

Alexander Spassov, Evgeny Golovinsky und Georgi Demirov

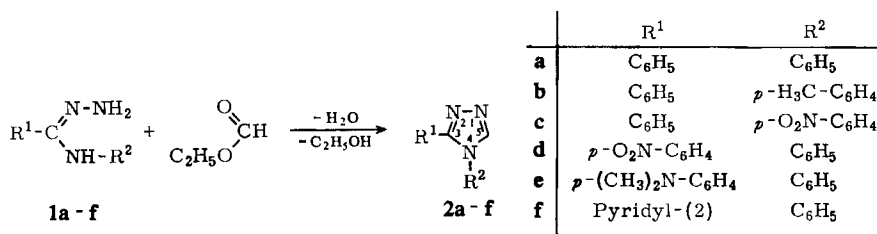
Umsetzung von Amidrazonen mit Ameisensäure-äthylester. Darstellung von 3.4-diarylsubstituierten 1.2.4-Triazolen

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

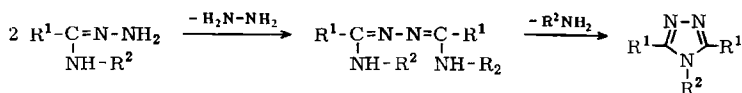
(Eingegangen am 17. Mai 1966)

Durch Umsetzung der N^3 -arylsubstituierten Amidrazone (1) von Benzoesäure, p -Nitrobenzoesäure, p -Dimethylamino-benzoesäure und Picolinsäure mit Ameisensäure-äthylester entstehen in guter Ausbeute 3.4-diarylsubstituierte 1.2.4-Triazole (2). Die Amidrazone werden aus den entsprechenden Thioamiden gewonnen.

Bei der Umsetzung von N^3 -arylierten Amidrazonen (1) mit Ameisensäure-äthylester erfolgt glatt Ringschluß zu 3.4-diarylsubstituierten 1.2.4-Triazolen (2):



Eine solche Kondensation von N^3 -substituierten Amidrazonen mit Äthylformiat ist bisher nicht bekannt. Doch hat Rinman¹⁾ beschrieben, daß sich das nichtsubstituierte Oxalsäure-diamidrazon mit Ameisensäure zu Bi-[1.2.4-triazolyl]-(3.3'), also auf ähnliche Weise, umsetzt. Die Übertragung dieser Reaktion auf N^3 -arylierte Amidrazone ergab jedoch, daß diese in Gegenwart von Ameisensäure ganz anders reagieren: es entstehen dabei 3.4.5-Triaryl-1.2.4-triazole, so daß die Reaktion ohne Eintritt des C-Atoms der Ameisensäure in den Triazolring verläuft. Sie läßt sich vielmehr als Kondensation von zwei Molekülen des Amidrazons unter Abspaltung von Hydrazin und Anilin unter Cyclisierung zum 1.2.4-Triazol verstehen. Wahrscheinlich verläuft sie über die entsprechenden Diamidrazone nach folgendem Schema:



Die gleichen Triaryltriazole entstehen auch bei stärkerem Erhitzen einer Alkohol- oder Äthylacetat-Lösung der Amidrazone im Rohr.

¹⁾ E. Rinman, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1194 (1897).

Die für die Synthese benötigten Amidrazone erhielten wir bequem aus den entsprechenden *N*-substituierten Thioamiden und Hydrazinhydrat nach einer von uns früher beschriebenen Methode²⁾. Die Umsetzung der meisten Amidrazone verläuft noch bei Raumtemperatur oder schneller bei der Siedetemperatur des Ameisensäure-äthylesters. Einige Amidrazone reagieren aber nur bei Temperaturen über 100–120° im Rohr. In diesem Fall werden neben dem 3.4-Diaryl-1.2.4-triazol auch kleine Mengen der entsprechenden 3.4.5-Triaryl-1.2.4-triazole und 3.6-Diaryl-dihydro-1.2.4.5-tetrazine gebildet. Zum Gelingen der Reaktion ist es von Bedeutung, daß das Ausgangs-Äthylformiat frei von Ameisensäure ist. Sonst entsteht das entsprechende 3.4.5-Triaryl-1.2.4-triazol als Hauptprodukt.

