

Alexander Spassov, Evgeny Golovinsky und Georgi Russev

## Über die Umsetzung von Amidrazonen mit $\beta$ -Ketosäureestern und $\beta$ -Diketonen

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

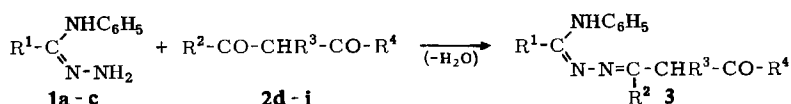
(Eingegangen am 17. Mai 1966)

■

Die Umsetzung von  $N^3$ -arylstituierten Amidrazonen (1) mit  $\beta$ -Ketosäureestern und  $\beta$ -Diketonen (2) führt zu den entsprechenden Monoamidrazon-hydrazonen (3) der Carbonylverbindung. Beim Erhitzen in der Schmelze oder in hochsiedendem Lösungsmittel zerfallen diese Amidrazon-hydrzone unter Spaltung der  $\alpha,\beta$ -C-C-Bindung der Carbonylverbindung und Ringschluß des amidrazonenthaltenden Restes zu 3.4.5-trisubstituierten 1.2.4-Triazolen (4).

■

Amidrazon-hydrzone des Acetessigsäure-äthylesters und Acetylacetons mit dem Oxalsäureamidrazon hat *Dedichen*<sup>1)</sup> erstmals dargestellt. Wir beschreiben hier ähnliche Amidrazon-hydrzone 3 aus Acetessigsäure-äthylester, Diacetyllessigsäure-äthylester,  $\alpha,\gamma$ -Diphenyl-acetessigsäure-äthylester, Acetylaceton, Benzoylaceton und des 2-Äthoxycarbonyl-cyclohexanons mit den  $N^3$ -arylstituierten Amidrazonen der Benzoesäure,  $p$ -Dimethylamino-benzoesäure und Picolinsäure. Sie entstehen durch Umsetzung des Amidrazons mit der Carbonylverbindung bei Raumtemperatur entweder ohne oder in leichtflüchtigem Lösungsmittel, glatt und quantitativ:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>b</b>	$p$ -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	Pyridyl-(2)	<b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
		<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
		<b>i</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -		OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Die Amidrazon-hydrzone 3 sind dicke, gelbe Flüssigkeiten oder gelbe, kristallisierte, relativ niedrig schmelzende Substanzen, unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Sie haben basische Eigenschaften und lösen sich in verdünnten Säuren, nicht aber in Alkalien. Beim Kochen mit Mineralsäuren hydrolysieren sie leicht zu dem Ausgangsamidrazon und der Ketoverbindung. Dieses

<sup>1)</sup> G. *Dedichen*, Avh. norsk. Vidensk. Akad. Oslo I, Mat. nat. Kl. 5, 38 (61936); zit. nach C. 1937, I, 86.

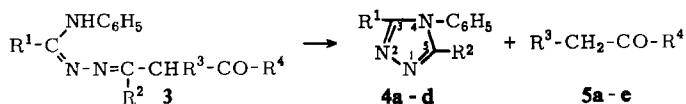
Verhalten, die Elementaranalyse und das IR-Spektrum sowie die Cyclisierung zu den entsprechenden Triazolen beweisen die Struktur **3**.

Beim Erhitzen in Schmelze oder in hochsiedendem Lösungsmittel, z. B. Xylol, zerfallen die Amidrazon-hydrazone **3** in ein flüchtiges und ein festes Produkt. Das aus den verschiedenen Amidrazon-hydrazonen des Acetessigesters stammende flüchtige Produkt ist Äthylacetat. Bei den Amidrazon-hydrazonen des Diacetyllessigesters ist es Acetessigester, während diejenigen des Acetylacetons Aceton abspalten.

Andererseits ist das nichtflüchtige Produkt des Hydrazons eines und desselben Amidrazons mit manchen verschiedenen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen immer das gleiche. Z. B. geben die Hydrazone **3ad**, **3ae**, **3ag** und **3ah** des  $N^3$ -Phenyl-benzamidrazons (**1a**) mit Acetessigester, Diacetyllessigester und Acetyl- sowie Benzoylacetone ein und dasselbe feste Produkt. Entsprechend ist es auch bei den Hydrazonen **3cd**, **3ce**, **3cg** und **3ch** des  $N^3$ -Phenyl-picolinsäure-amidrazons (**1c**) mit den obigen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen. Dagegen ist das nichtflüchtige Produkt aus dem Hydrazon **3af** des  $N^3$ -Phenyl-benzamidrazons mit  $\alpha,\gamma$ -Diphenyl-acetessigester verschieden von den obigen zwei Produkten.

