

Alexander Spasov und Georgi Demirov

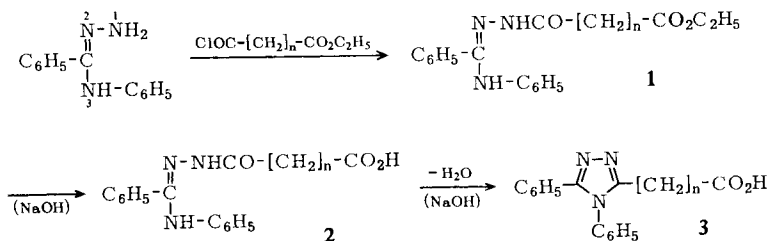
Umsetzung von Amidrazonen mit Chloridestern, Anhydriden, Mono- und Diestern der Dicarbonsäuren. Darstellung von ω -[4.5-Diphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-carbonsäuren

Aus dem Zentralen Biochemischen Laboratorium der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia

(Eingegangen am 30. Dezember 1968)

Durch Umsetzung von N^3 -Phenyl-benzamidrazon mit Chloridestern der Dicarbonsäuren werden mit guter Ausbeute ω -[4.5-Diphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-carbonsäuren (**3**) dargestellt. Die Reaktion verläuft über N^1 -[ω -Äthoxycarbonyl-acyl]-benzamidrazone (**1**). Dieselben Säuren erhält man auch direkt durch Umsetzung der Amidrazone mit Dicarbonsäureanhydriden. Bei den Dicarbonsäuremono- und -diäthylestern führt die Reaktion zum 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol mit Ausnahme des Oxalsäuremono- und -diäthylesters, die den 4.5-Diphenyl-1.2.4-triazolcarbonsäure-(3)-äthylester ergeben.

In einer früheren Arbeit teilten wir mit, daß die Reaktion der aromatischen N^3 -Aryl-amidrazone mit Dicarbonsäure-dichloriden zu einer Reihe von homologen α,ω -Bis-[4.5-diaryl-1.2.4-triazolyl-(3)]-alkanen führt¹⁾. Nun untersuchten wir die Umsetzung der Chloridester, der Anhydride und der Mono- und Diester dieser Säuren mit N^3 -Phenyl-benzamidrazon.

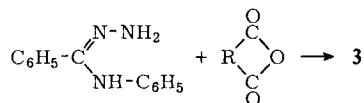


Die Reaktion des Amidrazons mit Chloridestern verläuft glatt und schnell in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei gewöhnlicher Temperatur mit guter Ausbeute zu den N^3 -Phenyl- N^1 -[ω -äthoxycarbonyl-acyl]-benzamidrazonen (**1**). Bei kurzer Behandlung mit Alkalilauge hydrolysieren diese zu den freien N^3 -Phenyl- N^1 -[ω -carboxy-acyl]-benzamidrazonen (**2**). Wird die Reaktion in der Hitze durchgeführt, so cyclisieren die Ester **1** und die Säuren **2** unter Wasserabspaltung zu den entsprechenden ω -[4.5-Diphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-carbonsäuren (**3**).

¹⁾ *Al. Spasov und G. Demirov, Chem. Ber. 101, 4238 (1968).*

Auf diese Weise läßt sich eine ganze Reihe von homologen Triazolylcarbonsäuren 3 herstellen, sofern die dazu notwendigen Chloridester der Dicarbonsäuren zugänglich sind. Es sind farblose, gut kristallisierende Substanzen. Die Ausbeute, bezogen auf das Ausgangsamidrazon, liegt zwischen 41 und 85 %.

