

schüttelte mit Benzol durch. Die Benzollösung hinterließ beim Verdampfen *Despeptido-actinomycin*, von dem ein Teil zur Aufnahme des IR-Spektrums verwendet wurde. Den Rest löste man in 2 ccm *Acetanhydrid*, versetzte mit einem Tropfen 60-proz. Perchlorsäure, verdünnte nach 20 Min. mit Wasser, schüttelte mit Benzol aus und ließ den Verdampfungsrückstand der Benzollösung aus wenig Benzol kristallisieren. Gelbe, nadelförmige Kristalle, die allein sowie nach Zumischen von *Despeptido-actinomycin-diacetat* bei 189 bis 190° schmolzen.

HEINZ A. STAAB und GISELA SEEL

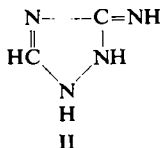
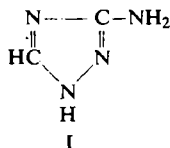
Transacylierungen, V¹⁾

Über *N*-Acyl-Derivate des 3-Amino-1.2.4-triazols

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg
(Eingegangen am 20. Februar 1959)

Aus 3-Amino-1.2.4-triazol wird mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur eine Monoacetylverbindung A erhalten, die nicht identisch ist mit dem Monoacetylderivat B, das bei der Neutralhydrolyse der Diacetylverbindung entsteht. Bei höherer Temperatur findet eine Acyl-Umlagerung $A \rightarrow B$ statt, die IR-spektroskopisch verfolgt wurde. Entsprechende Verhältnisse wurden bei den Benzoylderivaten beobachtet. Die Struktur der Mono- und Diacylderivate des 3-Amino-1.2.4-triazols wird auf Grund der IR-Spektren und der Reaktionseigenschaften dieser Verbindungen diskutiert.

Nach L. BIRKOFER²⁾ erhält man aus 3-Amino-1.2.4-triazol (I) beim Kochen mit Acetanhydrid ein Diacetylderivat, das schon durch reines Wasser bei Raumtemperatur unter Abspaltung einer Acetylgruppe zu einem Monoacetyl-3-amino-triazol hydrolysiert wird. Zur Erklärung der besonderen Reaktionsfähigkeit der einen Acetylgruppe wurde angenommen, daß es sich bei der Diacetylverbindung nicht um ein echtes Aminotriazol-Derivat, sondern um ein Derivat des tautomeren 1.2.4-Triazolon-(3)-imids (II) handle, für das in Analogie zu den Verhältnissen in der α -Aminopyridin-Reihe³⁾ eine besonders leichte Verseifbarkeit des ringständigen Acylrestes erwartet wurde.



¹⁾ IV. Mitteil.: H. A. STAAB, Chem. Ber. **90**, 1326 [1957].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 769 [1943].

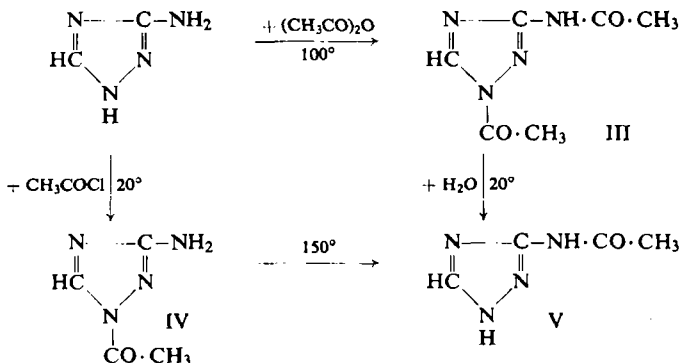
³⁾ Vgl. E. TSCHITSCHIBABIN und J. G. BYLINKIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 998 [1922].

Eine Alternative zu dieser Annahme ergibt sich aus unseren früheren Veröffentlichungen, in denen gezeigt wurde, daß ganz allgemein *N*-Acyl-Derivate der fünf-gliedrigen „aromatischen“ Heterocyclen mit zwei und mehr Stickstoffatomen durch eine für Säureamide ganz ungewöhnliche Reaktionsfähigkeit der Acylgruppen ausgezeichnet sind⁴⁾. Damit erhält man eine befriedigende Erklärung für die unterschiedliche Hydrolysierbarkeit der beiden Acetylgruppen, wenn man für das Diacetyl-derivat des 3-Amino-1.2.4-triazols die Struktur eines 1-Acetyl-3-acetamino-1.2.4-triazols (III) zugrunde legt.

