

noch 12 Std. bei Raumtemp. gerührt, sodann i. Vak. eingengt und das hinterbleibende Hydrochlorid **2c** aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 167 – 170°, Ausb.: 14,2 g (82 %).

$C_4H_{10}ClN_2O$]Cl (173,0) Ber.: C 27,76; H 5,82; Cl 40,97; N 16,18.
Gef.: C 28,02; H 5,84; Cl 40,31; N 16,17.

Man löste das Hydrochlorid **2c** in wenig Wasser, versetzte mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion und extrahierte mit Chloroform. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingengt und hinterbleibendes **3c** aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 66°, Ausb.: 60 %.

$C_4H_9ClN_2O$ (136,6) Ber.: C 35,17; H 6,64; Cl 25,95; N 20,51.
Gef.: C 34,73; H 6,65; Cl 26,30; N 20,58.

Analog wurde Chloressigsäure-trimethylhydrazid (**4c**) hergestellt, Schmp. 53° (aus Ligroin), Ausb.: 66 %.

$C_5H_{11}ClN_2O$ (150,6) Ber.: C 39,87; H 7,36; Cl 23,53; N 18,60.
Gef.: C 39,52; H 7,35; Cl 23,40; N 18,84.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 322]

A. Kreuzberger*) und B. Meyer**)

Acylierung von C-Amino-s-triazolen mit α -substituierten Carbonsäurederivaten***)

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

Aus der Reaktion von C-Amino-s-triazolen (**1**) mit Milchsäure (**2a**) oder Milchsäure-äthylester (**2b**) gehen die korrespondierenden 3-Lactoylamino-s-triazole (**3a**, **3b**) hervor. Die Einwirkung von α -Halogen-carbonsäureestern oder α -Halogen-carbonsäurehalogeniden (**2c**, **2d**, **2e**) auf 3-Amino-s-triazol (**1a**) resultiert in der Bildung der entsprechenden 3-[α -Halogen-acylamino]-s-triazole (**3c**, **3e**). Analog bildet sich aus 3,5-Diamino-s-triazol (**1b**) und den Chloressigsäurederivaten **2c** und **2d** das 3,5-Bis[chloroacetamino]-s-triazol (**3d**).

***) Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Horst Böhme, Marburg, zum 65. Geburtstag gewidmet.

***) Teil der Dissertation B. Meyer, Münster 1971.

*) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 33. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften der Fédération Internationale Pharmaceutique, Stockholm, September 1973.

Acylation of C-Amino-s-triazoles with α -Substituted Carboxylic Acid Derivatives

The reaction of C-amino-s-triazoles (**1**) with lactic acid (**2a**) or ethyl lactate (**2b**) leads to the corresponding 3-lactoylamino-s-triazoles (**3a**, **3b**). Formation of the particular 3- $[\alpha$ -haloacylamino]-s-triazoles (**3c**, **3e**) is the result of the action of α -halo-carboxylic acid esters or α -halo-carboxylic acid halides (**2c**, **2d**, **2e**) on 3-amino-s-triazole (**1a**). Analogously, 3,5-bis[chloroacetyl-amino]-s-triazole (**3d**) is formed from 3,5-diamino-s-triazole (**1b**) and the chloroacetic acid derivatives **2c** and **2d**.

Die strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen **3a** und **3b** manifestiert sich in der Deckungsgleichheit ihrer NMR-Spektren. Bei Verwendung des gleichen Lösungsmittels (Trifluoressigsäure) zur Aufnahme der Spektren stimmen die chemischen Verschiebungen des Dubletts der Methylgruppe bei $\delta = 1,98$ ppm und des Quartetts der nachbarständigen Methingruppe bei $\delta = 4,50$ ppm auf weniger als 0,01 ppm in beiden Substanzen überein. Zusätzlich ist im Spektrum von **3a** (Abb. 1) ein Singulett bei $\delta = 10,13$ ppm vorhanden, das vom Proton am C-5 des Triazolrings hervorgerufen wird.

