

positive Reaktion auf C-C-Doppelbindungen. Der Mischschmp. mit authentischem Diosgeninacetat zeigte keine Depression.

Benzoylierung des Genins

Zu einer Pyridinlösung des Genins wurde in der Kälte frisch destilliertes Benzoylchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch nach 24 Std. in verd. Schwefelsäure gegossen. Die entstandene Fällung stand über Nacht, wurde dann filtriert und mit Wasser von Pyridin freigewaschen. Aus Methanol kristallisierte die Verbindung in farblosen Nadeln, Schmp. 233—236° (vgl. Diosgeninbenzoat, Schmp. 236—241°⁸⁾).

Die Autoren danken dem Council of Scientific and Industrial Research New Delhi für die Verleihung eines Stipendiums an einen von uns (K. M. S.).

⁸⁾ T. Tsukamoto und Y. Veno, J. pharmac. Soc. (Japan) 56, 802 (1936); C. A. 32, 7470 (1938).

Anschrift: Dr. I. P. Varshney, Muslim University, Aligarh (India).

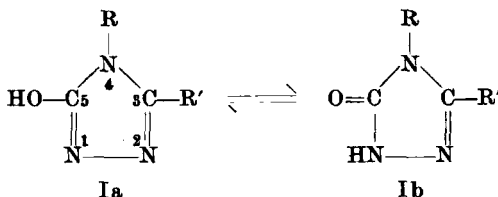
2109. V. R. Srinivasan, G. Ramachander und Miß S. Naqui

Die Synthese einiger 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazole

Department of Chemistry, Osmania University, Hyderabad, Indien

(Eingegangen am 15. September 1961)

In geeigneter Weise substituierte 1,2,4-Triazole zeigen bekanntlich verschiedene biologische Wirkungen¹⁻⁵⁾. 3,4-Diaryl-5-hydroxy-Derivate (Ia und Ib) schienen uns nicht nur wegen ihrer möglichen Tautomerie-Eigenschaften, sondern auch wegen ihrer Brauchbarkeit als Zwischenstufen bei der Synthese einiger Ringsysteme mit einem Brückenstickstoffatom von Interesse. Solche Triazole mit entsprechend substituierten 3- und/oder 4-Arylgruppen lassen sich zu weiterem Ringschluß verwenden, indem man die Hydroxylgruppe durch andere Gruppen ersetzt, deren Reaktionsfähigkeit sich entsprechend ausnutzen läßt. Einige solcher Synthesen sind in unserem Laboratorium erfolgreich durchgeführt worden⁶⁾.



¹⁾ J. W. Clapp und R. O. Roblin, US Pat., 2,554,816, May 29, 1951; C. A. 46, 3087 (1952).

²⁾ W. Gronemeyer, Schmerz-, Narkose-Anästhesie 10, 65 (1937); C. A. 32, 5922 (1938).

³⁾ W. Mayer-Groß und A. Walk, Lancet I, 1324 (1938); C. A. 32, 9270 (1938).

⁴⁾ R. G. Jones und C. Ainsworth, US Pat. 2,710,296, June 7, 1955; C. A. 50, 5768 (1956).

⁵⁾ K. T. Potts, Chem. Rev. 61, 121 (1961).

⁶⁾ V. R. Srinivasan und S. Naqui, im Druck.

Hydroxy-triazole vom Typus I ($R=R'=Aryl$) können auf folgenden Wegen dargestellt werden:

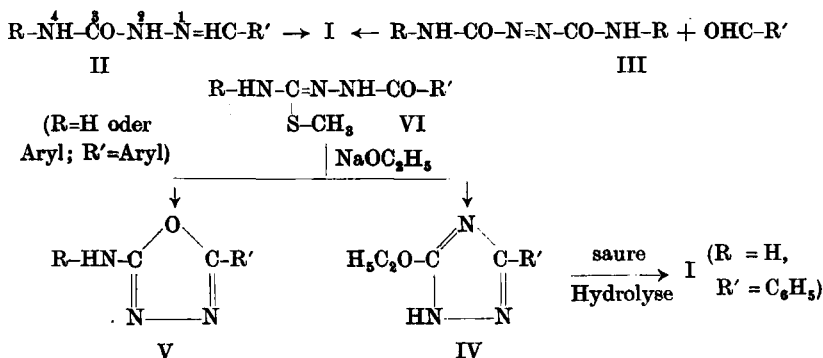
a) durch oxydative Cyclisierung von Aldehydsemicarbazonen (II, $R = H$ oder $Aryl$), indem man sie im Rohr mit einer alkoholischen Lösung von Eisen(III)-chlorid erhitzt⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾,

