

Oxidation von Aceton-2-(p-chlorphenyl)- carbamidinohydrason-derivaten

Von

J. Schantl *

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 6. August 1969)

Die oxidative Umlagerung zweier Aceton-2-(p-chlorphenyl)-
carbamidinohydrason-derivate wird untersucht und erweist
sich als analog zu jener von Keto-2-aryl-semicarbazonen.

*Oxidation of Derivatives of Acetone-2-(p-chlorophenyl)-
carbamidino-hydrazone*

The oxidative rearrangement of two derivatives of acetone-
2-(p-chlorophenyl)-carbamidinohydrazone has been found to
proceed analogously to that of keto-2-aryl-semicarbazones.

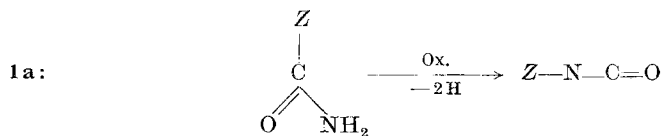
Nach dem bekannten Schema der *Hofmannschen* oxidativen Umlagerung primärer Carbonsäureamide ist das erste Reaktionsprodukt ein Isocyanat. Dieses erfährt meistens als nicht isoliertes Zwischenprodukt in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen eine weitere Umsetzung zu Folgeprodukten¹.

Der mit der Oxidation primärer Carbonsäureamide verbundene Abzug zweier H-Atome vom Amid-N-Atom wird begleitet von einer Wanderung des an die Carbamidogruppe gebundenen Restes: Im Endeffekt wird dabei die Bindung zwischen dem ursprünglichen Carbamido-C-Atom und dem dazu α -ständigen Atom gelöst und eine neue zwischen diesem Atom und dem N-Atom der vormaligen Carbamidofunktion gebildet, unter Entstehung der neuen Isocyanatfunktion (vgl. Schema 1 a).

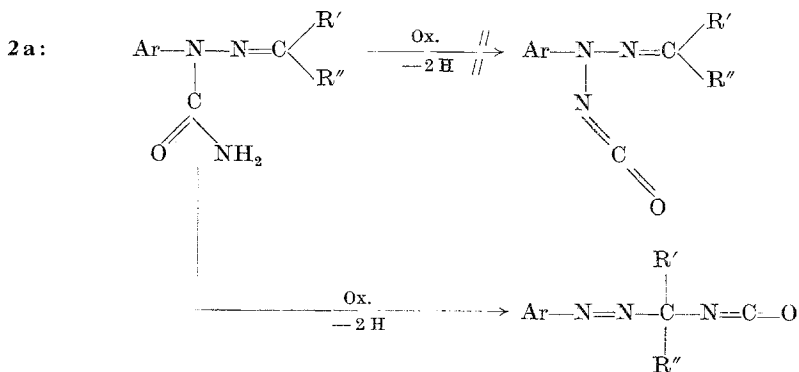
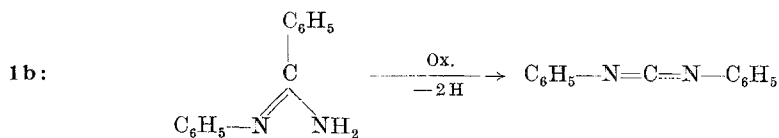
* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider, zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ Vgl. P. A. S. Smith, in: P. de Mayo, „Molecular Rearrangements“ I, 528 (1963).

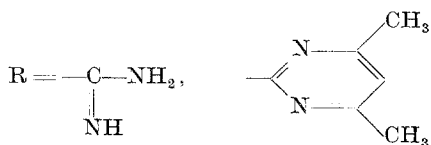
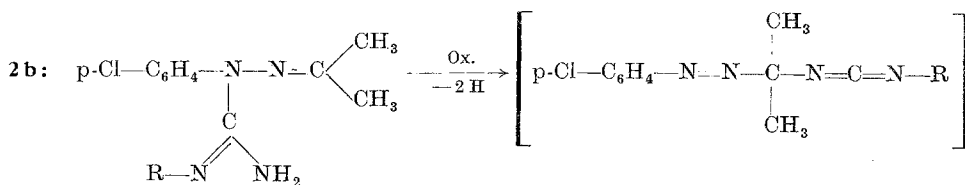
Allgemeines Übersichts-Schema:



$Z = \text{C}$ (Alkyl, Aryl, Alkenyl etc.), N (Harnstoffderiv.)



