

Zur Kenntnis der kernsubstituierten

2-Amino-1,3,4-oxdiazole

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Pädagogischen Hochschule Potsdam

vorgelegt von

Manfred J u s t

Dezember 1963

## Inhaltsverzeichnis

1. Über die Reaktion von Säurehydraziden mit Halogencyan	1
2. Über die in der Literatur beschriebenen Reaktionen an der Aminogruppe der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	12
3. Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Isocyanaten	15
3.1 Darstellung der N-(Oxdiazolyl-2)-N'-(aryl, alkyl-)-harnstoffe	15
3.2 Reaktionen und Eigenschaften der N-(Oxdiazolyl-2)-N'-(alkyl, aryl-)-harnstoffe	20
3.3 Darstellung der 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdione	26
3.4 Reaktionen und Eigenschaften der 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdione	33
3.5 Diskussion der UR-Spektren	46
4. Zur Anlagerung von Isocyanaten an 1,2,4-Triazolone	49
5. Über die Reaktionen von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Säureanhydriden und Säurehalogeniden	50
5.1 Darstellung der 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazole	50
5.2 Reaktionen der 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazole	57
5.3 Alkylierung der 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazole	59
5.4 Acylierung der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole in Gegenwart von Säuren	66
5.41 Herstellung der 2-Imino-3-acyl-1,3,4-oxdiazoline	66
5.42 Weitere Reaktionsprodukte der mit Säure katalysierten Acylierung	71
5.43 Hydrolyse der Acylierungsprodukte	83
5.44 Reaktionen und Eigenschaften der Hydrolyseprodukte	86
6. Über die Darstellung von 2-Alkylamino-1,3,4-oxdiazolen aus 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen	92
7. Zur Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Alkylierungsmitteln	97
7.1 Synthese von 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen durch Alkylierung von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen	102
7.2 Herstellung von 2-Imino-3-alkyl-5-amino-phenyl-1,3,4-oxdiazolinen	105

7.3	Synthese von 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen aus $\alpha$ -Cyanalkylhydrazinen	107
7.4	Beziehungen zwischen den 2-Imino-1,3,4-oxdiazolinen und den 1,3,4-Oxdiazolin-2-onen	110
7.5	Eigenschaften und Reaktionen der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline	115
7.6	Diskussion der UR-Spektren	121
7.7	Dimerisierung der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline	124
7.8	Eigenschaften und Reaktionen der dimeren 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline	128
7.9	Diskussion der UR-Spektren	131
8.	Über eine Farbreaktion zum Nachweis der Carbanilgruppierung	135
9.	Zur Analytik der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	142
9.1	Farbreaktionen	142
9.2	Salzbildung	150
9.3	Acylierung	151
9.4	Quantitative Bestimmung	154
10.	Zusammenfassung	155
11.	Verallgemeinerung der experimentellen Ergebnisse	165
12.	Experimenteller Teil	172
	Zu Abschnitt 1	172
	Zu Abschnitt 3.1	179
	Zu Abschnitt 3.2	180
	Zu Abschnitt 3.3	183
	Zu Abschnitt 3.4	185
	Zu Abschnitt 4	193
	Zu Abschnitt 5.1	193
	Zu Abschnitt 5.2	194
	Zu Abschnitt 5.3	195
	Zu Abschnitt 5.41	196
	Zu Abschnitt 5.42	197
	Zu Abschnitt 5.43	200
	Zu Abschnitt 6	208
	Zu Abschnitt 7	210
	Zu Abschnitt 7.1	210
	Zu Abschnitt 7.2	211
	Zu Abschnitt 7.5	213
	Zu Abschnitt 7.7	216

