

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt die für eine freie Amidgruppe typischen Banden: $\nu(\text{NH}_2)$ bei 2,81 und 2,91 μ ; $\nu(\text{CO})$ bei 5,88 μ .

Teil B: 0,5 g farbloses Öl. Durch Behandeln mit methanolischer Salzsäure erhält man daraus Kristalle, die aus Acetonitril umgelöst wurden, Smp. 165–170°. Gut wasserlöslich, pH = 4, hygroskopisch. Vermutlich liegt N,C-Diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid vor. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt keine einem Amid entsprechende CO-Bande.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2$ Ber. Cl' 24,86% Gef. Cl' 24,93%

SUMMARY

The synthesis and properties of different types of sydnonimine salts have been investigated. The stability of these salts containing different types of acid components has been examined, and their behaviour towards bases and acids and on catalytic hydrogenation is described. The UV.- and NMR.-spectra of a number of these compounds are given and discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

277. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

36. Mitteilung¹⁾

Über Sydnonimine. II¹⁾

Herstellung und Eigenschaften von Sydnoniminen mit Acyl-, Carbamoyl- und Thiocarbamoyl-Substituenten am exocyclischen Stickstoffatom

von H. U. Daeniker und J. Druey

(29. IX. 62)

In der voranstehenden Mitteilung haben wir darauf hingewiesen, dass die in freier Form nicht existenzfähigen Sydnonimine (I) ausser als Salze mit Säuren (II) auch dann beständig sind, wenn der exocyclische Stickstoffsubstituent in Stellung 5 durch gewisse Gruppen substituiert ist (III)²⁾. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir 3 Typen solcher Derivate, nämlich N-Acyl- (IIIa), N-Carbamoyl- (IIIb) und N-Thiocarbamoyl-sydnonimine (IIIc)³⁾.

¹⁾ 35. Mitteilung: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine I, *Helv. 45*, 2426 (1962).

²⁾ In der Folge werden diese Abkömmlinge als N-Derivate bezeichnet.

³⁾ Die hier angegebene Schreibweise für Sydnonimine, die ja nur einen allgemeinen Ausdruck für die vielen möglichen dipolaren und tetrapolaren Grenzstrukturen darstellt, haben wir in Analogie zu der heute üblichen Formulierung für Sydnone (IV) gewählt. Man muss sich aber stets bewusst sein, dass bei mesoionischen Verbindungen die klassischen Valenzbindungsformeln nicht genügen und kein Formelbild die tatsächlichen Verhältnisse befriedigend zu beschreiben vermag.

Man stellt sich deshalb sofort die Frage, ob die angenommene Struktur dieser Derivate IIIa–c richtig sei, und wenn dies der Fall ist, warum sie basischen Charakter besitzen. Wir werden diese beiden Fragen im Verlauf der Beschreibung der Eigenschaften dieser Stoffe erörtern.

*Darstellung von N-Acyl-, N-Carbamoyl- und N-Thiocarbamoyl-sydnoniminen*⁸⁾. Die Reaktion von Sydnonimin-hydrochloriden mit Säureanhydriden, vorteilhaft in Anwesenheit von Pyridin, ergibt schon bei Raumtemperatur glatt N-Acyl-sydnonimine (IIIa), und zwar in Form ihrer Hydrochloride. Die Umsetzung lässt sich auch mit Säurechloriden in Pyridin erzielen, wobei die N-Acylderivate entsprechend der Aufarbeitung als freie Basen isoliert werden. Hydrochloride und freie Basen lassen sich ohne weiteres nach üblichen Verfahren ineinander überführen. Ausgehend von den früher beschriebenen Sydnonimin-hydrogencarbonaten¹⁾ erhält man mit Diketen die entsprechenden N-Acetoacetyl-Derivate, die je nach Substitution an C-3 als freie Basen oder als innere Salze vorliegen.

Bei der Einwirkung von Isocyanaten oder Isothiocyanaten auf die Sydnonimin-hydrogencarbonate in wässriger Lösung bilden sich die entsprechenden N-Carbamoyl- (IIIb) und N-Thiocarbamoyl-sydnonimine (IIIc), aus denen ebenfalls Salze mit Säuren hergestellt werden können.

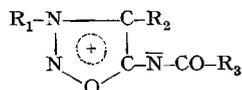
Die hergestellten Sydnonimin-Derivate sind farblos-kristalline Verbindungen, die sich am Tageslicht relativ leicht irreversibel verfärben.

Basenstärken. In Tabellen 1 und 2 finden sich die pK_B -Werte⁹⁾ einer Reihe der hier diskutierten Derivate. Bei den N-Acyl-sydnoniminen (Tabelle 1) ist der Einfluss der Substituenten R_1 (Alkyl oder Aryl) und R_2 (H, Alkyl oder Aryl) gering, dagegen nimmt das pK_B um ca. eine Einheit zu, wenn man von $R_3 = \text{Alkyl}$ zu $R_3 = \text{Aryl}$ übergeht. Weniger ausgeprägt liegen erwartungsgemäss die Verhältnisse bei den N-Carbamoylderivaten (Tabelle 2). N-Thiocarbamoyl-sydnonimine sind bereits so schwache Basen, dass ihr pK_B -Wert nicht mehr gemessen werden kann; sie bilden aber noch stabile Hydrochloride. Das alles deutet darauf hin, dass der Sitz der Basizität in unmittelbarer Nähe von R_3 , wahrscheinlich am exocyclischen Stickstoffatom der Stellung 5, ist.

UV.-Absorptionsspektren. Wie bei den UV.-Spektren der entsprechenden Sydnonimin-Salze¹⁾ findet man bei den als *freie Basen* gemessenen Derivaten in Tabellen 1 und 2 (zweitletzte Spalte) eine regelmässige Verschiebung der Absorptionskurve durch die Substituenten. Unter den N-Alkanoyl-3-aryl-sydnoniminen (Tabelle 1) zeigt wiederum das 3',4'-Dihydrochinolino [1',2'-c]sydnonimin-Derivat (letzte Verbindung in Tabelle 1) das langwelligste Maximum, da hier Benzolring und Heterocyclus in einer planaren oder nahezu planaren Lage gegenseitig starr fixiert sind. Verwendet man Wasser als Lösungsmittel, so sind die UV.-Absorptionskurven sehr ähnlich denen, die in Alkohol aufgenommen wurden, wobei das langwelligste Maximum in Wasser im allgemeinen um 10–20 $m\mu$ gegen kürzere Wellenlängen verschoben ist.

⁸⁾ Um den allgemeinen Teil dieser Arbeit nicht über Gebühr zu belasten, verweisen wir für die vielen hergestellten Verbindungen, die sich von den in der voranstehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen Sydnonimin-Salzen ableiten, auf den experimentellen Teil. Ganz allgemein bedeuten in III $R_1 = \text{Alkyl}$, Aralkyl und Aryl , $R_2 = \text{H}$, Alkyl und Aryl , und $R_3 = \text{Alkanoyl}$, Aroyl , Alkylcarbamoyl , Arylcarbamoyl , $\text{Alkylthiocarbamoyl}$ und Arylthiocarbamoyl .

⁹⁾ Aufgenommen in 80-proz. Methylcellosolve-Wasser; zum Vergleich: pK_B von Anilin = 10,3.

Tabelle 1. pK_B -Werte und UV.-Spektren von *N*-Acyl-sydnoniminen

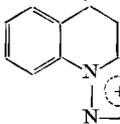
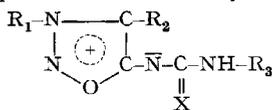
R ₁	R ₂	R ₃	pK _B ⁹⁾	UV.-Maxima ¹⁰⁾	
				freie Basen in Feinsprit	Hydrochloride in verd. HCl
CH ₃	H	CH ₃	10,3	238 (7100); 321 (12550)	280 (10900)
CH ₃	CH ₃	CH ₃	10,9	241 (8500); 328 (11700)	215 (6000); 288 (8700)
<i>n</i> -Butyl	H	Phenyl	> 11,5	256 (10600); 336 (21000)	238 (8700); 288 (23350)
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	CH ₃	10,6	271 (10300); 337 (9600)	238 (7750); 299 (7700)
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	Phenyl	> 11,5	287 (10800); 299 (11000); 354 (16800)	234 (13300); 292 (10300)
Phenyl	H	C ₂ H ₅	10,2	254 (16200); 343 (9850)	221 (19100); 297 (24000)
Phenyl	CH ₃	C ₂ H ₅	10,4	251 (13100); 343 (11700)	220 (10000); 300 (12000)
Phenyl	H	Phenyl	11,5	274 (19600); 354 (16200)	243 (15600); 304 (21200)
Phenyl	Phenyl	CH ₃	10,8	280 (14150); 356 (8700)	241 (13700); 323 (10100)
Phenyl	Phenyl	Phenyl	> 11,5	305 (13800); 368 (14000)	248 (15800); 306 (11100)
			-	262 (16600); 366 (9000)	212 (14000); 226 (12900); 317 (9400)

Tabelle 2. pK_B -Werte und UV.-Spektren von *N*-Carbamoyl- und *N*-Thiocarbamoyl-sydnoniminen

R ₁	R ₂	R ₃	X	pK _B ⁹⁾	UV.-Maxima ¹⁰⁾	
					freie Basen in Feinsprit	Hydrochloride in verd. HCl
CH ₃	H	C ₂ H ₅	O	10,6	233 (17300); 329 (12200)	288 (13000)
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	O	10,7	236 (8650); 302 (6750); 336 (6400)	212 (11300); 295 (11200)
<i>n</i> -Butyl	H	Phenyl	O	11,2	256 (24100); 338 (16200)	234 (12600); 292 (14400)
Phenyl	H	<i>n</i> -Butyl	O	11,0	251 (23200); 356 (9200)	219 (18200); 306 (13700)
Phenyl	Phenyl	<i>n</i> -Butyl	O	11,3	278 (14450); 365 (7950)	211 (23000); 238 (12900); 318 (9550)
CH ₃	H	CH ₃	S	> 11,5	246 (12200); 339 (9700)	228 (10800); 291 (14100)
<i>n</i> -Butyl	H	Phenyl	S	> 11,5	273 (13400); 348 (6100)	230 (11300); 294 (19000)
Phenyl	H	Phenyl	S	> 11,5	237 (15350); 381 (19300)	(unlöslich)

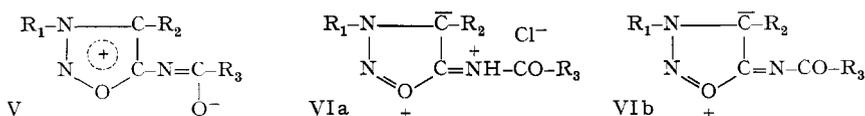
Die UV.-Spektren der *Hydrochloride* sind in Wasser oder Alkohol mit denen der freien Basen identisch. Da erst verd. Salzsäure als Lösungsmittel Gewähr bietet, dass man tatsächlich die Absorptionskurven der Hydrochloride misst, sind in Tabellen 1 und 2 (letzte Spalte) die auf diese Weise ermittelten Maxima angegeben. Ein Vergleich der Werte innerhalb dieser Spalte zeigt wiederum eine normale Verschiebung durch Substitution. In jedem Falle sind jedoch die Absorptionskurven der Salze gegenüber denjenigen der freien Basen stark hypsochrom verschoben. Die

¹⁰⁾ Angegeben als: Wellenlänge in $m\mu$ (Extinktion als ϵ -Werte).