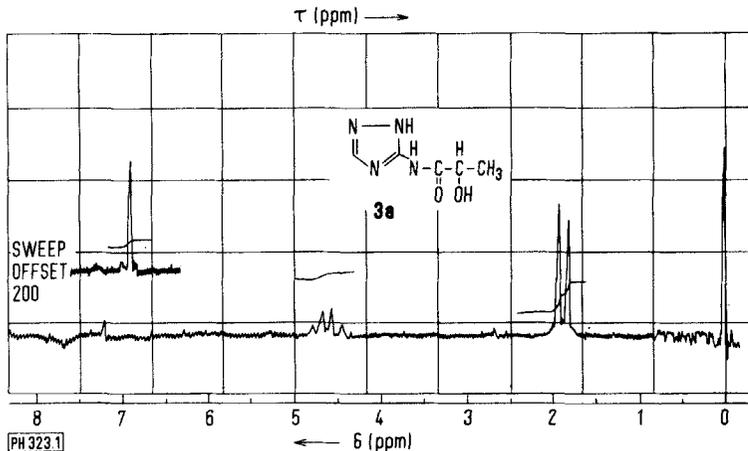


Abb. 1: NMR-Spektrum des 3-Lactoylamino-s-triazols (**3a**) (in Trifluoressigsäure)

Die IR-Spektren der beiden Verbindungen unterscheiden sich naturgemäß durch die Banden der primären Aminogruppe in **3b** (Abb. 2), die bei 3390 und 3240 cm^{-1} (NH-Valenzschwingung) auftreten. In beiden Spektren zeigt jedoch das Fehlen der Absorption der freien OH-Valenzschwingung die erwartete Wasserstoffbrückenbildung an.

Bei der Umsetzung von C-Amino-s-triazolen (**1**) mit Acyloinen oder Oxalsäurederivaten bilden sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen die Acylamino-s-triazole und die Imidazo [1,2-b]-s-triazole^{1,2}). Im Zusammenhang mit Untersuchungen

1 A. Kreutzberger und B. Meyer, Chem. Ber. 105, 1810 (1972).

2 A. Kreutzberger und B. Meyer, Chem. Ber. 105, 3974 (1972).

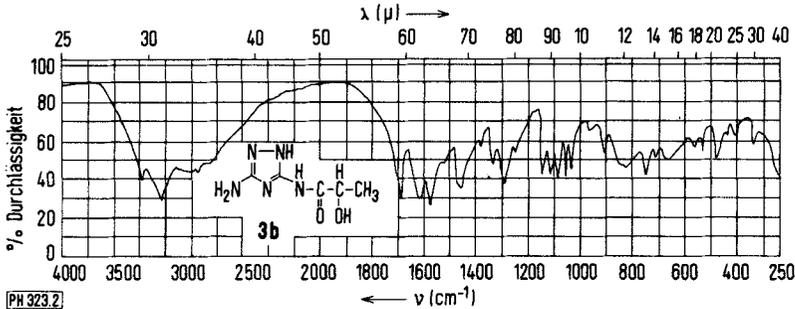
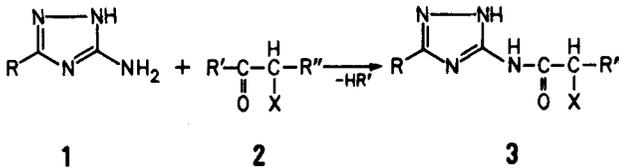


Abb. 2: IR-Spektrum des 3-Lactoylamino-5-amino-s-triazols (3b) (1,0 mg/150 mg fest in KBr)

über virushemmende Wirkstoffe³⁾ wurde im Hinblick auf das Vorliegen des Imidazolringes^{4,5)} und aliphatischer Ketten mit funktionellen Gruppen^{4,6,7)} als wesentlichen Struktureinheiten in virustatisch wirksamen Substanzen die Einführung der letztgenannten Gruppierungen in C-Amino-s-triazole (1) angestrebt.

Zur Realisierung dieses Synthesziels wurden aus der Reihe aliphatischer α -Hydroxycarbonsäuren die racemische Milchsäure (2a) und ihr Äthylester (2b) herangezogen. Sie führten bei der Umsetzung mit 3-Amino-s-triazol (1a) in glatter Reaktion zu 3-Lactoylamino-s-triazol (3a), mit 3,5-Diamino-s-triazol (1b) zu 5-Amino-3-lactoylamino-s-triazol (3b).

