

Theodor Pyl, Lothar Seidl¹⁾ und Hans Beyer

Über Kondensationen von Oxalamidrazon und *N,N'*-Diamino-guanidin mit α -Halogen-ketonen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 16. Juni 1967)

Bei der Einwirkung von α -Halogen-ketonen auf Oxalamidrazon oder *N,N'*-Diamino-guanidin entstehen die Bis-hydrazone **1–5** bzw. **6–10**. Aus diesen erhält man mit Pyridin die Pyridiniumsalze **11–15** bzw. **16–20**, die beim Erhitzen mit Alkalien in die entsprechend substituierten Dihydro-*as*-triazin-Derivate (z. B. **22**) und Pyridin gespalten werden. — Die alkalische Spaltung des Acetylpyridiniumchlorid-guanylhydrazon-hydrochlorids (**23**) führt — entgegen unseren früheren Angaben⁸⁾ — zu 3-Amino-6-methyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (**25**) und Pyridin.

Für das als Ausgangsstoff verwendete Oxaldiimidsäure-dihydrazid finden sich in der Literatur folgende Bezeichnungen: „Cyanhydrazin“²⁾, „Carbohydrazimin“³⁾, „Oxalhydrazidin“⁴⁾ oder Oxal-bis-amidrazon bzw. Oxalamidrazon⁵⁾. Es läßt sich am besten durch Einleiten von Dicyan in eine eisgekühlte alkoholische Hydrazinlösung^{2,3)} oder durch Umsetzung von Oxaldiimidsäurediester^{4,5)} mit Hydrazinhydrat darstellen. — Die Synthese des *N,N'*-Diamino-guanidins ist lt. Literaturangaben auf verschiedenen Wegen⁶⁾ möglich. Wir stellten es nach einer von uns verbesserten Methode⁷⁾ aus *S*-Äthyl-isothiosemicarbazid-hydrobromid und 98proz. Hydrazinhydrat unter Abspaltung von Äthylmercaptan als *N,N'*-Diamino-guanidin-hydrobromid her.

Oxaldiimidsäure-dihydrazid (Oxalamidrazon) kondensiert mit α -Chlor-ketonen, wie Chloraceton, 3-Chlor-butanon-(2), ω -Chlor-acetophenon, 4, ω -Dichlor-acetophenon und 4-Brom- ω -chlor-acetophenon, in schwach mineralaurer HCl/Äthanol-Lösung mit 70–80proz. Ausbeute zu den gut kristallisierenden Bis-hydrazonen **1–5**. In stärker saurer Lösung (4–5*n* HCl) werden sie wieder in die Komponenten ge-

¹⁾ L. Seidl, Diplomarb., Univ. Greifswald 1958.

²⁾ A. Angeli, Gazz. chim. ital. **23** II, 101 (1893); H. Beyer, Th. Pyl und K.-H. Wünsch, Chem. Ber. **93**, 2209 (1960).

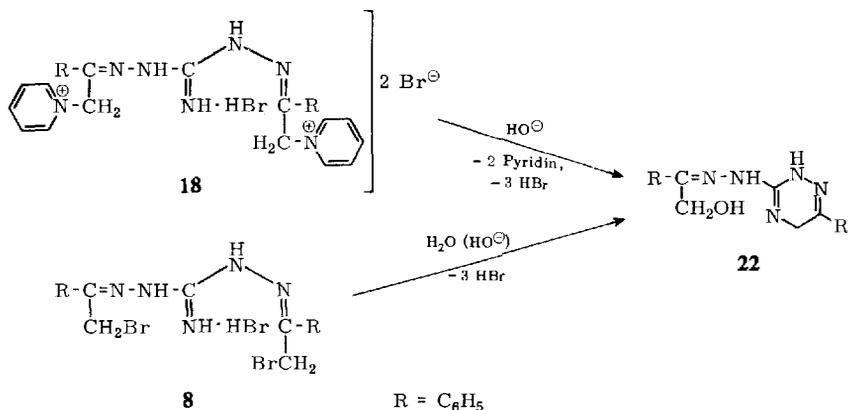
³⁾ Th. Curtius und G. M. Dedichen, J. prakt. Chem. [2] **50**, 241 (1894); **52**, 272 (1895).