$\text{R}', \text{R}'' = \text{Alkyl, Aryl}; \text{Ar} = \text{Aryl}$



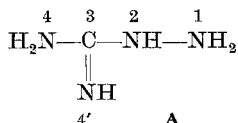
Ist die Carbamidofunktion jene eines Ketosemicarbazons, und zwar mit Arylsubstituenten in der 2-Stellung, so wird bei der Oxidation ebenfalls ein Isocyanat erhalten (bzw. davon ableitbare Folgeprodukte)². Wie gezeigt werden konnte, hat das hierbei auftretende Isocyanat nicht die nach dem vorerwähnten allgemeinen Strukturschema der oxidativen Umlagerung primärer Carbonsäureamide zu erwartende Triazanstruktur. Vielmehr ist die Neubildung einer Bindung zwischen dem ursprünglichen Carbamido-N-Atom und dem zum vormaligen Carbamido-C-Atom γ -ständigen Keto-C-Atom unter Ausbildung einer Azofunktion erfolgt (Schema 2a).

Als eine Parallele zum allgemeinen Reaktionsverlauf der Umlagerung primärer Carbonsäureamide bei deren „Oxidation“ nach *Hofmann* kann die Reaktion von Carbonsäureamidinen klassifiziert werden, die sich nach ihrer Überführung in N-Chloramidine bei Reaktion mit Ag_2O zu Carbodiimiden³ umlagern (Schema 1b).

Analog zu dieser Umlagerung von Carbonsäureamidinen kann in der Reihe der Keto-2-aryl-semicarbazone² die im folgenden beschriebene Oxidation zweier Derivate von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-carbamidino-hydrason* verstanden werden (Schema 2b).

Bei der Behandlung von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrason (I) mit Hg(II)-acetat in siedendem Benzol wurde unter Abscheidung von elementarem Hg ein Gemisch gelber Oxidationsprodukte erhalten⁴. Unter der erwähnten, im nachfolgenden zu bestätigenden Analogie müßte diese Oxidation unter Ausbildung der schon durch die Farbe angedeuteten Arylazoverbindungen erfolgt sein; als primäres Oxidationsprodukt sollte also ein Carbodiimidderivat II erwartet werden, welches jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Als

* Die Bezifferung der im folgenden beschriebenen Derivate von Carbamidinohydrazin (Aminoguanidin, A) ist analog zu der des Semicarbazids (*Beilstein*, Hb. organ. Chemie, IV. Aufl., vol. 3, 98 (1921); IUPAC-Regel C-981.1). Das Synonym „Guanylhiazin“ für A erscheint irreführend.



² a) *H. Schildknecht* und *G. Hatzmann*, *Angew. Chem.* **80**, 287 (1968);
b) *J. Schantl*, *Mh. Chem.* **100**, 1479 (1969).

³ *E. Haruki*, *T. Inaike* und *E. Imoto*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38**, 1806 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 17 960 e (1965).

⁴ Diese Reaktion geht auf eine Beobachtung von *U. Metz* zurück, dessen Dissertation, Universität Innsbruck (1965), die hier wiedergegebene Darstellung von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrason (I) entnommen ist.

Hauptprodukt wurde eine gelbe, basische Verbindung III isoliert; ihre Bruttoformel hat um 2 H-Atome weniger als der Summe aus Ausgangsverbindung I und den Elementen der Essigsäure entspricht. Da bei der Redoxreaktion mit Hg(II)-acetat zwei Äquivalente Essigsäure entstehen, kann durch Addition derselben an das als Zwischenprodukt zu postulierende Carbodiimidderivat II das Additionsprodukt N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-(carbamidino)-O-acetyl-harnstoff (III) entstehen. Die O-Acetylfunktion in III konnte durch 0,1*n*-NaOH leicht hydrolysiert werden. Das Hydrolysenprodukt ist N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-carbamidino)-harnstoff (IV), eine gelbe Verbindung mit basischem Charakter (Reaktionsschema 3).

