

Heinz Paul, Günter Hilgetag und Gunter Jähnchen<sup>1)</sup>

## Zur Synthese einfacher aliphatischer Säureamidrazone und 3-alkylierter 1.2.4-Triazole

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

(Eingegangen am 11. Dezember 1967)

Umsetzung freier aliphatischer Imidsäureester **1a–f** mit Formylhydrazin führt zu *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazonen **2a–f**, die mit flüssigem Bromwasserstoff oder mit Salzsäure in Äther zu Säureamidrazonen **3** gespalten und als Salze isoliert werden. Die *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone cyclisieren leicht zu 3-Alkyl-1.2.4-triazolen **4a–f**, die auch aus den Säureamidrazonen durch Kondensation mit Orthoameisensäure-triäthylester entstehen.

Bevor von *Kauffmann, Spaude* und *Wolf*<sup>2,3)</sup> eine elegante Synthese aliphatischer *N*<sup>1</sup>.*N*<sup>2</sup>.*N*<sup>3</sup>-unsubstituierter Säureamidrazone ausgearbeitet wurde, waren nur wenige Vertreter dieser Stoffklasse, wie die Amidrazone der Oxalsäure<sup>4,5)</sup> und das Acetamidrazon-hydrochlorid<sup>6)</sup>, seit ihrer Entdeckung durch *Pinner*<sup>7,8)</sup> untersucht worden. *Kauffmann* und Mitarbb. erhielten durch Hydrolyse der Umsetzungsprodukte aus Nitrilen mit Natriumhydrazid in glatter Reaktion aliphatische wie auch aromatische Säureamidrazone, wobei sie besonders höhere Glieder der aliphatischen Reihe darstellten. Von den niederen Verbindungen berücksichtigten sie nur das bekannte Acetamidrazon-hydrochlorid und das Phenylacetamidrazon.

Inzwischen hatten *Westermann, Paul* und *Hilgetag*<sup>9)</sup> eine Methode zur Bereitung von *Z*-Aminoacetamidrazon-hydrochlorid beschrieben und auf weitere Beispiele ausgedehnt<sup>10,11)</sup>, die sich so modifizieren ließ, daß sie auch zur Darstellung einfacher aliphatischer Säureamidrazonsalze geeignet ist, die sich in 3-alkylierte 1.2.4-Triazole verwandeln lassen.

Wir haben aus Imidsäure-äthylester-hydrochloriden nach der eleganten Methode von *Reynaud* und *Moreau*<sup>12)</sup> mit Ammoniak bei etwa  $-20^{\circ}$  die freien aliphatischen Imidsäure-äthylester **1a–f** hergestellt und in absol. Äthanol mit Formylhydrazin

1) G. Jähnchen, Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1966.

2) Th. Kauffmann, S. Spaude und D. Wolf, Angew. Chem. 75, 344 (1963).

3) Th. Kauffmann, S. Spaude und D. Wolf, Chem. Ber. 97, 3436 (1964).

4) Th. Curtius und G. M. Dedichen, J. prakt. Chem. [2] 50, 241 (1894); 52, 272 (1895).

5) K. Matsuda und L. T. Morin, J. org. Chemistry 26, 3783 (1961).

6) W. Oberhummer, Mh. Chem. 63, 285 (1933).

7) A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 984, 3273 (1894); 30, 1871 (1897).

8) A. Pinner, Liebigs Ann. Chem. 297, 221 (1897); 298, 1 (1897).

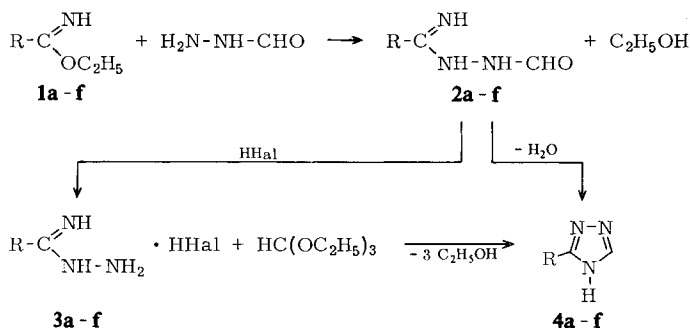
9) P. Westermann, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. 97, 528 (1964).

