

PETER WESTERMANN, HEINZ PAUL und GÜNTER HILGETAG

## Über 3-Aminomethyl-1.2.4-triazole

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

(Eingegangen am 2. August 1963)

Die Darstellung von *N*-[Carbobenzoxyamino-acetimidoyl]-*N'*-acyl-hydrazinen wird beschrieben. Die Cyclisierung des *N'*-Formylderivates liefert 3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazol, während die Abspaltung der Formylgruppe zum Carbobenzoxyamino-acetamidrazon führt, das mit Orthocarbonsäureestern 5-substituierte 3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazole ergibt. Die Abspaltung der Schutzgruppe macht die Isolierung von 3-Aminomethyl-5-alkyl-(phenyl)-1.2.4-triazolen möglich. Der Carbobenzoxy- kann durch den Phthalylrest ersetzt werden.

Zur Darstellung von 3-Aminomethyl-1.2.4-triazolen gingen wir vom Carbobenzoxyamino-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid<sup>1)</sup> (Ia) aus, das wir mit Formhydrazid, Acethydrazid und Benzhydrazid in Gegenwart von Triäthylamin zu den entsprechenden Amidrazonen IIa–IVa umsetzen konnten (Ausbeuten zwischen 55–60%). Die kondensierende Cyclisierung dieser Amidrazonderivate sollte nun entsprechende 1.2.4-Triazole ergeben. IIa–IVa zeigten dabei jedoch unterschiedliches Verhalten. Die Cyclisierung von IVa zum Triazol VIa gelingt in Anlehnung an eine Vorschrift von I. YA. POSTOVSKIĭ und N. N. VERESHCHAGINA<sup>2)</sup> schon durch Erhitzen über den Schmelzpunkt, besser jedoch durch Kochen in Toluol in Gegenwart von einem Mol Anilin.

Die Struktur des Kondensationsproduktes kann nur dann eindeutig als die des 3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazols (VIa) festgelegt werden, wenn eine Reaktion an der Carbobenzoxyaminomethyl-Seitenkette auszuschließen ist, was beim Ersatz der Schutzgruppe durch den Phthalylrest möglich ist; denn das *N*-[Phthalimido-acetimidoyl]-*N'*-formyl-hydrazin (IVb) kann sich nur zu dem von C. AINSWORTH und R. G. JONES<sup>3)</sup> beschriebenen 3-[Phthalimidomethyl]-1.2.4-triazol (VIb) cyclisieren. Da aus VIa und VIb nach Abspaltung der Schutzgruppen und Umlösen aus Äthanol/Äther identisches 3-Aminomethyl-1.2.4-triazol-hydrobromid (IX·HBr) entsteht, ist die Konstitution von VIa bewiesen.

Von C. AINSWORTH und R. G. JONES ist aus dem 3-[Phthalimidomethyl]-1.2.4-triazol, welches sie durch Umsetzen von Phthalylglycylchlorid mit Thiosemicarbazid, Ringschluß zum Mercaptotriazol und oxydative Entschwefelung synthetisierten, durch Hydrolyse mit Salzsäure ein unserem Dihydrobromid IX·2 HBr analoges Dihydrochlorid dargestellt worden. Diese Methode gestattet es jedoch nicht, 5-Alkyl- bzw. 5-Aryl-1.2.4-triazole zu gewinnen.

Im Gegensatz zu IVa bildet das Acetylderivat IIa unter den angegebenen Ringschlußbedingungen nicht das erwartete Triazol. Es werden dabei stets etwa 50% IIa

<sup>1)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. 89, 1185 [1956].

