

Zur Kenntnis der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole. XXI¹⁾

Über die Umsetzung von Aldonsäurehydraziden mit Bromcyan

Von H. GEHLEN und G. ZEIGER²⁾

Inhaltsübersicht

Bei der Umsetzung von Aldonsäurehydraziden mit Bromcyan entstehen 2-Amino-5-polyhydroxyalkyl-1,3,4-oxdiazole, die sich mit Wasser in die entsprechenden Semicarbazide, mit Laugen in die entsprechenden 1,2,4-Triazolone-(5) umwandeln lassen. Die Polyhydroxy-1,3,4-oxdiazole lassen sich total acetylieren.

In den früheren Mitteilungen war gezeigt worden, daß aus Säurehydraziden mit Bromcyan 2-Amino-1,3,4-oxdiazole entstehen. Diese Reaktion läßt sich auch auf Aldonsäurehydrazide übertragen, wobei 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole (I) in guten bis sehr guten Ausbeuten gebildet werden, wenn man die bisher üblichen Versuchsbedingungen etwas modifiziert. Die Vertreter von I sind in Wasser gut löslich, setzen sich aber schon bei Raumtemperatur, schneller in der Siedehitze, mit Wasser zu den entsprechenden Semicarbaziden um, während eine Umwandlung bei den früher untersuchten Oxdiazolen erst bei mehrstündigem Kochen mit Laugen eintrat. Zu denselben Semicarbaziden gelangt man auch durch Umsetzung der entsprechenden Aldonsäurehydrazide mit Cyansäure.

Während die Cyclisierung der Semicarbazide durch alkalisches Verkochen uns bisher nicht gelungen ist, führt die Behandlung der Oxdiazole mit sehr verdünnter Lauge oder Sodalösung in der Siedehitze zu den entsprechenden 1,2,4-Triazolonen-(5).

Trotz der negativ verlaufenen Versuche, durch alkalisches Verkochen der Semicarbazide zu den 1,2,4-Triazolonen zu kommen, was bei den früher untersuchten Semicarbaziden stets gelang, müssen dennoch die Semicarbazide bei der Umwandlung der Oxdiazole zu den Triazolonen eine Rolle spie-

¹⁾ XX. Mitteilung: H. GEHLEN u. R. NEUMANN, J. prakt. Chem. **37**, 182 (1968).

²⁾ Dissertation G. ZEIGER, Pädagogische Hochschule Potsdam 1963.

len, denn sie lassen sich in der alkalischen Lösung von I papierchromatographisch nachweisen.

Unter entsprechenden Bedingungen gelingt es, I vollständig, d. h. in der Aminogruppe wie auch in den Hydroxylgruppen zu acetylieren. Die Acetylverbindungen sind, im Gegensatz zu den nicht acetylierten Verbindungen, in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich und zeigen gegenüber Wasser eine deutlich erhöhte Beständigkeit.³⁾

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazolen

In einem genügend großen Gefäß wird fein zerriebenes Bromcyan zusammen mit Aldonsäurehydrazid in Wasser suspendiert. Hierzu gibt man unter Rühren langsam und portionsweise Kaliumhydrogencarbonat. Die Reaktion setzt unter Aufschäumen ein (Kohlendioxid). Nach Zugabe des gesamten Kaliumhydrogencarbonats erhält man alsbald eine klare oder nur leicht getrübe Lösung, die nach Möglichkeit filtriert wird, bevor die Kristallisation des Aminooxidiazols einsetzt. Nach 12–48stündigem Stehen des Reaktionsgemisches im Eisschrank werden die Kristalle scharf abgesaugt und in verschiedenen Lösungsmitteln der Reihe nach suspendiert und erneut abgenutscht. Feinreinigung erfolgt durch Extraktion mit Methanol. Alle Schmelzpunkte auf dem Mikroheiztisch (korr.). Nach dieser allgemeinen Vorschrift wurden die folgenden Amino-oxidiazole hergestellt:

5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

53 g Bromcyan, 90,1 g D-Arabonsäurehydrazid und 50 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,5 Mol) in 360 ml Wasser; digerieren mit Methanol und Aceton; Extraktion mit Methanol; Ausbeute 82 g (= 80% der Theorie).

