

PETER WESTERMANN

Über die Umsetzung einiger α -Aminoimidsäureester mit Hydrazin

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 2. August 1963)

Die Imidsäureester des *N*-Tosyl- und *N*-Cbo-glycins sowie der von *N*-Tosylphenylaminoessigsäure geben mit äthanolischem Hydrazin substituierte Dihydro-*s*-tetrazine (Ia–c) und substituierte 1.2.4-Triazole (IIa–c), die *N*-Tosyl-Verbindungen der α -Amino-buttersäure und -isobuttersäure dagegen nur die Dihydrötetrazine Id und e.

Nach der Darstellung *N*-acylierter α -Aminoimidsäureester durch M. MENGELBERG¹⁾ sollte untersucht werden, ob sich diese Verbindungen mit Hydrazin analog z. B. dem Benzimidester²⁾ zu entsprechend substituierten 1.2-Dihydro-*s*-tetrazinen, 4-Amino-1.2.4-triazolen oder verwandten Produkten umsetzen lassen.

Von den 3.6-Dialkyl-1.2-dihydro-*s*-tetrazinen – abgesehen von den 3.6-Diaralkyl-dihydrötetrazinen – ist bisher nur das 3.6-Dimethyl-Derivat eindeutig beschrieben worden. Es wurde erstmalig von TH. CURTIUS und Mitarbb.³⁾ aus Acetonitril in wasserfreiem Hydrazin in allerdings nur 5-proz. Ausb. erhalten. Bei Verwendung von Hydrazinhydrat erhielten die Verfasser dagegen 4-Amino-3.5-dimethyl-triazol, das unter gewissen Arbeitsbedingungen von wenig Dimethyldihydrötetrazin begleitet war, wie an der Farbreaktion mit Nitrit/Eisessig erkannt wurde. E. MÜLLER und L. HERRDEGEN⁴⁾ bemühten sich, die homologen Nitrile gleichsinnig umzusetzen, wobei – ebenfalls nur mit der Farbreaktion – eine geringe und in der Reihe schnell abnehmende Dihydrötetrazin-Bildung festgestellt wurde; als Reaktionsprodukte waren offensichtlich nur die entsprechenden Aminodialkyltriazole entstanden.

Es erschien daher speziell für die Darstellung von 3.6-Bis- $[\alpha$ -acylamino-alkyl]-1.2-dihydro-*s*-tetrazinen günstig, die reaktionsfähigeren *N*-acylierten Aminoimidsäureester zu verwenden, besonders, da es W. OBERHUMMER⁵⁾ gelang, aus Acetimidssäure-äthylester unter sehr milden Arbeitsbedingungen das Acetamidrazon darzustellen, und die Amidrazone als Zwischenprodukte bei der Dihydrötetrazin-Bildung anzusehen sind⁶⁾.

Eine Abtrennung der Amidrazone bei der Reaktion der von uns untersuchten Imidsäureester mit Hydrazin war nicht möglich⁶⁾, da sich diese wahrscheinlichen Primärprodukte durch Umwandlung in ein Gemisch entsprechend substituierter 1.2-Dihydro-*s*-tetrazine und 4-Amino-1.2.4-triazole der Isolierung entziehen. Setzt man das *p*-Tosylaminoacetimidssäure-äthylester-hydrochlorid in Äthanol mit 5 Moläquiv. Hydrazin

1) Chem. Ber. 89, 1185 [1956].

2) A. PINNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 984 [1894].

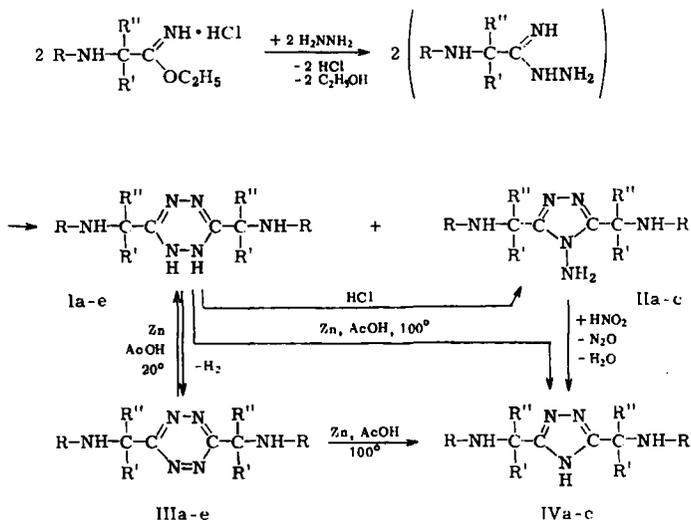
3) TH. CURTIUS, A. DARAPSKY und E. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 1614 [1915].

