

Hans Reimlinger, Willy R. F. Lingier und Jan J. M. Vandewalle

Über Cyclokondensationen mit offenkettigen Amidrazonen

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

(Eingegangen am 9. September 1970)

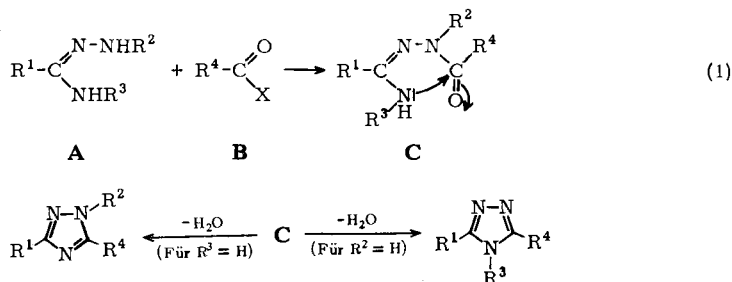
Durch Kondensation von N^3 -Phenyl-benzamidrazon mit N -Dichlormethylen-benzamid, Phenylsenföf, Diphenylketen, N -[p -Tolyl]-diphenylketenimin, Dicyclohexylcarbodiimid, einem Inamin, einem Acetylenäther, S -Methyl-isothioharnstoff-sulfat, Oxalsäure- und Brenztraubensäureestern entstehen die entsprechenden s -Triazol-Derivate. N^3 -Phenyl- N^1 -benzoyl-benzamidrazon reagiert mit Thionylchlorid zum 1.2.3.5-Thiatriazol- S -oxid-Derivat (14).

Cyclocondensations of Open Chain Amidrazones

The condensation of N^3 -phenylbenzamidrazone with N -(dichlormethylene)benzamide, phenylisothiocyanate, diphenylketene, N -(p -tolyl)diphenylketenimine, dicyclohexylcarbodiimide, an ynamine, an acetylenic ether, S -methylisothiourea sulfate, oxalate, and pyruvate leads to the corresponding s -triazole derivatives. N^1 -Benzoyl- N^3 -phenylbenzamidrazone reacts with thionyl chloride to give the 1.2.3.5-thiatriazole- S -oxide derivative (14).

Am Beispiel der s -Triazolo[3.4- a]isochinoline zeigten wir, daß sich viele Synthesen kondensierter s -Triazole auf wenige, generelle Schemata zurückführen lassen¹⁾. Die Anwendungsbreite dieser Synthesen wurde aufgezeigt²⁾. Im folgenden wird über Reaktionen mit N^3 -Phenyl-benzamidrazon (1b) berichtet.

Kondensationsreaktionen von N^1 - bzw. N^3 -substituierten Amidrazonen mit Carbonsäuren oder Carbonsäure-Derivaten verlaufen nach Schema (1)³⁾. Substitution an N^3 führt zu 4-substituierten s -Triazolen, während Substitution an N^1 1-substituierte s -Triazole liefert.



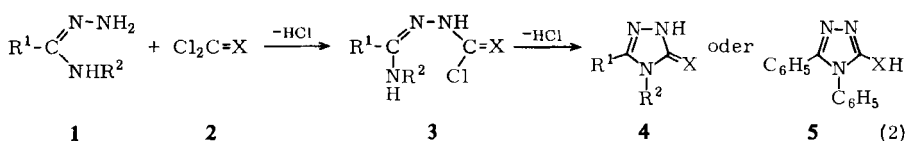
¹⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 103, 1960 (1970).

²⁾ ^{2a)} H. Reimlinger, Chem. and Ind. 1970, 1082; ^{2b)} H. Reimlinger, F. Billiau und W. R. F. Lingier, Synthesis 1970, 260; ^{2c)} H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und F. Goes, ebenda 1970, 433.

³⁾ S. a. J. H. Boyer in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. 7, S. 436, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1961.

