

Arbeitsvorschriften und Meßwerte • Procedures and Data

Vereinfachter Zugang zu 5-unsubstituierten 4H-1,2,4-Triazol-3-carbaldehyden

D.Moderhack und T.Hoppe-Tichy

Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität

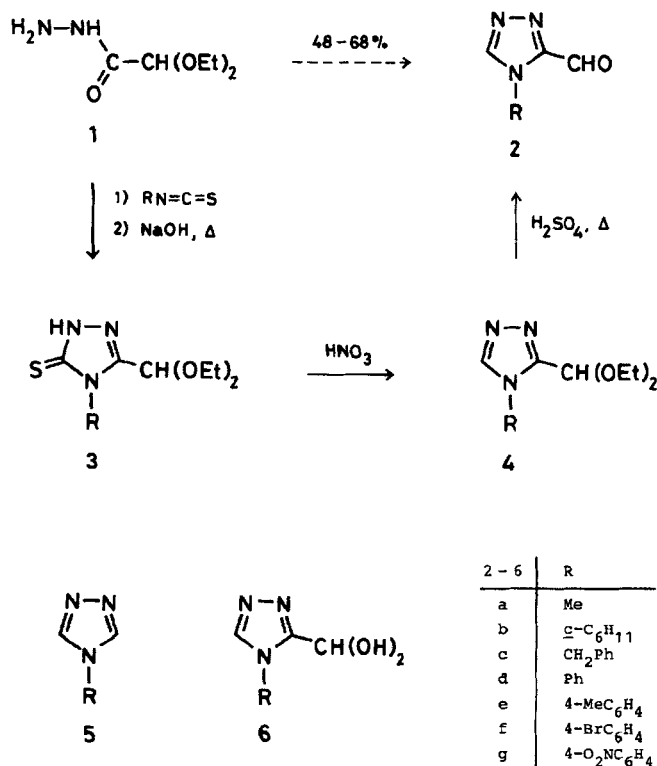
Eingegangen am 9. August bzw. 27. September 1995

Improved Synthesis of 5-Unsubstituted 4H-1,2,4-Triazole-3-carbaldehydes

Im Rahmen einer vergleichenden Studie über isomere 1,2,4-Triazolcarbaldehyde hatten wir kürzlich Vertreter der wenig bekannten Titelklasse **2** hergestellt, und zwar die Anfangsglieder der Reihe (**2a** und **2d**) [1]. Als Methode diente die zuvor bei 1H-1,2,4-Triazolen erprobte Carbinol-Oxidation mit Bleitetraacetat in siedendem Benzol [1, 3]; der Aldehyd **2d** wurde außerdem durch Umwandlung des betreffenden (Chlormethyl)triazols nach Kröhnke [4] gewonnen [1]. Beide Verfahren befriedigten indes nur bedingt: Bei der Oxidation entstanden 30 bzw. 50% defunktionalisiertes Triazol **5a** und **5d** als Nebenprodukt [5], und im Fall der Kröhnke-Reaktion fehlte Übertragbarkeit auf den 4-Methyl-Vertreter; hinzu kam die streckenweise aufwendige Bereitstellung der Edukte [1, 6]. Ein drittes Verfahren, die Formylierung des Triazols **5** nach dessen Lithiierung, hatte wegen der leichten Ringöffnung der metallierten Spezies [7] versagt (untersucht am Beispiel **5a**) [1].

Orientiert am Voranstehenden, prüften wir die einfache Reaktionsfolge **1** → **3** → **4** → **2** und fanden auf diese Weise einen besonders handlichen Zugang zu den gewünschten Aldehyden. Die Bildung der Zwischenprodukte **3** und **4** entspricht Standardreaktionen der 1,2,4-Triazol-Chemie [8]. Sie fallen nach der NMR-Aussage rein an und können direkt weiterverarbeitet werden (Daten exemplarischer Vertreter enthält Tabelle 1). Zur Überführung von **3** in **4** kann die bequeme Salpetersäure-Variante angewandt werden, da die Acetale sehr langsam hydrolysiert werden [9,10]. Die etwas niedrigere Gesamtausbeute an **2f** und **2g** erklärt sich aus dem letzten Schritt der mehrstufigen Sequenz. Unter den Bedingungen der Hydrolyse von **4** werden die freigesetzten Aldehyde **2** in unterschiedlichem Ausmaß durch Formiatpaltung decarboxyliert, eine Reaktion, die schon im sauren Medium einsetzt. So zeigte ein Modellversuch, daß sechsständiges Erwärmen von **2f** und **2g** in 5-proz. Schwefelsäure auf 70–75 °C 50 bzw. 80% an **5f** und **5g** liefert, während in den Fällen **2a–c** nur 5–10% und bei **2d, e** 25–30% des betreffenden Triazols **5** entstanden. Diese Abstufung ähnelt übrigens auffallend dem Verhalten verschieden substituierter Imidazol-2-carbaldehyde