	R		R'	X	R''		R	X	R''
1a	H	2a	OH	OH	CH ₃	3a	H	OH	CH ₃
b	NH ₂	b	OC ₂ H ₅	OH	CH ₃	b	NH ₂	OH	CH ₃
		c	OC ₂ H ₅	Cl	H	c	H	Cl	H
		d	Cl	Cl	H	d	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Cl	H
		e	Br	Br	CH ₃	e	H	Br	CH ₃



3 A. Kreuzberger und H.-H. Schröders, Arch. Pharmaz. 305, 907 (1972).

4 A.C. Hollinshead und P.K. Smith, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 123, 54 (1958).

5 D.G. O'Sullivan und P.W. Sadler, Nature (London) 192, 341 (1961).

6 L. Dickinson und M.J. Thompson, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 12, 66 (1957).

7 F. Magrassi, P. Altucci, G.A. Buonanno, G. Lorenzutti und U. Sapio, Giorn. Microbiol. 8, 219 (1960).

Das eingangs skizzierte Synthesziel konnte ebenfalls durch Einsatz von α -Halogen-carbonsäuren erreicht werden. Während die Umsetzung von **1a** sowohl mit Chlor-essigsäure-äthylester (**2c**) als auch mit Chloracetylchlorid (**2d**) zu 3-[Chloracetamino]-s-triazol⁸⁾ (**3c**) führt, resultiert aus der Einwirkung von **2c** oder **2d** auf **1b** das 3,5-Bis[chloracetamino]-s-triazol (**3d**). Reaktion von **1a** mit α -Brom-propionylbromid (**2e**) liefert das 3-[α -Brom-propionylamino]-s-triazol (**3e**).

Im NMR-Spektrum von **3e** macht sich der Ersatz der OH-Gruppe durch Brom nur in einer geringfügigen paramagnetischen Verschiebung des Methin-Quartetts gegenüber **3a** (Abb. 1) bemerkbar. Der größere induktive Effekt des Halogens wird durch seine Anisotropie-Wirkung mehr als kompensiert und erklärt diese Beobachtung.

Im IR-Spektrum von **3e** (Abb. 3) äußert sich die Halogensubstitution naturgemäß stärker. So fehlt gegenüber **3a** die starke breite Bande der assoziierten OH-Valenzschwingung im Bereich $3300\text{--}3250\text{ cm}^{-1}$ ebenso wie die OH-Deformationsschwingung bei 1120 cm^{-1} und die C-O-Valenzschwingung bei 1330 cm^{-1} . Unter dem Einfluß der nachbarständigen CH-Br-Gruppe ist die Amidbande I kurzweilig verschoben und erscheint hier bei 1700 cm^{-1} .

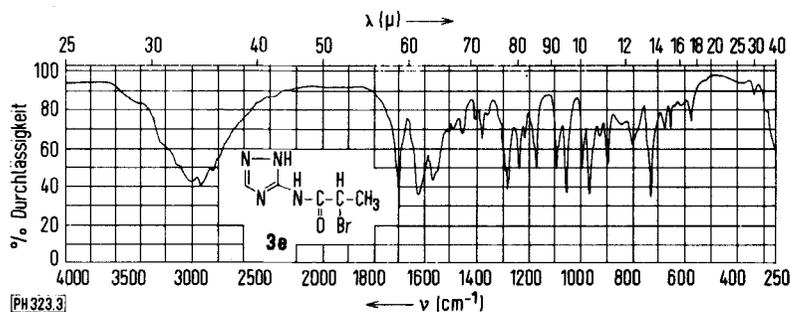


Abb. 3: IR-Spektrum des 3-[2-Brom-propionylamino]-s-triazols (**3e**) (1,2 mg/150 mg fest in KBr)

Eine kurzweilige Verschiebung der Amidbande I gegenüber der halogenfreien Verbindung (**3b**) (Abb. 2) ist auch ein wesentliches Charakteristikum im IR-Spektrum von **3d** (Abb. 4). Diese Verschiebung um 15 cm^{-1} steht in guter Übereinstimmung mit anderen Befunden⁹⁾.

8 G. Berkelhammer, S. DuBreuil und R.W. Young, J. org. Chemistry 26, 2281 (1961).

9 C. Djerassi und C.R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. 70, 1911 (1948).

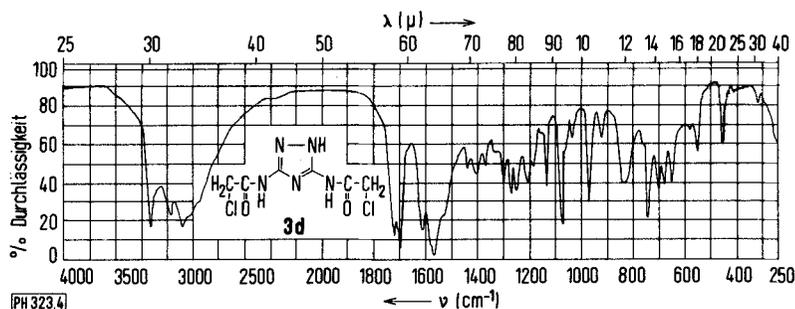


Abb. 4: IR-Spektrum des 3,5-Bis[chlor-acetamino]-s-triazols (3d) (1,1 mg/150 mg fest in KBr)

