

Walter Ried und Joachim Valentin<sup>1)</sup>

Reaktionen mit Aminoguanidin, II <sup>2)</sup>

## Umsetzung von Aminoguanidin mit Lactonen und Carbonsäureanhydriden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main  
(Eingegangen am 15. Juni 1967)

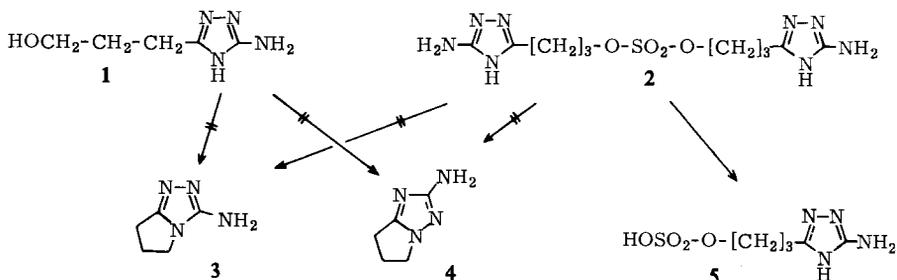
Aminoguanidin (**14**) reagiert mit  $\gamma$ -Butyrolacton (**13**) und Butenoliden (**8a,12**) zu 3-substituierten 5-Amino-*s*-triazolen (**1, 10, 11**), mit 3-Benzyliden-phthalid (**17**) zu Phthalazin-Derivaten (**16, 22**). Ein zweiter Ringschluß der *s*-Triazole zu Dihydro- bzw. Tetrahydro-pyrrolo-[2.1-*c*]- oder -[1.2-*b*]-*s*-triazolen wird nicht beobachtet. — Dagegen liefert Aminoguanidin mit Naphthalsäureanhydrid (**18**) das Benzo-*s*-triazolo-isochinolin **23** und mit Dehydracet-säure (**19**) das 3-Methyl-4-acetoacetyl-*x*-guanyl-pyrazolon-(5) (**20**).

Die Bildung von *s*-Triazolo[1.5-*c*]chinazolinen bei der Einwirkung von Aminoguanidin auf 3.1-Benzoxazinone-(4)<sup>2)</sup> veranlaßte uns zu untersuchen, wie Aminoguanidin (**14**) mit anderen lactonartigen Gruppierungen reagiert und ob auf analoge Weise auch Substanzen mit zwei kondensierten Fünfringen darstellbar sind.

### 1. Umsetzung von Aminoguanidin (**14**) mit $\gamma$ -Butyrolacton und Butenoliden

Bei der Umsetzung von  $\gamma$ -Butyrolacton (**13**) mit **14** entstehen 70% 5-Amino-3-[3-hydroxy-propyl]-*s*-triazol (**1**). Die gut wasserlösliche Substanz kuppelt nach Diazotierung mit R-Salz rot.

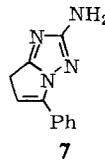
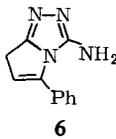
Die Cyclisierung von **1** zu *s*-Triazolo-pyrrolidinen (**3, 4**) gelingt nicht. Auch der Schwefelsäure-diester von **1** (**2**) läßt sich nicht zu **3** oder **4** cyclisieren; aus entsprechenden Ansätzen konnten wir bisher nur den Schwefelsäure-monoester (**5**) isolieren.



<sup>1)</sup> Teil der Dissertat. J. Valentin, Univ. Frankfurt a. Main, 1967.