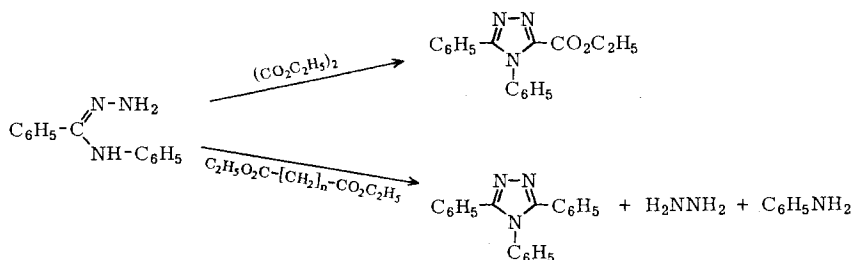
Eine Anzahl von ω -[4,5-Diphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-carbonsäuren läßt sich bequemer und mit höherer Ausbeute auch direkt aus Amidrazonen und Dicarbonsäureanhydriden (soweit zugänglich) synthetisieren:



Die Reaktion verläuft schnell in siedendem Benzol. Die auf diese Weise gewonnenen Säuren sind mit den entsprechenden, aus Amidrazonen und Chloridestern erhaltenen Säuren identisch.

Einen eindeutigen Beweis für die Struktur der dargestellten 1.2.4-Triazolyl-(3)-carbonsäuren liefert, abgesehen von Elementaranalyse und IR-Spektrum, die Decarboxylierung der 4,5-Diphenyl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3) und der [4,5-Diphenyl-1.2.4-triazolyl-(3)]-essigsäure zu 4,5-Diphenyl-1.2.4-triazol bzw. 3-Methyl-4,5-diphenyl-1.2.4-triazol. Sie tritt bei Erhitzen der Säuren in alkoholischer oder wäßriger Lösung, bzw. beim Schmelzen ein. Die übrigen Triazolyl-(3)-alkancarbonsäuren sind beständige Substanzen.

Schließlich untersuchten wir auch die Reaktion von N^3 -Phenyl-benzamidrazon mit den Mono- und Diäthylestern der Dicarbonsäuren. Sie führt beim Oxalsäure-mono- und -diäthylester zum 4,5-Diphenyl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-äthylester, während bei den Mono- und Diäthylestern der übrigen Dicarbonsäuren eine Selbstkondensation des Amidrazons zum 3,4,5-Triphenyl-1.2.4-triazol²⁾ stattfindet:



²⁾ Al. Spassov, E. Golovinsky und G. Demirov, Chem. Ber. **99**, 3734 (1966).

Beschreibung der Versuche

A) Umsetzung von *N*³-Phenyl-benzamidrazon mit Dicarbonsäure-chloridestern

1. *Umsetzung zu N*³-Phenyl-*N*¹-[ω -äthoxycarbonyl-acyl]-benzamidrazonen (**1**): 4 mMol Chloridester als 10proz. ätherische Lösung werden zu einer Suspension von 4 mMol *Amidrazon* und 1 g Kaliumcarbonat in 20 ccm wasserfreiem Äther unter Rühren zugetropft. Der gebildete farblose Niederschlag wird mit 20 ccm Wasser zerlegt und weitere 20 Min. gerührt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle von **1** ab, das aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert wird. Die Reaktion wurde mit den Chloridestern der *Oxal*-, *Malon*-, *Bernstein*-, *Fumar*-, *Glutar*-, *Adipin*-, *Pimelin*- und *Sebacinsäure* durchgeführt.

Nur die ersten vier Chloridester ergeben kristalline *Phenyl-äthoxycarbonylacyl-amidrazone*. Sie sind in der Tab. 1 aufgeführt. Die übrigen Äthoxycarbonylacyl-amidrazone wurden nur als farblose Niederschläge erhalten. Ausb. 42–56%.

2. *Umwandlung von 1 in N*³-Phenyl-*N*¹-[ω -carboxy-acyl]-benzamidrazone (**2**): Eine Suspension von **1** in 20proz. wäßriger *Natronlauge* und einigen Tropfen Äthanol wird 5–7 Min. bei Raumtemperatur heftig gerührt. Dabei scheidet sich das Natriumsalz von **2** kristallin aus. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Salzsäure oder Essigsäure angesäuert und die ausgeschiedene *Säure* aus heißem Äthanol umkristallisiert. Die so dargestellten *Säuren 2* zeigt Tab. 1. Die übrigen Äthoxycarbonylacyl-benzamidrazone bleiben unter diesen Bedingungen unverändert oder cyclisieren bei erhöhter Temperatur zu Triazolylcarbonsäuren.