[11]. Die besonders hohe Decarboxylierungstendenz von **2g** wirkt sich jedoch nicht im erwähnten Umfang aus, da die



Hydrolyse von **4g** deutlich rascher verläuft als bei **4a–f** (s. Exp. Teil).

Die erhaltenen Aldehyde **2** sind – anders als der in [2] beschriebene Vertreter – thermisch stabil; fünfständiges Erhitzen unter Rückfluß von **2a, d, g** in Benzol führte zu keiner Veränderung. Mit Ausnahme von **2a** und **2c** besteht auch Un-

Tab. 1 Daten der Aldehyde **2a–g**, der Zwischenprodukte **3d**, **4d** sowie der Aldehydhydrate **6a**, **c**, **b**

Verb.	Ausb. %	Fp. °C	IR (KBr) cm ⁻¹ ^{a)}	¹ H-NMR δ (ppm) ^{b,c)}	¹³ C-NMR δ (ppm) ^{b,d)}
2a	60 ^{e)}	103–104 ^{f)}	3102/1701	8,34/10,13	150,6/147,2/182,0
2b	68	91–92	3100/1698	8,46/10,14	150,0/143,3/182,1
2c	63	83–84	3085/1702	8,32/10,12	150,1/146,3/182,0
2d	61	148–150 ^{g)}	3136/1713	8,42/10,14	150,1/146,4/180,2
2e	63	147–148	3108/1709	8,40/10,12	150,2/146,5/180,2
2f	50	142–143	3119/1706	8,42/10,12	149,9/146,2/180,2
2g	48	172–175	3146/1709	9,20/10,03	149,7/146,9/181,0
3d	–	138–140	3270	12,93/5,35	169,2/149,2/94,6
4d	–	Öl	–	8,25/5,67	151,2/144,6/95,6
6a	–	98–102	3135 br	8,36/6,06 ^{h)}	154,5/145,5/84,7 ⁱ⁾
6c	–	107–108	3133, 3164 br	8,43/6,08 ^{k)}	154,4/144,8/84,7 ^{l)}
6d	–	120–145	3233 br	8,69/6,02 ^{m)}	154,1/144,7/84,1 ⁿ⁾

^{a)} **2a–g**: CH(Triazol)/C=O; **3d**: NH; **6a**, **c**, **d**: OH. – ^{b)} **2a–f**, **3d**, **4d**: in CDCl₃; **2g**, **6a**, **c**, **d**: in DMSO-d₆ (Messung von **6a**, **c**, **d** unmittelbar nach Herstellung der Lösung). – ^{c)} Triazol-H/CHO (s), CH(OEt)₂ (s) bzw. CH(OH)₂ (t), J = 5–6 Hz [bei **6a** br s]). – ^{d)} C-3 (s)/C-5 (d [bei **3d** s])/CHO, CH(OEt)₂ bzw. CH(OH)₂ (je d). – ^{e)} Bezogen auf umkristallisiertes Hydrat **6a**. – ^{f)} Lit. [1]: Fp. 98–100 °C. – ^{g)} Lit. [1]: Fp. 122–123 °C. – ^{h)} CH(OH)₂: 6,92 (br s). Neben 8,79/10,01 (**2a**; Verhältnis **6a**:**2a** ca. 20:1). – ⁱ⁾ Neben 150,6/148,0/182,6 (**2a**). – ^{k)} CH(OH)₂: 7,04 (d, J = 5 Hz). Neben 9,04/10,03 (**2c**; Verhältnis **6c**:**2c** ca. 30:1). – ^{l)} Neben 147,6/182,6 (**2c**; C-3 nicht sichtbar). – ^{m)} CH(OH)₂: 6,81 (d, J = 6 Hz). Neben 9,09/10,00 (**2d**; Verhältnis **6d**:**2d** ca. 40:1). – ⁿ⁾ Neben 147,2/180,8 (**2d**; C-3 nicht sichtbar).

