

PETER WESTERMANN, HEINZ PAUL und GÜNTER HILGETAG

Über die Umsetzung des Benzyloxycarbonylamino-acetimid-säure-äthylesters mit Säurehydraziden

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

(Eingegangen am 11. Mai 1964)

Z-Aminoacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid wird mit Carbonsäurehydraziden zu 2-[Z-Aminomethyl]-5-aryl-1.3.4-oxdiazolen entweder direkt oder über die Z-Glycin-äthylester-acylhydrazone umgesetzt. Letztere lassen sich mit primären Aminen zu 3-[Z-Aminomethyl]-4-alkyl-(5-aryl)-1.2.4-triazolen cyclisieren, die ebenso wie die Oxdiazole zu den Aminomethyl-Verbindungen gespalten werden können.

M. PESSON und Mitarbb.¹⁾ hatten aus Imidsäureester-hydrochloriden und Kohlen-säure-äthylester-hydrazid eine Reihe von Carbonsäureester-äthoxycarbonylhydrazonen und aus diesen mit primären Aminen 4,5-disubstituierte 3-Hydroxy-1.2.4-triazole dargestellt, mit Benzhydrazid jedoch nicht das erwartete Ester-benzoylhydrazon, sondern ein Phenyl-1.3.4-oxdiazol erhalten. Danach schien es interessant, ähnliche Umsetzungen mit dem von uns bereits mehrfach untersuchten Z-Aminoacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid²⁾ durchzuführen. Es kam uns darauf an, einen Zusammenhang zwischen dem Entstehen von Ester-acylhydrazonen und der auch durch H. WEIDINGER und J. KRANZ³⁾ beobachteten Bildung von 1.3.4-Oxdiazolen aus Imidsäure-ester-hydrochloriden und Hydraziden aromatischer Carbonsäuren aufzufinden.

Bisher hatten wir durch Umsetzung des Z-Aminoacetimidsäure-äthylester-hydrochlorids (I) mit Säurehydraziden in Gegenwart von Triäthylamin *N*-Z-Aminoacetimidoyl-*N'*-acyl-hydrazine erhalten²⁾. Wird die Reaktion nun ohne Triäthylamin durchgeführt, so beobachtet man stets die Bildung von Ammoniumchlorid und erhält schließlich neue Reaktionsprodukte, deren Natur von der Art der eingesetzten Carbonsäurehydrazide und der Temperatur stark abhängig ist.

Benzhydrazid, Nicotinsäurehydrazid und Isonicotinsäurehydrazid reagieren bei 0° in äthanolischer Lösung mit I zu den Z-Glycin-äthylester-acylhydrazonen II b–d, die bei Einwirkung von Acetanhydrid in Benzol zu den 2-[Z-Aminomethyl]-5-aryl-1.3.4-oxdiazolen III b–d cyclisieren. Die gleichen Oxdiazole werden erhalten, ohne daß sich die Esterhydrazone isolieren lassen, wenn man — speziell in Anlehnung an die Untersuchungen von WEIDINGER und KRANZ³⁾ — I mit den Hydraziden unter Rückfluß in Äthanol erhitzt. Daß auch dabei die dargestellten Esterhydrazone als Vorstufen der Oxdiazole anzusehen sind, läßt sich dadurch wahrscheinlich machen, daß II b in siedendem Äthanol in Gegenwart von wenig Ammoniumchlorid in guter Ausbeute in III b übergeführt werden kann.

¹⁾ M. PESSON, S. DUPIN und A. ANTOINE, Bull. Soc. chim. France 1962, 1364.

