

Helmut Daniel

Ringöffnungsreaktionen substituierter Δ^2 -1.2.4-Triazoline

Aus dem Forschungslaboratorium der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß

(Eingegangen am 14. August 1968)

1.5-Diphenyl-3-acetyl- Δ^2 -1.2.4-triazoline (**1**) reagieren mit Sauerstoff in Petroläther zu *N*-Benzoyl-hydrazidinen (**2**), in Chloroform dagegen zu Cyanamidinen (**4**). 5-Hydroxy- Δ^2 -1.2.4-triazoline (**3**) und Triazoliumsalze **5** konnten als Zwischenprodukte nachgewiesen werden. Die Bromierung von **1** liefert ein ringoffenes Tribromid **11**, das mit Zink **5** ergibt.

Δ^2 -1.2.4-Triazoline sind durch 1.3-Dipolare Cycloaddition von Nitrilimin an Schiff-Basen leicht zugänglich¹⁾. Beim Versuch, mit substituierten Δ^2 -1.2.4-Triazolinen Folgereaktionen durchzuführen, fanden wir eine Reihe neuer Ringöffnungsreaktionen.

Die Triazoline erwiesen sich als oxydationsempfindlich. Beim Einleiten von Sauerstoff in die Lösung von 4-Methyl-1.5-diphenyl-3-acetyl- Δ^2 -1.2.4-triazolin (**1a**) in Petroläther bildet sich ein hellgelber Niederschlag, aus welchem durch Behandeln mit Lösungsmittel *N*-Methyl-*N'*-phenyl-*N*-benzoyl-brenztraubensäure-hydrazidin (**2a**) isoliert werden kann, wobei die Stellung der *N*-Benzoylgruppe aus den physikalischen Daten der Verbindung nicht eindeutig zu ermitteln ist.

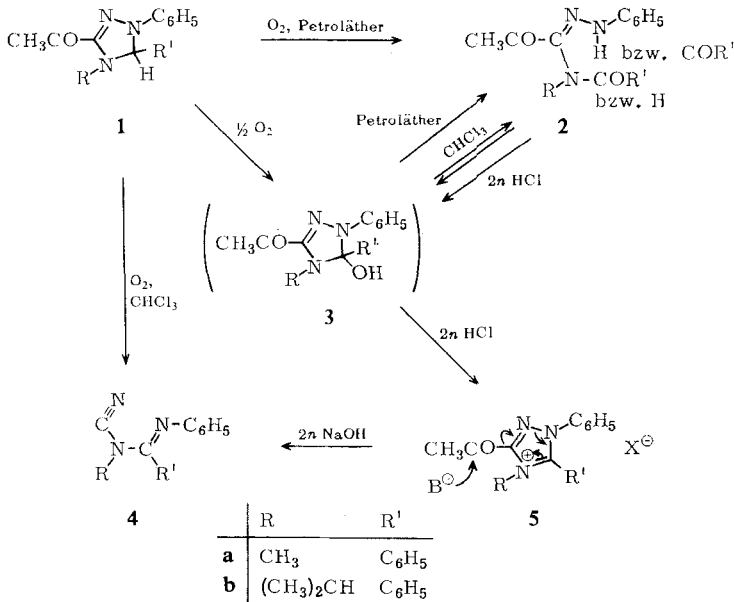
In polarerem Lösungsmittel wie Chloroform entstehen mit Sauerstoff dagegen aus **1** in langsamer Reaktion die Cyanamide **4**.

Die Auffindung eines Zwischenproduktes erlaubte eine Deutung des Mechanismus der Reaktionen von **1** mit Sauerstoff. Beim Erhitzen des *N*-Benzoyl-hydrazidins **2a** in wäbr.-methanol. Salzsäure entsteht neben dem Cyanamidin **4a** ein Triazoliumhydrochlorid **5a**, welches beim Behandeln mit verd. Natronlauge zum Cyanamidin **4a** zerfällt. Danach läßt sich nebenstehendes Reaktionsschema aufstellen.