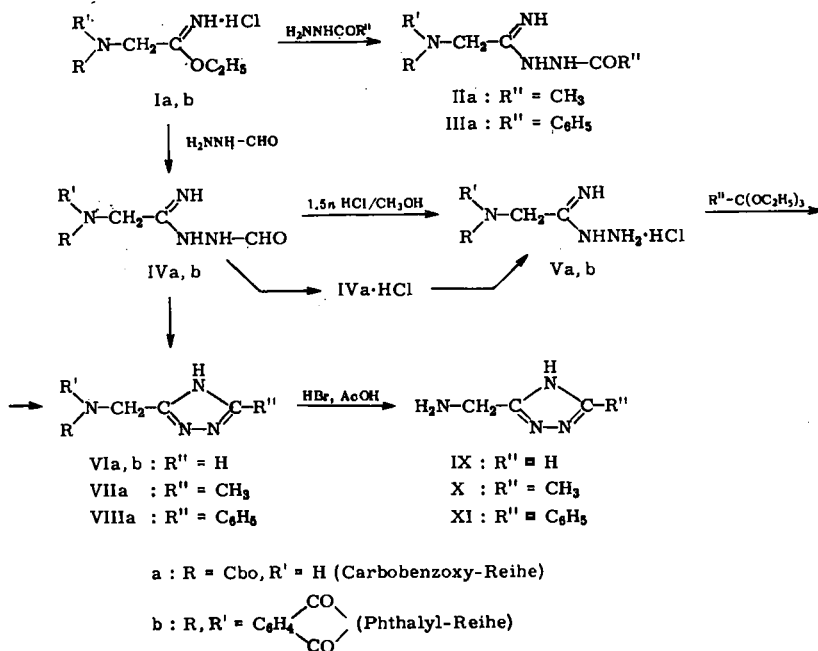
<sup>2)</sup> J. allg. Chem. (russ.) 29, 2139 [1959], C. A. 54, 9898c [1960].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 76, 5651 [1954].

zurück erhalten. Der Rest war verharzt, so daß von weiteren Cyclisierungsversuchen abgesehen wurde.

Ähnlich ergebnislos verliefen die Bemühungen, aus dem *N*-[Carbobenzoxyaminoacetimidoyl]-*N'*-benzoyl-hydrazin (III a) unter den oben erwähnten Arbeitsbedingungen ein Triazol zu erhalten.

Ein gangbarer Weg zu den 5-substituierten Triazolen geht aber von IV a aus, das mit der äquimol. Menge methanol. Salzsäure ein Hydrochlorid (IV a·HCl) bildet, durch einen Überschuß an Säure aber die Formylgruppe verliert und in das Carbobenzoxyaminoacetamidrazon-hydrochlorid (Va) übergeht, wobei es nicht nötig ist, IV a·HCl zu isolieren. Aus *N*-[Phthalimidoacetimidoyl]-*N'*-formyl-hydrazin (IV b) erhielten wir das Phthalimidoacetamidrazon-hydrochlorid (Vb).



Die Maskierung des Hydrazins mit der leicht abspaltbaren Formylgruppe gestattet es also, in die Reihe der aliphatischen Aminosäure-amidrazone zu gelangen, während bei der Umsetzung der gleichen Imidsäureester mit unsubstituiertem Hydrazin „Dimerisierungen“ zu 3.6-Bis-[acylaminomethyl]-1.2-dihydro-tetrazinen und auch zu 4-Amino-3.5-bis-[acylaminomethyl]-1.2.4-triazolen eintreten<sup>4)</sup>.

Erhitzt man nun Va mit Orthocarbonsäure-triäthylestern — analoges gilt für Vb mit Orthoameisensäure-triäthylester — in Gegenwart von Pyridin, so entstehen in einfacher Weise 3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazole (VIa.; VIIa; VIIIa) mit einem dem Orthoester entsprechenden Substituenten in 5-Stellung. Das bei dieser Umsetzung gewonnene Triazol VIa ist identisch mit den auf den zwei oben erwähnten Wegen erhaltenen Cyclisierungsprodukten von IVa.

<sup>4)</sup> P. WESTERMANN, Chem. Ber. 97, 523 [1964], vorstehend.

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus den Carbobenzoxyaminomethyl-triazolen gelingt leicht in Eisessig/Bromwasserstoff. Aus VIa entsteht so zunächst das 3-Amino-methyl-1.2.4-triazol-dihydrobromid (IX·2 HBr) vom Schmp. 195–199°. Beim Umlösen aus Äthanol/Äther spaltet sich ein Mol. Bromwasserstoff ab, so daß das schon erwähnte Hydrobromid (IX·HBr) vom Schmp. 268–269° resultiert, das auch aus VIb zugänglich ist.

