

H. Gehlen und K.-H. Uteg

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

25. Mitt.: 2-Amino-5-aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazole^{*)}**)

Aus dem Chemischen Institut der Pädagogischen Hochschule Potsdam

(Eingegangen am 16. April 1968)

Die Einwirkung von Bromcyan auf Aryloxy(thio)alkansäurehydrazide (I) führt zu den 2-Amino-5-aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazolen (II). Einige Reaktionen von II, wie die Addition von Phenylisocyanat, die Alkoholyse und die Ringöffnung mit Acylhydrazinen werden beschrieben. Charakteristische IR-Absorptionsbanden werden angegeben.

By action of cyanogen bromide on aryloxy(thio)acylhydrazines (I) 2-amino-5-aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazoles (II) are formed. Some reactions of II are described, for instance the addition of phenylisocyanate and the alcoholysis as well as the opening of the ring with acylhydrazines. Characteristic bands of infrared spectra are given.

Aryloxyalkansäuren und ihre Derivate, wie Ester, Amide, Ureide usw. sind pflanzenphysiologisch wirksam und werden als Herbizide angewandt. In neuerer Zeit wurden auch pharmakologische Untersuchungen durchgeführt, wobei besonders die tuberculostatische Wirkung einiger Hydrazide und ihrer Kondensationsprodukte mit Aldehyden und Ketonen zu erwähnen ist¹⁾ ²⁾. Auch Aryloxyalkyl-(acyl)-substituierte Heterocyclus sind untersucht worden³⁾ ⁴⁾.

In Fortführung unserer Arbeiten an 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen haben wir nun auf Aryloxy(thio)alkansäurehydrazide (I) Bromcyan einwirken lassen und erhielten analog früheren Beobachtungen⁵⁾ 2-Amino-5-aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazole (II). Die Aryloxyalkyl-Gruppierung am Oxdiazolring gibt Anlaß zu der Annahme, daß diese Verbindungen ebenfalls physiologisch wirksam sind. Außerdem kann der NH₂-substituierte Oxdiazolring selbst schon wirksam sein, wie Untersuchungen an einer Reihe von Derivaten zeigen⁶⁾ ⁷⁾ ⁸⁾.

^{*)} Dissertation K.-H. Uteg, Pädagog. Hochschule Potsdam, in Vorbereitung.

^{**) 24. Mitt.:} H. Gehlen und R. Neumann, J. prakt. Chem. (im Druck).

¹⁾ N. B. Mahishi, B. H. Iyer und M. Sirsi, J. Indian chem. Soc. 42, 67 (1965).

²⁾ L. Conti, Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna 22, 13 (1964).

³⁾ G. A. Youngdale, G. W. Duncan, D. E. Emmert und D. Lednicer, J. med. Chem. 9, 155 (1966).

⁴⁾ M. Ochiai und T. Kamikado, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 14, 628 (1966).

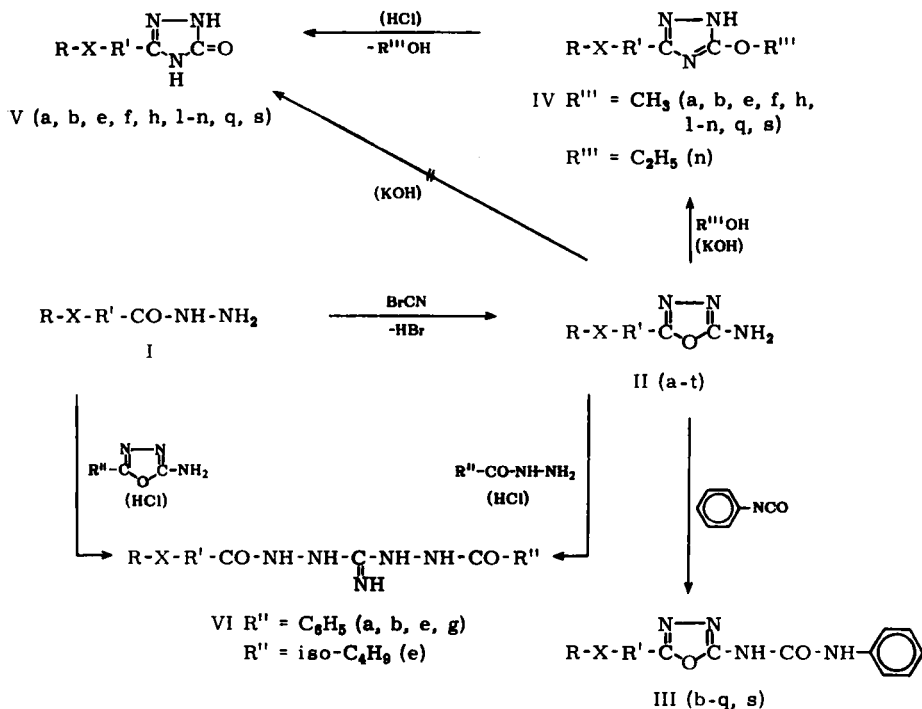
⁵⁾ H. Gehlen, Liebigs Ann. Chem. 563, 185 (1949).