10) E. Tietz, Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1965.

11) J. Lenz und J. Weber, Kollektiv-Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1967.

12) P. Reynaud und R. C. Moreau, Bull. Soc. chim. France 1964, 2997.

bei etwa 3° in guten Ausbeuten zu den *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazonen **2a–f** umgesetzt. Es sind kristalline, farblose Verbindungen, die schon bei Raumtemperatur unter Abspaltung von Wasser langsam in die 3-Alkyl-1.2.4-triazole **4a–f** übergehen.



1-4	a	b	c	d	e	f
R	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>

**3a–d** = Hydrobromide

**3b', c', e', f'** = Hydrochloride

Ein Beweis dafür wurde durch verschieden lange Reaktionsdauer des Butyrimid-säure-äthylesters (**1c**) mit Formylhydrazin erbracht. Siebentägiges Stehenlassen der Reaktionslösung ergab fast quantitativ 3-Propyl-1.2.4-triazol (**4c**), während sich nach 2–3 Stdn. das Butyr-[*N*<sup>1</sup>-formyl-amidrazon] (**2c**) in hoher Reinheit isolieren ließ.

Man kann auch die Imidsäure-äthylester aus den Hydrochloriden in absol. Äthanol mit Triäthylamin freisetzen, das gebildete Triäthylamin-hydrochlorid bei –70° ausfrieren, möglichst weitgehend abtrennen und dann die Lösung mit Formylhydrazin versetzen. Die dabei gebildeten *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone sind jedoch nicht sehr rein.

Die *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone **2a–f** lassen sich durch bloßes Erhitzen über den Schmelzpunkt unter Abspaltung von Wasser in sehr guten Ausbeuten zu den 3-Alkyl-1.2.4-triazolen **4a–f** cyclisieren, die glatt bei Normaldruck destillierbar sind und kristallin werden.

*Postovskii* und *Vereshchagina*<sup>13)</sup> setzten bereits Imidsäureester-hydrohalogenide mit Formylhydrazin und Natriumhydroxid in siedendem Äthanol zu 3-Alkyl-1.2.4-triazolen um, wobei die *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone jedoch nicht zu isolieren sind.

Die Abspaltung des Formylrestes aus **2a–f** gelingt gut mit bromfreiem trockenem Bromwasserstoff<sup>14)</sup> bei ca. –70 bis –50° durch einstündiges Einwirken, Verdampfen des überschüssigen Bromwasserstoffs bei ca. 20°, Auflösen des Rückstandes in absol. Äthanol und Versetzen mit absol. Äther, wobei sich die Säureamidrazon-hydrobromide **3a–d** kristallin und relativ sauber abscheiden. Eine weitere Reinigung wurde durch die Empfindlichkeit der Hydrobromide **3a–d** gegen Luftsauerstoff, der sie unter Bromabscheidung oxydiert, und durch ihre große Hygroskopizität sehr er-

<sup>13)</sup> *I. Ya. Postovskii* und *N. N. Vereshchagina*, J. allg. Chem. (russ.) **29**, 2139 (1959).

<sup>14)</sup> *M. Brenner* und *H. Curtius*, Helv. chim. Acta **46**, 2126 (1963).

schwert. — Auch mit 1.5*n* ätherischer HCl läßt sich die Schutzgruppe ablösen. Dabei muß in Suspension gearbeitet werden, wobei sich eine klebrige Masse bildet, die aber beim Stehenlassen fest wird. Durch Lösen in wenig absol. Äthanol und Fällen mit Äther war so Valeramidrazon-hydrochlorid (**3e'**) kristallin erhältlich. Isobutyramidrazon-hydrochlorid (**3d'**) fiel ölig an und kristallisierte nach einigen Tagen aus.

Die Hydrobromide und Hydrochloride **3** lassen sich mit Orthoameisensäure-triäthylester in die gleichen 3-Alkyl-1.2.4-triazole **4** überführen, wie wir sie aus den Formylamidrazonen **2** erhalten haben. Über die analoge Kondensation von *N*<sup>α</sup>-Acyl-aminoacetamidrazon mit Orthocarbonsäureestern haben wir bereits früher berichtet<sup>9)</sup>. — Damit ist die Struktur dieser wenig beständigen Säureamidrazon-hydrohalogenide gesichert.

