

Zur Kenntnis der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole. XXII¹⁾

Über 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazole

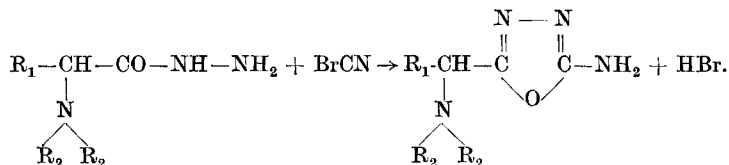
Von H. GEHLEN und B. SIMON²⁾

Inhaltsübersicht

Aus N-Dialkylaminofettsäurehydraziden entstehen mit Bromcyan substituierte Amino-oxdiazole, die sich bezüglich ihres reaktiven Verhaltens nicht wesentlich von anderen Vertretern dieser Stoffklasse unterscheiden.

Die pharmakologische Anwendbarkeit einer Reihe von 1,3,4-Oxidiazolen³⁾ veranlaßte uns, 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazole sowie einige ihrer Derivate darzustellen. In neuerer Zeit testeten NAJER und Mitarbeiter⁴⁾ die entzündungshemmende, antipyretische und analgetische Wirkung von 5-Aryl-2-dialkylamino-1,3,4-oxdiazolen, bei denen zum Teil positive Ergebnisse erzielt wurden.

Nach der von H. GEHLEN⁵⁾ beschriebenen Methode setzten wir α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazide mit Bromcyan um.



Während bei der Einwirkung von Bromcyan auf die Säurehydrazide in Wasser in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat dunkelbraune Lösungen entstehen (wahrscheinlich durch die von-BRAUN-Reaktion), läßt sich die Reaktion in Alkohol in die gewünschte Richtung lenken. Die auf diese Weise erhaltenen Oxdiazole sind in Tab. 1 wiedergegeben.

1) XXI. Mitteilung: H. GEHLEN u. G. ZEIGER, J. prakt. Chem. (im Druck).

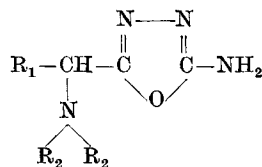
2) Teil der voraussichtlichen Dissertation B. SIMON, Pädagogische Hochschule Potsdam.

3) Adv. in Heterocyclic Chemistry, Vol. 7, 1966, S. 220. Academic Press Inc., New York.

4) H. NAJER, R. GIUDICELLI, C. MOREL u. J. MENIN, Bull. Soc. chim. France 1966, 153.

5) H. GEHLEN, Liebigs Ann. Chem. 563, 185 (1949).

Tabelle 1

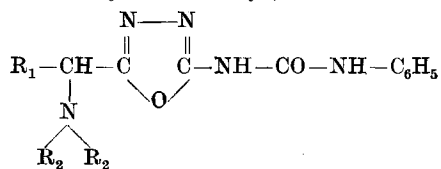
5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxidazole

Hydrohalogenid ^{a)} oder Methode	Substituenten		Ausbeute ^{b)} (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus) ^{c)}	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
	R ₁	R ₂				oben ber., unt. gef.		
HBr	H	C ₂ H ₅	13	139–140° (A)	C ₇ H ₁₄ N ₄ O · HBr 251,145	33,47 33,88	6,02 6,05	22,31 22,51
HBr	H	i-C ₃ H ₇	54	197–200° (A)	C ₉ H ₁₈ N ₄ O · HBr 279,199	38,71 38,84	6,86 7,04	20,07 20,07
A u. B	H	i-C ₃ H ₇	53	207–208° (A)	C ₉ H ₁₈ N ₄ O 198,275	54,52 54,93	9,15 8,95	28,26 28,12
B	H	i-C ₄ H ₉	88	191° (A)	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O 226,329	58,37 58,28	9,80 9,77	24,75 25,26
2 HCl	H	i-C ₄ H ₉	90	168–173° (A)	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl 299,259	44,12 43,97	8,08 8,00	18,72 18,48
HBr	CH ₃	C ₂ H ₅	75	156–158° (A)	C ₈ H ₁₆ N ₄ O · HBr 265,172	36,24 36,26	6,46 6,36	21,13 21,16
A	CH ₃	C ₂ H ₅	37	170–172° ^{d)} (B)	C ₈ H ₁₆ N ₄ O 184,248	52,75 52,63	8,75 8,94	30,41 30,39
B	CH ₃	n-C ₃ H ₇	75	152° (E)	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ O 212,302	56,58 56,10	9,50 9,54	26,39 26,84
B	CH ₃	n-C ₄ H ₉	83	139–140° (E)	C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O 240,356	59,97 59,73	10,07 10,02	23,31 22,98
B	CH ₃	i-C ₄ H ₉	86	170–172° (E)	C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O 240,356	59,97 59,22	10,07 10,00	23,31 23,75
HBr	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78	172–175° (A)	C ₉ H ₁₈ N ₄ O · HBr 279,199	38,71 38,26	6,86 6,82	20,07 19,96
A	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	42	136–138° (B)	C ₉ H ₁₈ N ₄ O 198,275	54,52 54,29	9,15 8,95	28,26 28,37
B	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	62	127–129° (E)	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O 226,329	58,37 58,43	9,80 9,45	24,75 24,88
HBr	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	72	167–175° (A)	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ O · HBr 293,266	40,96 40,71	7,22 7,24	19,11 19,08
A	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	55	136–138° (B)	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ O 212,302	56,56 56,51	9,50 9,27	26,39 26,07
B	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	81	171–174° (E)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O 246,319	63,39 —	7,37 7,60	22,75 22,84