Lage des langwelligsten Maximums im UV.-Spektrum der Salze von N-Acyl-, N-Carbamoyl- und N-Thiocarbamoyl-sydnoniminen zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit derjenigen der Salze der N-unsubstituierten Sydnonimine¹⁾.

IR.-Absorptionsspektren¹¹⁾. Bei allen Sydnoniminen, deren Ringkohlenstoffatom 4 ein Wasserstoffatom trägt, findet man in Übereinstimmung mit der Literatur¹²⁾ im IR.-Spektrum die dafür typische Bande um $3,1 \mu$ ¹³⁾.

Die $\nu(\text{CO})$ -Bande der N-Acyl-, N-Carbamoyl- und N-Thiocarbamoyl-sydnonimine liegt in den IR.-Spektren der freien Basen, unabhängig vom Medium (Nujol oder Methylenchlorid) zwischen $6,0$ und $6,15 \mu$, also auffällig hoch. Diese Bande verschiebt sich bei allen Salzen und liegt nun überraschenderweise bei $5,75$ – $5,78 \mu$ (aufgenommen in Nujol)¹⁴⁾, d. h. dort, wo normalerweise Estergruppen absorbieren. Diese Verschiebung könnte ein Ausdruck der Lage des mesomeren Amid-Imin-Gleichgewichts¹⁵⁾ sein, das bei den freien Basen im Sinne der Grenzstruktur V in Richtung Imin-Form, bei den Salzen in Richtung Amid-Form verschoben wäre. Im Hinblick auf die Tatsache, dass die IR.-Spektren der N-Carbamoylderivate, bei denen die Carbonylgruppe noch die Möglichkeit der Ausbildung einer Mesomerie mit dem zweiten Stickstoff der Seitenkette hätte, beim Übergang in den Salzzustand die genau gleich starke CO-Bandenverschiebung wie die N-Acyl-sydnonimine zeigen, muss bei den Salzen etwas wirksam sein, das die Polarisierung der Carbonylgruppe im Sinne von $\text{>C}^+\text{-O}^-$ verhindert. Es scheint, dass nach Anlagerung eines Protons an das exocyclische Stickstoffatom der Stellung 5, die π -Elektronen des Sydnonimin-Ringes die positive Ladung an dieser Stelle nur unvollständig kompensieren können. Formelmässig heisst dies, dass die Grenzstruktur VIa beim Salz (VIa) gegenüber der entsprechenden Grenzstruktur bei der freien Base (VIb) bevorzugt ist.



Protonenresonanz-Spektren¹⁶⁾. Alle N-Acyl-, N-Carbamoyl- und N-Thiocarbamoyl-sydnonimine, die in Stellung 4 ein Wasserstoffatom tragen, zeigen im Protonenresonanz-Spektrum sowohl als freie Base wie auch als Salz das *einem* Proton entsprechende typische Signal¹⁾. Ringstellung 4 ist also weder an der Substitution noch an der Salzbildung beteiligt¹³⁾. Tabelle 3 gibt eine kurze Übersicht über einige der aufgenommenen NMR.-Spektren, wobei vor allem der Vergleich der Spektren von

¹¹⁾ Herrn Prof. LABHART von unserer Physikalischen Abteilung sind wir für die Diskussion der IR.-Spektren zu Dank verpflichtet.

¹²⁾ H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **40**, 921 (1957).

¹³⁾ Damit, und auch weil Sydnonimine mit $\text{R}_2 \neq \text{H}$ normale N-Derivate bilden, ist die Möglichkeit, dass die Substitution an C-4 an Stelle des exocyclischen Stickstoffes stattfindet, ausgeschlossen.

¹⁴⁾ Dass es sich dabei tatsächlich um eine CO-Bande handelt, beweist ihre Abwesenheit in den Spektren der N-Thiocarbamoyl-Derivate.

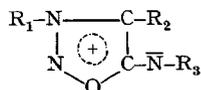
¹⁵⁾ Vgl. auch C. A. GROB & B. FISCHER, *Helv.* **38**, 1794 (1955).

¹⁶⁾ Herrn Dr. ZÜRCHER von unserer Physikalischen Abteilung danken wir bestens für Aufnahme und Diskussion der Protonenresonanz-Spektren.

freien Basen mit denen der entsprechenden Salze im gleichen Lösungsmittel interessierte (erste vier Verbindungen der Tabelle 3).

Der Vergleich der NMR.-Spektren von freien Basen und entsprechenden Hydrochloriden zeigt, dass die Signale für an Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome bei den Salzen nach tieferem Feld verschoben sind, und zwar desto stärker, je näher das betreffende Proton beim Sydnonimin-Ring liegt. Im übrigen weisen die entsprechenden Spektren-Paare die erwartete Ähnlichkeit auf. Die Verschiebung der Signale nach tieferem Feld bei den Salzen mag deshalb mit einer Veränderung des Ringstromes der π -Elektronen zusammenhängen.

Tabelle 3¹⁷⁾. Protonenresonanz-Spektren einiger N-Acyl-sydnonimine



R ₁	R ₂	R ₃	Form	Signale im NMR.-Spektrum		
				H an C-4	CH ₃ -N	übrige Signale
CH ₃	H	-COCH ₃	freie Base	8,00 ppm	4,24 ppm	CO-CH ₃ : 2,06 ppm
CH ₃	H	-COCH ₃	Hydrochlorid	8,72 ppm	4,48 ppm	CO-CH ₃ : 2,27 ppm
CH ₃	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	freie Base	7,63 ppm	4,13 ppm	CH ₂ : 3,25/3,11/3,00/2,88 ppm C-CH ₃ : 1,11/1,01/0,89 ppm
CH ₃	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	Hydrochlorid	8,35 ppm	4,47 ppm	CH ₂ : 3,41/3,29/3,17/3,05 ppm C-CH ₃ : 1,19/1,07/0,95 ppm
CH ₃	CH ₃	-COCH ₃	freie Base	fehlt	4,15 ppm	CO-CH ₃ : 2,02 ppm C-CH ₃ : 2,15 ppm
CH ₃	CH ₃	-CO-NH-C ₂ H ₅	Hydrochlorid	fehlt	4,38 ppm	CH ₂ : 3,38/3,27/3,15/3,03 ppm C-4-CH ₃ : 2,41 ppm Seitenketten-CH ₃ : 1,19/1,09/0,97 ppm

Verhalten gegen Säuren. Die Salze der N-Acyl-sydnonimine, die in Wasser spielend leicht löslich und relativ stabil sind, werden durch Säuren verseift, und man erhält Sydnonimin-Salze (II).



Einige Vertreter, z. B. N-Acetyl-3,4-diphenyl-sydnonimin, sind gegen methanolische Salzsäure sehr empfindlich und werden in kurzer Zeit schon bei Raumtemperatur verseift. Dieses Verhalten erinnert viel eher an dasjenige von Estern als an das von Amiden.

N-Carbamoyl-sydnonimine (IIIb) dagegen sind gegen Säuren beinahe so stabil wie Sydnonimin-Salze¹⁾; durch 2stündiges Kochen in 10-proz. Salzsäure werden sie nicht oder nur teilweise zersetzt.

¹⁷⁾ Alle Spektren wurden in D₂O als Lösungsmittel aufgenommen mit einer Benzolkapillare als Standard (Benzol = 6,42 ppm; Tetramethylsilan = 0 ppm). Die integrierten Werte der Signale entsprechen der angenommenen Wasserstoff-Verteilung.

Abbau durch Basen. Durch methanolisches Kaliumhydroxid werden N-Acylsydnonimine (IIIc) schon nach wenigen Stunden bei Raumtemperatur, N-Carbamoylsydnonimine bei 60° abgebaut. Dieses Verhalten würde man wiederum viel eher von Estern als von Amidien erwarten.

Es erfolgen dabei 3 Typen von Abbaureaktionen:

- Normale hydrolytische Spaltung der Amidbindung.
- Spaltung der Bindung zwischen C-5 und exocyclischem Stickstoff.
- Umlagerungen.

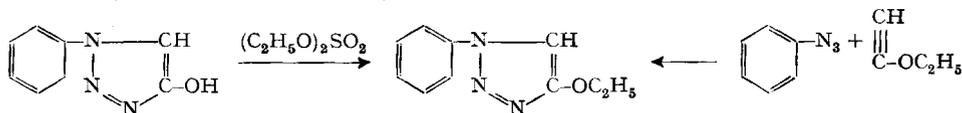
Typische Beispiele von Abbaureaktionen mit methanolischem Kaliumhydroxid haben wir in Tabelle 4 zusammengestellt.

Da meist alle 3 Typen von Abbaureaktionen gleichzeitig erfolgen, war die Trennung der Produkte oft schwierig und nur teilweise erfolgreich. Durch Verwendung von Natriummethylat in Methanol wird der Abbau, etwa im Sinne von c), keineswegs eindeutiger, man erhält im Gegenteil noch schwerer trennbare Gemische. Aus einigen N-Carbamoylsydnoniminen erhielten wir auch Umlagerungsprodukte unbekannter Struktur (siehe exper. Teil).

Interessant ist die Bildung der 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazole (bis zu 50%) aus N-Acyl-3-phenylsydnoniminen.

Als Strukturbeweis dieser auf andere Art bisher nicht zugänglichen Verbindungen¹⁸⁾ können wir folgendes anführen:

Die als 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol angesehene Verbindung zeigt folgende physikalisch-chemische Eigenschaften: UV.-Maxima bei 221 m μ ($\epsilon = 9200$) und 266 m μ ($\epsilon = 6800$). IR.-Spektrum: leere 6 μ -Region; stark assoziiertes Hydroxyl um 3 μ . $pK_s = 8,9$ ¹⁹⁾. Die Verbindung ist unlöslich in verd. Salzsäure, dagegen laugelöslich. Durch Acetylierung erhält man in guter Ausbeute eine einheitliche Monoacetylverbindung mit folgenden Eigenschaften: Unlöslich in Lauge. IR.-Spektrum: 3 μ -Region leer (kein OH); O-Acetyl bei 5,64 μ ($\nu(\text{CO})$) und 8,21 μ ($\delta(\text{OAc})$). NMR.-Spektrum: 1 aromatischer Wasserstoff bei 8,2 ppm; 5 Phenylprotonen um 7,5 ppm; 3 Protonen der Acetylgruppe bei 2,38 ppm. Durch Umsatz mit Diäthylsulfat ergeben sich 2 Isomere der erwarteten Bruttozusammensetzung C₁₀H₁₁ON₃; eine dieser Verbindungen ist identisch mit 1-Phenyl-4-äthoxy-1,2,3-triazol, das als Hauptprodukt der Kondensation von Phenylazid mit Äthoxyacetylen erhalten wurde²⁰⁾.



