gegenwart von Triethylamin ausschließlich zu den 4-Methoxycarbonyl-Derivaten (6a)–(6c) reagiert. Eine thermische Umacylierung gelang nicht; bei 150 °C in Phenol werden lediglich symmetrische Harnstoff-Derivate gebildet.



Mit Dikohlensäure-diethylester (7) in Pyridin entstehen aus (1a) die Isomere (6d) und (8) (30:70), deren Struktur ¹H-NMR-spektroskopisch zugeordnet wurde; ihre Trennung ist aufgrund der wesentlich geringeren Löslichkeit von (8) in Toluol problemlos. Aus dem 3-Amino-5-propylthio-triazol (1c) wurde durch Oxidation mit H₂O₂ bei 70 °C das Sulfoxid (9) und bei 100 °C das Sulfon (10) hergestellt. Mit (7) in siedendem Dioxan entstehen daraus ausschließlich die Ring-acylierten Verbindungen (11) bzw. (12); mit (7) in Pyridin werden aus (9) dagegen die beiden Acyl-Derivate (3c) und (11) nebeneinander gebildet (Tabelle 1).

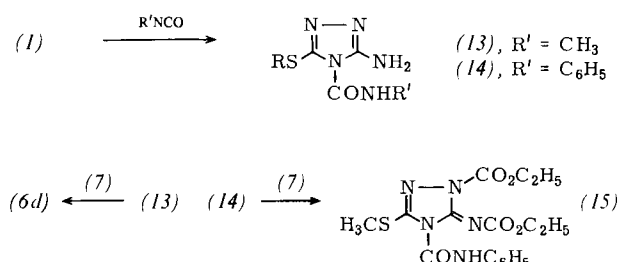
[*] Dr. K. Sasse, Dr. H. Niedrig
Zentrale Forschung und Entwicklung der Bayer AG
D-5090 Leverkusen 1

Tabelle 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und einige spektroskopische Daten der hergestellten Verbindungen [a].

Verb.	R	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]	IR (KBr) $\nu(\text{CO})$ [cm ⁻¹]
(1a)	CH ₃	—	91	136 [b]	—
(1b)	C ₂ H ₅	—	87	65–66 [c]	—
(1c)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	—	90	64–65 [c]	—
(1d)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	—	68	62–63 [d]	—
(2a) [e]	CH ₃	CH ₃	57	220–222 [f]	1734
(2b)	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	43	198–200 [g]	—
(2c)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	52	200 [h]	—
(2d)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	46	153–154 [i]	—
(2e)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₃ H ₇	39	186 [j]	—
(2f)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	52	191–192 [f]	—
(3)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	24	107–108	1710
(4a) [k]	CH ₃	CH ₃	93	260 (Zers.) [i]	1733
(4b)	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	47	123–124 [c]	—
(4c)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	72	167–168 [l]	—
(4d)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	51	160 [m]	—
(4e)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₃ H ₇	48	125–126 [g]	—
(4f)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	66	203–204 [l]	—
(6a) [n]	CH ₃	CH ₃	75	150–151 [c]	1746
(6b)	C ₂ H ₅	CH ₃	83	153–154 [c]	—
(6c)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	71	134–135 [c]	—
(6d) [p]	CH ₃	C ₂ H ₅	32	135–136	1733
(8) [o]	CH ₃	C ₂ H ₅	14	210	1714
(9)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	—	63	146–147	—
(10)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	—	47	171	—
(11)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	69	116–117	1745
(12)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	69	111–112	—
(13a) [q]	CH ₃	CH ₃	67	118 [r]	1695
(13b)	C ₂ H ₅	CH ₃	73	99 [r]	—
(13c)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	74	99 [r]	—
(14a)	CH ₃	C ₆ H ₅	53	163 [r]	—
(14b)	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	62	112 [s]	—
(14c)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	88	103 [s]	—