## Verzeichnis der Tabellen

Ia	Aliphatisch substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	9
Ib	Aromatisch substituierte 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	10
Ic	Bis-aminooxdiazolyle	11
II	N-Oxdiazolyl-N'-(aryl-,alkyl-)-harnstoffe	17
IIIa	N-(5-Alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffe	18
IIIb	N-(5-Aryl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffe	19
IIIc	Bis-(oxdiazolyl-phenylharnstoffe)	19
IV	1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdione	32
Va	3-Phenyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete	38
Vb	3-Phenyl-5-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete	39
Vc	3-Phenyl-5-(5-cyclohexyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete	40
Vd	3-Phenyl-5-(5-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete	41
VI	2-Phenyl-4- 5-(alkyl-aryl)-1,3,4-oxdiazolyl-2 allophansäureester	42
VII	Einfluß von Katalysatoren auf die Acetylierung von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen	52
VIIIa	2-Acetyl- und Propionylamino-5-alkyl-1,3,4-oxdiazole	53
VIIIb	2-Acetyl- und Benzoylamino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole	54
VIIIc	Bis-acetylamino-oxdiazolyle	55
IX	2-Acetyl-alkylamino-1,3,4-oxdiazole	65
X	Einfluß von Perchlorsäure auf die Acetylierung verschiedener 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	73



XIa	Verbindungen der Formel $(\text{Acetyl})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{R}$	79
XIb	Verbindungen der Formel $(\text{Propionyl})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{R}$	80
XIc	Verbindungen der Formel $(\text{Acyl})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{R}$	81
XII	Verbindungen der Formel $(\text{Acyl}\cdot\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6\cdot\text{R}$	81
XIII	Verbindungen der Formel $\text{C}_3\text{H}_5\text{ON}_6\cdot\text{R}$	82
XIV	Verfahren zur Herstellung von 2-(Alkyl-, aryl-)-amino-1,3,4-oxdiazolen	94
XV	2-Alkylamino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole	96
XVI	2-Imino-3-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxdiazoline	111
XVII	Dimere 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline	129
XVIII	Farbreaktion verschiedener Verbindungen mit Chromschwefelsäure	137- 139
XIX	Salze der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole mit Pikrin-, Pikrolon- und Styphninsäure	151
XX	Überblick über die Reaktionen der 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdione	159
XXI	Reaktionen der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole	171

## 1. Über die Reaktion von Säurehydraziden mit Halogencyanen

Die Darstellung von Aminoxydiazolen aus Säurehydraziden und Bromcyan in wäßriger Lösung<sup>1)</sup> ist in einem weiten Bereich allen anderen bisher beschriebenen Verfahren<sup>2-20)</sup> eindeutig überlegen. Die Reaktion kann leicht in einfachen Apparaturen durchgeführt werden. Die Ausbauten sind gut, gleichgültig, ob es sich um Hydrazide aliphatischer oder aromatischer Carbonsäuren handelt. Die Anwendungsbreite dieses Verfahrens ist groß. Es reagieren die Hydrazide aller gesättigten aliphatischen Mono- und Polycarbonsäuren zu Aminoxydiazolen. Ungesättigte Säuren liefern jedoch dunkle,

- 
- 1) H. Gehlen: Liebigs Ann. Chem. 563, 185 (1949)
  - 2) A. P. Swain: AP 2 883 391, C.A. 53, 16 157 (1959)
  - 3) W. R. Sherman: J. org. Chem. 26, 89 (1961)
  - 4) R. Stollé, K. Fehrenbach: J. prakt. Chem. 122, 289 (1929)
  - 5) S. Ch. Dé: J. Indian chem. Soc. 7, 651 (1930)
  - 6) R. Stollé, E. Gaertner: J. prakt. Chem. 132, 209 (1932)
  - 7) J. Bernstein, H. L. Yale: C.A. 52, 14 703 (1958)
  - 8) Al. Silberg, N. Cosma: Stud. cerc. chim. RPR (Cluj) 10, 121 (1959)
  - 9) E. Hoggarth: J. chem. Soc. 1949, 1918; l.c. 1950, 612; l.c. 1950, 1579
  - 10) J. D. Brooks u. Mitarbeiter: J. chem. Soc. 1950, 452
  - 11) J. Bougault: C. R. heb. Seances Acad. Sci. 164, 820 (1917)
  - 12) J. Bougault: Bull. Soc. Chim. (4) 25, 384 (1919)
  - 13) J. Bougault; L. Popivici: C.R.hebd. Seances Acad. Sci. 189, 186 (1926)
  - 14) L. Popovici: Ann. Chimie (10) 18, 183 (1932)
  - 15) M. Girard: C. R. heb. Seances Acad. Sci. 212, 547 (1941); Ann. Chimie (11) 16, 326 (1941)
  - 16) G. Valenti, F. Maggio: Ann. Chimica 42, 18 (1952)
  - 17) F. Maggio, G. Werber, G. Lombardo: Ann. Chimica 50, 451 (1960)
  - 18) H. Gehlen, K. Möckel: Liebigs Ann. Chem. 651, 133 (1962)
  - 19) H. Gehlen, K. Möckel: Liebigs Ann. Chem. 660, 144 (1962)
  - 20) Vergleichende Betrachtungen bei G. Blane<sup>3</sup>knstein, K. Möckel: Z. Chem. 2, 69 (1962)