3. 1,2,4-Triazolyl-(3)-carbonsäuren (**3**)

a) Aus *N*¹-[ω -Äthoxycarbonyl-acyl]- (**1**) bzw. *N*¹-[ω -Carboxy-acyl]-*N*³-phenyl-benzamidrazonen (**2**): Eine Suspension von rohem oder umkristallisiertem **1** bzw. **2** in 20proz. wäßriger *Natronlauge* wird 1.5–2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der entstandenen Lösung scheiden sich farblose Kristalle des Natriumsalzes von **3** ab. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Essig- oder Salzsäure angesäuert und die ausgefällte Triazolylcarbonsäure aus heißem Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

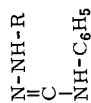
War der umgesetzte Dicarbonsäure-chloridester wegen sehr nahe beieinanderliegender Siedepunkte nicht frei von Dichlorid, z. B. wie im Falle der *Sebacinsäure*, so wird das nach der alkalischen Hydrolyse gewonnene Reaktionsgemisch abfiltriert, mit Äther extrahiert und dann mit Essigsäure ausgefällt.

Die *4,5-Diphenyl-1,2,4-triazol-carbonsäure*-(3) decarboxyliert bei unvorsichtigem Umkristallisieren oder sogar beim Ansäuern der Lösung des ungereinigten Na-Salzes zu *4,5-Diphenyl-1,2,4-triazol*, Schmp. 142°. Die Decarboxylierung der [*4,5-Diphenyl-1,2,4-triazolyl*-(3)]-essigsäure zu *3-Methyl-4,5-diphenyl-1,2,4-triazol* (Schmp. 161°) erfolgt beim Schmelzen. Misch-Schmp. mit authent. Präparat³⁾ ohne Depression.

Die dargestellten *Triazolylcarbonsäuren* sind in Tab. 2 zusammengestellt.

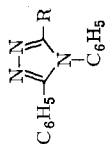
b) Aus *N*³-Phenyl-benzamidrazon und cyclischen Anhydriden der Dicarbonsäuren: Eine Lösung des *Amidrazons* und des *Säureanhydrids* im Molverhältnis 1 : 1 in der 25fachen Menge Benzol wird 1.5–2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die weniger löslichen Säuren kristallisieren schon aus der heißen Lösung, die anderen erst nach Abkühlen. Farblose Kristalle (aus heißem Äthanol mit Aktivkohle). Misch-Schmp. mit den entsprechenden Triazolylcarbonsäuren aus **1** oder **2** ergeben keine Depression. Die so gewonnenen *1,2,4-Triazolyl*-(3)-*carbonsäuren* sind aus Tab. 2 zu ersehen.

³⁾ H. Heller, J. prakt. Chem. [2] **120**, 60 (1929).

Tab. 1. Dargestellte *N*³-Phenyl-*N*¹-[ω -äthoxycarbonyl-acyl]- (1) und *N*³-Phenyl-*N*¹-[ω -carboxy-acyl]-benzamidrazone (2)

R	Schmp. (Umkrst. aus)	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	C	H	N	Bemerkung
1	-CO-CO ₂ C ₂ H ₅	55	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ (311.6)	—	—	—	13.50 13.28	
	-CO-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	56	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ (325.4)	66.44 66.12	5.89 6.07	12.92 13.30		
	-CO-[CH ₂] ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	54	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ (339.4)	67.24 67.44	6.24 6.30	12.38 12.54		
	-CO-CH=CH-CO ₂ C ₂ H ₅	42	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ (337.4)	67.64 67.91	5.68 6.01	12.41 12.19		IR-Spektrum (in Nujol): C ₆ H ₅ 697, 706, 790, 1594, 3060; CH=CH <i>trans</i> 983; ν NH 3180, 3260; ν CO 1674; ν C=O 1728; C-O-C 1038; Amid II 1568; Amid III 1280/cm.
2	-CO-CO ₂ H	38	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ (283.3)	—	—	—	14.83 14.67	
	-CO-CH ₂ -CO ₂ H	42	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ (297.3)	64.63 64.53	5.09 5.38	14.14 14.24		
	-CO-[CH ₂] ₂ -CO ₂ H	41	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ (311.3)	65.58 65.78	5.50 5.21	13.50 13.28		