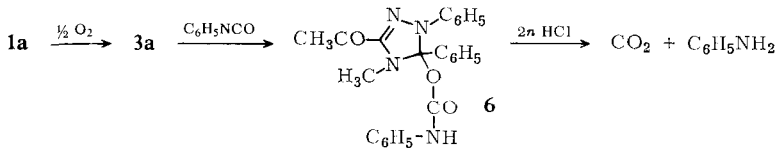
Durch Angriff von Sauerstoff am C-5 des Triazolins **1** entsteht vermutlich ein Hydroperoxid, welches sich unter den Reaktionsbedingungen zum 5-Hydroxy-triazolin **3** disproportioniert. Im unpolaren Lösungsmittel, wie Petroläther, spaltet **3** zum in Petroläther unlöslichen *N*-Benzoyl-hydrazidin **2** auf. Im polaren Lösungsmittel bildet sich dagegen das Triazoliumsalz **5**, welches zum Cyanamidin **4** zerfällt. Die Bildung des Cyanamidins aus dem Triazoliumsalz **5** hat Parallelen in Ringöffnungsreaktionen anderer Heterocyklen²⁾.

¹⁾ R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupfer, R. Kunz und M. Seidel, Chem. Ber. 97, 1085 (1964).

²⁾ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1776 (1892); R. Fusco, V. Rosnati und G. Pagani, Tetrahedron Letters [London] 1966, (16) 1739; 1967, (46) 4541; R. M. Carman, D. J. Brecknell und H. C. Deeth, ebenda 1966, (36) 4387.

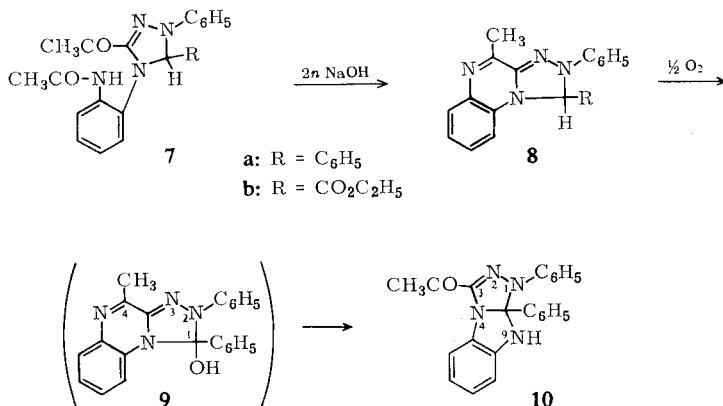


Das im Reaktionsschema postulierte 5-Hydroxy-triazolin **3** ließ sich durch andere Reaktionen abfangen: Die Oxydation des Triazolins **1a** in Petroläther unter Zusatz von Phenylisocyanat führt zu einer unbeständigen Verbindung, in welcher das Urethan **6** vermutet wird. Mit Säure zersetzt es sich unter Kohlendioxidentwicklung und Abspaltung von Anilin.



Ein sicherer Nachweis der Bildung von 5-Hydroxy-triazolinen ließ sich durch eine intramolekulare Abfangreaktion erbringen. Durch 1.3-Dipolare Cycloaddition wurde das Triazolin **7a** erhalten. Beim Kochen in wäbr.-methanol. Natronlauge schließt sich unter Abspaltung der *N*-Acetylgruppe der Ring zum Dihydro-1.2.4-triazolo-chinoxalin **8a**, einer tiefroten Verbindung, welche ein auffallend blaues Hydrochlorid bildet. Diese Verbindung geht Oxydationsreaktionen wie die anderen Triazoline ein. Beim Aufkochen unter Einleiten von Sauerstoff entfärbt sich die Petroläther-Lösung von **8a**. Dabei fällt eine Verbindung aus, die als Triazolo-benzimidazol **10** identifiziert werden konnte.