^{a)} Siehe hierzu den exp. Teil. ^{b)} Bezogen auf Hydrazid.^{c)} Lösungsmittel zum Umkristallisieren: A = Äthanol, B = Benzol, E = Essigsäure-äthylester.^{d)} Dargestellt von A. FITZNER, Diplomarbeit Pädagogische Hochschule Potsdam, 1965.

Die gut kristallisierten farblosen Verbindungen, die im allgemeinen viel leichter löslich sind als die andersartig substituierten Oxidiazole, lassen sich mit Benzoylchlorid benzoylieren⁵⁾ und mit Phenylisocyanat zu den entsprechenden Oxidiazolyl-phenylharnstoffen⁶⁾ (Tab. 2) umsetzen.

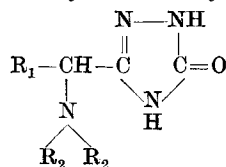
Tabelle 2

N-[5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenyl-harnstoffe

Substituenten		Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus*)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C		H		N	
R ₁	R ₂				oben ber.	unten gef.	oben ber.	unten gef.	oben ber.	unten gef.
H	i-C ₃ H ₇	87	158—163° (E)	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂ 317,400	60,55	7,30	22,07	61,00	7,06	22,14
					62,58	7,88	20,27			
CH ₃	n-C ₃ H ₇	83	160—163° (A)	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ 331,427	61,61	7,62	21,13	61,20	7,56	21,08
					63,48	8,13	19,48			
CH ₃	n-C ₄ H ₉	91	138—142° (A)	C ₁₉ H ₂₉ N ₅ O ₂ 359,481	63,55	8,16	19,33			

*) Lösungsmittel zum Umkristallisieren: A = Äthanol, E = Essigester.

Tabelle 3

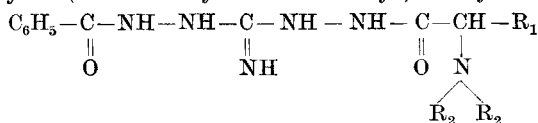
3-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-1,2,4-triazolone-(5)

Substituenten		Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus W)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C		H		N	
R ₁	R ₂				oben ber.	unten gef.	oben ber.	unten gef.	oben ber.	unten gef.
H	C ₂ H ₅	40	197°	C ₇ H ₁₄ N ₄ O 170,221	49,39	8,29	32,92	49,01	8,06	32,50
					54,52	9,15	28,26			
H	n-C ₃ H ₇	34	179—180°	C ₉ H ₁₈ N ₄ O 198,275	54,21	8,95	28,06	58,37	9,80	24,75
					58,34	9,52	24,98			
H	n-C ₄ H ₉	31	141—142°	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O 226,329	58,37	9,80	25,75	58,37	9,80	25,75
					58,05	9,50	24,30			
CH ₃	i-C ₄ H ₉	63	193—195°	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O 226,329	58,37	9,80	25,75	58,05	9,50	24,30
					59,97	10,07	23,31			
CH ₃	i-C ₄ H ₉	30	201—202°	C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O 240,356	59,97	10,07	23,31	59,87	10,05	23,16

⁶⁾ H. GEHLEN, u. M. JUST, Liebigs Ann. Chem. **692**, 151 (1966).