5-D-lyxo-Tetrahydroxybutyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

26,5 g Bromcyan, 45 g D-Lyxonsäurehydrazid und 25 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,25 Mol) in 140 ml Wasser; digerieren mit Methanol; Ausbeute 29 g (= 56% der Theorie).

5-D-gluco-Pentahydroxypentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

53 g Bromcyan, 105,1 g D-Gluconsäurehydrazid und 50 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,5 Mol) in 280 ml Wasser; digerieren mit Methanol und Aceton, Extraktion mit Methanol; Ausbeute 57 g (= 49% der Theorie).

5-D-galakto-Pentahydroxypentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

5,3 g Bromcyan, 10,5 g D-Galaktonsäurehydrazid und 5 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,05 Mol) in 80 ml Wasser; digerieren mit Wasser, Methanol und Äther; keine weitere Reinigung durch Extraktion; Ausbeute 4,8 g (= 40% der Theorie).

³⁾ Die erhaltenen Verbindungen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 1
5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole

Verbindung	Schmp.	[α] _D ²⁰ (Dimethyl- formamid) c = 2,0	Formel Mol.-Gew.	ber. gef.			
				% C	% H	% N	% N ₂ H ₄
5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl- 2-amino-1,3,4-oxdiazol	170—172°	-12,5°	C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₅ (205,2)	35,12 34,90	5,40 5,76	20,48 20,00	15,63 15,41
5-D-lyxo-Tetrahydroxybutyl- 2-amino-1,3,4'-oxdiazol	173—174°	-35°	C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₅ (205,2)	35,12 35,10	5,40 5,47	20,48 20,72	13,64 13,41
5-D-gluco-Pentahydroxypentyl- 2-amino-1,3,4-oxdiazol	167—168°	+ 2,5°	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₆ (235,2)	35,75 35,62	5,57 5,48	17,88 17,61	13,64 13,41
5-D-galacto-Pentahydroxypentyl- 2-amino-1,3,4-oxdiazol	170,5—172,5°	+ 15°	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₆ (235,2)	35,75 35,78	5,57 5,60	17,88 17,61	13,64 13,34
5-D-manno-Pentahydroxypentyl- 2-amino-1,3,4-oxdiazol	200—203°	-27,5°	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₆ (235,2)	35,75 35,68	5,57 5,74	17,88 17,63	13,64 13,34
5-D-glycero-D-gluco-Hexahydroxyhexyl- 2-amino-1,2,4-oxdiazol	160—161°	+12,5°	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₇ (265,2)	36,23 36,12	5,70 5,73	15,85 15,49	

5-D-manno-Pentahydroxypentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

21,2 g Bromcyan, 42 g D-Mannonsäurehydrazid und 20 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,2 Mol) in 225 ml Wasser; die Kristallisation des Amino-oxdiazols beginnt bereits vor der Zugabe des Hydrogencarbonats; Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser; die Ausbeute von 46 g entspricht fast 100% der Theorie.

5-D-glycero-D-gluco-Hexahydroxyhexyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol

10,6 g Bromcyan, 24 g D-glycero-D-gluco-Heptonsäurehydrazid und 10 g Kaliumhydrogencarbonat (jeweils 0,1 Mol) in 40 ml Wasser; zur Kristallisation ist die Reaktionslösung nach Möglichkeit anzupfropfen und dann längere Zeit im Eisschrank stehenzulassen; digerieren mit Methanol; bei der Extraktion mit Methanol entsteht häufig eine starke übersättigte Lösung, die nach Animpfen erst im Verlauf von 4–6 Tagen vollständig kristallisiert. Ausbeute 15,2 g (= 57% der Theorie).

Darstellung von 1-Aldonsäuresemicarbaziden**1. Direkte Darstellung aus Aldonsäurehydraziden und Kaliumcyanat****D-Arabonsäuresemicarbazid**

54 g D-Arabonsäurehydrazid (= 0,3 Mol) werden möglichst rasch in 180 ml Wasser, das 24,2 ml konz. Salzsäure (= 0,3 Mol) enthält, gelöst. Anschließend wird mit 24,3 g Kaliumcyanat (= 0,3 Mol) versetzt und gut gerührt. Falls die Lösung nach kurzem Erwärmen nicht klar wird, filtriert man von Verunreinigungen gegebenenfalls unter Zusatz von Aktivkohle ab. Nach 10–15 Minuten beginnt beim Abkühlen die Kristallisation. Es wird aus reinem Wasser umkristallisiert und mit wenig Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute: 36,1 g reines Produkt (= 52% der Theorie).