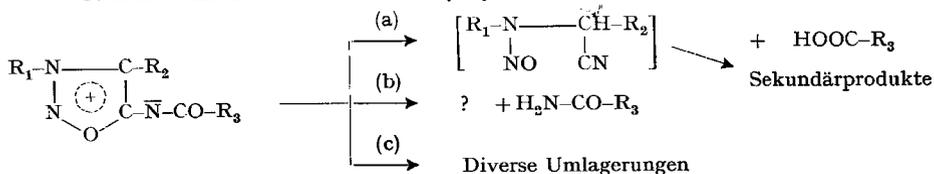
Auf Grund von Analyse, IR.-Spektrum und pK_s -Wert nehmen wir für das mit Basen erhaltene Abbauprodukt aus N-Propionyl-3,4-diphenylsydnonimin aus Analogiegründen die Struktur eines 1,5-Diphenyl-4-hydroxy-triazols an.

Der Bildungsmechanismus muss die Tatsache berücksichtigen, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur N-Acyl-3-phenylsydnonimine, jedoch nicht 3-Phenylsydnonimin-

¹⁸⁾ H. KLEINFELLER & G. BÖNIG, J. prakt. Chem. [2] 132, 175 (1931), schrieben dem Produkt der Behandlung von 1-Phenyl-4-amino-1,2,3-triazol mit salpetriger Säure die Struktur eines 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazols zu, obschon ihre Mikroanalyse nicht stimmte (C 2% zu hoch, N 2,6% zu tief). Wir haben diese Reaktion ebenfalls versucht, konnten aber kein reines Produkt gewinnen.

¹⁹⁾ Zum Vergleich: Essigsäure: $pK_s = 6,8$; Phenol: $pK_s = \text{ca. } 12^0$.

²⁰⁾ Der Umsatz von Phenylazid mit Acetylenen ist eine übliche Methode zur Herstellung von 1-Phenyl-1,2,3-triazolen; bei Verwendung von monosubstituierten Acetylenen erhält man dabei mehrheitlich 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole. Siehe R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 7, p. 387, J. Wiley & Sons Inc., New York/London 1961.

Tabelle 4. Abbau verschiedener *N*-Acyl-sydnonimine durch methanolisches KOH

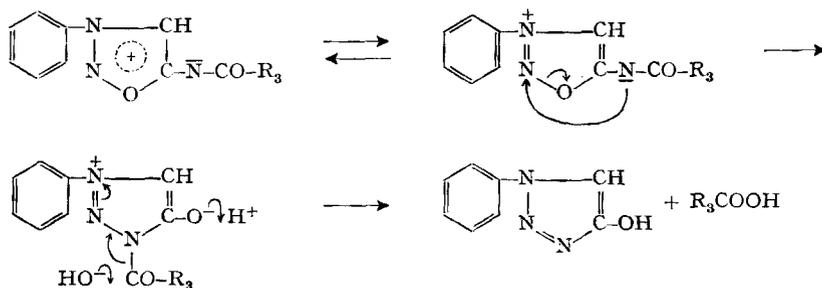
Ausgangsstoff	Produkt gemäss (a)	Produkt gemäss (b)	Produkt gemäss (c)
$ \begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9\text{-N}-\text{CH}_2\text{-CONH}_2 \\ + \text{NO} \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{ON}_3 \text{ }^{21)} \end{array} $	—	—
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_5 $	$ \text{H}_2\text{NCO}-\text{C}_6\text{H}_5 $	—
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{COCH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH}_2\text{-CONH}_2 \\ \\ \text{NO} \end{array} $	—	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_5 $	$ \text{H}_2\text{NCO}-\text{C}_6\text{H}_5 $	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{COC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CONH}_2 \end{array} \text{ (?) } $	—	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $
$ \begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $ <p>R = <i>n</i>-Butyl oder Phenyl</p>	—	$ \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R} $ <p>R = <i>n</i>-Butyl oder Phenyl</p>	—
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{N} \end{array} $	$ \text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \text{ }^{22)} $	—	—

hydrochlorid, *N*-Nitroso-anilinoacetonitril oder *N*-Nitroso-anilinoacetamid (Nebenprodukt!) das 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol bilden. Der ursprüngliche Acylrest wird wahrscheinlich *nach* der Umlagerung als entsprechende Säure abgespalten (beim basischen Abbau von *N*-Benzoyl-3-phenyl-sydnonimin wurde u. a. Benzoesäure isoliert). Ferner muss, da *N*-Acyl-3-phenyl-sydnonimine auch durch Umsatz mit hydroxylfreien Basen (Natriummethylat in Methanol) 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol bilden, der im Produkt vorhandene Hydroxylsauerstoff aus dem Sauerstoff

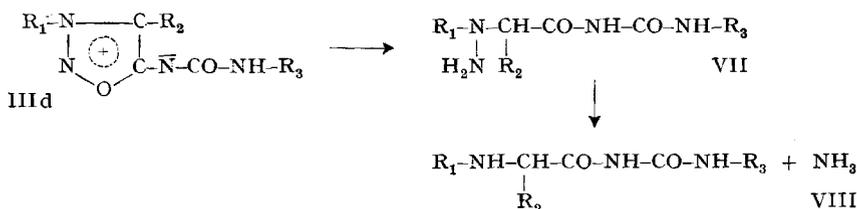
²¹⁾ Sekundärprodukt aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-aminoacetonitril, über das in einer späteren Mitteilung berichtet werden soll (nicht: 1-(*n*-Butyl)-4-hydroxy-1,2,3-triazol).

²²⁾ Bildung vermutlich via primär entstandenes Phenylisocyanat.

der Stellung 1 des Sydnonimin-Ringes stammen. Diese Überlegungen führen uns zur Postulierung des folgenden Reaktionsmechanismus²³⁾:



Hydrogenolytischer Abbau. Bisher konnte erst das Verhalten der N-Carbamoylsydnonimine (IIIb) unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung näher abgeklärt werden. Der Reaktionsverlauf ist dabei überwiegend der folgende:



Bei der Verwendung der freien Basen als Ausgangsmaterial erhält man vorwiegend VII. In jedem Falle kann allerdings Ammoniak in der Hydrierlösung nachgewiesen werden, was auf einen nicht eindeutigen Reaktionsablauf schließen lässt. Die Anwesenheit einer primären Aminogruppe in VII wurde in einem Fall durch Herstellung eines Benzylidenderivates bewiesen. In saurer Lösung lässt sich VII zu VIII hydrieren; VIII erhält man auch direkt bei der Hydrierung der Hydrochloride III d. Eine Ausnahme bildet N-Phenylcarbamoyl-3-phenylsydnonimin (III d, $R_1 = R_3 = \text{Phenyl}$, $R_2 = \text{H}$), das auch als freie Base direkt zum entsprechenden VIII hydriert wird. Die Tatsache, dass gelegentlich in kleinen Mengen auch noch andere Hydrierungsprodukte isoliert werden konnten, die nicht ins obige Reaktionsschema passen (s. exper. Teil), deutet darauf hin, dass noch andere Reaktionswege als der angeschriebene beschrrieben werden.

Die aus N-Phenylcarbamoyl-3-phenylsydnonimin (III d, $R_1 = R_3 = \text{Phenyl}$, $R_2 = \text{H}$) erhaltene Verbindung VIII ($R_1 = R_2 = \text{Phenyl}$, $R_3 = \text{H}$) ist bekannt und erwies sich als identisch mit einem nach Literatur²⁴⁾ hergestellten Vergleichspräparat. Ebenso konnten wir auch das Hydrierungsprodukt VIII ($R_1 = \text{Phenyl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-Butyl}$) aus N-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-phenylsydnonimin (III d, $R_1 = \text{Phenyl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-Butyl}$) mit einem in analoger Weise²⁴⁾

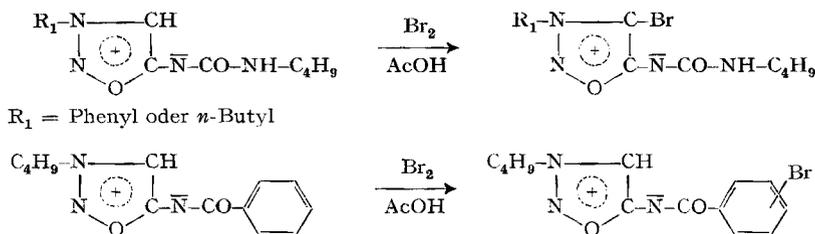
²³⁾ Eine ähnliche Umlagerung ist kürzlich beobachtet worden: H. GEHLEN & G. BLANKENSTEIN, Liebigs Ann. Chem. 657, 128 (1962). In gewissem Sinne analog sind auch die Umsetzungen von Sydnonen mit Alkenen und Alkinen, siehe: V. F. VASIL'eva, V. G. JAŠHUNSKIJ & M. N. ŠUKINA, Ž. obšč. Chim. 30, 698 (1960), C. A. 54, 24673 (1960); 31, 1501 (1961); R. HUISGEN *et al.*, Angew. Chem. 74, 29, 30 (1962).

²⁴⁾ G. FRERICHS & H. BECKURTS, Arch. Pharmaz. 237, 335 (1899).

hergestellten Vergleichspräparat identifizieren. Damit ist ein direkter chemischer Beweis dafür geliefert worden, dass Sydnonimine beim Umsatz mit Isocyanaten tatsächlich am exocyclischen Stickstoffatom der Stellung 5 substituiert werden.

Elektrophile Substitutionen. Analog den Sydnonen ist zu erwarten, dass sich auch Sydnonimine mit freier C-4-Stellung elektrophil substituieren lassen. Mit Sydnonimin-Salzen ist dies allerdings nicht gelungen, dagegen konnte N-Acetyl-3-phenylsydnonimin bromiert und mercurio-chloriert werden⁴⁾. Unsere eigenen Versuche wurden mit N-Carbamoyl-sydnoniminen durchgeführt, die wegen ihrer Säurebeständigkeit dafür besonders gute Voraussetzungen bieten.

N-(*n*-Butylcarbamoyl)-sydnonimine liessen sich in Eisessig glatt bromieren, und man erhielt dabei direkt die Hydrobromide der N-(*n*-Butylcarbamoyl)-4-bromsydnonimine, aus denen die entsprechenden freien Basen hergestellt werden konnten. Anders verhielt sich N-Phenylcarbamoyl-3-(*n*-butyl)-sydnonimin. Man erhielt wohl ein Produkt der erwarteten Bruttozusammensetzung, das Brom hatte aber den Phenylkern (in *p*-Stellung?) und nicht Stellung 4 des Sydnonimin-Ringes substituiert.



Als Konstitutionsbeweis dienten neben den Elementaranalysen die Spektren. Die UV.-Spektren der Bromierungsprodukte sind ausser einer leichten Rotverschiebung (wie bei ¹²⁾) denen der Ausgangsmaterialien sehr ähnlich. Für die An- oder Abwesenheit eines Wasserstoffs in Stellung 4 liefern IR.- und Protonenresonanz-Spektren eindeutige Beweise (siehe oben und exper. Teil).

Quaternisierungen. Alle Versuche, aus N-Acyl- oder N-Carbamoyl-sydnoniminen durch Umsatz mit Methyljodid entsprechende quaternäre Salze zu erhalten, haben fehlgeschlagen. Unter milden Bedingungen (Raumtemperatur oder 60°) wird das Ausgangsmaterial nicht verändert. Bei 100° unter Druck erfolgen Abbaureaktionen (s. exper. Teil).

