

## Neue Ringtransformation *N*-unsubstituierter 1,2,3-Triazole: Umwandlung von *N*-(1,2,3-Triazolyl)-hydrazonylbromiden in funktionalisierte 1,2,4-Triazole

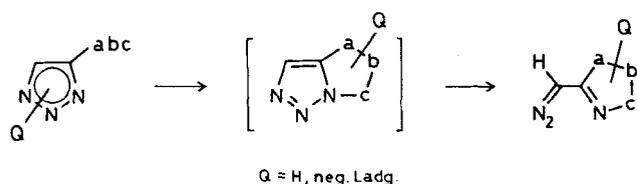
D. Moderhack und A. Beißner

Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität

Eingegangen am 25. April 1997

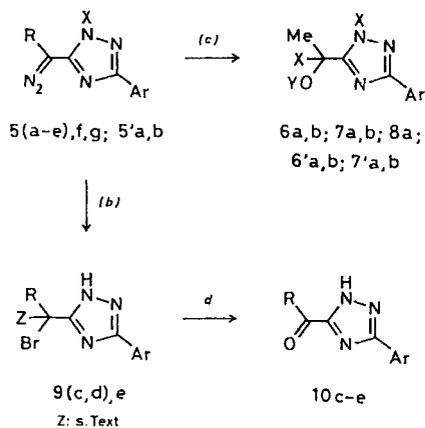
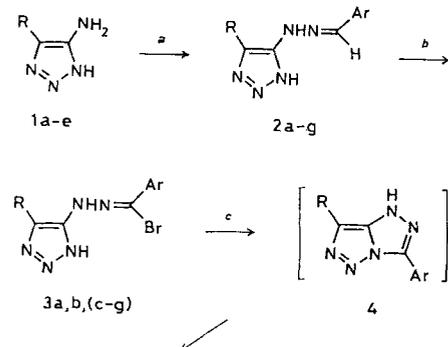
### New Ring Transformation of *N*-Unsubstituted 1,2,3-Triazoles: Conversion of *N*-(1,2,3-Triazolyl)-hydrazonyl Bromides into Functionalized 1,2,4-Triazoles

*N*-Unsubstituierte 1,2,3-Triazole mit mehrgliedrigen Seitenketten, deren *g*-Position elektrophil reagiert, können zu Azapentalen-Derivaten cyclisieren. Ist der Triazol-Teilring jedoch instabil, erhält man Ringtransformationsprodukte (Schema 1).



Schema 1

Bisherige Beispiele für derartiges Verhalten sind die Umlagerung von Azido-1,2,3-triazolid in Diazomethyl-tetrazolid [1] sowie - als Teil der Thermolyse von 5-Diazouracil - der Übergang von Isocyanatocarbonyl-1,2,3-triazol in Diazomethylimidazolindion [2]. Mit der Titelreaktion zeigen wir hier eine weitere Umlagerung dieses noch seltenen Typs (und zugleich die erste intramolekulare 1,2,3-Triazol- @ 1,2,4-Triazol-Ringtransformation [3]). Näheren Anlaß zu unserer Untersuchung gab die frühere Beobachtung, daß *N*-(Tetrazolyl)-hydrazolge,



| 1 | R   | Ar  | 2-10 | 5-8 | X | Y               |
|---|---|---|------|-----|---|-----------------|
| a | Me  | Ph  | a    | 5   | H |                 |
|   | Me  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (p) | b    | 5'  | D |                 |
|   | Me  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe(p)              | c    | 6   | H | H               |
| b | Ph  | Ph  | d    | 6'  | D | D               |
| c | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe(p)                | Ph  | e    | 7   | H | Me              |
| d | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me(p) | Ph  | f    | 7'  | D | CD <sub>3</sub> |
| e | CO <sub>2</sub> Me                                  | Ph  | g    | 8   | H | Et              |

Reagenzien: a: NaNO<sub>2</sub>/HCl, SnCl<sub>2</sub>, ArCHO. b: Br<sub>2</sub>/AcOH [3–4 Äq. (2a–g) bzw. 1 Äq. (2f)]. c: Aceton/H<sub>2</sub>O (1 + 1) (3a,b); MeOH/H<sub>2</sub>O (95 + 5) (3a,b); EtOH/H<sub>2</sub>O (95 + 5) (3a); CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O (95 + 5) (3a,b). d: TFA.