Reaktionen, die unter Ringöffnung des 1,3,4-Oxdiazols ablaufen, deuten darauf hin, daß die 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazole stabiler als die bisher in diesem Arbeitskreis untersuchten aliphatischen Verbindungen sind. Während H. GEHLEN⁵⁾ die Aminooxdiazole durch kurzzeitiges Sieden in Kalilauge leicht in die entsprechenden Triazolone-(5) überführen konnte, erwies sich diese Methode in unserem Fall als unvorteilhaft, und es ist ökonomischer, die α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazide mit Kaliumcyanat in die Semicarbazide umzuwandeln, die ohne oder nach Isolierung in 20proz. Kalilauge cyclisiert werden⁵⁾. Die 3-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-1,2,4-triazolone-(5) sind in Tab. 3 zusammengestellt. Bei der Alkoholyse⁷⁾ unserer Oxdiazole im alkalischen Milieu entspricht die Reaktionszeit der der aromatisch substituierten Oxdiazole.

Tabelle 4

1-Benzoyl-5-(α -N-diäthylamino- α -alkyl)-acetyl-diaminoguanidine

Substituenten		Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus Methanol)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
R ₁	R ₂						
H	C ₂ H ₅	67	166–168°	C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O ₂ 306,378	54,88 54,28	7,24 7,38	27,43 27,56
H	n-C ₄ H ₉	53	149–155°	C ₁₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ 362,486	59,64 59,37	8,34 7,90	23,19 23,24
H	i-C ₄ H ₉	72	163–164°	C ₁₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ 362,486	59,64 59,38	8,34 7,78	23,19 23,79
CH ₃	C ₂ H ₅	63	141–142°	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₂ 320,405	56,23 55,93	7,55 7,36	26,32 26,15
CH ₃	n-C ₃ H ₇	70	161–163°	C ₁₇ H ₂₈ N ₆ O ₂ 348,459	58,60 58,33	8,10 7,80	24,12 24,04
CH ₃	n-C ₄ H ₉	70	159–161°	C ₁₉ H ₃₂ N ₆ O ₂ 376,513	60,61 60,51	8,57 8,46	22,32 22,60
CH ₃	i-C ₄ H ₉	77	169–170°	C ₁₉ H ₃₂ N ₆ O ₂ 376,513	60,61 60,36	8,57 8,70	22,34 22,67
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	48	153–156°	C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₂ 334,432	—	—	25,13 25,45

Die Darstellung der Diacyldiaminoguanidine⁸⁾ ist in guten Ausbeuten möglich, wenn pro Mol Dialkylaminoalkyl-aminooxdiazol und Säurehydra-

⁷⁾ H. GEHLEN u. G. BLANKENSTEIN, Liebigs Ann. Chem. **651**, 137 (1962).

⁸⁾ H. GEHLEN u. N. POLLOK, Naturwissenschaften **47**, 232 (1960), und N. POLLOK, Dissertation Pädagogische Hochschule Potsdam 1964.

zid 2 Mole Salzsäure eingesetzt werden. Die gleichen Verbindungen werden erhalten, wenn 2-Aminooxdiazole mit Dialkylaminofettsäurehydraziden umgesetzt werden. Die zunächst entstehenden Hydrochloride konnten nicht gefaßt werden. Durch Versetzen mit konzentriertem Ammoniak fallen die substituierten Diaminoguanidine zunächst schmierig an, werden aber nach einigem Stehen handhabbar (Tab. 4). Die symmetrischen Diacyldiaminoguanidine konnten bisher nicht hergestellt werden.

Experimenteller Teil

1. 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazolhydrobromide

0,1 Mol α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazid in absolutem Alkohol werden allmählich unter Kühlung mit 0,1 Mol Bromcyan versetzt. Beim Rühren fällt alsbald ein Niederschlag aus der leicht gelblichen Lösung. Nach 2 Stunden wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Sehr leicht löslich in Wasser, wenig in kaltem Alkohol und Aceton, besser in heißem, in Benzol schwer löslich.

5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazole

Methode A: 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazolhydrobromid wird mit der berechneten Menge $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ im Mörser verrieben und mit absolutem Alkohol in einen Kolben gespült. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird mit Benzol extrahiert. Beim Abkühlen scheiden sich die Oxdiazole ab, die zur weiteren Reinigung aus Benzol umkristallisiert werden. Sehr gut löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, gut in Benzol.