Die Abspaltung der Carbobenzoxygruppe bei den homologen Verbindungen VIIa und VIIIa führt glatt zu den Dihydrobromiden von X und XI, die beim Umlösen aus Methanol/Äther unverändert bleiben.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>5)</sup>

*N*-[Carbobenzoxyamino-acetimidoyl]-*N'*-formyl-hydrazin (IVa): Man löst 5 g Ia und 2 g Triäthylamin unter gelindem Erwärmen in 20 ccm absol. Äthanol und fügt 1.2 g Formhydrazid hinzu. Nach einem Tag bei Raumtemperatur scheiden sich 3.4 g IVa zusammen mit Triäthylamin-hydrochlorid ab. Man löst aus Äthanol (etwa 120 ccm) um und erhält 2.9 g IVa (64% d. Th.) in farblosen Prismen vom Schmp. 140–142°. Durch Eindunsten der Mutterlauge auf  $\frac{1}{10}$  des Vol. kann die Ausb. um 2% erhöht werden.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$  (250.3) Ber. C 52.79 H 5.64 N 22.39 Gef. C 53.02 H 5.64 N 22.16

*N*-[Carbobenzoxyamino-acetimidoyl]-*N'*-acetyl-hydrazin (IIa): Zur Lösung von 3 g Ia und 1.2 g Triäthylamin in 11 ccm absol. Äthanol fügt man 0.85 g Acetylhydrazid. Nach 24 Stdn. kristallisieren 1.7 g IIa. Aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 165–167.5°, Ausb. 55% d. Th.

$C_{12}H_{16}N_4O_3$  (264.3) Ber. C 54.53 H 6.10 N 21.20 Gef. C 54.63 H 6.24 N 21.48

*N*-[Carbobenzoxyamino-acetimidoyl]-*N'*-benzoyl-hydrazin (IIIa): 4 g Ia, 1.5 g Triäthylamin und 2.0 g Benzhydrazid werden in 20 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach einem Tag bei Raumtemperatur filtriert man 2.6 g IIIa ab und verdünnt die Mutterlauge mit Wasser, worauf noch 0.4 g IIIa zur Abscheidung gelangen. Ausb. 60% d. Th. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 166–168°.

$C_{17}H_{18}N_4O_3$  (326.3) Ber. C 62.58 H 5.56 N 17.17 Gef. C 62.55 H 5.52 N 17.11

#### 3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazol (VIa)

1. Man erhitzt 0.50 g IVa auf ca. 150°, bis die Wasserdampfentwicklung in der Schmelze nachläßt. Durch Umlösen der erkalteten Schmelze aus Benzol gewinnt man 0.35 g VIa (75% d. Th.) in prismatischen Nadeln vom Schmp. 125.5–126.5°.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$  (232.3) Ber. C 56.88 H 5.21 N 24.12 Gef. C 56.76 H 5.28 N 24.23

2. Erhitzt man eine Mischung von 0.50 g IVa, 0.2 g Anilin und 20 ccm Toluol 4 Stdn. unter Rückfluß, so entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Abkühlen 0.43 g VIa (90% d. Th.) abscheiden. Aus Benzol Schmp. 125.5–127°.

3. Man erwärmt ein Gemisch von 0.50 g Carbobenzoxyamino-acetamidrazon-hydrochlorid (Va), 1 ccm Orthoameisensäure-triäthylester und 10 Tropfen Pyridin 1 Stde. auf dem 80°-Wasserbad, dunstet dann die dunkel gefärbte Lösung i. Vak. ein und verreibt den Rückstand mit Wasser. Aus Benzol 0.27 g VIa (60% d. Th.).

Die Misch-Schmpp. der Produkte nach 1.–3. sind ohne Depression.

<sup>5)</sup> Wenn nicht anders vermerkt ist, wurden die Substanzen zur Analyse bei 64°/15 Torr getrocknet und die Schmpp. auf dem Mikroheiztisch nach BOETTUS ermittelt.