Schema 2

halogenide unter Solvolysebedingungen (Eliminierung von Hydrogenhalogenid) an Stelle der erwarteten Bicyclen die valenzisomeren Azido-1,2,4-triazole liefern [4].

Zur Gewinnung der benötigten Edukte **3** wurden aus den Aminen **1** im Eintopfverfahren zunächst die Hydrazone **2** bereitet. Anschließende Behandlung der Vertreter **2a** und **2b** gemäß [4] mit 3–4 Äquiv. Brom in Eisessig ergab die gewünschten Derivate **3a** und **3b** (isoliert als Hydrobromid, vgl. [5]). Ließ man, den Angaben in [4] folgend, auf **3a** wasser-

haltiges Methanol oder Ethanol in der Siedehitze einwirken, erhielt man Gemische aus Carbinol **6a** und Ether **7a** bzw. **8a** (Verhältnis ca. 1:4), bei Verwendung von wasserhaltigem Aceton nur **6a** (Struktursicherung durch authentisches Material, s. exp. Teil). Dem aus zwei Schritten [6] bestehenden Ringschluß zum Azapentalen **4** (das wie sein Tetrazol-Analogon (N statt CR) [4] un beobachtbar blieb) folgte Isomerisierung zum Diazoethyl-1,2,4-triazol **5a**, dessen Seitenkette mit dem Medium entsprechend weiterreagierte. Hinweise auf das betreffende *N'*-(1,2,3-Triazolyl)-hydrazid (**3a**: NHNHCOAr statt NHN=C(Br)Ar) als Nebenprodukt – entstanden durch partielle Zurückdrängung des "Nachbargruppeneffekts" des Fünfrings bei dessen Protonierung [4, 5] – ergaben sich nicht. Da die Dissoziation von **3** zum *N*-Aminonitrilium-Ion [6] geschwindigkeitsbestimmend ist, reagierte der am Hydrazonoyl-C-Atom akzeptorsubstituierte Vertreter **3b** deutlich langsamer [vgl. 4]; die kinetische Untersuchung in Methanol-*d*<sub>4</sub>/Deuteriumoxid (95 + 5) bei 22 °C lieferte für **3b** eine etwa 100-mal kleinere Geschwindigkeitskonstante. In beiden Fällen war vor der Bildung der Endprodukte **6'a/7'a** und **6'b/7'b** über längere Zeit, wohl wegen der niedrigeren Temperatur und des Isotopeneffekts  $k_D/k_H < 1$  [vgl. 7], die Diazoverbindung **5'a** bzw. **5'b** sichtbar.

Überraschenderweise gelang es nicht, auch Hydrazonoylbromide wie **3c–g** in Substanz zu fassen. Während der Halogeneinwirkung auf die betreffenden Hydrazone **2c–g** kam es zur Freisetzung von Stickstoff (spontan bei **2c**), wobei der Ansatz mit **2e** direkt das Dibromid **9e** (Z = Br) abschied (Charakterisierung als Keton **10e**). Der Befund zeigt, daß die Ringtransformation **3** → **5** bereits während der Herstellung von **3** abläuft; der nucleophile Diazokohlenstoff nimmt dann unverbrauchtes Brom auf. Da Akzeptorliganden den letzten Vorgang erschweren, fanden sich im Rohprodukt aus **2g** noch Restmengen an **5g**. Wie vermutet, waren nach hydrolytischer Aufarbeitung auch dort Ketone **10** nachzuweisen, wo Verbindungen des Typs **9** (Z = Br oder OAc) nicht isoliert werden konnten (Beispiele **c**, **d**); Carbinole wie **6** (oder deren Acetate) fehlten jedoch durchgehend. Um die Folgereaktion **5** → **9** zu unterbinden, behandelten wir **2c–g** abschließend mit der äquimolaren Menge Brom. Hierdurch erhielten wir die Diazoverbindung **5f** in reiner Form [8]. Ihre Isolierung erlaubte die Prüfung auf eventuelle Anwesenheit des Valenzisomeren **4f** in Lösung. Wie <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren klar ausweisen, besteht bei **5f** auch im Lösungsmittel Dimethylsulfoxid – dem derartige Systeme am besten stabilisierenden Medium [9a] – keine Tendenz zur Cyclisierung. Azol-anellierte 1H-1,2,3-Triazole mit Brückenkopfstickstoff vom Typ des 10π-Aromaten wurden bisher nur bei Vorliegen von Thiazol- [9a,b] und 1,3,4-Thiadiazol-Teilringen [9a] nachgewiesen.

## Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Linström-Block. – IR: Pye-Unicam SP 3-200 und Philips PU-9800 FTIR; Bandenreferenzierung im Bereich 2500–1600 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Varian EM-390 und Bruker AM 400; TMS innerer Standard; Aromatensignale nicht durchgehend referiert. – Für die neuen Verbindungen **1c,d** (einschl. Vorstufen)/**2a–e,g/3a,b/5f/6a/10e** (einschl. Vorstufen) sowie die Derivate von **10d,e** wur-

den befriedigende CHN-Analysen erhalten, bei **2f** und **9e** waren die Werte angenähert; in den übrigen Fällen erfolgte die Charakterisierung ausschließlich spektroskopisch.

### 4-(4-Methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-amin (**1c**)

In Anlehnung an [10a] tropfte man bei 20 °C in eine gerührte Lösung von 14,7 g (100 mmol) (4-Methoxyphenyl)acetonitril und 13,3 g (100 mmol) Benzylazid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb von 1–1,5 h eine Lösung von 12,4 g (ca. 110 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 150 ml des gleichen Lösungsmittels. Nach 12-stdg. Rühren bei Raumtemperatur goß man in 2 l Eiswasser, rührte noch 1 h bei 0–5 °C, saugte ab und kristallisierte das lufttrockene 1-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-amin aus Benzol um. – Ausb. 21,8 g (78%), *F.* 144–145 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1635 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 3,63 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). – 28,0 g (100 mmol) des voranstehenden Materials wurden entsprechend [11] bei –65 °C vorsichtig in 500 ml flüssigem Ammoniak suspendiert, worauf man unter Rühren bei dieser Temperatur portionsweise kleingeschnittenes Natrium bis zur konstanten Blaufärbung hinzufügte (Verbrauch 5,20 g, ca. 285 mmol). Nach 30 min versetzte man langsam mit 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid, rührte weitere 30 min und ließ den Ammoniak verdampfen. Den Rückstand nahm man unter leichtem Erwärmen mit verdünnter Natronlauge auf (Achtung: Natriumreste), filtrierte nach dem Abkühlen 6 g unumgesetztes Benzyltriazol ab, neutralisierte, extrahierte mit Ethylacetat und kristallisierte das Produkt **1c** aus Methanol um. – Ausb. 13,5 g (71%), *F.* 133–134 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 4,6–5,4 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 13,7 (br s, 1H, Triazol-H).

### Methyl-[4-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoat] (**1d**) [12]

In eine aus 2,53 g (110 mmol) Natrium und 400 ml abs. Ethanol bereitete Alkoholatlösung trug man unter Rühren 14,2 g (100 mmol) 4-(Cyanmethyl)benzonitril ein und tropfte darauf bei 0–5 °C 19,7 g (100 mmol) Tosylazid in 100 ml des gleichen Lösungsmittels hinzu. Nach weiteren 30 min wurde mit 20proz. Salzsäure angesäuert, in 1 l Eiswasser gegossen und nach 1 h abgesaugt. Der lufttrockene Niederschlag wurde mit 300 ml Dichlormethan gewaschen, mit wenig Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit 3×100 ml 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Ansäuern bis pH 1 und 12-stdg. Aufbewahren im Kühlschrank saugte man ab, kristallisierte aus Methanol/Wasser (1 + 1) um und erhielt 11,6 g (34%) [13] *N*-[4-(4-Cyanphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]-*p*-toluolsulfonamid, *F.* 233–234 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2220 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 10,30 (br s, 1H, NHTos), 14,85–15,4 (br, 1H, Triazol-H). – Das voranstehende Material wurde unter Rühren vorsichtig in 250–300 ml eiskalte konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach 1-stdg. Aufbewahren bei 0 °C goß man auf 3 kg Eis, neutralisierte mit konz. Natronlauge, saugte ab und kristallisierte aus Methanol/Wasser (1+1) um. Man erhielt 4,73 g (75%) 4-(5-Amino-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzonitril, *F.* 236–238 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2220, 1615 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 5,15–5,55 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 13,9–14,2 (br, 1H, Triazol-H)]. – 3,00 g (16,2 mmol) des voranstehenden Materials wurden mit 100 ml wasserfreiem Methanol versetzt. Man sättigte bei ≤15 °C mit trockenem Hydrogenchlorid, bewahrte 2 h bei 5 °C auf