Phenylacetamidrazon-hydrochlorid (**3f'**) wurde zur Umsetzung mit Orthoester in die freie Form übergeführt, die die gleichen Eigenschaften wie das von *Kauffmann* und Mitarbb.<sup>3)</sup> erhaltene Produkt aufweist und sich an der Luft unter Bildung von 3.6-Dibenzyl-1.2.4.5-tetrazin rot färbt.

## Beschreibung der Versuche

Die *Imidsäure-äthylester 1a–f* wurden sämtlich aus den *Hydrochloriden*<sup>15,16)</sup> in Äther bei  $-20^\circ$  mit trockenem *Ammoniak* nach *Reynaud* und *Moreau*<sup>12)</sup> in Freiheit gesetzt und nach Destillation i. Vak. in Ausbeuten zwischen 60 und 83% erhalten.

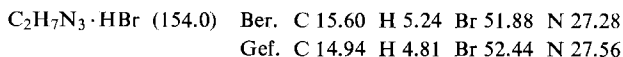
*N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone (**2a–f**): Man löst 1.2 g *Formylhydrazin* unter gelindem Erwärmen in 20 ccm absol. Äthanol und gibt die Lösung zu 20 mMol des entsprechenden *Imidsäureesters 1a–f*. Nach 12stdg. Stehenlassen bei etwa  $0^\circ$  scheiden sich zwischen 54 und 77% farblose Kristalle ab, die zur Analyse kurz mit absol. Äthanol gewaschen werden.

Tab. 1. *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazone **2**

	<i>N</i> <sup>1</sup> -Formyl-	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)		C	Analysen H	N
<b>2a</b>	-acet- amidrazon	55	101–102°	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O (101.1)	Ber. Gef.	35.64 35.62	6.98 6.82	41.56 41.47
<b>2b</b>	-propion- amidrazon	57	104–105°	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (115.1)	Ber. Gef.	41.73 41.39	7.88 7.53	36.50 36.11
<b>2c</b>	-n-butyr- amidrazon	58	107–108°	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (129.2)	Ber. Gef.	46.49 46.73	8.58 8.54	32.54 32.30
<b>2d</b>	-isobuty- amidrazon	76	102–103°	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (129.2)	Ber. Gef.	46.49 46.28	8.58 8.37	32.54 32.37
<b>2e</b>	-n-valer- amidrazon	77	111–112°	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (143.2)	Ber. Gef.	50.33 50.56	9.15 9.18	29.35 28.93
<b>2f</b>	-phenylacet- amidrazon	65	120°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (177.2)	Ber. Gef.	61.00 60.98	6.26 6.27	23.74 24.08

### Säureamidrazon-hydrohalogenide **3**

a) *Hydrobromide (3a–d)*: Auf 1.0 g *N*<sup>1</sup>-Formyl-amidrazon wurde bei  $-70^\circ$  überschüss., trockenes *HBr* kondensiert. Nach einstdg. Einwirken ließ man das *HBr* bei Raumtemperatur verdampfen. Der Rückstand wurde in 20 ccm absol. Äthanol in mäßiger Wärme gelöst und nach Filtrieren mit Äther gefällt. **3a** wurde zur Analyse 3 mal umgefällt: 1.27 g (85%) farblose Kriställchen vom Schmp. 110–115°.

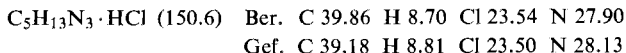


<sup>15)</sup> S. M. *McElyain* und J. W. *Nelson*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1825 (1942).

<sup>16)</sup> A. *Pinner*, „Die Imidoäther und ihre Derivate“, Berlin 1892.

