

CARL-FRIEDRICH KRÖGER, PETER SELDITZ¹⁾
und MANFRED MUTSCHER²⁾

Über 1.2.4-Triazole, X³⁾

**Die Umsetzung alkylsubstituierter Semicarbazide
mit Orthoameisensäure-triäthylester**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 2. März 1965)

Semicarbazid und 2-Methyl-semicarbazid ergeben beim Erhitzen mit Orthoameisensäure-triäthylester nur die entsprechenden Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamide. 4-Methyl-semicarbazid liefert mit Orthoameisensäure-triäthylester das 4-Methyl-semicarbazon des 4-Methyl-1-formyl-semicarbazids, mit Orthoessigsäure-triäthylester das Essigsäure-äthylester-[4-methyl-semicarbazon]. Aus 2.4-Dimethyl-semicarbazid erhält man mit Orthoameisensäure-triäthylester 1.4-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(5) neben wenig Methylhydrazin-*N,N'*-bis-[carbonsäure-methylamid], aus 1-Äthyl- bzw. 1.2-Dimethyl-semicarbazid 1-Äthyl- bzw. 1.2-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(3). Bei Verwendung der Semicarbazid-hydrochloride gelingt die Cyclisierung mit Orthoameisensäure-triäthylester zum entsprechenden 1.2.4-Triazolon in allen Fällen.

Während Thiosemicarbazid und seine *N*-Alkyl-Derivate beim Erhitzen mit aliphatischen Monocarbonsäuren acyliert bzw. zu 1.2.4-Triazolthionen kondensiert werden⁴⁾, erschienen entsprechende Umsetzungen in der Semicarbazid-Reihe wegen der größeren Säurelabilität der 1-Acyl-semicarbazide⁵⁾ weniger erfolgversprechend. Wir haben deshalb die Umsetzung von Semicarbaziden mit Orthoestern, insbesondere Orthoameisensäure-triäthylester, für die Synthese von *N*-Alkyl-1.2.4-triazolonen herangezogen. Diese Reaktion hatte beim 1-Phenyl-semicarbazid⁶⁾ und beim Carbohydrazid³⁾, das man formal als 4-Amino-semicarbazid auffassen kann, glatt zu 1-Phenyl-1.2.4-triazolonen-(3) bzw. 4-Amino-1.2.4-triazolonen-(5) geführt.

Semicarbazid reagiert mit Orthoameisensäure-triäthylester auf dem Wasserbad nicht, bei der Siedetemperatur des Orthoameisensäure-triäthylesters geht es in Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid (1a)⁷⁾ über. Aus 2-Methyl-semicarbazid bildet

¹⁾ Teil der Diplomarb., Univ. Greifswald 1963.

²⁾ Teil der Diplomarb., Univ. Greifswald 1959.

³⁾ IX. Mittell.: C.-F. KRÖGER, L. HUMMEL, M. MUTSCHER und H. BEYER, Chem. Ber. **98**, 3025 [1965], vorstehend.

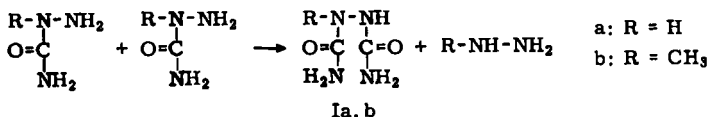
⁴⁾ H. BEYER, C.-F. KRÖGER und G. BUSSE, Liebigs Ann. Chem. **637**, 135 [1960]; C.-F. KRÖGER, W. SATTLER und H. BEYER, ebenda **643**, 128 [1961].

⁵⁾ Vgl. O. WIDMANN und A. CLEVE, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 378 [1898].

⁶⁾ C. W. WHITEHEAD und J. J. TRAVERSO, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5872 [1955].

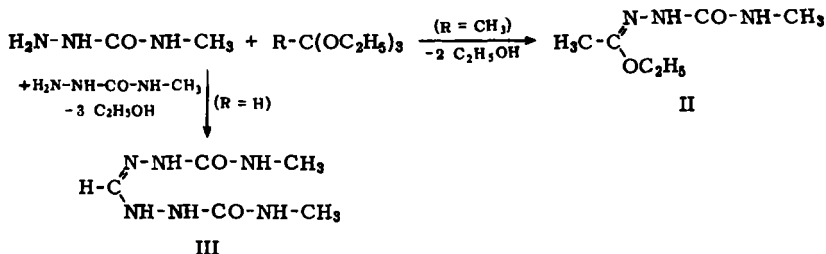
⁷⁾ J. THIELE, Liebigs Ann. Chem. **270**, 45; **271**, 127 [1892]; zur Bildung dieser Verbindung bei vielen Umsetzungen des Semicarbazids und der Semicarbazone vgl. Beilstein **3**, 116, I 56, II 95, III 229.

sich bei längerem Erwärmen mit Orthoameisensäure-triäthylester auf dem Wasserbad das Methylhydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid (Ib)⁸⁾.