Methode B: Da die Oxdiazole mit größerem Alkylrest in Wasser schwerer löslich sind, lassen sie sich direkt aus der Reaktionslösung gewinnen. 0,1 Mol α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazid in Methanol werden unter Kühlung portionsweise mit 0,1 Mol Bromcyan versetzt. Anschließend werden 0,1 Mol KHCO_3 — in Wasser gelöst — hinzugefügt. Unter Aufschäumen scheidet sich das Oxdiazol ab, das aus Alkohol oder Essigester umkristallisiert wird. Wenig löslich in Wasser, gut in Alkohol, Essigester, Aceton.

2. 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-benzoylamino-1,3,4-oxdiazole

Zu einer heißen Lösung des Oxdiazols in Pyridin wird etwas mehr als die berechnete Menge Benzoylchlorid gerührt. Nach Stehen über Nacht wird in Wasser gegossen. Der schmierige Rückstand wird mit Alkohol verrieben und anschließend aus Alkohol umkristallisiert.

5-(N-Diisobutylaminomethyl)-2-benzoylamino-1,3,4-oxdiazol: Schmp. 120–121°

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (330,438) ber. N 16,96;
gef. N 17,16.

5-(α -N-Diisobutylaminoäthyl)-2-benzoylamino-1,3,4-oxdiazol: Schmp. 148–150°

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ (344,465) ber. C 66,25; H 8,19; N 16,27;
gef. C 66,04; H 8,05; N 16,10.

3. N-[5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-1,3,4-oxdiazolyl-(2)]-N'-phenylharnstoffe

Zu einer heißgesättigten Lösung des Oxdiazols in Essigsäureäthylester wird etwas mehr als die berechnete Menge Phenylisocyanat hinzugegeben und nochmal kurz erhitzt. Beim Abkühlen fallen die Harnstoffe aus, die nach dem Absaugen mit dem Lösungsmittel gewaschen werden.

4. 3-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-1,2,4-triazolone-(5)

0,1 Mol α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazid werden unter guter Kühlung mit 25proz. Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Dann wird so viel einer konzentrierten Kaliumcyanatlösung (etwa 0,15 Mol) hinzugefügt, bis die Lösung gerade alkalisch reagiert. Nach 3 Stunden wird von wenig Hydrazodicarbonamid abgetrennt und mit KOH eine 10proz. Lösung hergestellt, die 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt wird. Während die höhersubstituierten Triazolone schon bei pH-Wert 9–8 ausfallen, muß bei den Diäthylaminoalkyl-triazolonen die neutrale Lösung stufenweise eingeeengt werden. Die K_2SO_4 -haltigen Triazolone werden durch alkoholische Extraktion weitgehend von den anorganischen Salzen befreit und dann aus Wasser umkristallisiert.

5. 3-(N-Diisobutylaminomethyl)-5-äthoxy-1,2,4-triazol

2,5 g 5-(N-Diisobutylaminomethyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazol werden mit 2,5 g KOH in 50 ml Äthanol 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig neutralisiert, die Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser große farblose Nadeln, die zu kleinen Nadeln sublimieren. Ausbeute: 40% d. Th. Schmp. 117–120°.

$C_{13}H_{26}N_6O$ (254,383) ber. C 61,38; H 10,30; N 22,02;
gef. C 61,74; H 9,54; N 21,50.

6. 1-Benzoyl-5-(α -N-diäthylamino- α -alkyl)-acetyl-diaminoguanidine

0,01 Mol 5-(α -N-Dialkylaminoalkyl)-2-amino-1,3,4-oxdiazol und

0,01 Mol Benzhydrazid bzw.

0,01 Mol 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol und

0,01 Mol α -N-Dialkylaminofettsäurehydrazid

werden mit 0,02 Mol konz. HCl in 60proz. Alkohol 8 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit konz. Ammoniak stark alkalisch gemacht. Der zunächst schmierige Niederschlag wird beim Stehen fester und kann von der Mutterlauge getrennt werden. Durch Verreiben mit Methanol erhält man ein kristallines Produkt, das zur weiteren Reinigung ein- bis zweimal aus Methanol umkristallisiert wird. (Eine teilweise Cyclisierung, wie sie POLLOK beschreibt, konnte dabei nicht beobachtet werden.)

Potsdam, Chemisches Institut der Pädagogischen Hochschule.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. November 1967.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig, Brühl 34–40, Ruf 29740. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 3; Verlag Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig, Salomonstraße 18B; Fernruf 25245. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR



Printed in Germany

Druck: Paul Dünnhaupt KG, Köthen (IV/5/1) L 93/68