empfindlichkeit gegenüber Luftfeuchtigkeit. Lediglich die genannten Aldehyde gehen beim Aufbewahren an der Luft in kovalente Hydrate des Typs **6** über (**2a** innerhalb von 1–2 Tagen [12], **2c** im Verlauf mehrerer Wochen). Trotzdem kann man durch Kristallisation aus Wasser auch **2d–g** in die Hydrate **6** überführen, ihre IR-Spektren zeigen ebenso wie die von **6a** und **6c** die Carbonylschwingung nur andeutungsweise, und frisch bereitete Lösungen in DMSO (ca. 0,5 mol/l) enthalten mindestens 95% der Hydratform **6**. Nur aus **2b** ließ sich kein derartiges Produkt gewinnen, beim Eindunsten der wäßrigen Lösung hinterblieb freier Aldehyd. Damit ergeben sich Parallelen zu den früher untersuchten Tetrazolcarbaldehyden der 2H-Reihe [13].

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop. – IR: Philips PU-9800 FTIR-Spektrometer. – ¹H- und ¹³C-NMR: Varian EM-390 (90 MHz) und Bruker AM 400 (400 bzw. 100 MHz); TMS als innerer Standard. – Petrolether: Siedebereich 30–40 °C. – Für die neuen Aldehyde **2b**, **c**, **e–g** sowie für die Aldehydhydrate **6a**, **c**, **d** wurden korrekte CHN-Analysen erhalten, desgleichen für die kristallisierbaren Zwischenprodukte **3b–g**, **4f** und **4g**; die öligen Intermediate **3a** und **4a–e** wurden vor der Weiterverwendung nur spektroskopisch geprüft.

4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-4H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyde **2a–g** Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Man versetzt eine Lösung von 2,10 g (ca. 13 mmol) 2,2-Diethoxyacetohydrazid [14] in 5 ml abs. Ethanol mit 12,5 mmol des betreffenden Isothiocyanats im gleichen Solvens

(**a–e**: 3 ml; **f**: 30 ml; **g**: 150 ml) und rührt bei 20 °C 1–2 h, im Fall **b** 3–4 h (bei Bildung eines kompakten Kristallbreis wird nachträglich verdünnt). Darauf engt man ein, fügt 25 ml 2N NaOH hinzu und erhitzt 2 h unter Rückfluß (Fälle **a–f**); im Fall **g** bewahrt man zunächst 12 h bei 0–5 °C auf, saugt ab und erhitzt den gelben Niederschlag in 40 ml 0,25 N NaOH wie voranstehend. Nach dem Abkühlen säuert man mit 6N HCl an, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet (Na₂SO₄) und engt ein. Den erhaltenen öligen oder kristallinen Extrakt [d.h. das betreffende 4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-5-(diethoxymethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thion **3**; **a**: Öl; **b**: Fp. 92–95 °C; **c**: Fp. 84–85 °C; **d**: Fp. 138–140 °C; **e**: 131–133 °C; **f**: 133–134 °C; **g**: 177–178 °C (jeweils aus verd. Ethanol umkristallisiert)] übergießt man ohne weitere Reinigung im Eisbad mit 3,5N HNO₃, worin ca. 0,3% Natriumnitrit gelöst wurden (**a–f**: 20 ml; **g**: 30 ml), und schwenkt den Kolben bei 20–25 °C bis zum Abklingen der nach einigen Minuten z.T. stürmisch einsetzenden Reaktion (Kühlung mit Eis). Anschließend wird neutralisiert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Einengen resultieren ölige oder kristalline Rückstände, d.h. die betreffenden 4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-3-(diethoxymethyl)-4H-1,2,4-triazole **4**; **a–e**: jeweils Öl; **f**: Fp. 113–115 °C; **g**: Fp. 128–129 °C (jeweils Dichlormethan/Petrolether). Man erwärmt ohne Reinigung in N H₂SO₄ auf 70–75 °C [**a–e**: 6,5 h in 40 ml; **f**: 6,5 h in 100 ml; **g**: 2,5 h in 180 ml (im Fall **f**, **g** unter Rühren)], neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat, extrahiert mit Dichlormethan (im Fall **a** kontinuierlich), trocknet (Na₂SO₄) und dampft ein. Zur Reinigung von **2** verfährt man wie folgt: Im Fall **a** wird der erhaltene Rückstand in Methanol aufgenommen; man engt ein, löst das zurückbleibende Öl in 10 ml Wasser und dampft bei Raumtemperatur erneut ein. Es hinterbleibt kristallines Hydrat **6a**, das aus der doppelten Menge Wasser umkristallisiert