D-Gluconsäuresemicarbazid

21,0 g D-Gluconsäurehydrazid (= 0,1 Mol) werden in 60 ml Wasser, dem 8,1 ml konz. Salzsäure (= 0,1 Mol) zugesetzt worden sind, in Lösung gebracht. Unter Rühren versetzt man mit 8,1 g Kaliumcyanat (0,1 Mol). Weiterverarbeitung wie unter D-Arabonsäurehydrazid angegeben. Ausbeute: 14,0 g reines Produkt (= 56% der Theorie).

D-Galaktonsäuresemicarbazid

21,0 g D-Galaktonsäurehydrazid (= 0,1 Mol) werden in 175 ml Wasser, dem 8,1 ml konz. Salzsäure (= 0,1 Mol) zugesetzt worden sind, mit 8,1 g Kaliumcyanat (= 0,1 Mol) umgesetzt. Nach kurzem Erwärmen wird die Lösung filtriert und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Am nächsten Tag wird abgesaugt, mit wenig 70proz. Alkohol gewaschen und getrocknet. Man erhält so 16,5 g reines Produkt (= 66% der Theorie).

2. Darstellung aus 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazolen**Allgemeine Vorschrift**

(D-Arabonsäuresemicarbazid, D-Gluconsäuresemicarbazid, D-Galaktonsäuresemicarbazid)

$\frac{1}{10}$ Mol des entsprechenden 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazols werden in 60 ml Wasser (bei der Herstellung der D-galacto-Verbindung 175 ml Wasser) gelöst und

unter Rückfluß 1 Stunde gekocht. Man filtriert dann von Verunreinigungen ab und läßt abkühlen. Der erhaltene Kristallbrei wird scharf abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Man wäscht u. U. mit Alkohol und Äther nach.

Ausbeuten: D-Arabonsäuresemicarbazid 81% der Theorie,
 D-Gluconsäuresemicarbazid 73% der Theorie,
 D-Galaktonsäuresemicarbazid 85% der Theorie.

Tabelle 2

1-Aldonsäuresemicarbazide

Verbindung	Formel Mol.-Gew.	Schmp. ^{a)}	$[\alpha]_D^{20}$ ^{b)}	ber. gef. nach Weg 1 ^{c)} gef. nach Weg 2 ^{c)}		
				% C	% H	% N
D-Arabonsäuresemicarbazid	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₆ (223,2)	184—186°	−62,5°	32,28	5,87	18,83
				—	—	—
D-Gluconsäuresemicarbazid	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₆ (253,2)	186—188°	+39,4°	31,94	5,75	19,12
				33,20	5,97	16,60
				32,84	6,38	16,70
D-Galaktonsäure- semicarbazid	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₆ (253,2)	200—201°	+52,5°	32,80	5,92	16,77
				33,20	5,97	16,60
				33,37	5,88	16,31
				—	—	16,57

a) Schmelzpunkte der auf beiden Wegen hergestellten Substanzen sind gleich. Die Mischschmelzpunkte zeigen keine Depression.

b) Aufgenommen in Wasser, $c = 2,0$. Die Drehwerte der auf beiden Wegen hergestellten Substanzen sind gleich.

c) Weg 1: aus Aldonsäurehydrazid und Kaliumcyanat. Weg 2: aus Amino-oxdiazol.

Darstellung von 5-Polyhydroxyalkyl-1,2,4-triazolonen-3

Die Umwandlung von 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazolen in 5-Polyhydroxyalkyl-1,2,4-triazolone-3 durch Alkali kann auf verschiedene Art durchgeführt werden.

1. Mit alkoholischer Kalilauge

Es wird mit einer Soxhlet-Apparatur gearbeitet, die an Stelle des Papierfilters eine verlängerte G-3-Fritte enthält, so daß etwa 20 g des Oxdiazols darin untergebracht werden können. Der Kolben enthält eine 0,1 bis 0,5proz. methanolische Lösung von KOH.

Nach etwa 1—2 Stunden scheidet sich das Triazolone in reiner Form ab. Wenn aus der Fritte alles Oxdiazol herausgelöst ist, kann der Prozeß nach kurzer Zeit unterbrochen werden. Das im Kolben befindliche Triazolone wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Ist das so hergestellte Produkt noch nicht ganz sauber, wird es durch erneute Extraktion mit reinem Methanol gereinigt.