*Biologische Eigenschaften*²⁵⁾. Verschiedene der hier beschriebenen Verbindungen zeigten neben schwacher Analgesie und Antipyrese eine relativ gute entzündungshemmende Wirkung.

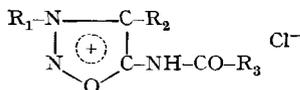
Experimenteller Teil ²⁶⁾

Herstellung von N-Acyl-sydnonimin-hydrochloriden mit Säureanhydrid und Pyridin (allgemeines Verfahren; für die einzelnen Verbindungen siehe Tabellen 5 und 6): Man versetzte das Sydnonimin-hydrochlorid mit einem Gemisch bestehend aus der 10fachen Menge Säureanhydrid und der 2fachen Menge abs. Pyridin und behandelte unter Rühren gemäss «Bedingungen» in

²⁵⁾ Wir verdanken diese Angaben den Herren Dres. BEIN und JAUQUES von unserer Biologischen Abteilung.

²⁶⁾ Wir danken Herrn P. SALADIN für seine initiative und fleissige Mithilfe. – Alle Smp. sind unkorrigiert. Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. PADOWETZ durchgeführt.

Tabelle 5. *N*-Acyl-sydnonimin-hydrochloride



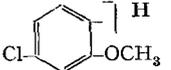
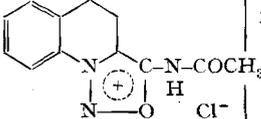
R ₁	R ₂	R ₃	Bedingungen	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
CH ₃	H	CH ₃	18 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	137°	C ₅ H ₈ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 19,96	Cl' 20,13
CH ₃	CH ₃	CH ₃	20 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	137-139°	C ₆ H ₁₀ O ₂ N ₃ Cl	C 37,61; H 5,26	C 37,83; H 5,25
<i>n</i> -Butyl	H	CH ₃	14 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	141-143°	C ₈ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 16,14	Cl' 16,16
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	CH ₃	24 Std. 25°	<i>i</i> PrOH/ Äther	117°	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 11,99	Cl' 11,95
Phenyl	H	CH ₃	4 Std. 100°	Alkohol	214-215°	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 14,79	Cl' 14,66 27)
Phenyl	H	C ₂ H ₅	6 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	171-172°	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 13,98	Cl' 13,72
Phenyl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	16 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	145-146°	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	C 53,84; H 5,27	C 53,96; H 5,29
<i>o</i> -Tolyl	H	CH ₃	16 Std. 25°	EtOH	203-205°	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 13,98	Cl' 14,00
<i>m</i> -Tolyl	H	CH ₃	1 Std. 100°	<i>i</i> PrOH	207-208°	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	C' 13,98	Cl' 13,77
<i>p</i> -Tolyl	H	CH ₃	1 Std. 100°	<i>i</i> PrOH	185-186°	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 13,98	Cl' 13,92
<i>o</i> -Anisyl	H	CH ₃	20 Std. 25°	abs.	189-190°	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ N ₃ Cl	Cl' 13,15	Cl' 12,68
<i>m</i> -Anisyl	H	CH ₃	20 Std. 25°	EtOH abs.	185°	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ N ₃ Cl	Cl' 13,15	Cl' 12,86
Phenyl	CH ₃	C ₂ H ₅	8 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	184-185°	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	C 53,84; H 5,27	C 53,84; H 5,30
Phenyl	Phenyl	CH ₃	5 Std. 100°	<i>i</i> PrOH	197-198°	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 11,23	Cl' 12,44 27)
Phenyl	Phenyl	C ₂ H ₅	5 Std. 100°	<i>i</i> PrOH	185°	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 10,75	Cl' 10,58
	H	CH ₃	16 Std. 25°	<i>i</i> PrOH	183-184°	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃ Cl ₂	C 43,44; H 3,65	C 43,40; H 3,78
	H	CH ₃	2 Std. 60-70°	<i>i</i> PrOH	ab 160°	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	C 54,24; H 4,55	C 54,16; H 4,60

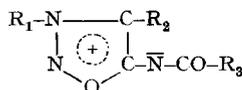
Tabelle 5. Man isolierte das gebildete *N*-Acyl-sydnonimin-hydrochlorid entweder durch starkes Abkühlen und Abnutschen, oder indem man im Vakuum zur Trockne verdampfte. Das Rohprodukt wurde gemäss Tabelle 5 umgelöst. Ausbeuten 60-90%.

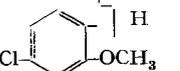
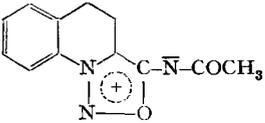
Zur Herstellung der freien Base (Tabelle 6) löste man das Hydrochlorid in Wasser, kühlte auf 0° ab, versetzte mit der nötigen Menge 10-proz. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nutschte die gebildeten Kristalle ab. Nach Waschen mit Wasser wurde gemäss Tabelle 6 umgelöst.

Die Verbindungen, zu deren Herstellung abweichende Reaktionsbedingungen gewählt wurden, sowie einige Spezialfälle, sind anschliessend beschrieben.

Herstellung von Salzen aus N-Acyl-sydnoniminen. - a) *Allg. Verfahren:* Man löst das *N*-Acyl-sydnonimin in Methanol, gibt etwas mehr als die ber. Menge methanolischer Salzsäure zu und verdampft sofort zur Trockne. Der kristalline Rückstand - *N*-Acyl-sydnonimin-hydrochlorid - wird gemäss Tabellen 5 und 8 umgelöst.

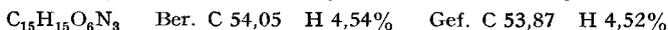
27) Entsprechende freie Base bekannt, siehe 4) oder 6).

Tabelle 6. *N*-Acyl-sydnonimine (freie Basen)

R ₁	R ₂	R ₃	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
CH ₃	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	182–183°	C ₅ H ₇ O ₃ N ₃	C 42,55; H 5,00	C 42,43; H 5,04
CH ₃	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> PrOH	111–113°	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	C 46,44; H 5,85	C 46,64; H 6,05
<i>n</i> -Butyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	127–129°	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃	C 52,44; H 7,15	C 52,43; H 7,08
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	CH ₃	<i>i</i> PrOH	94–96°	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃	C 64,84; H 6,61	C 65,03; H 6,64
Phenyl	H	C ₂ H ₅	Äther	90–92°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	C 60,82; H 5,10	C 60,54; H 5,11
Phenyl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Äther	105–107°	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃	C 62,32; H 5,67	C 61,31; H 5,61
<i>o</i> -Tolyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	147–148°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	C 60,82; H 5,10	C 60,98; H 4,99
<i>m</i> -Tolyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	128–130°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	C 60,82; H 5,10	C 61,03; H 5,07
<i>p</i> -Tolyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	153–155°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	C 58,40; H 5,35	C 58,56; H 5,18
<i>o</i> -Anisyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	157–158°	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃	C 56,56; H 4,75	C 56,55; H 4,65
<i>m</i> -Anisyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	111–113°	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃	C 56,56; H 4,75	C 56,66; H 4,80
Phenyl	CH ₃	C ₂ H ₅	Äther	68–69°	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃	C 62,32; H 5,67	C 62,09; H 5,77
Phenyl	Phenyl	C ₂ H ₅	<i>i</i> PrOH	133–134°	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₃	C 69,16; H 5,15	C 69,52; H 5,45
	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	150–153°	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ N ₃ Cl	C 49,36; H 3,77	C 49,30; H 3,70
			Äther/ Pae	166–168°	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃		Substanz- mangel

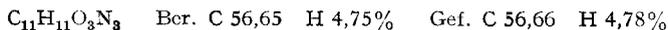
b) *Verfahren für empfindliche Verbindungen*: Man löst das *N*-Acyl-sydnonimin in der 20fachen Menge abs. Äther oder abs. Tetrahydrofuran, kühlt auf 0° ab und leitet Chlorwasserstoff ein. *N*-Acyl-sydnonimin-hydrochlorid fällt in farblos-kristalliner Form aus.

c) *Maleat von N-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin*: Man löste 11 g *N*-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin (Tabelle 6) in 60 ml warmem Isopropanol und gab eine Lösung von 6 g Maleinsäure in 30 ml Isopropanol zu. Nach Zusatz von 100 ml Äther und Kühlen auf 0° erhielt man Kristalle, die zweimal aus 75 ml Isopropanol umgelöst wurden: 9,5 g farblose Kristalle, Smp. 106–107°. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigte, wie beim Hydrochlorid, die Carbonylbande bei 5,72 μ .

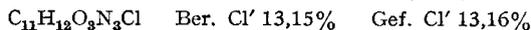


Herstellung von N-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin-hydrochlorid ohne Zusatz von Pyridin: Man rührte eine Suspension von 20 g 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid und 100 ml Propionsäureanhydrid während 3 Std. bei 60° und kühlte darauf auf –10° ab. Die erhaltenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus 180 ml Isopropanol umgelöst. Man erhielt 9,3 g *N*-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin-hydrochlorid vom Smp. 169–170° (Zers.). Die auf übliche Weise daraus hergestellte freie Base schmolz nach Umlösen aus Äther bei 89–91° und gab mit dem nach der allgemeinen Methode hergestellten *N*-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin keine Smp.-Depression.

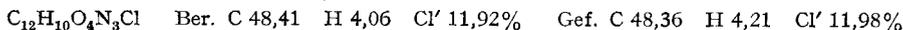
N-Acetyl-3-(p-methoxyphenyl)-sydnonimin: 5,0 g 3-(*p*-Methoxyphenyl)-sydnonimin-hydrochlorid wurden mit 50 ml Acetanhydrid und 25 ml abs. Pyridin versetzt und während 2 Std. auf 100° erhitzt. Darauf kühlte man auf –10° ab, nutschte die ausgefallenen Kristalle ab und löste sie aus 85 ml Isopropanol um. Man erhielt 2,7 g *N*-Acetyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-sydnonimin als gelbliche Kristalle vom Smp. 188–189° (Zers.). Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt Banden bei 3,09 μ (C(-)-H) und 6,09 μ (ν (CO)). Das UV.-Spektrum in Feinsprit weist Maxima bei 246 μ ($\epsilon = 12950$) und 344 μ ($\epsilon = 13050$) auf.



Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Fällen ergibt diese Reaktion hier also nicht das Hydrochlorid, sondern die freie Base²⁸⁾. – Das nach der allgemeinen Methode hergestellte *Hydrochlorid* schmilzt nach Umlösen aus abs. Alkohol bei 193–195° (Zers.).

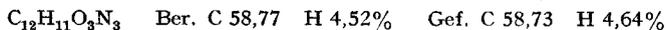


N-Acetyl-3-(p-acetoxyphenyl)-sydnonimin-hydrochlorid: Man rührte eine Suspension von 5,3 g 3-(*p*-Hydroxyphenyl)-sydnonimin-hydrochlorid in 50 ml Acetanhydrid und 15 ml abs. Pyridin bei Raumtemperatur, wobei sich die Kristalle rasch beinahe vollständig lösten und nach 20 Min. das Produkt auszukristallisieren begann. Nach Rühren bei 50–60° über Nacht kühlte man auf –10° ab, nutschte die Kristalle ab, wusch mit Äther und löste sie zweimal aus Alkohol um. Man erhielt 4,4 g farblose Kristalle vom Smp. 200° (Zers.). Das UV.-Spektrum in Wasser zeigt Maxima bei 252 m μ ($\epsilon = 12300$) und 329 m μ ($\epsilon = 10100$).