b) durch die gleiche Behandlung von Aldehyd mit Azodicarbamiden (III, $R = H$) in Gegenwart von Eisen(II)-chlorid⁷⁾,

c) durch saure Hydrolyse von 5-Äthoxy-3-phenyl-1,2,4-triazol (IV), das Hoggarth¹⁰⁾ neben 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (V) beim Erhitzen von 1-Benzoyl-S-methylisothiosemicarbazid (VI) mit Natriumäthylat erhielt,

d) durch Kochen von 1-Acyl-4-arylsemicarbaziden mit Alkali¹¹⁾,

e) durch Hydrolyse von 5-Aryl-amino-3,4-diaryl-1,2,4-triazolen mit alkoholischer Kalilauge unter Druck¹²⁾. Die zuletzt genannten Verbindungen werden neben 5-Mercapto-3,4-diaryl-1,2,4-triazolen erhalten, wenn 1-Acyl-4-aryl-thiosemicarbazide mit Arylaminen erhitzt werden.



Diese Verfahren sind alle umständlich, sie ergeben nur geringe Ausbeuten an Hydroxytriazolen, die fast immer mit sekundären Reaktionsprodukten verunreinigt sind. In einer früheren Veröffentlichung¹³⁾ haben zwei von uns ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazolen durch Oxydation von 4-Arylsemicarbazonen (II) aromatischer Aldehyde mit alkalischem Kalium-hexacyanoferrat(III) angegeben. Es wurde gefunden, daß die Reaktion

⁷⁾ G. Young und E. Witham, J. chem. Soc. (London), 1900, 224.

⁸⁾ J. R. Bailey und A. T. McPherson, J. Amer. chem. Soc. **39**, 1322 (1917).

⁹⁾ H. J. Backer und C. H. K. Mulder, Rec. trav. chim. **44**, 1133 (1925).

¹⁰⁾ E. Hoggarth, J. chem. Soc. (London), 1949, 1918.

¹¹⁾ H. Gehlen und W. Schade, Naturwissenschaften **46**, 667 (1959).

¹²⁾ W. Dymek, Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Lublin-Polonia, Sect. AA, **9**, 61, 1954 (Pub. 1956); C. A. **51**, 5095 (1957).

¹³⁾ G. Ramachander und V. R. Srinivasan, Current Science (India) **28**, 368 (1959) (vorläufige Mitt.).

auf dem siedenden Wasserbad vollständig verläuft und ausgezeichnete Ausbeuten liefert.

Aus drei 4-Arylsemicarbaziden wurde eine Reihe von Semicarbazonen mit typischen Substituenten an den Arylgruppen dargestellt, die anschließend dieser Oxydation unterworfen wurden, um die allgemeine Anwendbarkeit des Verfahrens zu untersuchen, sowie um eine etwa vorhandene tuberkulostatische Wirksamkeit der Produkte festzustellen. Die für diese Untersuchung benötigten Semicarbazide wurden durch Kondensation der entsprechenden Monoarylharnstoffe mit Hydrazinhydrat in Äthanol hergestellt. Die Arylharnstoffe wurden in sehr guter Ausbeute durch Umestern der Arylamine mit Nitroharnstoff nach einer Abänderung¹⁴⁾ des Verfahrens von *Davis* und *Blanchard*¹⁵⁾ erhalten. Die Semicarbazide wurden dann mit verschiedenen aromatischen Aldehyden zu den in Tab. 1 aufgeführten Semicarbazonen kondensiert. Tab. 2 zeigt die 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazole, die aus den entsprechenden Semicarbazonen durch das oxydative Verfahren erhalten wurden.

Eine Untersuchung der Reaktionsprodukte auf eine mögliche Bildung der isomeren 1,3,4-Oxadiazole (V) zeigte, daß die Oxydation ausschließlich zur Bildung der Hydroxytriazole führte. Das Verfahren für die Synthese von 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazolen ist den bisher zur Verfügung stehenden Methoden überlegen.

Alle in dieser Versuchsreihe erhaltenen Verbindungen haben einen hohen Schmelzpunkt; sie sind leicht löslich in Alkohol und mäßig löslich in Benzol. Ihr saurer Charakter wird durch die Löslichkeit in wäßrigem Alkali deutlich, aus dem sie durch Ansäuern unverändert ausgefällt werden. Sie besitzen keine nennenswerten basischen Eigenschaften und geben auch keine Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid. Ein typischer Vertreter der Reihe — 3,4-Diphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol — konnte nach den üblichen Methoden leicht acetyliert und methyliert werden, wobei sich das Acetylderivat zur Ausgangsverbindung hydrolysieren ließ.