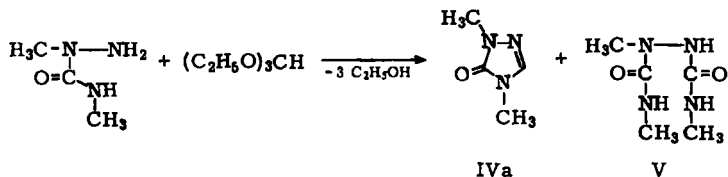
In beiden Fällen erfolgt also nur eine Transacylierung unter Übertragung der Carbamoylgruppe zwischen zwei Semicarbazidmolekeln, ohne daß der Orthoester in die Reaktion eingeht.

Dagegen entsteht aus 4-Methyl-semicarbazid und Orthoameisensäure-triäthylester bei 100° das 4-Methyl-semicarbazon des 4-Methyl-1-formyl-semicarbazids (III), während mit Orthoessigsäure-triäthylester die Reaktion auf der Stufe des Essigsäure-äthylester-[4-methyl-semicarbazons] (II) stehenbleibt.



Entsprechende Verbindungen mit Esterhydrazon- bzw. Hydrazidin-Struktur sind inzwischen auch bei der Umsetzung von Carbonsäurehydraziden mit Orthoestern isoliert worden⁹⁾.

2,4-Dimethyl-semicarbazid ergibt mit siedendem Orthoameisensäure-triäthylester 1,4-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(5) (IVa) neben wenig Methylhydrazin-*N,N'*-bis-[carbonsäure-methylamid] (V).



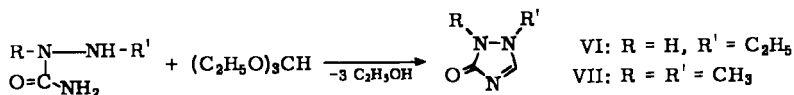
Der Einfluß der Methylgruppe in 4-Stellung, der beim 4-Methyl-semicarbazid schon Vorprodukte der gewünschten Cyclisierung geliefert hatte, überwiegt demnach den der Methylgruppe in 2-Stellung.

1-Äthyl-semicarbazid und 1,2-Dimethyl-semicarbazid werden durch Erhitzen mit Orthoameisensäure-triäthylester ausschließlich zum 1-Äthyl-1.2.4-triazolon-(3) (VI)

⁸⁾ C. VOGELANG, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 62, 5 [1943].

⁹⁾ C. RUNTI, L. SINDELLARI und C. NISI, Ann. Chimica 49, 1649 [1959], C. A. 54, 22601 [1960]; M. VINCENT, J. MAILLARD und M. BÉNARD, Bull. Soc. chim. France 1962, 1580.

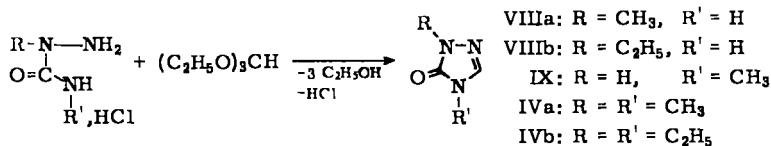
und 1.2-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(3) (VII) cyclisiert. Im letzten Fall bestimmt also die Alkylgruppe in 1-Stellung den Reaktionsverlauf.



Inzwischen ist es anderen Autoren¹⁰⁾ gelungen, Semicarbazid-hydrochlorid mit siedendem Orthoameisensäure-triäthylester zum 1.2.4-Triazolon-(5) zu cyclisieren. Offensichtlich handelt es sich hier um eine Säurekatalyse der Orthoester-Reaktion¹¹⁾. Wir haben deshalb diese Variante auf *N*-alkylierte Semicarbazide angewandt und auch in den Fällen Ringschluß erreicht, in denen mit Semicarbaziden Komplikationen auftraten.

