

3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -10 α -androstadien (**16**; 1-Dehydro-10 α -testosteron). 45 mg des O-Acetyl-derivates **15** wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. in der Siedehitze hydrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 44 mg Kristalle, die in Methylenchlorid-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert wurden. Nach zweimaligem Umlösen der resultierenden Kristalle (41 mg) aus Aceton-Petroläther, Smp. 95–97°. [α]_D = –70° (*c* = 0,68). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν_{max} = 3620, 1660, 1620, 1605 cm⁻¹. UV.-Spektrum: λ_{max} = 247 m μ (ϵ = 13250).
 C₁₉H₂₆O₂ Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,61 H 9,14%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Herrn CHR. CHYLEWSKI verdanken wir die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren. Fräulein J. GASCHÉ und Herr W. GRAF sorgten für die Wiederholung zahlreicher Versuche.

SUMMARY

10 α -Testosterone and its 1-dehydro derivative have been synthesised in 7 and 8 steps, respectively, from O-acetyl-1-dehydro-testosterone. The key step, which is described in a preceding paper, was the selective inversion of configuration at C-10 of the starting material, effected through a photochemical reaction.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

276. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

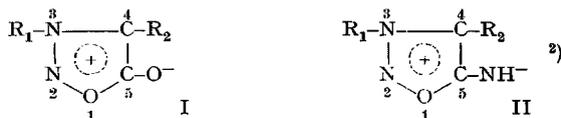
35. Mitteilung¹⁾

Über Sydnonimine. I. Herstellung und Eigenschaften von Sydnonimin-Salzen

von H. U. Daeniker und J. Druey

(29. IX. 62)

Unter den bekannten mesoionischen Ringsystemen haben die ψ -5-Keto-3,5-dihydro-1,2,3-oxadiazole (I), kurz «Sydnone» genannt, besonderes Interesse gefunden, und es sind bisher wohl gegen 100 Arbeiten publiziert worden, die sich mit dieser Gruppe von Verbindungen befassen. Die mit ihnen strukturell nahe verwandten ψ -5-Imino-3,5-dihydro-1,2,3-oxadiazole (II), die sogenannten «Sydnonimine», sind hingegen bedeutend weniger intensiv bearbeitet worden.



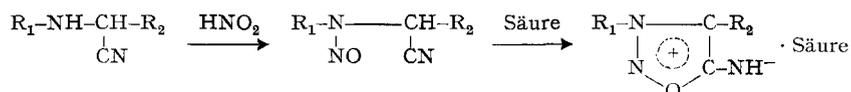
¹⁾ 34. Mitteilung: P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & M. WILHELM, Helv. 45, 1620 (1962).

²⁾ Die hier angegebene Schreibweise für Sydnonimine (II), 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 (I) 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.

Im Jahre 1957 wurden erstmals Herstellung und Eigenschaften von Sydnoniminen durch japanische³⁾ und englische⁴⁾ Forscher beschrieben. Kurz darauf ist eine ähnliche Arbeit durch russische Autoren veröffentlicht worden⁵⁾. In jüngster Zeit sind drei weitere Mitteilungen über diese Substanzgruppe bekannt geworden⁶⁾ 7) 8).

Unsere eigenen Arbeiten über Sydnonimine hatten das Ziel, die Kenntnisse über die Chemie dieser interessanten Verbindungen zu vertiefen und sie auf mögliche biologische Wirksamkeiten hin zu prüfen. Wir haben zu diesem Zweck eine grössere Anzahl von Vertretern dieser Stoffklasse hergestellt und näher untersucht. Die vorliegende Mitteilung beschreibt unsere Arbeiten über die Synthese und die Eigenschaften von Sydnonimin-Salzen.

A) Herstellung der Sydnonimin-Salze. – Zur Herstellung von Sydnonimin-Salzen geht man ganz allgemein von N-monosubstituierten Aminoacetonitrilen aus, nitrosiert diese und bringt die gebildeten N-Nitroso-amino-acetonitrile mit sauren Mitteln zum Ringschluss:



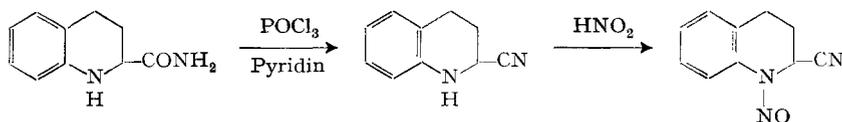
Die als Ausgangsmaterial benötigten *N-monosubstituierten N-Nitroso-aminoacetonitrile* haben wir nach 4 Methoden dargestellt.

Gemäss *Methode A* wird ein primäres Amin mit Blausäure und einem Aldehyd umgesetzt und die erhaltene Cyanmethyl-Verbindung direkt nitrosiert. Dieses Verfahren bewährte sich vor allem bei aliphatischen, cycloaliphatischen und araliphatischen Aminen. In den meisten Fällen konnten die Endprodukte durch Destillation oder Umlösen rein dargestellt werden. Wo dies wegen Zersetzungsgefahr nicht möglich war, haben wir die rohen *N-monosubstituierten N-Nitroso-aminoacetonitrile* mit Erfolg direkt für die nächste Stufe verwenden können. Siehe Tabellen 4 und 5 im experimentellen Teil.

Bei *Methode B* kondensierten wir zunächst in bekannter Weise^{9) 10)} ein primäres Amin mit einer Aldehydbisulfid-Verbindung und setzten darauf mit Kaliumcyanid um. Die so erhaltenen, gereinigten Cyanmethyl-Verbindungen (siehe Tab. 6, exper. Teil) wurden darauf in Wasser oder wässrigem Methanol nitrosiert. Bei den nach dieser Methode hergestellten *N-Nitroso-acetamiden* (vgl. Tab. 7, exper. Teil) handelt es sich ausnahmslos um Anilinderivate.

Methode C: In einigen Fällen setzten wir gemäss einem anderen Verfahren¹¹⁾ das primäre Amin mit dem Aldehyd in Eisessig um und erhielten nach Zusatz von Kaliumcyanid-Lösung die entsprechenden Cyanmethyl-Verbindungen, die dann wie bei Methode B nitrosiert wurden (Tab. 8 im exper. Teil).

Methode D: Zur Herstellung von *N-Nitroso-1,2,3,4-tetrahydro-chinaldinsäurenitril* haben wir Tetrahydrochinaldinsäureamid durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin ins entsprechende Nitril übergeführt und dieses in üblicher Weise nitrosiert.



³⁾ H. KATO, M. HASHIMOTO & M. OTA, J. chem. Soc. Japan 78, 707 (1957).

⁴⁾ P. BROOKES & J. WALKER, J. chem. Soc. 1957, 4409.

⁵⁾ V. F. VASIL'EVA & V. G. JAŠUNSKIJ, Khim. Nauka i Prom. 1959, 678.

⁶⁾ V. G. JAŠUNSKIJ & V. G. ERMOLAeva, Ž. obšč. Chim. 32, 186 (1962).

⁷⁾ V. G. JAŠUNSKIJ, V. F. VASIL'EVA, L. E. CHOLODOV & M. N. ŠČUKINA, Ž. obšč. Chim. 32, 192 (1962).