Nach dieser Methode sind alle hier beschriebenen Triazolone dargestellt worden. Die Ausbeuten erreichen bei allen aufgeführten Verbindungen 90% der Theorie.

Tabelle 3

5-Polyhydroxyalkyl-1,2,4-triazolone-3

Verbindung	Formel Mol.-Gew.	ber. gef.		Schmp.	[α] _D ²⁰ (Dimethylformamid) c = 2,0	
		% C	% H			% N
5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-1,2,4-triazolon-3	C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₆ (205,2)	35,12	5,40	20,48	200—203°	+27,5°
		34,90	5,66	20,38		
5-D-lyxo-Tetrahydroxybutyl-1,2,4-triazolon-3	C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₅ (205,2)	35,12	5,40	20,48	199—200°	+6,25°
		35,38	5,48	20,45		
5-D-gluco-Pentahydroxypentyl-1,2,4-triazolon-3	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₆ (235,2)	35,75	5,57	17,87	203—205°	+62,5°
		35,95	5,60	17,61		
5-D-galacto-Pentahydroxypentyl-1,2,4-triazolon-3	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₆ (235,2)	35,75	5,57	17,87	210—212°	-42,5°
		35,52	5,60	17,91		
5-D-glycero-D-gluco-Hexahydroxyhexyl-1,2,4-triazolon-3	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₇ (265,2)	36,23	5,70	15,85	197—200°	n. b.
		36,13	5,64	16,29		

2. Mit wässriger Kalilauge

10 g Amino-oxdiazol werden mit 40 ml 0,1–0,5proz. Kalilauge eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 40 ml Methanol versetzt. Im Laufe von 6–12 Stunden tritt reichliche Kristallisation ein. Nach Aufarbeiten erhält man 6 g reines Produkt (= 60% der Theorie). Die Schmelzpunkte der auf diesem Wege hergestellten Produkte liegen stets um einige Grade niedriger, als die von auf anderen Wegen hergestellten. Auf diesem Weg wurden 5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-1,2,4-triazolon-3- und 5-D-gluco-Pentahydroxypentyl-1,2,4-triazolon-3 hergestellt.

3. Es kann mit Methanol und lösungsvermittelnden Zusätzen gearbeitet werden (Glykol, Methylglykol, Glycerin)

20 g Amino-oxdiazol werden mit einer Lösung von 100 ml Methanol, 20 ml Methylglykol und 3 ml Glykol, sowie 0,4 g Kaliumhydroxy eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Nach dem Trocknen beträgt die Ausbeute 17,5 g (= 85% der Theorie). Die Mutterlauge ergibt beim Aufarbeiten noch eine kleine Menge Triazolone. Bei dieser Arbeitsweise tritt keine Lösung der festen Substanz ein, da das neugebildete Triazolone schon auskristallisiert, bevor alles Amino-oxdiazol in Lösung gegangen ist. Nach dieser Vorschrift wurden 5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-1,3,4-triazolon-3 und 5-D-gluco-Pentahydroxypentyl-1,2,4-triazolon-3 hergestellt.

Darstellung von Acetylverbindungen der 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole (5-Polyacetoxyalkyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazole)

Die Acetylierung der 5-Polyhydroxyalkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole ist prinzipiell mit Pyridin-Acetanhydrid möglich. Jedoch entstehen bei dieser Arbeitsweise sehr viele Zersetzungsprodukte, die nur unter Verlusten entfernt werden können. Es ist deshalb nötig, mit Chloroform als Verdünnungsmittel zu arbeiten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Ein Gemisch aus Acetanhydrid, Pyridin, Chloroform und der zu acetylierenden Substanz wird 2–7 Tage gerührt (am besten mit Hilfe eines Magnetrührers). Gelegentliches kurzes Erwärmen des Gemisches (alle 24 Stunden einmal) verkürzt die Reaktionszeit. Die Reaktion ist beendet, wenn aus der Suspension eine klare Lösung geworden ist.