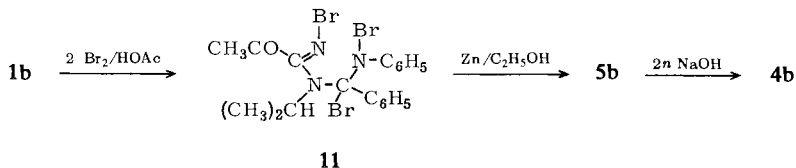
Der Primärschritt der Reaktion ist auch hier eine Oxydation des Wasserstoffatoms am C-1 des Triazolo-chinoxalins **8a**. Katalytische Mengen von Wasser spalten die Δ^4 -Doppelbindung in **9**, worauf die freie Aminogruppe mit der tertiären Hydroxylgruppe zu **10** kondensiert. Der Versuch, die Reaktion auf die freie Säure von **8b** zu übertragen, scheiterte an deren Unbeständigkeit.



Die Dehydrierung der Triazolone läßt sich auch mit Chinonen durchführen, wie an **1b** gezeigt werden konnte. Molare Mengen von Tetrachlor-*o*-benzochinon reagieren in Benzol bei Raumtemperatur augenblicklich mit **1b** zu Hydrochinon, Triazoliumsalz und Cyanamidin.

Die leichte Oxydierbarkeit von **1** und **8** mit Sauerstoff oder Chinonen weist auf einen Hydridcharakter des Benzylwasserstoffs in diesen Verbindungen hin.

Ausgehend von **1b** kann das Cyanamidin **4b** auch auf anderem Wege dargestellt werden. Die Bromierung von **1b** mit Brom in Eisessig liefert unter Ringöffnung das Tribromid **11**, dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum abgeleitet wurde. Die Reduktion von **11** mit Zink in Äthanol führt über das Triazoliumsalz **5b** zum Cyanamidin **4b**.



Ich danke Herrn *J. Becker* für die sorgfältige Durchführung der Versuche, Herrn Dr. *A. Prox*, Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München, für die Aufnahme und Auswertung der Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

4-Methyl-1.5-diphenyl-3-acetyl-Δ²-1.2.4-triazolin (1a): Unter Feuchtigkeitsausschluß löst man 7.8 g (40 mMol) *Brenztraubensäure-phenylhydrazid-chlorid*³⁾, 5.9 g (50 mMol) *N-Benzyliden-methylamin*⁴⁾ und 8.5 ccm (61 mMol) *Triäthylamin* bei 60–70° in 300 ccm absol. Benzol. Nach 48 Stdn. bei 20° filtriert man den Triäthylamin-hydrochlorid-Niederschlag ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert der Rückstand beim Verreiben mit Methanol. Gelbe Kristalle, Schmp. 83° (aus Methanol); Ausb. 7.1 g (64%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (279.2) Ber. C 73.05 H 6.13 N 15.04 Gef. C 72.90 H 5.94 N 14.82
 IR (CH_2Cl_2): ν_{CO} 1670/cm.

³⁾ *P. Neber* und *H. Wörner*, Liebigs Ann. Chem. **526**, 173 (1936).

⁴⁾ *N. H. Cromwell*, *R. D. Babson* und *C. E. Harris*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 312 (1943).

4-Isopropyl-1.5-diphenyl-3-acetyl- Δ^2 -1.2.4-triazolin (1b): In analoger Weise erhält man aus 15.6 g (80 mMol) Brenztraubensäure-phenylhydrazid-chlorid³⁾ und 14.7 g (100 mMol) *N*-Benzyliden-isopropylamin 19.4 g (80%) gelborangefarbene Kristalle. Schmp. 94° (aus Methanol).

$C_{19}H_{21}N_3O$ (307.4) Ber. C 74.22 H 6.89 N 13.67 Gef. C 74.40 H 6.90 N 13.62

IR (CH_2Cl_2): ν_{CO} 1675/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.9$ ppm d (3 H), 1.1 d (3 H), 2.6 s (3 H), 4.6 m (1 H), 6.4 s (1 H), 7.3 m (10 H).

