

Regine Kraft, Heinz Paul und Günter Hilgetag

Über die Umsetzung des N^α -Tosyl-glycinäthylester-isonicotinoylhydrazons mit Ammoniak und einigen Aminen

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 11. Dezember 1967)

N^α -Tosyl-glycinäthylester-isonicotinoylhydrazon (**1**) setzt sich mit Ammoniak oder prim. sowie sek. Aminen zu Tosylaminoacet-[N^1 -isonicotinoyl- N^3 -alkyl-amidrazonen] **3a–d**, **f**, **g** um, die sich in geeigneten Fällen zu 3-Tosylaminomethyl-4-alkyl-1.2.4-triazolen **4b–d** cyclisieren lassen. **1** setzt sich mit Anilin nur in der Hitze direkt zum Triazol **4e** um. Basisch katalysiert spaltet **1** Äthanol zum 3-Tosylaminomethyl-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxadiazol (**2**) ab.

Durch Einwirkung von Methylamin oder Benzylamin auf einige N^α -Benzyloxy-carbonyl-glycinäthylester-acylhydrazone hatten Westermann, Paul und Hilgetag¹⁾ 3-(Z -Aminomethyl)-4-alkyl(aralkyl)-5-aryl(hetaryl)-1.2.4-triazole erhalten.

Um die allgemeinen Verhaltensweisen von Esterhydrazonen weiter kennenzulernen, erschien es uns interessant, diese Reaktion auf weitere Aminbasen auszudehnen und unter schonenderen Reaktionsbedingungen die dabei zu erwartenden Zwischenprodukte — am N^3 substituierte N^1 -Acyl-amidrazone — zu isolieren. Wir führten diese Untersuchung mit dem bisher nicht beschriebenen N^α -Tosyl-glycinäthylester-isonicotinoylhydrazon (**1**) durch, da dessen Darstellung wenig aufwendig mit guten Ausbeuten verläuft und die Verbindung relativ gut beständig ist.

Eine Schwierigkeit bei den Umsetzungen besteht darin, daß die Esterhydrazone bekanntlich sehr leicht unter Alkoholabspaltung zu Oxadiazolen cyclisieren¹⁾; in unserem Fall entsteht aus **1** in Gegenwart von Triäthylamin bereits bei Raumtemperatur in Alkohol das 2-Tosylaminomethyl-5-[γ -pyridyl]-1.3.4-oxadiazol (**2**).

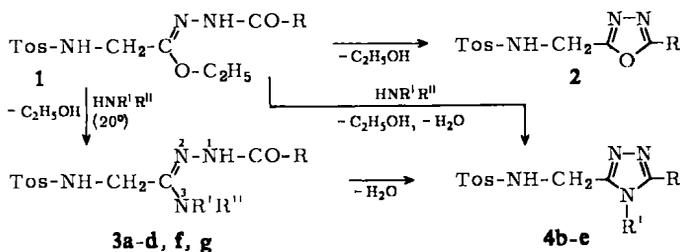
Die Reaktion von **1** mit überschüssigem, wasserfreiem Methylamin, Äthylamin, Benzylamin und Hydroxylamin in äthanolischer Lösung führt, wie wir fanden, bei Raumtemperatur zu den erwarteten am Stickstoff in 3-Stellung (N^3) alkyl- bzw. hydroxysubstituierten N^1 -Isonicotinoyl-amidrazonen **3b–d** mit Ausbeuten um 85–95%, bei **3g** etwa 30%.

Mit äthanolischem Ammoniak entsteht das am N^3 -unsubstituierte Isonicotinoyl-amidrazon **3a**, das in Analogie zu Westermann, Paul und Hilgetag²⁾ auch aus dem Tosylaminoacetimid säure-äthylester-hydrochlorid mit Isonicotinsäurehydrazid in

¹⁾ P. Westermann, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. 97, 3065 (1964).

²⁾ P. Westermann, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. 97, 528 (1964).

Gegenwart von Triäthylamin hergestellt werden kann. Damit ist gleichzeitig der Beweis für die Richtigkeit der Struktur erbracht.

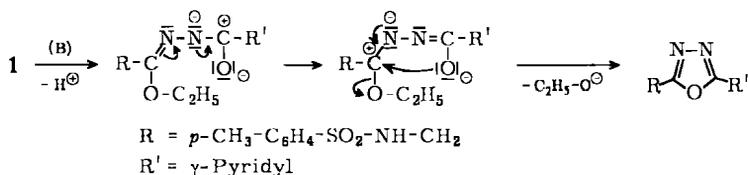


	a	b	c	d	e	f	g	
R ¹	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	OH	R = γ -Pyridyl
R ²	H	H	H	H	H	CH ₃	H	Tos = <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂

Bei Raumtemperatur reagiert **1** auch mit einem großen Überschuß an Anilin nicht, so daß N^3 -arylsubstituierte N^1 -Acyl-amidrazone so nicht zugänglich sind.