und verdünnte mit 100 ml Ether. Nach 12-stdg. Stehen im Kühlschrank saugte man ab, trug die Substanz in 80 ml Wasser ein und erhitzte 15 min zum Sieden. Nach Abkühlen auf 5 °C saugte man ab und kristallisierte das Produkt **1d** aus Methanol/Wasser (3+1) um; Ausb. 2,69 g (76%), *F.* 222–224 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1705, 1610 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 3,88 (s, 3H, Me), 5,32 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 14,06 (br s, 1H, Triazol-H).

#### Substituierte Benzaldehyd-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hydrazonhydrochloride (2·HCl)

a) **2a**·HCl: Zur Lösung von 13,5 g (100 mmol) **1a**·HCl [14] in 40 ml konz. Salzsäure tropfte man bei 0 °C 7,00 g (101 mmol) Natriumnitrit in 35 ml Wasser, kühlte nach 30 min auf –25 °C ab und ließ eine 0 °C kalte Lösung von 67,7 g (300 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 70 ml konz. Salzsäure zutropfen. Darauf erhöhte man die Temperatur innerhalb 0,5–1 h auf 30 °C, gab unter kräftigem Rühren 12,7 g (120 mmol) Benzaldehyd hinzu und erwärmte langsam auf 60–70 °C. Beim Abkühlen schied sich das Produkt als Dihydrat ab; Ausb. 21,7 g (79%), *F.* 176–177 °C (Zers.; Ethanol/Wasser (1+1)). Weitere Daten s.u.

b) **2b–f**·HCl: 10 mmol **1a**·HCl [14], **b** [11], **c** bzw. **d** in 50 ml Ethanol wurden bei 0 °C mit 50 ml 20proz. Salzsäure versetzt und mit 0,69 g (10 mmol) Natriumnitrit in 3–4 ml Wasser diazotiert. Nach Abkühlen auf –25 °C wurden sehr vorsichtig 4,51 g (20 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 5 ml konz. Salzsäure (0 °C) zugegeben (starkes Schäumen im Fall **2d**) und nach langsamem Erwärmen auf 30 °C 10 mmol des betreffenden Aldehyds zugegeben. Man verfuhr weiter wie unter a), entfernte im Fall **2b** den Alkohol i. Vak., ließ im Kühlschrank auskristallisieren und erhielt nach Waschen mit 10proz. Salzsäure: 2,32 g (82%) **2b**·HCl, *F.* 189–191 °C (Zers.; Methanol, wasserfrei); 1,95 g (56%) **2c**·HCl, *F.* 178–180 °C (Zers.; Methanol); 0,90 g (30%) **2d**·HCl, *F.* 174–175 °C (Zers.) (im Filtrat war durch DC 4-Phenyl-1H-1,2,3-triazol [15] nachweisbar); 3,02 g (92%) **2e**·HCl, *F.* 176–178 °C (Zers.; Methanol/Ether); 3,21 g (90%) **2f**·HCl, *F.* 169–172 °C (Zers.; Methanol/Ether; Produkt zinnhaltig). Weitere Daten s.u.

c) **2g**·HCl: Man löste 2,84 g (20 mmol) **1e** [16] in 100 ml 20proz. Salzsäure, diazotierte mit 1,38 g (20 mmol) Natriumnitrit in 7 ml Wasser, behandelte in der oben beschriebenen Weise mit 9,03 g (40 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 10 ml konz. Salzsäure sowie mit 2,12 g (20 mmol) Benzaldehyd und erhielt 3,45 g (61%) Produkt, *F.* 185–186 °C (Zers.; Methanol). Weitere Daten s.u.

**2a/b/c/d/e/f/g**·HCl: IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1660/1645/1660/1640/1625/1640/1635 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 8,17/8,10/8,07/8,13/8,17/8,30/8,37 (je s, 1H, Hydrazon-CH). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 141,2/135,8/141,0/140,7/141,2/141,7/144,3 (je d, Hydrazon-C). – Versuche, aus den voranstehenden Salzen die freien Basen zu isolieren, verliefen unter Zersetzung.