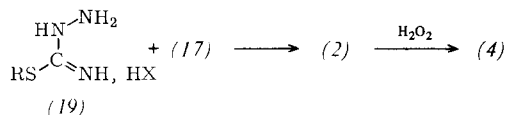
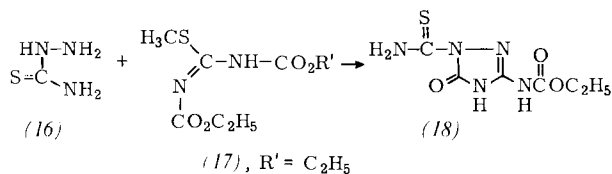
[a] Alle Verbindungen gaben passende ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren. [b] Aus Acetonitril. [c] Aus Essigsäureethylester. [d] Aus Essigsäureethylester/Ligroin. [e] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ = 2.48 (s, SCH₃), 3.68 (s, OCH₃), 10.5–11.5 (br., NH), 12.5–13.5 (br., NH). [f] Aus Dimethylformamid(DMF)/Methanol. [g] Aus *n*-Propanol. [h] Aus DMF/Ethanol. [i] Aus Methanol. [j] Aus DMF/Propanol. [k] IR (KBr): 1338, 1158 cm⁻¹ ($\nu(\text{SO}_2)$); ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ = 3.22 (s, SO₂CH₃), 3.74 (s, OCH₃), 11.5 (s, NH), 13.5–14.5 (br., NH). [l] Aus Methanol. [m] Aus Methanol/Wasser (1:1). [n] ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.56 (s, SCH₃), 4.04 (s, OCH₃), 6.91 (s, NH₂). [p] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ = 1.31 (t, CCH₃), 2.43 (s, SCH₃), 4.34 (q, OCH₂), 7.10 (s, NH₂). [q] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ = 1.23 (t, CCH₃), 2.48 (s, SCH₃), 4.12 (q, OCH₂), 10.5–11.5 (br., NH), 12.5–13.5 (br., NH). [r] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ = 2.48 (s, SCH₃), 2.75 (d, N—CH₃), 7.03 (s, NH₂), 7.35–8.0 (br., NH). [s] Aus Toluol. [t] Aus Petrolether (85–100 °C).

Die selektive Acylierung der NH₂-Funktion nach vorheriger Blockierung der Ring-NH-Gruppe durch einen Carbamoylrest wie in (13) mißlang; die *N*-Carbamoyltriazole (13) und (14) ließen sich 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan-(DABCO)-katalysiert aus (1) und Isocyanaten herstellen. (13) reagierte nicht mit (5); mit (7) in siedendem Dioxan wurde die Carbamoylgruppe gegen den Ethoxycarbonylrest ausgetauscht, wobei (6d) entstand. Lediglich die thermisch stabilere Phenylcarbamoylverbindung (14) reagierte mit (7), allerdings unter doppelter Acylierung zu (15).



Wir versuchten nun, den Carbaminsäureester-Rest bereits bei der Synthese der Triazole mit einzuführen: Bei der Kondensation von Thiosemicarbazid (16) mit *N,N'*-Bis-

ethoxycarbonyl-*S*-methyl-isothioharnstoff (17) in Eisessig entsteht nur das Triazololin (18). Verwendet man anstelle des Thiosemicarbazids jedoch dessen *S*-Alkyl-Derivate (19), so werden die gewünschten 3-Alkoxycarbonylamino-5-alkylthio-1,2,4-triazole (2) gebildet, deren Oxidation zu den Sulfonen (4) mit H₂O₂ problemlos verläuft (Tabelle 1).



R = CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, CH₂C₆H₅;
R' = CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇; X = Halogen

Arbeitsvorschrift

Ausbeuten, Schmelzpunkte und spektroskopische Daten sind in Tabelle 1 angegeben.

(6a)–(6c): Zu einer Lösung von 0.1 mol (1) und 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin in 100 mL Dioxan werden bei 10–15 °C 9.5 g (0.1 mol) (5) zugeproft; es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt, abgesaugt und getrocknet.

(6d)/(8): 13.0 g (0.1 mol) (1a) werden in 100 mL Dioxan und 25 mL Pyridin mit 50 g (7) 5 h zum Sieden erhitzt. Unlösliches wird abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 100 mL Toluol zum Sieden erhitzt und das Ungelöste wird heiß abgesaugt. Vereinigte unlösliche Anteile: 2.8 g (8) (14%). Toluollösung in Eis kühlen, mit gleichem Volumen Ligroin versetzen, erneut kühlen, absaugen. Ausbeute: 6.5 g (6d) (32%).

(9): 15.8 g (0.1 mol) (1c) in 200 mL H₂O und 5 mL CH₃CO₂H bei 70 °C tropfenweise mit 15 g (0.15 mol) 35proz. H₂O₂ versetzen, 2 h bei 70 °C rühren und filtrieren; Filtrat auf 1/3 des Volumens unter vermindertem Druck einengen und 24 h in Eis kühlen. Absaugen, aus wenig Wasser umkristallisieren; Ausbeute: 11 g (63%).

(10): 17.4 g (0.1 mol) (9) in 120 mL 50proz. Essigsäure bei 100 °C tropfenweise mit 15 g (0.15 mol) 35proz. H₂O₂ versetzen. 3 h bei 100 °C rühren, 100 mL Wasser zufügen, 24 h in Eis kühlen, absaugen. Ausbeute: 9 g (47%).