⁶⁾ H. L. Yale und K. Losee, J. med. Chem. 9, 478 (1966).

⁷⁾ G. L. Hassert jr., J. W. Pontsiaka, D. Papandrianos, J. C. Burke und B. N. Craver, Toxicol. appl. Pharmacol. 3, 726 (1961).

⁸⁾ G. Maffii, E. Testa und R. Fusco, Farmaco (Pavia), Ediz. sci. 13, 629 (1958).

Bei der Addition von Phenylisocyanat an die Amino-oxdiazole II erhielten wir in quantitativen Ausbeuten die N-[5-Aryloxy(thio)-alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenyl-harnstoffe (III) (vgl. ⁹⁾). Die erhaltenen Verbindungen III sind in ihren Eigenschaften den bereits bekannten N-[5-Aryl(Alkyl)-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenyl-harnstoffen⁹⁾ ähnlich. Sie haben keinen scharfen Schmelzpunkt und sind in Wasser und Äthanol schwerlöslich.



R	R'	X
a) C ₆ H ₅	CH ₂	O
b) C ₆ H ₅	CH ₂	S
c) C ₆ H ₅	CH ₃ -CH ₂ -CH	O
d) C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	O
e) o-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂	O
f) m-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂	O
g) p-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂	O
h) 3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂	O
i) 2-(CH ₃) ₂ CH-5-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₂	O
k) o-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₂	O

R	R'	X
l) p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₂	O
m) o-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂	O
n) p-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂	O
o) p-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃ -CH	O
p) 2-(CH ₃) ₂ CH-4-Cl-5-CH ₃ -C ₆ H ₂	CH ₂	O
q) 2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂	O
r) p-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂	O
s) Naphthyl-(1)	CH ₂	O
t) Naphthyl-(2)	CH ₂	O

⁹⁾ H. Gehlen und M. Just, Liebigs Ann. Chem. 692, 151 (1966).

IR-Spektren der Amino-oxdiazole II

Die IR-Spektren der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole sind bisher kaum untersucht worden. Veröffentlicht ist nur das Spektrum des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols¹⁰⁾ 11). In einzelnen Fällen wurden charakteristische Banden angegeben⁶⁾ 12) 13) 14). Wir fanden in den Spektren von II folgende charakteristische Absorptionsbanden:

Zwischen 3100 und 3450 cm⁻¹ liegen die ν N-H-Schwingungen, die nur in wenigen Fällen scharf und ausgeprägt sind. Meist sind die Banden breit und nach kleineren Wellenzahlen verschoben, was auf Assoziation schließen läßt. Zwischen 1655 und 1680 cm⁻¹ liegt die charakteristische ν C=N-Schwingung, deren Intensität der einer Carbonylbande entspricht. Eine Bande mittlerer bis starker Intensität zwischen 1580 und 1640 cm⁻¹ kann der δ N-H-Schwingung zugeordnet werden. Die durch Aromaten bei 1600 cm⁻¹ auftretende Bande erschwert die Unterscheidung. Zwei weitere Banden der Aromaten treten bei 1490–1520 und um 1450 cm⁻¹ auf. Die erste ist stets intensiver als die Bande um 1600 cm⁻¹.

Weitere Gerüstschwingungen der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole findet man in folgenden Bereichen: 1435–1400, 1310–1270, 1215–1170, 1130–1070, 770–740 cm⁻¹. Außerdem zwischen 1010 und 945 cm⁻¹ eine Gruppe von maximal drei Banden, von denen eine um 970 cm⁻¹ immer auftritt und als Gerüstschwingung des Oxdiazolringes anzusehen ist¹⁵⁾.

Eine starke Bande um 1030 cm⁻¹ kann der C–O- oder C–O–C-Schwingung des Oxdiazolringes zugeordnet werden¹⁶⁾ 16). Die Ar–O–C-Absorption bei 1250 cm⁻¹ tritt bei allen Aryläthern auf und ist gekennzeichnet durch ihre Intensität und Lagekonstanz.

Schließlich wurden die Wagging-Schwingungen der ArH zwischen 690 und 900 cm⁻¹ je nach Substitutionstyp gefunden.

Die IR-Absorptionsbereiche von II stimmen mit den von Barrans¹⁷⁾ für den 1,2,4-Oxdiazolring gefundenen gut überein. Tabelle 1 bringt eine Übersicht der charakteristischen Banden von II.