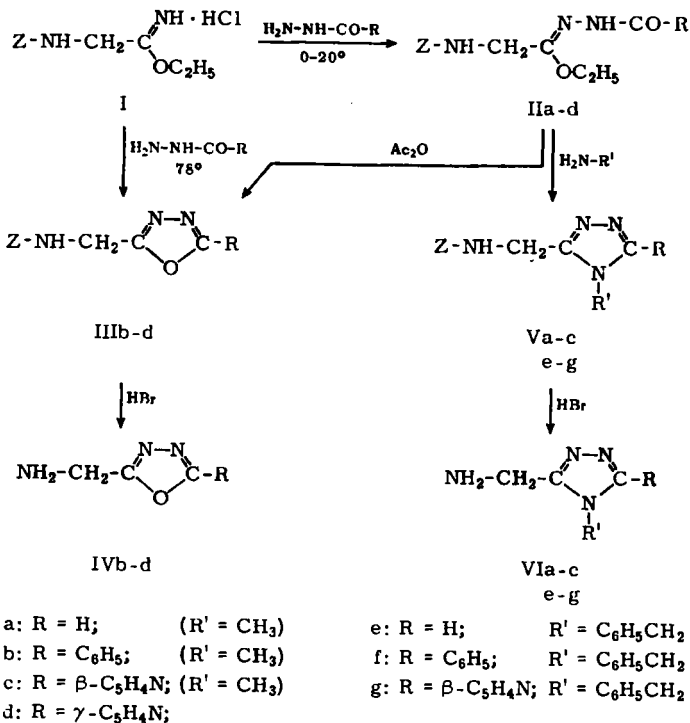
²⁾ P. WESTERMANN, H. PAUL und G. HILGETAG, Chem. Ber. 97, 528 [1964].

³⁾ Chem. Ber. 96, 1049 [1963].

Weniger ergiebig erweist sich die Verwendung von Formhydrazid, das sich bei 20° zwar mit I zum Z-Glycin-äthylester-formylhydrazon (IIa) umsetzt, in siedendem Äthanol jedoch neben Ammoniumchlorid nur ein Harz liefert, aus dem das erwartete Oxdiazol-Derivat nicht zu isolieren ist. In Übereinstimmung damit wird auch bei der Behandlung von IIa mit Acetanhydrid in Benzol nur ein Harz erhalten. Acethydrazid zeigt ein etwas abweichendes Verhalten; bei seiner Umsetzung mit I in siedendem Äthanol erhält man neben Ammoniumchlorid zunächst ein Harz, aus dem nach einigen Tagen 4-Acetylamino-5-methyl-3-[Z-aminomethyl]-1.2.4-triazol kristallisiert, wobei also 2 Moll. Acethydrazid in die Reaktion eingegangen sind. Mit höheren aliphatischen Säurehydraziden konnten bisher keine definierten Reaktionsprodukte isoliert werden.

Aus den vorstehenden Beispielen geht eindeutig hervor, daß aus Imidsäureestern nicht nur Carbonsäureester-äthoxycarbonylhydrazone¹⁾, sondern auch andere Ester-acylhydrazone dargestellt werden können, vor allem mit Aroylhydrazinen. Da die Ester-acylhydrazone IIb—d leicht zu den entsprechenden 1.3.4-Oxdiazolen cyclisieren, lassen sich die ersteren nur bei niedriger Temperatur isolieren.

Analog der Cyclisierung von Ester-äthoxycarbonylhydrazonen mit primären Aminen zu 3-Hydroxy-1.2.4-triazolen¹⁾ können auch IIa—c mit Methylamin oder Benzylamin zu den 3-[Z-Aminomethyl]-4-alkyl-(5-aryl)-1.2.4-triazolen Va—c und e—g umgesetzt werden. Während Va bereits aus IIa und Methylamin durch längeres Stehenlassen bei 20° in methanolischer Lösung entsteht, erhält man die übrigen Triazole erst beim Erhitzen auf 100°.



Bei dieser Reaktion zeigt die Benzyloxycarbonyl-Gruppe eine größere Stabilität als der Phthaloylrest; denn wie PESSON und Mitarbb.¹⁾ berichten, wird bei der Umsetzung von Phthalimidoessigsäure-äthylester-äthoxycarbonylhydrazon mit primären Aminen in der Wärme der Phthalimidring aufgesprengt, während die Benzyloxycarbonyl-Gruppe sich unter den gleichen Bedingungen als weitgehend beständig erweist.