wird. Den freien Aldehyd gewinnt man durch Sublimation i. Vak. (0,1 Torr, Bad 90–100 °C) oder durch ca. 1-stdg. Erhitzen in siedendem Benzol und nachfolgende Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether. In den übrigen Fällen reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel [Eluens: Für **2b–f** Dichlormethan/Ethylacetat (4 + 1), für **2g** Ethylacetat] und anschließende Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether; **6c–g** erhält man durch Kristallisieren der freien Aldehyde aus der 20-fachen Menge heißen Wassers (die Vertreter **6e–g** enthielten zusätzlich Wasser und z.T. geringe Mengen an **5**). – Daten s. Tabelle 1.

Verunreinigungen durch die Triazole **5** erkennt man an Hand der folgenden ¹H-NMR-Signale (δ, ppm, in CDCl₃): **5a**: 8,15 [15a]; **5b**: 8,23; **5c**: 8,16 [15b]; **5d**: 8,51 [15c]; **5e**: 8,46; **5f**: 8,48; **5g**: 9,32 [15d] (in DMSO-d₆), je s, 2H, Triazol-H; Daten authentischer Proben aus der Formiatspaltung von **2** gemäß [1].

Literatur

- [1] D. Moderhack, T. Hoppe-Tichy, *Chemiker-Ztg.* **115** (1991) 271
Als weiterer Aldehyd des Typs **2** findet sich in der Literatur lediglich das Beispiel mit R = 2-Benzoyl-4-chlorphenyl [2]
- [2] A. Walser, T. Flynn, R. I. Fryer, *J. Heterocycl. Chem.* **12** (1975) 717
- [3] a) E. J. Browne, J. B. Polya, *J. Chem. Soc.* **1962**, 575 und dort zit. Lit.; b) D. Moderhack, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 48; c) F. Dallacker, K. Minn, *Chemiker-Ztg.* **110** (1986) 275
- [4] Übersicht: F. Kröhnke, *Angew. Chem.* **75** (1963) 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2** (1963) 380
- [5] Durch Decarboxylierung von mitgebildeter Carbonsäure (vgl. hierzu die unter [6] genannte Lit.).
- [6] Der gegenüber [1] kürzere Weg, die Monohydroxymethylierung der einfach zugänglichen Verbindung **5** durch Formaldehyd, war wegen der leicht eintretenden Zweifachfunktionalisierung des Ringes versperrt; siehe J. B. Hester jr., *J. Heterocycl. Chem.* **17** (1980) 575
- [7] Vgl. R. A. Olofson, J. P. Pepe, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3129; D. K. Anderson, J. A. Sikorski, D. B. Reitz, L. T. Pilla, *J. Heterocycl. Chem.* **23** (1986) 1257
- [8] Übersicht: C. Temple jr., J. A. Montgomery: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Hrsg. A. Weissberger, E. C. Taylor), Wiley, New York u.a., 1981, vol. 37, chapter 1, 2, 14
- [9] Zur Acetalhydrolyse vgl. J. de Mendoza, J. M. Ontoria, M. C. Ortega, T. Torres, *Synthesis* **1992**, 398
- [11] I. Antonini, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, U. Gulini, S. Martelli, *J. Heterocycl. Chem.* **15** (1978) 1201
- [12] Diese Eigenschaft wurde in [1] nicht erwähnt.
- [13] D. Moderhack, *Chem. Ber.* **108** (1975) 887
- [14] A. Wohl, B. Mylo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45** (1912) 322
- [15] Vgl. die bekannten Daten: a) R. Jacquier, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2630; R. A. Olofson, R. V. Kendall, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 2246; b) R. M. Claramunt, J. Elguero, R. Garceran, *Heterocycles* **23** (1985) 2895; c) J. M. Kelly, C. Long, J. G. Vos, J. G. Haasnoot, G. Vos, *J. Organomet. Chem.* **221** (1981) 165; d) R. Jacquier, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2634

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. D. Moderhack

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität

Beethovenstraße 55

D-38106 Braunschweig, Germany