Tab. 2. Dargestellte 1.2.4-Triazolyl-(3)-carbonsäuren (3)



R	Schmp. (Umkr. aus)	% Ausb. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. C Gef.	Analyse H	N	Bemerkung
--CO ₂ H	135--138°	a) 85	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂ (265.3)			15.84 15.42	
--CH ₂ --CO ₂ H	158° (Äthanol)	a) 68	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ (279.3)			15.05 15.25	
--[CH ₂] ₂ --CO ₂ H	245--247° (Äthanol)	a) 64	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ (293.3)		5.15 4.86	14.33 14.18 14.03	
		b) 77					
--[CH ₂] ₃ --CO ₂ H	193--195° (Äthanol/Wasser)	a) 61	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (307.3)		5.58	13.67	
		b) 63		70.39 70.62	5.87	13.78 13.42	
--[CH ₂] ₄ --CO ₂ H	178--180° (Äthanol/Wasser)	a) 51	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ (321.4)			13.08	
--[CH ₂] ₅ --CO ₂ H	140--141° (Äthanol/Wasser)	a) 48	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ (335.4)		6.31 6.56	12.53 12.27	IR-Spektrum (in Nujol): C ₆ H ₅ 687, 708, 789, 1505, 1522, 3072; CO ₂ H 1723; CH ₂ --CO 1428/cm.
--[CH ₂] ₆ --CO ₂ H	117--119° (Äthanol/Wasser)	a) 42	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ (377.5)		7.21	11.13	
--CH=CH--CO ₂ H	a) 266--268° b) 247--248° (Äthanol/Wasser)	a) 63	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ (291.3)		4.50 4.92	14.43 14.13	
		b) 64				14.43 14.20	
--C ₆ H ₄ --CO ₂ H(-o)	257--259° (Äthanol/Wasser)	b) 60	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ (341.4)		4.43 4.69	12.31 12.22	Umkrallisiert nach vorherigem Schmelzen des Rohproduktes. Die Stellung der Doppelbindung ist vorläufig nicht bestimmt
$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H} \end{matrix}$	235--236° (Äthanol)	b) 41	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ (305.2)				
CH ₃	204--206° (Äthanol)	b) 70	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ (305.3)				IR-Spektrum (in Nujol): C ₆ H ₅ 706, 720, 732, 779, 792, 1506, 1538; ν _{C=CH} 1631; δ _{C=CH} 1432; C=O 1703/cm. Die Stellung der CH ₃ -Gruppe ist vorläufig nicht bestimmt
--C=CH--CO ₂ H							

*) a) Aus Chloridester. b) Aus Anhydrid.

B. Umsetzung von N^3 -Phenyl-benzamidrazon mit Dicarbonsäure-äthylestern

1. *Mit Oxalsäuremono- und diäthylester:* 1.05 g (5 mMol) *Amidrazon* und 20 mMol des *Esters* in 10 ccm Äthanol werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der nach Verdunsten des Äthanol auskristallisierende Rückstand wird mit Petroläther digeriert und aus Methanol umkristallisiert. Farblose nadelförmige Kristalle von *4.5-Diphenyl-1.2.4-triazol-carbonsäure-(3)-äthylester*, Schmp. 151–152°. Ausb. 0.55 g (58%) aus Diester und 0.58 g (61%) aus Monoester.

$C_{17}H_{15}N_3O_2$ (293.3) Ber. C 69.91 H 5.15 N 14.33 Gef. C 69.82 H 5.27 N 13.92

2. *Mit Mono- und Diäthylestern anderer Dicarbonsäuren:* 1.05 g (5 mMol) *Amidrazon* und 20 mMol des *Esters der Malon-, Bernstein-, Glutar- oder Sebacinsäure* werden 2 Stdn. gekocht. Der Rückstand wird nach Verdunsten des Äthanol aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 295–297°, Misch-Schmp. mit *3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol* aus *Dibenzoylhydrazin*⁴⁾ ohne Depression.

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