4) J. prakt. Chem. [2] 102, 113 [1921].

5) Mh. Chem. 63, 285 [1933].

6) Das Carbobenzoxamino-acetamidrazon-hydrochlorid konnte inzwischen auf einem anderen Wege dargestellt werden (s. nachstehende Mitteil.).

um, so erhält man nebeneinander 3.6-Bis-[*p*-tosylaminomethyl]-1.2-dihydro-*s*-tetrazin (Ia) (ca. 35% d. Th.)⁷⁾ und 4-Amino-3.5-bis-[*p*-tosylaminomethyl]-1.2.4-triazol (IIa) (ca. 30% d. Th.). Aus den entsprechenden Imidsäure-äthylester-hydrochloriden erhält man ähnlich Gemische von Ib (ca. 17% d. Th.) und IIb (25% d. Th.) bzw. Ic (35% d. Th.) und IIc (30% d. Th.).



a: R = (*p*)Tosyl, R' = R'' = H

b: R = (*p*)Tosyl, R' = C₆H₅, R'' = H

c: R = Cbo, R' = R'' = H

d: R = (*p*)Tosyl, R' = C₂H₅, R'' = H

e: R = (*p*)Tosyl, R' = R'' = CH₃

Die Aufarbeitung der Gemische, deren Zusammensetzung sich weder durch Variieren der Hydrazinmenge oder Verwendung von Hydrazinhydrat an Stelle von Hydrazin noch durch andere Temperaturen wesentlich verändern läßt, kann unterschiedlich durchgeführt werden:

Eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol gelingt nur bei Ic/IIc, da das Dihydrotetrazin Ic in Äthanol schwer löslich ist.

Oxydiert man hingegen die Gemische mit Äthylnitrit in siedendem Äthanol, so können die aus den 1.2-Dihydro-tetrazinen Ia–c entstehenden tiefroten Tetrazine IIIa–c leicht durch Extrahieren mit heißem Nitromethan abgetrennt werden. Die Triazole IIa und IIb verbleiben bei dieser Behandlung im farblosen, schwerer löslichen Rückstand, so daß es möglich ist, die Zusammensetzung der Gemische annähernd zu bestimmen. Lediglich IIc wird während der Oxydation völlig abgebaut und kann auf diesem Wege nicht erhalten werden.

Die 4-Amino-1.2.4-triazole können leicht gewonnen werden, da sich die 1.2-Dihydro-tetrazine in Gegenwart von Chlorwasserstoff unter Ringverengung in 4-Amino-1.2.4-triazole umlagern²⁾. Daher sind nach Behandlung der Gemische Ia–c/IIa–c mit äthanolischer Salzsäure nur noch die 4-Amino-1.2.4-triazole IIa–c in erhöhter Ausbeute vorhanden, die durch Umlösen leicht rein zu erhalten sind.

Die 1.2-Dihydro-tetrazine Ia und Ic werden zweckmäßig durch Reduktion der Tetrazine IIIa und IIIc mit Zinkstaub/Essigsäure bei 20° gewonnen. IIIb wird dagegen unter diesen

⁷⁾ Die Ausbeuten sind auf den eingesetzten Imidsäureester bezogen.

Bedingungen sofort in wasserlösliche Produkte übergeführt, so daß Ib nicht isoliert werden konnte. Führt man die Zink/Essigsäure-Reaktion bei 100° durch, so erfolgt Ringverengung unter zusätzlicher Eliminierung von Ammoniak zu 3.5-disubstituierten 1.2.4-Triazolen. So entsteht aus dem 1.2-Dihydro-tetrazin Ia bzw. dem Tetrazin IIIa das 3.5-Bis-[*p*-tosylaminomethyl]-1.2.4-triazol (IVa) und aus Ic oder IIIc das 1.2.4-Triazol IVc. Zur Darstellung von IVb muß man von dem 4-Amino-1.2.4-triazol IIb ausgehen, das sich in Anlehnung an die Untersuchungen von C. BÜLOW und E. KLEMANN⁸⁾ mit Äthylnitrit in siedendem Nitromethan desaminieren läßt; genauso kann man auch IIa desaminieren, nicht jedoch IIc, das sich dabei — wie schon erwähnt — zersetzt.