*N*-[Phthalimido-acetimidoyl]-*N'*-formyl-hydrazin (*IVb*): 5 g Phthalimido-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid<sup>6)</sup> werden mit 3 g Triäthylamin unter schwachem Erwärmen in 100 ccm absol. Methanol gelöst und 1.15 g Formhydrazid hinzugefügt. Nach einem Tag saugt man 2.4 g *IVb* (50% d. Th.) ab. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 267–269°. Der Schmp. entspricht dem des 3-[Phthalimidomethyl]-1.2.4-triazols (*VIb*) von 268–270°, das ab 180° aus *IVb* entsteht.

$C_{11}H_{10}N_4O_3$  (246.2) Ber. C 53.66 H 4.09 N 22.76 Gef. C 53.95 H 4.19 N 23.07

3-[Phthalimidomethyl]-1.2.4-triazol (*VIb*)

1. Man schmilzt 0.20 g *IVb* bei 260–270° und löst die erkaltete Schmelze aus Wasser zu 0.15 g *VIb* (80% d. Th.) um. Farblose, lange Prismen vom Schmp. 268–270° (Lit.<sup>3)</sup>: 270 bis 272°).

$C_{11}H_8N_4O_2$  (228.2) Ber. C 57.90 H 3.53 N 24.55 Gef. C 58.19 H 3.39 N 24.42

2. Eine Suspension von 0.30 g *IVb* in 1 ccm Acetanhydrid, 1 ccm Orthoameisensäure-triäthylester und 10 ccm Benzol werden zwei Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindunsten i. Vak. löst man den Rückstand aus Wasser zu 0.15 g *VIb* (55% d. Th.) um.

3. Erhitzt man 0.9 g *Vb* 3 Stdn. in einem Gemisch von 5 ccm Orthoameisensäure-triäthylester, 5 ccm Benzol und einigen Tropfen Pyridin unter Rückfluß, so kann man aus dem Bodensatz mit heißem Wasser 0.4 g *VIb* (50% d. Th.) extrahieren; Schmp. und Misch-Schmp. 268–270°.

*N*-[Carbobenzoxyamino-acetimidoyl]-*N'*-formyl-hydrazin-hydrochlorid (*IVa*·HCl): Man suspendiert 0.5 g *IVa* (2 mMol) in einer Mischung von 1.33 ccm 1.5*n* methanol. HCl (2 mMol) und 4 ccm Methanol. Nach Verdünnen mit Äther kristallisieren 0.5 g *IVa*·HCl (88% d. Th.). Aus Methanol/Äther farblose Prismen vom Schmp. 155–157° (Zers.).

$C_{11}H_{14}N_4O_3 \cdot HCl$  (286.7) Ber. C 46.08 H 5.27 N 19.54 Gef. C 46.31 H 5.21 N 19.62

Carbobenzoxyamino-acetamidrazon-hydrochlorid (*Va*): Die Lösung von 0.50 g *IVa* in 10 ccm 1.5*n* methanol. HCl wird nach 1/2 Stde. mit absol. Äther verdünnt. Es kristallisieren 0.51 g des Amidrazon-hydrochlorids *Va* (95% d. Th.) vom Schmp. 135–137°. Aus Methanol/Äther farblose Prismen vom Schmp. 137° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$  (258.7) Ber. N 21.66 Gef. N 21.42

Phthalimido-acetamidrazon-hydrochlorid (*Vb*): Man löst 0.3 g *IVb* in 10 ccm 1.5*n* methanol. HCl und verdünnt nach 1/2 Stde. mit Äther, worauf 0.3 g *Vb* (96% d. Th.) auskristallisieren. Aus Methanol/Äther farblose Prismen vom Schmp. 200–207° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_4O_2 \cdot HCl$  (254.7) Ber. C 47.16 H 4.35 N 22.00 Gef. C 47.30 H 4.48 N 21.84

5-Methyl-3-[carbobenzoxyamino-methyl]-1.2.4-triazol (*VIIa*): Man erhitzt 0.85 g *Va* in 2 ccm Orthoessigsäure-triäthylester und 0.5 ccm Pyridin 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Die braune Lösung dunstet man i. Vak. ein und verreibt den Rückstand mit Wasser, wobei 0.4 g verunreinigtes *VIIa* kristallisieren. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 118–120°, Ausb. 50% d. Th.