Die Umsetzung mit disubstituierten aliphatischen Aminen, die nur bis zum N^3 -dialkylsubstituierten N^1 -Acyl-amidrazon verlaufen kann, führt mit Dimethylamin bei Raumtemperatur in 85proz. Ausbeute zum erwarteten Tosylaminoacet-[N^1 -isonicotinoyl- N^3 -dimethyl-amidrazon] (**3f**).

Dagegen erhält man mit Diäthylamin unter gleichen Bedingungen und auch bei Variation der Basenmenge und der Reaktionstemperatur in jedem Fall das Oxadiazol **2**. Man kann annehmen, daß die primär erforderliche Addition des Amins an die C=N-Doppelbindung des Esterhydrazons **1**, die die Reaktion im gewünschten Sinne ablaufen lassen würde, sterisch gehindert wird. Als starke Base katalysiert Diäthylamin nun genau wie Triäthylamin den energetisch günstigen Ringschluß zum Oxadiazol.



Die oben beschriebenen N^3 -monoalkylierten N^1 -Isonicotinoyl-amidrazone **3b–d** lassen sich in einfacher Weise durch mehrstündiges Erhitzen in Äthanol bzw. auch auf direktem Wege aus **1** unter Zusatz der entsprechenden Basen und Kochen unter Rückfluß in die N^4 -alkylsubstituierten Triazole **4b–d** überführen; Ausbeuten etwa 70 bis 90%. — Unter diesen energischeren Bedingungen ergab die Einwirkung von Anilin auf **1** ein gelbes Öl, aus dem das Cyclisierungsprodukt 3-Tosylaminomethyl-4-phenyl-5-[γ -pyridyl]-1.2.4-triazol (**4e**) direkt mit 50proz. Ausbeute kristallin erhalten werden konnte. Die Cyclisierung des N^1 -Isonicotinoyl-amidrazons **3a** zu dem am Stickstoff in 4-Stellung unsubstituierten 3-Tosylaminomethyl-5-[γ -pyridyl]-1.2.4-triazol gelang uns trotz unterschiedlichster Bedingungen nicht; wir erhielten immer die Ausgangs-Verbindung zurück.

Dieses Ergebnis stimmt mit unseren Erfahrungen in Bezug auf die Nichtcyclisierbarkeit des Benzyloxycarbonylaminoacet- $[N^1$ -benzoyl-amidrazons] überein²⁾.

Ebenso blieb das N^3 -hydroxysubstituierte N^1 -Isonicotinoyl-amidrazon **3g** unter Bedingungen, die bei **3b**–**d** zum Ringschluß geführt hatten, unverändert.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind in Schwefelsäure im Apparat nach Thiele bestimmt worden. Korrigierte Schmp. wurden unter dem Schmelzpunktmikroskop nach Boëtius bestimmt.

N^α-*p*-Toluolsulfonyl-glycinäthylester-isonicotinoylhydrazon (**1**): Zu einer Suspension von 10 g Isonicotinsäurehydrazid (INH) in 600 ccm absol. Äthanol werden unter Eis/Kochsalzkühlung und Rühren 21 g *p*-Toluolsulfonylaminoacetimidssäure-äthylester-hydrochlorid³⁾ gegeben, wobei sich eine klare hellgelbe Lösung bildet. Das sich in 24 Stdn. bei -10° abscheidende Kristallinat trennt man ab (19.5 g, 72%) und erhält beim schnellen Umlösen aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. $159-160^\circ$ (Gasentwicklung).

$C_{17}H_{20}N_4O_4S$ (376.4) Ber. C 54.24 H 5.35 N 14.88 Gef. C 54.36 H 5.36 N 15.07

2-p-Toluolsulfonylaminoethyl-5- $[\gamma$ -pyridyl]-1.3.4-oxadiazol (**2**)

a) 1.0 g *p*-Toluolsulfonylaminoacetimidssäure-äthylester-hydrochlorid und 0.5 g INH werden in 30 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen erhält man 0.25 g (22%) farblose Kristalle, die aus Methanol zu glänzenden Blättchen vom Schmp. $204-205^\circ$ umgelöst werden.

b) Nach 3 stdg. Rühren bei Raumtemperatur ergeben 0.37 g **1** in 3 ccm Methanol und 2 Tropfen Triäthylamin 0.3 g rohes **2** vom Schmp. $198-200^\circ$, das aus Methanol zu glänzenden Blättchen vom Schmp. $204-205^\circ$ umkristallisiert wird; Ausb. 91%.

c) Bei Verwendung von absol. Diäthylamin in katalyt. oder überschüss. Menge an Stelle von Triäthylamin werden ca. 76% **2** erhalten.