Alkoxytriazole und Triazolone

Nach früheren Untersuchungen führt die alkalische Hydrolyse der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole zu den 1,2,4-Triazolonen-(3)⁵⁾. Die Reaktion verläuft über die Acylsemicarbazide als Zwischenprodukte¹⁸⁾.

Beim Versuch, aus II die entsprechenden Triazolone V zu gewinnen, wurde bei verschiedenen Siedezeiten und Laugenkonzentrationen weder das Triazolone noch das zu erwartende Zwischenprodukt isoliert. Nach einstündigem Erhitzen von II mit 2,5proz. KOH wurde das Ausgangsprodukt zurückerhalten, bei Verwendung von 10proz. KOH konnte lediglich die Aryloxyalkansäure isoliert werden.

¹⁰⁾ F. Maggio, G. Werber und G. Lombardo, Ann. Chimica 50, 491 (1960).

¹¹⁾ K. Futaki und S. Tosa, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 8, 908 (1960).

¹²⁾ R. Neidlein und W. Hausmann, Arch. Pharmaz. 300, 180 (1967).

¹³⁾ S. G. Boots und C. C. Cheng, J. heterocycl. Chem. 4, 272 (1967).

¹⁴⁾ H. Najer, J. Menin und J. F. Giudicelli, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 258, 4579 (1964).

¹⁵⁾ M. Hasegawa und T. Unishi, Polymer Letters 2, 237 (1964).

¹⁶⁾ M. Milone und K. Borello, Gazz. chim. ital. 81, 677 (1951).

¹⁷⁾ J. Barrans, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 249, 1096 (1959).

¹⁸⁾ H. Gehlen und K. Möckel, Liebigs Ann. Chem. 651, 133 (1962).

Die Triazolone V lassen sich aber dennoch gewinnen und zwar nach einem zweistufigen Verfahren über die Alkoxytriazole IV nach Gehlen und Blankenstein¹⁹⁾. Die kurze Reaktionsdauer beider Teilreaktionen und die guten Ausbeuten (60–70% bei IV, 70–100% bei V) sind die Vorteile dieses Verfahrens.

Die Alkoxytriazole IV schmelzen erheblich tiefer als die entsprechenden Triazolone V. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die charakteristische $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande in den IR-Spektren von V. Bei den Verbindungen IV fehlt diese Bande.

IR-Spektren der Alkoxytriazole IV und Triazolone V

Über IR-Spektren von 1,2,4-Triazolen liegen nur wenige Untersuchungen vor^{20) 21) 22)}. Alkoxytriazole sind bisher nicht untersucht worden. Wir haben deshalb versucht, charakteristische Banden zu ermitteln und fanden, daß die Alkoxytriazole IV in den folgenden Bereichen Banden aufweisen:

Durch den substituierten Benzolring hervorgerufene Banden liegen bei 1600, 1500 und 1450 cm^{-1} . Im Bereich von 690–900 cm^{-1} treten die Wagging-Schwingungen auf.

Die für den s-Triazolring charakteristischen Banden liegen bei 1545 ± 10 und $1465 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$. Gerüstschwingungen treten in folgenden Bereichen auf: 1410–1400, 1365 bis 1340, 1315–1290, 1200–1170, 1060–1030, 990–955 sowie um 750 und 660 cm^{-1} .

Um 1250 cm^{-1} befindet sich die starke Ar–O–C-Bande und um 1085 cm^{-1} eine Bande, die der C–O–C-Schwingung zuzuordnen ist. In Tabelle 2 sind die einzelnen Absorptionsbanden von IV zusammengestellt.

Über die IR-Spektren von 1,2,4-Triazolonen-(3) liegt ebenfalls nur wenig Material vor. Durch Vergleich der Spektren einer Vielzahl verschieden substituierter 1,2,4-Triazolone-(3) hat Schmidt²³⁾ charakteristische Absorptionsbereiche ermittelt. Veröffentlicht sind bereits die IR-Spektren von 5-Phenyl-1,2,4-triazolon-(3)¹⁰⁾, 5-Methyl-1,2,4-triazolon-(3)²⁴⁾ und zwei weiterer 2,5-disubstituierter Derivate²⁴⁾. Einzelne charakteristische Banden wurden für 2,4,5-trisubstituierte Derivate²⁵⁾ und für das 5-Piperonyl-1,2,4-triazolon-(3)¹⁸⁾ angegeben. Bei der Untersuchung von V fanden wir folgende charakteristische Absorptionsbereiche:

Die $\nu\text{N-H}$ -Schwingung liegt im Bereich von 3240–3270 cm^{-1} . Eine starke Bande um 1700 cm^{-1} ist der $\nu\text{C}=\text{O}$ bzw. CO–NH-Absorption zuzuordnen.