Aus den Triazolen Va—c und e—g läßt sich ebenso wie aus den Oxidiazolen IIIb—d mit Bromwasserstoff in Eisessig die Benzyloxycarbonyl-Gruppe abspalten.

Die gewonnenen 3-Aminomethyl-4-alkyl-(5-aryl)-1.2.4-triazole VIa—c und e—g sowie die 2-Aminomethyl-5-aryl-1.3.4-oxidiazole IVb—d werden als Salze isoliert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁴⁾

Z-Glycin-äthylester-formylhydrazon (IIa): Man löst bei 20° 1.0 g *Z-Aminoacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid* (I) in 30 ccm absol. Äthanol und fügt 0.25 g *Formhydrazid* hinzu. Nach 3 Tagen bei 20° dunstet man i. Vak. auf $\frac{1}{3}$ des Vol. ein und verdünnt vorsichtig mit Äther, worauf vom NH₄Cl abfiltriert wird. Bei völligem Eindunsten der erhaltenen Lösung i. Vak. bleiben 0.6 g *IIa* (59% d. Th.) zurück, die aus wenig absol. Äthanol zu farblosen Prismen vom Schmp. 113.5—114.5° umgelöst werden.

C₁₃H₁₇N₃O₄ (279.3) Ber. C 55.91 H 6.13 N 15.05 Gef. C 56.15 H 6.24 N 14.98

Z-Glycin-äthylester-benzoylhydrazon (IIb): Zu einer Lösung von 1.0 g *I* in 30 ccm absol. Äthanol fügt man bei 0° 0.5 g *Benzhydrazid*, bewahrt 2 Tage bei 0° auf und dunstet dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit heißem Äthanol extrahiert, aus dem beim Erkalten 0.65 g *IIb* (50%) in langen, farblosen Prismen vom Schmp. 146—148° kristallisieren.

C₁₉H₂₁N₃O₄ (355.4) Ber. C 64.21 H 5.96 N 11.82 Gef. C 63.87 H 6.08 N 11.99

Durch Aufarbeiten der Mutterlauge gewinnt man ca. 0.1 g *IIIb* (9% d. Th.), aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 127.5—128.5°.

Z-Glycin-äthylester-nicotinoylhydrazon (IIc): Die Lösung von 3.5 g *I* in 100 ccm absol. Äthanol wird bei 0° mit 1.75 g *Nicotinsäurehydrazid* versetzt. Nach einem Tag bei 0° extrahiert man aus dem erhaltenen Kristallisat mit heißem Äthanol 2.5 g *IIc* (55%), aus Äthanol lange, farblose Prismen vom Schmp. 142—143°.

C₁₈H₂₀N₄O₄ (356.4) Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 Gef. C 60.77 H 5.75 N 16.10

Z-Glycin-äthylester-isonicotinoylhydrazon (IId): Zu der Suspension von 0.5 g trockenem *Isonicotinsäurehydrazid* in 30 ccm absol. Äthanol fügt man bei 20° unter Umschütteln 1.0 g *I*. Nach Auflösen wird auf 0° abgekühlt. Das sich in 24 Stdn. ausscheidende Kristallisat trennt man ab und digeriert mit 50-proz. wäbr. Äthanol, worauf 0.7 g *IId* (54%) vom Schmp. 142 bis 145° in farblosen Prismen zurückbleiben.

C₁₈H₂₀N₄O₄ (356.4) Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 Gef. C 60.55 H 5.50 N 15.53

2-[Z-Aminomethyl]-5-phenyl-1.3.4-oxidiazol (IIIb)

a) Zu einer Lösung von 1.0 g *I* in 30 ccm absol. Äthanol fügt man 0.5 g *Benzhydrazid*. Nach 1 stdg. Kochen unter Rückfluß oder besser nach 2 tägigem Stehenlassen bei 20° dunstet man i. Vak. ein und extrahiert aus dem Rückstand mit heißem Äthanol 0.7 g *IIIb* (62%), aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 127.5—128.5°.