Die IR-Absorptionsspektren von 3,4-Diphenyl-, 3-Phenyl-4-p-tolyl- und 3-Phenyl-4-p-chlorphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol wurden in Nujol gemessen. Die erste Verbindung hat eine Absorptionsbande bei $5,85\ \mu$ und die beiden anderen bei $5,88\ \mu$, was auf die Anwesenheit einer Carbonylgruppe hinweist. Die Abwesenheit von Absorptionsbanden, die für Hydroxylgruppen charakteristisch sind, zeigt, daß diese Verbindungen in Nujol vorwiegend in der Carbonylform (Ib) vorliegen, obwohl auch die Enolform (Ia) möglich ist. Das Methylderivat von I ($R = R' = C_6H_5$) zeigt noch eine starke Absorptionsbande bei $5,82\ \mu$, was auf die Anwesenheit einer Carbonylgruppe deutet. Daraus ergibt sich, daß die Methylierung am Stickstoffatom stattgefunden hat und zu einem N-Methylderivat führt. Das Acetylderivat desselben Triazols zeigt eine starke Bande bei $5,74\ \mu$, die die Bildung eines O-Acetylderivats bei der Acetylierung anzeigt.

¹⁴⁾ V. R. Srinivasan und K. Vijaya, im Druck.

¹⁵⁾ T. L. Davis und K. C. Blanchard, J. Amer. chem. Soc. 51, 1790 (1929).

Die Absorptionsspektren der beiden Triazole (I , $R = R' = C_6H_5$ und $R = p$ -Tolyl, $R' = C_6H_5$) im UV-Bereich wurden in Äthanol im alkalischen und sauren Milieu aufgenommen. Die wesentlichen Angaben sind in Tab. 3 (Versuchsteil) zusammengefaßt.

Die beiden untersuchten Verbindungen zeigen sehr intensive Banden bei $205 m\mu$ und $257 m\mu$, von denen die zweite mit den Beobachtungen von Atkinson und Mitarb.^{16) 17)} an ähnlichen Triazolen übereinstimmt. Die zweite Bande erfährt eine bathochrome Verschiebung von etwa $30 m\mu$ bei Zugabe einer Spur Alkali, die einer Zunahme der Konjugation, verursacht durch eine Änderung in Richtung auf die Enolform, zugeschrieben werden kann. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen in neutralen und sauren Lösungen vorwiegend in der Carbonylform und in alkalischen Lösungen in der Enolform vorliegen.

Bei der Untersuchung der Triazole auf ihre tuberkulostatische Aktivität unter Verwendung des Stammes $H_{37}R_v$ von *Mycobacterium tuberculosis* in Kirschners Medium, das Tween-80 enthielt und mit 10% Pferdeserum angereichert war, wurde selbst bei einer Konzentration von $10 \gamma/ml$ keine Wirksamkeit festgestellt.

Die Verfasser danken Herrn Professor *N. V. Subba Rao*, Direktor der Abteilung für Chemie, Osmania University, Hyderabad, für sein freundliches Interesse an dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Sechzehn 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazole sind durch oxydative Cyclisierung von 4-Arylsemicarbazonen mit einer alkalischen Lösung von Kalium-hexacyanoferrat(III) in ausgezeichneter Ausbeute synthetisiert worden. Diese Triazole zeigen Lactam-Lactim-Tautomerie, ein typisches Glied der Reihe liefert daher N-Methyl- und O-Acetyl-Derivate. Die Absorptionsspektren im IR- und UV-Bereich zeigen, daß sie vorwiegend in der Carbonylform vorliegen, obwohl in alkalischer Lösung auch die Enolform auftritt. Die Verbindungen zeigen keine nennenswerte Wirksamkeit auf den Stamm $H_{37}R_v$ von *Mycobacterium tuberculosis*.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Kondensation von 4-Aryl-semicarbaziden mit aromatischen Aldehyden

Äquimolekulare Mengen der 4-Arylsemicarbazide und der aromatischen Aldehyde wurden in Äthanol gelöst und 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die durch Abkühlen oder Zugabe von Wasser ausgeschiedenen Semicarbazone wurden durch Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt. Schmp., Ausbeuten und analytische Daten der Semicarbazone sind in Tab. 1 angegeben:

¹⁶⁾ *M. R. Atkinson, E. A. Parkes und J. B. Polya*, J. chem. Soc. (London) 1954, 4256.