⁸⁾ C. V. GRECO, W. H. NYBERG & C. C. CHENG, J. med. pharm. Chemistry 5, 861 (1962).

⁹⁾ E. KNOEVENAGEL & E. MERCKLIN, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 4073 (1904); H. BUCHERER & A. SCHWALBE, *ibid.* 39, 1906 (1906).

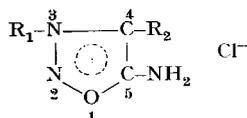
¹⁰⁾ D. B. LUTEN, J. org. Chemistry 3, 518 (1939).

¹¹⁾ R. v. WALTHER & R. HÜBNER, J. prakt. Chem. [2] 93, 123 (1916).

Die Überführung der N-substituierten N-Nitroso-aminoacetonitrile in Sydnonimine erfolgt durch Umsatz mit starken Säuren. Organische Säuren, wie z. B. Eisessig, bewirken hingegen kaum Ringschluss. Am besten löst man das Ausgangsmaterial in der 10fachen Menge gesättigter methanolischer Salzsäure und verdampft zur Trockne. Man erhält so in meist guter Ausbeute das entsprechende Sydnoniminhydrochlorid als kristalline Verbindung (vgl. Tab. 9, 10 und 11 im exper. Teil). Man kann jedoch auch die Lösung des N-Nitroso-aminoacetonitrils in einem inerten Lösungsmittel (Äther, Tetrahydrofuran, Chloroform, Aceton usw.) mit Chlorwasserstoff behandeln, wobei das kristalline Sydnoniminhydrochlorid ausfällt. Interessanterweise erfolgt der Ringschluss auch in verd. wässriger Salzsäure. Besonders gut geht diese Methode zur Herstellung von 3-Alkylsydnoniminhydrochloriden.

Sydnoniminhydrochloride sind farblos-kristalline Verbindungen mit aromatischen Eigenschaften, die im allgemeinen relativ hoch unter Zersetzung schmelzen und durch Tageslicht ziemlich rasch verfärbt werden. In Wasser sind sie spielend leicht löslich, der pH-Wert der Lösungen beträgt 7.

B. Hergestellte Sydnoniminhydrochloride und ihre UV.-Spektren



a) 3-Alkyl-substituierte Sydnoniminhydrochloride

$R_1 = \text{CH}_3,$	$R_2 = \text{H}$	(III) ¹²⁾	$R_1 = \text{Cyclohexyl},$	$R_2 = \text{H}$	(VIII) ¹²⁾
$R_1 = \text{CH}_3,$	$R_2 = \text{CH}_3$	(IV)		$R_2 = \text{H}$	(IX)
$R_1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH},$	$R_2 = \text{H}$	(V) ¹²⁾		$R_1 = n\text{-Butyl},$	$R_2 = \text{Phenyl}$
$R_1 = n\text{-Butyl},$	$R_2 = \text{H}$	(VI) ¹²⁾			
$R_1 = n\text{-Octyl},$	$R_2 = \text{H}$	(VII)			

Im UV.-Absorptionsspektrum¹³⁾ zeigen die Verbindungen dieser Gruppe mit $R_2 = \text{H}$ ein Maximum bei $290 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8500$), während dieses bei denjenigen mit $R_2 = \text{Alkyl}$ oder Aryl erwartungsgemäss nach längeren Wellen verschoben ist: 3,4-Dimethylsydnoniminhydrochlorid (IV) zeigt ein Maximum bei $297 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8650$)¹⁴⁾, für 3-(*n*-Butyl)-4-phenylsydnoniminhydrochlorid (X) liegt es bei $305 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8800$). Auffallend ist, dass die entsprechend substituierten Sydnone (I) fast identische UV.-Spektren zeigen; das Maximum von 3-*n*-Butylsydnon liegt beispielsweise bei $290 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7300$)¹⁴⁾.

b) 3-Aralkyl-substituierte Sydnoniminhydrochloride

$R_1 = \text{Benzyl},$	$R_2 = \text{H}$	(XI)	$R_1 = \text{Benzyl},$	$R_2 = \text{CH}_3$	(XIV)
$R_1 = p\text{-Chlorbenzyl},$	$R_2 = \text{H}$	(XII)	$R_1 = \text{Benzyl},$	$R_2 = \text{Phenyl}$	(XV)
$R_1 = \alpha\text{-Phenyläthyl},$	$R_2 = \text{H}$	(XIII)	$R_1 = \beta\text{-Phenyläthyl},$	$R_2 = \text{H}$	(XVI)

¹²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeiten sind diese Verbindungen bekannt geworden⁸⁾).

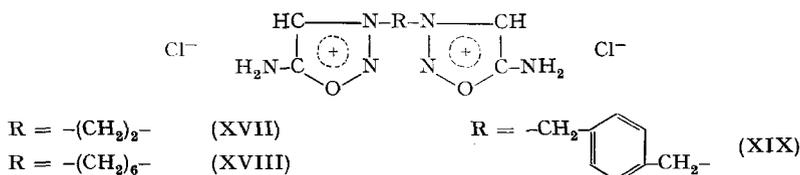
¹³⁾ Aufgenommen in Wasser; die Spektren von alkoholischen oder wässrig-salzsäuren Lösungen sind praktisch identisch. Einige UV.-Spektren von 3-Alkylsydnonimin-Salzen sind beschrieben worden, z. T. erst nach Abschluss unserer Arbeiten⁴⁾).

¹⁴⁾ H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **40**, 921 (1957).

Im UV.-Absorptionsspektrum¹³⁾ zeigen alle diese Verbindungen ein Maximum bei 292–293 m μ ($\epsilon = \text{ca. } 7700$), verhalten sich in dieser Beziehung also praktisch gleich wie die Sydnonimin-hydrochloride der Gruppe a).

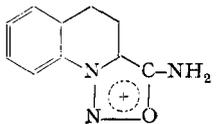
Alle Vertreter dieser Gruppe, die in Stellung 3 eine freie oder substituierte Benzylgruppe tragen (XI–XV), zeichnen sich durch eine ausgesprochene Thermolabilität aus; die Reinigung durch Umlösen muss deshalb besonders vorsichtig durchgeführt werden und ist oft recht verlustreich. Beim Erhitzen auf 100° in wässriger Lösung erfolgt eine rasche Zersetzung. Im Gegensatz dazu sind alle anders substituierten Sydnonimin-hydrochloride, insbesondere auch Verbindung XVI, unter diesen Bedingungen absolut stabil. Wir werden auf diese Beobachtung in einer der nächsten Mitteilungen dieser Reihe zurückkommen.

c) *Bis-sydnonimin-hydrochloride*



Diese Gruppe hat uns im Hinblick auf frühere Arbeiten¹⁴⁾ interessiert vor; kurzem ist Verbindung XVII allerdings bekannt geworden⁷⁾. Im UV.-Absorptionsspektrum zeigt XVIII das erwartete Maximum bei 292 m μ mit der verdoppelten molekularen Extinktion von $\epsilon = 16400$. Das Homologe XVII hingegen zeigt ein Maximum bei 297 m μ ($\epsilon = 13950$); diese starke Rotverschiebung ist möglicherweise eine Folge einer Homokonjugation zwischen den beiden Ringen. – Erwartungsgemäss liegen die Verhältnisse bei Verbindung XIX: das UV.-Absorptionsmaximum liegt bei 293 m μ ($\epsilon = 15400$).