***N*-Methyl-*N'*-phenyl-*N*-benzoyl-brenztraubensäure-hydrazidin (2a):** Beim Einleiten von Sauerstoff in eine Suspension von 5 g **1a** in 250 ccm Petroläther (40–60°) unter Rühren tritt unter schwacher Erwärmung Entfärbung ein und ein hellgelber Niederschlag fällt aus, welcher nach 1 Stde. abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wird. 4 g rohes **2a** (75%). Man digeriert mit Äthanol. Salzsäure, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol. Salzsäure um. (Die Rohsubstanz zersetzt sich unter Braunfärbung beim Erwärmen in Äthanol.) Gelbe Kristalle, Schmp. 131° (Zers.).

$C_{17}H_{17}N_3O_2$ (295.3) Ber. C 69.13 H 5.80 N 14.24 Gef. C 68.66 H 5.87 N 14.25

Aus den IR- und NMR-Spektren ist keine sichere Aussage über die Stellung der *N*-Benzoylgruppe zu machen. Im Massenspektrum, $M^+ m/e$ 295, werden Triazolium-Ionen, m/e 278, oder Cyanamidin **4a**, m/e 235, beobachtet, welches über ein 5-Hydroxy-triazolium-Ion gebildet wird. Auch hier kann zwischen den Isomeren nicht unterschieden werden.

***N*-Methyl-*N'*-phenyl-*N*-cyan-benzamidin (4a) und 4-Methyl-1.5-diphenyl-3-acetyl-triazoliumchlorid (5a):** 2.0 g rohes **2a** werden in 25 ccm Methanol und 10 ccm 2 *n* HCl $\frac{1}{2}$ Stde. zum Rückfluß erhitzt. Dabei geht die Substanz unter Entfärbung in Lösung. Nach dem Erkalten wird mit 2 mal 25 ccm Äther, darauf 2 mal 25 ccm Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des mit Natriumsulfat getrockneten Chloroforms bleiben 400 mg Rückstand: **5a**.

IR (CH_2Cl_2): ν_{CO} 1730/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.8$ ppm s (3 H), 4.1 s (3 H), 7.2–8.2 m (10 H).

Tetraphenylborat von **5a**: Schmp. 158–159° (Zers.) (aus Aceton/Wasser).

$C_{17}H_{16}N_3O][C_{24}H_{20}B$ (597.6) Ber. C 82.41 H 6.07 N 7.03
Gef. C 81.20 H 6.16 N 7.22

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.7$ ppm s (3 H), 3.1 s (3 H), 6.7–7.5 m (10 H).

Die wäbr. Phase des Hydrolyseansatzes wird mit Hydrogencarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Aus der wäbr. Phase können nach der Zugabe von 2 *n* NaOH mit Chloroform 600 mg **4a** extrahiert werden. Schmp. 91–92° (aus Methanol).

IR (CH_2Cl_2): $\nu_{C=N}$ 2230, $\nu_{C=N}$ 1660/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.4$ ppm s (3 H), 6.5–7.4 m (10 H).

$C_{15}H_{13}N_3$ (235.3) Ber. C 76.58 H 4.42 N 17.86 Gef. C 76.90 H 5.58 N 18.12

4a wird auch bei längerem Stehenlassen einer verdünnten Lösung von **1a** in Chloroform an der Luft erhalten und kann in der Lösung neben **1a** dünnstschichtchromatographisch (Kieselgel/Benzol) nachgewiesen werden. **1a** R_F 0.60, **4a** R_F 0.35.