harzige Produkte. So bildet z. B. Fumarsäuredihydrazid eine braune Schmiere, während aus Zimtsäurehydrazid in einer schlecht reproduzierbaren Reaktion nur maximal 7% Styrylaminoxidiazol und eine zweite, bei 317-318°C schmelzende, gelbgefärbte Verbindung<sup>Anm.)</sup>, die sich in Lauge leicht löst, in geringer Ausbeute erhalten wurde. Da zur Herstellung des Styrylaminoxidiazols auch die Cyclisierung des 1-Cinnamoylsemicarbazids<sup>21)</sup> versagt, ist in diesem Fall und sicher auch in allen ähnlichen die Oxydation des Aldehydsemicarbazons mit Jod vorteilhafter<sup>19)</sup>. Die Hydrazide substituierter aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren reagieren glatt mit Bromcyan. Phenolische und alkoholische Hydroxylgruppen stören die Reaktion nicht<sup>22)</sup>. Aminogruppen müssen jedoch geschützt werden<sup>23)</sup>.

Bei der Herstellung der für diese Arbeit benötigten Aminoxidiazole aus Säurehydraziden und Halogencyan sind gleichzeitig Wege gesucht worden, um diese an sich rationelle Methode weiter zu vereinfachen und zu verbilligen.

Es wurde gefunden, daß 5-substituierte 2-Amino-1,3,4-oxidiazole auch dann in großer Reinheit und guter Ausbeute erhalten werden, wenn man das Halogencyan im Reaktionsgefäß in wäßriger Lösung bzw. Suspension herstellt und so mit dem Säurehydrazid umsetzt, also nicht erst isoliert. Dieses Einstufenverfahren besitzt alle Vorzüge der von GEHLEN<sup>24)</sup> beschriebenen Darstellungsmethode. Es vermeidet aber den apparativen Aufwand, der zur Isolierung des Halogencyans notwendig ist und die Schwierigkeiten, die sich aus dessen Isolierung und Lagerung ergeben. Zur Umsetzung im Labormaßstab eignet sich besonders das Bromcyan, da es verhältnismäßig schnell in einfachen Anlagen herge-

---

Anm.) Diese Substanz ist vermutlich das 3-Styryl-1,2,4-triazolon-5

21) K. Möckel: Dissertation 1963 Potsdam

22) H. Gehlen, H. Braasch: Liebigs Ann. Chem. 597, 157 (1955)

23) H. Gehlen, G. Blankenstein: Liebigs Ann. Chem. 651, 128 (1962)

24) siehe 1)

stellt werden kann. Ohne Minderung der Ausbeute sind jedoch auch die übrigen Halogenocyane anwendbar. Während der Einsatz von Jodcyan keine Vorteile bringt, kann durch Verwendung des Chlorcyans die Herstellung verbilligt werden. Die Methode der Chlorcyandarstellung aus Zinkcyanid und Chlor<sup>25)</sup> ist im Labormaßstab besonders geeignet, da sich der Ablauf der Reaktion gut verfolgen läßt, und das Zink aus den neutralisierten Filtraten leicht wieder als Cyanid abgetrennt werden kann. Rentabler läßt sich das Chlorcyan in größeren Mengen aus Alkalicyanid oder Blausäure und Chlor herstellen. Es ist in der Industrie Ausgangsprodukt für die Herstellung des Cyanurchlorids, das zur Fabrikation von Farbstoffen und Unkrautbekämpfungsmitteln benötigt wird. Aus diesem Grunde sind besonders diese Chlorcyandarstellungen häufig bearbeitet und in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden. Es soll deshalb nur auf einige grundlegende Arbeiten hingewiesen werden<sup>26-29)</sup>. Für die Herstellung von kleineren Mengen sind die Verfahren jedoch wenig geeignet, denn die Einsparungen bei den Rohstoffen werden durch den apparativen Aufwand wieder ausgeglichen. Da jedoch die Bedeutung der Aminooxdiazole zunehmend wächst, rückt zwangsläufig die ökonomische Seite ihrer Herstellung in den Vordergrund, und unter diesem Gesichtspunkt sind die Versuche mit dem Chloreyan durchgeführt worden.