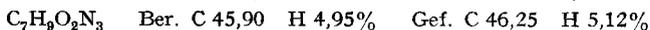
Beim Versuch, nach der allgemeinen Methode die entsprechende freie Base herzustellen, erhielt man – wie IR.-Spektrum und Analyse zeigten – ein untrennbares Kristallgemisch von *N-Acetyl-3-(p-acetoxypehnyl)-sydnonimin* und *N-Acetyl-3-(p-hydroxyphenyl)-sydnonimin*, Smp. 150–151° (Zers.).

N-Acetoacetyl-sydnonimine. – a) Man löste 20 g 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid in 200 ml Wasser, kühlte auf 0° ab und setzte 10 g Natriumhydrogencarbonat zu. Nach 10 Min. tropfte man zur klaren Lösung langsam unter Rühren und Kühlen 10 g Diketen zu und liess anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus 100 ml Isopropanol umgelöst. Man erhielt 12,9 g *N-Acetoacetyl-3-phenyl-sydnonimin* als schwach gelbe Kristalle vom Smp. 114° (Zers.).



Das IR.-Spektrum zeigt die Anwesenheit eines C(-4)-H bei 3,13 μ (in CH₂Cl₂) resp. 3,16 μ (in Nujol) und die $\nu(\text{CO})$ -Bande relativ schwach bei 5,80 μ (in CH₂Cl₂) resp. 5,82 μ (in Nujol), was die im theoretischen Teil postulierte Struktur eines inneren Salzes beweist (vgl. allg. Diskussion der IR.-Spektren).

b) In analoger Weise erhielt man aus 3-Methylsydnonimin-hydrochlorid *N-Acetoacetyl-3-methyl-sydnonimin*, Smp. 125–128° (Zers.) nach Umlösen aus abs. Tetrahydrofuran.



Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt Banden bei 3,11 μ (C(-4)-H) und 6,17 μ ($\nu(\text{CO})$); letztere steht mit der Struktur einer «freien Base» (nicht eines inneren Salzes) im Einklang (siehe allg. Diskussion der IR.-Spektren)²⁹⁾.

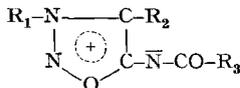
Herstellung von N-Acyl-sydnoniminen mit Säurechloriden in Pyridin (allgemeines Verfahren; für die einzelnen Verbindungen siehe Tabellen 7 und 8): Zum eisgekühlten Gemisch von Sydnonimin-hydrochlorid³⁰⁾ in der 5fachen Menge abs. Pyridin tropfte man langsam unter Rühren bei 0° etwas mehr als die ber. Menge Säurechlorid und rührte darauf 4 Std. bei 0°. Sodann tropfte man die, bezogen auf die Lösung, 3fache Menge Wasser zu. Die *N-Benzoyl-sydnonimine* fielen dabei in kristalliner Form aus, bei den *N-Alkanoyl-sydnoniminen* erfolgte dies erst nach Zusatz eines Überschusses von wässriger Sodalösung. Man nutschte die ausgefallenen Kristalle ab, wusch sie mit Wasser und löste gemäss Tabelle 7 um. Es ergaben sich die reinen *N-Acyl-sydnonimine* in Form ihrer *freien Basen*.

²⁸⁾ Dies kann nicht an einer zu schwachen Basizität liegen. Der pK_B-Wert⁹⁾ liegt bei 10,7; *N-Acetyl-3-(o-methoxyphenyl)-sydnonimin* und *N-Acetyl-3-(m-methoxyphenyl)-sydnonimin* (vgl. Tabelle 5), die in analoger Weise hergestellt als Hydrochloride anfallen, zeigen den gleichen pK_B-Wert. Das unterschiedliche Verhalten liegt auch nicht an der Reaktionstemperatur, denn 3-(*m*-Tolyl)- und 3-(*p*-Tolyl)-sydnonimin werden ebenfalls bei 100° umgesetzt und ergaben die Hydrochloride der *N-Acetyl*derivate (pK_B = 10,8 resp. 10,6).

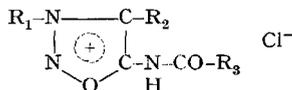
²⁹⁾ Dies gilt für die kristalline Verbindung; in gelöster Form könnte allenfalls wie unter a) das interne Salz vorliegen; wegen mangelnder Löslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln konnte kein entsprechendes IR.-Spektrum aufgenommen werden.

³⁰⁾ Bei der Herstellung von *N-Acyl-3-benzyl-sydnonimin* konnten wir mit gleichem Erfolg auch vom kristallinen Hydrogencarbonat¹⁾ ausgehen.

Zur Herstellung der entsprechenden *Hydrochloride* löste man die freien Basen in Methanol, fügte etwas mehr als die berechnete Menge methanolischer Salzsäure zu und verdampfte sofort im Vakuum zur Trockne. Den kristallinen Rückstand löste man gemäss Tabelle 8 um und erhielt die reinen *N-Acyl-sydnonimin-hydrochloride*.

Tabelle 7. *N-Acyl-sydnonimine*

R ₁	R ₂	R ₃	um- gelöst aus	Zers.- Pkt.	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
<i>n</i> -Butyl	H	Phenyl	CH ₃ OH	80–81°	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₃	C 63,66; H 6,16	C 63,74; H 5,95
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	Phenyl	CH ₃ OH	121–122°	C ₁₉ H ₁₉ O ₂ N ₃	C 71,01; H 5,96	C 70,75; H 5,84
Phenyl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Äther	82–84°	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃	C 64,84; H 6,61	C 65,12; H 6,68
Benzyl	H	CH ₃	Wasser	112–113°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	C 60,82; H 5,10	C 59,95; H 5,25
Benzyl	H	Phenyl	CH ₃ OH	129–130°	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₃	C 68,80; H 4,69	C 68,50; H 4,45

Tabelle 8. *N-Acyl-sydnonimin-hydrochloride*

R ₁	R ₂	R ₃	umgelöst aus	Zers.- Pkt.	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
<i>n</i> -Butyl	H	Phenyl	<i>i</i> PrOH	138–140°	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 12,59	Cl' 12,57
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	Phenyl	<i>i</i> PrOH	120°	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₃ Cl	N 11,74	N 11,53
Phenyl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>i</i> PrOH/Ae	143–145°	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 11,99	Cl' 11,99
Benzyl	H	CH ₃	<i>i</i> PrOH	108–110°	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 13,98	Cl' 14,01
Phenyl	H	Phenyl	<i>i</i> PrOH	179–180°	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 11,75	Cl' 11,99
Phenyl	Phenyl	Phenyl	abs.	176°	C ₂₁ H ₁₆ O ₂ N ₃ Cl	Cl' 9,38	Cl' 9,6 ²⁷)
			Alkohol				

N-Carbamoyl-sydnonimine (allg. Methoden; für die einzelnen Verbindungen siehe Tabellen 9 und 10). – a) *Mit Alkylisocyanaten und Alkylisothiocyanaten*: Man löste das Sydnonimin-hydrochlorid in der 10fachen Menge Wasser, kühlte auf 0° ab und setzte unter Rühren etwas mehr als die ber. Menge Natriumhydrogencarbonat zu. Nach 10 Min. tropfte man unter Rühren und Kühlen langsam 1,5 Äquivalente Alkyl-isocyanat oder -isothiocyanat zu, liess darauf einige Zeit bei 0° stehen und setzte nochmals dieselbe Menge Isocyanat (Isothiocyanat) in gleicher Weise zu. Darauf wurde 4 Std. bei 0° und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man nutschte darauf die ausgefallenen Kristalle ab, löste gemäss Tabelle 9 um und erhielt *N-Carbamoyl-* und *N-Thiocarbamoyl-sydnonimine* als freie Basen.

b) *Mit Phenylisocyanat und Phenylisothiocyanat*: Zur eisgekühlten, wie bei a) hergestellten wässrigen Lösung von Sydnonimin-hydrogencarbonat tropfte man langsam unter Rühren bei 0° etwas mehr als die ber. Menge Phenyl-isocyanat oder -thioisocyanat. Darauf rührte man 4 Std. bei 0° und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von 50 ml Äther wurde abgenutscht und mit Wasser und wenig Äther gewaschen. Das so erhaltene *N-Carbamoyl-* oder *N-Thiocarbamoyl-sydnonimin* löste man gemäss Tabelle 9 um.

c) *Spezialfälle: N-Äthylcarbamoyl-3,4-dimethyl-sydnonimin*, das als freie Base nicht kristallisierte, wurde aus der Reaktionslösung mit Chloroform extrahiert, ins *Hydrochlorid* übergeführt und so charakterisiert (Tabelle 10).

d) *Hydrochloride*: Man löste die *N-Carbamoyl-* oder *N-Thiocarbamoyl-sydnonimine* in Methanol, gab methanolische Salzsäure zu und dampfte zur Trockne ein. Der kristalline Rückstand wurde gemäss Tabelle 10 umgelöst, und man erhielt die *N-Carbamoyl-sydnonimine* als Hydro-

chloride. (Aus N-Phenylcarbamoyl-3-benzyl-sydnonimin liess sich wegen Zersetzlichkeit kein reines Hydrochlorid herstellen.) Die Rückverwandlung in die entsprechenden freien Basen erfolgte in derselben Weise wie bei den N-Acylderivaten.

Saure Verseifung von N-Acyl-sydnoniminen. — a) 0,5 g *N-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin* löste man in 25 ml 1 N Salzsäure, liess 3 Std. bei Raumtemperatur stehen und neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Äther umgelöst und schmolzen dann bei 91–93°; keine Smp.-Depression mit dem Ausgangsmaterial.

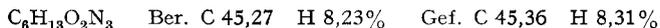
b) 0,5 g *N-Propionyl-3-phenyl-sydnonimin* erhitze man mit 25 ml 1 N Salzsäure 1 Std. auf 100° und dampfte darauf im Vakuum zur Trockne ein. Der kristalline Rückstand war *3-Phenyl-sydnonimin-hydrochlorid*, was durch basische Zersetzung zu N-Nitroso-anilinoacetonitril gemäss ¹⁾ bewiesen wurde.

Behandlung von N-Carbamoyl-sydnoniminen mit Säuren. — a) Man löste 1,0 g *N-(n-Butyl-carbamoyl)-3-(n-butyl)-sydnonimin* in 20 ml 10-proz. wässriger Salzsäure und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Man kühlte auf 0° ab, nutschte die ausgefallenen Kristalle ab und erhielt 0,4 g *Hydrochlorid* des Ausgangsmaterials, Smp. 157–158° (Zers.). Das Filtrat wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und getrocknet, und man erhielt 0,4 g farblose Kristalle vom Smp. 92–93°, die mit dem *Ausgangsmaterial* keine Smp.-Depression ergaben.

