

HEINRICH HELLMANN und WOLFRAM SCHWIERSCH

1.2.4-Triazole, I

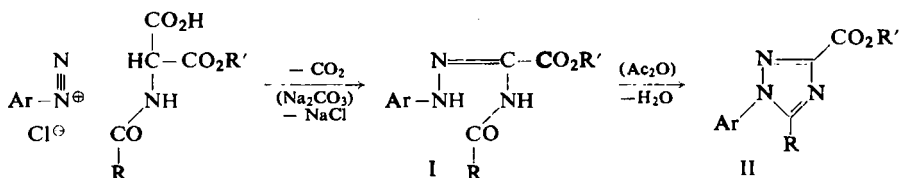
Synthese von 1.2.4-Triazol-carbonsäure-(3)-estern

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 27. Dezember 1960)

Acylaminomalonsäure-monoester setzen sich mit Aryldiazoniumsalzen zu *N*-Acyl-oxamidsäureester-arylhydrazonen (I) um, welche unter der Wirkung von Acetanhydrid Ringschluß zu 1-Aryl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-estern (II) erfahren.

Die leicht zugänglichen Acylaminomalonsäure-monoester^{1,2)} gehen glatt elektrophile Substitutionsreaktionen wie Aminomethylierung³⁾, Aldolreaktion^{4,5,6)} und Nitrosierung²⁾ unter Decarboxylierung ein. Die genannten Umsetzungen ermöglichen einfache Synthesen von α - β -Diaminocarbonsäuren, α -Amino- β -hydroxy-carbonsäuren, α -Acylamino-acrylestern und 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-estern. Da die Einwirkung von Natriumnitrit auf die Acylaminomalonsäure-monoester in Eisessig bei Raumtemperatur unmittelbar zu den Oxdiazolcarbonsäureestern führt, konnte man hoffen, durch Umsetzung der Ester mit Aryldiazoniumsalzen direkt zu 1-Aryl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-estern (II) gelangen zu können. Das Experiment zeigte jedoch, daß der Ringschluß im Gegensatz zur Nitrosierung hier nicht spontan erfolgt. Aus dem



Reaktionsgemisch werden die Primärprodukte der Kupplungsreaktion, die *N*-Acyl-oxamidsäureester-arylhydrazone (I) isoliert, die erst durch Kochen in Acetanhydrid Ringschluß zu den Triazolcarbonsäureestern (II) erfahren. Lediglich das *N*-Acetyl-oxamidsäure-äthylester-*o*-nitrophenylhydrazon (Ib) (Tab. 1) verweigerte den Ringschluß und ging in ein Acetylderivat über. Die Ausbeuten der beiden sehr leicht durchführbaren Reaktionen liegen nicht selten zwischen 80 und 90%. Zum Beweis der Konstitution wurde der 1-[*p*-Nitro-phenyl]-5-methyl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-äthylester (IIa) (Tab. 2) zur Säure verseift, die sich als identisch erwies mit einem

- 1) H. HELLMANN, K. TEICHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **91**, 2427 [1958].
- 2) H. HELLMANN, H. PIECHOTA und W. SCHWIERSCH, Chem. Ber. **94**, 757 [1961].
- 3) H. HELLMANN, W. OLSON und H. PIECHOTA, Liebigs Ann. Chem. **631**, 76 [1960].
- 4) H. HELLMANN und H. PIECHOTA, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **318**, 66 [1960].
- 5) H. HELLMANN und H. PRIESS, unveröffentlicht.
- 6) H. HELLMANN und H. PIECHOTA, Liebigs Ann. Chem. **631**, 175 [1960].

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten *N*-Acyl-oxamidsäureester-arylhydrazone (I)

Ar	R	R'	Schmp. °C	Ausb. in % d. Th.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten			
						C	H	N	
a) <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	164–166 (Methanol)	59	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₅ (294.3)	Ber. 48.98 Gef. 48.85	4.80 4.65	19.04 19.12	
b) <i>o</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	166–168 (Methanol)	90	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₅ (294.3)	Ber. 48.98 Gef. 48.94	4.80 4.92	19.04 18.89	
c) <i>p</i> -C ₂ H ₅ O ₂ C-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	153–155 (Benzol)	52	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ (321.3)	Ber. 55.06 Gef. 55.84	5.96 5.88	13.08 12.99	
d) <i>p</i> -NO ₂ - <i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	173–175 (Methanol)	89	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₅ (308.3)	Ber. 50.64 Gef. 50.42	5.23 5.03	18.18 18.16	
e) <i>p</i> -NO ₂ - <i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	173–175 (Methanol)	83	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₆ (324.3)	Ber. 48.15 Gef. 47.69	4.97 5.17	17.28 17.34	
f) <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	141–143 (Methanol/Wasser)	56	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₂ O ₃ (283.7)	Ber. 50.80 Gef. 50.63	4.97 5.24	14.81 14.39	
g) <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	CH ₃	187–189 (Äthanol)	94	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₅ (342.3)	Ber. 56.14 Gef. 55.74	4.12 4.28	16.37 16.33	
h) <i>p</i> -C ₂ H ₅ O ₂ C-C ₆ H ₄ -	C ₇ H ₇	CH ₃	155–157 (Methanol)	63	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ (383.4)	Ber. 62.65 Gef. 62.45	5.52 5.59	10.96 10.93	