#### Bromierung der Hydrazone **2a–g**·HCl

Zur Suspension von je 1 mmol **2**·HCl (fein gepulvert) in 8,5 ml abs. Essigsäure tropfte man innerhalb 20 min 0,56 g (3,5 mmol) destilliertes Brom in 7 ml des gleichen Solvens, rührte 70 h bei Raumtemperatur und verfuhr wie folgt:

a) Im Fall **2a,b,e–g**·HCl saugte man ab, wusch mit Essigsäure und erhielt: 1) 0,14 g (40%) *N*-(4-Methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-benzohydrazonylbromid-hydrobromid (**3a**·HBr), *F.* 164 °C (Zers.). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1640 cm<sup>-1</sup>. 2) 0,24 g (59%) *N*-(4-Methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-4-nitrobenzohydrazonylbromid-hydrobromid (**3b**·HBr), *F.* 185–190 °C (Zers.). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1645 cm<sup>-1</sup>. 3) 0,16 g (32%) 5-( $\alpha,\alpha$ -Dibrom-4-methoxybenzyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-hydrobromid (**9e**·HBr, Z = Br), *F.* 200–201 °C (Zers.). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 3,90 (s, 3H, Me), 7,16/8,49 (AA'BB'<sub>q</sub>, *J* = 9 Hz, 4H, Ar), 7,50–7,59/8,11–8,13 (2 m, 3/2H, Ph), 12,0–12,3 (br, 1H, NH) (Versuche, die voranstehenden Produkte aus Essigsäure umzukristallisieren oder die freien Basen **3a,b** zu isolieren, verliefen unter Zersetzung). 4) 0,32 g (aus **2f**·HCl) bzw. 0,38 g (aus **2g**·HCl) Feststoff (uneinheitlich, nicht trennbar), im zweiten Fall etwas Methyl-[diazo-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)acetat] (**5g**) enthaltend. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2165 (m), 1705 (s), 1620 cm<sup>-1</sup> (s).

b) Die aus **2c,d**·HCl resultierenden klaren Lösungen engte man i. Vak. ein, nahm mit 5 ml TFA auf, erhitzte 5 min unter Rückfluß und brachte zur Trockne. Der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. <sup>13</sup>C-NMR-Analyse (TFA-d<sub>1</sub>) zeigte unreines [3-(4-Methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-methylketon (**10c**) ( $\delta$ /ppm = 27,6 (q), 192,4 (s)) bzw. reines Phenyl-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-keton (**10d**) ( $\delta$ /ppm = 119,7 (s); 130,6 (2C), 131,7 (2C), 132,9 (2C), 133,9 (2C) (4 d); 134,7 (s); 138,7, 139,8 (2 d); 153,4, 157,1, 183,0 (3 s)), nach Zugabe von salzsaurer methanolischer Reagenzlösung als **10d**-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazon isoliert, Ausb. 0,19 g (44%, ber. auf **2d**·HCl), *F.* 286–288 °C (Ethylacetat) ([17] 294–296 °C (Ethanol)).

#### Methyl-{4-[diazo-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl]-benzoat} (**5f**)

0,36 g (1 mmol) **2f**·HCl wurden, abweichend von obiger Vorschrift, mit 0,17 g (1,06 mmol) Brom behandelt. Man erhielt 0,39 g Feststoff, von dem 0,16 g mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung/25 ml Ether geschüttelt wurden. Die eingeeengte organische Phase lieferte nach SC-Reinigung (Kieselgel; Ether) 0,04 g (31%) Produkt, *F.* 181–182 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2030, 1665 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 3,86 (s, 3H, Me), 7,57/8,02 (2 m, 3/2H, Ph), 7,88/8,02 (AA'BB'<sub>q</sub>, *J* = 8,5 Hz, 4H, Ar), 14,69 (s, 1H, NH). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 51,9 (q); 62,0 (s); 122,6 (2C) (d); 125,3 (s); 126,2 (2C) (d); 126,6 (s); 129,1 (2C), 129,8 (2C), 130,5 (3 d); 133,2, 153,8, 154,7, 165,9 (4 s).