Tabelle 1. Daten betreffend UV.-Spektren von 3-Phenylsydnonimin-hydrochloriden

Verbindung	Lsgm.	Maxima ¹⁵⁾
3-Phenylsydnonimin · HCl ¹⁶⁾	H ₂ O	270 m μ ($\epsilon = 6900$); 306 m μ ($\epsilon = 8100$)
	1 N HCl	270 m μ ;
3-Phenyl-4-(<i>n</i> -propyl)-sydnonimin · HCl (XXX)	H ₂ O	(250 m μ); 308 m μ ($\epsilon = 8700$)
3,4-Diphenylsydnonimin · HCl ¹⁶⁾	H ₂ O	242 m μ ($\epsilon = 11\,500$); 323 m μ ($\epsilon = 8700$)
	EtOH	244 m μ ($\epsilon = 10\,300$); 323 m μ ($\epsilon = 7050$)
 Cl ⁻	H ₂ O	274 m μ ($\epsilon = 7700$); 333 m μ ($\epsilon = 6500$)
(XXXV)		

d) *3-Aryl-substituierte Sydnonimin-hydrochloride*

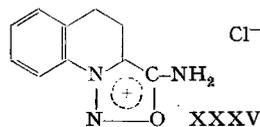
Folgende Verbindungen mit R₂ = H, R₁ = *p*-Chlorphenyl (XX), *o*-Tolyl (XXI), *m*-Tolyl (XXII), *p*-Tolyl (XXIII), *o*-Anisyl (XXIV), *m*-Anisyl (XXV), *p*-Anisyl (XXVI), *p*-Hydroxy-

¹⁵⁾ m μ -Werte in Klammern bedeuten Inflexion.

¹⁶⁾ Hergestellt nach ⁸⁾.

phenyl (XXVII), 3,4-Dimethylphenyl (XXVIII), 2-Methoxy-5-chlor-phenyl (XXIX), wurden hergestellt.

Ferner: $R_1 = \text{Phenyl}, R_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$ (XXX)
 $R_1 = p\text{-Tolyl}, R_2 = \text{CH}_3$ (XXXI)
 $R_1 = p\text{-Tolyl}, R_2 = \text{Phenyl}$ (XXXII)
 $R_1 = p\text{-Tolyl}, R_2 = p\text{-Chlorphenyl}$ (XXXIII)
 $R_1 = p\text{-Tolyl}, R_2 = 3,4\text{-Dimethoxyphenyl}$ (XXXIV)



UV.-Spektren von 3-Arylsydnoniminen sind bisher nicht bekannt geworden. Wir geben in Tabelle 1 die Daten einiger typischer, zum Teil schon früher hergestellter Vertreter dieser Gruppe wieder.

Auffallend ist wiederum die weitgehende Ähnlichkeit der UV.-Absorption der Sydnonimine mit derjenigen der entsprechenden Sydnone¹⁷⁾.

Für die UV.-Spektren der übrigen, im Benzolkern substituierten 3-Arylsydnonimine konnten unter Bezugnahme auf die in Tabelle 1 angegebenen Grundsysteme keine einfachen Verschiebungsregeln abgeleitet werden. Offenbar überlagert sich eine Reihe von Effekten, von denen die gegenseitige Lage der Ebenen der aromatischen Ringe und die dadurch bedingte Möglichkeit der Wechselwirkung der einzelnen chromophoren Systeme den stärksten Einfluss auf die Absorptionskurve haben dürfte. Bei 3',4'-Dihydrochinolino[1',2'-c]sydnonimin-hydrochlorid (XXXV), bei dem Benzolring und Heterocyclus in einer planaren oder nahezu planaren gegenseitigen Lage starr fixiert sind, findet man im UV.-Spektrum die am stärksten nach Rot verschobene Absorptionskurve dieser Gruppe. Tabelle 2 stellt die Daten einiger am Benzolkern in den 3 möglichen Stellungen substituiertes Verbindungen dieser Reihe zusammen.

Tabelle 2. Daten betr. UV.-Spektren von 3-Arylsydnonimin-hydrochloriden

Verbindung	Lsgm.	Maxima
3-(<i>o</i> -Tolyl)-sydnonimin · HCl (XXI)	H ₂ O	300 m μ ($\epsilon = 8100$)
3-(<i>m</i> -Tolyl)-sydnonimin · HCl (XXII)	H ₂ O	310 m μ ($\epsilon = 8100$)
3-(<i>p</i> -Tolyl)-sydnonimin · HCl (XXIII)	H ₂ O	295 m μ ($\epsilon = 8600$)
3-(3',4'-Dimethylphenyl)-sydnonimin · HCl (XXVIII)	H ₂ O	299 m μ ($\epsilon = 9900$)
3-(<i>o</i> -Anisyl)-sydnonimin · HCl (XXIV)	H ₂ O	239 m μ ($\epsilon = 3850$); 306 m μ ($\epsilon = 8750$)
3-(<i>m</i> -Anisyl)-sydnonimin · HCl (XXV)	H ₂ O	239 m μ ($\epsilon = 7300$); 309 m μ ($\epsilon = 8600$)
3-(<i>p</i> -Anisyl)-sydnonimin · HCl (XXVI)	H ₂ O	221 m μ ($\epsilon = 9700$); 315 m μ ($\epsilon = 12100$)

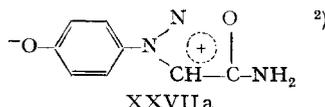
C. Eigenschaften der Sydnonimin-Salze. – Sydnonimine sind nur beständig, wenn der basische Charakter des exocyclischen Stickstoffsubstituenten in Stellung 5 durch eine Säure neutralisiert oder durch geeignete Substitution vermindert wird. Am exocyclischen Stickstoff unsubstituierte Sydnonimine können also nur als Salze gefasst werden. Bisher sind lediglich Salze mit Mineralsäuren bekannt geworden. Als Säurekomponente können jedoch auch schwache Säuren fungieren. Versetzt man eine wässrige Lösung von Sydnonimin-hydrochlorid bei 0° mit der berechneten Menge Natriumhydrogencarbonat, so erhält man die entsprechenden Sydnonimin-hydrogencarbonate. Im allgemeinen sind diese Salze gut wasserlöslich und können wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit nicht ohne weiteres isoliert werden, sind jedoch

¹⁷⁾ D. LL. HAMMICK & D. J. VOADEN, J. chem. Soc. 1967, 3303.

auch in gelöster Form geeignete Zwischenprodukte zur Herstellung von Derivaten mit Substituenten am exocyclischen Stickstoffatom¹⁸). Das 3-Benzylsydnoniminhydrogencarbonat haben wir infolge seiner geringen Wasserlöslichkeit in farblos-kristalliner Form isolieren können.