C₁₇H₁₅N₃O₃ (309.3) Ber. C 66.01 H 4.89 N 13.59 Gef. C 66.34 H 4.99 N 13.71

⁴⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOETIUS ermittelt. Die Analysenproben sind, wenn nicht anders vermerkt, bei 54°/15 Torr getrocknet.

b) Nach 1stdg. Erhitzen von 1.0 g *Ib* in 1 ccm *Acetanhydrid* und 50 ccm *Benzol* unter Rückfluß dunstet man i. Vak. ein und löst den Rückstand aus Äthanol zu 0.75 g *IIIb* (86 %) um, das mit den nach a) und c) dargestellten Substanzen und dem Nebenprodukt, das bei der Gewinnung von *Ib* anfällt, identisch ist.

c) Durch 2stdg. Erhitzen von 0.68 g *Ib* mit wenig NH_4Cl in 10 ccm Äthanol, Eindampfen i. Vak. und Umlösen aus Äthanol erhält man 0.3 g *IIIb* (50%).

2-[Z-Aminomethyl]-5-[β-pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (IIIc)

a) Eine Lösung von 1.0 g *I* und 0.5 g *Nicotinsäurehydrazid* in 30 ccm absol. Äthanol wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindunsten i. Vak. wäscht man den Rückstand mit Äther und extrahiert dann mit heißem Essigester 0.42 g *IIIc* (37%), die in farblosen Prismen vom Schmp. 135–136° anfallen.

$C_{16}H_{14}N_4O_3$ (310.3) Ber. C 61.93 H 4.55 N 18.06 Gef. C 61.93 H 4.48 N 17.94

b) 1.0 g *Ic*, 1.0 g *Acetanhydrid* und 50 ccm *Benzol* erhitzt man 1 Stde. unter Rückfluß, dunstet i. Vak. ein und löst aus Essigester zu 0.65 g *IIIc* (75%) um. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt 135–136°.

2-[Z-Aminomethyl]-5-[γ-pyridyl]-1.3.4-oxdiazol (III d)

a) Wie bei *IIIc* beschrieben, gewinnt man aus 1.0 g *I* und 0.5 g *Isonicotinsäurehydrazid* 0.35 g *III d* (31%), die aus Essigester in farblosen rechteckigen Prismen vom Schmp. 124–125° kristallisieren.

$C_{16}H_{14}N_4O_3$ (310.3) Ber. C 61.93 H 4.55 N 18.06 Gef. C 61.96 H 4.85 N 18.31

b) Durch 1stdg. Erhitzen von 0.5 g *IId*, 0.5 g *Acetanhydrid* und 50 ccm *Benzol* unter Rückfluß, Eindunsten i. Vak. und Umlösen aus Essigester gewinnt man 0.27 g *III d* (62%). Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) dargestellten Produkt 124–125°.

2-Aminomethyl-5-phenyl-1.3.4-oxdiazol-hydrobromid (IVb·HBr): Zu der Lösung von 0.2 g *IIIb* und wenig *Phenol* in 2 ccm *Eisessig* fügt man 1 ccm einer 30-proz. *Bromwasserstoff*/Eisessiglösung. Nach 2 Stdn. verdünnt man mit Äther und löst das erhaltene Kristallisat aus *Methanol*/Äther zu 0.15 g *IVb·HBr* (90%) um, farblose Prismen vom Schmp. 225–230° (Zers.).

$C_9H_{10}N_3O]Br$ (256.1) Ber. C 42.21 H 3.94 N 16.41 Gef. C 42.34 H 3.69 N 16.31

2-Aminomethyl-5-[β-pyridyl]-1.3.4-oxdiazol-dihydrobromid (IVc·2 HBr): Aus 0.2 g *IIIc* können, wie bei *IVb* beschrieben, 0.2 g *IVc·2 HBr* (92%) gewonnen werden. Aus *Methanol*/Äther farblose Prismen, die ab 215° (Zers.) schmelzen.