#### (4-Methoxyphenyl)-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-keton (**10e**)

a) Aus **9e**·HBr (Z = Br): 0,03 g (0,06 mmol) wurden in 1 ml TFA 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen nahm man mit Ethylacetat auf, wusch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und erhielt 0,015 g (97%) öliges Produkt, das allmählich kristallisierte, *F.* 166–168 °C; identisch mit dem nachfolgend beschriebenen Material.

b) Unabhängige Synthese: Eine Mischung aus 17,7 g (ca. 280 mmol) 80proz. Hydrazinhydrat und 31,5 g (150 mmol) Ethyl-[2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetat] [18] wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Den durch Einengen i. Vak. erhaltenen Rück-

stand schüttelte man mit 100 ml Wasser/50 ml Ethylacetat, filtrierte, wusch gründlich mit Wasser und Ether und erhielt 10,7 g (34%) 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetohydrazid, *F.* 148–150 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1640, 1610 cm<sup>-1</sup>. 0,98 g (5 mmol) des voranstehenden Hydrazids und 0,69 g (5 mmol) Thiobenzamid [19] wurden zusammen vorsichtig auf 150 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 h belassen. Nach dem Abkühlen nahm man mit 8 ml Ethylacetat auf, filtrierte 0,47 g unumgesetztes Hydrazid ab und erhielt aus der organischen Phase durch Einengen und SC-Reinigung (Kieselgel; Ethylacetat/Ether (1+2)) 0,26 g (18%) (4-Methoxyphenyl)-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methanol (IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1610 cm<sup>-1</sup>) als amorphen Feststoff, von dem 0,25 g (0,9 mmol) in 2 ml Ethylacetat gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren langsam mit 0,089 g (0,3 mmol) Kaliumdichromat in 0,9 ml 3N Schwefelsäure versetzt wurden. Nach weiterem 3-stdg. Rühren extrahierte man mit Ethylacetat und erhielt 0,23 g (93%) des Produkts **10e**, *F.* 168–170 °C (Ethanol). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 4,08 (s, 3H, Me), 7,23/8,73 (AA'BB'q, *J* = 9 Hz, 4H, Ar), 7,78–7,82/7,91–7,95/8,22–8,24 (3 m, 2/1/2H, Ph). – <sup>13</sup>C-NMR (TFA-d<sub>1</sub>):  $\delta$ /ppm = 57,8 (q); 117,5 (2C) (d); 119,9, 128,0 (2 s); 130,7 (2C), 133,0 (2C), 137,4 (2C), 138,7 (4 d); 153,9, 157,0, 170,1, 180,6 (4 s). – (2,4-Dinitrophenyl)-hydrazon: *F.* 273–274 °C (Ethylacetat).

### Solvolyse von **3a,b**·HBr

a) Aceton/Wasser (1+1): Jeweils 1 mmol **3a,b**·HBr wurde in 12 ml Aceton bei Raumtemperatur weitgehend gelöst. Nach Zusatz von 12 ml Wasser wurde bei 50 °C gerührt. Im Fall **3a**·HBr entfernte man nach 0,5 h den organischen Lösungsmittelanteil i. Vak., extrahierte die wäßrige Phase mit Ethylacetat und erhielt daraus 0,09 g (48%) 1-(3-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethanol (**6a**), *F.* 132–133 °C (Chloroform), identisch mit dem aus äquimol. Mengen Lactohydrazid [20] und Thiobenzamid (45-min. Erhitzen auf 160–165 °C; vgl. **10e**, unabhängige Synthese) erhaltenen Material. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 1,55 (d, *J* = 7 Hz, 3H, Me), 5,03 (q, *J* = 7 Hz, 1H, MeCH), 7,45–7,54/8,06–8,08 (2 m, 3/2H, Ph), 10,0–10,6 (br, 2H, OH, NH). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 22,4 (q); 61,9, 126,1 (2C), 128,8 (2C) (3 d); 129,1 (s); 129,7 (d); 161,7 (s) (Triazol-C(5) nicht beobachtet). Im Fall **3b**·HBr saugte man nach 6 h sowie nach 5 d 0,04 g bzw. 0,05 g noch Edukt enthaltenden Feststoff ab und erhielt nach 20 d 0,04 g (17%) 1-[3-(4-Nitrophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]ethanol (**6b**), *F.* 229–231 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (TFA-d<sub>1</sub>):  $\delta$ /ppm = 1,96 (d, *J* = 7 Hz, 3H, Me), 5,76 (q, *J* = 7 Hz, 1H, MeCH). b) Methanol/Wasser (95+5): 0,10 g (0,28 mmol) **3a**·HBr bzw. 0,05 g (0,12 mmol) **3b**·HBr wurden in 24 ml bzw. 12 ml des genannten Lösungsmittels unter Rückfluß erhitzt. Nach 0,5 h bzw. 2 h engte man ein, nahm mit wenig Wasser auf, stellte mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 6 ein und extrahierte mit Dichlormethan bzw. Ethylacetat. Man erhielt im Fall **3a**·HBr 0,06 g Öl, bestehend aus ca. 80% 5-(1-Methoxyethyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol (**7a**) (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 1,59, (d, *J* = 7 Hz, 3H, MeCH), 3,36 (s, 3H, MeO), 5,18 (q, *J* = 7 Hz, 1H, MeCH)) und ca. 20% **6a** (Daten s.o.), und im Fall **3b**·HBr 0,02 g Öl, bestehend aus ca. 70% 5-(1-Methoxyethyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,4-triazol (**7b**) (<sup>1</sup>H-NMR (TFA-d<sub>1</sub>):  $\delta$ /ppm = 1,87 (d, *J* = 7 Hz, 3H, MeCH), 3,71

