

ALEXANDER SPASSOV, EVGENY GOLOVINSKY
und GEORGI DEMIROV

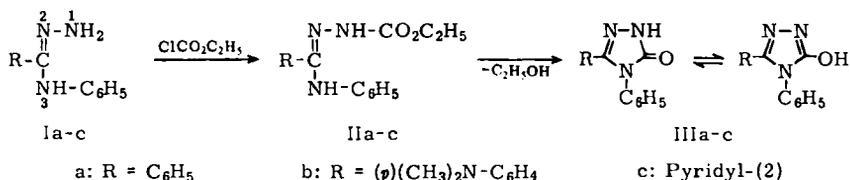
**Umsetzung von Amidrazonen mit Chlorameisensäure-äthylester.
Darstellung von 3.4-diarylsubstituierten 1.2.4-Triazolonen-(5)**

Aus dem Institut für Medizinische Chemie an der Medizinischen Fakultät
der Universität Sofia

(Eingegangen am 26. September 1964)

Durch Umsetzung von *N*³-arylsubstituierten Amidrazonen der Benzoesäure, der *p*-Dimethylamino-benzoesäure und der Picolinsäure mit Chlorameisensäure-äthylester werden mit guter Ausbeute 3.4-diarylsubstituierte 1.2.4-Triazolone-(5) erhalten. Die Reaktion verläuft über *N*¹-Äthoxycarbonylamidrazone. Die Amidrazone werden aus den entsprechenden Thioamiden gewonnen.

Bei der Umsetzung von *N*³-arylierten Amidrazonen (I) mit Chlorameisensäure-äthylester entstehen zuerst die entsprechenden *N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*³-aryl-amidrazone (II), die sich leicht weiter in die 3.4-diarylsubstituierten 1.2.4-Triazolone-(5) (III) umwandeln:



Von den verschiedenen Methoden zur Synthese von 1.2.4-Triazolonen stehen der angegebenen die Kondensation von Carbohydrazid mit Orthoameisensäure-triäthylester¹⁾ bzw. von symm. Diphenylcarbohydrazid mit Chlorameisensäure-äthylester²⁾ sowie die Kondensation von Aminoguanidinen bzw. [α -Anilino-benzyliden]-phenylhydrazin mit Phosgen^{3,4)} am nächsten.

Die für die Synthese notwendigen Amidrazone erhielten wir bequem aus den entsprechenden *N*-substituierten Thioamiden und Hydrazinhydrat nach einer von uns früher beschriebenen Methode⁵⁾.

Die Umsetzung der Amidrazone mit Chlorameisensäure-äthylester verläuft in geeignetem Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder kurzem Erhitzen mit guter Ausbeute hauptsächlich zum Äthoxycarbonylamidrazon (II). In geringer Menge bildet sich auch das entsprechende 3.4-diarylsubstituierte 1.2.4-Triazolone-(5). Das 3-[Pyridyl-(2)]-4-phenyl-1.2.4-triazolone-(5) entsteht unter diesen Bedingungen bereits in beträchtlicher Menge.

1) TH. CURTIUS und K. HEIDENREICH, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2684 [1894], zit. nach A. ETIENNE, Traité de chimie organique 21, 878 [1953].

2) M. BUSCH, C. 1901 I, 935-937.

3) M. BUSCH und TH. ULMER, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1716 [1902].

4) H. L. WHEELER und T. B. JOHNSON, Amer. chem. J. 31, 577 [1904].

5) A. SPASSOV und E. GOLOVINSKY, J. Obšt. Chimii (J. allg. Chem., Moskau) 32, Nr. 10, 3394 [1962].

Für die N^1 -Äthoxycarbonyl-amidrazon-Struktur dieser primären Reaktionsprodukte spricht außer der Elementaranalyse und der Cyclisierung zu 1,2,4-Triazolonen noch das IR-Spektrum. Beim Ausgangs-Amidrazon Ia ist im NH-Valenzschwingungsgebiet eine breite Absorptionsbande mit komplizierter Struktur zu beobachten. Sie könnte der NH- und NH_2 -Gruppe zugeschrieben werden ($\sim 3180, 3280, 3390/cm$), die miteinander innere Wasserstoffbrücken bilden. Im Spektrum des N^3 -Phenyl- N^1 -äthoxycarbonyl-benzamidrazons (IIa) verschwindet diese Bande, und im NH-Valenzschwingungsgebiet bleibt nur eine schwache Absorptionsbande bei etwa $3370/cm$. Außerdem tritt ein Absorptionsmaximum bei $1745/cm$ auf, das der Carbonylgruppe ($-NH-CO-$) entspricht.