***N*-Isopropyl-*N'*-phenyl-*N*-cyan-benzamidin (4b)**

a) 1.0 g **1b** wird mit 20 ccm Dimethylamin-Lösung (40proz.) und 50 ccm Äthanol mehrere Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Benzol) lassen sich aus dem Chloroformextrakt 120 mg (14%) einer hellgelben Substanz abtrennen. Schmp. 118° (aus Äthanol).

IR (CH₂Cl₂): $\nu_{C\equiv N}$ 2225, $\nu_{C=N}$ 1660/cm.

NMR (CDCl₃): $\delta = 1.5$ ppm d (6 H), 4.9 m (1 H), 6.6–7.5 m (10 H).

C₁₇H₁₇N₃ (263.4) Ber. C 77.50 H 6.51 N 15.95 Gef. C 77.90 H 6.66 N 15.85

b) *Dehydrierung von 1b mit Tetrachlor-o-benzochinon*: Zu 307 mg **1b** (1 mMol) in 25 ccm Benzol wird unter Rühren aus einer Bürette eine 1/10 m Lösung des *Chinons* in Benzol getropft. Die Lösung färbt sich dabei grüngelb. Nach Zugabe von 1.1 mMol ist im Dünnschichtchromatogramm (KieselgelG/Benzol) kein **1b** mehr nachzuweisen. Die Lösung wird mit 2 n HCl extrahiert. Aus der wäßr. Phase lassen sich mit Chloroform 100 mg (29%) **5b** extrahieren, welches sich mit 2 n NaOH zu **4b** umsetzt. Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G/Benzol) *R_F* 0.25.

IR (CHCl₃): $\nu_{C\equiv N}$ 2225, $\nu_{C=N}$ 1660/cm.

Die benzolische Phase wird mit 2 n NaOH durchgeschüttelt. Im Benzol kann anschließend **4b** dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden.

c) Aus **11**: 1.08 g (2 mMol) **11** werden mit 0.65 g *Zinkstaub* in 50 ccm *Äthanol* 10 Min. zum Rückfluß erhitzt. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft (**5b**), der Rückstand zwischen 2 n NaOH und Chloroform verteilt. Der Eindampfrückstand der über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformphase gibt aus *Äthanol* farblose Kristalle, Schmp. und Misch-Schmp. 120°; Ausb. 0.35 g (67%).

Oxydation von 1a unter Zusatz von Phenylisocyanat: In die Lösung von 1.0 g **1a** und 1 cm *Phenylisocyanat* in 50 ccm absol. Petroläther (40–60°) wird über P₂O₅ getrockneter *Sauerstoff* unter Rühren eingeleitet, wobei eine gelbbraune Substanz ausfällt. Nach 20 Min. wird abgesaugt, mit Petroläther nachgewaschen und an der Luft getrocknet: 0.90 g *Urethan 6*. Die Substanz entwickelt beim Versetzen mit alkohol. Salzsäure CO₂. Durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol kann *Anilin* nachgewiesen werden.

1.5-Diphenyl-4-[2-acetamino-phenyl]-3-acetyl-A²-1.2.4-triazolin (7a): Zu der siedenden Lösung von 4.0 g (20.5 mMol) *Brenztraubensäure-phenylhydrazid-chlorid*³⁾ und 4.9 g (20.5 mMol) *2-Acetamino-N-benzyliden-anilin* in 150 ccm absol. Benzol tropft man 4.3 ccm (31 mMol) *Triäthylamin* und kocht anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird *Triäthylamin-hydrochlorid* abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Gelbe Kristalle, Schmp. 186° (aus Methanol); Ausb. 5.3 g (65%).