(s, 3H, MeO), 5,22 (q, *J* = 7 Hz, 1H, MeCH)) und ca. 30% **6b** (Daten s.o.).

c) Ethanol/Wasser (95+5): 0,50 g (1,39 mmol) **3a**·HBr wurden in 120 ml des genannten Lösungsmittels 0,5 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung gemäß b) und Extraktion mit Ether lieferten 0,46 g Öl, bestehend aus ca. 20% **6a** (Daten s.o.) und ca. 80% 5-(1-Ethoxyethyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol (**8a**); durch SC an Kieselgel (Ether) trennte man **8a** als zähes, nicht kristallisierendes Öl ab, Ausb. 0,15 g (50%). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 1,19 (t, *J* = 7 Hz, 3H, MeCH<sub>2</sub>), 1,60 (d, *J* = 7 Hz, 3H, MeCH), 3,54/3,62 (2 dq, *J* = 9 bzw. 7 Hz, 2H, MeCH<sub>2</sub>), 4,82 (q, *J* = 7 Hz, 1H, MeCH), 7,36–7,43/8,07–8,09 (2 m, 3/2H, Ph). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 15,2, 20,9 (2 q); 65,2 (t); 71,3, 126,6 (2C), 128,7 (2C), 129,6 (4 d); 130,0, 161,0 (2 s) (Triazol-C(5) nicht beobachtet).

d) Methanol-d<sub>4</sub>/Deuteriumoxid (95+5), kinetische Untersuchung: Man löste jeweils 0,005–0,007 g **3a,b**·HBr in 0,7 ml des genannten Lösungsmittels (Ultraschallbad), filtrierte im Fall **3b**·HBr und bewahrte die Proben bei 22 ± 1 °C auf. In Doppelbestimmungen ermittelte man *k*<sub>obs</sub> <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch durch vergleichende Integration der Methylsingulets von Edukt und Produktgemisch **5'**–**7'**:

**3a**·HBr: Edukt/**5'**/**6'**/**a'**/**7'**/**a**:  $\delta$ /ppm = 2,47/2,48/1,68/1,64; *k*<sub>obs</sub> = 1,84 × 10<sup>-4</sup>s<sup>-1</sup>, *t*<sub>1/2</sub> = 63 min, *r* = -0,999 (Beobachtung ca. 4 Halbwertszeiten).

**3b**·HBr: Edukt/**5'**/**b'**/**6'**/**7'**/**b**:  $\delta$ /ppm = 2,44/2,45/1,62/1,58; *k*<sub>obs</sub> = 1,76 × 10<sup>-6</sup>s<sup>-1</sup>, *t*<sub>1/2</sub> = 109 h, *r* = -0,994 (Beobachtung ca. 1 Halbwertszeit).