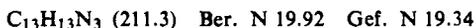
Die Cyclisierung der Äthoxycarbonylamidrazone zu den 1,2,4-Triazolonen-(5) wird am besten nachträglich durch kurzes Erhitzen über die Schmelztemperatur durchgeführt. Sie läßt sich auch durch längeres Kochen einer Suspension des Amidrazons in Alkali erreichen. Die Triazolone-Struktur wurde am Beispiel von IIIa durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem des Ausgangs-Äthoxycarbonylamidrazons IIa nachgewiesen. Statt der Carbonylschwingung der $-NH-CO-$ Gruppe ($1745/cm$) tritt im Spektrum des Triazolons IIIa die einer cyclischen $-CO-$ Gruppe entsprechende Bande bei $\sim 1730/cm$ auf. Außerdem wird bei der Umwandlung der Äthoxycarbonylamidrazone in Triazolone auch das zu erwartende Äthanol nachgewiesen. Für eine Triazolone-Struktur spricht endlich auch die Löslichkeit in Alkalilaugen, die auf einer Keto-Enol-Tautomerie beruhen kann.

Die Spektren wurden von Herrn B. JORDANOV gemessen, dem wir auch an dieser Stelle den besten Dank aussprechen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die N^3 -arylsubstituierten Amidrazone werden nach l. c.³⁾ gewonnen; neu dargestellt wurde das nachstehende.

N^3 -Phenyl-benzamidrazon (Ia): Aus 1.06 g (5.0 mMol) Thiobenzanilid¹⁾, suspendiert in 6 ccm Äthanol, und 1 ccm Hydrazin (etwa 100-proz.). Nach schwachem Erwärmen und 12 stdg. Stehenlassen wird unter Zusatz von etwas Kieselgur abfiltriert, bei Raumtemperatur eingedampft und der kristalline Rückstand aus heißem Äthanol (Aktivkohle) unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. $90-92^\circ$, Ausb. 0.69 g (65%).



Bei Verwendung von relativ verdünnter Hydrazinhydrat-Lösung enthält das gewonnene Phenylbenzamidrazon in der Regel etwas Thioanilid. Zur Reinigung wird das rohe Amidrazon in verd. Salzsäure gelöst, die Lösung mit Äther extrahiert und mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Das ausgefällte Phenylbenzamidrazon ist frei von Schwefel.

N^3 -Phenyl- N^1 -äthoxycarbonyl-benzamidrazon (IIa): Man läßt ein Gemisch von 1.06 g (5.0 mMol) N^3 -Phenyl-benzamidrazon (Ia), suspendiert in 10 ccm wasserfreiem Äther, und 1.5 ccm Chlorameisensäure-äthylester etwa 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und zersetzt dann mit 10 ccm Wasser. Ein Teil des gebildeten Phenyl-äthoxycarbonyl-benzamidrazons scheidet sich als farbloser Niederschlag aus, Schmp. $180-182^\circ$. Aus dem Filtrat fällt nach Alkalisieren mit überschüss. 10-proz. Natronlauge noch weiteres IIa aus. Gesamtausb. 1.15 g (85.7%). Farblose prismatische Nadeln (aus heißem Äthanol). Schmp. $190-192^\circ$ unter Aufschäumen.

Bei dieser Temperatur erstarrt die Schmelze wegen Bildung von 3.4-Diphenyl-1.2.4-triazolon-(5) und schmilzt dann wieder bei 250—255°.

$C_{16}H_{17}N_3O_2$ (283.3) Ber. C 67.84 H 6.05 N 14.83 Gef. C 67.13 H 5.97 N 14.67

Aus dem alkalischen Filtrat von IIa kristallisiert nach Ansäuern mit verd. Essigsäure und längerem Stehenlassen eine kleine Menge 3.4-Diphenyl-1.2.4-triazolon-(5) (IIIa), Schmp. 258—260°.

*N*³-Phenyl-*N*¹-äthoxycarbonyl-*p*-dimethylamino-benzamidrazon (*I*1b): Aus 1.0 g (4.0 mMol) *N*³-Phenyl-*p*-dimethylamino-benzamidrazon (*I*b) in 10 ccm absol. Benzol und 1.5 ccm Chlorameisensäure-äthylester. Nach vorübergehender Selbsterwärmung wird das Reaktionsgemisch 15 Min. in schwachem Sieden gehalten und dann 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das rötlich gefärbte Reaktionsprodukt wird mit verd. Salzsäure zersetzt, die Benzolschicht mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßr. Auszüge werden mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene farblose *I*1b (0.74 g, 57.5%) schmilzt bei 175—178°. Aus heißem Äthanol farblose prismatische Nadeln, Schmp. 181—182°. Löslich in verd. Salzsäure.

