

Über die Umsetzung des N α -Tosylglycinäthylester-isonicotinoylhydrazons mit Hydrazin und Hydrazinabkömmlingen

Von

Regine Kraft und Heinz Paul

Aus der Sektion Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 17. Mai 1971)

The Reaction of N α -Tosylglycine Ethyl Ester Isonicotinoylhydrazones with Hydrazine and Hydrazine Derivatives

N α -Tosylglycine ethyl ester isonicotinoylhydrazones (**1**) undergoes hydrazinolysis both of the C,N double bond and of the ester bond to yield as major product the unstable hydrazidine **2**, which reacts in a known manner to yield **4** and **5**.

An acyl hydrazidine **3** postulated as an intermediate formed by hydrazinolysis of the ester bond alone can be isolated in the form of N⁴-Amino-1,2,4-triazole (**6**). The analogous reactions of methyl-, N,N-dimethyl- and benzylhydrazine with **1** are also described.

Phenylhydrazine, p-tolylhydrazine, p-chloro- and p-bromophenylhydrazine react with **1** to form the N¹,N⁵-diaryl substituted formazans **11 b—d** and the N⁴-arylamino-1,2,4-triazoles **12 a—d**. With p-nitrophenylhydrazine, however, the tosylglycine ethyl ester-p-nitrophenylhydrazone is obtained.

N α -Tosylglycinäthylester-isonicotinoylhydrazon (**1**) reagiert vorwiegend unter Hydrazinolyse sowohl der C,N-Doppelbindung wie auch der Esterbindung zum unbeständigen Hydrazidin **2**, das sich in bekannter Reaktion zu **4** und **5** umsetzt.

Eine durch ausschließliche Hydrazinolyse der Esterbindung von **1** zu postulierende Acylhydrazidinzwischenstufe **3** ist in Form des N⁴-Amino-1,2,4-triazols **6** nachweisbar. Es werden ferner die ähnlich verlaufenden Reaktionen von Methyl-, N,N-Dimethyl- und Benzylhydrazin mit **1** beschrieben.

Phenylhydrazin, p-Tolylhydrazin, p-Chlor- und p-Bromphenylhydrazin reagieren mit **1** unter Bildung der N¹,N⁵-diaryl-substituierten Formazane **11 b—d** und der am N⁴-arylamino-substituierten 1,2,4-Triazole **12 a—d**. Im Gegensatz hierzu wird mit p-Nitrophenylhydrazin das Tosylglycinäthylester-p-nitrophenylhydrazon (**13 e**) erhalten.

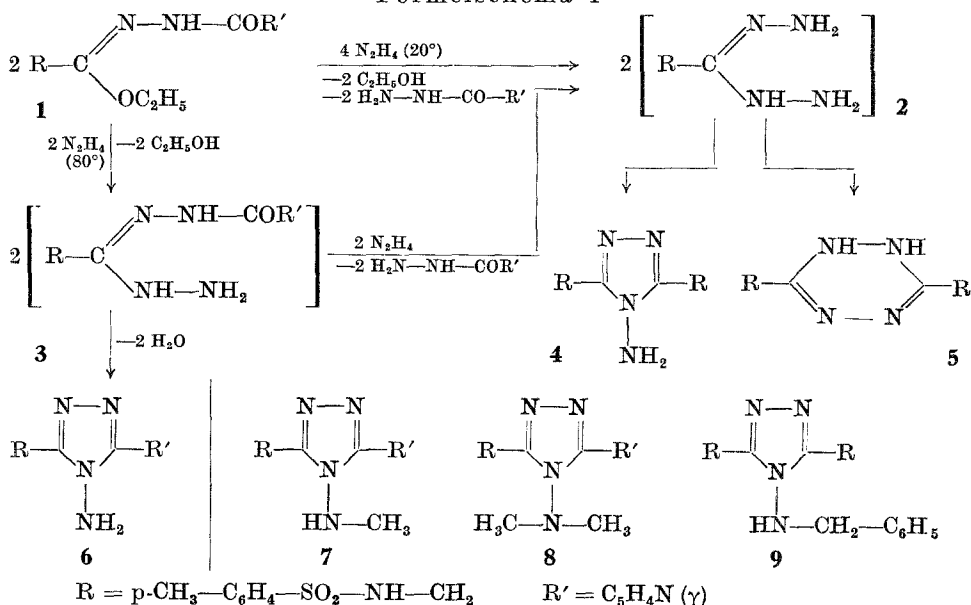
In einer früheren Arbeit¹ haben wir gezeigt, daß sich N α -Tosylglycinäthylester-isonicotinoylhydrazon (**1**) mit Ammoniak und ver-

schiedenen Aminen in die entsprechenden N¹-Acylamidrazone und N⁴-alkyl(aryl)-substituierten 1,2,4-Triazole überführen läßt.