Bei der Oxidation von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrazon (I) mit Hg(II)-acetat fiel als Nebenprodukt eine gelbe Verbindung V an [die nicht frei von III gewonnen werden konnte]. Mit großer Wahrscheinlichkeit darf dieses zweite Oxidationsprodukt V als ein Additionsprodukt von III an das als reaktives Zwischenprodukt formulierte Carbodiimidderivat II angesehen werden. Die alkalische Hydrolyse des mit III verunreinigten Nebenproduktes V lieferte die gelbe, nichtbasische Verbindung N,N'-Di-[α -(p-chlorphenylazo)-isopropyl-carbamoyl]-guanidin (VI); daneben wurde etwas IV erhalten, entsprechend der Verunreinigung von V durch III. Im Gegensatz zur alkalischen Hydrolyse von reinem III war bei der des Gemisches aus V und etwas III NH₃-Entwicklung festzustellen. Dies stützt die Annahme der für das zweite Oxidationsprodukt vorgeschlagenen Struktur V: Bei der alkalischen Hydrolyse von V ist neben Essigsäure auch Guanidin als Hydrolysenprodukt zu erwarten, wobei Guanidin unter den Reaktionsbedingungen NH₃ lieferte.

Zum Strukturbeweis von IV und VI wurden diese Verbindungen über eine unabhängige Alternativroute synthetisiert*: Durch Umsetzung von α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII) (s. u.) mit überschüssigem Guanidin wurde IV erhalten, wohingegen die Reaktion äquivalenter Mengen Isocyanat VIII mit Guanidin in verminderter Ausbeute IV, neben VI lieferte. Schließlich wurde VI fast quantitativ aus äquivalenten Mengen VIII und IV gebildet.

Zur Sicherung der Struktur des durch Oxidation mit HgO aus Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII) hergestellten α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanats (VIII) wurde dieses in 2-(p-Chlorphenylazo)-2-carbäthoxyamino-propan (IX) übergeführt. IX wurde auch direkt aus dem Semicarbazon VII sowie aus α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X) erhalten, und zwar jeweils unter den Bedingungen

* Die hierher gehörenden Reaktionsschritte sind in Reaktionsschema 3 durch strichlierte Pfeile gekennzeichnet.

des nach *Jeffreys*⁵ modifizierten *Hofmann*schen Carbonsäureamidabbaues mit Br₂ und Na-äthylat in Äthanol (vgl.^{2b}). α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X) wurde in Anlehnung an die bekannte Darstellung von α -Phenylazo-isobutyramid⁶ synthetisiert.

Als zweites Beispiel zu Schema 2b sei die Oxidation von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-carbamidino-hydrazon (XI) erwähnt. Durch Kondensation von I mit 2,4-Pentandion ist XI leicht zugänglich. Bei der Reaktion von XI mit KMnO₄ in wäßrigem Aceton konnte aus dem Reaktionsgemisch N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-harnstoff (XII) in geringer Ausbeute isoliert werden. Als Zwischenstufe ist hier ebenfalls ein Carbo-diimid-derivat analog zu II zu postulieren, welches durch Addition von H₂O in die Harnstoffverbindung XII übergegangen ist. Die Verbindung XII erwies sich als identisch mit einem Präparat, welches durch Kondensation mit 2,4-Pentandion aus IV hergestellt worden ist (Reaktionsschema 3).

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danke ich für zahlreiche Diskussionen und Anregungen. — UV- und NMR-Spektren wurden mit Geräten aufgenommen, die vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt worden sind. Der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Vers. 1. Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrazon (I)⁴

17,9 g (0,1 Mol) p-Chlorphenylhydrazin · HCl wurden in 120 ml Aceton bei Raumtemp. geschüttelt, bis die Suspension in eine braune Lösung überging, aus der sich farblose Kristalle abschieden. Nach Stehen über Nacht wurde filtriert, die Kristalle mit Äther gewaschen und getrocknet: 16,2 g (74%) Aceton-p-chlorphenylhydrazon · HCl⁷, Schmp. (Zers.) 132—136°.