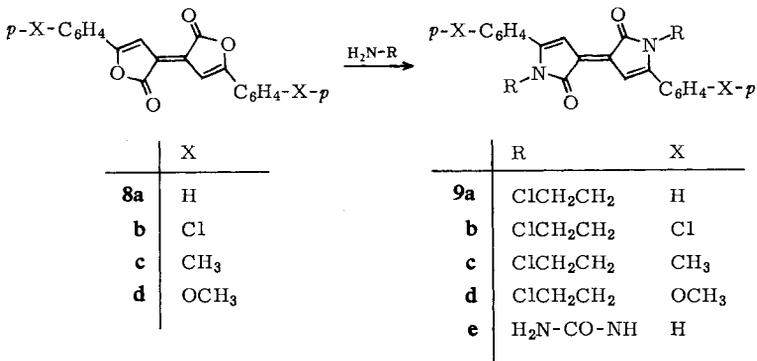
<sup>2)</sup> I. Mitteil.: W. Ried und J. Valentin, Chem. Ber. 101, 2106 (1968), vorstehend.

Ganz analog erhält man bei der Reaktion des Phenylbutenolids **12** mit **14** das Benzoyläthyl-*s*-triazol **10**. Dieses kuppelt nach Diazotierung mit R-Salz zu einem roten Azofarbstoff, liefert ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon und liegt nach den Analysenwerten als Hydrat vor.



Die Bildung der *s*-Triazolo-pyrroline **6** oder **7** wird dabei nicht beobachtet.

*Bogert* und *Greenberg*<sup>3)</sup> haben Pechmann-Farbstoffe (**8**) mit aromatischen Aminen zu Bis-lactamen umgesetzt. Demnach war zu erwarten, daß diese Substanzen gute Voraussetzungen zur Bildung von Bis-*s*-triazolo-pyrrolinen bei der Umsetzung mit **14** bieten. Wir haben den Bogertschen Produkten analoge Substanzen (**9**) mit 2-Chloräthylamin und mit Semicarbazid erhalten. Bei der Umsetzung von **8a** mit **14** konnten wir aus den komplizierten Reaktionsgemischen nur das *s*-Triazol **11** und Bis-phenacyl-fumarsäure-bis-lacton (**15**)<sup>4)</sup> isolieren.



Das gelbbraune **11** kuppelt nach Diazotierung mit R-Salz zu einem roten Azofarbstoff. Es löst sich in verd. Natronlauge erst beim Erwärmen. Seine Lösung in Eisessig fluoresziert intensiv grün. Dieses Verhalten und die Analysenwerte sprechen für die angegebene Struktur.