$C_{15}H_{14}N_4O_3S$ (330.4) Ber. C 54.53 H 4.27 N 16.96 Gef. C 54.54 H 4.30 N 16.86

p-Toluolsulfonylaminoacet- $[N^1$ -isonicotinoyl-amidrazon] (**3a**)

a) Man versetzt 0.35 g **1** bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben mit 5 ccm 12proz. äthanol. NH_3 . Unter Schütteln erhält man eine klare gelbe Lösung, die nach ca. einer Stde. durchkristallisiert. Der abgetrennte Niederschlag von **3a** (0.25 g, 78%) schmilzt aus wäbr. Methanol bei $191-192.5^\circ$.

b) Ein Gemisch aus 3.8 g *p*-Toluolsulfonylaminoacetimidssäure-äthylester-hydrochlorid, 20 ccm absol. Äthanol und 1.5 ccm Triäthylamin wird so lange gerührt, bis sich eine klare Lösung bildet. Dazu fügt man bei Raumtemperatur 1.35 g INH. Die sich bildende Suspension bleibt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, danach wird abgesaugt und aus wäbr. Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (66%) **3a** vom Schmp. $191-192^\circ$.

$C_{15}H_{17}N_5O_3S$ (347.4) Ber. C 51.86 H 4.93 N 20.16 Gef. C 51.73 H 4.92 N 20.31

p-Toluolsulfonylaminoacet- $[N^1$ -isonicotinoyl- N^3 -methyl-amidrazon] (**3b**): Die Mischung von 0.4 g **1**, 1 g wasserfreiem Methylamin und 2 ccm absol. Äthanol wird bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben gerührt. Aus der klaren Lösung scheiden sich nach kurzer Zeit 0.18 g **3b** ab, das aus Äthanol farblose kurze filzige Nadelchen vom Schmp. $236-238^\circ$ (korr.) bildet. Beim Einengen der Mutterlauge werden weitere 0.15 g **3b** isoliert. Ausb. 0.33 g (86%).

$C_{16}H_{19}N_5O_3S$ (361.4) Ber. C 53.17 H 5.30 N 19.38 S 8.89

Gef. C 53.05 H 5.35 N 19.55 S 8.87

³⁾ M. Mengelberg, Chem. Ber. **87**, 1425 (1954).

4-Methyl-3-[p-toluolsulfonylaminoethyl]-5-[γ-pyridyl]-1.2.4-triazol (4b)

a) 0.4 g **1**, 1.0 g wasserfreies *Methylamin* und 2 ccm absol. Äthanol werden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der sich nach ca. 10 Min. bildende Niederschlag (0.33 g, 90%) von **4b** wird abgetrennt und aus viel Methanol/Wasser (1:1) in farblosen Kriställchen vom Schmp. 241—242° (korr.) erhalten.

b) Beim 6stdg. Erhitzen von 0.36 g **3b** und 0.1 g Anilin in 15 ccm Toluol und 5 ccm Äthanol unter Rückfluß erhält man, ohne daß eine klare Lösung eintritt, 0.32 g **4b** (95%), dessen Schmp. und Misch.-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt übereinstimmt⁴.

$C_{16}H_{17}N_5O_2S$ (343.4) Ber. C 55.96 H 4.99 N 20.39 S 9.34

Gef. C 55.97 H 4.97 N 20.40 S 9.14

p-Toluolsulfonylaminoacet-[N¹-isonicotinoyl-N³-äthyl-amidrazon] (3c): Ein Gemisch von 0.4 g **1**, 1.5 g wasserfreiem *Äthylamin* und 2 ccm Äthanol bildet bei Raumtemperatur sofort eine klare gelbe Lösung, aus der nach einigen Minuten 0.35 g (88%) farbloses **3c** ausfallen, das aus Methanol bei 184—185° schmilzt.

$C_{17}H_{21}N_5O_3S$ (375.5) Ber. C 54.38 H 5.64 N 18.65 S 8.54

Gef. C 54.62 H 5.70 N 18.91 S 8.76

3-[p-Toluolsulfonylaminoethyl]-4-äthyl-5-[γ-pyridyl]-1.2.4-triazol (4c)

a) Man versetzt 0.4 g **1** in 2 ccm absol. Äthanol mit 1.5 g wasserfreiem *Äthylamin* und kocht einige Stdn. unter Rückfluß. Danach engt man die gelbe Lösung ein und erhält aus dem teilweise verharzten Rückstand durch Versetzen mit Äthanol 0.27 g **4c** (71%), aus Äthanol bei -10° in farblosen verfilzten Nadeln vom Schmp. 198—199° kristallisierend.