Bei den Umsetzungen der α -[*p*-Tosylamino]-butyrimidsäure- und α -[*p*-Tosylamino]-isobutyrimidsäure-äthylester-hydrochloride¹⁾ mit äthanolischem Hydrazin entstehen nur die 1.2-Dihydro-*s*-tetrazine Id und Ie, ohne daß die erwarteten 4-Amino-1.2.4-triazole aufzufinden sind. Die Oxydation von Id und Ie liefert die *s*-Tetrazine IIIId bzw. IIIe, die beide durch Reduktion mit Zinkstaub/Essigsäure in die 1.2-Dihydro-tetrazine zurückverwandelt werden können.

Für die Überlassung der Thematik und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Frau Dr. M. BORR, während ich Herrn Prof. Dr. G. HILGETAG und Herrn Dr. H. PAUL für die Hilfe bei der Sichtung des Materials und für viele wichtige Hinweise zu Dank verpflichtet bin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁹⁾

3.6-Bis-[p-tosylaminomethyl]-s-tetrazin (IIIa): Man löst 3.0 g *p*-Tosylamino-acetimidsäure-äthylester-hydrochlorid¹⁾ (10 mMol) mit 2 g Triäthylamin (20 mMol) in 20 ccm absol. Äthanol und fügt 1.5 ccm Hydrazin (50 mMol) hinzu. Einen Tag später saugt man 2 g des farblosen Gemisches Ia/IIa ab, das nun mit 2 ccm Äthylnitrit in 20 ccm Äthanol unter Rückfluß erhitzt wird. Nachdem die Stickoxydentwicklung beendet ist, dampft man i. Vak. ein und extrahiert 0.85 g IIIa (35% d. Th.) mit heißem Nitromethan. IIIa bildet karminrote Prismen vom Schmp. 192—193°.

$C_{18}H_{20}N_6O_4S_2$ (448.5) Ber. C 48.20 H 4.50 N 18.74 Gef. C 48.04 H 4.51 N 18.86

4-Amino-3.5-bis-[p-tosylaminomethyl]-1.2.4-triazol (IIa)

a) Der nach vorstehender Isolierung von IIIa verbleibende, in Nitromethan schwerlösliche Rückstand wird aus Nitrobenzol zu 0.75 g IIa umgelöst; farblose Prismen vom Schmp. 270 bis 273°.

$C_{18}H_{22}N_6O_4S_2$ (450.6) Ber. C 47.98 H 4.92 N 18.66 Gef. C 47.89 H 4.97 N 18.89

b) Man löst 0.2 g Ia unter vorsichtigem Erwärmen in 10 ccm wäbr. Salzsäure (ca. 20-proz.). Nach dem Abkühlen kristallisieren 0.1 g IIa (50% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 270—273°.

c) An Stelle des reinen Ia kann man auch das aus dem Imidsäureester-hydrochlorid und Hydrazin erhaltene Reaktionsgemisch (Ia/IIa) mit wäbr. Salzsäure behandeln und gewinnt dann IIa in 45-proz. Ausb. (bez. auf den Imidsäureester), Schmp. und Misch-Schmp. 270—273°.

3.6-Bis-[p-tosylaminomethyl]-1.2-dihydro-s-tetrazin (Ia): Man suspendiert 0.50 g IIIa mit 0.5 g Zinkstaub in 10 ccm 50-proz. Essigsäure. Die Reduktion geht auch bei gelindem Erwärmen auf 30—40° nur langsam vor sich und ist beendet, wenn in der Suspension des farblosen Di-

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4749 [1907].

⁹⁾ Zur Analyse wurde, wenn nicht anders verzeichnet, bei 100°/15 Torr getrocknet. Die Schmp. sind nicht korrigiert.

hydrotetrazins Ia keine Tetrazinkristalle mehr zu bemerken sind. Nach Absaugen wird aus Nitromethan zu 0.25 g Ia umgelöst, das in farblosen Prismen vom Schmp. 213–214° kristallisiert.