10,95 g (50 mMol) Aceton-p-chlorphenylhydrazon · HCl wurden mit 4,2 g (50 mMol) Dicyandiamid in 120 ml Aceton am Wasserbad unter Rückfluß gelöst. Nach wenigen Min. schied sich ein neues, kristallines Produkt ab. Nach weiteren 20 Min. wurde abgekühlt, abgesaugt und das Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrazon · HCl mit Aceton gewaschen; Schmp. 182—185°.

Das rohe Salz wurde mit H₂O und 10proz. K₂CO₃-Lösung zersetzt; das sich abscheidende Öl konnte durch Anreiben leicht zur Kristallisation gebracht werden. Die farblose, kristallisierte Base wurde abgesaugt, mit H₂O

⁵ *E. Jeffreys*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 898 (1897); J. Amer. Chem. Soc. **22**, 14 (1899).

⁶ *M. C. Ford* und *R. A. Rust*, J. Chem. Soc. **1958**, 1297.

⁷ Bez. der Base vgl. *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 218 (1897); *N. B. Chapman*, *K. Clarke* und *H. Hughes*, J. Chem. Soc. **1965**, 1424.

gewaschen, aus H_2O umkristallisiert und im Vakuumexsiccator getrocknet: 11 g (82%) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrizon (I); Schmp. (Zers.) 144—145°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_6$. Ber. C 49,53, H 5,66, Cl 13,29, N 31,51.
Gef. C 49,58, H 5,72, Cl 13,38, N 31,73.

Vers. 2. *Oxidation von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydrizon (I) mit $\text{Hg}(\text{OAc})_2$*

Eine Suspension von 10,7 g (40 mMol) I und 12,7 g (40 mMol) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ in 100 ml Benzol wurde auf dem Wasserbad unter häufigem Schütteln zum Rückfluß erhitzt. Der Ansatz färbte sich zunächst tief braunrot; nach wenigen Min. schied sich Hg ab unter Graufärbung des Bodensatzes; die Lösung wurde heller (gelb). Nach 30 Min. wurde heiß filtriert.

a) Fraktion 1: Beim Versuch, das benzol. Filtrat nach Abkühlen mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung zu waschen, fiel gelber, kristalliner N^1 -[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]- N^2 -(carbamidino)-O-acetyl-harnstoff (III; 8,4 g = 64%) aus.

Fraktion 1 wurde in Äther gelöst und schied mit äther. HCl das kristallisierte III-Hydrochlorid aus; aus 50proz. Äthanol: Schmp. (Zers.) 155—159°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$.

Ber. C 43,22, H 5,03, Cl 19,63, Cl⁻ 9,82, N 23,27, O 8,86, CH_3CO 11,92.
Gef. C 43,46, H 5,35, Cl 19,75, Cl⁻ 10,13, N 22,75, O 9,11, CH_3CO 11,77.

Aus diesem Salz wurde die Base III durch Digerieren mit 5proz. K_2CO_3 -Lösung zurückgewonnen und aus 50proz. Dioxan umkristallisiert: Schmp. 120—123°; III kristallisierte mit 0,5 Mol Dioxan:

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$.

Ber. C 48,85, H 5,74, Cl 9,62, N 22,79, O 13,02, CH_3CO 11,65.

Gef. C 48,70, H 5,56, Cl 9,72, N 22,43, O 13,43, CH_3CO 11,10.

b) Fraktion 2: Aus dem Filtrat der Fraktion 1 wurde die benzol. Phase abgetrennt, getrocknet, eingedampft und mit Äthanol zur Kristallisation gebracht: 1,8 g Fraktion 2; Schmp. 126—129°, nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol 130—133°. In der Hauptsache dürfte diese Fraktion aus V mit einem geringen Anteil von III bestanden haben.