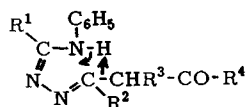
Elementaranalyse und IR-Spektren der festen, nichtflüchtigen Produkte weisen auf die Struktur **4** der entsprechenden, trisubstituierten Triazole hin, die wir im Fall des festen Zerfallsprodukts von **3cd** durch unabhängige Synthese eindeutig beweisen konnten: es ist identisch mit dem 5-Methyl-4-phenyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazol (**4c**), das wir aus  $N^3$ -Phenyl-picolinsäure-amidrazon (**1c**) und Acetanhydrid nach *Bamberger* synthetisiert haben<sup>2)</sup>.

Demnach besteht die thermische Zersetzung der Monoamidrazon-hydrazone der untersuchten  $\beta$ -Ketosäureester und  $\beta$ -Diketone in einer Spaltung der  $\alpha,\beta$ -C-C-Bindung der Carbonylverbindung und Cyclisierung der den Amidrazonrest enthaltenden Kohlenstoffkette zu einem 3.4.5-trisubstituierten 1.2.4-Triazol:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>a</b>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>b</b>	<i>p</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>b</b>	COCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	Pyridyl-(2)	CH <sub>3</sub>	<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>d</b>	Pyridyl-(2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	<b>d</b>	H	CH <sub>3</sub>
			<b>e</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine Übergangsform des Amidrazon-hydrazons etwa von der Art:



<sup>2)</sup> E. Bamberger und H. Witter, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2126 (1893).

Dieses Schema erklärt die Beobachtung, daß einige Amidrazon-hydrazone, z. B. die Hydrazone des Benzoesäure- bzw. Picolinsäure-amidrazons mit Acetessigester, Diacetylessigester und Acetylaceton ein und dasselbe Triazol geben. Dagegen müssen die Triazole aus den Hydrazonen dieser beiden Amidrazone mit  $\alpha,\gamma$ -Diphenyl-acetessigester erwartungsgemäß verschieden sein.

Eine Ausnahme vom obigen Verhalten der Amidrazon-hydrazone der untersuchten  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen zeigen diejenigen des 2-Äthoxycarbonyl-cyclohexanons (**2i**). Beim Erhitzen in Xylollösung bleiben sie unverändert, während in der Schmelze bei 200° in kurzer Zeit eine tiefgehende Zersetzung unter Verkohlung eintritt.

Vorläufige Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit zeigten, daß die Hydrazone der Benz- und Picolylamidrazone mit Acetessigester in Xylollösung auch nach 3stdg. Erhitzen auf 100–120° unverändert bleiben. Anwendung von stärker polaren Lösungsmitteln wie Dioxan oder Zusatz von Natriumäthylat als Katalysator ändert dieses Ergebnis nicht. Meßbare Zersetzung der Amidrazon-hydrazone setzt erst bei 140–160° ein und ist bei dieser Temperatur nach 20–30 Min. fast beendet. Bei 200–220° verläuft die Reaktion quantitativ innerhalb 1–2 Min.

Zu bemerken ist noch, daß Benzoylacetone immer mit der der  $\text{CH}_3$ -Gruppe benachbarten CO-Gruppe mit den Amidrazonen reagiert. Beweisend dafür sind die Produkte bei der Cyclisierung der entsprechenden Amidrazon-hydrazone. Es bilden sich z. B. beim Cyclisieren des Benzoylacetone-*N*<sup>3</sup>-phenyl-benzamidrazon-monohydrazons 5-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol und Acetophenon.

## Beschreibung der Versuche

### I. Darstellung der Amidrazon-hydrazone 3

*Allgemeine Vorschrift:* Äquivalente Mengen von Amidrazon **1** und Carbonylverbindung **2** oder mit einem schwachen Überschuß der letzteren (1 : 1.05) läßt man ohne Lösungsmittel oder in Äthanol, Benzol bzw. Äther 1–2 Std. bei Raumtemp. stehen, erwärmt einige Minuten auf 80° und läßt dann das Lösungsmittel frei verdunsten. Manchmal ist es zweckmäßig, den Rückstand in Äther aufzunehmen und mit verd. Natronlauge zu waschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdunsten des Lösungsmittels bleibt das Amidrazon-hydrazon **3** als gelbgefärbtes, dickes Öl zurück, oder es erstarrt nach Abkühlen bei 0° zu einer gelben, kristallinen Masse.