Dabei erhält man in der Regel wie beim Semicarbazid-hydrochlorid selbst gleich die freien 1.2.4-Triazolone, weil der Orthoester im allgemeinen genügend basisch ist¹²⁾, um die primär entstehenden 1.2.4-Triazolon-hydrochloride zu deprotonieren. Eine Ausnahme bildet nur das 1.2-Dimethyl-semicarbazid-hydrochlorid, das mit Orthoameisensäure-triäthylester das Hydrochlorid von VII liefert. VII läßt sich daraus mit Natronlauge freisetzen. 1-Äthyl-semicarbazid-hydrochlorid ergibt wieder VI.

Aus 2-Methyl- bzw. 2-Äthyl-semicarbazid-hydrochlorid und Orthoameisensäure-triäthylester entstehen 1-Methyl-1.2.4-triazolon-(5) (VIIIa) bzw. 1-Äthyl-1.2.4-triazolon-(5) (VIIIb), von denen wir VIIIa auch durch Methylierung des 4-Amino-1.2.4-triazolons-(5) und nachfolgende Desaminierung gewonnen haben³⁾. Beim 4-Methyl-semicarbazid-hydrochlorid führt die Reaktion über die Stufe der ringoffenen Verbindung hinweg zum 4-Methyl-1.2.4-triazolon-(5) (IX). Aus 2.4-Dimethyl-semicarbazid-hydrochlorid und Orthoameisensäure-triäthylester erhält man bemerkenswerterweise nur IVa ohne gleichzeitige Bildung von V, aus 2.4-Diäthyl-semicarbazid-hydrochlorid das flüssige 1.4-Diäthyl-1.2.4-triazolon-(5) (IVb).



IVa und seine 3-Alkyl-Derivate entstehen andererseits durch Methylierung der entsprechenden 1.2.4-Triazolone-(5) mit 2 Äquivalenten Dimethylsulfat in alkalischer Lösung¹³⁾. IX und seine 3-Alkyl-Derivate erhält man entweder analog mit einem Überschuß an Dimethylsulfat oder besser durch alkalische Cyclisierung der durch Addition von Carbon säurehydraziden an Methylisocyanat zugänglichen 4-Methyl-1-acyl-semicarbazide¹³⁾.

¹⁰⁾ C. RUNTI, V. D'OSUALDO und F. ULIANI, Ann. Chimica **49**, 1668 [1959], C. A. **54**, 22602 [1960].

¹¹⁾ Vgl. R. M. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3603 [1950].

¹²⁾ Vgl. F. KRÖHNKE und W. WEIS, Liebigs Ann. Chem. **669**, 52 [1963].

¹³⁾ C.-F. KRÖGER und M. MUTSCHER, unveröffentl., l. c.²⁾; vgl. C.-F. KRÖGER, Habilitationsschrift, Univ. Greifswald 1962.

Die für die säurekatalysierte Reaktion mit dem Orthoester erforderlichen Semicarbazid-hydrochloride, die mit Ausnahme des 1-Äthyl-semicarbazid-hydrochlorids¹⁴⁾ und des 2.4-Diäthyl-semicarbazid-hydrochlorids¹⁵⁾ noch unbekannt waren, wurden durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine absolut äthanolische Lösung des betreffenden Semicarbazids hergestellt.

Dem Direktor des Instituts für Organische Chemie, Herrn Prof. Dr. H. BEYER, danken wir für die wohlwollende Förderung der vorliegenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Hydrazin-N.N'-dicarbonsäure-diamid (Ia): 2.2 g Semicarbazid und 4.5 g Orthoameisensäure-triäthylester werden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgesaugt und getrocknet. Ausb. 1.4 g. Aus Wasser farblose Tafeln vom Schmp. 245°, die in allen Eigenschaften mit authent. Substanz⁷⁾ übereinstimmen.

Methylhydrazin-N.N'-dicarbonsäure-diamid (Ib): 2.7 g 2-Methyl-semicarbazid¹⁶⁾ und 4.5 g Orthoameisensäure-triäthylester ergeben nach 20 Stdn. auf dem Wasserbad 1.4 g Ib. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 226° (Lit.⁸⁾: 237°).