Vers. 3. *Alkalische Hydrolyse der Reaktionsprodukte aus Versuch 2*

a) 7,40 g (22,8 mMol) III wurden auf dem Wasserbad mit 114 ml 0,2*n*-NaOH und 114 ml Äthanol 50 Min. bis zur völligen Lösung erwärmt. Nach dem Abdampfen (Rotationsverdampfer) wurde der Rückstand mit H_2O zur Kristallisation gebracht; aus Benzol 4,90 g (76%) N^1 -[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]- N^2 -(carbamidino)-harnstoff (IV), Schmp. 148—151°.

UV (Äthanol): λ_{max} 271 nm ($\log \epsilon = 4,10$); λ_{max} 397 nm ($\log \epsilon = 2,27$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$. Ber. C 46,72, H 5,34, Cl 12,54, N 29,73, O 5,65.

Gef. C 47,21, H 5,43, Cl 12,57, N 29,31, O 5,76.

b) 1,8 g Fraktion 2 wurden mit 27,8 ml 0,2*n*-NaOH und 28 ml Äthanol am Wasserbad erwärmt, wobei NH_3 -Entwicklung auftrat. Nach 1 Stde. wurde abgekühlt; das gelbe, kristallisierte $\text{N,N}'$ -Di[α -(p-chlorphenylazo)-

isopropylcarbamoyl]-guanidin (VI, 0,82 g) wurde abfiltriert, in heißem Äthanol gelöst und die filtrierte Lösung mit dem gleichen Volumen H₂O versetzt; Schmp. (Zers.) 174—177°.

UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 272 nm ($\log \varepsilon = 4,43$); $\lambda_{\max}$ 397 nm ($\log \varepsilon = 2,57$).

C₂₁H₂₅Cl₂N₉O₂. Ber. C 49,80, H 4,98, Cl 14,00, N 24,90.

Gef. C 50,06, H 5,14, Cl 14,10, N 24,85.

Nach Abfiltrieren der bei der alkalischen Hydrolyse entstandenen Kristalle VI wurde das Filtrat wie unter a) aufgearbeitet, wodurch weitere 0,35 g IV gewonnen wurden.

Vers. 4. Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII)

Zu einer Lösung von 21,9 g (0,1 Mol) Aceton-(p-chlorphenyl)-hydrazon · HCl in 100 ml 40proz. Essigsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 8,9 g (0,11 Mol) KNCO in 20 ml H₂O langsam zugetropft. Der dicke Brei von auskristallisierendem Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII) wurde mit 100 ml H₂O verdünnt, weitere 3 Stdn. gerührt, filtriert; VII wurde mit H₂O gewaschen, bis das Waschwasser neutral reagierte. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator wurden 18,8 g (83%) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII) erhalten, welches zur weiteren Umsetzung genügend rein war. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol Schmp. 168—170°.

C₁₀H₁₂ClN₃O. Ber. C 53,23, H 5,36, Cl 15,71, N 18,62.

Gef. C 53,50, H 5,32, Cl 15,60, N 18,56.

Vers. 5. α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII)

Eine Suspension von 9,10 g (40 mMol) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII) in 150 ml Benzol wurde mit 9,50 g (44 mMol) HgO versetzt. Der Ansatz wurde mit einem Magnetrührer kräftig gerührt und unter Verwendung eines Wasserabscheiders und eines Rückflußkühlers 5 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Im Verlauf der Reaktion färbte sich die Benzollösung gelb, während gleichzeitig Hg abgeschieden wurde. Von Hg und unverbrauchtem HgO wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Petroläther (PÄ, 40—60°) digeriert und Unlösliches abfiltriert. Nach Abdestillieren des PÄ wurde das als Rückstand verbliebene gelbe Öl destilliert: 6,60 g (73%) α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII), Sdp._{0,5} 81—83°.

IR (Film): ν (N=C=O): 2230 und 2160 cm⁻¹.

UV (Cyclohexan): $\lambda_{\max}$ 275 nm ($\log \varepsilon = 4,07$); $\lambda_{\max}$ 394 nm ($\log \varepsilon = 2,11$).

NMR: (CCl₄) τ : 2,24 und 2,63 (A₂B₂), 4 H: p-Cl-C₆H₄-N=; τ : 8,45 (Singlett), 6 H: —C(CH₃)₂—.