Wir erwarteten, mit Hydrazinbasen unter ähnlich schonenden Reaktionsbedingungen, wie sie dort beschrieben sind, die bisher unbekannten N¹-Acylhydrazidine **3** bzw. die daraus durch Abspaltung von Wasser entstehenden N⁴-aminosubstituierten 1,2,4-Triazole **6** zu erhalten.

Die Umsetzungen von **1** mit molaren Mengen, aber auch mit etwa dreißigfachem Überschuß an 72proz. Hydrazinhydrat führten jedoch zu denselben Endprodukten, die schon von *Westermann*² bei der Einwirkung von Hydrazin auf Tosylaminoacetimidsäureäthylester erhalten worden waren:

Formelschema 1



Es entstand fast quantitativ (94%) ein Gemisch von 3,6-Bis-(tosylaminomethyl)-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin (**5**) und 4-Amino-3,5-bis-(tosylaminomethyl)-1,2,4-triazol (**4**), das nach den dort geschilderten Verfahren aufgearbeitet und identifiziert wurde. Vermutlich verläuft die Reaktion zwar primär tatsächlich über das von uns erwartete Acylhydrazidin **3**, das aber mit weiterem Hydrazinhydrat sofort an der C,N-Doppelbindung weiterreagiert. Das dadurch intermediär entstehende — am Stickstoff nun unsubstituierte — Hydrazidin (**2**) dimerisiert sich unter Hydrazinverlust wahrscheinlich unabhängig zu **4** und **5**.

Falls dieser Reaktionsverlauf zutreffend ist, konnten wir annehmen, daß beim Erhitzen der Komponenten — neben der bei Raumtemperatur

beobachteten vollständigen Spaltung der C,N-Doppelbindung des Acylhydrazidins — dieses vermutete Primärprodukt (3) zumindest teilweise den unter solchen Bedingungen bei den Acylamidrazonen beobachteten Ringschluß¹ eingeht. Tatsächlich erhielten wir dabei neben 4 (und sehr wenig 5) aus der Mutterlauge zu 18% das erwartete 3-(Tosylaminomethyl)-4-amino-5- γ -pyridyl-1,2,4-triazol (6). (Die Ausbeuten bei molarem Zusatz an Hydrazin und bei dreißigfachem Überschuß weichen nur unwesentlich voneinander ab.)

Die Umsetzung von 1 mit Methylhydrazin bzw. N,N-Dimethylhydrazin ergaben bereits bei Raumtemperatur 7% 3-(Tosylaminomethyl)-4-methylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (7) bzw. 19% 3-(Tosylaminomethyl)-4-dimethylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (8); beim Erhitzen konnte dagegen aus den gebildeten Harzen lediglich im Fall des N,N-Dimethylhydrazins zu 30% das aus 1 durch Äthanoleliminierung unter Cyclisierung entstehende Oxadiazol¹ isoliert werden.