Eine Stütze für diese Formulierung bietet das IR-Spektrum der Diacetylverbindung insofern, als es zwei Carbonylbanden enthält, die für die Festsubstanz (KBr-Preßling) bei 1689 und 1745/cm beobachtet werden^{*)}. Die langwellige Carbonylbande entspricht in ihrer Lage etwa der Carbonylbande normaler monosubstituierter Säureamide; diese liegt für *N*-Alkylamide bei 1675–1680/cm und für *N*-Arylamide, mit denen das hier vorliegende System wegen des „aromatischen“ Charakters des Triazol-Ringes vergleichbar ist, um 1700/cm. Die zweite Carbonylbande (in Chloroform bei 1757/cm) fällt dagegen in einen besonders kurzwelligen Frequenzbereich, wie er nach unseren früheren Untersuchungen für die reaktionsfähigen heterocyclischen Säureamide charakteristisch ist^{2,5)}. Die Übereinstimmung mit der Carbonylbande des *N*-Acetyl-triazols, die in Chloroform bei 1765/cm und im KBr-Preßling bei 1757/cm liegt, ist sehr befriedigend.

Entsprechend den beiden ungleichwertigen *N*-Acetyl-Funktionen des Diacetylaminotriazols waren bei den Monoacylderivaten des Aminotriazols zwei Reihen strukturisomerer Verbindungen mit charakteristischen Eigenschaftsunterschieden zu erwarten. Bei der Annahme der Formulierung III für die Diacetylverbindung sollten die Verbindungen der einen Reihe die typischen Eigenschaften der reaktionsfähigen heterocyclischen Säureamide haben, während sich die Verbindungen der zweiten Gruppe wie normale sekundäre Säureamide verhalten sollten.

Aus 3-Amino-triazol erhielten wir in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur mit Acetylchlorid im Mol.-Verhältnis 2:1 praktisch quantitativ eine Monoacetylver-



^{*)} Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. W. OTTING.

⁴⁾ Siehe z. B. H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956]; **90**, 1320 [1957].

⁵⁾ Vgl. H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem., Ber. Bunsen es. physik. Chem. **61**, 1000 [1957]; dort weitere Literaturangaben.

bindung A, die nicht identisch ist mit dem Monoacetyl-3-amino-triazol B, welches bei der Neutralhydrolyse der Diacetylverbindung entsteht. Letzteres wird unter den genannten Acetylierungsbedingungen — wie das IR-Spektrum des Rohproduktes zeigt — nur in ganz geringer Menge gebildet. (Kocht man aber 3-Amino-triazol in Tetrahydrofuran mit einem Überschuß Acetylchlorid, so erhält man ein Gemisch von Acetylierungsprodukten, das die Monoacetylverbindungen A und B und die Diacetylverbindung enthält.)

Während die Monoacetylverbindung B auch bei längerem Erhitzen in wäbr. Lösung keine Hydrolyse erfährt, wird A durch reines Wasser langsam schon bei Raumtemperatur, schnell und quantitativ beim Kochen unter Rückfluß unter Bildung von 3-Amino-triazol hydrolysiert. Die Carbonylbande von B liegt bei 1689/cm (in KBr), die von A bei 1732/cm (in KBr). Diese Befunde sprechen dafür, daß es sich bei A um das 1-Acetyl-3-amino-1.2.4-triazol (IV) und bei B um das 3-Acetamino-1.2.4-triazol (V) handelt. Bei Gültigkeit dieser Zuordnung war zu erwarten, daß die Verbindung IV mit der reaktionsfähigen Acetylgruppe in das stabilere Acetylderivat V umgelagert werden kann. Eine solche Acyl-Umlagerung haben wir in der Tat beobachtet. Erhitzt man eine Probe von IV in einem zugeschmolzenen Schmelzpunktröhrchen schnell auf 150°, so schmilzt die Verbindung vollständig zu einer farblosen Schmelze, um sofort danach wieder auszukristallisieren und erneut erst bei 288° zu schmelzen. Wiederholt man dieses Verfahren mit der wieder erstarrten und abgekühlten Probe, so beobachtet man nur noch den höheren Schmelzpunkt, der mit dem Schmelzpunkt der 3-Acetamino-Verbindung V übereinstimmt. Die Umlagerung IV → V läßt sich präparativ mit quantitat. Ausb. durchführen, indem man eine mit IV gefüllte und im Vakuum zugeschmolzene Ampulle für 5 bis 7 Min. in einem Heizbad auf 190° hält. Die dabei erhaltene Verbindung stimmt im IR-Spektrum und in ihren sonstigen Eigenschaften mit dem durch Hydrolyse der Diacetylverbindung erhaltenen 3-Acetamino-triazol überein. Bei längerer Erhitzungsdauer läßt sich eine praktisch vollständige Acyl-Umlagerung auch schon bei tieferen Temperaturen erreichen: Erhitzt man einen KBr-Preßling von IV in einem heizbaren Metallrahmen auf 110°, so kann man die Acyl-Wanderung kontinuierlich an der sehr weitgehenden Änderung der IR-Spektren — insbesondere an dem Verschwinden der Carbonylbande bei 1732/cm und an dem Auftreten der neuen Bande bei 1689/cm — verfolgen.