$C_{12}H_{14}N_4O_2$  (246.3) Ber. C 58.52 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.41 H 5.94 N 22.94

3-[Carbobenzoxyamino-methyl]-5-phenyl-1.2.4-triazol (*VIIIa*): 0.5 g *Va* werden in 2 ccm Orthobenzoessäure-triäthylester und 0.3 ccm Pyridin 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Durch Anreiben mit Benzol kristallisiert das Triazol *VIIIa* aus. Aus Acetonitril 0.4 g (65% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 164–166°.

$C_{17}H_{16}N_4O_2$  (308.4) Ber. C 66.21 H 5.23 N 18.17 Gef. C 66.35 H 5.15 N 18.20

<sup>6)</sup> E. VARGHA, A. BALOG und I. BALAZS, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. I, No. 2, 153 [1959].

*3-Aminomethyl-1.2.4-triazol-dihydrobromid (IX·2 HBr)*: Man löst 0.30 g *3-[Carbobenzoxy-amino-methyl]-1.2.4-triazol (VIa)* in 2 ccm Eisessig und fügt 2 ccm 30-proz. Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung hinzu. Nach 2 Stdn. dekantiert man vom farblosen Kristallinat, wäscht mit 15-proz. Bromwasserstoff/Eisessig und erhält 0.28 g *IX·2 HBr* (84% d. Th.) als farblose Prismen vom Schmp. 195—199° (Zers.).

$C_3H_6N_4 \cdot 2 HBr$  (260.0) Ber. N 21.55 Br 61.48 Gef. N 21.49 Br 61.27

*3-Aminomethyl-1.2.4-triazol-hydrobromid (IX·HBr)*

1. Man löst 0.40 g *VIa* in 4 ccm Eisessig und versetzt mit 4 ccm 30-proz. Bromwasserstoff/Eisessig. Nach einem Tag bei Raumtemperatur verdünnt man mit Äther. Aus Methanol/Äther werden so 0.27 g *IX·HBr* (90% d. Th.) gewonnen; farblose Prismen vom Schmp/268—269° (Zers.).

$C_3H_6N_4 \cdot HBr$  (178.0) Ber. C 20.24 H 3.39 N 31.48 Gef. C 20.22 H 3.43 N 31.06

2. In Anlehnung an die Vorschrift von C. AINSWORTH und R. G. JONES<sup>3)</sup> werden 0.15 g *VIb* in 2 ccm 20-proz. wäbr. Bromwasserstoffsäure mit wenig Phenol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung kristallisieren beim Abkühlen 0.09 g *Phthalsäure*. Man filtriert ab und dampft die Lösung i. Vak. ein. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol/Äther erhält man 0.085 g *IX·HBr* (70% d. Th.), die einen Schmp. und Misch-Schmp. mit dem unter 1) erhaltenen Produkt von 268—269° zeigen.

*5-Methyl-3-aminomethyl-1.2.4-triazol-dihydrobromid (X·2 HBr)*: Zur Lösung von 0.2 g *VIIa* in 2 ccm Eisessig gibt man 2 ccm 30-proz. Bromwasserstoff/Eisessig und verdünnt nach 1 Stde. mit Äther. Aus Methanol/Äther 0.2 g *X·2 HBr* (80% d. Th.), farblose Prismen vom Schmp. 255—260° (im Röhrchen, Metallblock).

$C_4H_8N_4 \cdot 2 HBr$  (274.0) Ber. C 17.53 H 3.68 N 20.45 Br 58.33  
Gef. C 18.00 H 3.70 N 20.34 Br 58.74

*3-Aminomethyl-5-phenyl-1.2.4-triazol-dihydrobromid (XI·2 HBr)*: Man löst 0.2 g *VIIIa* in 2 ccm Eisessig, versetzt mit 2 ccm 30-proz. Bromwasserstoff/Eisessig und verdünnt nach 1 Stde. mit Äther. Aus Methanol/Äther 0.2 g *XI·2 HBr* (90% d. Th.), farblose Prismen vom Schmp. 260—265° (im Röhrchen, Metallblock).

$C_9H_{10}N_4 \cdot 2 HBr$  (336.1) Ber. N 16.68 Br 47.55 Gef. N 16.82 Br 47.86