Analog wurden die *Hydrobromide* von *Propionamidrazon* (**3b**), Schmp. 85–90°, *Butyramidrazon* (**3c**), Schmp. 75–80°, und *Isobutyramidrazon* (**3d**), Schmp. 80–85°, erhalten, die sich nicht zur Analyse reinigen ließen.

b) *Hydrochloride* (**3b'**, **c'**, **e'**, **f'**): 1 g *N*<sup>1</sup>-*Formyl-amidrazon* wurde bei Raumtemperatur mit 20 ccm 1.5 *n* äther. *HCl* versetzt und 4 Stdn. lang intensiv gerührt. Nach Abdestillieren des Äthers löste man in 20 ccm absol. Äthanol, filtrierte, engte auf 10 ccm ein und versetzte mit reichlich absol. Äther. In der Kälte kristallisierten die *Hydrochloride* aus. Nach 3 maligem Umfällen wurde *Valeramidrazon-hydrochlorid* (**3e'**) in einer Ausb. von 1 g (95%) erhalten, Schmp. 70–74°.



Analog wurden die *Hydrochloride* von *Propionamidrazon* (**3b'**), Schmp. 114–119°, *Butyramidrazon* (**3c'**), Schmp. 90–94°, und *Phenylacetamidrazon* (**3f'**), Schmp. 132–134°, dargestellt, die sich nicht zur Analyse reinigen ließen.

### 3-Alkyl-1.2.4-triazole (**4a–f**)

a) Erhitzt man 0.5 g der *N*<sup>1</sup>-*Formyl-amidrazone* **2a–f** 10 Min. lang über den Schmp., so werden 80–90% der farblosen, kristallinen 3-Alkyl-1.2.4-triazole **4a–f** erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Benzol sind **4a**, **b** und **f** analysenrein. — Die Triazole **4c–e** werden destilliert, nach dem Kristallisieren in kaltem Äther gelöst und bei –70° wieder auskristallisiert.

b) Man erhitzt 0.5 g der *Hydrochloride* **3b'**, **3e'** bzw. *Hydrobromide* **3a**, **3c** oder **3d** mit 2 ccm *Orthoameisensäure-triäthylester* in Gegenwart von 0.5 ccm Pyridin 5 Stdn. im Wasserbad, dunstet die Lösung i. Vak. ab und extrahiert **4c–e** mit Äther, den Rückstand von **4a**, **b** kristallisiert man aus Benzol um.

**4f** wurde durch Umsetzung von *Phenylacetamidrazon* mit *Orthoameisensäure-triäthylester* und Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Benzol erhalten.

*Phenylacetamidrazon*: 10 g *Hydrochlorid* **3f'** wurden mit 100 ccm Äther versetzt und mit gesättigter, wäbr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung bis zur Beendigung der Gasentwicklung versetzt. Der Ätherextrakt wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und lieferte nach dem Abdestillieren des Äthers 5 g farbloses Öl, das sich an der Luft rasch rot färbte und ohne weitere Reinigung zu **4f** umgesetzt wurde.

Tab. 2. 3-Alkyl-1.2.4-triazole **4**

	-1.2.4-triazol	% Ausb. n. a), in Klammern n. b)	Schmp. Sdp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
<b>4a</b>	3-Methyl- <sup>17)</sup>	91 (26)	94–95°	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> (83.1)	Ber. 43.36 Gef. 43.43	6.07 6.21	50.57 50.62
<b>4b</b>	3-Äthyl- <sup>18)</sup>	87 (15)	65–66°	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> (97.1)	Ber. 49.47 Gef. 49.70	7.26 7.20	43.27 43.43
<b>4c</b>	3-Propyl-	86 (19)	30–32° 274–276°	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> (111.2)	Ber. 54.02 Gef. 53.91	8.16 8.29	37.82 37.93
<b>4d</b>	3-Isopropyl-	82 (18)	46–47.5° 263–265°	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> (111.2)	Ber. 54.02 Gef. 53.82	8.16 8.62	37.82 37.90
<b>4e</b>	3-Butyl-	80 (22)	43.5–45° 285–287°	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> (125.2)	Ber. 57.65 Gef. 57.68	8.87 8.71	33.62 33.88
<b>4f</b>	3-Benzyl- <sup>13)</sup>	89 (46)	93–94°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> (159.2)	Ber. 67.90 Gef. 67.81	5.70 5.83	26.40 26.37

<sup>17)</sup> G. Pellizzari, Gazz. chim. ital. [2] **41**, 36 (1911).

<sup>18)</sup> G. B. Bachman und L. V. Heisy, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1985 (1949).