C₂₄H₂₂N₄O₂ (398.5) Ber. C 72.35 H 5.56 N 13.93 Gef. C 72.45 H 5.51 N 13.98

1-Phenyl-4-[2-acetamino-phenyl]-3-acetyl-5-äthoxycarbonyl-A²-1.2.4-triazolin (7b): Zu einer Lösung von 7.6 g (50 mMol) *N-Acetyl-o-phenylendiamin* und 8.5 ccm (61 mMol) *Triäthylamin* in 500 ccm absol. Benzol tropft man 8.3 g (52 mMol) *Chlor-äthoxy-essigsäure-äthylester*⁵⁾ in 50 ccm absol. Benzol. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. werden 9.8 g (50 mMol) *Brenztraubensäure-phenylhydrazid-chlorid*³⁾ und 8.5 ccm (61 mMol) *Triäthylamin* in 200 ccm Benzol hinzugefügt. Nach 72 Stdn. bei 20° saugt man das *Triäthylamin-hydrochlorid* ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. gelbliche Kristalle, Schmp. 204° (aus *Äthanol*); Ausb. 5.6 g (28%).

C₂₁H₂₂N₄O₄ (394.4) Ber. C 64.01 H 5.63 N 14.22 Gef. C 64.10 H 5.57 N 14.50

4-Methyl-1.2-diphenyl-1.2-dihydro-1.2.4-triazolo[4.3-a]chinoxalin (8a): 4.2 g (10.5 mMol) **7a** werden in 20 ccm Methanol und 20 ccm 2 n NaOH 4 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Beim

⁵⁾ B. Mylo, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3211 (1911).

Einengen der Lösung i. Vak. auf ein Drittel fällt ein Niederschlag aus. Rote Kristalle, Schmp. 94° (aus Äthanol); Ausb. 1.7 g (42%). Die Verbindung enthält 3 Mol Kristallalkohol.

Nach 3stdg. Trocknen i. Vak. bei 80° erhält man die alkoholfreie Verbindung. Schmp. 178°.

$C_{22}H_{18}N_4$ (338.4) Ber. C 78.09 H 5.37 N 16.58 Gef. C 77.25 H 5.37 N 16.33

IR (CH_2Cl_2): $\nu_{C=N}$ 1600/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.5$ ppm s (3 H), 7.2 m (15 H).

1.9a-Diphenyl-3-acetyl-9.9a-dihydro-1H-s-triazolo[4.3-a]benzimidazol (**10**): 0.20 g (5.2 mMol) **8a** werden unter Durchleiten von Sauerstoff 8 Std. in 250 ccm Petroläther (40–60°) zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von ca. 220 ccm Petroläther saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab. Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 210° (aus Äthanol); Ausb. 50 mg (27%).

$C_{22}H_{18}N_4O$ (354.4) Ber. C 74.55 H 5.12 N 15.81 Gef. C 74.30 H 5.15 N 15.39

IR (CH_2Cl_2): $\nu_{C=O}$ 1660, ν_{NH} 3300/cm.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.5$ ppm s (3 H), 7.4 m (15 H).

N-Brom-N'-isopropyl-N'-[α -brom- α -(N-brom-anilino)-benzyl]-brenztraubensäure-amidin (**11**): Zu 3.1 g (11 mMol) **1b** in 100 ccm Eisessig gibt man portionsweise 3.2 g (20 mMol) Brom. Nach 1 Stde. wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Rote Kristalle, Schmp. 152° (aus Eisessig); Ausb. 4.3 g (73%).

$C_{19}H_{10}Br_3N_3O$ (536.1) Ber. C 41.78 H 3.69 Br 43.89 N 7.69
Gef. C 41.90 H 3.75 Br 42.80 N 7.73

IR (CH_2Cl_2): $\nu_{C=O}$ 1720/cm.

NMR (DMF): $\delta = 1.6$ ppm d (6 H), 2.9 s (3 H), 5.2 m (1 H), 7.7 m (10 H).

Die Kernresonanzsignale der Isopropyl-Methylgruppen in **11** und **4b** erscheinen als Dublett, während beim Triazolol **1b** diese Signale eine verschiedene chemische Verschiebung aufweisen und als zwei getrennte Dubletts erscheinen. Daraus läßt sich für **11** eine ringoffene Struktur mit freier Drehbarkeit ableiten.

[376/68]