Durch weiteres Rühren mit wenig Wasser wird überschüssiges Acetanhydrid zerstört. Dabei bilden sich 2 Phasen. In der organischen Phase ist die Acetylverbindung enthalten. Das Acetanhydrid ist nach etwa 3 Stunden weitgehend hydrolysiert. Dann wird der Chloroformauszug in folgender Reihenfolge durch Ausschütteln gereinigt:

2n Salzsäure (2×), destilliertes Wasser, 2 n Sodalösung (2×), destilliertes Wasser.

Um größere Ausbeuteverluste zu vermeiden, muß bei jeder Trennoperation mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt werden (6–8×).

Die vereinigten Chloroformauszüge werden im Vakuum zum Sirup eingeengt. Letzterer wird in Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt (die Acetylverbindung ist ätherunlöslich). Nach 2–24stündigem Stehen ist die Acetylverbindung auskristallisiert. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Die Mutterlauge wird aufgearbeitet.

Tabelle 4
5-Polyacetoxyalkyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazole

Verbindung	Schmp.	[α] _D ²⁰ (Chloroform) c = 4,5	Formel Mol.-Gew.	ber. gef.			
				% C	% H	% N	
5-D-lyxo-Tetraacetoxybutyl-2-acetyl- amino-1,3,4-oxdiazol	135—136°	-15°*	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₁₀ (415,4)	46,26 46,46	5,10 5,17	10,12 10,57	51,8 50,1
5-D-arabino-Tetraacetoxybutyl-2-acetyl- amino-1,3,4-oxdiazol	168—169°	+ 6,25°	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₁₀ (415,4)	46,26 46,11	5,10 5,17	10,12 10,09	51,8 52,3
5-D-gluco-Pentaacetoxypropyl-2-acetyl- amino-1,3,4-oxdiazol	163—165°	+ 66,3°	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₁₂ (487,4)	46,82 47,09	5,17 5,08	8,62 8,77	53,0 51,8
5-D-galacto-Pentaacetoxypropyl-2-acetyl- amino-1,3,4-oxdiazol	178—180°	+ 30°	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₁₂ (487,4)	46,82 46,42	5,17 5,51	8,61 9,15	53,0 51,9
5-D-manno-Pentaacetoxypropyl-2-acetyl- amino-1,3,4-oxdiazol	166—168°	- 6,25°	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₁₂ (487,4)	46,82 46,99	5,17 5,33	8,61 8,42	53,0 52,6

*) c = 2,0

Die folgenden Verbindungen wurden hergestellt:

5-D-lyxo-Tetraacetoxybutyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazol

4,1 g 5-D-lyxo-Tetrahydroxybutyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol (= 0,02 Mol), 20 ml Acetanhydrid, 30 ml Pyridin, 60 ml Chloroform.

Ausbeute: 4,3 g reines Produkt (= 52% der Theorie).

5-D-arabino-Tetraacetoxybutyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazol

20,5 g 5-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol (= 0,1 Mol) 65 ml Acetanhydrid, 40 ml Pyridin, 100 ml Chloroform.

Ausbeute: 16,2 g reines Produkt (= 39% der Theorie).

5-D-glucio-Pentaacetoxyptentyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazol

23,5 g 5-D-glucio-Pentahydroxyptentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol (= 0,1 Mol), 65 ml Acetanhydrid, 45 ml Pyridin, 120 ml Chloroform.

Ausbeute: 12,5 g reines Produkt (= 25% der Theorie).

5-D-galakto-Pentaacetoxyptentyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazol

11,8 g 5-D-galakto-Pentahydroxyptentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol (= 0,1 Mol), 60 ml Acetanhydrid, 50 ml Pyridin, 100 ml Chloroform.

Ausbeute (nach Umkristallisieren aus Äthanol): 8,7 g reines Produkt (= 36% der Theorie).

5-D-manno-Pentaacetoxyptentyl-2-acetylamino-1,3,4-oxdiazol

23,5 g 5-D-manno-Pentahydroxyptentyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol (= 0,1 Mol), 110 ml Acetanhydrid, 95 ml Pyridin, 120 ml Chloroform, 30 ml Dimethylformamid (als Lösungsvermittler). Die Acetylierung erfordert mehr Zeit als bei den anderen Verbindungen.

Ausbeute: 16,5 g reines Produkt (= 33% der Theorie).

Potsdam-Sanssouci, Chemisches Institut der Pädagogischen Hochschule Potsdam.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. September 1967.