Einer Erklärung bedarf allerdings noch die Abstufung der Reaktionsfähigkeit der an den Triazol-Ring gebundenen Acetylgruppen, die man bei einem Vergleich von *N*-Acetyl-triazol, 1-Acetyl-3-amino-triazol (IV) und 1-Acetyl-3-acetamino-triazol (III) feststellt. Während *N*-Acetyl-triazol in Leitfähigkeitswasser bei Raumtemperatur mit einer Halbwertszeit von nur 6.5 Min. gespalten wird⁴⁾, reagiert 1-Acetyl-3-amino-triazol — wie oben erwähnt wurde — bei Raumtemperatur mit Wasser nur sehr langsam. Die ringständige Acetylgruppe der Diacetylverbindung III wird zwar wesentlich schneller hydrolysiert, aber auch hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit noch sehr viel kleiner als beim unsubstituierten *N*-Acetyl-triazol. Eine entsprechende Reaktivitätsabstufung gilt für die Aminolyse. Während *N*-Acetyl-triazol mit primären und sekundären Aminen schon bei Raumtemperatur praktisch augenblicklich unter Übertragung der Acetylgruppe auf das Amin reagiert, ist

es ja gerade ein entscheidender Faktor für die präparative Isolierbarkeit des 1-Acetyl-3-amino-triazols, daß hier die Wanderung des Acetylrestes an die primäre Aminogruppe der Molekel noch nicht mit merklicher Geschwindigkeit erfolgt.

Diese Reaktivitätsabstufung ist zwar in ihrem Ausmaß überraschend; sie ist jedoch qualitativ in Übereinstimmung mit dem Verhalten, das auf Grund theoretischer Überlegungen für die genannte Verbindungsreihe zu erwarten ist. Wir haben in früheren Arbeiten⁴⁻⁶⁾ begründet, daß die besondere Reaktionsfähigkeit der heterocyclischen Amide auf dem Elektronensog beruht, den die Heterocyclen auf die Carbonylgruppe ausüben und durch den die Bereitschaft zu nucleophilen Reaktionen an dieser Stelle erhöht wird. Eine Aminogruppe übt nun an Doppelbindungssystemen einen „positiven mesomeren Effekt“ aus; d. h., es kommt durch eine Konjugationswechselwirkung ihres einsamen Elektronenpaares mit den π -Elektronen der Doppelbindungen — wie z. B. vom Anilin bekannt ist — zu einer partiellen Elektronenabgabe an das Doppelbindungssystem⁷⁾. Wird also ein Ring-Wasserstoffatom eines *N*-acetylierten Triazols durch eine Aminogruppe ersetzt, so muß der Elektronensog des Hetero-Ringes auf das Carbonyl-C-Atom der Acylgruppe abgeschwächt werden. Die Tendenz zu nucleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe ist infolgedessen verkleinert, wie wir es experimentell beim 1-Acetyl-3-amino-1.2.4-triazol (IV) beobachten. Andererseits ist bekannt, daß der mesomere Effekt einer Aminogruppe durch Acetylierung sehr erheblich herabgesetzt wird, weil in der Acetamino-Gruppe das einsame Stickstoff-Elektronenpaar weitgehend durch die Amid-Mesomerie beansprucht ist und für die Wechselwirkung mit dem übrigen Doppelbindungssystem nur beschränkt zur Verfügung steht. Damit ist in Übereinstimmung, daß die Reaktionsfähigkeit der 1-Acetyl-Gruppe im 1-Acetyl-3-acetamino-1.2.4-triazol (III) zwischen derjenigen der Acetylgruppen des *N*-Acetyl-triazols und des 1-Acetyl-3-amino-triazols (IV) steht. Dieser Reaktivitätsabstufung entspricht übrigens auch die Lage der Carbonylbanden, die nach unseren früheren Befunden in der Reihe der reaktionsfähigen heterocyclischen Säureamide umso kürzerwellig ist, je reaktionsfähiger die Acylgruppe ist. Die Carbonylbande des *N*-Acetyl-triazols liegt bei 1757/cm (in KBr), die der reaktionsfähigen Acetylgruppe der Diacetylverbindung III bei 1745/cm und die des 1-Acetyl-3-amino-1.2.4-triazols (IV) bei 1732/cm.

