

### 113. Notiz über die Reaktion von Methylhydrazin mit *N*-Cyano-azomethinen. Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Natur der Abgangsgruppe<sup>1)</sup>

von Haukur Kristinsson<sup>a)</sup> und Tammo Winkler<sup>b)</sup>

Division Agro<sup>a)</sup> und Zentrale Funktion Forschung, Physik<sup>b)</sup>, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(30.III.83)

---

#### Summary

The reaction of methylhydrazine with *N*-cyanoazomethines **1** containing a thioalkyl leaving group yields the 3-amino-1,2,4-triazole derivatives **2**, whereas the *N*-cyanoazomethines **1** containing an alkoxy leaving group give the isomeric 5-amino-1,2,4-triazoles **3**. The yields are excellent and the position selectivity is high. The structures of the 1,2,4-triazole derivatives were determined with the aid of proton-coupled <sup>13</sup>C-NMR. spectra .

---

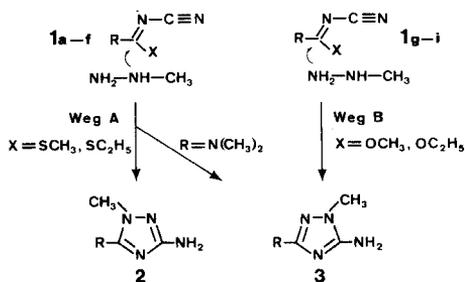
Zwei kürzlich erschienene Arbeiten [2] [3] über die Reaktion von Alkylhydrazinen mit *N*-Cyano-dithiocarbonimidsäure-estern und die Korrektur der Struktur des Reaktionsprodukts von Methylhydrazin und *N*-Cyano-dithiocarbonimidsäure-dimethylester (**1a**, X=SCH<sub>3</sub>, s. *Schema*) veranlassen uns, über eigene Untersuchungen der Reaktivität des Methylhydrazins gegenüber *N*-Cyano-azomethinen **1** zu berichten.

Im Zusammenhang mit unserer <sup>13</sup>C-NMR. Studie über die Acylierung von 5-Amino-1,2,4-triazolen [4] haben wir das Reaktionsprodukt aus Methylhydrazin und **1a** (X=SCH<sub>3</sub>) <sup>13</sup>C-NMR.-spektroskopisch untersucht und dabei festgestellt, dass es sich hier um das 3-Amino-1-methyl-5-(methylthio)-1,2,4-triazol (**2a**) handelt und nicht wie berichtet [5], um das isomere 5-Amino-1-methyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazol (**3a**).

Die Struktur von **2a** folgt aus dem protonengekoppelten <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum. Das R-tragende Ring-C-Atom C(5) wird nämlich durch die Kopplung mit Protonen von R festgelegt. Das C(5)-Atom koppelt ferner mit den Protonen der N(1)-CH<sub>3</sub>-Gruppe. Bei **2a** findet man deshalb ein Singulett für C(3) und ein breites Multiplett für C(5). Bei **3a** würde man dagegen für beide C-Atome ein Quadruplett erwarten. Ferner sind die chemischen Verschiebungen der Ring-C-Atome des 3-Amino-1,2,4-triazols **2a** viel besser mit denjenigen der analogen Methylverbindung **2c** im Einklang als mit denjenigen des isomeren 5-Amino-1,2,4-triazols **3i** (zur Ableitung der Struktur von **2c** und **3i** vgl. [4] und dort zit. Lit.). Aufgrund dieser Strukturzuordnung hat **1a** mit Methylhydrazin nach Weg A reagiert (s. *Schema* und *Tab. 1*).

<sup>1)</sup> VI. Mitteilung über Synthese von Heterocyclen. V. Mitteilung s. [1].

## Schema

a R = SCH<sub>3</sub>b R = OCH<sub>3</sub>c R = CH<sub>3</sub>d R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>e R = NHCH<sub>3</sub>f R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>g R = OCH<sub>3</sub>h R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>i R = CH<sub>3</sub>

Das Sauerstoffanalog von **1a** dagegen, der *N*-Cyano-carbonimidsäure-dimethylester **1g** (X = OCH<sub>3</sub>), reagiert mit Methylhydrazin, wie wir fanden, praktisch ausschliesslich unter Bildung von 5-Amino-1,2,4-triazol **3g**, also nach Weg B (s. *Schema* und *Tab. 2*). Ferner ist aus der Literatur [5] bekannt, dass der *N*-Cyano-acetimidessäure-äthylester (**1i**, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) mit Methylhydrazin ebenfalls nach Weg B das 5-Amino-1,2,4-triazol **3i** liefert (s. *Tab. 2*, Strukturzuordnung wie oben [4]).