Die 3.4-disubstituierten 1.2.4-Triazole (**2**) sind gut kristallisierende Substanzen mit schwach basischen Eigenschaften. Sie lösen sich in heißem Alkohol, Benzol oder Xylol und lassen sich daraus leicht rein darstellen. Die Ausbeute beträgt etwa 50 bis 60%, bezogen auf das Ausgangs-Amidrazon.

Die Struktur der 3.4-Diaryl-1.2.4-triazole wird am Beispiel **2a** durch Elementaranalyse und IR-Spektrum wahrscheinlich gemacht. Sie konnte durch unabhängige Synthese eindeutig bestätigt werden.

Beschreibung der Versuche

3.4-Diphenyl-1.2.4-triazol (2a): 2.1 g (10.0 mMol) *N*³-Phenyl-benzamidrazon (**1a**) und 5 ccm Äthylformiat (mit verd. Natriumcarbonatlösung gewaschen und frisch dest.) hält man 2 Stdn. im Sieden und verdunstet das überschüss. Formiat bei Raumtemp. Das rosagefärbte rohe Triazol (Schmp. 137–139°) wird aus Xylol und dann aus Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert: 1.2 g (55%) farblose Nadeln vom Schmp. 140–142°.

C₁₄H₁₁N₃ (221.3) Ber. C 75.99 H 5.01 N 18.99 Gef. C 75.83 H 4.90 N 19.09

IR: 698, 720, 775 (C₆H₅); 3112/cm (H–C in Triazol).

Der Misch-Schmp. mit 3.4-Diphenyl-1.2.4-triazol aus 1-Phenyl-4-benzoyl-thiosemicarbazid nach Marckwald und Bott³⁾ (Schmp. 141–142°) blieb ohne Depression.

Ist das Äthylformiat nicht ganz frei von Ameisensäure, so scheiden sich aus der Lösung schon nach 15 Min. farblose Prismen von 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigsäure bei 295–297° schmelzen. Misch-Schmp. mit 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol aus Dibenzoylhydrazin nach Busch und Schneider⁴⁾ (Schmp. 295°) ohne Depression.

C₂₀H₁₅N₃ (297.3) Ber. N 14.14 Gef. N 14.29

***N*³-*p*-Tolyl-benzamidrazon (1b):** Aus 3.3 g (15 mMol) Thiobenzoesäure-*p*-toluidid in 20 ccm Äthanol und 3 ccm 100-proz. Hydrazinhydrat bei 10–15 min. Kochen bis zur Aufhellung der Lösung. Die aus dem mit etwas Wasser versetzten und abgekühlten Filtrat ausgeschiedenen Kristalle werden aus 60-proz. Äthanol umkristallisiert: 2.1 g (65%) farblose, prismatische Nadeln vom Schmp. 101–103°.

C₁₄H₁₅N₃ (224.2) Ber. C 74.95 H 6.28 N 18.70 Gef. C 74.90 H 6.76 N 18.65

3-Phenyl-4-*p*-tolyl-1.2.4-triazol (2b): Aus 0.56 g (2.5 mMol) **1b** und 6 ccm Äthylformiat durch 2stdg. Erhitzen im Rohr bei 120°. Nach Abkühlen kristallisiert eine kleine Menge

2) A. Spassov und E. Golovinsky, J. Obst. Chem. (J. allg. Chem., Moskau) **32**, 94 (1962).

3) W. Marckwald und A. Bott, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2919 (1896).

4) M. Busch und Chr. Schneider, J. prakt. Chem. **89**, 312 (1914).

3,5-Diphenyl-4-tolyl-1.2.4-triazol in farblosen, prismatischen Tafeln, aus Pyridin/Äthanol Schmp. 290–291°. **2b** wird aus dem frei verdunsteten Filtrat gewonnen: 0.34 g (58%) farblose Tafeln, aus verd. Äthanol (Aktivkohle) Schmp. 143°.

$C_{21}H_{17}N_3$ (311.4) Ber. C 81.05 H 5.45 N 13.45 Gef. C 80.96 H 5.58 N 13.96

*N*³-[*p*-Nitro-phenyl]-benzamidrazon (**1c**): Aus 2.6 g (10 mMol) Thiobenzoessäure-[*p*-nitro-anilid] und 3 ccm Hydrazinhydrat in 20 ccm Äthanol durch 50 min. Kochen unter Rückfluß. Die aus dem Filtrat nach Wasserzusatz ausgeschiedenen Kristalle liefert aus Benzol (Aktivkohle) 1.6 g (61%) orangefarbene Prismen vom Schmp. 124–126°.