Die Stabilität des Verbindungstyps 3 manifestiert sich in dem Fehlen jeglicher Cyclisierungstendenz zu einem bicyclisch-heterocyclischen System. Selbst unter Einsatz die Cyclisierung begünstigender Kondensationsmittel wie Acetanhydrid oder Phosphorpentoxid tritt kein Ringschluß ein. Bei entsprechenden Versuchen in siedendem Pyridin erfolgt lediglich Abscheidung der korrespondierenden Pyridiniumsalze.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Messingblock (nicht korr.); IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457, in KBr; NMR-Spektren: Varian-Gerät Modell A 60, TMS als äußerer Standard; Massenspektren: Hitachi-Perkin-Elmer-Gerät RMU-6D.

3-Lactoylamino-s-triazol (3a)

a) Aus racemischer Milchsäure (2a)

Eine Mischung von 4,2 g (0,05 Mol) 3-Amino-s-triazol (1a) und 6,3 g (0,07 Mol) 2a wurde im Ölbad 1 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen bildete sich ein hellbrauner Sirup, der durch Anreiben mit Acetonitril zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der Festkörper wurde auf Ton abgepreßt und aus 70proz. Äthanol umkristallisiert. Erneute Reinigung durch Umkristallisation aus Dioxan lieferte glänzende, weiße Kristallprismen, die bei 202° scharf schmolzen. Ausbeute: 6,4 g (82 % d.Th.).

$C_5H_8N_4O_2$ (156,2) Ber.: C 38,46; H 5,16; N 35,88. Gef.: C 38,19; H 5,21; N 35,60.

b) Aus Milchsäure-äthylester (2b)

Zur Darstellung von 2b wurden in Abwandlung bekannter Verfahren^{10,11} 90 g (1 Mol) 2a mit 92 g (2 Mol) Äthanol in 100 ml Chloroform unter Zusatz von 5 g des sauren Ionenaustauschers

10 J. Erdos und E. Gonzalez R., *Ciencia (Mexico)* 8, 175 (1947).

11 B. Ciocca und A. Semproni, *Ann. Chim. applicata* 25, 319 (1935).

Amberlite JR 120 8 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Chloroform im Wasserbad abdestilliert und der Rückstand i.Vak. über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Für die weitere Umsetzung wurde die Fraktion vom Sdp.₁₅ = 56–58° verwendet. Ausbeute: 71 g (60 % d.Th.).

In die Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 100 ml absol. Methanol wurden 8,4 g (0,1 Mol) 3-Amino-s-triazol (1a) eingetragen. Die Mischung wurde unter kräftigem Rühren teilweise mit 12 g (0,1 Mol) 2b versetzt und 3 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Neutralisieren wurden weiße, äthanollösliche Kristalle isoliert, die mit dem aus 2a dargestellten Produkt identisch waren. Ausbeute: 11 g (70 % d.Th.).

5-Amino-3-lactoylamino-s-triazol (3b)

Eine Mischung von 4,95 g (0,05 Mol) Guanazol (1b) und 6,3 g (0,07 Mol) 2a wurde im Ölbad 1 Std. auf 110° erhitzt. Beim Abkühlen bildete sich eine braune, sirupöse Masse, die mit wenig Acetonitril zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach Entfernung von harzigen Verunreinigungen und nach Umkristallisieren aus 70proz. Äthanol schmolzen die weißen, nahezu rechteckigen Kristalle unscharf zwischen 234 und 238°. Ausbeute: 4,8 g (56 %).

C₅H₉N₅O₂ (171,2) Ber.: C 35,08; H 5,30; N 40,92. Gef.: C 35,25; H 5,44; N 40,62.

3,5-Bis[chloracetamino]-s-triazol (3d)

Die zum Sieden erhitzte Mischung von 4,95 g (0,05 Mol) Guanazol (1b), 15 g (0,12 Mol) Chlorsäure-äthylester (2c), 40 ml Äthanol und 40 g 10proz. Natronlauge (0,1 Mol) ergab nach wenigen Min. eine klare, dunkelrote Lösung. Nach 3 Std. wurde abgekühlt, neutralisiert und i.Vak. zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wurde mit absol. Äthanol extrahiert und der Extrakt unter Anwendung von Kohle geklärt. Nach dem Einengen und Stehenlassen im Kühlschrank bildete sich ein Niederschlag glänzender Kristallblättchen, die nach Umkristallisation aus siedendem Benzol bei 320° (Zers.) schmolzen. Ausbeute: 7,3 g (58 % d.Th.).