Dieser interessante Befund warf die Frage auf, in wie weit die Selektivität der Reaktion von Methylhydrazin mit dem Azomethin-C-Atom, nämlich entweder Angriff durch NHCH<sub>3</sub> (Weg A) oder durch NH<sub>2</sub> (Weg B), von der Natur der Abgangsgruppe (X = *S*-Alkyl oder *O*-Alkyl) abhängig ist.

Die Umsetzung der *N*-Cyano-azomethine **1b–f** mit der Alkylthio-Gruppe als Abgangsgruppe ergab ein überraschend klares Bild dieser Abhängigkeit. Mit Ausnahme von **1f** mit X = SCH<sub>3</sub> erhält man praktisch ausschliesslich und in sehr hoher Ausbeute die 3-Amino-1,2,4-triazol-Derivate **2** (Weg A, s. *Tab. 1*). Somit wird

Tabelle 1. 3-Amino-1,2,4-triazol-Derivate **2** aus *N*-Cyano-azomethinen **1a–f** mit X = SCH<sub>3</sub>, SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Verb.	R	Ausbeute (%)	Smp. [°C]	<sup>13</sup> C-NMR.-Daten <sup>a)</sup> in CDCl <sub>3</sub>			C-Atom von R
				C(3)	C(5)	NCH <sub>3</sub>	
<b>2a</b>	CH <sub>3</sub> S	92	106–108 <sup>b)</sup>	162.9	151.3	34.6	15.6
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub> O	79	178–180	158.9	158.2	32.1	57.9
<b>2c</b>	CH <sub>3</sub>	84	214–216 <sup>c)</sup>	161.8	151.3	34.5	11.7
<b>2d</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	82	183–185	161.9	159.6	34.2	25.5 (CH), 20.9 (CH <sub>3</sub> )
<b>2e</b>	CH <sub>3</sub> NH	73	168–169	159.9	155.6	32.6	30.7
<b>2f</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	50 <sup>d)</sup>	135–136	160.1	159.3	34.9	41.8

a) <sup>1</sup>H-NMR.-Daten im *Exper. Teil*.

b) [5]: Smp. 105–106°.

c) [5]: Smp. 216–217°.

d) Neben 25% **3f**.

ein allgemein verwendbarer Syntheseweg zu den bisher schwer zugänglichen 5-substituierten 3-Amino-1-methyl-1,2,4-triazolen **2** [6] [7] eröffnet.

Diese hohe Stellungselektivität könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Reaktion des Methylhydrazins mit dem *N*-Cyano-azomethin **1** je nach der Natur der Abgangsgruppe nach zwei verschiedenen Mechanismen abläuft. So wurden auch bei der Acylierung des Methylhydrazins mit Acetanhydrid bzw. Essigester auf Grund der Produktverhältnisse zwei verschiedene Mechanismen, nämlich nucleophile Substitution vom Typ  $B_{AC}2$  und ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus diskutiert [8].

Der Reaktionsweg A scheint leicht durch sterische Faktoren unterbunden zu werden. So reagiert Isopropylhydrazin mit den *N*-Cyano-azomethinen **1** ausschliesslich unter Bildung von 5-Amino-1-isopropyl-1,2,4-triazolen, unabhängig davon, ob die Abgangsgruppe eine Alkoxy- oder Alkylthio-Gruppe ist<sup>2)</sup>.

Wir danken Herrn *M. Mollenkopf* für sorgfältige präparative Mitarbeit.

Tabelle 2. 5-Amino-1,2,4-triazol-Derivate **3** aus *N*-Cyano-azomethinen **1g-i** mit  $X = OCH_3, OC_2H_5$

Verb.	R	Ausbeute (%)	Smp. [°C]	<sup>13</sup> C-NMR.-Daten <sup>a)</sup> in CDCl <sub>3</sub>			C-Atom von R
				C(3)	C(5)	NCH <sub>3</sub>	
<b>3g</b>	CH <sub>3</sub> O	80	166-168	165.5	153.3	33.3	56.0
<b>3h</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	73	105-106	164.6	154.3	33.2	64.6 (CH <sub>2</sub> ), 14.7 (CH <sub>3</sub> )
<b>3i</b>	CH <sub>3</sub>	75 <sup>c)</sup>	155-156	157.2	154.8	33.2	13.9
<b>3f</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	25 <sup>b)</sup>	183-185	163.4	154.0	33.0	38.5

<sup>a)</sup> <sup>1</sup>H-NMR.-Daten im *Exper. Teil*.