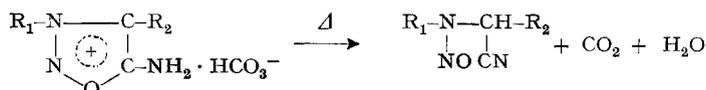
Die Struktur geht aus den analytischen Daten und aus den Spektren hervor: die UV.-Spektren von Hydrochlorid und Hydrogencarbonat sind praktisch identisch. Ausserdem erhält man aus 3-Benzylsydnoniminhydrogencarbonat durch Lösen in verd. wässriger Salzsäure unter Kohlendioxid-Abspaltung das entsprechende Hydrochlorid XI.

Behandelt man 3-(*p*-Hydroxyphenyl)-sydnoniminhydrochlorid (XXVII) in derselben Weise mit Natriumhydrogencarbonat, so erhält man wohl eine neue Verbindung in kristalliner Form; es handelt sich dabei jedoch nicht um ein Hydrogencarbonat, sondern um ein internes Salz: die phenolische Hydroxylgruppe wirkt als Säurekomponente:



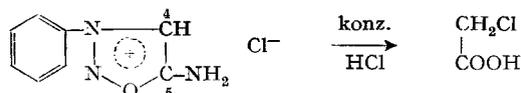
Als Strukturbeweis dient neben der Analyse (Monohydrat) das UV.-Spektrum: Während das Hydrochlorid XXVII in Feinsprit Maxima bei 222 $m\mu$ ($\epsilon = 10350$) und 325 $m\mu$ ($\epsilon = 12900$) zeigt, hat das interne Salz XXVIIa im gleichen Lösungsmittel Maxima bei 300 $m\mu$ ($\epsilon = 7300$) und 410 $m\mu$ ($\epsilon = 5450$); für das UV.-Spektrum von XXVIIa entspricht die gegenüber demjenigen von XXVII beobachtete starke Rotverschiebung der Absorptionskurve den Erwartungen. Das IR.-Spektrum von XXVIIa zeigt ausserdem die für die C-H-Bindung in Ringstellung 4 typische Bande¹⁴), der Sydnoniminring ist also intakt geblieben.

Erwärmt man die Sydnoniminhydrogencarbonate, so erfolgt Abspaltung von Kohlendioxid, und man erhält, da freie Sydnonimine nicht existenzfähig sind, Zerfallsprodukte, die entsprechenden N-Nitroso-aminoacetonitrile:



In gleicher Weise erhält man bei der Behandlung von Sydnoniminhydrochloriden mit stärkeren Laugen augenblicklich die entsprechenden N-Nitroso-aminoacetonitrile³).

Durch Kochen in Wasser oder verd. wässriger Salzsäure werden die Sydnoniminhydrochloride (mit Ausnahme der früher erwähnten thermolabilen 3-Benzylsydnoniminhydrochloride) nicht verändert. Durch Anwendung starker Bedingungen hofften wir, Sydnonimine in Sydnone überführen zu können, wobei natürlich nicht die Sydnone selbst, sondern deren saure Zerfallsprodukte – monosubstituierte Hydrazine – isoliert würden. Erhitzte man 3-Phenylsydnoniminhydrochlorid in konz. Salzsäure über Nacht auf 100°, so erfolgte wohl Zersetzung; das einzige isolierbare Produkt war jedoch Monochloressigsäure, zweifellos das aus Ringkohlenstoffatomen 4 und 5 stammende Zerfallsprodukt.



¹⁸) H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine II, *Helv.* 45, 2441 (1962).

Tabelle 3. NMR.-Spektren einiger Sydnominine

Verbindung	H an C-4	Weitere Signale
3-Methyl-sydnominin · HCl (III)	7,55 ppm	N-CH ₃ : 4,29 ppm
3,4-Dimethyl-sydnominin · HCl (IV)	fehlt	N-CH ₃ : 4,15 ppm; C-CH ₃ : 2,26 ppm
3- <i>n</i> -Butyl-sydnon ²⁰⁾	6,34 ppm	übliche Signale
3-Phenyl-sydnominin · HCl ¹⁸⁾	8,03 ppm	aromat. H um 7,68 ppm
3-Benzyl-sydnominin · HCl (XI)	7,45 ppm	N-CH ₂ -Ph: 5,69 ppm; aromat. H um 7,40 ppm
3-(<i>n</i> -Butyl)-4-phenyl-sydnominin · HCl (X)	fehlt	aromat. H um 7,55 ppm N-CH ₂ –: 4,36/4,48/4,62 ppm
3-Phenyl-4-(<i>n</i> -propyl)-sydnominin · HCl (XXX)	fehlt	aromat. H um 7,63 ppm –CH ₂ – neben Ring: 2,47/2,61/2,73 ppm

Die hier beschriebenen Verbindungen wurden durch unsere biologische Abteilung geprüft. Verschiedene Vertreter, insbesondere die 3-Arylsydnominin-hydrochloride, zeigten neben antipyretischen und analgetischen Wirkungen eine gute Entzündungshemmung²¹⁾.

Experimenteller Teil²²⁾

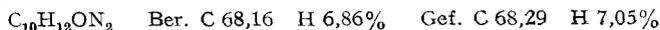
N-Nitroso-aminoacetonitrile nach Methode A: Zur Lösung von 1 Mol primärem Amin in der doppelten Menge Wasser gibt man bei 0° unter Rühren 1 Mol Blausäure²³⁾. Dazu tropft man bei 0° unter Rühren innerhalb 30 Min. 1 Mol Aldehyd. Man rührt darauf während 1 Std. bei Raumtemperatur, kühlt sodann wieder auf 0° ab und gibt vorsichtig, unter Vermeidung eines Temperaturanstieges über 20°, etwas mehr als 1 Mol verd. wässrige Salzsäure zu. Unter Rühren und Kühlen wird anschliessend innerhalb einer Stunde eine konz. wässrige Lösung von 1 Mol Natriumnitrit zugetropft. Je nach Fall bilden sich dabei Kristalle oder es scheidet sich ein gelbliches Öl ab. Erhält man Kristalle, so werden diese abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umgelöst. Erhält man ein Öl, so nimmt man dieses in Äther auf, wäscht einmal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird gegebenenfalls im Hochvakuum destilliert. Tabellen 4 und 5 geben die Daten für die einzelnen, nach Methode A hergestellten Verbindungen.

N-Nitroso-aminoacetonitrile nach Methode B: Zur Herstellung der Cyanmethyl-Verbindungen befolgten wir die Literaturangaben⁹⁾. Tabelle 6 gibt die Daten für die neuen, nach dieser Methode hergestellten Verbindungen.

Zur Nitrosierung setzt man zur Cyanmethyl-Verbindung die 10- bis 20fache Menge Methanol und etwas mehr als die ber. Menge konz. Salzsäure zu und tropft bei 0° unter Rühren eine Lösung der ber. Menge Natriumnitrit in Wasser zu. Nach beendeter Zugabe gibt man zur Lösung die 1- bis 2fache Menge Wasser, nutschts ab und wäscht gut mit Wasser. Die erhaltenen, bereits sehr reinen Kristalle löst man aus einem Alkohol oder aus Äther um. Tabelle 7 gibt die Daten für die nach Methode B hergestellten neuen Verbindungen.