### Literatur

- [1] D. Moderhack, L. Preu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1144
- [2] N. C. Mathur, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 3001
- [3] Für ein intermolekulares Beispiel s.: D. Moderhack, *Liebigs Ann.Chem.* **1989**, 1271
- [4] F. L. Scott, D. A. Cronin, J. K. O'Halloran, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2769, und dort zit. Lit.
- [5] A. F. Hegarty, P. Quain, T. A. F. O'Mahony, F. L. Scott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 997
- [6] Heterolyse von **3** in (substituiertes) *N*-Aminobenzonitrilium-Ion und Bromid-Ion, dann nucleophiler Angriff des Fünfrings (vgl. [4, 5], Schema **3** in [4] daher irreführend). Das im zweiten Schritt reagierende (nicht deprotonierte) Triazol-System muß "Pyridinstickstoff", abweichend von **3**, benachbart zur Seitenkette aufweisen (in [4] unzutreffende Annahme einer Beteiligung von "Pyrrolstickstoff"); die Verwendung des Tautomeren **3** als Registrierformel erfolgte aus Gründen der Einheitlichkeit (s. Benzyl-Vorstufe von **1c** (Exp. Teil)).
- [7] D. Moderhack, K.-H. Goos, *Chem. Ber.* **120** (1987) 921
- [8] Die Vertreter **5c–e,g** ließen sich jedoch nicht fassen.
- [9] a) G. L'abbé, I. Luyten, S. Toppet, *J. Heterocycl. Chem.* **29** (1992) 713, und dort zit. Lit.; b) G. Jones, H. Ollivierre, L. S. Fuller, J. H. Young, *Tetrahedron* **47** (1991) 2851, 2861
- [10] a) E. Lieber, C. N. R. Rao, T. V. Rajkumar, *J. Org. Chem.*

- 24** (1959) 134 (die unter b) und c) beschriebenen (z.T. einfacheren) Verfahren versagten); b) E. Lieber, T. S. Chao, C. N. R. Rao, J. Org. Chem. **22** (1957) 654; c) I. F. Cottrell, D. Hands, P. G. Houghton, G. R. Humphrey, S. H. B. Wright, J. Heterocycl. Chem. **28** (1991) 301
- [11] D. R. Sutherland, G. Tennant, J. Chem. Soc. C **1971**, 2156; C. Mayor, C. Wentrup, J. Am. Chem. Soc. **97** (1975) 7467
- [12] Die voranstehende Methode erwies sich im zweiten Schritt (Debenzylierung) wegen teilweiser Decyanierung der Estervorstufe 4-(5-Amino-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzonnitril als ungeeignet.
- [13] Ausbeute niedrig wegen konkurrierender Diazogruppen-Übertragung; vgl. M. Regitz, D. Stadler, Chem. Ber. **101** (1968) 2351
- [14] R. S. Klein, F. G. De Las Heras, S. Y.-K. Tam, I. Wempen, J. J. Fox, J. Heterocycl. Chem. **13** (1976) 589; den dort als Edukt verwendeten Triazolcarbonsäure-methylester ersetzen wir durch den leichter zugänglichen Ethylester: R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar, R. Ugo, Chem. Ber. **96** (1963) 802
- [15] Vergleichsprobe aus diazotiertem **1b** und 1,5 Äquiv. Zinn(II)-chlorid-dihydrat bei 0 °C; *F.* sowie <sup>13</sup>C-NMR (<sup>1</sup>J<sub>C(5),H</sub>; TFA-d<sub>1</sub>) gemäß: M. Regitz, W. Anschutz, A. Liedhegener, Chem. Ber. **101** (1968) 3734; M. Begtrup, Acta Chem. Scand. B **28** (1974) 61
- [16] A. Albert, J. Chem. Soc. C **1968**, 2076
- [17] E. J. Browne, J. B. Polya, J. Chem. Soc. C **1968**, 824
- [18] E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37** (1904) 3172
- [19] Zur Verwendung von Thiobenzamid an Stelle von Benzamid s.: T. Vaněk, V. Velková, J. Gut, Collect. Czech. Chem. Commun. **49** (1984) 2492
- [20] T. Curtius, D. Aufhäuser, J. Prakt. Chem. **203** (1917) 181

Korrespondenzanschrift:  
Prof. Dr. D. Moderhack  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
der Technischen Universität  
Beethovenstraße 55  
D-38106 Braunschweig