In jüngster Zeit wurden mehrere Synthesen von *s*-Triazol-Derivaten aus offenkettigen Amidrazonen und Derivaten der Ameisensäure⁴⁾ sowie mit β -Ketoestern⁵⁾ beschrieben. Außerdem wurden α,ω -Bis-[1.2.4-triazolyl-(3)]-alkane aus *N*¹-Phenyl-benzamidrazon und Dicarbonsäure-dichloriden dargestellt⁶⁾.

Von den nach Schema (2) verlaufenden Synthesen von *s*-Triazolen war bei Beginn unserer Untersuchungen lediglich die Reaktion von *N,N'*-Diphenyl-aminoguanidin (**1a**) mit Phosgen (**2a**) bekannt⁷⁾, die zum 3-Anilino-4-phenyl-*s*-triazolon-(5) (**4a**) führt. Das Benzoylamino-Derivat (**5a**) erhielten wir entsprechend aus *N*-Dichlormethylen-benzamid (**2b**) und **1b** in 15proz. Ausbeute neben 57% 3.4.5-Triphenyl-*s*-triazol^{2c)}.



1a: R¹ = NHC₆H₅; R² = C₆H₅
b: R¹ = R² = C₆H₅

2	X
a	O
b	NCOC ₆ H ₅
c	S

4	X	R ¹	R ²
a	O	NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅
b	S	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

5	XH
a	NHCOC ₆ H ₅
b	CH(C ₆ H ₅) ₂
c	NHC ₆ H ₁₁
d	CH ₂ CH ₃
e	NH ₂
f	CO ₂ C ₂ H ₅ statt XH
g	CH ₃
h	C ₆ H ₅ statt XH

Die Reaktion mit Thiophosgen (X = S) (**2c**) zum Thioxo-Derivat **4b**⁸⁾ nach Schema (2) wurde nicht durchgeführt. Letzteres bereiten wir nach Schema (3) aus **1b** und Phenylsenföhl (X = S; Y = NR) (69% Ausb.). Nach demselben Schema, dem 1-Hydrazino-isochinolin (**9**) entsprechend¹⁾, reagierten Diphenylketen (X = R₂C; Y = O) oder *N*-[*p*-Tolyl]-diphenylketenimin (X = R₂C; Y = NR) mit **1b** zum Diphenylmethyl-Derivat **5b**. Dessen NMR-Spektrum (in DMSO-*d*₆) weist neben dem Multipllett der Phenylprotonen (τ 2.4 - 3.2) ein Singulett bei 4.76 auf, dem Singulett im Spektrum des Triphenylmethans entsprechend (τ 4.46 in CCl₄). Keines der Protonen wird bei Raumtemperatur in CF₃CO₂D ausgetauscht. Im IR-Spektrum von **5b** (in CCl₄) tritt keine NH-Absorption auf, dagegen CH-Absorptionen im erwarteten

4) 4a) A. Spassov, E. Golovinsky und G. Demirov, Chem. Ber. **98**, 932 (1965); 4b) ebenda **99**, 3734 (1966).

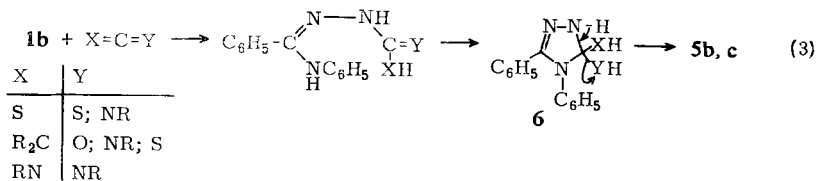
5) A. Spassov, E. Golovinsky und G. Russev, Chem. Ber. **99**, 3728 (1966).

6) A. Spassov und G. Demirov, Chem. Ber. **101**, 4238 (1968). Über weitere Kondensationsreaktionen von Amidrazonen siehe Übersichtsartikel „The Chemistry of Amidrazones“; D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie und L. R. Newlands, Chem. Reviews **70**, 151 (1970).