1. Amidrazon-hydrazon **3ad** aus Acetessigester (**2d**) und *N*<sup>3</sup>-Phenyl-benzamidrazon (**1a**): Aus 2.11 g (10 mMol) **1a** und 1.30 g (10 mMol) **2d**. Gelbe, dickölige Flüssigkeit, die auch nach längerer Zeit und Abkühlen bis –10° nicht erstarrt. Leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln und verd. Säuren. Aus der salzsauren Lösung wird nach kurzem Erwärmen, Alkalisieren mit Natronlauge und Aufnehmen mit Benzol das Ausgangsamidrazon in farblosen Kristallen mit Schmp. 87–90° zurückgewonnen. Misch-Schmp. mit **1a** ohne Depression.

2. Amidrazon-hydrazon **3bd** aus Acetessigester (**2d**) und *N*<sup>3</sup>-Phenyl-*p*-dimethylamino-benzamidrazon (**1b**): Aus 2.54 g (10 mMol) **1b** und 1.35 g **2d**. Gelbe, dickölige Flüssigkeit. Ausb. nahezu quantitativ. Löslich in organischen Lösungsmitteln und verd. Säuren.

3. *Amidrazon-hydrazon 3cd aus Acetessigester (2d) und N<sup>3</sup>-Phenyl-picolinsäure-amidrazon (1c)*: Aus 2.12 g (10 mMol) **1c** und 1.35 g (10.4 mMol) **2d**. Ausb. 3.23 g (100%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 96–98°.

$C_{18}H_{20}N_4O_2$  (324.3) Ber. C 66.80 H 6.18 N 17.26 Gef. C 66.52 H 6.08 N 16.97  
Mol.-Gew. 320.1 (kryoskop. in Eisessig)

Die Kristalle sind in verd. Salzsäure löslich.

IR: 1742 ( $CO_2C_2H_5$ ), 1652, 1680 ( $-N=C<$ ) und 3335/cm (NH).

4. *Amidrazon-hydrazon 3ae aus Diacetylessigester (2e) und N<sup>3</sup>-Phenyl-benzamidrazon (1a)*: Aus 1.05 g (5 mMol) **1a** und 0.87 g (5 mMol) **2e**. Gelbes, dickflüssiges Öl.

5. *Amidrazon-hydrazon 3be aus Diacetylessigester (2e) und N<sup>3</sup>-Phenyl-p-dimethylamino-benzamidrazon (1b)*: Aus 0.51 g (2 mMol) **1b** und 0.35 g (2 mMol) **2e**. Braunes, dickflüssiges Öl.

6. *Amidrazon-hydrazon 3ce aus Diacetylessigester (2e) und N<sup>3</sup>-Phenyl-picolinsäure-amidrazon (1c)*: Aus 2.12 g (10 mMol) **1c** und 1.73 g (10 mMol) **2e**. Blaßgelbe, prismatische Kristalle. Schmp. 85–89°. Ausb. 3.50 g (93%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Äthanol bleibt der Schmp. bei 91–93° konstant.

$C_{20}H_{22}N_4O_3$  (366.3) Ber. N 15.40 Gef. N 15.24

Die Reaktion gelingt auch ohne Lösungsmittel glatt mit quantitativer Ausb.

7. *Amidrazon-hydrazon 3cf aus  $\alpha,\gamma$ -Diphenyl-acetessigester (2f) und N<sup>3</sup>-Phenyl-picolinsäure-amidrazon (1c)*: Aus 1.06 g (5 mMol) **1c** und 1.41 g (5 mMol) **2f**. Gelbbraunes, dickflüssiges Öl.

8. *Amidrazon-hydrazon 3ag aus Acetylaceton (2g) und N<sup>3</sup>-Phenyl-benzamidrazon (1a)*: Aus 2.12 g (10 mMol) **1a** und 1.00 g (10 mMol) **2g**. Ausb. 1.88 g (66%). Gelbe Nadeln vom Schmp. 124–127°. Aus heißem Äthanol (zweimal) Schmp. 132–134°.

