

H. Gehlen, P. Demin und K.-H. Uteg
Zur Kenntnis der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

33. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von in 5-Stellung heterocyclisch substituierten
2-Amino-1,3,4-oxdiazolen*)

Aus dem Chemischen Institut der Pädagogischen Hochschule Potsdam (DDR)

(Eingegangen am 2. Juni 1969)

Hydrazide heterocyclischer Carbonsäuren reagieren mit Bromcyan unter Bildung der entsprechenden 2-Amino-1,3,4-oxdiazole (I). Das reaktive Verhalten von I gegenüber Arylisocyanaten, Acylhydrazinen, Dialkylsulfaten und alkoholischer KOH wird untersucht.

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

Heterocyclic acylhydrazines react with cyanogen bromide by formation of appropriate 2-amino-1,3,4-oxdiazoles (I). The reactive behaviour of I with arylisocyanates, acylhydrazines, dialkyl sulphates and alcoholic KOH is studied.

In 5-Stellung heterocyclisch substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole sind bisher nur in wenigen Fällen dargestellt und untersucht worden. Das 5-[2'-Nitrofuryl-(5')]-2-amino-1,3,4-oxdiazol wurde von *Sherman*¹⁾, die 3 isomeren pyridylsubstituierten Derivate sowie das 5-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-2-amino-1,3,4-oxdiazol und das 5-[Furyl-(2')]-2-amino-1,3,4-oxdiazol von *Yale* und *Losee*²⁾ hergestellt. *Kreysig*, *Stroh* und *Kempter*³⁾ synthetisierten chinolylsubstituierte Vertreter. Eine Reihe von Arbeiten und Patenten hat 2-Amino-5-[2'-nitrofuryl-(5')-alkenyl]-1,3,4-oxdiazole zum Gegenstand^{4) 5) 6)}. Indolylsubstituierte Amino-oxdiazole sind ebenfalls bekannt^{7) 8)}.

In den zitierten Arbeiten ist das chemische Verhalten dieser Verbindungen nur in untergeordnetem Maße studiert worden, da überwiegend ihre Herstellung im Hinblick auf eine pharmakologische Verwendung erfolgte.

*) 32. Mitt.: *H. Gehlen* und *P. Demin*, Arch. Pharmaz. 303, 263 (1970).

¹⁾ *W. R. Sherman*, J. org. Chemistry 26, 88 (1961).

²⁾ *H. L. Yale* und *K. Losee*, J. med. Chem. 9, 748 (1966).

³⁾ *D. Kreysig*, *H.-H. Stroh* und *G. Kempter*, Mitteilungsblatt der Chem. Ges. i. d. DDR 15, 110 (1968) Z. Chem. 9, 187 (1969).

⁴⁾ *A. Sugihara*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzaasshi] 86, 349 (1966).

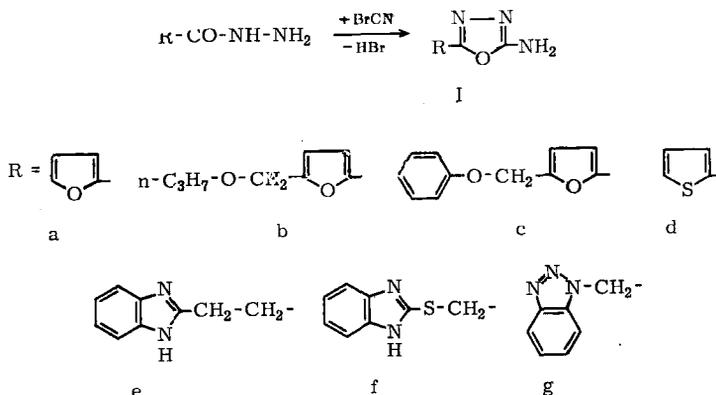
⁵⁾ *I. Hirao*, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] 88, 574 (1967); 89, 713 (1968).

⁶⁾ Z. B.: C. A. 64, 9737 (1966); 65, 687 und 7186 (1966); 66, 65478, 76013 und 76014 (1967); 67, 82216 (1967); 68, 49611 (1968); C. 1968, 7-1768, 13-2-76, 29-1870, 29-1871, 32-1755; 1969, 9-1410.

⁷⁾ *H.-H. Stroh* und *H. Beitz*, Liebigs Ann. Chem. 700, 78 (1966).

⁸⁾ *H. Beitz*, *H.-H. Stroh* und *H.-J. Fiebig*, J. prakt. Chem. [4] 36, 304 (1967).

Nach einem von *Gehlen*⁹⁾ beschriebenen Verfahren haben wir durch Umsetzung heterocyclischer Säurehydrazide mit Bromcyan die bisher nicht beschriebenen Amino-oxdiazole Ia-g erhalten.