## 2. Umsetzung von Aminoguanidin (**14**) mit 3-Benzyliden-phthalid (**17**)

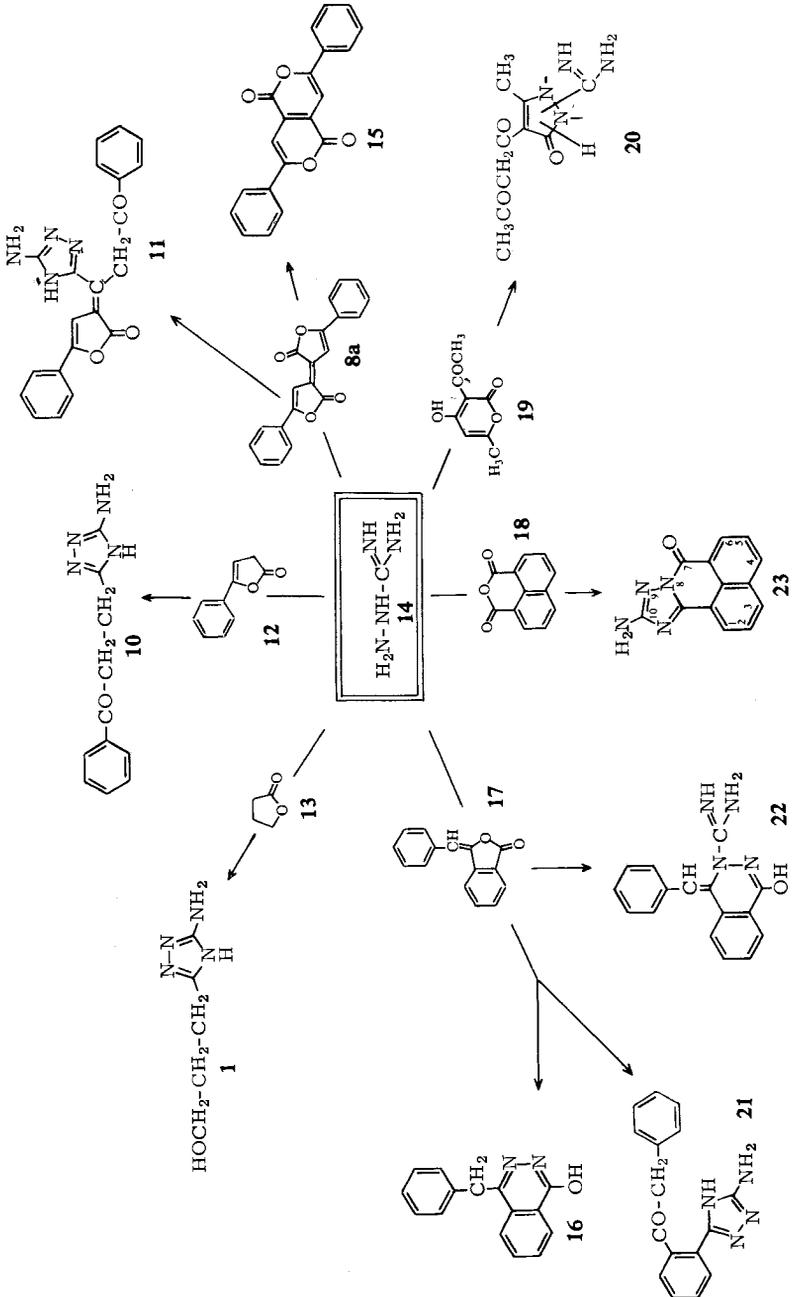
Die Reaktion von **17** mit **14** führt je nach den Bedingungen zum Dihydrophthalazin **22** oder zum Keton **21** neben dem bekannten Benzylphthalazon **16**.

**22** ist eine farblose, in verd. Natronlauge leicht lösliche Substanz, die bei kurzem Erwärmen mit Hydrazinhydrat in Äthanol ebenfalls 4-Benzyl-phthalazon liefert. Derartige Desformamidinierungs-Reaktionen sind bereits von *Scott et al.*<sup>5,5a)</sup> bei *N*-Guanyl-pyrazolonen beschrieben worden.

<sup>3)</sup> *M. T. Bogert* und *I. W. Greenberg*, Coll. czechoslov. chem. Commun. **2**, 83 (1930), C. A. **24**, 2446 (1930).

<sup>4)</sup> *E. Klingsberg*, Chem. Reviews **54**, 59 (1954).

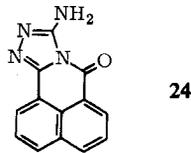
<sup>5)</sup> *F. L. Scott*, *C. M. B. Murphy* und *J. Reilly*, Nature [London] **167**, 1037 (1951). <sup>5a)</sup> *F. L. Scott*, *D. G. O'Donovan* und *J. Reilly*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4053 (1953).



Das gelbe **21** kuppelt nach der Diazotierung mit R-Salz zu einem roten Azofarbstoff und gibt mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin eine Carbonyl-Reaktion. Unter Berücksichtigung der Analysenwerte und der Darstellungsweise folgt die angegebene Struktur.