<sup>b)</sup> Erhalten bei der Umsetzung von **1f** (X = SCH<sub>3</sub>) mit Methylhydrazin neben 50% **2f** (s. *Tab. 1* und *Exper. Teil 2.6*).

<sup>c)</sup> [5]: Smp. 155-156°.

### Experimenteller Teil

**1. Allgemeines.** S. [1]. Die *N*-Cyano-azomethine **1a-i** wurden entsprechend Literaturangaben dargestellt: **1a** (X = SCH<sub>3</sub>), **1f** (X = SCH<sub>3</sub>), **1g** (X = OCH<sub>3</sub>) und **1i** (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) [5]. **1b** (X = SCH<sub>3</sub>) [9]; **1c** (X = SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Sdp. 123°/18 Torr) und **1d** (X = SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Sdp. 64°/0,07 Torr) [10]; **1e** (X = SCH<sub>3</sub>) [11]; **1h** (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) [12].

**2. Herstellung von 5-substituierten 3-Amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen 2.** – 2.1. *3-Amino-1-methyl-5-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol (2a)*. Zu einer Suspension von 14,6 g (0.1 mol) **1a** in 50 ml EtOH wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht bei RT. wurde die klare Lösung eingedampft, der feste Rückstand mit Et<sub>2</sub>O angeschlämmt und abfiltriert: 13,2 g (92%) **2a**, Smp. 106-108°. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,61 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>S); 3,60 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4,6 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	Ber.	C 33,32	H 5,60	N 38,86	S 22,24%
(144,20)	Gef.	„ 33,2	„ 5,5	„ 39,2	„ 22,3%

<sup>2)</sup> Nicht publizierte Resultate aus unserem Laboratorium.

2.2. *3-Amino-5-methoxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazol (2b)*. Zu einer Lösung von 13 g (0,1 mol) **1b** in 100 ml  $\text{CHCl}_3$  wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht bei RT. wurde eingedampft, der feste Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  angeschlämmt, abfiltriert und aus AcOEt umkristallisiert: 10 g (79%) **2b**, Smp. 178–180°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 3,33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 3,94 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,6 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$  Ber. C 37,50 H 6,30 N 43,73 S 12,49%  
(128,14) Gef. „ 37,0 „ 6,1 „ 44,0 „ 12,8%

2.3. *3-Amino-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol (2c)*. Zu einer Lösung von 12,8 g (0,1 mol) **1c** in 100 ml  $\text{CHCl}_3$  wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Es wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt und abfiltriert: 9,4 g (84%) **2c**, Smp. 214–216°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ); 3,63 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,0 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4$  (112,14) Ber. C 42,85 H 7,20 N 49,97% Gef. C 42,5 H 7,0 N 49,5%

2.4. *3-Amino-5-isopropyl-1-methyl-1H-1,2,4-triazol (2d)*. Zu einer Lösung von 16,8 g (0,1 mol) **1d** in 100 ml  $\text{CHCl}_3$  wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Es wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft, der feste Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  angeschlämmt und abfiltriert: 11,5 g (82%) **2d**, Smp. 183–185°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,30 (d, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2,96 (m, 1 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3,65 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,28 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$  (140,19) Ber. C 51,41 H 8,63 N 39,97% Gef. C 51,0 H 8,5 N 39,6%

2.5. *3-Amino-1-methyl-5-(methylamino)-1H-1,2,4-triazol (2e)*. Zu einer Lösung von 12,9 g (0,1 mol) **1e** in 75 ml DMF wurden 6 g Methylhydrazin zugegeben. Es wurde über Nacht bei 100° gerührt, dann eingedampft, der feste Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  angeschlämmt, abfiltriert und aus AcOEt umkristallisiert: 9,3 g (73%) **2e**, Smp. 168–169°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 2,70 (d, 3 H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ); 3,25 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,8 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ); 6,0 (d, 1 H, NH).