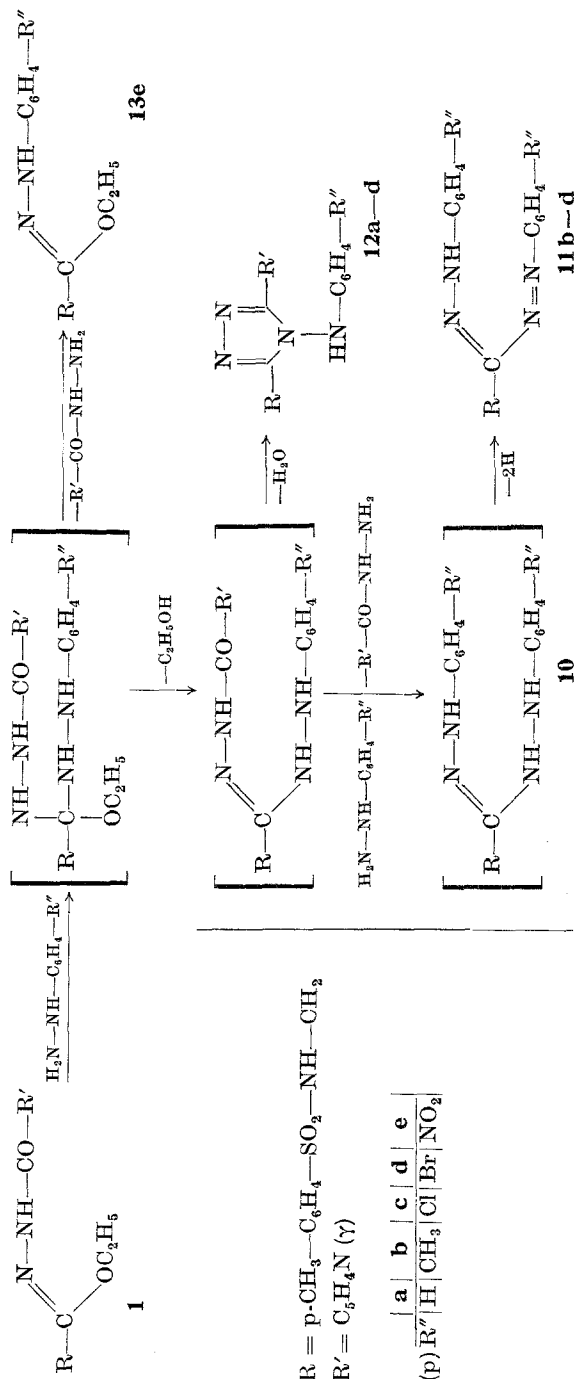
Während bei der Umsetzung von 1 mit Methyl- oder Dimethylhydrazin analoge Folgeprodukte wie bei der Reaktion mit Hydrazin (4 und 5) nicht nachweisbar waren, erhielten wir durch Einwirkung von Benzylhydrazin auf 1 bei Raumtemperatur ein Öl, aus dem sich 50% des symmetrisch disubstituierten N⁴-Benzylamino-3,5-bis-tosylaminomethyl-1,2,4-triazols (9) isolieren ließen. Ein unsymmetrisch 3,5-disubstituiertes Triazol konnte weder unter den genannten Bedingungen noch beim Erhitzen beobachtet werden.

Ein prinzipiell ähnlicher Reaktionsverlauf wie er sich für Hydrazin und Alkylhydrazine abzeichnet, trifft auch für die Einwirkung von Phenyl- und p-Tolylhydrazin auf 1 zu (Formelschema 2).

Die bei Raumtemperatur bevorzugte Reaktion besteht ebenfalls in der Umsetzung mit 2 Molekülen Arylhydrazin zum unbeständigen N¹,N⁵-Arylhydrazidin (10), das aber sofort Dehydrierung zu einem Formazan (typische tiefrote Färbung der äthanol. Lösung) erfährt. Im Fall des Tolylhydrazins gelang es, in geringer Menge das dunkelrote Tosylaminoacet-(1,5-di-p-tolylformazan) (11b), Schmp. 161,5—163°, zu isolieren, das durch sein IR-Spektrum identifiziert wurde. Außerdem ließen sich aus den nach dem Einengen verharzten Lösungen geringe Mengen der farblosen, am N⁴-phenyl- bzw. p-tolylaminosubstituierten 1,2,4-Triazole 12a bzw. 12b gewinnen. Auch hier sind also die bei einfachem Angriff der Base resultierenden offenkettigen Zwischenverbindungen nur in Form ihrer Cyclisierungsprodukte nachweisbar.

In Übereinstimmung mit unserer Vermutung, daß beim Erhitzen der Reaktionspartner die Ringschlußtendenz des primär gebildeten Produktes gefördert werden könnte, erhielten wir unter solchen Bedingungen 12a und 12b in 32proz. Ausbeute direkt beim Abkühlen der tiefroten Lösungen.