C₆H₇Cl₂N₅O₂ (252,1) Ber.: C 28,56; H 2,80; N 27,76; Cl 28,13. Gef.: C 28,41; H 3,08; N 27,48; Cl 27,91.

Ein mit 3d identisches Produkt wurde erhalten, wenn eine Suspension von 4,95 g (0,05 Mol) 1b in 50 ml absol. Pyridin in einer Kältemischung unter Rühren mit 11,3 g (0,1 Mol) Chloracetylchlorid (2d) umgesetzt wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung noch 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend in Eiswasser eingegossen. Das nach dem Ansäuern ausgefallene Reaktionsprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert. Der Mischschmp. mit einer aus 2c erhaltenen Probe von 3d zeigte keine Depression. Ausbeute: 10,4 g (83 % d.Th.).

3-[α-Brom-propionylamino]-s-triazol (3e)

Das zur Darstellung von 3e benötigte α-Brom-propionylbromid (2e) wurde modifiziert nach¹²⁾ erhalten: 74 g (1 Mol) frisch destillierter Propionsäure wurden mit 90 g (0,33 Mol) Phosphortribromid 30 Min. unter Rühren auf 60° erwärmt. Anschließend wurden innerhalb 1 Std. 160 g (1 Mol) Brom zugetropft und das Gemisch weitere 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die obere Schicht wurde abgossen und i.Vak. über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Für die weitere Umsetzung wurde die Fraktion vom Sdp.₁₈ = 60–65° verwendet. Ausbeute: 45 g (29 % d.Th.).

22 g (0,1 Mol) 2e wurden zu einer in Eiswasser gekühlten Mischung aus 8,4 g (0,1 Mol) 3-Amino-s-triazol (1a) und 100 ml Pyridin zugetropft. Die rotbraune Mischung wurde nach der Zu-

12 J. Cason, K.L. Rinehart, Jr. und S.D. Thornton, Jr., J. org. Chemistry 18, 1594 (1953).

gabe von **2e** 15 Min. im Wasserbad erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2n HCl auf pH = 2 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die nach dem Einengen des Extrakts ausgeschiedene braune Festsubstanz wurde wiederholt aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 200–201°. Ausbeute: 6,8 g (31 % d.Th.).

C₅H₇BrN₄O (219,0) Ber.: C 27,40; H 3,22; N 25,54; Br 36,49. Gef.: C 27,38; H 3,04; N 25,27; Br 36,42.

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Straße 2–4 [Ph 323]

H. Böhme und F. Ziegler

Zur Aminomethylierung von 1-Cyan-isochroman und 1-Cyan-isothiochroman

16. Mitt. über Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe¹⁾, zugleich 46. Mitt. über α -halogenierte Amine²⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

1-Cyan-isochroman (**1a**) und 1-Cyan-isothiochroman (**1i**) lassen sich über ihre Carbanionen **2** mit α -halogenierten Aminen **3** zu den Dialkylaminomethyl- bzw. Dialkylaminobenzyl-Verbindungen **4** aminomethylieren.

The Aminomethylation of 1-Cyano-isochromane and 1-Cyano-isothiochromane

Aminomethylation of 1-cyano-isochromane (**1a**) and 1-cyano-isothiochromane (**1i**) can be achieved via reaction of carbanions **2** with α -haloamines **3**. Dialkylaminomethyl and dialkylaminobenzyl compounds **4** are formed.

Wie kürzlich gezeigt wurde, läßt sich 1-Cyan-homoisochroman über sein Carbanion mit Dialkyl-methylen-iminiumchloriden in 1-Stellung aminomethylieren³⁾. In ähnlicher Weise sollten auch 1-Cyan-isochroman und -isothiochroman (**1a** bzw. **1i**) reagieren und erwartungsgemäß Verbindungen entstehen, die aufgrund ihrer β -Phenyl-äthylamin-Teilstruktur pharmakologisches Interesse verdienen und die durch Man-

1 15. Mitt.: H. Böhme und F. Ziegler, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

2 45. Mitt.: H. Böhme und F. Martin, Chem. Ber. 106, 3540 (1973).

3 H. Böhme und V. Hitzel, Arch. Pharmaz. 306, 947 (1973).