$C_3H_8N_4O_2$ (132.1) Ber. C 27.27 H 6.10 N 42.41 Gef. C 27.21 H 6.14 N 42.37

Essigsäure-äthylester-[4-methyl-semicarbazon] (II): 2.7 g (30 mMol) 4-Methyl-semicarbazid⁸⁾ werden mit 5.1 g (30 mMol) Orthoessigsäure-triäthylester 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des gebildeten Äthanol erhält man 1.8 g (38%) II. Aus Äthanol farblose, glänzende Schuppen vom Schmp. 149–150°.

$C_6H_{13}N_3O_2$ (159.2) Ber. C 45.27 H 8.23 N 26.40 Gef. C 45.04 H 8.08 N 26.50

4-Methyl-semicarbazon III des 4-Methyl-1-formyl-semicarbazids: Aus 2.7 g (30 mMol) 4-Methyl-semicarbazid und 4.5 g (30 mMol) Orthoameisensäure-triäthylester erhält man analog 2.1 g III (75%, bez. auf 4-Methyl-semicarbazid). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 166°.

$C_5H_{12}N_6O_2$ (188.2) Ber. C 31.91 H 6.43 N 44.66 Gef. C 31.70 H 6.32 N 44.76

1.4-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(5) (IVa): 2.0 g (20 mMol) 2.4-Dimethyl-semicarbazid⁸⁾ werden mit 3.0 g (20 mMol) Orthoameisensäure-triäthylester 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und eingeeengt. Ausb. 1.6 g (70%). Aus n-Hexan farblose, sehr hygroskopische Nadeln vom Schmp. 73–74.5°.

$C_4H_7N_3O$ (113.1) Ber. N 37.15 Gef. N 37.23

Die gleiche Ausb. erhält man aus 2.4-Dimethyl-semicarbazid-hydrochlorid und der fünffachen Menge Orthoester schon nach einer Stde.

Methylhydrazin-N.N'-bis-[carbonsäure-methylamid] (V) erhält man bei der vorstehenden Umsetzung als den in n-Hexan unlöslichen Anteil. Ausb. ca. 0.2 g. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 210–211°.

$C_5H_{12}N_4O_2$ (160.2) Ber. C 37.50 H 7.51 N 35.00 Gef. C 37.30 H 7.82 N 35.54

¹⁴⁾ K. A. TAIPALE und S. A. SMIRNOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1796 [1923].

¹⁵⁾ E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **199**, 285 [1879].

¹⁶⁾ Da sich die neueren Vorschriften von C. VOGEL⁸⁾ sowie E. C. TAYLOR und K. S. HARTKE, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2462 [1959], nicht reproduzieren ließen, wurde 2-Methyl-semicarbazid in schlechter Ausbeute nach G. v. BRÜNING, Liebigs Ann. Chem. **253**, 10 [1889], gewonnen; die dort angegebene Konstitution als 1-Methyl-semicarbazid wurde von G. YOUNG und W. H. OATES, J. chem. Soc. [London] **79**, 661 [1901], korrigiert.

1-Äthyl-1.2.4-triazolon-(3) (VI): 2.0 g *1-Äthyl-semicarbazid*¹⁴⁾ werden mit 3.0 g *Orthoameisensäure-triäthylester* 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Ausb. 1.8 g (80%). Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 136–137°.

$C_4H_7N_3O$ (113.1) Ber. C 42.46 H 6.24 N 37.15 Gef. C 42.69 H 6.58 N 37.12

Die gleiche Ausb. erhält man aus *1-Äthyl-semicarbazid-hydrochlorid*¹⁴⁾ und der fünffachen Menge *Orthoester*.

1.2-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(3) (VII)

a) 2.0 g *1.2-Dimethyl-semicarbazid*¹⁷⁾ werden mit 3.0 g *Orthoameisensäure-triäthylester* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanols i. Vak. erhält man 1.8 g (80%) VII. Aus Essigester farblose, schwach hygroskopische Säulen vom Schmp. 135.5 bis 136.5°.

$C_4H_7N_3O$ (113.1) Ber. C 42.46 H 6.24 N 37.15 Gef. C 42.48 H 6.15 N 36.73

b) 2.2 g des nachstehenden *Hydrochlorids* werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit verd. *Natronlauge* neutralisiert. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und der trockene Rückstand mit Essigester ausgezogen. Man erhält farblose Kristalle, die mit der unter a) dargestellten Verbindung identisch sind. Ausb. 1.6 g (93%).