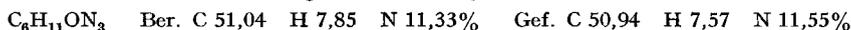
b) Eine Lösung von 0,5 g *N-Phenylcarbamoyl-3-phenyl-sydnonimin* in 50 ml 1 N Salzsäure erhitze man 2 Std. auf 100° und dampfte dann zur Trockne ein. Man erhielt lediglich das *Hydrochlorid des Ausgangsmaterials*, das als solches und als entsprechende freie Base identifiziert wurde. Die Ausbeute war gering, teilweise hatte sich die Substanz offenbar zersetzt.

Alkalischer Abbau von N-Acetyl-3-(n-butyl)-sydnonimin: Zur klaren Lösung von 20 g Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol gab man 18,3 g N-Acetyl-3-(n-butyl)-sydnonimin, liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen und verdampfte darauf im Vakuum zur Trockne. Zum öligen Rückstand gab man 200 ml Wasser und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Chloroform-Auszüge = Teil A; wässrige Schicht = Teil B.

Teil A: Man trocknete, dampfte ein und erhielt 4 g Öl, das spontan kristallisierte. Durch mehrmaliges Umlösen aus wenig Isopropanol erhielt man *N-(n-Butyl)-N-nitroso-aminoacetamid* als farblose Blättchen vom Smp. 84–86°, in jeder Beziehung identisch mit einem durch milde alkalische Verseifung aus N-(n-Butyl)-N-nitroso-aminoacetonitril¹⁾ erhaltenen Präparat. Das IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) zeigte Banden bei 2,83/2,91 μ (NH₂) und 5,86 μ (CO).

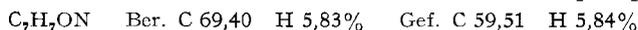


Teil B: Man säuerte die wässrige Schicht an und extrahierte mit Chloroform. Aus diesem erhielt man 7,5 g Öl, das spontan kristallisierte. Man löste es in 100 ml 2 N Natronlauge, wusch einige Male mit Äther und säuerte darauf an. Es fiel ein Öl aus, das rasch kristallisierte: 2,75 g, die nach mehrmaligem Umlösen aus 100 ml Wasser 0,7 g farblose Blättchen vom Smp. 77–78° ergaben. Betr. Struktur siehe eine spätere Mitteilung.



Alkalischer Abbau von N-Benzoyl-3-methyl-sydnonimin: Zur Lösung von 2,5 g Kaliumhydroxid in 40 ml Methanol gab man 2,05 g N-Benzoyl-3-methyl-sydnonimin, kochte 4 Std. unter Rückfluss und dampfte darauf im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt (klare Lösung) und einige Male mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Auszüge wurden zweimal mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Chloroform = Teil A; wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung = Teil B.

Teil A: Man verdampfte zur Trockne und erhielt 0,5 g farblose Kristalle, die nach Umlösen aus Äther bei 125–126° schmolzen und mit *Benzoessäureamid* keine Smp.-Depression ergaben.



Teil B: Man säuerte die Natriumhydrogencarbonat-Lösung an und extrahierte sie mehrmals mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Eindampfen erhielt man 0,3 g farblose Kristalle, die nach dem Umlösen aus 30 ml Petroläther bei 108–114° schmolzen und mit *Benzoessäure* keine Smp.-Depression ergaben.

Alkalischer Abbau von N-Acetyl-3-phenyl-sydnonimin: 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol: Zu 500 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxid gab man bei Raumtemperatur 50 g N-Acetyl-3-

phenyl-sydnominin²⁷) und erwärmte die klare Lösung gelinde, bis plötzlich eine ziemlich starke exotherme Reaktion einsetzte. Man kühlte sofort mit Eis und liess darauf während 4 Std. bei Raumtemperatur stehen. Darauf dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, löste den halbfesten Rückstand mit 300 ml Wasser und wusch ihn mehrmals mit Chloroform. Chloroform-Schicht = Teil A; wässrige Schicht = Teil B.

Teil A: Man trocknete, dampfte ein und erhielt wenig ölige Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Isopropanol bei 148–149° schmolzen und mit authentischem³¹⁾ *N-Nitroso-anilinoacetamid* keine Smp.-Depression ergaben; IR.-Spektren identisch.

$C_8H_9O_2N_3$ Ber. C 53,62 H 5,06 N 23,45% Gef. C 53,93 H 5,35 N 23,57%

Teil B: Die wässrige Schicht wurde durch Zusatz von 75 ml konz. Salzsäure stark angesäuert, wobei ein rasch kristallisierendes rötliches Öl ausfiel. Nach Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht, getrocknet und zweimal aus 200 ml Isopropanol umgelöst: 18 g *1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol* als schwach rötliche Nadeln vom Smp. 170–173° (Zers.); Ausbeute 48%. Spektren und pK_B -Wert siehe Textteil.

$C_8H_9ON_3$ Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,07% Gef. C 59,62 H 4,33 N 26,56%

1-Phenyl-4-acetoxy-1,2,3-triazol: 10 g *1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol* versetzte man mit 100 ml Acetanhydrid und 50 ml Pyridin und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Darauf verdampfte man im Vakuum zur Trockne, löste den kristallinen Rückstand einmal aus Isopropanol (65 ml) und zweimal aus Äther (80 ml) um und erhielt 8,9 g schwach braune Prismen vom Smp. 61–63°.

$C_{10}H_9O_2N_3$ Ber. C 59,10 H 4,46% Gef. C 59,28 H 4,50%

Die Substanz war unlöslich in wässrigen Säuren und Laugen. Das UV.-Spektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 250 $m\mu$ ($\epsilon = 12000$). Betr. IR.- (in CH_2Cl_2) und NMR.-Spektren (in $CDCl_3$) siehe Textteil.

1-Phenyl-4-äthoxy-1,2,3-triazol. – a) Aus *1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol:* Zum Gemisch von 20 ml Alkohol und 10 ml 1,5N wässriger Natronlauge gab man 2,25 g *1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol*, kühlte auf 0° ab und setzte 2,2 g Diäthylsulfat zu. Nach 2stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde 1 Std. lang unter Rückfluss gekocht und zuletzt der Alkohol abgedampft. Das abgekühlte, halbkristalline Gemisch wurde zwischen 30 ml Chloroform und 15 ml 2N Natronlauge verteilt. Nach Waschen mit Wasser wurde die Chloroformlösung getrocknet und eingedampft. Die 3,7 g zurückbleibenden öligen Kristalle wurden aus 30 ml Äther umgelöst, und man erhielt 1 g gelbliche Kristalle vom Smp. 60–70° (= Teil A). Die auf 10 ml reduzierte Mutterlauge gab nach längerem Stehen bei –5° ein zweites Kristallinat (= Teil B).

Teil A: Nach Umlösen aus Aceton farblose Nadeln, Smp. 139–140°; Struktur unbekannt.

$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,47 H 5,86% Gef. C 63,45 H 5,89%

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte bei leerer 3μ -Region 2 starke Banden bei 6,01 und 6,03 μ (CO?). Das UV.-Spektrum in Feinsprit zeigte Maxima bei 230 $m\mu$ ($\epsilon = 14400$) und 304 $m\mu$ ($\epsilon = 3800$). Das Protonenresonanz-Spektrum in $CDCl_3$ zeigte 5 Phenylprotonen um 7,6 ppm, 1 weiteres aromatisches H bei 7,1 ppm, ein Quadruplett bei 4,5–4,1 ppm ($O-CH_2-CH_3$) und ein Triplett bei 1,67–1,42 ppm ($C-CH_3$).

Teil B: Durch Umlösen aus Äther ergaben sich schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 76–77°, die mit denjenigen von Teil A, nicht aber mit der nach b) hergestellten Verbindung eine Smp.-Depression zeigten.

$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,47 H 5,86% Gef. C 63,31 H 5,86%

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte weder in der 3μ - noch in der 6μ -Region Banden. Das UV.-Spektrum in Feinsprit wies ein Maximum bei 265 $m\mu$ ($\epsilon = 7400$) auf. Das Protonenresonanz-Spektrum in $CDCl_3$ zeigte 5 Phenylprotonen + 1 aromatisches H um 7,5 ppm, ein Quadruplett bei 4,5–4,2 ppm ($O-CH_2-CH_3$) und ein Triplett bei 1,55–1,32 ppm ($C-CH_3$). Es liegt *1-Phenyl-4-äthoxy-1,2,3-triazol* vor.

³¹⁾ Hergestellt durch Nitrosierung von Anilinoacetamid⁴⁾ in wässrig-methanolischer Salzsäure mit Natriumnitrit; Smp. 149–150° (aus Methanol).

b) *Aus Phenylazid und Äthoxyacetylen*: Man erhitzte eine Lösung von 17 g Phenylazid und 9,8 g Äthoxyacetylen in 50 ml abs. Toluol während 15 Std. im Bombenrohr auf 100°, kühlte darauf ab und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand löste man mehrmals aus wenig Äther um und erhielt 5,2 g 1-Phenyl-4-äthoxy-1,2,3-triazol vom Smp. 77–78°. Die Verbindung gab mit dem nach a) erhaltenen Teil B keine Smp.-Depression; IR.- und UV.-Spektren der beiden Präparate waren identisch.

$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,47 H 5,86% Gef. C 63,55 H 5,90%

Alkalischer Abbau von N-Benzoyl-3-phenyl-sydnonimin: Eine Lösung von 2,6 g N-Benzoyl-3-phenyl-sydnonimin²⁷⁾ in 40 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxid wurde 3 Std. auf 40–50° erwärmt und darauf im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den kristallinen Rückstand löste man in Wasser und extrahierte mit Chloroform (= Teil A). Die wässrige Schicht wurde darauf stark sauer gestellt und mit Chloroform extrahiert; diesen Extrakt zog man mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und säuerte diese darauf an. Es fielen 1,2 g rötliche Kristalle aus, die man in 10 ml Essigester löste; nach Zugabe von 20 ml Petroläther erfolgte Kristallisation. Kristalle = Teil B; Mutterlauge = Teil C.

Teil A: Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man 0,2 g Kristalle, die nach Umlösen aus Äther bei 125–126° schmolzen und mit *Benzoessäureamid* keine Smp.-Depression ergaben. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte $\nu(NH_2)$ bei 2,80 und 2,89 μ und $\nu(CO)$ bei 5,93 μ .

C_7H_7ON Ber. C 69,40 H 5,83% Gef. C 69,38 H 5,77%

Teil B: 0,3 g Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Essigester bei 170–172° schmolzen und mit dem früher beschriebenen *1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol* keine Smp.-Depression ergaben.

$C_8H_9ON_3$ Ber. C 59,62 H 4,38% Gef. C 59,63 H 4,45%

Teil C: Nach Eindampfen im Vakuum erhielt man 0,8 g rötliche Kristalle, die einmal aus Äther/Petroläther umgelöst und dann bei 80°/12 Torr sublimiert wurden: farblose Kristalle, Smp. 119–120°, keine Smp.-Depression mit *Benzoessäure*.