⁴⁾ G. Dedichen, Avh. norske Vidensk.-Akad. Oslo, I. Mat.-naturvidensk. Kl. **1936**, Nr. 5, S. 42; C. **1937** I, 88.

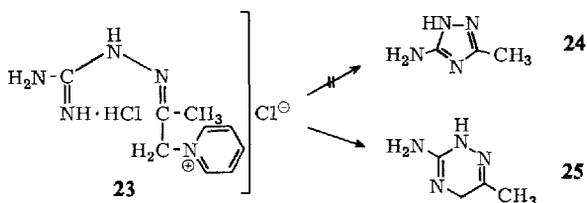
⁵⁾ H. Weidinger und J. Kranz, Chem. Ber. **96**, 1064 (1963); **97**, 1599 (1964).

⁶⁾ G. Pellizzari und C. Cantoni, Gazz. chim. ital. **35** I, 291 (1905); Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 283 (1905); R. Stollé und K. Hofmann, ebenda **37**, 4524 (1904); R. Stollé und K. Krauch, J. prakt. Chem. [2] **88**, 306 (1913); R. Phillips und J. F. Williams, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2465 (1928); R. A. Henry, H. D. Lewis und G. B. L. Smith, ebenda **72**, 2015 (1950).

⁷⁾ G. I. Keim, R. A. Henry und G. B. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4944 (1950).



Diese Ergebnisse führten zu einer Überprüfung⁹⁾ der von uns seinerzeit gemachten Angabe, wonach bei der alkalischen Spaltung des Acetonyl-pyridiniumchlorid-guanylhydrazon-hydrochlorids (**23**) das 3-Amino-5-methyl-1.2.4-triazol (**24**) entsteht⁸⁾. Das von uns damals beschriebene Pikrat vom Schmp. 225° erwies sich bei genauerer Untersuchung als das Pikrat der Ausgangsverbindung. Erst bei längerem Erhitzen des Pyridiniumsalzes mit überschüssiger Natronlauge entsteht auch hier das 3-Amino-6-methyl-2.5-dihydro-1.2.4-triazin (**25**), welches ein Pikrat vom Schmp. 280° liefert.



Beschreibung der Versuche

*N*¹,*N*⁶-Bis-[β -chlor-isopropyliden]-oxalamidrazon (**1**): 1.34 g (10 mMol) Oxalamidrazon¹⁰⁾ werden in 50 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 0.5 ccm konz. Salzsäure versetzt. Hierzu fügt man unter Umschütteln eine Lösung von 1.84 g (20 mMol) Chloraceton in 20 ccm Wasser. Aus der klaren Lösung scheidet sich bald ein Niederschlag ab, der mit Wasser und Äthanol gewaschen wird. Aus Toluol erhält man 2.0 g (75%) farblose Lanzetten, Schmp. 175–176° (Zers.).

$C_8H_{14}Cl_2N_6$ (265.2) Ber. C 36.24 H 5.32 Cl 26.74 N 31.70
Gef. C 36.45 H 5.30 Cl 26.84 N 31.79

*N*¹,*N*⁶-Bis-[2-chlor-1-methyl-propyliden]-oxalamidrazon (**2**): Man löst 1.34 g (10 mMol) Oxalamidrazon in 50 ccm warmem Wasser und versetzt mit einer Lösung von 2.12 g (20 mMol) 3-Chlor-butanon-(2) in 20 ccm Äthanol und 1 ccm konz. Salzsäure in der Wärme.

⁹⁾ Für einen diesbezüglichen Hinweis sind wir Herrn Prof. Dr. J. Thesing, Darmstadt, zu besonderem Dank verpflichtet.

¹⁰⁾ Oxalamidrazon liegt als Monohydrat vor.

Der ausfallende Niederschlag wird mit Wasser und Äthanol gewaschen. Aus Toluol 2.1 g (72%) farblose Lanzetten, Schmp. 165–167° (Zers.).

$C_{10}H_{18}Cl_2N_6$ (293.2) Ber. C 40.96 H 6.19 Gef. C 41.05 H 6.28

*N*¹,*N*⁶-*Bis*-[*α*-*chlormethyl-benzyliden*]-*oxalamidrazon* (3): Wie bei 1 und 2 erhält man aus 1.34 g (10 mMol) *Oxalamidrazon* und 3.08 g (20 mMol) *ω*-*Chlor-acetophenon* einen gelben Niederschlag. Aus Toluol 3.0 g (77%) gelbe Stäbchen, Schmp. 182–184° (Zers.).