N-Nitroso-aminoacetonitrile nach Methode C: Zur Herstellung der Cyanmethyl-Verbindungen befolgten wir die Literaturangaben¹¹⁾. Die Nitrosierungen erfolgten wie bei Methode B. Tabelle 8 gibt die Daten der auf diese Weise hergestellten neuen Verbindungen.

N-Nitroso-1,2,3,4-tetrahydro-chinaldinsäurenitril (Methode D): Zu 2,4 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinaldinsäure-äthylester gibt man 50 ml mit Ammoniak gesättigten abs. Alkohol und erhitzt über Nacht im Autoklaven auf 100°. Man dampft darauf zur Trockne ein und erhält einen kristallinen Rückstand, der aus Isopropanol umgelöst wird: 1,3 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinaldinsäureamid vom Smp. 115–117°.



²¹⁾ Wir verdanken diese Angaben den Herren Dres. BEIN und JAGUES.

²²⁾ 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 4. *N-Nitroso-aminoacetonitrile* $\begin{matrix} R_1-N-CH-CN \\ | \quad | \\ NO \quad R_2 \end{matrix}$ (hergestellt nach Methode A)

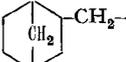
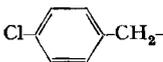
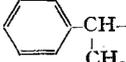
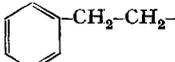
R ₁	R ₂	Sdp./Smp.	Ausbeute	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
CH ₃ -	H	72-73° (0,4 Torr)	82%	C ₃ H ₅ ON ₃	C 36,36; H 5,09	C 36,92; H 5,76
CH ₃ -	CH ₃	53° (0,2 Torr)	41%	C ₄ H ₇ ON ₃	N 37,15	N 37,73
(CH ₃) ₂ CH-	H	70-71° (0,3 Torr)	84%	C ₅ H ₉ ON ₃	N 33,05	N 32,78
<i>n</i> -Butyl	H	70° (0,1 Torr)	85%	C ₆ H ₁₁ ON ₃	N 29,77	N 29,71
<i>n</i> -Octyl	H	Öl	roh 77%	C ₁₀ H ₁₉ ON ₃	roh weiterverwendet	
	H	Smp. 62°	70%	C ₈ H ₁₃ ON ₃	C 57,46; H 7,84	C 57,24; H 7,95
	H	Smp. 20°	roh 87%	C ₁₀ H ₁₅ ON ₃	roh weiterverwendet	
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	115° (0,1 Torr)	85%	C ₁₂ H ₁₅ ON ₃	N 19,34	N 18,82
Benzyl	H	98° (0,05 Torr)	81%	C ₉ H ₉ ON ₃	N 23,99	N 23,84
	H	140° (0,1 Torr)	67%	C ₉ H ₈ ClON ₃	C 51,56; H 3,85	C 51,53; H 4,02
	H	Öl	roh 79%	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃	roh weiterverwendet	
Benzyl	CH ₃	103° (0,1 Torr)	30%	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃	C 63,47; H 5,86	C 64,56; H 6,01
Benzyl	Phenyl	Öl	roh 86%	C ₁₅ H ₁₃ ON ₃	roh weiterverwendet ²⁴⁾	
	H	127° (0,05 Torr)	69%	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃	N 22,21	N 22,12
Phenyl	<i>n</i> -C ₃ H ₇	117° (0,15 Torr)	78%	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃	N 20,68	N 20,65

Tabelle 5. *Di-(N-nitroso-aminoacetonitrile)*
NC-CH₂-N-R-N-CH₂-CN $\begin{matrix} \downarrow \quad \downarrow \\ NO \quad NO \end{matrix}$ (hergestellt nach Methode A)

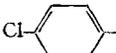
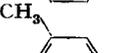
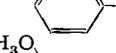
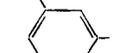
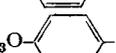
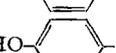
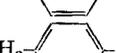
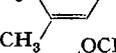
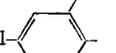
R	Smp.	Ausbeute	Formel	Analyse ber.	Analyse gef.
-(CH ₂) ₂ -	91-92°	65%	C ₆ H ₈ O ₂ N ₆	O 16,31%	O 16,64%
-(CH ₂) ₆ -	55-56°	74%	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₆	O 12,71%	O 12,85%
-CH ₂ -  -CH ₂ -	74-75°	77%	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₆	C 52,54; H 5,15%	C 52,92; H 4,75%

1 g dieser Substanz löst man in 10 ml Pyridin, setzt unter Kühlen 1 ml Phosphoroxychlorid zu und rührt die erhaltene Suspension über Nacht. Darauf wird die Lösung im Vakuum bei 50° zur Trockne eingedampft. Den Rückstand verteilt man zwischen verd. Natronlauge und Chloroform, wäscht die organische Schicht mit Wasser und dampft sie nach dem Trocknen ein. Man er-

²³⁾ Man kann auch die wässrige Lösung von 1 Mol. Amin-hydrochlorid mit 1 Mol. Kaliumcyanid versetzen.

²⁴⁾ In diesem Falle wurde vor der Nitrosierung die Vorstufe, α -Benzylamino-phenylacetonitril, in kristalliner Form isoliert, Smp. 30-32°.

Tabelle 6. Cyanmethyl-Verbindungen
$$\begin{array}{c} R_1-NH-CH-R_2 \\ | \\ CN \end{array}$$
 (nach Methode B)

R ₁	R ₂	Smp./Sdp.	Ausbeute	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
	H	Smp. 55°	64%	C ₈ H ₇ N ₂ Cl	roh weiterverwendet	
	H	Sdp. 105° (0,2 Torr)	38%	C ₉ H ₁₀ N ₂	N 19,16	N 19,08
	H	Sdp. 137° (0,4 Torr)	39%	C ₉ H ₁₀ ON ₂	N 17,27	N 16,9
	H	Smp. 74–75°	68%	C ₉ H ₁₀ ON ₂	C 66,65; H 6,22	C 66,60; H 6,25
	H	Smp. 103–104°	21%	C ₈ H ₈ ON ₂	C 64,85; H 5,44	C 65,2; H 5,6
	H	Smp. 68–69°	60%	C ₁₀ H ₁₂ N ₂	C 74,96; H 7,55	C 74,69; H 7,43
	H	Smp. 78–79°	37%	C ₉ H ₉ ON ₂ Cl	C 54,97; H 4,61	C 54,8; H 4,5
	CH ₃ -	Smp. 78–79°	24%	C ₁₀ H ₁₂ N ₂	C 74,96; H 7,55	C 74,8; H 7,4
		Smp. 107–108°	64%	C ₁₅ H ₁₄ N ₂	C 81,05; H 6,35	C 80,94; H 6,56

hält 0,8 g Öl, dessen IR.-Spektrum in Methylenchlorid kein $>C=O$ zeigt. Man destilliert bei 100° im Hochvakuum während 20 Std., löst das Destillat in 10 ml Methanol, setzt 1 ml 2N Salzsäure und dann bei 0° etwas gesättigte wässrige Natriumnitritlösung zu. Nach Zusatz von 10 ml Wasser bilden sich farblose Kristalle, die nach Abnutschen, Waschen mit Wasser und Umlösen aus 3 ml Isopropanol bei 67–68° schmelzen.