Zwischen 1580 und 1620 cm^{-1} liegen die $\nu\text{C}=\text{N}$ und Aryl-Schwingungen. Eine weitere Aromatenschwingung tritt bei 1500 cm^{-1} auf.

Die für den s-Triazolring charakteristische Schwingung liegt bei $1465 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Gerüstschwingungen wurden in folgenden Bereichen ermittelt: 1405–1385, 1385–1360, 1310–1295, 1200–1160, 1140–1110, 1050–1030, 650–640 und 550–540 cm^{-1} .

Die Ar–O–C-Absorption tritt wiederum wie in allen anderen Verbindungen mit Aryloxyalkyl-Gruppierung bei 1250 cm^{-1} auf.

¹⁹⁾ H. Gehlen und G. Blankenstein, Liebigs Ann. Chem. 651, 137 (1962).

²⁰⁾ K. T. Potts, Chem. Reviews 61, 87 (1961).

²¹⁾ H. G. O. Becker, H. J. Moll und H. Hauße, Wiss. Z. Techn. Hochschule Chem. „Carl Schorlemmer“ Leuna-Merseburg 8, 120 (1966).

²²⁾ M. Dziejowska, Spectrochim. Acta 23A, 1195 (1967).

²³⁾ J. Schmidt, Dissertation Pädagog. Hochschule Potsdam 1962.

²⁴⁾ Ph. Gold-Aubert, D. Melkonian und L. Toribio, Helv. chim. Acta 47, 1188 (1964).

²⁵⁾ R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupper, R. Kunz und M. Seidl, Chem. Ber. 97, 1085 (1964).

Eine Gruppe von maximal 4 Banden (Gerüst) zwischen 800 und 700 cm^{-1} ist auf Grund der in diesem Bereich auftretenden Wagging-Schwingungen wenig charakteristisch.

Tabelle 3 enthält die einzelnen IR-Banden von V und ihre mögliche Zuordnung.

Tabelle 1
Charakteristische IR-Banden von II (cm^{-1})

IIa	IIc	IIf	IIg	IIi	IIk	IIl	IIm	IIo	IIq	IIr	IIs	IIt	Zuordnung
1655	1663	1670	1670	1665	1663	1680	1655	1660	1656	1666	1660	1666	$\nu\text{C}=\text{N}$
1600	1600	1620	1620	1612	1621	1605	1603	1620	1590	1580	1610	1620	$\delta\text{N}-\text{H}$ u.
		1598	1585	1590	1590	1580		1595			1590	1600	Aryl
1500	1500	1502	1495	1514	1510	1515	1520	1490	1490	1490	1495	1518	Aryl
1459	1460	1455	1440	1450	1460	1442	1435	1448	1445	1457	1455	—	
1405	1402	1435	1410	1405	1415	1420	1405	1402	1405	1400	1420	1410	Gerüst
1298	1287	1300	1300	1270	1295	1295	1310	1298	1290	1298	1300	1290	Gerüst
1251	1240	1228	1263	1250	1258	1265	1240	1250	1250	1250	1255	1235	Ar-O-C
1180	1183	1192	1170	1203	1170	1210	1190	1160	1200	1215	1178	1180	Gerüst
1085	1100	1130	1115	1121	1102	1130	1115	1070	1098	1110	1112	1110	Gerüst
1040	1042	1036	1055	1037	1045	1020	1040	1030	1040	1015	1020	1025	C-O-C
1000		1010	1010	1008	1010				1010		1000	1010	
	990	980	985	976	981	975	990	990	975		980	1000	Gerüst
960		960	970	960	962		960	968	960	952	955	980	Gerüst
760	760	765	745	750	745	758	745	768	751	758	752	750	Gerüst
890	890		875	820	836		830		830	880	845	810	
695	690		785	810	820				810	838	815		δArH
			687							810			

Außerdem wurden Banden gefunden bei IIi: 1385, 1170, 1160 (CH_3)₂-C

IIr: 1518, 1350 NO_2 .