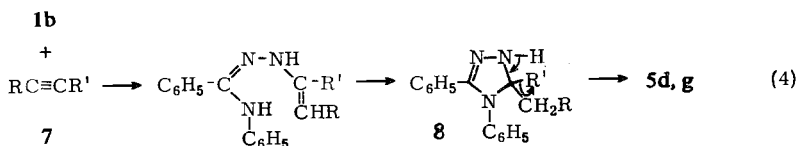
7) M. Busch und Th. Ulmer, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1716 (1902).

8) E. Hoggarth, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1160.

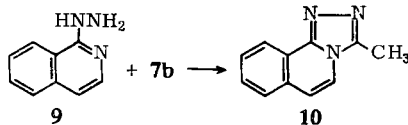
Bereich (bei 3065 und 3025/cm sowie bei 2915 und 2850/cm). Gemäß Schema (3) ist **5b** auch aus **1b** und Diphenylthioketen ($X = R_2C$; $Y = S$) zugänglich¹⁾. Dicyclohexylcarbodiimid ($X = Y = NR$) lieferte beim Erhitzen mit **1b** 47% Cyclohexyl-amino-Derivat **5c**^{2b)}.



Bei der Betrachtung des Schemas (4) erkennt man die Analogie der Reaktionen von Inaminen oder Acetylenäthern mit denen des Schemas (3). Die Reaktion der letzteren mit Amidrazonen zu *s*-Triazolen ist neu und wurde auch mit **9** durchgeführt, wobei 3-Methyl-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**10**)⁹⁾ mit 55proz. Ausbeute erhalten wurde. Aus **1b** und 1-Diäthylamino-propin-(1) (**7a**) entstanden zu 60% 3-Äthyl-4,5-diphenyl-*s*-triazol (**5d**)^{2a)} und mit Äthoxyacetylen (**7b**) 37% des bekannten¹⁰⁾ 3-Methyl-4,5-diphenyl-*s*-triazols (**5g**). Die Reaktion von **1b** mit dem Thioäther **7c** verlief undefiniert. Ebenso konnte **10** im Reaktionsgemisch von **9** und **7c** nur dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden.



7	R	R'
a	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂
b	H	OC ₂ H ₅
c	H	SC ₂ H ₅



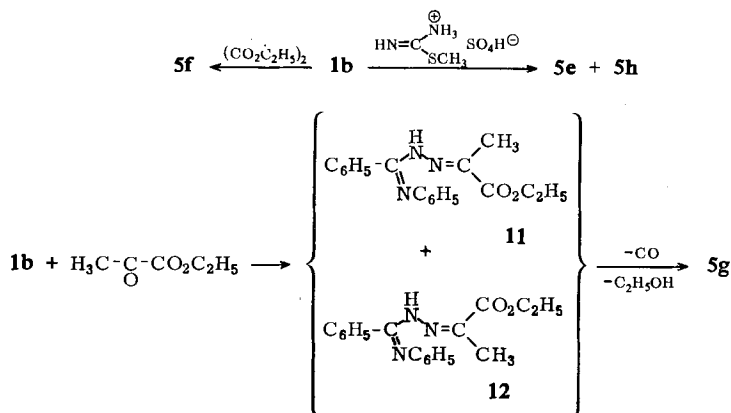
Aus **1b** und *S*-Methyl-isothioharnstoff-sulfat wurde in geringer Ausbeute (9%) das bekannte¹¹⁾ 3-Amino-Derivat **5e** bereitet. Wie bei fast sämtlichen Reaktionen von **1b** entstand 3,4,5-Triphenyl-*s*-triazol (**5h**) als Nebenprodukt (33% Ausb.). Seine Entstehung aus 2 Moläquiv. **1b** wurde bereits von *Spasov* et al.^{4b)} demonstriert. Mit Oxalsäure-diäthylester entstand nicht wie bei **9** das *as*-Triazino-Derivat¹²⁾, sondern das 3-Äthoxycarbonyl-Derivat **5f** (19% Ausb.).

⁹⁾ G. S. Sidhu, S. Naqui und D. S. Iyengar, J. heterocycl. Chem. **3**, 158 (1966).

¹⁰⁾ G. Heller, J. prakt. Chem. [2] **120**, 60 (1929).