Tab. 2. Übersicht über die dargestellten 1-Aryl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-ester (II)

Ar	R	R'	Schmp. °C	Ausb. in % d. Th.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten			
						C	H	N	
a) <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	155–157 (Methanol)	79	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ (276.3)	Ber. 52.17 Gef. 52.25	4.38 4.30	20.28 20.40	
c) <i>p</i> -C ₂ H ₅ O ₂ C-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	98–100 (Methanol)	77	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ (303.3)	Ber. 59.39 Gef. 59.23	5.65 5.67	13.86 13.82	
d) <i>p</i> -NO ₂ - <i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	169–171 (Methanol)	85	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ (290.3)	Ber. 53.79 Gef. 53.51	4.86 4.90	19.30 19.23	
e) <i>p</i> -NO ₂ - <i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	167–169 (Methanol)	87	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₅ (306.3)	Ber. 50.98 Gef. 51.17	4.61 4.79	18.29 18.11	
f) <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃	C ₂ H ₅	102–104 (Methanol/Wasser)	87	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (265.7)	Ber. 54.24 Gef. 53.69	4.55 4.44	15.82 16.09	
g) <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅	CH ₃	176–178 (Benzol)	85	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ (324.3)	Ber. 59.26 Gef. 59.46	3.73 3.89	17.28 17.01	
h) <i>p</i> -C ₂ H ₅ O ₂ C-C ₆ H ₄ -	C ₇ H ₇	CH ₃	83–85 (Methanol)	92	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ (365.4)	Ber. 65.74 Gef.	5.24 11.70	11.50 11.70	

Präparat, das bereits von E. BAMBERGER⁷⁾ aus Formazylmethylketon auf durchsichtige, jedoch sehr umständliche Weise dargestellt worden war.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für finanzielle Unterstützung, den FARBENFABRIKEN BAYER, den FARBWERKEN HOECHST und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *N-Acetyl-oxamidsäure-äthylester-p-nitrophenylhydrazon (Ia)*: Die Lösung von 9.5 g (0.07 Mol) *p-Nitranilin* in einem Gemisch von 20 ccm konz. Salzsäure und 70 ccm Wasser wird zur Diazotierung bei 5° tropfenweise mit einer Lösung von 5.3 g (0.077 Mol) Natriumnitrit in 11.5 ccm Wasser versetzt, anschließend noch 10 Min. mit Aktivkohle gerührt und filtriert. Das Filtrat wird langsam tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung einer Suspension von 13 g (0.07 Mol) *Acetaminomalonsäure-monoäthylester* in 70 ccm Wasser zugefügt, wobei man vorsichtig Natriumcarbonat bis zum Erreichen von pH 4--5 einträgt. Wenn die CO₂-Entwicklung beendet ist, schüttelt man die gelbe Lösung mit Äther aus. Die wäßr. Phase scheidet beim Stehenlassen ein gelbes Produkt ab, das aus Äthanol in Nadeln kristallisiert. Seine Daten sind mit denen der übrigen auf analoge Weise aus *o*- und *p*-Nitranilin, *o*-Methyl- und *o*-Methoxy-*p*-nitranilin, *o*-Chlor-anilin, *p*-Amino-benzoesäure-äthylester einerseits und Acetaminomalonsäure-monoäthylester, Benzaminomalonsäure-monomethylester und Phenylacetaminomalonsäure-monomethylester andererseits dargestellten *N*-Acyl-oxamidsäure-ester-arylhydrazonen in Tab. 1. aufgeführt.

2. *1-Aryl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-ester (II)*: Zur Erreichung des Triazolringschlusses werden 3 g eines in Tab. 1 aufgeführten *Hydrazons* 2 Stdn. in 50 ccm *Acetanhydrid* am Rückflußkühler gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Methanol bzw. verd. Methanol umkristallisiert.

Ib lieferte hierbei keinen Triazolcarbonsäureester, sondern ein Acetylderivat.

C₁₄H₁₆N₄O₆ (336.3) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 49.93 H 4.85 N 16.64

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 3541 [1892]; **26**, 2391 [1893].