Tabelle 2
Charakteristische IR-Banden von IV (cm^{-1})

IVa	IVe	IVh	IVn	Zuordnung
1604	1609	1614	1598	Aryl
1552	1535	1543	1550	s-Triazol
1491	1499	1510	1492	Aryl
1468	1472	1472	1478	s-Triazol
1450	1455	1455	1443	Aryl
1400	1402	1407	1400	
1350	1365	1359	1340	Gerüst
1310	1290	1312	1290	
1255	1240	1261	1250	Ar-O-C
1180	1196	1170	1200	Gerüst
1090	1086	1090	1082	C-O-C
1060	1030	1041	1051	Gerüst
990	990	955	988	Gerüst
689	760	821	830	δArH
752	750	750	750	Gerüst
653	665	665	663	Gerüst

Tabelle 3

Charakteristische IR-Banden von V (cm^{-1})

Ve	Vf	Vh	Vm	Vs	Zuordnung
3265	3260	3260	3250	3240	ν N-H
1700	1700	1700	1705	1695	ν C=O
1610	1617	1620	1610	1600	ν C=N
1595	1595	1590	1600	1585	Aryl
1500	1497	1500	1490	1490	Aryl
1470	1465	1460	1460	1470	s-Triazol
1385	1403	1390	1400	1403	} Gerüst
1370	1380	1360	1385	1370	
1310	1305	1300	1298	1302	
1248	1265	1255	1258	1245	Ar-O-C
1200	1170	1170	1172	1160	} Gerüst
1130		1130	1137	1110	
1030	1050	1050	1040	1030	Gerüst
	880	862		790	} Gerüst und ArH
	780	830	790	770	
755	760	805	760	758	
		765	730	742	
695	700	690		690	} Gerüst
650	650	648	643	648	
545	540	540	545	550	Gerüst

Ringöffnung mit Acylhydrazinen

Die bei der Ringöffnung von II mit Acylhydrazinen nach Gehlen und Pollok²⁶⁾ entstehenden Diaminoguanidinderivate sind besonders im Hinblick auf die wiederum vorhandenen Aryloxyalkyl-Gruppierung pharmakologisch interessant*). Es sind bereits einige Aryloxyalkylaminoguanidinverbindungen als Nervenblocker und Blutdruckerniedriger bekannt²⁷⁾. Eine Reihe von Aryloxyalkyl-(di)aminoguanidinen besitzt eine cardiovasculare, antihypertensive und adrenerg. Nervenfasern blockierende Wirkung²⁸⁾.

Aus diesem Grunde haben wir II mit Säurehydraziden zu den entsprechenden Diacyl-diaminoguanidinen VI umgesetzt. Die gleichen Produkte erhalten wir in besseren Ausbeuten, wenn 5-substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole mit den Hydraziden der Aryloxy(thio)alkansäuren umgesetzt werden.

Die Verbindungen VI fallen als Hydrochloride an. Die freien Basen sind durch Verreiben der Hydrochloride mit Ammoniak erhältlich.

Frau B. Schröder danken wir sehr herzlich für die Aufnahme der IR-Spektren.

*) Die Substanzen befinden sich in der Testung.

²⁶⁾ H. Gehlen und N. Pollok, *Naturwissenschaften* 47, 232 (1960).

²⁷⁾ U. S. P. 3131218.

²⁸⁾ Brit. P. 1011286.

Beschreibung der Versuche

Die Bestimmung der Schmp. erfolgte auf dem Mikroheiztisch. Die IR-Spektren (in KBr) wurden mit dem UR-10 des VEB Carl Zeiss Jena aufgenommen.

Amino-oxdiazole (II)

0,1 Mol Aryloxy(thio)alkansäurehydrazid (I) werden in 100 ml Methanol aufgeschlämmt und mit 0,11 Mol Bromcyan versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich; nach kurzer Zeit tritt vollständige Lösung ein. Danach gibt man 0,11 Mol KHCO_3 und 50 ml Wasser dazu, wobei eine stürmische CO_2 -Entwicklung einsetzt. Das Reaktionsprodukt fällt aus; die Abscheidung kann durch weitere Zugabe von Wasser vervollständigt werden. Nach mehrstdg. Stehen wird abgesaugt und mit Wasser bromidfrei gewaschen. Zum Umkristallisieren von II eignen sich Äthanol, Wasser und Essigsäureäthylester. Einen sehr guten Reinigungseffekt erreicht man beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äthanol und 2proz. KOH im Verhältnis 2 : 1.

IIa-p sind nach dieser Vorschrift darstellbar. Bei der Umsetzung der schwerlöslichen Hydrazide Iq-t wird das Verfahren geringfügig verändert.

2-Amino-5-[2',4'-dichlorphenoxyethyl]-1,3,4-oxdiazol (IIq)

6 g 2,4-Dichlorphenoxyacethydrazid (Iq) und 3 g BrCN werden in 70 ml Methanol leicht erwärmt, bis sich alles gelöst hat. Danach gibt man 3 g KHCO_3 und 60 ml Wasser dazu. Das ausgefallene Produkt wird nach einigen Std. abgesaugt, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

2-Amino-5-[p-nitrophenoxyethyl]-1,3,4-oxdiazol (IIr)

10 g p-Nitrophenoxyacethydrazid (Ir) werden in 80 ml Dimethylformamid aufgeschlämmt und mit 5 g BrCN und 5 g KHCO_3 versetzt. Nach kurzer Zeit tritt vollständige Lösung ein. Man läßt 3 Std. stehen und fällt dann das Produkt durch Verdünnen der Lösung mit Wasser aus. Zur Reinigung wird IIr aus verd. Äthanol umkristallisiert.