C₁₀H₁₀ClN₃O. Ber. C 53,70, H 4,51, Cl 15,86, N 18,79.

Gef. C 54,10, H 4,49, Cl 15,87, N 18,47.

Vers. 6. N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-carbamidinoharnstoff (IV) aus VIII

Durch Auflösen von 0,62 g (27 mMol) Na in 50 ml absol. Methanol und Zugabe von 2,66 g (27 mMol) 97proz. Guanidin · HCl wurde eine Lösung von freiem Guanidin bereitet und bei 35° (Rotationsverdampfer) eingedampft.

Der Rückstand wurde mit 3,00 g (13,5 mMol) α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII) in 50 ml absol. Aceton über Nacht gerührt. Nach Filtration (NaCl) wurde am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit H₂O zur Kristallisation gebracht; 3,40 g (89%) gelber N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-carbamidinoharnstoff (IV); Schmp. (aus Benzol) 145–150°. Dieses Produkt (IV) ist auf Grund von Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit dem nach Vers. 3a gewonnenen.

Vers. 7. *N,N'*-Di-[α -(p-chlorphenylazo)-isopropylcarbamoyl]-guanidin (VI) aus VIII und IV

Eine Lösung von 1,16 g (4,1 mMol) N¹-[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]-N²-(carbamidino)-harnstoff (IV) in 30 ml Benzol wurde mit 0,92 g (4,1 mMol) α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII) versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, eingedampft und mit P $\ddot{A}$ (40–60°) zur Kristallisation gebracht. 2,07 g (99%) gelbes N,N'-Di[α -(p-chlorphenylazo)-isopropylcarbamoyl]-guanidin (VI). Schmp. und IR-Spektrum stimmen mit denen der Verbindung VI aus Vers. 3b überein.

Vers. 8. α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X)

Die Darstellung von α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X) erfolgte in völliger Analogie zu der von α -Phenylazo-isobutyramid⁶.

a) α -(p-Chlorphenylhydrazino)-isobutyronitril

Aus 17,8 g (125 mMol) p-Chlorphenylhydrazin und 10,7 g (125 mMol) Acetoncyanhydrin im Bombenrohr: 22 g (84%) α -(p-Chlorphenylhydrazino)-isobutyronitril; Umkristallisation aus P $\ddot{A}$ (60–80°): Schmp. 83–86°.

C₁₀H₁₂ClN₃. Ber. Cl 16,91. Gef. Cl 17,32.

b) α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyronitril

6,27 g (30 mMol) α -(p-Chlorphenylhydrazino)-isobutyronitril, in CHCl₃ gelöst, wurden mit wäßr. Br₂/KBr-Lösung oxidiert; 5,80 g (93%) gelbe Kristalle, α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyronitril. Umkristallisation aus P $\ddot{A}$ (40–60°); Schmp. 85–86°.

C₁₀H₁₀ClN₃. Ber. Cl 17,07. Gef. Cl 17,15.

c) α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X)

Hydrolyse von 4,14 g (20 mMol) α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyronitril mit konz. H₂SO₄; Umkristallisation aus P $\ddot{A}$ (40–60°). 3,5 g (78%) α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X); Schmp. 105–107°.

C₁₀H₁₂ClN₃O. Ber. Cl 15,71. Gef. Cl 15,57.

Vers. 9. 2-(p-Chlorphenylazo)-2-carbäthoxyamino-propan (IX)

a) Aus α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X)

Eine Lösung von 0,69 g (30 mMol) Na in 50 ml absol. Äthanol wurde mit einer Lösung von 2,25 g (10 mMol) α -(p-Chlorphenylazo)-isobutyramid (X) in 20 ml absol. Äthanol vereint. Unter Rühren bei 0° wurden 0,51 ml (10 mMol) Br₂ in 30 ml absol. Äthanol zugetropft und anschließend 2 Stdn. bei 60 bis 70° gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen H₂O und Äther verteilt, die Ätherlösung abgetrennt, neutral ge-

waschen, getrocknet und eingedampft: 2,31 g (86%), gelbes, öliges 2-(p-Chlorphenylazo)-2-carbäthoxyamino-propan (IX), das beim Anreiben kristallisierte; Umkristallisation aus Pentan bei -20° ; Schmp. $56-58^{\circ}$.