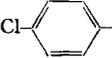
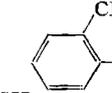
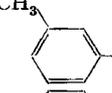
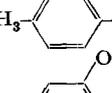
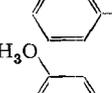
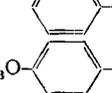
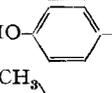
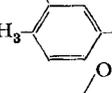
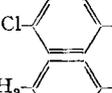
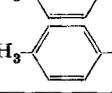
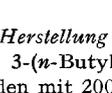
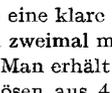
C₁₀H₉ON₃ Ber. C 64,16 H 4,85% Gef. C 64,01 H 5,37%

Sydnominin-hydrochloride, allgemeine Methode: Man löst das entsprechende N-Nitrosoaminoacetonitril in der 10fachen Menge bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol und dampft sogleich im Vakuum zur Trockne ein. Den kristallinen Rückstand löst man gemäss Angaben in Tabellen 9, 10 und 11 um.

Herstellung von Sydnominin-hydrochloriden in einem inerten Lösungsmittel (am Beispiel der Herstellung von 3-Phenylsydnominin-hydrochlorid): 250 g N-Nitroso-anilinoacetonitril löst man in 500 ml abs. Tetrahydrofuran und leitet unter Rühren Chlorwasserstoff ein. Durch mässiges Kühlen wird die Temperatur auf 20–30° gehalten. Nach ca. 1 Std. beginnt die Kristallisation des Reaktionsproduktes, nach 2 Std. wird das Einleiten von HCl abgestoppt (als Regel wird doppelt so lange HCl eingeleitet, als bis Kristallisation beginnt). Die erhaltene dichte Suspension wird auf 0° abgekühlt, abgenutscht und mit abs. Tetrahydrofuran nachgewaschen. Nach dem Trocknen ergeben sich 234 g braune Kristalle vom Smp. 175–176° (Zers.), Ausbeute 76%. Zur Reinigung löst man aus 2,5 l Isopropanol unter Zusatz von Norit um und erhält 184 g 3-Phenylsydnominin-hydrochlorid vom Smp. 180–181° (Zers.), Ausbeute 60%.

C₈H₈ON₃Cl Ber. C 48,62 H 4,08% Gef. C 48,57 H 4,23%

Tabelle 7. *N-Nitroso-aminoacetonitrile*
$$\begin{array}{c} R_1-N-CH-R_2 \\ | \quad | \\ NO \quad CN \end{array}$$
 (nach Methode B)

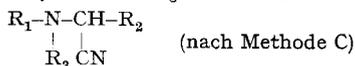
R ₁	R ₂	Smp.	Ausbeute	Formel	Analyse ber.	Analyse gef.
	H	97–98°	33%	C ₈ H ₆ ON ₃ Cl	N 21,48%	N 21,1 %
	H	Öl	roh 93%	C ₉ H ₉ ON ₃	roh weiterverwendet	
	H	Öl	roh 95%	C ₉ H ₉ ON ₃	roh weiterverwendet	
	H	32–33°	95%	C ₉ H ₉ ON ₃	N 23,99%	N 23,81%
	H	84–85°	80%	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃	N 21,98%	N 21,55%
	H	48–50°	67%	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃	N 21,98%	N 21,85%
	H	62–63°	85%	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃	N 21,98%	N 21,2 %
	H	Öl	roh 89%	C ₈ H ₇ O ₂ N ₃	roh weiterverwendet	
	H	Öl	roh 95%	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃	roh weiterverwendet	
	H	88–90°	81%	C ₉ H ₈ O ₂ N ₃ Cl	C 47,90; H 3,57%	C 48,23; H 3,73%
	CH ₃	42°	93%	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃	roh weiterverwendet	
		Öl	roh 98%	C ₁₅ H ₁₃ ON ₃	roh weiterverwendet	

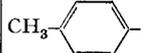
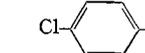
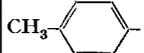
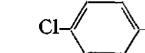
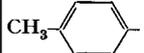
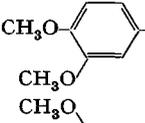
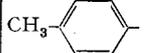
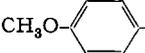
Herstellung von Sydnonimin-hydrochlorid in wässriger Salzsäure (am Beispiel der Herstellung von 3-(*n*-Butyl)-sydnonimin-hydrochlorid, VI): 10 g *N*-(*n*-Butyl)-*N*-nitroso-aminoacetonitril werden mit 200 ml 1N Salzsäure versetzt und auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 30 Min. erhält man eine klare gelbe Lösung. Nach 2 Std. wird abgekühlt. Die immer noch klare Lösung wäscht man zweimal mit Chloroform und dampft die wässrige Schicht darauf im Vakuum zur Trockne ein. Man erhält 14,5 g farblose Kristalle vom Smp. 145° (Zers.) als Rückstand. Nach einmaligem Umlösen aus 45 ml Isopropanol ergeben sich 9,3 g farblose Kristalle, Smp. 147–149° (Zers.), nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit dem auf andere Weise erhaltenen 3-(*n*-Butyl)-sydnonimin-hydrochlorid (VI).

C₆H₁₂ON₃Cl Ber. C 40,57 H 6,81% Gef. C 40,64 H 6,52%

3-Benzylsydnonimin-hydrogencarbonat: Man löst 21,1 g 3-Benzylsydnonimin-hydrochlorid (XI) in 100 ml Wasser und setzt bei 0° 100 ml einer frisch bereiteten 10-proz. wässrigen Lösung

Tabelle 8. Cyanmethyl-Verbindungen und N-Nitroso-aminoacetonitrile



R ₁	R ₂	R ₃	Smp.	Ausbeute	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
		H	75–80°	81%	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ Cl	C 70,18; H 5,10	C 70,2; H 5,2
		NO	Öl	roh 86%	C ₁₅ H ₁₂ ON ₃ Cl	roh weiterverwendet	
		H	143–144°	78%	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂	C 72,32; H 6,43	C 72,35; H 6,48
		NO	102–103°	78%	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃	C 65,58; H 5,50	C 65,71; H 5,51

von Natriumhydrogencarbonat zu. Nach kurzer Zeit bildet sich ein farbloser Kristallniederschlag, der bei 0° abgenutscht und getrocknet wird: 12,9 g, Zers. um 60°.

C₈H₉ON₃, H₂CO₃ Ber. C 51,07 H 4,67 N 17,71% Gef. C 50,72 H 4,64 N 17,84%

Das UV.-Spektrum in Wasser zeigt ein Maximum bei 293 mμ (ε = 6900), d. h. es ist praktisch identisch mit dem UV.-Spektrum von XI. Das Präparat enthält gemäss BEILSTEIN-Probe kein Chlor. 2,1 g dieses Produktes versetzt man bei Raumtemperatur mit 20 ml 2N Salzsäure. Unter starker Gasentwicklung erhält man eine etwas trübe Lösung, die nach Waschen mit Äther im Vakuum zur Trockne eingedampft wird. Als Rückstand erhält man 1,6 g farblose Kristalle, Smp. 123° (Zers.), nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit 3-Benzylsydnoniminhydrochlorid (XI).