2-Amino-5-[naphthyl-(1')-oxymethyl]-1,3,4-oxdiazol (IIs)

7 g Naphthylxyacethydrazid (Is) werden in einem Lösungsmittelgemisch von 125 ml Methanol und 75 ml Dimethylformamid mit 5 g BrCN (Überschuß) versetzt. Nach 30 Min. fügt man 5 g KHCO_3 in 30 ml Wasser hinzu, wobei CO_2 -Entwicklung einsetzt. Etwa 10 Min. später fällt das Produkt aus, das aus Essigsäureäthylester umkristallisiert werden kann. — Analog wird II t dargestellt und aus viel Xylol umkristallisiert.

Tab. 4 enthält die Verbindungen IIa-t.

Tabelle 4

2-Amino-5-aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazole (II)

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
IIa	83	160—161	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (191,2)	56,54	4,74	21,98
IIb	79	144—145	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}^*)$ (207,3)	56,79	5,20	22,52
				52,16	4,38	20,28
				51,92	4,47	19,82

*) Schwefelbestimmung: Ber.: 15,47 Gef.: 15,36

Fortsetzung von Tabelle 4

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
IIc	80	146	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 59,86	5,98 5,78	19,17 19,15
IId	96	166—167	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 60,48	5,98 5,91	19,17 18,68
IIe	99	168	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,11	5,40 5,17	20,48 19,92
IIi	99	137—138	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,80	5,40 5,46	20,48 20,33
IIg	94	170	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,65	5,40 5,12	20,48 20,38
IIh	72	158—160	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 60,49	5,98 5,67	19,17 18,62
IIi	94	157	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ (247,3)	63,14 62,80	6,93 6,80	16,99 16,66
IIk	72	146—147	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ (221,2)	54,29 54,55	5,01 5,14	19,00 19,25
III	98	162—163	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ (221,2)	54,29 54,31	5,01 4,79	19,00 18,82
IIm	87	149—150	C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ (225,6)	47,91 47,80	3,57 3,44	18,62 18,76
IIn	87	164	C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ (225,6)	47,91 47,91	3,57 3,83	18,62 18,74
IIo	94	161—162	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ (239,7)	50,11 49,97	4,21 4,02	17,53 17,81
IIp	97	173—174	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ (281,7)	55,42 54,90	5,72 5,96	14,92 14,98
IIq	98	145	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ (260,1)	41,56 41,43	2,71 3,01	16,16 16,57
IIr	81	203—206	C ₉ H ₈ N ₄ O ₄ (236,2)	45,77 45,29	3,41 3,44	23,72 23,31
IIs	83	190—191	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ (241,3)	64,72 64,67	4,60 4,68	17,42 17,77
IIt	83	179—181	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ (241,3)	64,72 64,35	4,60 4,74	17,42 17,86

N-[5-Aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenylharnstoffe (III)

0,01 Mol des Amino-oxdiazols II werden in 20 ml heißem Essigsäureäthylester gelöst. Dazu fügt man unter Umrühren 0,011 Mol Phenylisocyanat. Nach kurzem Sieden (2–5 Min.) läßt man erkalten, wobei der Harnstoff III auskristallisiert. Unterbleibt die Fällung, so wird die Lösung eingeeengt. Die Ausbeuten sind dabei quantitativ. Die farblosen, kristallinen Produkte können zur Reinigung mit Äthanol ausgekocht werden, in wenigen Fällen wird aus Äthanol umkristallisiert. In den gewöhnlichen Lösungsmitteln ist die Löslichkeit gering. Gut lösen sich die Verbindungen III in alkoholischer KOH, aus der sie mit Säuren wieder quantitativ gefällt werden können.

Die dargestellten Harnstoffe III sind in Tab. 5 enthalten.