Auch mit Benzoylchlorid erhält man aus 3-Amino-triazol bei Raumtemperatur ganz überwiegend ein Benzoylderivat, das sich oberhalb seines Schmelzpunktes ($\sim 193^\circ$) in eine andere Benzoylverbindung mit dem Schmp. 282° umlagert. Die Carbonylbande der instabilen, als 1-Benzoyl-3-amino-triazol aufgefaßten Verbindung liegt bei 1703/cm (in KBr). Wie bei allen heterocyclischen Säureamiden ist die hydrolytische Reaktionsfähigkeit der Benzoylgruppe — auch hier in Übereinstimmung mit der relativ langwelligen Lage der Carbonylbande — wesentlich geringer als bei dem entsprechenden Acetylderivat. Die Carbonylbande des stabilen Benzoylderivates, das wir aus den für die Acetylverbindungen näher diskutierten Gründen als 3-Benzoylamino-triazol ansehen, liegt bei 1674/cm.

⁶⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 [1957].

⁷⁾ Vgl. hierzu auch H. A. STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1959, S. 566.

Reaktionseigenschaften und Infrarotspektren sprechen also dafür, daß es sich bei den beiden in dieser Arbeit beschriebenen Reihen von Monoacylderivaten des 3-Amino-triazols um die 1-Acyl-3-amino-triazole und die 3-Acylamino-triazole handelt. Obleich mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist, daß sich die beiden isomeren Verbindungsreihen von den beiden verschiedenen tautomeren Grundverbindungen I und II ableiten, soll eine endgültige Entscheidung dieser Frage die Untersuchung von 1-Acyl-3-dialkylamino-triazolen bringen, die in Angriff genommen ist.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Acetyl-3-amino-1.2.4-triazol (IV): 1.05 g ($1/80$ Mol) *3-Amino-1.2.4-triazol*, nach C. F. H. ALLEN und A. BELL⁸⁾ aus Aminoguanidin-sulfat und Ameisensäure hergestellt, wurde mit 0.49 g ($1/160$ Mol) *Acetylchlorid* in 125 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran 20 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Nachdem von dem ausgefallenen 3-Amino-triazol-hydrochlorid abgesaugt war, wurde das Lösungsmittel bei 30–40° i. Vak. entfernt. Nach dem Umkristallisieren aus trockenem Benzol schmilzt die Substanz bei 150°, um anschließend sofort wieder auszukristallisieren und erneut bei 288° zu schmelzen. Ausb. 91 % d. Th.

$C_4H_6N_4O$ (126.1) Ber. C 38.10 H 4.76 N 44.44 Gef. C 38.00 H 4.73 N 44.40

Hydrolyse: 800 mg IV wurden mit 80 ccm dest. Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt: es entstand *3-Amino-1.2.4-triazol*, Schmp. 153°, Ausb. praktisch quantitativ.

3-Acetamino-1.2.4-triazol (V)

a) *Durch Umlagerung aus IV*: 400 mg 1-Acetyl-3-amino-1.2.4-triazol (IV) wurden i. Vak. in einer Ampulle eingeschmolzen und 7 Min. in einem Heizbad auf 190° gehalten. Die Substanz schmilzt bei unveränderter Analyse bei 288°. Misch-Schmp. mit dem nach b) erhaltenen Produkt 287–288°. Ausb. quantitativ.

b) *Durch Hydrolyse von Diacetyl-aminotriazol (III)*: 400 mg Diacetyl-aminotriazol¹⁾ wurden mit 40 ccm dest. Wasser versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde im evakuierten Exsikkator über Silicagel und KOH zur Trockne gebracht: farblose Kristalle vom Schmp. 288°. Ausb. 95 % d. Th.

$C_4H_6N_4O$ (126.1) Ber. C 38.10 H 4.76 N 44.44 Gef. C 38.23 H 4.73 N 44.53

1-Benzoyl-3-amino-1.2.4-triazol: 4.2 g ($1/20$ Mol) *3-Amino-1.2.4-triazol* wurden mit 3.51 g ($1/40$ Mol) *Benzoylchlorid* in 300 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran 2 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde von dem ausgefallenen Hydrochlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Schließlich wurde i. Hochvak. (10^{-3} Torr) aus dem Kugelrohr sublimiert. Die Fraktion 80–90° schmilzt bei 193°, kristallisiert dann wieder aus und schmilzt erneut bei 282°. Ausb. 65 % d. Th.

$C_9H_8N_4O$ (188.2) Ber. C 57.45 H 4.26 N 29.78 Gef. C 57.47 H 4.12 N 29.97

3-Benzoylamino-1.2.4-triazol: 400 mg *1-Benzoyl-3-amino-triazol* wurden i. Vak. in einer Ampulle eingeschmolzen und 10 Min. in einem Heizbad auf 200° erhitzt. Schmp. 283°. Ausb. quantitativ.

$C_9H_8N_4O$ (188.2) Ber. C 57.45 H 4.26 N 29.78 Gef. C 57.64 H 4.37 N 29.98

⁸⁾ Org. Syntheses 26, 11 [1946].