$C_{18}H_{18}Cl_2N_6$ (389.3) Ber. C 55.53 H 4.66 Cl 18.22 N 21.59
Gef. C 55.30 H 4.74 Cl 17.76 N 21.44

*N*¹,*N*⁶-*Bis*-[*p*-*chlor-α-chlormethyl-benzyliden*]-*oxalamidrazon* (4): 1.34 g (10 mMol) *Oxalamidrazon* werden wie oben mit 3.76 g (20 mMol) *4.ω*-*Dichlor-acetophenon* umgesetzt. Aus Toluol 3.5 g (76%) gelbe Stäbchen, Schmp. 198–200° (Zers.).

$C_{18}H_{16}Cl_4N_6$ (458.2) Ber. C 47.18 H 3.52 Gef. C 47.00 H 3.66

*N*¹,*N*⁶-*Bis*-[*p*-*brom-α-chlormethyl-benzyliden*]-*oxalamidrazon* (5): Analog aus 1.34 g (10 mMol) *Oxalamidrazon* und 4.66 g (20 mMol) *4-Brom-ω-chlor-acetophenon*. Aus Dioxan 5.2 g (95%) gelbe Kristalle, Schmp. 202–204° (Zers.).

$C_{18}H_{16}Br_2Cl_2N_6$ (547.1) Ber. C 39.52 H 2.95 Gef. C 39.71 H 3.10

N,N'-*Bis*-[*β*-*brom-isopropylidenamino*]-*guanidin-hydrobromid* (6): 1.70 g (10 mMol) *N,N'*-*Diamino-guanidin-hydrobromid* werden mit 2.74 g (20 mMol) *Bromaceton* in 15 ccm Äthanol und 7 ccm Bromwasserstoffsäure 6 Std. bei Raumtemp. gerührt. Dann kühlt man auf 0° ab und wäscht den Niederschlag mit wenig eiskaltem Methanol und Äther nach. Man erhält 3.2 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 166–168° (Zers.).

$C_7H_{14}Br_2N_5]Br$ (408.0) Ber. N 17.17 Gef. N 17.33

N,N'-*Bis*-[*2-brom-1-methyl-propylidenamino*]-*guanidin-hydrobromid* (7): Wie bei 6 wird eine Suspension von 1.70 g (10 mMol) *N,N'*-*Diamino-guanidin-hydrobromid* mit 3.08 g (20 mMol) *3-Brom-butanon-(2)* gerührt. Die Aufarbeitung wie bei 6 ergibt 3.4 g (78%) farblose Stäbchen, Schmp. 172–174° (Zers.).

$C_9H_{18}Br_2N_5]Br$ (436.0) Ber. C 24.79 H 4.16 Br 54.98 Gef. C 24.62 H 4.35 Br 54.87

N,N'-*Bis*-[*α*-*brommethyl-benzylidenamino*]-*guanidin-hydrobromid* (8): Wie bei 7 erhält man aus 1.70 g (10 mMol) *N,N'*-*Diamino-guanidin-hydrobromid* und 3.98 g (20 mMol) *ω*-*Brom-acetophenon* 5.1 g (96%) farblose Lanzetten, Schmp. 227–229° (Zers.).

$C_{17}H_{18}Br_2N_5]Br$ (532.1) Ber. Br 45.06 N 13.16 Gef. Br 45.00 N 13.11

N,N'-*Bis*-[*p*-*chlor-α-brommethyl-benzylidenamino*]-*guanidin-hydrobromid* (9): Aus 1.70 g (10 mMol) *N,N'*-*Diamino-guanidin-hydrobromid* und 4.67 g (20 mMol) *4-Chlor-ω-brom-acetophenon* erhält man wie bei 8 5.2 g (86%) farblose Kristalle, Schmp. 242–245° (Zers.).