$C_{18}H_{19}N_3O$  (293.4) Ber. N 13.98 Gef. N 14.06

Die gleiche Reaktion, ausgeführt ohne Lösungsmittel, liefert zunächst ein dickes, gelbgefärbtes Öl, das rasch vollkommen kristallin erstarrt. Ausb. quantitativ.

9. *Amidrazon-hydrazon 3bg aus Acetylaceton (2g) und N<sup>3</sup>-Phenyl-p-dimethylamino-benzamidrazon (1b)*: Aus 2.54 g (10 mMol) **1b** und 1.00 g (10 mMol) **2g**. 3.13 g (94%) gelbe Prismen vom Schmp. 150–152°, nach Umkristallisieren aus heißem Äthanol 154–156°.

$C_{20}H_{24}N_4O$  (336.4) Ber. N 16.45 Gef. N 16.01

Führt man die Reaktion ohne Lösungsmittel aus, so erstarrt die entstandene ölige Flüssigkeit in 2 Stdn. allmählich zu einer gelben, kristallinen Masse. Aus Äthanol Schmp. 154–156°.

10. *Amidrazon-hydrazon 3cg aus Acetylaceton (2g) und N<sup>3</sup>-Phenyl-picolinsäure-amidrazon (1c)*: Aus 2.12 g (10 mMol) **1c** und 1.00 g (10 mMol) **2g**. Rohausb. 2.88 g (98%), Schmp. 103–106°. Gelbe, prismatische Plättchen vom Schmp. 111–113° (aus heißem Äthanol).

$C_{17}H_{18}N_4O$  (284.4) Ber. N 19.34 Gef. N 19.00

Die direkte Umsetzung von **1c** und **2g** ohne Lösungsmittel liefert ein dunkles Öl, das bald vollkommen erstarrt. Schmp. 96–100°. Ausb. quantitativ. Aus Äthanol Schmp. 111–113°.

11. *Amidrazon-hydrazon 3ah aus Benzoylaceton (2h) und N<sup>3</sup>-Phenyl-benzamidrazon (1a)*: Aus 2.11 g (10 mMol) **1a** und 1.62 g **2h**. Rohausb. 3.14 g (89%) vom Schmp. 134–137°. Aus Äthanol gelbe Blättchen mit Schmp. 136–138°.

$C_{23}H_{21}N_3O$  (355.9) Ber. N 11.85 Gef. N 12.55

12. *Amidrazon-hydrazon 3ci* aus 2-Äthoxycarbonyl-cyclohexanon (2i) und *N*<sup>3</sup>-Phenylpicolinsäure-amidrazon (1e): Aus 1.06 g (5 mMol) 1e und 0.79 g (5 mMol) 2i. Ausb. 1.17 g (63%). Aus heißem Äthanol Schmp. 104–106°.

$C_{21}H_{23}N_4O_2$  (363.4) Ber. N 15.42 Gef. N 15.20

## II. Darstellung von 1.2.4-Triazolen

*Allgemeine Vorschrift:* Die Amidrazon-hydrazone 3 lassen sich in 1.2.4-Triazole 4 umwandeln, indem man entweder eine Schmelze von 3 im Reagenzglas 5 Min. im Ölbad bei 190–200° hält, oder je 1 mMol 3 in 2–2.5 ccm Xylol zum Sieden erhitzt. Im ersten Fall tritt lebhaftere Zersetzung unter Entwicklung flüchtiger Produkte ein. Nach Erkalten erstarrt die Schmelze und das gebildete Triazol wird aus heißem Xylol umkristallisiert. Die Ausb. beträgt 95–100%. Neben dem Triazol entstehendes flüchtiges Produkt wird an Hand der Temperatur des übergehenden Dampfes sowie durch geeignete Reaktionen mit dem in wäßr. Äthanol aufgefangenen Destillat identifiziert.

Läßt man die Reaktion in Xylollösung ablaufen, so kristallisiert der größte Teil des Triazols (etwa 55%) nach Abkühlen der Lösung auf 0° aus. Aus dem Filtrat kann man nach Verdunsten des Xylols nachträglich noch etwas Triazol gewinnen, aber die Gesamtausb. ist in diesem Falle doch etwas niedriger (etwa 75–85%).