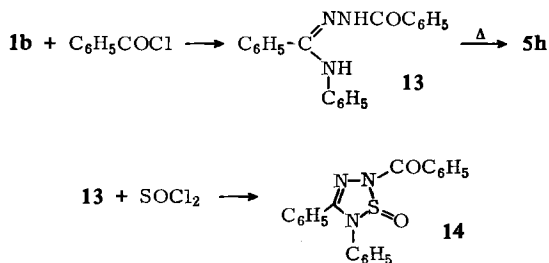
¹¹⁾ S. Naqui und V. R. Srinivasan, J. sci. ind. Res. [New Delhi] **21B**, 195 (1962), C. A. **57**, 12473 (1962).

¹²⁾ H. Reimlinger et al., unveröffentlichte Versuche.



1b reagierte mit Brenztraubensäure-äthylester zu 22% eines Gemisches (laut NMR-Spektrum, s. Versuchsteil) der stereoisomeren Hydrazone. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um die Produkte **11** und **12** mit *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der Methylgruppe bezüglich des *N*²-Atoms der Hydratingruppe. Beim Erhitzen erfolgte Cyclocondensation zu **5g** (44% Ausb.). Diese Reaktion, vermutlich unter Eliminierung von CO und Äthanol verlaufend, erinnert an die Bildung von 3-Methyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin aus **9** und Brenztraubensäure¹⁾.

Benzoylchlorid reagierte mit **1b** zum *N*¹-Benzoyl-Derivat **13**, das beim Erhitzen unter Eliminierung von Wasser in **5h** überging. Mit Thionylchlorid reagierte **13**, den 2-[2-Acyl-hydrazino]-4.5.6.7-tetrahydro-3*H*-azepinen entsprechend¹³⁾, zum 4.5-Diphenyl-2-benzoyl-1.2.3.5-thiatriazol-*S*-oxid (**14**). **14** wurde durch 16stdg. Erhitzen in siedendem Xylol nicht verändert. Die infrarote Sulfonylabsorption liegt mit 1166/cm im charakteristischen Bereich¹³⁾ der —N—SO—N-Gruppierung.



Herrn Dipl.-Ing. R. Merényi (U. C. E. R. A.) danken wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.

¹³⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. **103**, 1934 (1970).

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾

3-Benzoylamino-4.5-diphenyl-s-triazol (5a): Die Darstellung wurde bereits beschrieben^{2c)}. — NMR (DMSO-*d*₆): τ 2.0–3.3 (m; Phenyl).

C₂₁H₁₆N₄O (340.4) Ber. C 74.10 H 4.74 N 16.42 Gef. C 74.61 H 4.80 N 16.35

3-Thioxo-4.5-diphenyl-3.4-dihydro-2H-s-triazol (4b): 4.2 g (20 mMol) *N*³-Phenyl-benzamidrazon (**1b**) und 2.6 ccm (22 mMol) *Phenylsenföl* wurden in 100 ccm *o*-Dichlorbenzol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach kühlte man auf Raumtemp., filtrierte den Niederschlag und kristallisierte aus Butanol um: 3.5 g (69%), Schmp. 280–282° (Lit.⁸⁾: 282°).

3-Diphenylmethyl-4.5-diphenyl-s-triazol (5b): 1.7 g (7 mMol) **1b** und 2.0 g (7 mMol) *N*-[*p*-Tolyl]-diphenylketenimin erhitzte man 5 Stdn. in 75 ccm Xylol unter Rückfluß. Danach kühlte man ab, filtrierte 0.2 g (17%) *3.4.5-Triphenyl-s-triazol* ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein, rieb den öligen Rückstand mit Äthylacetat bis zum Erstarren an und kristallisierte aus Äthanol um: 0.3 g (10%), Schmp. 157–159°. — NMR (DMSO-*d*₆): τ 4.76 (s; >CH) und 2.4–3.2 (m; Phenyl) im Verhältnis 1 : 20.