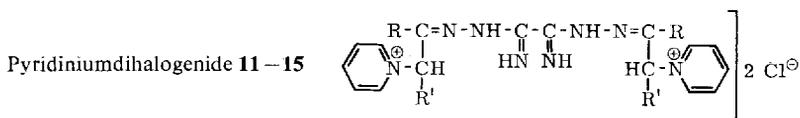
$C_{17}H_{16}Br_2Cl_2N_5]Br$ (601.0) Ber. C 33.96 H 2.68 Gef. C 33.84 H 2.56

N,N'-*Bis*-[*p*-*brom-α-brommethyl-benzylidenamino*]-*guanidin-hydrobromid* (10): Wie bei 9 erhält man aus 1.70 g (10 mMol) *N,N'*-*Diamino-guanidin-hydrobromid* und 5.56 g (20 mMol) *4.ω*-*Dibrom-acetophenon* nach 6stdg. Rühren einen Kristallbrei, der bei 0° mit Methanol und Äther gewaschen wird. Farblose Mikrokristalle, Schmp. 240–242° (Zers.). Ausb. 5.7 g (83%).

$C_{17}H_{16}Br_4N_5]Br$ (689.9) Ber. N 10.15 Gef. N 10.26

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyridiniumdihalogenide 11–15: 10 mMol von 1–5 werden in etwa 75 ccm Äthanol aufgeschlämmt und mit 25 ccm *Pyridin* versetzt. Beim Erwärmen entsteht eine klare, tiefrote Lösung, aus der auf Zugabe von Äther das

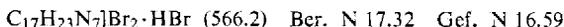
entsprechende Pyridiniumsalz ausfällt. Zur Reinigung löst man das zähflüssige Produkt in 50 ccm Äthanol und fällt erneut mit Äther, eine Operation, die mehrfach wiederholt werden muß. Näheres siehe Tabelle.



Nr.	Ausgangs- stoffe	R	R'	% Ausb.	Kristallform Schmp. (Zers.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Br	Analyse Cl	N
11	1 + Py *)	CH ₃	H	66	farbl. Blättchen 170–171°	C ₁₈ H ₂₄ N ₈ Cl ₂ (423.4)	Ber. — Gef. —	16.75 16.52	— —
12	2 + Py	CH ₃	CH ₃	73	farbl. Lanzetten 165–166°	C ₂₀ H ₂₈ N ₈ Cl ₂ (451.4)	—	—	24.82 24.78
13	3 + Py	C ₆ H ₅	H	99	gelbe Nadeln 221–223°	C ₂₈ H ₂₈ N ₈ Cl ₂ (547.5)	—	—	12.95 12.58
14	4 + Py	C ₆ H ₄ –Cl(<i>p</i>)	H	86	gelbe Blättchen 224–226°	C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₈ Cl ₂ (616.4)	—	—	23.01 22.69
15	5 + Py	C ₆ H ₄ –Br(<i>p</i>)	H	91	gelbe Blättchen 222–224°	C ₂₈ H ₂₆ Br ₂ N ₈ Cl ₂ (705.3)	22.66 22.51	10.05 9.99	15.89 15.64

*) Py = Pyridin.

N,N'-Bis-[β -pyridinio-isopropylidenamino]-guanidin-dibromid-hydrobromid (**16**): 4.08 g (10 mMol) **6** werden in 100 ccm Äthanol heiß gelöst und 10 ccm *Pyridin* zugegeben. Die orange-farbene Lösung wird noch kurze Zeit erhitzt und in der Kälte mit Äther versetzt. Das ausgefallene Salz wird durch Lösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther gereinigt, es ist stark hygroskopisch. Farblose Nadeln, Schmp. 181–184° (Zers.). Ausb. 4.0 g (71 %).



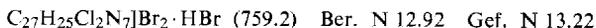
N,N'-Bis-[2-pyridinio-1-methyl-propylidenamino]-guanidin-dibromid-hydrobromid (**17**): 4.36 g (10 mMol) **7** werden in 100 ccm Methanol und 20 ccm *Pyridin* einige Min. erhitzt. Die Reinigung wie bei **16** liefert 4.4 g (74 %) farblose Nadeln, Schmp. 201–204° (Zers.).