$C_8H_{10}N_4O]2Br$ (338.0) Ber. C 28.43 H 2.98 N 16.58 Gef. C 28.37 H 3.04 N 16.88

2-Aminomethyl-5-[γ-pyridyl]-1.3.4-oxdiazol-dihydrobromid (IVd·2 HBr): Setzt man 0.2 g *III d* um, wie bei *IVb* beschrieben, so kann man 0.16 g *IVd·2 HBr* (73%) in farblosen Prismen gewinnen, die ab 250° (Zers.) schmelzen.

$C_8H_{10}N_4O]2Br$ (338.0) Ber. C 28.43 H 2.98 N 16.58 Gef. C 28.40 H 3.13 N 16.47

4-Methyl-3-[Z-aminomethyl]-1.2.4-triazol (Va): Suspendiert man 0.5 g *Ia* in 12 ccm 15-proz. methanolischer *Methylamin*-Lösung, dunstet nach 3 Tagen i. Vak. ein und reibt den harzigen Rückstand mit *Benzol* an, so gewinnt man 0.25 g *Va* (58%). Aus *Benzol* farblose Prismen vom Schmp. 107–108°.

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (246.3) Ber. C 58.52 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.75 H 5.63 N 22.55

4-Methyl-3-[Z-aminomethyl]-5-phenyl-1.2.4-triazol (Vb): Nach 5stdg. Erhitzen von 0.7 g *Ib* mit 0.08 g *Methylamin* in 2 ccm Äthanol auf 100° im verschlossenen Kolben gewinnt man durch Eindunsten i. Vak. 0.5 g verunreinigtes *Vb*. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 146–148° (Ausb. 79%).

$C_{18}H_{18}N_4O_2$ (322.4) Ber. C 67.06 H 5.63 N 17.38 Gef. C 67.32 H 5.84 N 17.68

4-Methyl-3-[Z-aminomethyl]-5-[β-pyridyl]-1.2.4-triazol (Vc): Man erhitzt 0.71 g *Ic* mit 0.08 g *Methylamin* in 2 ccm Äthanol 2 Stdn. auf 100°. Beim Abkühlen kristallisieren 0.46 g *Vc*, während durch Eindunsten der Mutterlauge noch 0.05 g *Vc* (Gesamtausb. 79%) zu erhalten sind. Aus Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 155–155.5°.

$C_{17}H_{17}N_5O_2$ (323.4) Ber. C 63.14 H 5.30 N 21.66 Gef. C 63.42 H 5.28 N 21.52

3-[Z-Aminomethyl]-4-benzyl-1.2.4-triazol (Ve): 0.7 g *Ia* werden mit 0.3 g *Benzylamin* in 2 ccm Methanol 7 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach dem Eindunsten i. Vak. verreibt man mit Äthylacetat, worauf 0.2 g *Ve* (25%) kristallisieren. Aus Äthylacetat farblose Prismen vom Schmp. 131–132°.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$ (322.4) Ber. C 67.06 H 5.63 N 17.38 Gef. C 66.80 H 5.80 N 17.15

3-[Z-Aminomethyl]-5-phenyl-4-benzyl-1.2.4-triazol (Vf): Erhitzt man 0.5 g *Ib* mit 0.3 g *Benzylamin* in 2 ccm Äthanol 2 Stdn. auf 100°, dunstet i. Vak. ein und löst den Rückstand aus Benzol um, so gewinnt man 0.2 g *Vf* (36%) in farblosen Prismen vom Schmp. 156–157°.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.5) Ber. C 72.34 H 5.56 N 14.06 Gef. C 72.59 H 5.58 N 14.29

3-[Z-Aminomethyl]-4-benzyl-5-[β-pyridyl]-1.2.4-triazol (Vg): Nach 2stdg. Erhitzen von 0.71 g *Ic* mit 0.25 g *Benzylamin* in 2 ccm Äthanol auf 100° dunstet man i. Vak. ein, worauf 0.55 g verunreinigtes *Vg* (69%) kristallisieren. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 125.5–126.5°.