Es wurde festgestellt, daß die Synthese von 2-Aminooxdiazolen aus Säurehydraziden auch mit Chlorcyan in sehr guter Ausbeute möglich ist.

---

25) A. Klement, G. Wagner: Z. anorg. Chem. 235, 427 (1938)

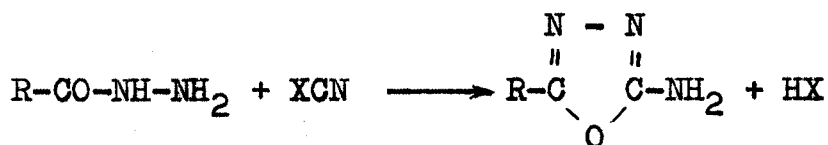
26) W. L. Jennings, W. B. Scott: Am. Soc. 41, 1245 (1919)

27) T. S. Price, S. J. Green: J. Soc. chem. Ind. 39, 98 (1920)

28) R. V. Heuser: A.P. 1588731 (1924), c. 1926 II, 1333

29) G. C. Bailey: A.P. 1884509 (1925), c. 1933 I, 848

Die bei der Reaktion



freiwerdende Säure wird mit Hydrogencarbonat<sup>30)</sup> abfangen. Es wurde nun festgestellt, daß die Ausbeute kaum beeinflußt wird, wenn Carbonate, Laugen bzw. Calciumoxyd oder Calciumhydroxyd angewendet werden. Beim Einsatz von Hydroxyden ist es zweckmäßig, zur Halogen-cyansuspension bzw. Lösung das Säurehydrazid und unmittelbar danach die säurebindende Lauge zu geben, anderenfalls erhält man intensiv gefärbte Produkte, die bei aliphatischen Säurehydraziden tief gelb sind. Das gilt für die im Einstufenverfahren umgesetzte Bromcyan-suspension und der in gleicher Weise verwendeten Chlorcyanlösung (aus Zinkcyanid und Chlor). Für die Anwendung von Laugen im Einstufenverfahren spricht besonders die Tatsache, daß dabei das bei der Herstellung größerer Mengen von Aminooxidiazolen sehr lästige Schäumen vermieden wird und sich andererseits die verhältnismäßig stark exotherme Reaktion mit der Laugenzugabe leicht regulieren läßt. Der besondere Vorteil des entwickelten Darstellungsverfahrens liegt darin, daß selbst in Wasser leicht löslichen Aminooxidiazole sich zum größten Teil nach der Reaktion in der festen Phase befinden und durch Absaugen abgetrennt werden können. Es ist also nicht mehr nötig, das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne einzudampfen. Durch Umkristallisieren aus wasserfreiem Alkohol - es eignen sich besonders Butyl- oder Amylalkohole, da sie sich leicht entwässern lassen - werden die Reste anorganischer Substanzen entfernt und die entsprechenden Aminooxidiazole sehr rein erhalten.

---

30) siehe 1)

Sie sind damit ebenso leicht zugänglich wie die aromatisch substituierten.

