

H. Gehlen und P. Demin

Zur Kenntnis der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

32. Mitt.: Ringöffnung von 2-Imino-3-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxdiazolinen mit Carbazinsäureäthylester und Folgereaktionen*)

Aus dem Chemischen Institut der Pädagogischen Hochschule Potsdam (DDR)

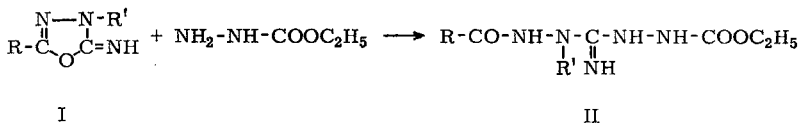
(Eingegangen am 2. Juni 1969)

2-Imino-1,3,4-oxdiazoline reagieren mit Carbazinsäureäthylester zu 1-Acyl-2-alkyl-5-carbäthoxy-diaminoguanidinen, die sich in Abhängigkeit vom pH-Wert zu zwei verschiedenen 1,2,4-Triazol-Derivaten cyclisieren lassen.

2-Amino-1,3,4-oxdiazoles. Part. XXXII

2-Imino-1,3,4-oxdiazolines react with ethyl carbazinic ate to 1-acyl-2-alkyl-5-carbethoxy-diaminoguanidines, which can be cyclized to two different derivatives of 1,2,4-triazole depending on the pH-value.

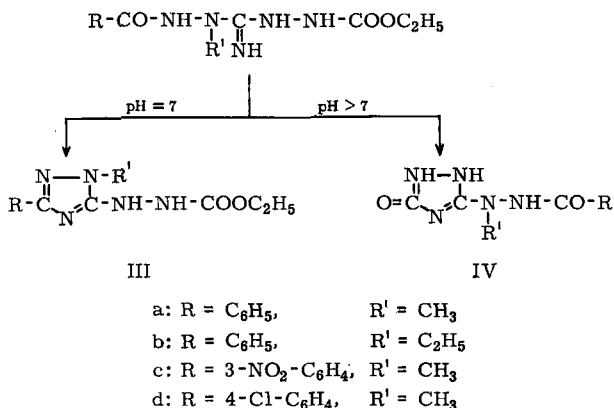
Carbazinsäureäthylester reagiert mit 2-Amino-5-alkyl(aryl)-1,3,4-oxdiazolen in Gegenwart molarer Mengen HCl unter Ringöffnung zu 1-Acyl-5-carbäthoxy-diaminoguanidinen¹⁾. Ebenso sind auch 2-Imino-3-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxdiazoline (I) Ringöffnungsreaktionen zugänglich²⁾. Die Einwirkung des Carbazinsäureäthylesters auf die Verbindungen I führt zu 1-Acyl-2-alkyl-5-carbäthoxy-diaminoguanidinen (II).

IIa: R = C₆H₅, R' = CH₃IIb: R = 3-NO₂-C₆H₄, R' = CH₃IIc: R = 4-Cl-C₆H₄, R' = CH₃

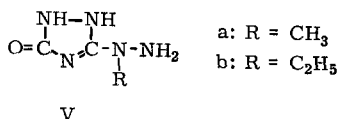
Aus den zunächst entstandenen Hydrochloriden von II lassen sich mit NH₃ die freien Basen isolieren. Gehlen und Uteg³⁾ konnten 1-Acyl-5-carbalkoxy(aroxy)-diaminoguanidine durch Erhitzen in einem Lösungsmittel zu insgesamt 4 verschiedenen 1,2,4-Triazol-Derivaten cyclisieren. Die Verbindungen II lassen dagegen theoretisch nur 3 Cyclisierungsmöglichkeiten erwarten. Interessanterweise waren aus II jedoch nur 2 Cyclisierungsprodukte faßbar, wobei in strenger Abhängigkeit

*) 31. Mitt.: siehe Lit. ¹⁾.¹⁾ H. Gehlen und K.-H. Uteg, Arch. Pharmaz. 302, 869 (1969).²⁾ H. Gehlen und H. Segeletz, Z. Chem. 7, 158 (1967).³⁾ H. Gehlen und K.-H. Uteg, Arch. Pharmaz. 302, 877 (1969).

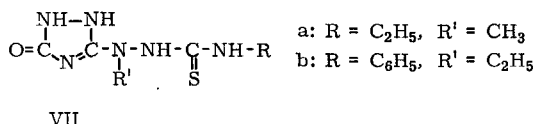
vom pH-Wert des verwendeten Lösungsmittels entweder die 1,2,4-Triazol-Derivate III oder IV gebildet werden.