Die Eigenschaften dieser Verbindungen stimmen mit den bisher bekannten Vertretern dieser Stoffklasse überein¹⁰⁾.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen¹¹⁾ zeigen die IR-Spektren die für Amino-oxdiazole charakteristischen Banden. Die ν C=N-Schwingung wurde bei 1670—1660 cm^{-1} gefunden. Eine bei 1055—1025 cm^{-1} liegende Bande kann der C—O—C-Schwingung zugeordnet werden. Gerüstschwingungen treten in folgenden Bereichen auf: 1435—1400, 1310—1270, 1215—1170, 1130—1070, um 970 und 770—740 cm^{-1} .

Einige Amino-oxdiazole (Ia, b, d) wurden acetyliert, wobei sich Monoacetylverbindungen bildeten. In einem Falle (Ie) konnte eine Diacetylverbindung isoliert werden, wobei außer der Aminogruppe noch der Benzimidazolring in 1-Stellung acyliert wurde*).

Im Hinblick auf die Gewinnung von herbizid wirksamen Verbindungen haben wir die Amino-oxdiazole I mit Chlorphenylisocyanaten zu den entsprechenden Harnstoff-Derivaten II umgesetzt.

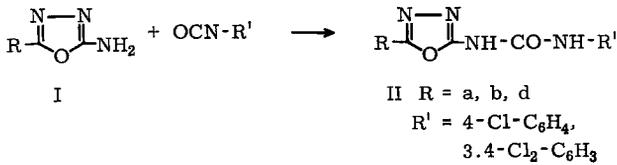
*) Die Annahme einer Acetylierung des Benzimidazolringes wird gestützt durch die Angabe von *Bistrzycki* und *Przeworski*¹²⁾, die bei der Acetylierung von Benzimidazol das 1-Acetylbenzimidazol erhielten.

⁹⁾ *H. Gehlen*, *Liebigs Ann. Chem.* 563, 185 (1949).

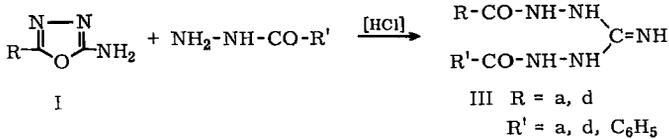
¹⁰⁾ Übersicht: *G. Blankenstein* und *K. Möckel*, *Z. Chem.* 2, 69 (1962).

¹¹⁾ *H. Gehlen* und *K.-H. Uteg*, *Arch. Pharmaz.* 301, 911 (1968).

¹²⁾ *A. Bistrzycki* und *G. Przeworski*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 45, 3483 (1912).

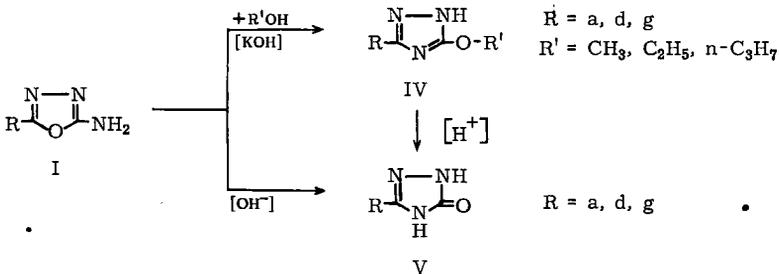


Analog früheren Untersuchungen¹³⁾ reagieren auch die heterocyclisch substituierten Amino-oxidiazole I mit Säurehydraziden unter Ringöffnung und Bildung von 1,5-Diacyl-diaminoguanidinen (III).



Aus den primär gebildeten Hydrochloriden lassen sich durch Verreiben mit NH_3 die freien Basen herstellen, die sich bei längerem Aufbewahren bzw. unter Einwirkung von Licht verfärben (rot bis violett).

Die Umwandlung der Amino-oxidazole in 1,2,4-Triazolone-(3)⁹⁾ gelingt bei I durch Erhitzen in wässriger NaOH nur in Ausbeuten von weniger als 10%. In guten Ausbeuten erhält man die heterocyclisch substituierten Triazolone V durch Alkoholyse von I, wobei zunächst die 3-Alkoxy-1,2,4-triazole IV erhalten werden, die sich beim Sieden in HCl unter Ätherspaltung in V überführen lassen¹⁴⁾.