Alkalischer Abbau von N-Propionyl-3,4-diphenyl-sydnonimin: 1,6 g N-Propionyl-3,4-diphenyl-sydnonimin-hydrochlorid löste man in 30 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxid, liess 4 Std. bei Raumtemperatur stehen und dampfte darauf im Vakuum zur Trockne ein. Zum Rückstand gab man 50 ml Wasser und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Wässrige Schicht = Teil A; Chloroform-Extrakt = Teil B.

Teil A: Man säuerte an, extrahierte mit Chloroform und dampfte dieses nach dem Trocknen ein. Man erhielt 0,2 g Kristalle, die dreimal aus Methanol umgelöst wurden und *1,5-Diphenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol* vom Smp. 188–193° (Zers.) ergaben.

$C_{14}H_{11}ON_3$ Ber. C 70,87 H 4,67% MG 230 Gef. C 70,77 H 4,69% MG 237

$pK_s = 8,79^9)$. IR.-Spektrum in Nujol: breite salzartige Absorption um 3,8 μ ; kein CO. UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 275 $m\mu$ ($\epsilon = 10300$).

Teil B: Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man ölige Kristalle, Smp. 171–172° nach dreimaligem Umlösen aus Isopropanol.

$C_{14}H_{12}ON_2$ Ber. C 74,97 H 5,40 N 12,52% Gef. C 74,71 H 5,50 N 12,33%

Das IR.-Spektrum in Nujol zeigte Banden bei 3,02 und 3,17 μ (NH_2), 5,94 μ (CO) und 6,10 μ (C=N). Mögliche Struktur siehe theoretischer Teil.

Alkalischer Abbau von N-(n-Butylcarbamoyl)-3-(n-butyl)-sydnonimin: Man löste 0,2 g dieser Substanz in 15 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxid, kochte 2 Std. unter Rückfluss und dampfte darauf im Vakuum ein. Den Rückstand löste man in Wasser, brachte das pH auf 7 und dampfte zur Trockne ein. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Auszüge dampfte man ein und löste den Rückstand aus Äther um. Man erhielt *n-Butylharnstoff* vom Smp. 94–95°, in jeder Beziehung identisch mit einem authentischen Vergleichspräparat. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigte 3 NH -Banden bei 2,86, 2,93 und 3,0 μ und eine CO-Bande bei 5,94 μ .

$C_8H_{12}ON_2$ Ber. C 51,70 H 10,41 N 24,12% Gef. C 51,53 H 10,43 N 24,05%

Alkalischer Abbau von N-Phenylcarbamoyl-3-(n-butyl)-sydnonimin: Eine Lösung von 0,5 g dieser Substanz in 25 ml 10-proz. methanolischem Kaliumhydroxid kochte man 2 Std. unter Rückfluss, dampfte darauf im Vakuum ein, löste den Rückstand in 25 ml Wasser, setzte 3 ml Eisessig zu und engte auf 10 ml ein. Nach einigem Stehen bei 0° bildeten sich Kristalle (ca. 0,2 g), die nach dem Umlösen aus Wasser bei 143–146° schmolzen und mit authentischem *Phenylharnstoff* keine Depression gaben.

Alkalischer Abbau von N-Phenylcarbamoyl-3-phenyl-sydnonimin: Eine Lösung von 0,4 g dieser Substanz in 25 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge kochte man 2 Std. unter Rückfluss und dampfte darauf zur Trockne ein. Den öligen Rückstand versetzte man mit Wasser, worauf sich Kristalle bildeten. Nach Einstellen des pH auf 7 kühlte man auf 0° und nutschte darauf ab: 0,15 g Kristalle, die nach Umlösen aus Isopropanol bei 234–235° (Zers.) schmolzen und gemäss Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit sym.-*Diphenylharnstoff* identisch waren.

Hydrogenolyse von N-(n-Butylcarbamoyl)-3-(n-butyl)-sydnonimin: Man hydrierte 24 g dieser Substanz in 500 ml Methanol mit 1 g Palladiumkohle bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (Aufnahme von 1,73 Mol. H₂). Die filtrierte Hydrierlösung wurde zur Trockne eingedampft, und man erhielt ein Öl, das beim Kühlen und Anreiben kristallisierte. Durch zweimaliges Umlösen aus Petroläther erhielt man 21 g unreinen N₁-(n-Butyl)-N₂-(N'-n-butyl-N'-amino-glycyl)-harnstoff vom Smp. 44–47° als farblose Kristalle. Dessen IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte eine NH-Bande bei 2,97 μ und eine CO-Bande bei 5,83 μ. Daraus bereitete man mit alkoholischer Salzsäure das entsprechende *Hydrochlorid*, Smp. 125–128° nach Umlösen aus Isopropanol.

C₁₁H₂₄O₂N₄Cl Ber. C 47,05 H 8,97 Cl' 12,63% Gef. C 47,03 H 8,98 Cl' 12,72%

Hydrogenolyse von N-Phenylcarbamoyl-3-(n-butyl)-sydnonimin: 7,7 g dieser Verbindung hydrierte man in 200 ml Methanol mit 0,5 g Palladiumkohle, wobei 2,0 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Die filtrierte Hydrierlösung, die stark nach Ammoniak roch, wurde zur Trockne eingedampft, den kristallinen Rückstand löste man mehrmals aus Isopropanol um. Man erhielt 2,8 g N₁-Phenyl-N₂-(N'-n-butyl-N'-amino-glycyl)-harnstoff vom Smp. 89–91°. Das IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) zeigte 2 NH-Banden bei 2,96 und 3,02 μ und eine CO-Bande bei 5,81 μ.

C₁₃H₂₀O₂N₄ Ber. C 59,07 H 7,63 N 21,20% Gef. C 59,11 H 7,43 N 21,20%

Die Mutterlauge des ersten Umlösens gab nach längerem Stehen bei –10° weitere Kristalle, die mehrmals aus Isopropanol umgelöst wurden. Smp. 180–182°. Unlöslich in Wasser und verd. Salzsäure. Struktur unbekannt.

C₁₁H₁₈O₂N₃ Ber. C 60,26 H 5,98 N 19,17% Gef. C 60,26 H 5,98 N 18,88%

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte folgende typische Banden: 2,94 μ (NH); 5,82 μ (CO) mit Inflexionen bei 5,77 und 5,94 μ; 6,22 und 6,44 μ (Phenyl ? δ (NH) ?).

Hydrogenolyse von N-(n-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-sydnonimin. – a) 13 g dieser Substanz wurden in 300 ml Methanol mit 0,5 g Palladiumkohle bis zur Sättigung hydriert. Es erfolgte Aufnahme von 2,0 Mol. Wasserstoff, worauf filtriert (Geruch nach Ammoniak!) und zur Trockne eingedampft wurde. Den kristallinen Rückstand löste man aus Isopropanol um und erhielt 7 g N₁-(n-Butyl)-N₂-(N'-phenyl-N'-amino-glycyl)-harnstoff als farblose Nadeln vom Smp. 118–119°. Das IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) zeigt ν (NH) bei 3,00 μ mit Schulter bei 3,07 μ und ν (CO) bei 5,83 μ mit Schulter bei 5,87 μ.

C₁₃H₂₀O₂N₄ Ber. C 59,07 H 7,63 N 21,20% Gef. C 58,80 H 7,62 N 21,20%

Das auf übliche Weise hergestellte entsprechende *Hydrochlorid* liess sich aus Isopropanol umlösen und schmolz bei 152–154° (Zers.).

C₁₃H₂₁O₂N₄Cl Ber. C 51,91 H 7,04 Cl' 11,79% Gef. C 51,94 H 7,00 Cl' 11,58%

Durch gelindes Erwärmen des Hydrogenolysenproduktes (als freie Base) mit der ber. Menge Benzaldehyd in Methanol erhielt man ein kristallines *Benzylidenderivat*, Smp. 169–170° nach Umlösen aus Isopropanol.

C₂₀H₂₄O₂N₄ Ber. C 68,16 H 6,86% Gef. C 68,02 H 7,02%

b) 1,6 g N-(n-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-sydnonimin-hydrochlorid wurden in 50 ml Methanol mit 0,2 g Palladiumkohle erschöpfend hydriert, wobei etwas mehr als 3 Mol. Wasserstoff auf-

genommen wurden. Die filtrierte Hydrierlösung, die stark nach Ammoniak roch, dampfte man ein, vermischte den kristallinen Rückstand mit 50 ml Wasser und nutschte ab. Die unlöslichen Kristalle wurden aus Isopropanol umgelöst, und man erhielt 0,65 g N_1 -(*n*-Butyl)- N_2 -(*N'*-phenylglycyl)-harnstoff als farblose Nadeln vom Smp. 117–118°, die mit der nach a) erhaltenen Substanz eine starke Smp.-Depression ergaben, jedoch gemäss Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch waren mit einem analog²⁴⁾ hergestellten Vergleichspräparat.

$C_{13}H_{19}O_2N_3$ Ber. C 62,62 H 7,68 N 16,86% Gef. C 62,57 H 7,66 N 16,83%

Das IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) war verschieden von demjenigen des nach a) erhaltenen Produktes und zeigte Banden bei 2,95 μ mit Inflexion bei 2,89 μ (NH) und 5,82 μ mit Inflexion bei 5,85 μ (CO). Die Substanz war löslich in verd. wässriger Salzsäure; ein sauberes Hydrochlorid liess sich jedoch nicht herstellen.

c) 0,5 g des nach a) erhaltenen N_1 -(*n*-Butyl)- N_2 -(*N'*-phenyl-*N'*-amino-glycyl)-harnstoffs wurden in einem Gemisch von 23 ml Methanol und 2 ml 1N Salzsäure gelöst und mit 0,1 g Palladiumkohle hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als 1 Mol. Wasserstoff stand die Hydrierung still. Man arbeitet wie unter b) auf und erhielt 0,35 g farblose Kristalle vom Smp. 117°. Diese zeigten mit dem Ausgangsmaterial eine starke Smp.-Depression. Gemäss Misch-Smp. und IR.-Spektrum waren sie jedoch mit dem nach b) erhaltenen N_1 -(*n*-Butyl)- N_2 -(*N'*-phenylglycyl)-harnstoff identisch.

Hydrogenolyse von N-Phenylcarbamoyl-3-phenyl-sydnonimin: 14 g dieser Verbindung wurden in 500 ml Methanol mit 1 g Palladiumkohle erschöpfend hydriert. Die in der Wärme filtrierte Hydrierlösung, die deutlich nach Ammoniak roch, wurde auf 0° abgekühlt, worauf Kristallisation erfolgte. Kristalle = Teil A; Mutterlauge = Teil B.

Teil A: Nach Umlösen aus Isopropanol erhielt man 4,2 g N_1 -Phenyl- N_2 -(*N'*-phenylglycyl)-harnstoff als farblose Kristalle vom Smp. 158°, die nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem nach Literatur²⁴⁾ hergestellten Präparat identisch waren. Das IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) zeigte NH bei 2,95 μ (mit Vorbande bei 2,89 μ) und CO bei 5,80 μ . Die Substanz war in wässriger Salzsäure praktisch unlöslich.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ Ber. C 66,90 H 5,61 N 15,61% Gef. C 66,87 H 5,71 N 15,84%

Teil B: Aus der Mutterlauge erhielt man durch Eindampfen und fraktionierte Kristallisation neben weiteren 1,2 g Teil A eine Substanz, die nach Umlösen aus Essigester bei 235–236° schmolz und sich nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum als identisch mit sym.-Diphenylharnstoff erwies. Ausbeute: 1,5 g.