¹⁷⁾ *M. R. Atkinson, A. A. Komzak, E. A. Parkes und J. B. Polya*, J. chem. Soc. (London) 1954, 4508.

Tabelle 1
4-Arylsemicarbazone (II)

Nr.	R	R'	Schmp.°	Ausbeute (in %)	Summenformel	% N	
						Ber.	Gef.
1.	Phenyl	Phenyl	*)180 ⁸⁾ (A)	87	—	—	—
2.	„	p-Methoxyphen.	*)180 ¹⁶⁾ (A)	87	—	—	—
3.	„	p-Chlorphenyl	190 (B)	94	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O	15,4	15,0
4.	„	o-Nitrophenyl	*)199 ¹⁸⁾ (A)	63	—	—	—
5.	„	m-Nitrophenyl	*)198 ¹⁸⁾ (A)	95	—	—	—
6.	p-Tolyl	Phenyl	*)185 ¹⁸⁾ (A)	91	—	—	—
7.	„	p-Tolyl	169 (A)	86	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O	15,7	15,6
8.	„	p-Methoxyphen.	167 (A)	88	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	14,8	14,8
9.	„	o-Chlorphenyl	189 (B)	88	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O	14,6	15,0
10.	„	p-Bromphenyl	195 (A)	75	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₃ O	12,7	12,8
11.	„	o-Nitrophenyl	199 (A)	61	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	18,8	18,4
12.	„	m-Nitrophenyl	*)228 ¹⁹⁾ (A)	84	—	—	—
13.	p-Chlor-phenyl	Phenyl	200 (A)	84	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O	15,4	15,3
14.	„	p-Methoxyphen.	155 (B)	84	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	13,8	13,6
15.	„	p-Chlorphenyl	192 (A)	91	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	13,6	13,6
16.	„	m-Nitrophenyl	215 (A)	78	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	13,8	13,7

*) In der Literatur angegebene Verbindungen

(A) Aus Äthanol umkristallisiert, (B) Aus Benzol umkristallisiert

4-p-Chlorphenylsemicarbazid, Schmp. 256°; C₇H₅ClN₃O, Ber.: N 22,6, Gef.: N 22,1Allgemeines Verfahren zur Oxydation von 4-Arylsemicarbazonen mit K₃[Fe(CN)₆] in alkalischem Milieu

Das Semicarbazon wurde in einer alkoholischen Lösung, die etwa 8—10 Mol NaOH enthielt, gelöst und 5—10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierzu wurde unter Rühren eine 10proz. Lösung von K₃[Fe(CN)₆] (etwa 8—10 Mol.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei 80—90° gehalten, dann abgekühlt und vom Ungelösten abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das ausgefallene 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazol abfiltriert, mehrmals mit Wasser ausgewaschen und schließlich aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die analytischen Daten dieser Triazole sind in Tab. 2 aufgeführt.

Methylierung von 3,4-Diphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol

Hydroxytriazol (0,24 g), Dimethylsulfat (0,13 g) und wasserfreies Kaliumcarbonat (1,0 g) wurden 16 Std. in 50 ml trockenem Aceton unter Rückfluß erhitzt. Das Methylderivat wurde als feste, weiße Substanz (0,23 g) durch Abdestillieren des Acetons erhalten. Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurde die Verbindung gereinigt, Schmp. 180°.

C₁₅H₁₃N₃O (251,3) Ber.: C 71,7 H 5,2 N 16,7
Gef.: C 71,5 H 5,4 N 17,1

Methylsulfat und Natriumhydroxyd oder Natriummethylat und Methyljodid gaben das gleiche Methylderivat.

¹⁸⁾ P. Grammaticakis, Bull. Soc. Chim. France 410 (1949).¹⁹⁾ P. P. T. Sah und H. H. Lei, J. Chinese chem. Soc. 2, 167 (1934), ref. C. A. 29, 465 (1935).