Dadurch entfällt die bei bisher bekannt gewordenen Cyclisierungen von Diaminoguanidinen oft schwierige Trennung nebeneinander entstehender Produkte. III und IV sind auch im Eintopfverfahren aus I erhältlich, wenn das bei der Umsetzung der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline mit Carbazinsäureäthylester entstandene Reaktionsgemisch nach einem entsprechenden Zusatz von Alkalien nochmals unter Rückfluß erhitzt wird. Auf diese Weise wurden IIIb und IVb hergestellt, ohne daß das zunächst entstandene 1-Benzoyl-2-äthyl-5-carbäthoxy-diaminoguanidin isoliert wurde. In den Verbindungen III und IV liegen die für den 1,2,4-Triazolring charakteristischen IR-Banden bei $1545 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ und $1465 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ ³⁾ ⁴⁾. Die CO-Schwingung der Carbäthoxygruppe von III tritt bei $1720\text{--}1710 \text{ cm}^{-1}$ auf³⁾. Durch Abspaltung der Acylgruppe von IV sind die Verbindungen V zugänglich.



Die freie Hydrazinogruppe in V läßt sich mit Aldehyden durch die Bildung von Kondensationsprodukten VI nachweisen. Die Umsetzung von V mit Äthyl- und Phenylsenföhl führt zu substituierten Thiosemicarbazido-1,2,4-triazolinonen-(3) (VII).



⁴⁾ H. G. O. Becker, H.-J. Moll und H. Haufe, Wiss. Z. Techn. Hochschule Leuna-Merseburg 8, 120 (1966).

Bei der Einwirkung von Salpetriger Säure auf Va bildet sich das 5-Methylamino-1,2,4-triazolinon-(3) (VIII). Die Bildung einer Nitrosoverbindung, wie sie nach Kröger und Mitarb.⁵⁾ bei der Umsetzung des 3-[α -Methylhydrazino]-5-methyl-1,2,4-triazols mit Salpetriger Säure erhalten wurde, konnte nicht beobachtet werden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren (in KBr) erfolgte mit dem UR-10 des VEB Carl Zeiss Jena. Die 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline I wurden nach ⁶⁾ hergestellt.

1-Acyl-2-alkyl-5-carbäthoxy-diaminoguanidine (II)

0,1 Mol 2-Imino-1,3,4-oxdiazolin, 0,1 Mol Carbazinsäureäthylester und 8,5 ml konz. HCl werden in 45 ml 50proz. Alkohol 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach engt man i. Vak. bis zur Sirupkonsistenz ein und verreibt den Rückstand mit Aceton. Zur Reinigung kocht man das Hydrochlorid mit Aceton aus. Mit NH_3 sind aus den Hydrochloriden die freien Basen darstellbar.

Tabelle 1

Nr. *)	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber.,	H unten: Gef.)	N
IIa	59	222—224	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (315,8)	45,64 45,80	5,74 5,81	22,18 21,86
	95	105	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (297,3)	— —	— —	25,07 25,43
IIb	68	225—227	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_5$ (360,8)	39,94 39,40	4,75 4,19	23,30 23,26
	98	161—163	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_5$ (324,3)	44,44 44,63	4,97 4,70	25,95 25,52
IIc	61	223—226	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ (350,2)	41,15 40,83	4,89 4,49	20,00 19,68
	97	161—163	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (313,8)	45,94 45,73	5,14 5,04	22,32 22,46

*) Oben Hydrochlorid, unten freie Base. Die Ausbeuten der freien Basen beziehen sich auf das Hydrochlorid.

2-Alkyl-3-[\beta-carbäthoxyhydrazino]-5-aryl-1,2,4-triazole (III) Methode A

0,1 Mol II (freie Base) werden in 400 ml Butanol oder Wasser 3 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann engt man auf das halbe Vol. ein. Beim Abkühlen der Lösung kristallisieren die Reaktionsprodukte aus. Zur Reinigung wird aus Alkohol umkristallisiert.

⁵⁾ C. F. Kröger, G. Schoknecht und H. Beyer, Chem. Ber. 97, 396 (1964).

⁶⁾ H. Gehlen und H. Just, D. P. (DDR) 52668.

Methode B

Das bei der Umsetzung der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline mit Carbazinsäureäthylester erhaltene Reaktionsgemisch wird durch Zusatz von Alkalilauge genau neutralisiert und wie bei Methode A weiterverarbeitet.

Tabelle 2

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber.,	H unten: Gef.)	N (oben: Ber., unten: Gef.)
IIIa	76	160—161	$C_{12}H_{15}N_5O_2$ (261,3)	55,15 55,46	5,78 5,43	— —
IIIb	68	154—155	$C_{13}H_{17}N_5O_2$ (275,3)	—	—	—
IIIc	80	194	$C_{12}H_{14}N_6O_4$ (306,3)	47,06 47,18	4,61 4,90	27,45 27,20
IIId	85	185	$C_{12}H_{14}ClN_5O_2$ (295,7)	48,73 48,53	4,77 4,71	23,68 23,69

5-[β -Acyl- α -alkylhydrazino]-1,2,4-triazolinone-(3) (IV)

Methode A

0,1 Mol II als Hydrochlorid werden mit 750 ml 2,5proz. KOH 1 Std. zum Sieden erhitzt. Das Hydrochlorid geht augenblicklich in Lösung, wobei vorübergehend eine Rotfärbung der Lösung auftritt. Beim Neutralisieren der Lösung scheidet sich das Reaktionsprodukt ab. Zur Reinigung wird aus Wasser-Dimethylformamid umkristallisiert.