Triazole, die aus Amidrazon-hydrazonen verschiedener Carbonylverbindungen entstehen können, werden am besten aus den entsprechenden Acetessigester-amidrazon-hydrazonen gewonnen.

*5-Methyl-3.4-diphenyl-1.2.4-triazol (4a):* Aus 3ad, 3ae, 3ag und 3ah. Die Ausb. an Triazol beträgt aus 1.62 g (5 mMol) 3ad beim Schmelzen 1.10 g (94%). Führt man die Reaktion in Xylol aus, so erhält man an auskristallisiertem Triazol 0.68 g. Aus der Lösung lassen sich nach Verdunsten des Xylols noch 0.29 g gewinnen. Schmp. 150–154°. Aus heißem Xylol farblose, prismatische Nadeln vom Schmp. 158–160.5°.

$C_{15}H_{13}N_3$  (235.3) Ber. C 76.72 H 5.53 N 17.85 Gef. C 76.34 H 5.32 N 18.01

Im IR-Spektrum der Verbindung fehlen die Banden der Carbonyl- und Estergruppen (bei 1742/cm) und der Amidgruppe (3335/cm).

Die Triazole aus 3ae, 3ag und 3ah sind identisch mit 4a. Schmp. 158–160°, Misch-Schmp. ohne Depression.

Das flüchtige Produkt aus 3ad wurde nach der Siedetemperatur (74–76°) und dem spezifischen Geruch als Äthylacetat (5a) identifiziert. 3ag spaltet ein flüchtiges Produkt mit Siedetemperatur 50–54° ab. Aufgefangen in Wasser gibt es mit Nitroprussidnatrium positive Reaktion für Aceton (5d). Der aus 3ae abgespaltene Acetessigester (5b) zeigt Sdp. 186–189°. Aufgefangen in wäßr. Äthanol gibt er eine rötlich-violette Färbung mit Eisen(III)-chlorid und ein Hydrazon mit *p*-Nitro-phenylhydrazin, das bei 116–117° schmilzt (aus verd. Äthanol).

*5-Methyl-4-phenyl-3-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1.2.4-triazol (4b):* Aus 5 mMol 3bd, 3be und 3bg beim Schmelzen und in Xylollösung. Ausbeute quantitativ (beim Schmelzen). Schmp. 186–187° (aus Xylol).

$C_{17}H_{19}N_4$  (279.4) Ber. C 73.25 H 6.68 N 20.01 Gef. C 73.68 H 7.08 N 20.00

Als flüchtiges Produkt wird Äthylacetat aus der Schmelze von 3bd und Aceton aus 3bg wie oben nachgewiesen.

*5-Methyl-4-phenyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazol (4c):* Aus 5 mMol 3cd, 3ce und 3cg beim Schmelzen und in Xylollösung. Ausb. quantitativ. Schmp. 146–149°. Der aus der Xylollösung auskristallisierte Teil beträgt 56–60%. Nach Umkristallisieren aus heißem Xylol farblose

Nadeln mit Schmp. 150–152°. Ähnlich ist die Triazolausbeute auch aus **3ce** und **3cg**. Schmp. 150–152° (aus Xylol). Misch-Schmp. ohne Depression.

Das flüchtige Produkt wurde bei **3cd** als *Äthylacetat*, bei **3cg** als *Aceton* und bei **3ce** als *Acetessigester* wie oben identifiziert.

*Unabhängige Synthese von 4c*: 0.53 g (2.5 mMol) **1c** erhitzt man in 3 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. zum Sieden. Nach Neutralisieren mit 10-proz. Natronlauge fällt ein farbloser, kristalliner Niederschlag vom Schmp. 146–149°. Aus heißem Xylol Schmp. 150–152°. Misch-Schmp. mit **4c** ohne Depression.

*4-Phenyl-5-benzyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazol (4d)*: Aus 1.82 g (5 mMol) **3cf** durch 1 stdg. Erhitzen in siedender Xylollösung. Nach Abkühlen auf 0° scheiden sich 0.86 g (56%) **4d** kristallin aus. Aus heißem Xylol farblose, prismatische Nadeln vom Schmp. 177–179°.

$C_{20}H_{16}N_4$  (312.4) Ber. C 78.03 H 5.16 N 17.94 Gef. C 78.42 H 5.07 N 18.23

[217/66]