Formelschema 2



Mit p-Chlor- bzw. p-Bromphenylhydrazin scheiden sich die Formazane **11 c** und **11 d** (6 bzw. 10%) teilweise schon während des Erhitzens kristallin ab; die Ausbeuten an den N⁴-p-Halogenphenylaminotriazolen **12 c** und **12 d** sind hier geringer.

Im Unterschied zu diesen Umsetzungen trat bei der Einwirkung von p-Nitrophenylhydrazin auf **1** die typische Formazanfärbung der Lösung nicht auf. Es ließ sich vielmehr das Tosylglycinäthylester-(p-nitrophenylhydrazon) (**13 e**) isolieren, dessen Struktur auf Grund des Äthoxylgehaltes und des IR-Spektrums gesichert ist. Durch p-Nitrophenylhydrazin wurde also der Acylhydrazinrest ausgetauscht, ohne daß sich eine Neigung zu weiteren Umsetzungen zeigte³.

Experimenteller Teil

Die (nicht korr.) Schmelzpunkte wurden entweder im Apparat nach Thiele gemessen oder mit dem Heizmikroskop nach Boetius (B.) bestimmt.

3-(Tosylaminomethyl)-4-amino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (**6**)

Zu der heißen Lösung von 0,75 g **1**¹ in 4 cm³ Äthanol fügt man 0,14 cm³ 72proz. Hydrazinhydratlösung. Nach kurzer Zeit scheiden sich 0,26 g (58%) eines Gemisches aus **4** und **5** ab; Aufarbeitung und Identifizierung siehe Westermann². Schonendes Einengen der Mutterlauge von **4** und **5** ergibt 0,12 g **6** (18%); aus Methanol verfilzte Nadelchen, Schmp. 256,5—258°.

C₁₅H₁₆N₆O₂S. Ber. C 52,31, H 4,68, N 24,40, S 9,29.

Gef. C 52,29, H 4,63, N 24,30, S 9,64.

3-(Tosylaminomethyl)-4-methylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (**7**)

Aus der Lösung von 0,75 g **1**, 1 g Methylhydrazin und 2 cm³ Äthanol scheiden sich bei Raumtemp. im verschlossenen Kolben 0,12 g Isonicotinsäurehydrazid (INH) ab. Nach Absaugen wird zu einem gelben Sirup eingeeengt und durch Anreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Aus Methanol/Äthanol (1:1) erhält man 0,05 g **7** (7%), farblose Kristalle, Schmp. 191—192°.

C₁₆H₁₈N₆O₂S. Ber. C 53,62, H 5,06, N 23,42, S 8,95.

Gef. C 53,45, H 5,05, N 23,49, S 9,22.

3-(Tosylaminomethyl)-4-dimethylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (**8**)

Aus der bei Raumtemp. unter Rühren gebildeten Lösung von 0,75 g **1** und 1,2 g Dimethylhydrazin in 2 cm³ Äthanol erhält man nach einer Stde. **8**; aus Methanol farblose Kristalle (0,14 g, 19%), die bei 198—199° schmelzen.

C₁₇H₂₀N₆O₂S. Ber. C 54,82, H 5,41, N 22,57.

Gef. C 54,70, H 5,38, N 22,62.

N⁴-Benzylamino-3,5-bis-(tosylaminomethyl)-1,2,4-triazol (**9**)

Aus der Lösung von 0,75 g **1** und 2,4 g Benzylhydrazin in 2 cm³ Äthanol (Raumtemp.) trennt man nach längerer Zeit 0,12 g INH und weitere 0,04 g

davon aus der zu einem Öl eingengten Mutterlauge ab. Der im Vak. über P₂O₅ aufbewahrte Rückstand wird durch Anreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. 0,27 g **9** (50%); farblose Prismen, Schmp. (aus Methanol) 214—215,5° (B.).

C₂₅H₂₈N₆O₄S₂. Ber. C 55,53, H 5,22, N 15,55, S 11,81.

Gef. C 55,77, H 4,99, N 15,66, S 12,35.

3-(Tosylaminomethyl)-4-phenylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (12a)

Zu 0,35 g **1** fügt man 0,15 g Phenylhydrazin und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Danach trennt man 0,13 g **12 a** (32%) ab, das aus Methanol/Äthanol bei 257—258° schmilzt.