Tabelle 5

N-[5-Aryloxy(thio)alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenylharnstoffe (III)

Nr.	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
IIIb	140—144	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (326,4)	58,88 58,77	4,32 4,18	17,17 17,68
IIIc	135—137	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ (338,4)	63,89 63,77	5,36 5,43	16,56 16,27
IIId	159—163	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ (338,4)	63,89 64,30	5,36 5,76	16,56 16,89
IIIe	185—188	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ (324,3)	62,95 62,68	4,97 5,24	17,28 16,73
IIIf	177—180	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ (324,3)	62,95 63,23	4,97 5,03	17,28 16,90
IIIg	200—204	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ (324,3)	62,95 62,86	4,97 4,68	17,28 17,00
IIIh	185—189	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ (338,4)	63,89 63,85	5,36 5,04	16,56 16,74
IIIi	174—177	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ (366,4)	65,56 65,37	6,05 5,88	15,29 15,17
IIIk	166—168	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ (340,3)	59,99 60,24	4,74 4,87	16,46 16,65
IIIl	184—187	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ (340,3)	59,99 59,79	4,74 4,61	16,46 16,43
III m	201—205	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ (344,8)	55,74 55,37	3,80 3,75	16,25 16,87
III n	215—219	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ (344,8)	55,74 55,50	3,80 3,63	16,25 16,54
III o	168—170	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ (358,8)	56,91 57,11	4,21 4,15	15,62 15,94
III p	175—178	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ (400,9)	59,92 59,46	5,28 5,45	13,98 14,00
III q	180—184	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ (379,2)	50,68 50,50	3,19 3,45	14,78 14,84
III s	183—186	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ (360,4)	66,66 66,56	4,47 4,40	15,55 15,34

3-Alkoxy-5-aryloxy(thio)alkyl-1,2,4-triazole (IV)

5 g des Amino-oxdiazols II werden mit 10 g KOH in 100 ml Methanol (bei Verwendung von Äthanol und höheren Alkoholen sind 5 g KOH ausreichend) 45 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die leicht gefärbte, alkalische Lösung wird mit Eisessig neutralisiert und i. Vak. bis fast zur Trockne eingengt. Bei Zugabe von Wasser fällt das Alkoxytriazol aus. Bei Verwendung von Alkoholen, die mit Wasser mischbar sind, kann das Abdestillieren des Alkohols unterbleiben. Die neutralisierte Lösung wird sofort mit Wasser versetzt. Das Alkoxytriazol kristallisiert beim Abkühlen aus.

Tab. 6 enthält die dargestellten Verbindungen IV.

Tabelle 6

3-Alkoxy-5-aryloxy(thio)alkyl-1,2,4-triazole (IV)

Nr.	R'''	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
IVa	CH ₃	59	129—130	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 57,99	5,40 5,87	20,48 20,32
IVb	CH ₃	60	83—84	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ OS (221,3)	54,28 54,28	5,01 5,28	18,99 19,17
IVc	CH ₃	79	139—140	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 60,24	5,98 5,90	19,17 19,63
IVf	CH ₃	70	113—114	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 60,24	5,98 6,28	19,17 18,91
IVh	CH ₃	78	145—147	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₂ (233,3)	61,78 61,97	6,48 6,90	18,01 17,76
IVl	CH ₃	69	126	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ O ₂ (235,2)	56,16 56,11	5,57 5,35	17,86 17,38
IVm	CH ₃	72	139—140	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ (239,7)	50,12 49,94	4,21 4,42	17,53 17,66
IVn	CH ₃	85	180—181	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ (239,7)	50,12 50,35	4,21 4,22	17,53 17,35
IVn	C ₂ H ₅	71	142—144	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ (253,7)	— —	— —	16,56 15,96
IVq	CH ₃	63	159—160	C ₁₆ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ (274,1)	— —	— —	15,33 15,07
IVs	CH ₃	91	133—134	C ₁₄ H ₁₂ N ₃ O ₂ (255,3)	65,87 65,92	5,13 5,46	16,46 16,06

5-Aryloxy(thio)alkyl-1,2,4-triazolone-(3) (V)

0,01 Mol des Alkoxytriazols (IV) werden mit wenig Alkohol angefeuchtet und mit 40—60 ml konz. Salzsäure versetzt. Beim Erhitzen unter Rückfluß tritt nach kurzer Zeit vollständige Lösung ein. Nach 15 Min. läßt man erkalten. Meist fällt das Triazolone V schon während des Siedens aus, in wenigen Fällen erst beim Abkühlen. Es wird abgesaugt und mit Wasser HCl-frei gewaschen. Zur Reinigung kann es aus Äthanol umkristallisiert werden.

Die dargestellten Verbindungen V sind in Tab. 7 enthalten.