### 3. Umsetzung von Aminoguanidin (14) mit Naphthalsäureanhydrid (18)

Das Ausbleiben von Ringschlüssen, die zu Substanzen mit zwei kondensierten Fünfringen führen müßten, scheint auf der hohen Baeyer-Spannung derartiger Systeme zu beruhen. Diese Annahme wird gestützt durch Vergleich der Umsetzungen von **14** mit Phthalsäureanhydrid und mit Naphthalsäureanhydrid (**18**): Während nach *Ried* und *Gießel*<sup>6)</sup> Phthalsäureanhydrid nur die *o*-[5-Amino-*s*-triazolyl-(3)]-benzoesäure liefert, tritt mit **18** ein doppelter Ringschluß zum Benzo-*s*-triazolo-isochinolin **23** ein. **23** kristallisiert in goldgelben Nadeln und kuppelt nach Diazotierung mit R-Salz zu einem roten Farbstoff. Dies und die Analysenwerte lassen den Eintritt eines doppelten Ringschlusses erkennen.

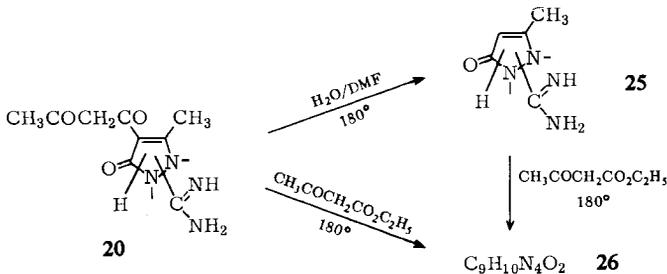


Die isomere Formulierung **24** erscheint uns aufgrund der IR-Frequenz der C=O-Bande (1700/cm) weniger wahrscheinlich.

### 4. Umsetzung von Aminoguanidin (14) mit Dehydracetsäure (19)

**19** liefert beim Kochen mit **14** in Pyridin zu 71% das Pyrazolon-Derivat **20**. Bei 150–180° spaltet **20** leicht ein Mol Wasser ab.

Wird **20** in DMF zum Sieden erhitzt, so läßt sich durch Dünnschichtchromatographie das bekannte 3-Methyl-*x*-guanyl-pyrazolon-(5) (**25**)<sup>7)</sup> nachweisen\*). Sowohl **20** als auch **25** geben bei kurzem Kochen mit Acetessigester das Kondensationsprodukt **26**.



Der *Fa. Cassella Farbwerke Mainkur AG*, besonders den Herren *Dr. H. v. Brachel*, *Dr. H. Ritter*, *Dr. H. Gehrke* und *Dr. H. Frind*, sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir herzlich für die sehr großzügige Förderung unserer Arbeit.

\*) *Anm. b. d. Korr.* (21. 2. 68): Die von diesen Autoren dargestellte und als 3-Methyl-2-guanyl-pyrazolon-(5) bezeichnete Verbindung erweist sich als identisch mit der in der älteren Literatur (*S. C. De* und *P. C. Rakshit*, *J. Indian chem. Soc.* **13**, 509 (1936)) als 3-Methyl-1-guanyl-pyrazolon-(5) bezeichneten Substanz.

6) *W. Ried* und *R. Gießel*, *Naturwissenschaften* **53**, 381 (1966).

7) *W. Reimann*, *H. Finke*, *K. P. Pfeifer* und *L. Bendl*, *Dtsch. Pat.* (DDR) 33 352 (1964).

## Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen (1–1.5 mg Subst./200 mg KBr) mit den Perkin Elmer-Geräten Modell 21 und Gitterspektrograph 337 aufgenommen.

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

*5-Amino-3-[3-hydroxy-propyl]-s-triazol (1)*: 21.5 g (0.25 Mol)  $\gamma$ -Butyrolacton (**13**) und 37.5 g (0.275 Mol) *Aminoguanidin-hydrogencarbonat* werden in 450 ccm *Pyridin* unter Rühren 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom Ungelösten ab, engt i. Vak. bis auf 50 ccm ein, saugt nach Abkühlen die ausgeschiedenen farblosen Kristalle ab, wäscht sie mit Methanol und trocknet bei 80°. Ausb. 24.7 g (70%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 149 bis 150°.