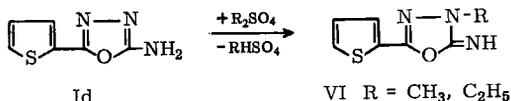
Die IR-Spektren von IV und V weisen die für 1,2,4-Triazole typischen Banden bei $1545 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ und $1465 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ auf¹¹⁾. Eine für 1,2,4-Triazolone-(3) charakteristische, intensive Bande um 1700 cm^{-1} ($\nu \text{ C=O}$) tritt nur bei V auf.

2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxidiazole lassen sich mit Dialkylsulfaten in 3-Stellung alkylieren¹⁵⁾. Wir haben diese Reaktion auf Id übertragen und erhielten die 5-[Thienyl-(2')] 3-alkyl-2-imino-1,3,4-oxidiazoline (VI).

¹³⁾ H. Gehlen und N. Pollok, *Naturwissenschaften* 47, 232 (1960).

¹⁴⁾ Vgl. hierzu H. Gehlen und G. Blankenstein, *Liebigs Ann. Chem.* 651, 137 (1962).

¹⁵⁾ H. Gehlen und M. Just, *J. prakt. Chem.* (im Druck).



Von einigen heterocyclisch substituierten Amino-oxdiazolen (I), Alkoxytriazolen (IV) und Triazolonen (V) wurden UV-Spektren aufgenommen (Tab. 1).

Tabelle 1
UV-Absorptionsbanden der Verbindungen I, IV und V

Verbindung	λ_{max} (lg ϵ) in nm			
Ia	283 (4,30)			
IVa*)	264 (4,15)			
Ib	287 (4,33)			
Id	298 (4,19)			
IVd*)	280 (4,07)			
Vd	288 (3,97)			
Ig	209 (4,20)	256 (4,11)	262 (4,09)**)	286 (3,92)
IVg*)	210 (4,53)	257 (4,38)	262 (4,38)	284 (4,27)
Vg	208 (4,33)	257 (4,01)	262 (3,99)**)	285 (3,80)

*) $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ **) Schulter

Es zeigt sich, daß die beiden Heterocyclen in den Verbindungen I, IV und V ($\text{R} = \text{a, b, d}$) in Konjugation stehen. Dabei weisen die Amino-oxdiazole (I) die langwelligste Absorption auf, während die Bande bei den Verbindungen IV und V hypsochrom verschoben ist.

Durch die Methylengruppe in den Verbindungen I, IV und V ($\text{R} = \text{g}$) ist keine Konjugation möglich, so daß alle Verbindungen die gleiche Absorption zeigen, die dem 1-substituierten Benzotriazol entspricht (Maxima bei 265 und 283)¹⁶⁾ 17).

Frau B. Schröder danken wir für gewissenhafte experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. wurden auf dem Mikroheitzisch bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren (in KBr) erfolgte mit dem UR-10 (VEB Carl Zeiss Jena). Die UV-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer „Spektronic 505“ der Fa. Bausch & Lomb, Rochester (N. Y.) aufgenommen.

Heterocyclisch substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole (I)

0,1 Mol des heterocyclischen Carbonsäurehydrazids werden in 100–150 ml Methanol aufgeschlämmt und mit 0,11 Mol BrCN und 0,11 Mol KHCO_3 versetzt. Unter CO_2 -Entwicklung bilden sich die Amino-oxdiazole I, die in einigen Fällen auskristallisieren. In anderen Fällen wird das Reaktionsprodukt mit H_2O gefällt. Zur Reinigung wird aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch umkristallisiert (Verb. Ie aus DMF/Wasser). Tabelle 2 enthält die dargestellten Verb. I.

¹⁶⁾ F. Krollpfeiffer, H. Pötz und A. Rosenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 596 (1938).

¹⁷⁾ H. Specker und H. Gawrosch, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1338 (1942).

Tabelle 2
Heterocyclisch substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole (I)

R	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a*)	78	225—228	C ₆ H ₅ N ₃ O ₂ (151,1)	47,68 47,74	3,33 3,62	27,81 27,51
b	73	185—186	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ (223,2)	53,80 54,11	5,88 5,90	18,82 19,06
c	48	248—250	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257,2)	60,69 60,50	4,31 4,70	16,34 16,40
d	80	237—240	C ₆ H ₅ N ₃ OS (167,2)	43,10 43,60	3,02 3,20	25,13 25,19
e	91	230 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O (229,2)	57,63 57,45	4,83 5,10	30,55 30,84
f	99	270 (Zers.)	C ₁₀ H ₉ N ₅ OS (247,3)	—	—	—
g	75	195	C ₉ H ₈ N ₆ O (216,2)	50,00 49,84	3,73 4,04	38,87 38,62

*) Bereits von *Yale* und *Losee*²⁾ durch Oxydation von 1-Furoylthiosemicarbazid mit Pb₃O₄ dargestellt (Ausbeute: 47%; Schmp. 225—226°).