Die beim Bromcyan-Einstufenverfahren anfallenden Filtrate enthalten nahezu das gesamte für die Umsetzung benötigte Brom in ziemlich konzentrierter Lösung als Bromid. Es lag nahe, Methoden zu suchen, nach denen eine möglichst vollständige Rückgewinnung erfolgen kann. Wird in die siedende Lösung ein schwacher Luftstrom eingeleitet, um nicht umgesetztes Bromcyan zu vertreiben und danach außerdem Chlor zugeführt, kann etwa 80-90% des eingesetzten Broms in einer Vorlage aufgefangen werden. Dieses Verfahren scheint zunächst bedenklich, da sich in den Filtraten auch noch stickstoffhaltige Substanzen befinden und eine Bildung von explosiven Stickstoffhalogeniden möglich ist. Die durchgeführten Versuche mit etwa 1 l Flüssigkeit verliefen jedoch alle ohne Störung. Die Zersetzungstemperatur des Stickstofftrichlorids wird bei 95°C angegeben, und daher ist in der siedenden Lösung eine Anhäufung auch unwahrscheinlich.

Wenn Cyanid und säurebindendes Mittel das gleiche Kation besitzen (Kalium oder Natrium), läßt sich durch weitgehendes Einengen etwa 90% des Broms als Bromid isolieren. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß die Löslichkeit der Alkalibromide verhältnismäßig wenig temperaturabhängig ist ( $KBr : L_{100} = 38,3, L_{1000} = 51,2$  g pro 100 g Lösung).

In der Tabelle I sind die von mir im Bromcyan-Einstufenverfahren hergestellten Aminooxdiazole zusammengefaßt. Verschiedene davon sind bisher noch nicht beschrieben worden. Die benötigten, nicht handelsüblichen oder nicht lieferbaren Säuren bzw. Ester wurden auf folgende Weise hergestellt:

Heptansäure	aus Heptanol mit Salpetersäure	54% Ausb.
Phenoxyessigsäure	aus Phenol und Chlor-essigsäure	72% Ausb.
o-Chlorbenzoesäure	aus o-Aminobenzoesäure	95% Ausb.
m-Chlorbenzoesäure	aus m-Aminobenzoesäure	87% Ausb.

p-Chlorbenzoesäure	aus p-Chlortoluol mit Chromschwefelsäure	46% Ausb.
o-Jodbenzoesäure	aus o-Aminobenzoesäure	88% Ausb.
m-Jodbenzoesäure	aus m-Aminobenzoesäure	89% Ausb.
p-Jodbenzoesäure	aus p-Aminobenzoesäure	92% Ausb.
m-Methoxybenzoesäure	aus m-Oxybenzoesäure	82% Ausb.
1-Napthoesäure	aus 1-Acetylnaphtalin	94% Ausb. +)
2-Napthoesäure	aus 2-Acetylnaphtalin	91% Ausb. +)
p-Toluylsäureester	aus p-Tolunitril	65% Ausb.
o-Methoxybenzoesäureester	aus o-Hydroxybenzoesäureester	86% Ausb. ++)
p-Methoxybenzoesäuremethylester	aus p-Oxybenzoesäuremethylester (Nipagin)	78% Ausb.

Einige der Ester sind durch azoetrope Destillation <sup>31)</sup> in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt worden. Der größere Teil der nicht handelsüblichen Ester wurde aber nach einer sehr gute Ausbeuten liefernden, allgemein anwendbaren Methode mit Hilfe von Thionylchlorid gewonnen. Die Beschreibung ist im experimentellen Teil zu finden. Auch das Verfahren, nach dem alle Hydrazide bis auf wenige Ausnahmen (Formylhydrazid, Terephthalesterhydrazid) hergestellt wurden, wird beschrieben. Die entwickelte spezielle Methode zur Herstellung des Formylhydrazids macht über das Bromcyan-Einstufenverfahren das 2-Aminooxodiazol zu einer verhältnismäßig leicht zugänglichen Verbindung. Schwierigkeiten bereitete die Darstellung des o-Jodbenzhydrazids. Es bildet sich dabei keine einheitliche Substanz. Wird das Rohprodukt mit Bromcyan umgesetzt, so entstehen tiefbraune Schmierer. Die Trennung in das bei 197°C schmelzende Hydrazid und das bei 248-252°C schmelzende Nebenprodukt ist sehr verlustreich. Das reine Hydrazid

- 
- + ) Diese Säuren sind nach einem bisher nicht beschriebenen Verfahren hergestellt worden, deshalb wird im experimentellen Teil die Vorschrift angegeben.
- ++ ) Da für die Reinheit des 5-o-Methoxyphenyl-2-amino-1,3,4-oxdiazols diese Stufe besonders entscheidend ist, wird im experimentellen Teil die Vorschrift angegeben.
- 31) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Stuttgart 1952, Band 8, S. 522 ff

reagiert glatt mit Bromcyan. Nach optimalen Reaktionsbedingungen bei der Hydraziddarstellung ist nicht gesucht worden.