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ (256.3) Ber. N 21.86 Gef. N 21.41

3-Phenyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-1.2.4-triazol (**2c**): 0.51 g (2 mMol) **1c** erhitzt man mit 6 ccm Äthylformiat im Rohr 3 Stdn. auf 140°. Nach Abkühlen scheiden sich aus der rötlich gefärbten Lösung wenig farblose Kristalle von 3,5-Diphenyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-1.2.4-triazol ab. Schmp. 241° (aus Pyridin/Äthanol). Das Filtrat liefert nach freiem Verdunsten des Äthylformiat **2c** als Kristalle, rötlich gefärbt von etwas beigemengtem 3,6-Diphenyl-dihydro-1.2.4.5-tetrazin. Durch mehrmaliges Auswaschen mit Petroläther läßt sich das Tetrazin fast vollständig entfernen. Das verbleibende Triazol kommt aus 60-proz. Äthanol (Aktivkohle) in farblosen Nadeln vom Schmp. 178–180°. Ausb. 0.30 g (56%).

$C_{14}H_{10}N_4O_2$ (266.3) Ber. C 63.15 H 3.78 N 21.04 Gef. C 63.49 H 3.92 N 20.81

*N*³-Phenyl-*p*-nitro-benzamidrazon (**1d**): Zu einer zum Sieden erhitzten Suspension von 2.6 g (10 mMol) *p*-Nitro-thiobenzoessäureanilid in 15 ccm Äthanol fügt man 2.5 ccm 100-proz. Hydrazinhydrat. Aus der etwas verdunkelten Lösung scheiden sich nach 6–8 Stdn. bei Raumtemp. orangefarbene Kristalle von **1d** ab. Das zurückgehaltene Thioanilid wird durch Behandeln der Kristalle mit 10-proz. Salzsäure und Filtrieren des Ungelösten entfernt. Das nach Alkalisieren mit Natronlauge ausgeschiedene Amidrazon bildet aus heißem Äthanol (Aktivkohle) 1.2 g (47%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 101–103°.

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ (256.3) Ber. N 21.86 Gef. N 21.79

4-Phenyl-3-[*p*-nitro-phenyl]-1.2.4-triazol (**2d**): Aus 1.28 g (5.0 mMol) **1d** und 10 ccm gereinigtem Äthylformiat durch 2 stdg. Kochen der Lösung. Der nach Verdunsten des Formiat verbleibende kristalline Rückstand (Schmp. 161–164°) kommt aus heißem Äthanol (Aktivkohle) in farblosen Nadeln mit Schmp. 166–167°. Ausb. 0.85 g (62%).

$C_{14}H_{10}N_4O_2$ (266.3) Ber. C 63.15 H 3.78 N 21.04 Gef. C 63.22 H 4.08 N 21.42

4-Phenyl-3-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1.2.4-triazol (**2e**): Aus 1.27 g (5 mMol) *N*³-Phenyl-*p*-dimethylamino-benzamidrazon (**1e**) und 20 ccm gereinigtem Äthylformiat durch 2 stdg. Kochen der Lösung. Der gelbliche Rückstand wird nach Verdunsten des überschüss. Formiat aus Xylol umkristallisiert (Aktivkohle): 0.92 g (70%) farblose Nadeln vom Schmp. 220–222°.

$C_{16}H_{16}N_4$ (264.3) Ber. C 72.73 H 6.04 N 21.20 Gef. C 72.89 H 6.27 N 21.04

4-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-1.2.4-triazol (**2f**): Aus 2.15 g (10 mMol) *N*³-Phenyl-picolinsäure-amidrazon (**1f**) in 15 ccm Äthylformiat durch 1½ stdg. Kochen. Danach kühlt man die rot gefärbte Lösung auf 30° ab und filtriert die ausgefallenen orangefarbenen Kristalle von 3,6-Di-[pyridyl-(2)]-dihydro-1.2.4.5-tetrazin ab. Das nach Verdunsten des überschüss. Formiat verbleibende Öl wird mit etwas Benzol zerrieben, wobei es vollkommen kristallin erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Xylol kommt **2f** in farblosen Prismen vom Schmp. 128–129°. Ausb. 1.25 g (56%).

$C_{13}H_{10}N_4$ (222.3) Ber. C 70.25 H 4.53 N 25.21 Gef. C 69.80 H 4.68 N 25.68