IR (KBr): ν (NH) 3340 cm^{-1} , ν (C=O) 1710 cm^{-1} .

UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 273 nm ($\log \epsilon = 4,22$); $\lambda_{\max}$ 400 nm ($\log \epsilon = 2,24$).

NMR (CCl_4): $\tau = 2,36$ und $2,67$ (A_2B_2), 4 H: p. Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N} =$; $\tau = 3,98$ (Singlett), 1 H: $-\text{NH}-$; $\tau = 5,99$ (Quadruplett), 2 H: $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $\tau = 8,34$ (Singlett), 6 H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; $\tau = 8,80$ (Triplet), 3 H: $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Ber. C 53,44, H 5,98, N 15,58.

Gef. C 53,29, H 6,12, N 15,60.

b) Aus Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII)

2,25 g (10 mMol) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-semicarbazon (VII) wurden wie bei Vers. 9a behandelt: 2,13 g (79%) 2-(p-Chlorphenylazo)-2-carbäthoxyaminopropan (IX). Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen IX sowie IR-Spektrum bewiesen die Identität beider Präparate.

c) Aus α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII)

0,40 g (1,8 mMol) α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl-isocyanat (VIII) wurde mit 20 ml absol. Äthanol, worin katalyt. Mengen Na gelöst waren, 40 Min. zum Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter 9a: 0,42 g (87%) 2-(p-Chlorphenylazo)-2-carbäthoxyaminopropan (IX). Identitätsbeweis mit dem nach Vers. 9a oder 9b erhaltenen IX durch Mischschmp. und Vergleich der IR-Spektren.

Vers. 10. Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-carbamidinohydranon (XI)

2,67 g (10 mMol) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-(carbamidino)-carbamidinohydranon (I) wurden in 2,20 g (22 mMol) 2,4-Pentandion unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Nach etwa 30 Min. begann Kristallabscheidung, nach weiteren 30 Min. wurde überschüssiges 2,4-Pentandion am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit wenig Äthanol aufgenommen, die Kristalle abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert: 2,2 g (66%) Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-carbamidinohydranon (XI), Schmp. $197-200^{\circ}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6$. Ber. Cl 10,72. Gef. Cl 10,30.

Vers. 11. N^1 -[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]- N^2 -[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-harnstoff (XII)

1,27 g (4,5 mMol) IV wurden in 1,4 ml 2,4-Pentandion gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach Abdestillieren von überschüss. 2,4-Pentandion wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 1,38 g (88%) N^1 -[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]- N^2 -[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-harnstoff (XII), Schmp. $135-138^{\circ}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$. Ber. C 55,41, H 5,52, Cl 10,23, N 24,21.

Gef. C 55,31, H 5,44, Cl 10,39, N 24,20.

Vers. 12. *Oxidation von Aceton-2-(p-chlorphenyl)-4-[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-carbamidinohydrazon (XI)*

Zu einer Lösung von 993 mg (3 mMol) XI in 100 ml Aceton wurden 316 mg (2 mMol) KMnO_4 in 10 ml H_2O zugetropft und anschließend 20 Min. auf dem Wasserbad zum Rückfluß erwärmt. Von abgeschiedenem MnO_2 wurde abfiltriert und das gelbe Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der feuchte Rückstand wurde mit Äther aufgenommen, mit H_2O neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde erneut in möglichst wenig Äther gelöst und auf eine Kieselgelsäule (280×28 mm, Kieselgel Merck 0,2—0,5 mm, durch Zusatz von 25 Gew. % H_2O deaktiviert) aufgebracht. Bei der Elution mit Äther wurde nach den ersten 110 ml Eluat eine Fraktion von 100 ml aufgefangen; das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol zur Kristallisation gebracht: 16 mg (1,5%) N^1 -[α -(p-Chlorphenylazo)-isopropyl]- N^2 -[2-(4,6-dimethylpyrimidino)]-harnstoff (XII); das IR-Spektrum bewies die Identität mit dem Präparat XII aus Vers. 11.