Tabelle 2

3,4-Diacetyl-5-hydroxy-1,2,4-triazole — (I)

Nr.	R	R'	Schmp.°	Ausbeute (in %)	Summenformel	Berechnet (%)			Gefunden (%)		
						C	H	N	C	H	N
1.	Phenyl	Phenyl	*256 ^a) (A)	95	—	67,4	4,9	15,7	66,9	4,6	15,9
2.	"	p-Methoxyphenyl	240 (A)	95	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	61,9	3,7	15,5	61,6	4,2	15,5
3.	"	p-Chlorphenyl	259 (A)	79	$C_{14}H_{10}ClN_3O$	59,6	3,5	19,9	59,6	3,9	19,6
4.	"	o-Nitrophenyl	241 (A)	56	$C_{14}H_{10}N_4O_3$	59,6	3,5	19,9	59,6	3,6	20,1
5.	"	m-Nitrophenyl	219 (A)	92	$C_{14}H_{10}N_4O_3$	71,7	5,2	16,7	72,0	5,2	16,2
6.	p-Tolyl	Phenyl	244 (B)	73	$C_{13}H_{11}N_3O$	72,5	5,7	15,8	72,4	5,5	15,8
7.	"	p-Tolyl	225 (A)	79	$C_{16}H_{13}N_3O$	68,3	5,3	16,0	67,9	5,4	14,9
8.	"	p-Methoxyphenyl	219 (B)	82	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	63,1	4,2	14,7	62,9	3,7	14,6
9.	"	o-Chlorphenyl	240 (A)	90	$C_{15}H_{11}ClN_3O$	54,6	3,6	12,7	54,3	3,8	13,0
10.	"	p-Bromphenyl	240 (B)	66	$C_{15}H_{11}BrN_3O$	60,8	4,1	18,9	60,7	4,4	18,6
11.	"	o-Nitrophenyl	266 (B)	53	$C_{15}H_{11}N_4O_3$	60,8	4,1	18,9	60,3	4,2	18,7
12.	"	m-Nitrophenyl	251 (B)	74	$C_{15}H_{11}N_4O_3$	61,9	3,7	15,5	61,9	3,6	15,2
13.	p-Chlorphenyl	Phenyl	220 (A)	81	$C_{14}H_9ClN_3O$	59,7	4,0	13,9	60,2	4,5	13,9
14.	"	p-Methoxyphenyl	218 (A)	78	$C_{15}H_{11}ClN_3O_3$	54,9	2,9	13,7	55,2	3,4	13,7
15.	"	p-Chlorphenyl	206 (A)	81	$C_{14}H_9ClN_3O$	53,1	2,8	17,7	52,7	3,1	17,7
16.	"	m-Nitrophenyl	235 (A)	76	$C_{14}H_9ClN_4O_3$						

*) Verbindung in der Literatur angegeben

(A) Aus Äthanol umkristallisiert

(B) Aus Benzol umkristallisiert

Acetylierung von 3,4-Diphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol

Triazol (1,0 g) und Essigsäureanhydrid (3,0 ml) wurden mit einem Tropfen konz. H_2SO_4 10 Min. auf dem Wasserbad leicht erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen und die abgeschiedene weiße Masse (0,8 g) aus Äthanol gereinigt, Schmp. 169—170°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (279,3)	Ber.: C 68,8	H 4,7	N 15,1
	Gef.: C 68,5	H 4,8	N 15,0

Entacetylierung

Eine Lösung des Acetylderivats (0,08 g) in 2 ml Alkohol wurde 2 Std. mit 1 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in kaltes Wasser gegossen und die Fällung (0,04 g) aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem Diphenyl-hydroxy-triazol 255°.

Absorptionsspektren

Die UV-Absorptionsspektren wurden in Äthanol aufgenommen.

Tabelle 3

UV-Absorption von 3,4-Diaryl-5-hydroxy-1,2,4-triazolen (I)

R	R'	λ_{max} in $\text{m}\mu$ (log ϵ_{max})		
		In Alkohol	In angesäuertem Alkohol	In alkalischem Alkohol
Phenyl	Phenyl	205 (4,43)	205 (4,41)	206 (4,52)
		257 (3,98)	257 (3,98)	287 (4,02)
p-Tolyl	Phenyl	206 (4,39)	207 (4,35)	211 (4,55)
		256 (3,98)	256 (3,95)	*)290 (4,00)

*) Da sich die Lösung durch Einwirkung der UV-Strahlung trübte, wurden die Maxima mit frischen Lösungen bestimmt

Die IR-Absorptionskurven wurden in Nujol aufgenommen.

Tabelle 4

IR-Absorptionsbande der Triazole im Carbonylbereich

Verbindung	μ
3,4-Diphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol	5,85
3-Phenyl-4-p-tolyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol	5,88
3-Phenyl-4-p-chlorphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol	5,88
Methylierungsprodukt von 3,4-Diphenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol	5,82
Acetylierungsprodukt von 3,4-Di-phenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazol	5,74

Anschrift: Dr. V. R. Srinivasan, India, Hyderabad. Dn. 7. Department of Chemistry, Osmania University.