$C_5H_{10}N_4O$  (142.2) Ber. C 42.23 H 7.09 N 39.40 Gef. C 42.53 H 7.60 N 38.88

NMR (20proz. in Wasser):  $\delta$   $\tau = 5.19, \tau 6.42$  u.  $\tau 7.38$  (relat. Int. 2,  $J \sim 6$  Hz), Quintett 8.17 (2,  $J \sim 6$  Hz).

*Schwefelsäure-bis- (2) und Schwefelsäure-mono-[3-(5-amino-s-triazolyl-(3))-propylester] (5)*: 4.0 g (28 mMol) **1** und 3 ccm konz. *Schwefelsäure* werden 5 Stdn. auf 50° erhitzt und dann 10 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Die weiße Paste wird mit 200 ccm Aceton angerieben. Nach Absaugen, Waschen mit Aceton und Trocknen wird die Substanz in 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 10 g Bariumcarbonat 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert ab und dampft die klare Lösung i. Vak. zur Trockene: 3.8 g (77%) rohes **2**, das nicht umkristallisiert werden kann.

$C_{10}H_{18}N_8O_4S$  (346.4) Ber. S 9.26 Gef. S 8.68

3.0 g (22 mMol) rohes **2** werden in 70 ccm Methyläthylketon mit 5.0 g (36 mMol) *Kaliumcarbonat* 15 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, der Rückstand 3 mal mit 20 ccm DMF ausgekocht, aus den Extrakten i. Vak. das DMF entfernt und der schmierige Rückstand mit Methanol digeriert. Nach Absaugen, Waschen mit Methanol und Trocknen bei 80° Ausb. 0.85 g (44%) **5**. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. 217–218°.

$C_5H_{10}N_4O_4S$  (222.2) Ber. C 27.02 H 4.54 N 25.22 S 14.43  
Gef. C 27.93 H 5.09 N 24.52 S 14.05

*5-Amino-3-[2-benzoyl-äthyl]-s-triazol (10)*: 4.5 g (28 mMol) *4-Phenyl-buten-(3)-olid-(4)* (**12**) und 5.0 g (36 mMol) *Aminoguanidin-hydrogencarbonat* werden in 100 ccm *Pyridin* 10 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht. Nach Abkühlen wird die auskristallisierte Substanz abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 80° getrocknet: 1.7 g (26%). Aus *Pyridin* gelbliche Nadeln, die sich oberhalb 200° allmählich braun färben und bei 242° zersetzen.

$C_{11}H_{12}N_4O \cdot H_2O$  (234.3) Ber. C 56.39 H 6.03 N 23.92 Gef. C 55.98 H 6.00 N 24.00

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Schmp. 241–243°.

*3,3'-Bipyrrrolinyliden-Derivate 9a–d*: 50 mMol eines *p,p'*-disubstituierten Pechmann-Farbstoffs (**8a–d**) (dargestellt nach Fang und Bergmann<sup>8)</sup>) und 0.5 Mol *2-Chlor-äthylamin-hydrochlorid* werden in 500 ccm DMF 1.5 Stdn. unter Rühren rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen saugt man die ausgeschiedenen, dunkelblau bis dunkelgrün schimmernden Kristalle ab, wäscht sie nacheinander mit Methanol, Wasser und wieder Methanol und trocknet sie bei 80°. Zur Analyse werden die Substanzen aus DMF umkristallisiert.

<sup>8)</sup> Chen Shang Fang und W. Bergmann, J. org. Chemistry **16**, 1231 (1951).