$C_{23}H_{21}N_5O_2$ (399.5) Ber. C 69.15 H 5.30 N 17.53 Gef. C 69.50 H 5.63 N 17.66

3-Aminomethyl-4-alkyl-(5-aryl)-1.2.4-triazol-hydrobromide (entspr. *Vla*–*c* und *e*–*g*): Man löst 0.2 g des entsprechenden 3-[Z-Aminomethyl]-triazols in 4 ccm Eisessig und setzt 2 ccm einer 30-proz. *Bromwasserstoff*/Eisessig-Lösung hinzu. Nach 2 Stdn. vervollständigt man die Fällung durch Zugabe von Äther und kristallisiert das erhaltene *Hydrobromid* aus Methanol/Äther zu farblosen Prismen um (s. Tab.).

	R	R'	Schmp.	Ausb. % d. Th.	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
						C	H	N
<i>VIa</i>	H	CH ₃	215–220°	90	C ₄ H ₁₀ N ₄]2 Br (274.0)	Ber. 17.53 Gef. 17.63	3.68 3.69	20.47 20.47
<i>VIb</i>	C ₆ H ₅	CH ₃	190–200°	80	C ₁₀ H ₁₄ N ₄]2 Br (350.1)	Ber. 34.31 Gef. 34.33	4.03 4.18	16.01 15.89
<i>VIc</i>	β-C ₅ H ₄ N	CH ₃	233–239°	81	C ₆ H ₁₃ N ₅]2 Br (351.1)	Ber. 30.79 Gef. 30.47	3.73 3.54	19.95 19.74
<i>VIe</i>	H	CH ₂ C ₆ H ₅	165–173°	77	C ₁₀ H ₁₄ N ₄]2 Br (350.1)	Ber. 34.31 Gef. 34.13	4.03 4.21	16.01 15.94
<i>VI f</i>	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	185–188°	52	C ₁₆ H ₁₈ N ₄]2 Br (426.2)	Ber. 45.09 Gef. 45.04	4.26 4.51	13.15 13.46
<i>VI g</i> ⁵⁾	β-C ₅ H ₄ N	CH ₂ C ₆ H ₅	168–175°	45	C ₁₅ H ₁₈ N ₅]3 Br (508.1)	Ber. 35.46 Gef. 35.32	3.57 3.74	13.79 14.06

⁵⁾ Durch Umlösen aus Methanol und einer 2-proz. ätherischen Bromwasserstofflösung sowie Trocknen bei 20°/15 Torr.

4-Acetylamino-5-methyl-3-[Z-aminomethyl]-1.2.4-triazol: Man löst 1.0 g *I* und 0.27 g *Acethydrazid* in 30 ccm absol. Äthanol und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Anschließend dunstet man i. Vak. ein und extrahiert den Rückstand mit heißem Essigester. Nach dem Abdampfen des Essigesters bleibt ein Harz zurück, aus dem nach einigen Tagen 0.16 g des obigen *Triazols* (14%) kristallisieren, aus Essigester/Benzol farblose Prismen vom Schmp. 165–167°.

$C_{14}H_{17}N_5O_3$ (303.3) Ber. C 55.44 H 5.65 N 23.09 Gef. C 55.31 H 5.59 N 23.17

Aus dem harzigen Rückstand kann durch Vakuumdestillation 0.1 g *Z-Glycin-äthylester* (11%) vom Schmp. 34–35° (Lit.⁶⁾: 35.5–36.5°) gewonnen werden.

⁶⁾ A. E. BARKDOLL und W. F. ROSS, J. Amer. chem. Soc. 66, 951 [1944].