$C_{18}H_{22}N_4O_2$ (326.4) Ber. C 66.17 H 6.79 N 17.18 Gef. C 66.64 H 7.03 N 17.33

Beim Ansäuern des alkalischen Filtrats mit verd. Essigsäure fällt wenig kristalline Substanz vom Schmp. 245—247° aus, identisch mit 4-Phenyl-3-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1.2.4-triazolon-(5) (*III*b).

*N*³-Phenyl-*N*¹-äthoxycarbonyl-picolinsäureamidrazon (*I*1c): Zu einer Suspension von 2.00 g *N*³-Phenyl-picolinsäureamidrazon (*I*c) in 10 ccm absol. Äther werden unter Umrühren 2 ccm Chlorameisensäure-äthylester gegeben. Nach einer Stde. wird mit 10 ccm Wasser zersetzt. *I*1c fällt aus der vorübergehend entstehenden Lösung als gelblicher Niederschlag aus (1.10 g oder 41.1%). Schmp. 155—157°. Aus heißem Äthanol (Aktivkohle) unter Zusatz von wenig Wasser farblose flache Prismen, Schmp. 157—159°.

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ (284.3) Ber. C 63.38 H 5.67 N 19.71 Gef. C 63.60 H 5.98 N 19.72

Das salzsaure Filtrat wird mit Äther extrahiert und mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Der zuerst entstehende Niederschlag löst sich bis auf einen kleinen Rückstand von Ausgangsmaterial, das mit Äther entfernt wird. Schmp. 110—111°. Die alkalische Lösung wird dann mit verd. Essigsäure leicht angesäuert. Nach Abkühlen scheiden sich allmählich die farblosen Kristalle von 4-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazolon-(5) (*III*c) aus, Schmp. 216—218°. Ausb. 0.80 g (36%). Aus heißem Benzol unter Zusatz von etwas Petroläther Schmp. 220—222°.

$C_{13}H_{10}N_4O$ (238.2) Ber. C 65.53 H 4.23 N 23.52 Gef. C 65.09 H 4.25 N 23.55

3.4-Diphenyl-1.2.4-triazolon-(5) (*III*a): Aus 1.40 g (5.0 mMol) *I*1a durch 10 Min. Erhitzen auf 200°. Die Schmelze erstarrt unter Aufschäumen und Abspaltung von Äthanol zum höher schmelzenden Triazonon-(5). Rohschmp. 252—255°; Ausb. 0.64 g (54.5%).

Dasselbe Triazonon-(5) entsteht auch beim längeren Kochen einer Suspension von *I*1a in 5-proz. Natronlauge. Nach vollständiger Lösung wird mit verd. Essigsäure angesäuert, wobei das Triazonon ausfällt. Aus Äthanol farblose prismatische Nadeln, Schmp. 256—258°. Leicht löslich in heißem Äthanol, wenig in Benzol; *III*a löst sich glatt in Alkaliläugen.

$C_{14}H_{11}N_3O$ (237.3) Ber. C 70.87 H 4.67 N 17.71 Gef. C 70.97 H 4.62 N 17.49

4-Phenyl-3-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1.2.4-triazolon-(5) (*III*b): Aus 1.63 g (5.0 mMol) *I*1b durch 10 Min. Erhitzen auf 200°; Ausb. 1.05 g (75%). Farblose Nadeln (aus heißem Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle), Schmp. 251—253°. Wenig löslich in Benzol, gut in heißem Äthanol.

$C_{16}H_{16}N_4O$ (280.3) Ber. C 68.54 H 5.75 N 19.99 Gef. C 68.45 H 5.90 N 20.44

4-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazolon-(5) (IIIc): 1.4 g (5.0 mMol) *IIc* wird mittels wenig Äthanol in 30 ccm 10-proz. *Natronlauge* suspendiert. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur ist das *Amidrazon* fast vollkommen in Lösung gegangen. Beim schwachen Ansäuern mit verd. Essigsäure fällt das *Triazolone-(5)* (0.93 g, 79.3%) kristallin aus, Schmp. 218 bis 220°. Aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther oder aus 50-proz. Äthanol (Aktivkohle) Schmp. 220—222°. Farblose prismatische Tafeln oder Nadeln. Die amphotere Verbindung löst sich in verd. Salzsäure und *Natronlauge*. Sie ist mit dem bei der Umsetzung zwischen *Ic* und Chlorameisensäure-äthylester neben *IIc* erhaltenen Produkt identisch.