C₂₇H₂₁N₃ (387.5) Ber. C 83.69 H 5.46 N 10.85 Gef. C 83.87 H 5.81 N 10.54

3-Cyclohexylamino-4.5-diphenyl-s-triazol (5c): Die Darstellung wurde bereits beschrieben^{2b)}. NMR (DMSO-*d*₆): τ 7.9–9.1 (m; Cyclohexyl) und 2.4–2.9 (m; Phenyl) im Verhältnis 11 : 10.

C₂₀H₂₂N₄ (318.4) Ber. C 75.44 H 6.96 N 17.60 Gef. C 75.41 H 7.26 N 17.53

*3-Methyl-s-triazol[3.4-*a*]isochinolin (10)*: 6.3 g (40 mMol) *1-Hydrazino-isochinolin (9)* und 2.8 g (40 mMol) *Äthoxyacetylen (7b)* wurden in 120 ccm Xylol 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte kalt und kristallisierte aus Benzol um: 4.0 g (55%), Schmp. 170° (Lit.⁹⁾: 170–172°). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

3-Äthyl-4.5-diphenyl-s-triazol (5d): Die Darstellung wurde bereits beschrieben^{2a)}. — NMR (DMSO-*d*₆): τ 8.85 (t; CH₃); 7.4 (q; CH₂) und 2.3–2.9 (m; Phenyl) im Verhältnis 3 : 2 : 10.

C₁₆H₁₅N₃ (249.3) Ber. C 77.08 H 6.06 N 16.86 Gef. C 77.23 H 6.09 N 17.11

3-Methyl-4.5-diphenyl-s-triazol (5g)

a) Aus **1b** und *Äthoxyacetylen (7b)*: 5.3 g (25 mMol) **1b** und 1.8 g (26 mMol) **7b** erhitzte man in 100 ccm Xylol 16 Stdn. unter Rückfluß. Man filtrierte nach dem Abkühlen 1.5 g *3.4.5-Triphenyl-s-triazol* ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und kristallisierte aus Cyclohexan um: 2.2 g (37%), Schmp. 158–160° (Lit.¹⁰⁾: 161°). — NMR (DMSO-*d*₆): τ 7.78 (s; CH₃) und 2.1–3.2 (m; Phenyl) im Verhältnis 3 : 10.

b) Aus **1b** und *Brenztraubensäure-äthylester*: α *N*¹-[Methyl-äthoxycarbonyl-methylen]-*N*³-phenyl-benzamidrazon (**11** und **12**): 3.1 g (15 mMol) **1b** und 1.7 g (15 mMol) *Brenztraubensäure-äthylester* erhitzte man in 100 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß. Man dampfte ein und chromatographierte den Rückstand in Äthylacetat/Cyclohexan (1 : 4) an Silicagel. Danach kristallisierte man aus Hexan um: 1.0 g (22%), Schmp. 101–103°. — NMR (DMSO-*d*₆): τ 7.77 (s; =C^{CH₃} von **11**?), 7.85 (s; =C^{CH₃} von **12**?), 8.5–8.95 (m; CH₃), 5.68–6.08 (m; CH₂) und 2.9–4.4 (m; Phenyl). Intensitätsverhältnis der Signale =C^{CH₃} / =C^{CH₃} \approx 2 : 1.

C₁₈H₁₉N₃O₂ (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 N 13.58 Gef. C 69.77 H 6.23 N 13.48

¹⁴⁾ Die Elementaranalysen wurden von Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode von *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961), durchgeführt. Die Schmp. sind unkorrigiert.

β) *3-Methyl-4,5-diphenyl-s-triazol* (**5g**): 0.3 g (1 mMol) des *Hydrazons* erhitzte man in 50 ccm Xylol 48 Stdn. unter Rückfluß. Danach verdampfte man das Solvens und kristallisierte aus Cyclohexan um: 0.1 g (44%), Schmp. 162° (Lit.¹⁰: 161°). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

3-Amino-4,5-diphenyl-s-triazol (**5e**): 6.3 g (30 mMol) **1b** und 5.7 g (30 mMol) *S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat* erhitzte man in 100 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) 20 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. 1.5 g (33%) *3,4,5-Triphenyl-s-triazol* ab und dampfte das Filtrat ein. Mit verd. Natronlauge machte man alkalisch, extrahierte mit Methylenchlorid und verdampfte das Solvens. Den Rückstand rieb man mit Benzol an und kristallisierte aus Äthanol um: 0.6 g (9%), Schmp. 227–229° (Lit.¹¹: 221°).