(11) und (12): 0.1 mol (9) bzw. (10) in 150 mL Dioxan mit 50 g (7) 5 h zum Sieden erhitzen, Lösung unter vermindertem Druck eindampfen. (11): Rückstand mit Ether verrühren, in Eis kühlen, absaugen. Umkristallisieren aus Essigsäureethylester. Ausbeute: 17 g (69%). (12): Rückstand aus Ethanol umkristallisieren. Ausbeute: 18 g (69%).

(3a): Wie bei der Herstellung von (6d)/(8) werden 17.4 g (0.1 mol) (9) umgesetzt; Reaktionslösung unter vermindertem Druck eindampfen. Öligen Rückstand in Wasser lösen, durch verdünnte Natronlauge schwach alkalisch machen. Pyridin mit Wasserdampf abdestillieren; mit verdünnter Salzsäure ansäuern und unter vermindertem Druck eindampfen. Rückstand durch Säulenchromatographie (Silicagel) reinigen (Eluens: Essigsäureethylester). Ausbeute: 6 g (24%).

(13)/(14): 0.1 mol (1) in 100 mL Dioxan in Gegenwart von 0.1 g DABCO mit 0.1 mol Methyl- bzw. Phenylisocyanat umsetzen. 2 h bei Raumtemperatur, 3 h bei 40–50 °C

rühren; Abkühlen, absaugen oder unter vermindertem Druck eindampfen und umkristallisieren.

(18): 23.4 g (0.1 mol) (17) werden mit 9.1 g (0.1 mol) (16) in 100 mL Essigsäure allmählich zum Sieden erhitzt. Man kocht 4 h unter Rückfluß, läßt erkalten und saugt das Kristallisat ab. Nach Umkristallisieren aus Butanol erhält man 11.3 g (48.7%) (18), Fp > 250 °C.

(2): 0.1 mol (17) und 0.1 mol (19) werden in 100 mL Essigsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in 400 mL Eiswasser gegossen, das Kristallisat abgesaugt und getrocknet.

(4): 0.1 mol (2) werden in 150 mL Essigsäure bei 90 °C tropfenweise mit 21.4 g (0.22 mol) 35proz. H₂O₂ versetzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges H₂O₂ mit konz. NaHSO₃-Lösung reduziert. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Eingegangen am 29. Mai 1981 [Z 840]

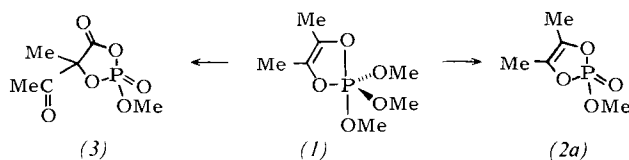
[1] B. T. Heitke, C. G. McCarty, J. Org. Chem. 39, 1522 (1974).

[2] a) K. H. Mayer, D. Lauerer, H. Heitzer, Synthesis 1975, 673; b) *ibid.* 1977, 804.

Synthese hochreaktiver cyclischer Endiolphosphate und cyclischer Acylphosphate durch direkten phosphorylierenden Ringschluß^[**]

Professor Herbert Grönewald zum 60. Geburtstag gewidmet

Oxyphosphoran-Derivate wie (1) werden durch den fünfgliedrigen Ring mit O—P—O-Teilstruktur stabilisiert, während in analogen cyclischen Phosphaten Ringspannung auftritt^[1]. Derartige Phosphate reagieren mit Nucleophilen bis zu 10⁷mal rascher als ihre offenkettigen Analoga^[2] und sind auch selektivere Phosphorylierungsmittel^[3]. Dies wurde vor allem am cyclischen Endiolphosphat (2a), am cyclischen Acylphosphat (3) und an einigen daraus erhältlichen Derivaten beobachtet. Solche Verbindungen mit sp²-hybridisierten C-Atomen im Ring waren bisher nur über Oxyphosphoran-Derivate wie (1) zugänglich.



Wir konnten solche cyclischen Phosphate nun durch direkten phosphorylierenden Ringschluß synthetisieren. – Die Ergebnisse der Umsetzungen von *O*-, *N*- und *S*-silylierten Verbindungen mit Phosphorhalogeniden wie PF₅^[4] ermutigten uns zu untersuchen, ob *O*-trimethylsilylierte Endirole wie (4)^[5a] mit Methylhalogenophosphaten (5) zu cyclischen Endiolphosphaten reagieren. Sowohl mit (5a) als auch mit (5b) erhielten wir das Endiolphosphat (6) in 89 bzw. in 83% Ausbeute. Mit (5b) entstanden außerdem 8% (7).

[*] Prof. Dr. I. Ugi

Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Dr. R. Schwarz

Institut für Allgemeine Chemie und Biochemie
der Technischen Universität München, Freising-Weihenstephan

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.