C₉H₁₀ON₃Cl Ber. C 51,07 H 4,76% Gef. C 51,14 H 4,78%

Internes Salz XXVIIa aus p-Hydroxyphenyl-sydnonimin-hydrochlorid (XXVII): Man löst 1 g XXVII in 25 ml Wasser, kühlt auf 0° ab und setzt eine frisch bereitete Lösung von 0,4 g Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser zu. Beim Stehenlassen bei 0° scheiden sich langsam 0,3 g gelbliche Kristalle ab, Smp. 62–63° (Zers.). Man trocknet bei 0° im Dunkeln. Die Substanz, das interne Salz von p-Hydroxyphenyl-sydnonimin (XXVIIa), ist in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich und lässt sich wegen Instabilität nicht umkristallisieren.

C₈H₇O₂N₃ + H₂O Ber. C 49,00 H 4,62% Gef. C 49,80 H 4,61%

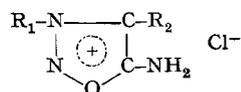
Betr. UV.-Spektrum siehe allgemeiner Teil. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt eine breite, ziemlich starke NH-Bande bei 2,97 μ, die Bande für das C—H in Ringstellung 4 bei 3,12 μ, und weitere starke Banden bei 6,0 μ und 6,31 μ, die zwei starken Banden im IR.-Spektrum von XXVII bei 5,94 und 6,27 μ entsprechen.

Alkalischer Abbau von 3-Benzylsydnonimin-Salzen. – a) 2,37 g 3-Benzylsydnonimin-hydrogencarbonat werden mit 25 ml Wasser versetzt und auf 100° erhitzt. Unter starker Gasentwicklung scheidet sich aus der ursprünglich klaren Lösung ein gelbes Öl ab. Dieses wird durch Aufnehmen im Äther abgetrennt und darauf im Hochvakuum destilliert. Sdp. 115°/0,3 Torr. Das IR.-Spektrum ist identisch mit dem von N-Benzyl-N-nitroso-aminoacetonitril.

C₉H₉ON₃ Ber. C 61,70 H 5,18% Gef. C 61,94 H 5,10%

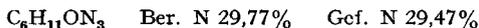
b) Zur Lösung von 21,1 g 3-Benzylsydnonimin-hydrochlorid (XI) in 100 ml Wasser gibt man 100 ml einer 10-proz. wässrigen Sodalösung. Es bildet sich sofort ein gelbes Öl, das nach 10 Min. in Äther aufgenommen wird. Nach Trocknen und Eindampfen wird im Hochvakuum destilliert, und man erhält 13,3 g gelbes Öl vom Sdp. 100–102°/0,1 Torr, dessen IR.-Spektrum mit dem von N-Benzyl-N-nitroso-aminoacetonitril identisch ist.

Tabelle 9. 3-Alkyl-, 3-Cycloalkyl- und 3-Aralkyl-sydnonimin-hydrochloride

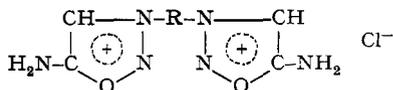


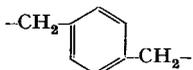
Verb. Nr.	R ₁	R ₂	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Ausbeute (reines Prod.)	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
III	CH ₃ -	H	abs. Alkohol	155°	82%	C ₃ H ₆ ON ₃ Cl	C 26,58; H 4,46	C 26,71; H 4,61
IV	CH ₃ -	CH ₃ -	Alkohol	183°	58%	C ₄ H ₈ ON ₃ Cl	C 32,11; H 5,39	C 32,29; H 5,46
V	(CH ₃) ₂ CH-	H	abs. Alkohol	150°	71%	C ₅ H ₁₀ ON ₃ Cl	C 36,70; H 6,16	C 36,35; H 6,19
VI	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	Isopropanol	145-146°	85%	C ₆ H ₁₂ ON ₃ Cl	C 40,57; H 6,81	C 40,59; H 6,94
VII	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	H	Isopropanol	158°	64%	C ₁₀ H ₂₀ ON ₃ Cl	C 51,38; H 8,62	C 51,31; H 8,92
VIII		H	Isopropanol	159-160°	81%	C ₈ H ₁₄ ON ₃ Cl	C 47,17; H 6,93	C 46,43; H 7,22
IX		H	Isopropanol	196°	60%	C ₁₀ H ₁₆ ON ₃ Cl	C 52,28; H 7,02	C 52,57; H 7,06
X	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -		Isopropanol	145°	64%	C ₁₂ H ₁₆ ON ₃ Cl	C 56,80; H 6,36	C 56,54; H 6,31
XI		H	Isopropanol	124-125°	68%	C ₉ H ₁₀ ON ₃ Cl	C 53,87; H 6,53	C 54,12; H 6,75
XII		H	Methanol	136-137°	60%	C ₉ H ₉ ON ₃ Cl ₂	Cl' 14,42	Cl' 14,63
XIII		H	Isopropanol/ Äther	70-71°	31%	C ₁₀ H ₁₂ ON ₃ Cl	Cl' 15,71	Cl' 16,13
XIV		CH ₃ -	Methanol/ Äther	135°	47%	C ₁₀ H ₁₂ ON ₃ Cl	N 18,62	N 18,95
XV			abs. Alkohol	122-124°	27%	C ₁₅ H ₁₄ ON ₃ Cl	C 62,61; H 4,90	C 63,0; H 5,0
XVI		H	Isopropanol	155-158°	78%	C ₁₀ H ₁₂ ON ₃ Cl	N 18,62	N 18,46

Alkalischer Abbau von 3-(n-Butyl)-sydnonimin-hydrochlorid (VI): Zur Lösung von 2,0 g VI in 10 ml Wasser gibt man 20 ml einer 10-proz. wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und lässt bei Raumtemperatur stehen. Innerhalb 1 Std. bildet sich allmählich ein öliges Niederschlag, der durch Aufnehmen in Äther abgetrennt und darauf destilliert wird. Sdp. 70-74°/0,07 Torr. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von N-(n-Butyl)-N-nitroso-aminoacetonitril.



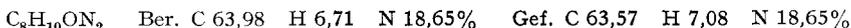
Behandlung von 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid mit starken Säuren: Eine Lösung von 1 g 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid in 10 ml konz. Salzsäure erhitzt man über Nacht auf dem Dampfbad und dampft darauf im Vakuum zur Trockne ein. Den kristallinen Rückstand lässt man in geschlossenem Rundkolben bei Zimmertemperatur stehen. Innerhalb einiger Tage subli-

Tabelle 10. *Bis-sydnonimin-hydrochloride* Cl^-  Cl^-

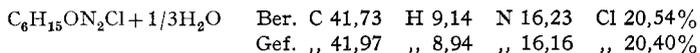
Verb. Nr.	R	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Ausbeute (reines Prod.)	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
XVII	$-(\text{CH}_2)_2-$	wäss. Alkohol	197–198°	78%	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_6\text{Cl}_2$	N 31,23	N 31,59
XVIII	$-(\text{CH}_2)_6-$	Isopropanol	194–195°	77%	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_6\text{Cl}_2$	N 25,89	N 25,99
XIX		Methanol	150–152°	83%	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_6\text{Cl}_2$	C 41,75; H 4,09	C 41,66; H 4,23

miert eine Substanz in langen farblosen Nadeln, Smp. 62–64°, an den Kolbenhals. Sie ist nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit Monochloressigsäure.