Acetylverbindungen von I

0,5 g I werden mit 5 ml Acetanhydrid bis zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich aus der klaren Lösung die Acetylverbindungen (Tab. 3) ab. Sie werden mit Essigester und Äther gewaschen.

Tabelle 3
Acetylverbindungen von I

R	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a	82	233—234	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ (193,2)	49,74 49,86	3,65 3,69	21,75 21,81
b	63	135—136	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ (199,2)	—	—	—
d	95	222—223	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S (209,2)	—	—	20,09 20,08
e*)	98	185	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃ (313,3)	57,50 57,63	4,83 5,17	22,34 22,12

*) Diacetylverbindung.

N-[1,3,4-Oxdiazolyl-(2)]-N'-aryl-harnstoffe (II)

0,01 Mol I werden mit 0,011 Mol des jeweiligen Isocyanates in 30 ml Essigester zum Sieden erhitzt (etwa 5 Min.). Beim Erkalten der Lösung kristallisiert der Harnstoff II aus. Er wird abgesaugt und mit Essigester und Äther gewaschen. Zur Reinigung kristallisiert man aus Alkohol um. Die Verb. II sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. N-[1,3,4-Oxdiazolyl-(2)]-N'-aryl-harnstoffe (II)

R	R'	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a	4-Cl-C ₆ H ₄	90	188—191	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₃ (304,7)	51,24 51,36	2,97 3,05	18,39 18,21
a	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	98	199—203	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ (339,1)	46,05 46,51	2,37 2,61	16,52 16,66
b	4-Cl-C ₆ H ₄	71	168—171	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ (376,8)	54,19 54,81	4,55 4,71	14,97 14,96
b	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	82	152—154	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₄ (411,2)	49,66 49,70	3,92 3,90	— —
d	4-Cl-C ₆ H ₄	95	196—200	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₂ S (320,8)	— —	— —	17,47 17,36
d	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	99	206—207	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S (355,2)	43,96 43,60	2,27 2,28	— —

Heterocyclisch substituierte 1,5-Diacyl-diaminoguanidine (III)

0,01 Mol des 2-Amino-1,3,4-oxdiazols (I) werden mit 0,01 Mol Säurehydrazid in 25 ml wäßrigem Alkohol (W.: A. = 2:1) unter Zusatz von 0,85 ml konz. Salzsäure 4–5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Im allgemeinen beginnt nach etwa 30–60 Min. die Abscheidung des Reaktionsproduktes. Nach dem Erkalten der Lösung wird das Hydrochlorid abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Zur Reinigung werden die Hydrochloride mit Aceton ausgekocht.

Die freien Basen werden durch Verreiben des Hydrochlorids mit NH₃ gewonnen. Die dargestellten Verbindungen III sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. Heterocyclisch substituierte 1,5-Diacyl-diaminoguanidine (III)
(oben Hydrochloride, darunter freie Basen)

R	R'	Ausbeute*) %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a	a	37	226—228	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₅ O ₄ (313,7)	42,15 42,38	3,86 4,05	22,38 22,11
		88	197—198	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄ (277,2)	47,65 46,91	3,99 4,11	25,26 25,82
a	C ₆ H ₅	58	220—222	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₅ O ₃ (323,7)	48,23 48,73	4,37 4,21	21,64 21,30
		95	196—197	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₃ (287,3)	54,35 54,35	4,56 4,51	24,38 23,80
d	d	79	230—233	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S ₂ (345,8)	38,20 38,57	3,51 3,83	20,25 20,01
		98	158—159	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₂ S ₂ (309,4)	— —	— —	— —
d	a	83	229—234	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S (329,8)	40,06 40,06	3,67 3,61	— —
		96	193—196	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ S (293,3)	— —	— —	— —

*) Die Ausbeuten der freien Basen beziehen sich auf die eingesetzten Hydrochloride.

Heterocyclisch substituierte 3-Alkoxy-1,2,4-triazole (IV)

1 g des Amino-oxdiazols I werden mit 20 ml des betreffenden wasserfreien Alkohols unter Zusatz von 1 g KOH 4–5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit Eisessig destilliert man etwa 10 ml des Alkohols i. Vak. ab. Die Verb. IV scheiden sich auf Zusatz von Wasser ab. Sie werden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Tab. 6 enthält die dargestellten Verb. IV.