Die Darstellung von 3-substituierten 1,2,4-Triazolonen-5 durch alkalisches Verkochen von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen ist eine seit längerem bekannte und gut untersuchte Methode<sup>32)</sup>. Da die Bildung von Amino-oxdiazolen aus Säurehydraziden und Bromcyan auch in Gegenwart von Alkalilauge möglich ist, bot sich damit ein Weg an, ohne Isolierung des Zwischenproduktes aus Säurehydraziden Triazolone herzustellen<sup>Anm.)</sup>. In umfangreichen Versuchsreihen sind optimale Bedingungen gesucht worden. Die Ausbeute ist jedoch in einem ziemlich großen Bereich wenig abhängig von den Konzentration der Lauge und der Dauer des Erhitzens. Damit wurde die von H. GEHLEN<sup>32)</sup> gemachte Beobachtung bestätigt. Die Ausbeuten sind ebenso, wie in der erwähnten Veröffentlichung beschrieben wurde, vom Substituenten abhängig und entsprechen etwa den dort angegebenen Werten.

Es wurden erhalten:

3-Äthyl-1,2,4-Triazolon-5	mit	85% Ausbeute
3-Benzyl-1,2,4-Triazolon-5	mit	53% Ausbeute
3-Phenyl-1,2,4-Triazolon-5	mit	34% Ausbeute.

Wird anstelle von Wasser Alkohol als Lösungsmittel verwendet, kann ohne Isolierung des Amino-oxdiazols aus Säurehydrazid und Bromcyan direkt das 5-substituierte 3-Äthoxy-1,2,4-triazol gewonnen werden. Die Ausbeuten sind jedoch niedriger als bei der Herstellung aus Amino-oxdiazolen<sup>33)</sup>:

3-Äthoxy-5-äthyl-1,2,4-triazol	mit	59% Ausb.
3-Äthoxy-5-benzyl-1,2,4-triazol	mit	63% Ausb. (Lit. 92%)
3-Äthoxy-5-phenyl-1,2,4-triazol	mit	62% Ausb. (Lit. 80%)

32) siehe 1)

Anm) Eine entsprechende Beobachtung wurde von einem Mitarbeiter unseres Institutes, Herrn Dr. Möckel, gemacht, der bei der Herstellung von Benzylamino-oxdiazol als Nebenprodukt das entsprechende Triazolone erhielt.

33) H. Gehlen, G. Blankenstein: Liebigs Ann. Chem. 651, 137 (1962)



Es sind durch saure Verseifung der Alkoxytriazole die entsprechenden Triazolone in vorzüglichen Ausbeuten hergestellt worden<sup>34,35)</sup>. Da das alkalische Verkochen der aromatisch substituierten 2-Amino-1,3,4-oxdiazole nur unbefriedigende Ergebnisse bringt, war zu erwarten, daß sich im Umweg über die Alkoxytriazole diese Verbindungen in besserer Ausbeute herstellen lassen. H. GEHLEN und G. BLANKENSTEIN<sup>33)</sup> erhielten das 3-Äthoxy-5-phenyl-1,2,4-triazol mit 80,5% Ausbeute, HOGGARTH gewann daraus das Triazolon mit 67% Ausbeute. Es ist damit auf das Aminooxidiazol bezogen eine Triazolonausbeute von über 54% zu erwarten. Die durchgeführten Versuche, bei denen das Einstufenprinzip beibehalten wurde, bestätigten diese Überlegungen. Zumindest die aromatisch substituierten 1,2,4-Triazolone sind über die nicht isolierten Äthoxytriazole mit besseren Ergebnissen herstellbar (vgl. Seite 7), wie aus folgender Übersicht hervorgeht:

3-Äthyl-1,2,4-triazolon-5	mit 59% Ausbeute
3-Benzyl-1,2,4-triazolon-5	mit 56% Ausbeute
3-Phenyl-1,2,4-triazolon-5	mit 47% Ausbeute.