$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_5$  (127,15) Ber. C 37,78 H 7,13 N 55,08% Gef. C 38,1 H 7,2 N 54,9%

2.6. *3-Amino-5-(dimethylamino)-1-methyl-1H-triazol (2f) und 5-Amino-3-(dimethylamino)-1-methyl-1H-1,2,4-triazol (3f)*. Zu einer Lösung von 14,3 g (0,1 mol) **1f** in 100 ml DMF wurden 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht bei RT. wurde eingedampft, der feste Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  angeschlämmt und abfiltriert: 12 g (85%), Gemisch von **2f** und **3f**. Die Trennung erfolgte säulenchromatographisch am Silicagel ( $\text{EtOH}/2\text{-Propanol } 4:1$ ): 7 g (50%) **2f**, Smp. 135–136°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,84 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 3,55 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,4 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_5$  (141,18) Ber. C 42,54 H 7,86 N 49,61% Gef. C 42,6 H 8,0 N 49,6%

**3f**: 3,5 g (25%), Smp. 183–185°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,89 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 3,46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 5,3 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_5$  (141,18) Ber. C 42,54 H 7,86 N 49,61% Gef. C 42,3 H 7,9 N 48,9%

3. Herstellung von 3-substituierten 5-Amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen **3**. – 3.1. *5-Amino-3-methoxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazol (3g)*. Zu einer Lösung von 11,4 g (0,1 mol) **1g** in 30 ml Acetonitril wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht wurde abgekühlt und abfiltriert: 10,2 g (80%) **3g**, Smp. 166–168°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 3,43 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 3,78 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,1 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$  (128,14) Ber. C 37,50 H 6,30 N 43,73% Gef. C 37,5 H 6,1 N 43,4%

3.2. *5-Amino-3-äthoxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazol (3h)*. Zu einer Lösung von 14,2 g (0,1 mol) **1h** in 30 ml Acetonitril wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht wurde eingedampft, mit wenig kaltem Acetonitril angeschlämmt und abfiltriert: 10,4 g (73%) **3h**, Smp. 105–106°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3,46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,18 (qa, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 5,55 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$  (142,16) Ber. C 42,25 H 7,09 N 39,41% Gef. C 42,6 H 6,7 N 38,9%

3.3. *5-Amino-1,3-dimethyl-1H-1,2,4-triazol (3i)*. Zu einer Lösung von 11,2 g (0,1 mol) **1i** in 30 ml EtOH wurden unter Eiskühlung 5,1 g Methylhydrazin getropft. Nach dem Rühren über Nacht wurde eingedampft, mit kaltem AcOEt angeschlämmt und abfiltriert: 8,4 g (75%) **3i**, Smp. 155–156°. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C); 3,55 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 5,0 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (112,14) Ber. C 42,85 H 7,20 N 49,97% Gef. C 43,0 H 7,5 N 49,8%

**Anmerkung bei der Korrektur.** – Inzwischen wurde über die Umsetzung von Methylhydrazin mit *N*-Cyano-azomethinen vom Typ **1f** berichtet [13], wobei ebenfalls ein Gemisch von 3-Amino- und 5-Amino-1,2,4-triazolen erhalten wurde.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Kristinsson & T. Winkler*, *Helv. Chim. Acta.* 65, 2606 (1982).
- [2] *T. Somorai, Gy. Jerkovich & P. Dvortsak*, *J. Heterocycl. Chem.* 19, 1157 (1982).
- [3] *T. P. Selby, A. D. Wolf & D. J. Fitzgerald* (E.I. du Pont de Nemours and Co.), EP. 73562 (1983).
- [4] *T. Winkler & H. Kristinsson*, *Helv. Chim. Acta.* 66, 694 (1983).
- [5] *B. T. Heitke & C. G. McCarty*, *J. Org. Chem.* 39, 1522 (1974).
- [6] *C. Temple, jr.*, in: *A. Weissberger*, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 37. Triazoles 1, 2, 4., Interscience, New York 1981.
- [7] *G. V. Boyd & S. R. Dando*, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 3873.
- [8] *F. E. Condon*, *J. Org. Chem.* 37, 3608 (1972).
- [9] *K. Hartke & B. Seib*, *Arch. Pharm.* 303 (8), 625 (1970).
- [10] *H. Kristinsson*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1974, 350, Fussnote 1.
- [11] *J. S. Davidson*, *Chem. Ind.* 1965, 1977.
- [12] *E. Allenstein & R. Fuchs*, *Chem. Ber.* 100, 2604 (1970).
- [13] *W. Ried, G. W. Broft & J. W. Bats*, *Chem. Ber.* 116, 1547 (1983).