Hydrogenolyse von N-(n-Butylcarbamoyl)-3,4-diphenyl-sydnonimin: Man hydrierte 1,0 g dieser Substanz in Methanol mit Palladiumkohle, wobei innert 10 Min. 2 Mol. und innert weiteren 4 Std. eine weitere Molekel Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach üblicher Aufarbeitung und Umlösen aus Isopropanol erhielt man 0,6 g N_1 -(*n*-Butyl)- N_2 -(*N*,*C*-diphenylglycyl)-harnstoff als farblose Kristalle vom Smp. 100–101°. Das IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) zeigte eine Bande bei 2,97 μ (NH) und 2 Banden für CO bei 5,82 μ und 5,88 μ .

$C_{19}H_{25}O_2N_3$ Ber. C 70,13 H 7,12% Gef. C 70,15 H 7,08%

Versuch zur Herstellung quaternärer Salze. – a) *Mit N-Acetyl-3-phenyl-sydnonimin*: Diese Substanz wurde in Methanol durch Methyljodid bei Raumtemperatur nicht verändert. – 7,9 g N-Acetyl-3-phenyl-sydnonimin, 50 ml Methanol und 10 ml Methyljodid wurden über Nacht im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Darauf wurde zur Trockne eingedampft und man erhielt 12 g dunkelrotes Harz, das in 50 ml Acetonitril gelöst wurde. Durch Zusatz von 150 ml Äther fiel etwas Harz aus, das durch Filtration entfernt wurde. Zum Filtrat gab man weitere 100 ml Äther und erhielt ölige Kristalle, die sich aus Isopropanol umlösen liessen. Smp. 190–191° (Zers.); Struktur unbekannt. UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 226 $m\mu$ ($\epsilon = 12750$).

$C_9H_{13}NJ$ Ber. C 41,08 H 5,36 N 5,32 J 48,23%
Gef. „ 41,00 „ 5,46 „ 5,26 „ 48,16%

b) 2,6 g *N-(n-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-sydnonimin*, 25 ml Methanol und 3,4 g Methyljodid wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum und Umlösen aus Isopropanol erhielt man *Ausgangsmaterial* zurück.

c) 14 g *N*-Phenylcarbamoyl-3-phenyl-sydnonimin wurden in 80 ml Methanol gelöst und mit 11 g Methyljodid über Nacht im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Aus der roten Lösung erfolgte beim Abkühlen Kristallisation. Man erhielt 1,5 g gelbliche Kristalle, die nach Umlösen aus 100 ml Methanol bei 235–236° schmolzen und mit sym.-Diphenylharnstoff keine Smp.-Depression zeigten!

N-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-(*n*-butyl)-4-brom-sydnonimin: Zur Lösung von 35 g *N*-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-(*n*-butyl)-sydnonimin in 350 ml Eisessig tropfte man unter Rühren bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 25 g Brom in 150 ml Eisessig. Man liess darauf die klare gelbe Lösung über Nacht stehen und verdampfte sie sodann im Vakuum zur Trockne. Den kristallinen Rückstand löste man aus 200 ml Alkohol um und erhielt 23 g *N*-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-(*n*-butyl)-4-brom-sydnonimin-hydrobromid als farblose Kristalle vom Smp. 126–127° (Zers.). Das UV.-Spektrum in Alkohol zeigte Maxima bei 236 μ ($\epsilon = 15900$) und 345 μ ($\epsilon = 9300$).

$C_{11}H_{20}O_2N_4Br_2$ Ber. C 33,02 H 5,04 Br' 19,97% Gef. C 33,07 H 5,17 Br' 20,30%

23 g dieses Salzes löste man in der Wärme in 700 ml Wasser (pH = 3), setzte 100 ml gesättigte wässrige Kaliumcarbonatlösung zu und liess bei 0° stehen. Der sich bildende kristalline Niederschlag wurde abgenutscht, getrocknet und aus 100 ml Äther umgelöst. Man erhielt 15 g *N*-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-(*n*-butyl)-4-brom-sydnonimin als farblose Blättchen vom Smp. 58–59°.

$C_{11}H_{19}O_2N_4Br$ Ber. C 41,39 H 6,00 Br° 25,03% Gef. C 41,17 H 6,18 Br° 25,23%

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte ν (NH) bei 2,89 μ und ν (CO) bei 6,06 μ , jedoch keine für C(-4)-H typische Bande. Das NMR.-Spektrum in $CDCl_3$ war praktisch identisch mit demjenigen des Ausgangsmaterials, ausser dass das Signal für das Wasserstoff am C-4 (7,75 ppm) fehlte. Das UV.-Spektrum in Feinsprit wies Maxima bei 226 μ ($\epsilon = 16550$) und 334 μ ($\epsilon = 10000$) auf.

N-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-4-brom-sydnonimin: Zur gerührten Lösung von 2,6 g *N*-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-sydnonimin in 25 ml Eisessig tropfte man bei Raumtemperatur eine Lösung von 1,7 g Brom in 1,5 ml Eisessig. Man liess über Nacht stehen und nutschte von ausgefallenen gelben Kristallen, die ein untrennbares Gemisch darstellten (aus Methanol: rote Nadeln und gelbe Kristalle) ab. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den kristallinen Rückstand löste man aus Methanol um und erhielt das Hydrobromid von *N*-(*n*-Butylcarbamoyl)-3-phenyl-4-brom-sydnonimin als fast farblose Kristalle vom Smp. 173–175° (Zers.). Das UV.-Spektrum in Alkohol zeigte Maxima bei 235 μ ($\epsilon = 15300$) und 360 μ ($\epsilon = 8700$).

$C_{13}H_{16}O_2N_4Br_2$ Ber. C 37,17 H 3,84 N 13,34 Br° 38,04%
Gef. „ 37,19 „ 3,84 „ 13,39 „ 38,31%

Die auf übliche Weise hergestellte entsprechende freie Base wurde als nicht-kristallisierbares Öl erhalten. Dessen IR.-Spektrum in Methylenchlorid wies eine Bande bei 2,87 μ (ν (NH)), auf, jedoch fehlte die beim Spektrum des Ausgangsmaterials beobachtete, für C(-4)-H typische Bande bei 3,14 μ .

N-(Bromphenyl-carbamoyl)-3-(*n*-butyl)-sydnonimin: Zur Lösung von 13 g *N*-Phenylcarbamoyl-3-(*n*-butyl)-sydnonimin in 120 ml Eisessig tropfte man unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 8 g Brom in 50 ml Eisessig. Man rührte die entstandene Kristallsuspension über Nacht, nutschte die Kristalle ab und löste sie aus 460 ml Alkohol um. Man erhielt 15 g *N*-(Bromphenyl-carbamoyl)-3-(*n*-butyl)-sydnonimin-hydrobromid als farblose Nadeln vom Smp. 166° (Zers.).

$C_{13}H_{16}O_2N_4Br_2$ Ber. C 37,17 H 3,84 Br° 38,04% Gef. C 37,48 H 3,95 Br° 38,43%

1,1 g dieses Salzes löste man in 25 ml Methanol und gab 75 ml einer 3-proz. wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat zu. Es fiel ein Öl aus, das bei 0° kristallisierte. Nach Umlösen aus Isopropanol erhielt man *N*-(Bromphenyl-carbamoyl)-3-(*n*-butyl)-sydnonimin als schwach gelbliche Nadeln, Smp. 157–158°.

$C_{13}H_{15}O_2N_4Br$ Ber. C 46,03 H 4,46% Gef. C 46,12 H 4,55%

Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte in der 3 μ -Region neben ν (NH) bei 2,91 μ eine für C(-4)-H typische Bande bei 3,14 μ . Das NMR.-Spektrum in $CDCl_3$ zeigte das für ein Wasserstoff an C-4 typische Signal bei 7,9 ppm; gegenüber dem Spektrum des Ausgangsmaterials waren die Signale im Bereich der aromatischen Benzolwasserstoffe (7,42 ppm) stark verändert.

SUMMARY

The preparation of a number of sydnonimines substituted on the exocyclic nitrogen atom by acyl, carbamoyl and thiocarbamoyl is described. Unexpectedly, all these derivatives are bases and form salts with acids. The physico-chemical properties of these compounds have been studied, especially in view of their basic properties. The chemical behaviour towards acids, bases and catalytic hydrogenation has been investigated. An interesting rearrangement of N-acyl-sydnonimines into 1,2,3-triazoles has been discovered. Finally, some electrophilic substitution reactions and the results of quaternisation experiments are reported.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

278. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

37. Mitteilung¹⁾

Über Sydnonimine. III¹⁾. N-Sulfanilyl-sydnonimine

von H. U. Daeniker und J. Druey

(29. IX. 62)

Im Hinblick auf die grosse Bedeutung, die *p*-Sulfanilylderivate heterocyclischer Verbindungen in der Chemotherapie bakterieller Infektionskrankheiten erlangt haben, interessierten wir uns auch für die entsprechenden Derivate der Sydnonimine²⁾. Dabei war uns von Anfang an klar, dass die in den meisten wirksamen Sulfanilamiden vorhandene -NH-SO₂-Gruppierung in N-Sulfanilyl-sydnoniminen nicht enthalten sein kann. In der mit den üblichen Vorbehalten zu betrachtenden Schreibweise (III) entsprechen sie jedoch strukturell den vielverwendeten Natriumsalzen bekannter Sulfanilamide.

Sydnonimin-hydrochloride (I)³⁾ lassen sich mit N-Acetyl-sulfanilsäurechlorid in Pyridin umsetzen, und man erhält N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine (II) in kristalliner Form.

Im Gegensatz zu den früher besprochenen N-Acyl- und N-Carbamoyl-sydnoniminen¹⁾ sind die N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine neutrale Verbindungen; sie lösen sich nicht in verd. wässrigen Mineralsäuren, und man kann von ihnen auch auf andere Weise keine Salze herstellen. Ihre IR.-Spektren zeigen gegebenenfalls die für das C-H in Stellung 4 typische Bande bei ca. 3,15 μ . NMR.-Spektren konnten wegen mangelnder Löslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden.

Die N-Acetyl-derivate haben wir – der Labilität des Sydnonimin-Ringes gegenüber Basen Rechnung tragend – durch Kochen mit verd. 0,5N wässrig-metha-

¹⁾ 36. Mitteilung: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine II, Helv. 45, 2441 (1962).

²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeiten ist uns ein Auszug einer Publikation bekannt geworden, die ebenfalls die Herstellung von N-Sulfanilyl-sydnoniminen beschreibt: V. G. JAŠUNSKIJ & V. G. ERMOLAEVA, Ž. obšč. Chim. 32, 186 (1962). Unsere Versuche werden trotzdem veröffentlicht, da wir andere Vertreter hergestellt und ihre Eigenschaften untersucht haben.

³⁾ H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine I, Helv. 45, 2426 (1962).