Hydrogenolytischer Abbau von 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid: 1 g 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid¹⁶⁾ wird in 100 ml Feinsprit gelöst und in Anwesenheit von 0,2 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Innerhalb 10 Min. werden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, 1 weitere Mol. ist nach 8 Std. absorbiert. Die filtrierte Hydrierlösung dampft man zur Trockne ein und erhält als Rückstand farblose Kristalle, die zwischen Chloroform und wäss. Natriumhydrogencarbonat verteilt werden. Aus dem Chloroform-Teil ergeben sich nach Eindampfen Kristalle, die aus Isopropanol umgelöst werden: 0,4 g farblose Blättchen, Smp. 125–126°. Zur Analyse sublimiert man im Hochvakuum bei 110° und erhält farblose Kristalle vom Smp. 128–132°. Die Substanz ist nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem nach Literaturangaben²⁵⁾ hergestellten Anilinoacetamid.

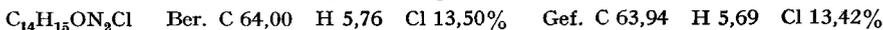


Hydrogenolytischer Abbau von 3-(n-Butyl)-sydnonimin-hydrochlorid (VI): Man hydriert eine Lösung von 2 g VI in 50 ml Feinsprit in Anwesenheit von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle. Innerhalb 40 Min. werden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung nur noch sehr langsam weiterläuft. Die filtrierte Hydrierlösung dampft man zur Trockne ein und löst den kristallinen Rückstand dreimal aus Methanol um. Man erhält 0,25 g N-(n-Butyl)-aminoacetamid-hydrochlorid, das noch etwas Wasser enthält; Smp. 192–193°. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt die für Amide typischen Banden.

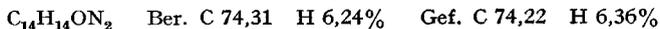


Hydrogenolytischer Abbau von 3,4-Diphenylsydnonimin-hydrochlorid: 3,15 g 3,4-Diphenylsydnonimin-hydrochlorid¹⁶⁾ werden in 100 ml Feinsprit mit 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Innerhalb 15 Min. werden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, innerhalb einiger Std. erfolgt dann Absorption einer weiteren Molekel. Die filtrierte Hydrierlösung dampft man zur Trockne ein und erhält 3 g ölige Kristalle als Rückstand. Man setzt 30 ml 1N Salzsäure und 25 ml Chloroform zu und filtriert nach gutem Durchschütteln von unlöslichen Kristallen (= Teil A) ab. Die salzsaure Schicht wird alkalisch gestellt, darauf mit Chloroform extrahiert, woraus sich Teil B ergibt.

Teil A: 0,9 g Kristalle, Smp. um 200° (Zers.). Durch Umlösen aus abs. Alkohol erhält man reines N,α-Diphenyl-aminoacetamid-hydrochlorid vom Smp. 205–207° (Zers.); die Substanz ist löslich in heissem Wasser, die Lösung zeigt ein pH von 2.

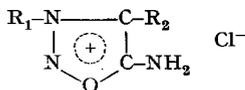


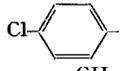
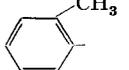
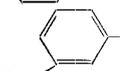
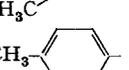
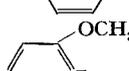
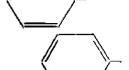
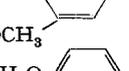
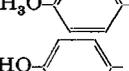
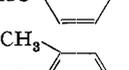
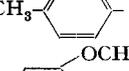
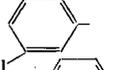
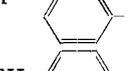
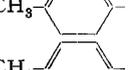
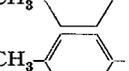
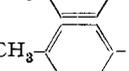
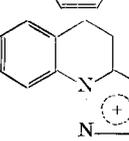
Auf übliche Weise erhält man daraus die entsprechende freie Base, N,α-Diphenyl-aminoacetamid, Smp. 119–121° nach Umlösen aus Isopropanol.



²⁵⁾ L. v. ULLMANN, G. SPECK, Bul. soc. Chim. Romania 16, 157 (1934); C. A. 29, 4338 (1935).

Tabelle 11. 3-Arylsydonimin-hydrochloride



Verb. Nr.	R ₁	R ₂	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Ausbeute (reines Prod.)	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
XX		H	Methanol	190°	54%	C ₈ H ₇ ON ₃ Cl ₂	Cl' 15,28	Cl' 15,27
XXI		H	abs. Alkohol	147–148°	62%	C ₉ H ₁₀ ON ₃ Cl + 1/2 H ₂ O	C 48,99; H 5,03	C 49,06; H 4,76
XXII		H	abs. Alkohol	194–196°	76%	C ₉ H ₁₀ ON ₃ Cl	C 51,07; H 4,76	C 50,94; H 4,50
XXIII		H	abs. Alkohol	191–193°	85%	C ₉ H ₁₀ ON ₃ Cl	Cl' 15,44	Cl' 15,37
XXIV		H	CH ₃ OH/ Äther	155–156°	56%	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₃ Cl	C 47,48; H 4,43	C 47,1; H 4,4
XXV		H	abs. Alkohol	182–184°	83%	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₃ Cl	C 47,48; H 4,43	C 47,05; H 4,45
XXVI		H	abs. Alkohol	192–194°	88%	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₃ Cl	C 47,48; H 4,43	C 46,22; H 4,63
XXVII		H	CH ₃ OH	200°	52%	C ₈ H ₉ O ₂ N ₃ Cl	C 44,98; H 3,78	C 45,26; H 4,07
XXVIII		H	Isopropanol	182°	68%	C ₁₀ H ₁₂ ON ₃ Cl	C 53,22; H 5,36	C 53,05; H 5,27
XXIX		H	THF	170–172°	55%	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ Cl ₂	C 41,24; H 3,46	C 40,6; H 3,7
XXX		n-C ₃ H ₇	Isopropanol	148°	85%	C ₁₁ H ₁₄ ON ₃ Cl + H ₂ O	N 15,60; Cl' 13,75	N 16,37; Cl' 13,81
XXXI		CH ₃	Alkohol	228°	65%	C ₁₀ H ₁₂ ON ₃ Cl	C 53,22; H 5,36	C 53,35; H 5,51
XXXII			Isopropanol	198°	32%	C ₁₅ H ₁₄ ON ₃ Cl	C 62,61; H 4,90	C 62,69; H 5,00
XXXIII			iPrOH/Ae	188°	58%	C ₁₅ H ₁₃ ON ₃ Cl ₂	C 55,92; H 4,07	C 55,85; H 4,29
XXXIV			H ₂ O	137°	83%	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₃ Cl + 1 1/2 H ₂ O	C 54,48; H 5,65	C 54,6; H 5,4
XXXV			abs. Alkohol	207–208°	—	C ₁₀ H ₁₀ ON ₃ Cl	C 53,70; H 4,51	C 53,79; H 4,77

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.