## Bipyrrrolinyliden-Derivate 9 a–d

| -3.3'-bipyrrrolinyliden   | Ausb. Schmp.    | Bruttoformel (Mol.-Gew.)   | Gef. Ber. N  | Analyse Cl     |
|---|-----------------|--|--------------|----------------|
| 2.2'-Dioxo-1.1'-bis-[2-chlor-äthyl]-5.5'-diphenyl- (9a)               | 66%<br>220–221° | C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(439.3) | 6.38<br>6.52 | 16.15<br>15.72 |
| 2.2'-Dioxo-1.1'-bis-[2-chlor-äthyl]-5.5'-bis-[4-chlor-phenyl]- (9b)   | 43%<br>254–255° | C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(508.2) | 5.51<br>5.27 | 27.91<br>27.09 |
| 2.2'-Dioxo-1.1'-bis-[2-chlor-äthyl]-5.5'-di- <i>p</i> -tolyl- (9c)    | 50%<br>229–230° | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(467.4) | 6.00<br>6.33 | 15.17<br>15.02 |
| 2.2'-Dioxo-1.1'-bis-[2-chlor-äthyl]-5.5'-bis-[4-methoxy-phenyl]- (9d) | 65%<br>240–241° | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>(499.4) | 5.61<br>5.51 | 14.20<br>13.92 |

1.1'-Diureido-2.2'-dioxo-5.5'-diphenyl-3.3'-bipyrrrolinyliden (9e): 10 g (31.5 mMol) 2.2'-Dioxo-5.5'-diphenyl-2.3.2'.3'-tetrahydro-3.3'-bifuranyliden (8a) werden mit 40 g (0.36 Mol) Semicarbazid-hydrochlorid in 250 ccm DMF 2 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht.

Nach Aufarbeitung wie vorstehend erhält man 5.0 g (37%) dunkelblaue, kleine Kristalle. Die sehr schwer lösliche Substanz kann nicht umkristallisiert werden, Schmp. 340–342° (Zers.).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (430.4) Ber. C 61.39 H 4.20 N 19.49 Gef. C 61.06 H 4.33 N 18.65

2-Oxo-3-[2-benzoyl-1-(5-amino-s-triazolyl-(3))-äthyliden]-5-phenyl-2.3-dihydro-furan (11) und 1.5-Dioxo-3.7-diphenyl-1.5-dihydro-pyrano[4.3-c]pyran (15): 10 g (31.5 mMol) 8a werden mit 4.0 g (36 mMol) Aminoguanidin-hydrochlorid in 50 ccm DMF 1.5 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht. Nach 5 Stdn. bei –10° werden die tiefroten Kristalle abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet: 3.6 g (36%) 15. Nach Umkristallisieren aus DMF unter Zusatz von 0.5 g 2-Chlor-äthylamin-hydrochlorid erhält man hellorangefarbene Kristalle vom Schmp. 336–338° (Lit. 4): 332°.

Die Mutterlauge von 15 wird mit 200 ccm Äthylacetat verdünnt, nach mehreren Stdn. abgesaugt und der gelbbraune Niederschlag mit Äthylacetat und Methanol gewaschen. Nach Trocknen 3.0 g (25%) 11, das nach Umkristallisieren aus viel Äthanol sich oberhalb 130° allmählich unter Schwarzfärbung zersetzt.

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (372.4) Ber. C 67.73 H 4.34 N 15.05 Gef. C 67.22 H 4.92 N 14.57

1-Hydroxy-4-benzyliden-3-guanyl-3.4-dihydro-phthalazin (22): 15.0 g (67.5 mMol) 3-Benzyliden-phthalid (17) werden unter Rühren in 75 ccm DMF mit 8.0 g (72 mMol) Aminoguanidin-hydrochlorid 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach werden 50 ccm DMF i. Vak. abdestilliert und der Rest langsam mit 150 ccm Wasser versetzt. Nach 5 Stdn. bei Raumtemp. saugt man die farblose Kristallmasse ab, wäscht mit Wasser und wenig eiskaltem Methanol und trocknet bei 80°: 7.5 g (40%); aus Äthylacetat farblose Nadelchen, Schmp. 214–215°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (278.3) Ber. C 69.04 H 5.07 N 20.14 O 5.75