$C_{18}H_{22}N_6O_4S_2$ (450.6) Ber. C 47.98 H 4.92 N 18.66 Gef. C 47.82 H 4.76 N 18.74

3.5-Bis-[*p*-tosylaminomethyl]-1.2.4-triazol (IVa)

a) Erhitzt man 0.20 g IIa mit 0.5 ccm Isoamylnitrit und 5 ccm Nitromethan unter Rückfluß, bis Lösung eingetreten ist, so bleiben nach dem Eindunsten i. Vak. 0.15 g IVa (78% d. Th.) zurück; aus Nitromethan farblose Prismen vom Schmp. 221°.

$C_{18}H_{21}N_5O_4S_2$ (435.5) Ber. C 49.64 H 4.86 N 16.08 Gef. C 49.43 H 5.13 N 16.34

b) Nach halbstdg. Erhitzen von 0.2 g Ia oder IIIa mit 0.5 g Zinkstaub in 5 ccm 50-proz. Essigsäure lassen sich 0.13 g IVa (70% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 220–221° isolieren.

3.6-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-benzyl]-*s*-tetrazin (IIIb): Setzt man 3.6 g [*p*-Tosylamino]-phenylacetimid säure-äthylester-hydrochlorid¹⁾ wie bei IIIa mit Hydrazin um und oxydiert das erhaltene Reaktionsgemisch bei 50–60°, so können durch fraktionierte Kristallisation aus Nitromethan 0.51 g IIIb (17% d. Th.) abgetrennt werden; dunkelviolettrote Prismen vom Schmp. 227–228°.

$C_{30}H_{28}N_6O_4S_2$ (600.7) Ber. C 59.98 H 4.70 N 13.99 Gef. C 60.38 H 4.74 N 14.02

4-Amino-3.5-bis-[α -(*p*-tosylamino)-benzyl]-1.2.4-triazol (IIb)

a) Als schwerer lösliche Fraktion gewinnt man bei der Reinigung von IIIb 0.76 g IIb (25% d. Th.). Aus Nitromethan farblose Prismen vom Schmp. 248–249°.

$C_{30}H_{30}N_6O_4S_2$ (602.7) Ber. C 59.78 H 5.02 N 13.94 Gef. C 59.85 H 5.22 N 14.19

b) Behandelt man das ursprüngliche Reaktionsprodukt (Ib/IIIb) mit 10-proz. äthanolischer Salzsäure, so erhält man IIb in 30-proz. Ausb.

3.5-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-benzyl]-1.2.4-triazol (IVb): Man erhitzt 0.2 g IIb mit 1 ccm Äthylnitrit und 5 ccm Nitromethan kurz zum Sieden, dunstet die Lösung i. Vak. ein und löst den Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von Wasser zu 0.1 g IVb (53% d. Th.) um; farblose Prismen vom Schmp. 155–157°.

$C_{30}H_{29}N_5O_4S_2$ (587.7) Ber. C 61.41 H 4.81 Gef. C 61.44 H 4.91

3.6-Bis-[carbobenzoxyaminomethyl]-1.2-dihydro-*s*-tetrazin (Ic): Man setzt 2.8 g Carbobenzyoxyaminoacetimid säure-äthylester-hydrochlorid¹⁾, wie bei IIIa beschrieben, mit Hydrazin um und löst das Reaktionsgemisch in Äthanol. Beim Erkalten kristallisieren 0.75 g Ic (35% d. Th.) in langen farblosen Prismen vom Schmp. 179–180°.

$C_{20}H_{22}N_6O_4$ (410.4) Ber. C 58.53 H 5.40 N 20.47 Gef. C 58.61 H 5.61 N 20.68

4-Amino-3.5-bis-[carbobenzoxyaminomethyl]-1.2.4-triazol (IIc)

a) Nach Abtrennen von Ic dunstet man die Mutterlauge i. Vak. ein, behandelt zur Beseitigung von Spuren Ic mit äthanolischer Salzsäure und löst aus Äthanol um. Ausb. 0.65 g IIc (30% d. Th.), farblose Rhomboeder vom Schmp. 167–168°.

$C_{20}H_{22}N_6O_4$ (410.4) Ber. C 58.53 H 5.40 N 20.47 Gef. C 58.55 H 5.46 N 20.72

b) Erwärmt man 0.20 g Ic in 4 ccm 1-proz. äthanolischer Salzsäure kurze Zeit auf 60–70° bis zur völligen Lösung und verdünnt danach mit Wasser, so kristallisieren 0.12 g IIc (60% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 167–168°.

c) Wie vorstehend behandelt man das ursprüngliche Gemisch *Ic/IIc* und erhält *IIc* in 40-proz. Ausb.