Methode B

Das bei der Umsetzung der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline mit Carbazinsäureäthylester erhaltene Reaktionsgemisch wird nach Zusatz von Alkalilauge (pH 10–11) nochmals 1 Std. unter Rückfluß erhitzt und wie bei Methode A weiterverarbeitet.

Tabelle 3

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber.,	H unten: Gef.)	N (oben: Ber., unten: Gef.)
IVa	69	292—294	$C_{10}H_{11}N_5O_2$ (233,2)	51,50 51,16	4,76 4,58	30,00 29,58
IVb	58	274—275	$C_{11}H_{13}N_5O_2$ (247,3)	53,43 52,98	5,30 5,03	28,32 28,86
IVc	76	313 Zers.	$C_{10}H_{10}N_6O_4$ (278,2)	43,17 43,10	3,62 3,77	30,20 29,95
IVd	71	305 Zers.	$C_{10}H_{10}ClN_5O_2$ (267,7)	— —	— —	26,17 26,00

5-[α -Alkylhydrazino]-1,2,4-triazolinone-(3) (V)

0,1 Mol IV werden mit 500 ml 20proz. HCl 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt erkalten und saugt von der ausgeschiedenen Carbonsäure ab. Das Filtrat wird i. Vak. bis fast zur Trockne eingedunstet und mit NH_3 bis zur schwach basischen Reaktion versetzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser neutral gewaschen und aus Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Alkohol umkristallisiert.

Tabelle 4

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
Va	55	194—196 (Zers.)	$C_3H_7N_5O$ (129,1)	27,90	5,47	54,30
				27,84	5,35	54,39
Vb	53	192—195 (Zers.)	$C_4H_9N_5O$ (143,2)	33,55	6,33	48,92
				33,25	6,54	48,85

5-[Aryliden- α -alkylhydrazino]-1,2,4-triazolinone-(3) (VI)

0,005 Mol V werden mit 0,005 Mol des jeweiligen Aldehyds in etwa 20 ml Alkohol 10 Min. zum Sieden erhitzt. Zur Reinigung wird aus Alkohol umkristallisiert.

Tabelle 5

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
VIa	86	244	$C_{10}H_{10}N_5O$ (216,2)	55,55	4,66	32,39
				55,60	4,40	32,27
VIb	95	315	$C_{10}H_{10}N_6O_3$ (262,2)	45,80	3,84	32,05
				45,57	3,97	31,49
VIc	98	284 (Zers.)	$C_{11}H_{12}N_6O_3$ (276,3)	47,82	4,38	30,43
				48,02	4,46	30,54

1-[5-Oxo-1,2,4-triazolinyl-(3)]-1-methyl-4-äthyl-thiosemicarbazid (VIIa)

1,3 g Va werden mit 0,9 g Äthylsenfö in einem Gemisch von 10 ml Alkohol und 2 ml Wasser 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Dann engt man auf das halbe Vol. ein. Durch intensives Anreiben der erkalteten Lösung kristallisiert VIIa aus. Die Reinigung der Substanz erfolgt durch Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol. Ausbeute: 1,45 g (66% d. Th.); Schmp. 225—226°.

$C_6H_{12}N_6OS$ (216,3)	Ber.: C 33,32	H 5,60
	Gef.: C 33,62	H 5,49

1-[5-Oxo-1,2,4-triazolinyl-(3)]-1-methyl-4-phenyl-thiosemicarbazid (VIIb)

1,3 g Va werden mit 12 ml Alkohol 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man engt auf das halbe Vol. ein. Auf Zusatz von wenig Wasser scheidet sich VIIb ab. Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol. Ausbeute: 1,77 g (68% d. Th.); Schmp. 211—212°.

$C_{10}H_{12}N_6OS$ (264,3)	Ber.: C 45,49	H 4,59	N 31,84
	Gef.: C 45,55	H 4,71	N 32,04

5-Methylamino-1,2,4-triazolinon-(3) (VIII)

1,3 g Va löst man unter Zusatz einiger Tropfen Eisessig in 10 ml Wasser. Dazu tropft man eine Lösung von 0,7 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser. Durch Eiskühlung wird das Gemisch auf 0° gehalten. Die abgeschiedene Verbindung wird aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0,59 g (52% d. Th.); Schmp. 158° (Zers.).

$C_3H_6N_4O$ (114,1)	Ber.: C 31,57	H 5,30	N 49,10
	Gef.: C 31,49	H 5,52	N 49,38