Tabelle 6
Heterocyclisch substituierte 3-Alkoxy-1,2,4-triazole (IV)

R	R'	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a	C ₂ H ₅	63	155—156	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ (179,2)	53,62 53,80	5,06 4,94	23,45 23,34
a	n-C ₃ H ₇	55	102—104	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ (193,2)	55,95 55,83	5,74 5,69	21,75 21,82
d	C ₂ H ₅	77	163—165	C ₉ H ₉ N ₃ OS (195,2)	49,22 48,91	4,65 4,38	— —
d	n-C ₃ H ₇	83	109—111	C ₉ H ₁₁ N ₃ OS (209,3)	— —	— —	— —
g	CH ₃	66	163—164	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O (230,2)	52,17 52,03	4,38 3,65	36,50 36,96
g	C ₂ H ₅	89	135—136	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ O (244,3)	54,09 54,30	4,95 5,50	34,41 34,68
g	n-C ₃ H ₇	63	127	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O (258,3)	55,82 55,74	5,46 5,81	32,54 32,29

Heterocyclisch substituierte 1,2,4-Triazolone-(3) (V)

0,01 Mol des betreffenden Alkoxytriazols IV werden mit etwa 30 ml 20proz. HCl 10 bis 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Erkalten die Verb. V kristallin ab. Sie werden HCl-frei gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Tab. 7 enthält die dargestellten Verb. V.

Tabelle 7
Heterocyclisch substituierte 1,2,4-Triazolone-(3) (V)

R	Ausbeute %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C (oben: Ber., unten: Gef.)	H	N
a	38	256 (Zers.)	C ₆ H ₅ N ₃ O ₂ (151,1)	47,69 47,50	3,34 3,01	— —
d	68	337 (Zers.)	C ₇ H ₆ N ₃ O ₂ S (182,2)	— —	— —	25,13 25,02
g	80	275—276	C ₉ H ₈ N ₆ O (216,2)	50,00 50,26	3,73 3,84	38,87 38,61

Alkylierung des 2-Amino-5-[thienyl-(2')]-1,3,4-oxdiazols

0,02 Mol der Verb. Id werden mit 0,025 Mol Dialkylsulfat 15 Min. auf 155—160° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in wenig Wasser aufgenommen und vorsichtig unter Kühlung

mit NH_3 neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit eiskaltem Wasser säurefrei gewaschen. Es wird aus 50proz. Alkohol umkristallisiert.

Nach diesem Verfahren wurden die folgenden Verb. VI erhalten: 2-Imino-3-methyl-5-[thienyl-(2')]-1,3,4-oxdiazolin. Ausbeute: 58% d. Th., Schmp. 88–91°.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ (181,2)	Ber.: C 46,39	H 3,88	N 23,19
	Gef.: C 45,95	H 3,96	N 23,55

2-Imino-3-äthyl-5-[thienyl-(2')]-1,3,4-oxdiazolin. Ausbeute: 43% d. Th., Schmp. 88–90°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ (195,2)	Ber.: C 49,23	H 4,64	N 21,53
	Gef.: C 49,43	H 4,94	N 21,06

Anschrift: Prof. Dr. H. Gehlen, 1501 Groß Glienicke über Potsdam, Seeblick 1.

[Ph 749]

G. Zinner, G. Nebel und M. Hitze

Über weitere N-unsubstituierte O-Acyl-hydroxylamine

41. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 1. Juli 1969)

Durch Hydrolyse O-acylierter Acethydroximsäureester und durch HCl-Spaltung O-acylierter tert. Butyl-N-hydroxycarbamate ließen sich weitere O-Acyl-hydroxylamine herstellen, darunter auch solche mit Alkoxy-carbonyl- sowie mono- und di-substituierten Carbamoyl-Gruppen.

N-Unsubstituted O-Acyl-hydroxylamines. Part 41. Hydroxylamine-derivatives

By hydrolysis of O-acylated acet hydroximates and by HCl-cleavage of O-acylated tert. butyl-N-hydroxycarbamates further O-acyl-hydroxylamines were prepared, e. g. with alkoxy-carbonyl- as well as mono- and di-substituted carbamoyl-groups.

Vor längerer Zeit²⁾ berichteten wir über die Hydrolyse von O-Acyl-Derivaten (2) des Acethydroximsäureäthylesters (1) als einer geeigneten Methode für die Herstellung N-unsubstituierter O-Acyl-hydroxylamine, die man dabei als Hydrochloride 3 isoliert. Dieses Verfahren wurde nun auf die bisher noch nicht beschriebenen Derivate 2a-f angewandt und führte zu den entsprechenden Verbindungen des Typs 3.

¹⁾ 40. Mitt.: G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharmaz. 303, 139 (1970).

²⁾ G. Zinner, Arch. Pharmaz. 293, 657 (1960).