C₂₁H₂₀N₆O₂S. Ber. C 59,98, H 4,79, N 19,99.

Gef. C 59,91, H 4,92, N 20,12.

*3-(Tosylaminomethyl)-4-p-tolylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (12b)
und Tosylaminoacet-(N¹,N⁵-di-p-tolylformazan) (11b)*

Nach 3stdg. Erhitzen von 0,7 g **1** und 0,25 g Tolyhydrazin in 4 cm³ Äthanol erhält man beim Abkühlen der dunkelroten Lösung 0,26 g (32%) farbloses **12 b**, das, aus Äthanol (A-Kohle) umkristallisiert, bei 227—228° (B.) schmilzt.

C₂₂H₂₂N₆O₂S. Ber. C 60,81, H 5,11, N 19,34, S 7,38.

Gef. C 61,09, H 5,58, N 19,46, S 7,11.

Ein gleichartiger Ansatz wurde 14 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach ließ sich wenig violettes **11 b** abtrennen; aus Methanol 30 mg dunkelrote Nadelchen, Schmp. 161,5—163° (B.).

*Tosylaminoacet-(N¹,N⁵-di-p-chlorphenyl)-formazan (11c)
und 3-(Tosylaminomethyl)-4-p-chlorphenylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (12c)*

1,4 g **1** und 0,57 g p-Chlorphenylhydrazin werden in 8 cm³ Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; 0,1 g tiefviolettes **11 c** (6%) fällt aus; Schmp. (aus Benzol/Methanol 1 : 1) 224—226° (B.).

C₂₁H₁₉Cl₂N₅O₂S. Ber. C 52,94, H 4,05, Cl 14,89, N 14,70.

Gef. C 53,35, H 3,98, Cl 14,94, N 15,04.

Aus der zu einem dunkelroten Harz eingengten Mutterlauge gewinnt man nach dem Aufnehmen mit heißem Methanol (mit **11 c** verunreinigtes) **12 c**. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dioxan 0,35 g **12 c** (20%); farblose Nadeln, Schmp. 238—239° (B.).

C₂₁H₁₉ClN₆O₂S. Ber. C 55,44, H 4,22, Cl 7,79, N 18,47.

Gef. C 55,36, H 4,48, Cl 7,62, N 17,98.

*Tosylaminoacet-(N¹,N⁵-di-p-bromphenyl)-formazan (11d)
und 3-(Tosylaminomethyl)-4-p-bromphenylamino-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazol (12d)*

11 d und **12 d** werden unter analogen Bedingungen wie **11 c** und **12 c** erhalten. **11 d** bildet aus Benzol/Äthanol (1 : 1) tiefviolette Blättchen (10%), Schmp. 229—231° (B.).

C₂₁H₁₉Br₂N₅O₂S. Ber. C 44,62, H 3,38, Br 28,27, N 12,39.

Gef. C 44,35, H 3,47, Br 28,53, N 12,10.

12 d wird aus Dioxan in farblosen Nadeln (16%), Schmp. 233° (B.), erhalten.

C₂₁H₁₉BrN₆O₂S. Ber. C 50,50, H 3,83, Br 16,07, N 16,83.
Gef. C 50,52, H 3,95, Br 15,63, N 16,80.

Tosylglycinäthylester-(p-nitrophenylhydrazon) (13 e)

Man erhitzt 0,7 g **1** und 0,3 g p-Nitrophenylhydrazin in 8 cm³ Äthanol mehrere Stdn. unter Rückfluß. Beim Abkühlen 0,3 g rohes **13 e**, durch Einengen der Mutterlauge weitere 0,13 g. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Äthanol (1 : 1) lange hellgelbe Nadeln, Schmp. 200—201° (B.), Ausb. 59%.

C₁₇H₂₀N₄O₅S. Ber. C 52,02, H 5,13, N 14,27, OC₂H₅ 11,48.
Gef. C 51,94, H 5,24, N 14,23, OC₂H₅ 11,37.

Literatur

- ¹ R. Kraft, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. **101**, 2028 (1968).
- ² P. Westermann, Chem. Ber. **97**, 523 (1964).
- ³ **13 e** wurde von uns inzwischen auch auf einem unabhängigen Wege dargestellt. Veröffentlichung in Vorbereitung.