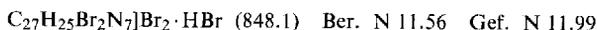
N,N'-Bis-[α -pyridinomethyl-benzylidenamino]-guanidin-dibromid-hydrobromid (**18**): 5.32 g (10 mMol) **8** werden in 150 ccm Äthanol suspendiert, mit 15 ccm *Pyridin* versetzt und erhitzt. Aus der klaren, gelben Lösung fallen mit Äther in der Kälte 6.3 g (91 %) lanzettenförmige Kristalle aus, Schmp. 181–183° (Zers.).



N,N'-Bis-[*p*-chlor- α -pyridinomethyl-benzylidenamino]-guanidin-dibromid-hydrobromid (**19**) wird wie bei **18** aus 6.01 g (10 mMol) **9** und *Pyridin* gewonnen. Man erhält 6.7 g (88 %) farblose, stark hygroskopische Lanzetten, Schmp. 204–207° (Zers.).



N,N'-Bis-[*p*-brom- α -pyridinomethyl-benzylidenamino]-guanidin-dibromid-hydrobromid (**20**): Analog **19** erhält man aus 6.90 g (10 mMol) **10** und *Pyridin* 7.4 g (87 %) farblose Kristalle, Schmp. 197–200° (Zers.).



3,3'-Bis-[6-(*p*-chlor-phenyl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazinyl] (**21**): 6.16 g (10 mMol) **14** in 100 ccm Wasser werden mit 15 ccm *Natronlauge* versetzt. Aus der anfangs blauviolettten Lösung scheidet sich beim Erhitzen ein brauner, flockiger Niederschlag aus; zugleich wird die Lösung farblos, und ein starker Pyridingeruch tritt auf. Die braune Substanz wird in Dimethyl-

formamid gelöst und aus der tiefroten Lösung mit Natronlauge wieder ausgefällt. Man saugt ab, wäscht bis zur Neutralreaktion und trocknet bei 100°. Gelbbraune Plättchen, Schmp. 216° (Zers.). Ausb. 0.6 g (16%).

$C_{18}H_{14}Cl_2N_6$ (385.3) Ber. C 56.12 H 3.66 N 21.82 Gef. C 55.93 H 3.88 N 21.83

ω-Hydroxy-acetophenon-[6-phenyl-2.5-dihydro-1.2.4-triazinyl-(3)-hydrazon] (22)

a) *Alkalische Spaltung des Pyridiniumsalzes 18*: 6.90 g (10 mMol) **18** in 100 ccm Wasser werden mit 10 ccm konz. *Natronlauge* versetzt. Beim Erhitzen tritt starker Pyridingeruch auf, zugleich scheidet sich ein braungelber Niederschlag ab, der in Dimethylformamid gelöst und mit *Natronlauge* wieder ausgefällt wird, Schmp. 174–175° (Zers.). Ausb. 3.0 g (98%).

$C_{17}H_{17}N_5O$ (307.3) Ber. C 66.43 H 5.58 N 22.79 Gef. C 66.41 H 5.35 N 22.86

b) 5.32 g (10 mMol) **8** werden in 100 ccm Dimethylformamid gelöst und die orangefarbene Lösung in 200 ccm *Ammoniak* eingetragen. Der ausfallende gelbe, flockige Niederschlag wird in Dimethylformamid gelöst, mit *Natronlauge* wieder gefällt und mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen, Schmp. 174–175° (Zers.). Ausb. 2.9 g (94%).

Der Misch-Schmp. beider Substanzen zeigt keine Depression, auch die IR-Spektren sind identisch.

3-Amino-6-methyl-2.5-dihydro-1.2.4-triazin (25): 2.0 g *Acetonyl-pyridiniumchlorid-guanylhydrazon-hydrochlorid*⁸⁾ (**23**) werden in 25 ccm 10proz. *Natronlauge* 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierbei scheidet sich ein kristalliner Niederschlag ab, der nach dem Erkalten 300 mg (35.1%) gelblich glitzernde Prismen liefert, die aus verd. Äthanol unter Zersetzung bei 244° schmelzen.

$C_4H_9N_4$ (113.1) Ber. N 49.52 Gef. N 49.37

Pikrat: Beim Versetzen einer heißen wäßr. Lösung von **25** mit wäßr. *Pikrinsäure*-Lösung fällt ein gelber Niederschlag aus, der aus Dimethylformamid/Äthanol (1 : 2) gelbe Nadeln vom Schmp. 280° (Zers.) liefert.

[270/67]