$C_{17}H_{19}N_5O_2S$ (357.5) Ber. C 57.13 H 5.36 N 19.59 S 8.98

Gef. C 57.37 H 5.18 N 19.35 S 9.31

b) 0.12 g **3c** ergeben nach 5stdg. Erhitzen in 5 ccm Äthanol eine klare Lösung, aus der bei -10° 0.09 g (79%) **4c** ausfallen.

p-Toluolsulfonylaminoacet-[N¹-isonicotinoyl-N³-benzyl-amidrazon] (3d): Zu 0.35 g **1** gibt man bei Raumtemperatur 0.15 g *Benzylamin* in 1 ccm absol. Äthanol. Der Kolbeninhalt kristallisiert nach ca. 1 Stde. durch, ohne daß eine völlige Lösung beobachtet wurde. Der abgetrennte Niederschlag (0.4 g, 97%) **3d** wird aus Methanol umgelöst und sintert unter Gasentwicklung bei 160—163° zusammen, um sofort wieder zu kristallisieren; schmilzt erneut bei 207—210°.

$C_{22}H_{23}N_5O_3S$ (437.5) Ber. C 60.39 H 5.29 N 16.01 Gef. C 60.58 H 5.63 N 15.57

3-[p-Toluolsulfonylaminoethyl]-4-benzyl-5-[γ-pyridyl]-1.2.4-triazol (4d)

a) Nach 2stdg. Erhitzen von 0.7 g **1**, 0.3 g *Benzylamin* und 3 ccm Äthanol scheiden sich 0.52 g **4d** (67%) ab, aus Methanol feine farblose Nadelchen vom Schmp. 213—214° (korr.).

b) Erhitzt man 0.3 g **3d** in 15 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß, so erhält man 0.28 g (94%) **4d**, identisch mit dem Produkt nach a).

$C_{22}H_{21}N_5O_2S$ (419.5) Ber. C 62.98 H 5.05 N 16.69 Gef. C 63.11 H 5.20 N 16.55

3-[p-Toluolsulfonylaminoethyl]-4-phenyl-5-[γ-pyridyl]-1.2.4-triazol (4e): Die aus einer Suspension von 2.0 g **1** in 10 ccm Äthanol und 1 ccm frisch dest. *Anilin* bei 5stdg. Erhitzen erhaltene hellgelbe Lösung wird i. Vak. eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl ergibt nach dem Anreiben mit Essigester, Aufnehmen mit Methanol und erneutem Einengen 0.8 g

⁴ Cyclisierungsbedingungen nach *I. Ya. Postovskii* und *N. N. Vereshchagina*, J. allg. Chem. (russ.) **29**, 2139 (1959), C. A. **54**, 9898c (1960).

fast farbloses kristallines **4e**, das aus Benzin/Äthanol (1 : 3) zu farblosen glänzenden Blättchen vom Schmp. 159—161° umkristallisiert wird. Aus den Mutterlauge sind weitere 0.25 g erhältlich. Ausb. 49%.

$C_{21}H_{19}N_5O_2S$ (405.5) Ber. C 62.20 H 4.72 N 17.27 S 7.91

Gef. C 62.39 H 4.61 N 17.33 S 8.29

p-Toluolsulfonylaminoacet- $[N^1$ -isonicotinoyl- N^3 -dimethyl-amidrazon] (**3f**): Aus der sich bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben bildenden klaren gelben Lösung von 0.4 g **1** in 3 ccm Äthanol und 0.5 g Dimethylamin scheiden sich bei vorsichtigem Einengen 0.34 g (85%) feinkristallines **3f** aus, aus wenig Äthanol hellgelbe Mikrokriställchen vom Schmp. 169—170°.

$C_{17}H_{21}N_5O_3S$ (375.5) Ber. C 54.38 H 5.64 N 18.65 S 8.54

Gef. C 54.28 H 5.48 N 18.85 S 8.46

p-Toluolsulfonylaminoacet- $[N^1$ -isonicotinoyl- N^3 -hydroxy-amidrazon] (**3g**): 0.37 g **1** und 3 ccm 15proz. äthanolische Hydroxylamin-Lösung bilden bei Raumtemperatur eine klare gelbe Lösung, aus der sich nach kurzer Zeit ein gelblicher Niederschlag abscheidet. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (1 : 1) führt zu farblosen seidenglänzenden Kristallen von **3g**, die bei 191—192° schmelzen und eine olivgrüne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid zeigen. Ausb. 1.0 g (28%).

$C_{15}H_{17}N_5O_4S$ (363.4) Ber. C 49.58 H 4.72 N 19.27 Gef. C 49.34 H 4.81 N 19.24

[552/67]