C₁₄H₁₂N₄ (236.3) Ber. C 71.16 H 5.12 N 23.72 Gef. C 71.13 H 5.15 N 23.70

4,5-Diphenyl-3-äthoxycarbonyl-s-triazol (**5f**): 4.2 g (20 mMol) **1b** und 2.9 g (20 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* erwärmte man unter Stickstoff 1 Stde. auf 150°. Danach extrahierte man mit siedendem Benzol und trennte 1.0 g (34%) *3,4,5-Triphenyl-s-triazol* als Rückstand ab. Die Benzollösung dampfte man ein und kristallisierte aus Cyclohexan um: 1.1 g (19%), Schmp. 156–158°. — NMR (DMSO-d₆): τ 8.93 (t; CH₃), 5.87 (q; CH₂) und 2.4–2.9 (m; Phenyl) im Verhältnis 3 : 2 : 10.

C₁₇H₁₅N₃O₂ (293.3) Ber. C 69.61 H 5.15 N 14.33 Gef. C 69.79 H 5.15 N 14.68

N³-Phenyl-N¹-benzoyl-benzamidrazon (**13**): Zu 5.2 g (25 mMol) **1b** und 3.5 ccm (25 mMol) *Triäthylamin* in 125 ccm Methylenchlorid tropfte man bei Raumtemp. 3.2 ccm (28 mMol) *Benzoylchlorid*. Danach rührte man 16 Stdn. bei Raumtemp., filtrierte ab und wusch den Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat. Nach dem Trocknen 6.1 g (79%) Rohprodukt. Beim Umkristallisieren einer Probe aus siedendem Äthanol fand z. T. Cyclokondensation zum *3,4,5-Triphenyl-s-triazol* statt. Das Produkt wurde roh für weitere Reaktionen verwendet. Es verlor bei ~224° Wasser und schmolz bei 299–300° (Schmp. von *3,4,5-Triphenyl-s-triazol*: 295°^{4b}).

C₂₀H₁₇N₃O (315.4) Ber. C 76.17 H 5.43 N 13.33 Gef. C 77.21 H 5.60 N 13.64

3,4,5-Triphenyl-s-triazol (**5h**): Das Rohprodukt von *N³-Phenyl-N¹-benzoyl-benzamidrazon* erhitzte man in Butanol 20 Min. unter Rückfluß und filtrierte bei Raumtemp. ab. Ausb. 78%, Schmp. 299–300° (Lit.^{4b}: 295°). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

4,5-Diphenyl-2-benzoyl-1,2,3,5-thiatriazol-S-oxid (**14**): Zur Suspension von 3.0 g (9.5 mMol) *N³-Phenyl-N¹-benzoyl-benzamidrazon* (**13**) in 100 ccm Dimethylformamid und 1.5 ccm (10 mMol) *Triäthylamin* tropfte man bei 5° unter Rühren 0.7 ccm (10 mMol) *Thionylchlorid*. Danach rührte man 15 Stdn. bei Raumtemp., fügte Wasser zu, filtrierte ab und kristallisierte das getrocknete Produkt aus Cyclohexan um: 2.0 g (58%), Schmp. 138–141°. — NMR (DMSO-d₆): 1.7–2.0 (m; *o,o'*-Phenyl-H im Benzoyl-Teil) und 2.3–2.8 (m; restliche Phenylprotonen) im Verhältnis 2 : 13. — IR (KBr): 1166/cm (S=O).

C₂₀H₁₅N₃O₂S (361.3) Ber. C 66.47 H 4.18 N 11.63 O 8.85 S 8.85
Gef. C 66.80 H 4.33 N 11.69 O 9.16 S 8.38

[318/70]