Tabelle 7

5-Aryloxy(thio)alkyl-1,2,4-triazolone-(3) (V)

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
Va	97	242—243	C ₉ H ₈ N ₃ O ₂ (191,2)	56,54 56,35	4,74 4,95	21,98 21,73
Vb	75	214—215	C ₉ H ₈ N ₃ OS (207,3)	52,16 52,15	4,38 4,77	20,28 20,15
Ve	80	223	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,61	5,40 5,38	20,48 20,89

Fortsetzung von Tabelle 7

Nr.	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
Vf	87	199	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,43	5,40 5,27	20,48 20,51
Vh	95	247—248	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219,2)	60,26 60,22	5,98 6,29	19,17 19,37
Vi	74	206—208	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ (221,2)	54,29 54,02	5,01 5,03	19,00 19,28
Vm	80	237	C ₉ H ₉ ClN ₃ O ₂ (225,6)	47,91 47,87	3,57 3,52	18,62 18,40
Vn	94	257—258	C ₉ H ₉ ClN ₃ O ₂ (225,6)	47,91 47,79	3,57 3,57	18,62 18,89
Vq	79	226—228	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ (260,1)	41,56 41,89	2,71 2,86	16,16 16,60
Vs	79	270—272	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ (241,3)	64,72 64,28	4,60 4,66	17,42 17,29

1-Acyl-5-aryloxy(thio)alkoyl-diaminoguanidine (VI)

1. Hydrochloride (Beispiel):

1-Benzoyl-5-[o-tolyloxyacetyl]-diaminoguanidin · HCl (VIe)

a) 5,1 g 2-Amino-5-[o-tolyloxymethyl]-1,3,4-oxdiazol (IIe), 3,4 g Benzhydrazid und 4,5 ml 20proz. Salzsäure werden in einem Gemisch von 15 ml Äthanol und 30 ml Wasser 60 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 Min. löst sich alles, nach weiteren 2 Min. beginnt der Ausfall des Reaktionsproduktes. Ausbeute: 35% d. Th.

b) 4 g 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol, 4,5 g o-Tolyloxyacethydrazid (Ie) und 4,5 ml 20proz. Salzsäure werden in 15 ml Äthanol und 30 ml Wasser unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich alles gelöst hat, erstarrt der Kolbeninhalt plötzlich. Ausbeute: 64% d. Th.

Die nach a) und b) hergestellten Produkte sind identisch (Mischschmp. zeigt keine Depression), die daraus gewonnenen Basen ebenfalls. Methode b) hat den Vorteil der kurzen Reaktionszeiten und der höheren Ausbeuten.

Analog b) wurden die Verbindungen VI (Tab. 8) dargestellt. Zur Reinigung werden die Hydrochloride mit absol. Äthanol oder mit Aceton ausgekocht und mit Äther gewaschen.

2. Freie Basen:

1 g des Hydrochlorids wird in einer Reibschale mit einem Alkohol-Wasser-Gemisch (1 : 1) zu einem Brei angerührt. Unter ständigem Rühren läßt man Ammoniak zutropfen, wobei sich das Hydrochlorid löst. Nach kurzem Stehen erstarrt die schwach ammoniakalische Lösung. Manchmal gehen auch Lösen des Hydrochlorids und Ausfall der Base ineinander über. Die Base wird abgesaugt und mit Wasser ammoniakfrei gewaschen. Die dargestellten Basen sind in Wasser schwerlöslich, in Alkohol ist die Löslichkeit besser. Durch Einleiten von HCl in eine alkoholische Lösung der freien Basen erhält man wieder die Hydrochloride.

Tab. 8 enthält die Verbindungen VI (Hydrochloride und Basen).

Tabelle 8

1-Aryloxy(thio)alkoyl-5-acyl-diaminoguanidine (VI)

Nr.	R''	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
Hydrochloride							
VIa	C ₆ H ₅	77	242—247	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ (363,8)	52,82 52,53	4,99 4,74	19,25 19,43
VIb	C ₆ H ₅	64	211—213	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S (379,9)	50,59 50,95	4,78 4,71	18,44 18,60
VIc	C ₆ H ₅	64	246—249	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ (377,8)	—	—	—
VIe	iso-C ₄ H ₉	57	215—220	C ₁₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ (357,8)	—	—	19,57 19,31
VIg	C ₆ H ₅	69	243—247	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ (377,8)	—	—	—
Freie Basen							
VIa	C ₆ H ₅	79	124—128	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ · H ₂ O (345,4)	55,64 55,45	5,55 5,29	20,28 20,35
VIb	C ₆ H ₅	94	160—161	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ S (343,4)	55,96 56,43	4,99 5,03	20,39 20,22
VIc	C ₆ H ₅	88	157—158	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ (341,4)	59,81 59,91	5,61 5,77	20,52 20,67
VIe	iso-C ₄ H ₉	54	153—156	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ (321,4)	—	—	—
VIg	C ₆ H ₅	94	160	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ (341,4)	59,81 60,00	5,61 5,58	20,52 20,22

Anschrift: Prof. Dr. Heinz Gehlen, 1501 Groß-Gliencke über Potsdam, Seeblick 1.

[Ph 583]