1.2-Dimethyl-1.2.4-triazolon-(3)-hydrochlorid: Aus 2.8 g *1.2-Dimethyl-semicarbazid-hydrochlorid* und 15.0 g *Orthoameisensäure-triäthylester* erhält man nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß 2.7 g (90%) VII·HCl. Aus Essigester oder absol. Äthanol farblose Säulen, die bei 193–195° (Zers.) schmelzen.

$C_4H_8N_3O]Cl$ (149.6) Ber. N 28.09 Gef. N 28.08

N-Alkyl-1.2.4-triazolone aus Semicarbazid-hydrochloriden: 10 mMol des betreffenden *Semicarbazid-hydrochlorids* werden mit 7.5 g *Orthoameisensäure-triäthylester* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Entweder fällt die Substanz aus, oder die Lösung wird eingengt.

Tab. 1. *N-Alkyl-1.2.4-triazolone*-(5)

-1.2.4-triazolon-(5) (-semicarbazid- hydrochlorid)	Ausb. %	Kristallform	Schmp.	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
VIIIa 1-Methyl- (2-Methyl-)	81	farbl. Tafeln (Äthanol)	176–177°	$C_3H_5N_3O$ (99.1)	Ber. — Gef. —	—	42.41 42.33
VIIIb 1-Äthyl- (2-Äthyl-)	54	farbl. Nadeln (n-Hexan)	103–104°	$C_4H_7N_3O$ (113.1)	Ber. 42.46 Gef. 42.47	6.24 6.18	37.15 37.50
IX 4-Methyl- (4-Methyl-)	76	farbl. Säulen (Äthanol)	157–158°	$C_3H_5N_3O$ (99.1)	Ber. 36.36 Gef. 36.47	5.09 5.55	42.41 42.43
IVb 1.4-Diäthyl- (2.4-Diäthyl-)	84	farbl. Flüs- sigkeit	Sdp. _{17–18} 129–130°	$C_6H_{11}N_3O$ (141.2)	Ber. 51.05 Gef. 51.04	7.85 7.88	— —

Semicarbazid-hydrochloride: In die Lösung von jeweils 20 mMol des betreffenden *Semicarbazids* in 5 ccm absol. Äthanol wird unter Eiskühlung bis zur Sättigung trockener *Chlorwasserstoff* geleitet. Der ausgefallene Niederschlag wird aus absol. Äthanol umkristallisiert.

2.4-Dimethyl-semicarbazid-hydrochlorid konnte nur als halbfeste Masse gewonnen werden, erwies sich aber für die weitere Umsetzung als geeignet.

¹⁷⁾ L. KNORR und A. KÖHLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 3263 [1906].

Tab. 2. Semicarbazid-hydrochloride

-semicarbazid- hydrochlorid	Ausb. %	Schmp. (Zers.)	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen	
					Ber. N	Gef. N
2-Methyl-	77	145°	$C_2H_8N_3O]Cl$	125.6	33.48	33.57
4-Methyl-	88	157—159°	$C_2H_8N_3O]Cl$	125.6	33.48	33.78
2-Äthyl- ¹⁸⁾	83	131—133°	$C_3H_{10}N_3O]Cl$	139.6	30.11	30.36
1.2-Dimethyl-	91	159°	$C_3H_{10}N_3O]Cl$	139.6	30.11	30.66

2.4-Diäthyl-semicarbazid-hydrochlorid: 6.0 g (0.10 Mol) Äthylhydrazin in 50 ccm Methanol werden mit 7.1 g (0.10 Mol) Äthylisocyanat in 80 ccm trockenem Benzol tropfenweise unter Rühren und Kühlen versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Einengen i. Vak. bleibt ein farbloses, viskoses Öl¹⁵⁾ zurück, das in einer Kältemischung erstarrt, bei Raumtemperatur aber wieder flüssig wird. Ausb. 9.1 g (70%). Das Hydrochlorid wurde daraus durch Einleiten von *HCl* in äther. Lösung als feinkristalliner Niederschlag¹⁵⁾ vom Schmp. 157—160° gewonnen. Ausb. 72%.

$C_5H_{14}N_3O]Cl$ (167.6) Ber. N 25.08 Gef. N 25.17

¹⁸⁾ 2-Äthyl-semicarbazid wurde nach P. A. S. SMITH, J. M. CLEGG und J. LAKRITZ, J. org. Chemistry 23, 1597 [1958], hergestellt.

[93/65]