Gef. C 69.90 H 4.81 N 20.40 O 5.35

[2-(5-Amino-s-triazolyl-(3))-phenyl]-benzyl-ke-ton (21) und 4-Benzyl-phthalazon (16): 22.0 g (0.1 Mol) 3-Benzyliden-phthalid (17) werden unter Rühren mit 16 g (0.118 Mol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 250 ccm Pyridin 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 250 ccm Wasser verdünnt, filtriert und mit Salzsäure schwach angesäuert. Nach 3 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und wenig eiskaltem Methanol gewaschen und bei 80° getrocknet: 4.7 g (20%) 16, Schmp. 200–202° (aus Äthylacetat); mit authent. Material<sup>9, 10</sup> keine Schmp.-Depression.

<sup>9)</sup> S. Gabriel und A. Neumann, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 712 (1893).

<sup>10)</sup> O. Bromberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1434 (1896).

Die Mutterlauge von **16** wird mit 10 n NaOH versetzt, bis die organischen Bestandteile eine ölige Phase bilden. Diese wird abgetrennt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand zweimal mit 50 ccm Aceton ausgeschüttelt, dann in 50 ccm Methanol aufgenommen, die Lösung filtriert und mit 250 ccm Äthylacetat versetzt. Nach 2 Stdn. dekantiert man von der ausgeschiedenen Schmiere ab und reibt diese mit frischem Äthylacetat an. Der entstehende Festkörper wird mit 4 n NaOH erwärmt, die Lösung mit Aktivkohle geschüttelt und nach Filtrieren mit Essigsäure schwach angesäuert, die gelbe Substanz abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 2.1 g (7.5%) **21** · H<sub>2</sub>O, Schmp. 153–155°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O · H<sub>2</sub>O (296.3) Ber. C 64.85 H 5.45 N 18.91 Gef. C 64.11 H 5.15 N 19.53

10-Amino-7-oxo-7 H-benzo[de]-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (**23**): 20.0 g (0.101 Mol) Naphthal-säureanhydrid (**18**) und 17 g (0.125 Mol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat werden in 200 ccm Nitrobenzol 1 Stde. unter Rühren gekocht (luftgekühlter Rückflußkühler). Nach Abkühlen saugt man den gelben Niederschlag ab, wäscht mit Methanol, Wasser und wieder Methanol und trocknet bei 80°. Ausb. 21.1 g (89%) **23**. Aus DMF gelbe, derbe Nadeln vom Schmp. 354°.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O (236.2) Ber. C 66.10 H 3.42 N 23.72 Gef. C 65.48 H 3.60 N 23.93

3-Methyl-4-acetoacetyl-x-guanyl-pyrazolon-(5) (**20**): 17 g (0.101 Mol) Dehydracetsäure (**19**) und 14 g (0.103 Mol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat werden in 100 ccm Pyridin unter Rühren 15 Min. gekocht. Nach Abkühlen saugt man die ausgeschiedene gelbliche Substanz ab, wäscht sie mit Methanol aus und trocknet bei 80°. Ausb. 16 g (71%). Aus Pyridin hellgelbe Nadeln vom Schmp. 176–177°.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (224.2) Ber. C 48.21 H 5.40 N 24.99 Gef. C 48.22 H 5.33 N 24.57

Substanz C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**26**): a) 5.0 g (22.3 mMol) **20** werden mit 50 ccm Acetessigester 15 Min. gekocht, wobei eine intensiv orangefarbene Lösung erhalten wird. In zwei Tagen scheiden sich bei Raumtemp. 0.7 g (15%) leuchtend orangefarbene Nadelchen ab, die abgesaugt, mit Aceton ausgewaschen und bei 80° getrocknet werden. Schmp. 287–289° (Zers.).

b) Mit 3.0 g (21.4 mMol) **25**<sup>7)</sup> erhält man 1.1 g (24%) **26**, nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem aus **20** dargestellten Produkt.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (206.2) Ber. C 52.42 H 4.88 N 27.17 Gef. C 52.27 H 4.90 N 26.68

[268/67]