3.6-Bis-[carbobenzoxyaminomethyl]-s-tetrazin (IIIc): Wird das aus 2.8 g *Carbobenzoxy-amino-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid* und *Hydrazin* isolierte Gemisch *Ic/IIc* mit 2 ccm *Äthylnitrit* in 20 ccm Äthanol erhitzt, so kann man nach Eindunsten i. Vak. und Umlösen aus Nitromethan 0.7 g *IIIc* (33% d. Th.) isolieren; rote Prismen vom Schmp. 173°.

$C_{20}H_{20}N_6O_4$ (408.4) Ber. C 58.82 H 4.94 N 20.56 Gef. C 58.83 H 5.16 N 20.50

IIIc wird mit Zinkstaub/Essigsäure bei 20° mit 80-proz. Ausb. in *Ic* übergeführt.

3.5-Bis-[carbobenzoxyaminomethyl]-1.2.4-triazol (IVc): 0.20 g *IIIc* oder *Ic* werden mit 0.5 g *Zinkstaub* in 7 ccm 60-proz. Essigsäure ca. 90 Min. unter Rückfluß erhitzt, bis eine farblose Lösung entstanden ist und sich eine Probe auf Zusatz von Äthylnitrit nicht mehr rot färbt. Beim Verdünnen mit dem 4fachen Vol. Wasser kristallisieren 0.15 g *IVc* (78% d. Th.). Aus Nitromethan farblose Prismen vom Schmp. 153–154°.

$C_{20}H_{21}N_5O_4$ (395.5) Ber. C 60.75 H 5.35 N 17.71 Gef. C 60.62 H 5.40 N 17.97

*3.6-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-propyl]-1.2-dihydro-s-tetrazin (Id)*: Setzt man 3.2 g α -[*p*-Tosyl-amino]-butyrimidsäure-äthylester-hydrochlorid¹⁾, wie unter IIIa beschrieben, mit *Hydrazin* um und löst das erhaltene Reaktionsprodukt aus Äthanol um, so werden 0.5 g *Id* (20% d. Th.) vom Schmp. 222° in farblosen Prismen isoliert.

$C_{22}H_{30}N_6O_4S_2$ (506.7) Ber. C 52.15 H 5.97 N 16.59 Gef. C 52.42 H 6.11 N 16.34

*3.6-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-propyl]-s-tetrazin (IIIId)*: Erhitzt man 0.20 g *Id* kurze Zeit mit 1 ccm *Äthylnitrit* in 10 ccm Äthanol, dunstet ein und löst aus Nitromethan um, so erhält man 0.16 g *IIIId* (80% d. Th.) in hellroten Prismen vom Schmp. 226–227°.

$C_{22}H_{28}N_6O_4S_2$ (504.6) Ber. C 52.36 H 5.59 N 16.66 Gef. C 52.28 H 5.85 N 16.86

*3.6-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-isopropyl]-1.2-dihydro-s-tetrazin (Ie)*: Wie für IIIa angegeben, gewinnt man aus 3.20 g α -[*p*-Tosylamino]-isobutyrimidsäure-äthylester-hydrochlorid¹⁾ mit *Hydrazin* ein Reaktionsprodukt, das aus Äthanol zu 1.38 g *Ie* (56% d. Th.) umgelöst wird; farblose Prismen vom Schmp. 211–212°.

$C_{22}H_{30}N_6O_4S_2$ (506.7) Ber. C 52.15 H 5.97 N 16.59 Gef. C 52.33 H 6.03 N 16.45

*3.6-Bis-[α -(*p*-tosylamino)-isopropyl]-s-tetrazin (IIIe)*: Durch Erhitzen von 0.40 g *Ie* mit 2 ccm *Äthylnitrit* in 15 ccm Äthanol, Absaugen des Oxydationsproduktes und Umkristallisieren; aus Nitromethan 0.36 g *IIIe* (90% d. Th.) rotviolette Prismen vom Schmp. 224°.

$C_{22}H_{28}N_6O_4S_2$ (504.6) Ber. C 52.36 H 5.59 N 16.66 Gef. C 51.99 H 5.74 N 16.51