---

34) siehe 33)  
35) siehe 9)

Tabelle I a Anm.1)

=====

2-Amino-5-alkyl-1,3,4-oxdiazole

R=	Ausbeute %	Schmelzpunkt Anm.2)
H-	71	155-156° (Alk.)
CH <sub>3</sub> -	68	183° (Alk.)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	81	181° (Wass.)
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	85	180-182° (Wass.)
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	93	153° (Wass.)
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	89	167-168° (Wass.)
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	84	139° (Wass.)
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	89	148-150° (Alk.50%)
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	89	149-150° (Alk.50%)
n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	92	151-153° (Alk.50%)
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	88	221° (Alk.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .CH <sub>2</sub> -	92	157-158° (Wass.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .CH <sub>2</sub> .CH <sub>2</sub> -	83	195-196° (Wass.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .O.CH <sub>2</sub> -	90	162° (Wass.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .CH=CH-	7	255-256° (Alk.)

Anm.1) Die Ausbeuteangaben der Tabellen Ia-Ic beziehen sich auf das Säurehydrazid, das im Einstufen-Verfahren mit Bromcyan umgesetzt wurde.

Anm.2) In Klammern ist das zum Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel angegeben: Alk.=Äthanol, Wass.=Wasser, DMF=Dimethylformamid

Tabelle I b  
=====

2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole

R =	Ausbeute %	Schmelzpunkt	
$C_6H_5-$	89	245°	(DMF)
$p-CH_3 \cdot C_6H_4-$	94	279-280°	(DMF) <sup>Z.</sup> Anm.3)
$o-Cl \cdot C_6H_4-$	85	168-169°	(Alk.)
$m-Cl \cdot C_6H_4-$	99	258-260°	(DMF)
$p-Cl \cdot C_6H_4-$	94	272-273°	(DMF) <sup>Z.</sup>
$m-Br \cdot C_6H_4-$	92	254-256°	(DMF) <sup>Z.</sup>
$o-J \cdot C_6H_4-$	81	178-179°	(Alk.)
$m-J \cdot C_6H_4-$	92	250-251°	(DMF)
$p-J \cdot C_6H_4-$	93	270-275°	(DMF) <sup>Z.</sup>
$o-NO_2 \cdot C_6H_4-$	82	215-217°	(DMF)
$m-NO_2 \cdot C_6H_4-$	90	265-266°	(DMF)
$p-NO_2 \cdot C_6H_4-$	89	271-274°	(DMF) <sup>Z.</sup>
$o-CH_3O \cdot C_6H_4-$	98	184-185°	(Alk.)
$m-CH_3O \cdot C_6H_4-$	80	196-197°	(Alk.)
$p-CH_3O \cdot C_6H_4-$	93	248-250°	(DMF)
$p-C_2H_5O \cdot CO \cdot C_6H_4-$	99	261-262°	(DMF)
$\beta-C_{10}H_7-$	95	272-274°	(DMF) <sup>Z.</sup>

Anm.3) Z = Zersetzung beim Schmelzen

Tabelle I c

=====

Bis-2-amino-1,3,4-oxdiazolyle

R-	Ausbeute %	Schmelzpunkt
-	100	Z.
-CH <sub>2</sub> -	56	Z. (Wass.)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	90	Z.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	79	Z.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	97	Z.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	96	228° (DMF)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	94	250-253° (DMF)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	85	208-210° (Alk.)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	79	242-243° (Alk.)
p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100	Z.

## 2. Über die in der Literatur beschriebenen Reaktionen an der Aminogruppe der 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

In den bisher erschienenen Veröffentlichungen über die Chemie der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole werden meistens Spaltungen und Umlagerungen des Oxdiazolringes behandelt. In verschiedenen Arbeiten sind zwar Reaktionen an der Aminogruppe erwähnt worden, doch das vorliegende Material ist spärlich. Es sind Salze mit anorganischen Säuren<sup>36)</sup>, Acetyl-, Benzoyl- und Phthalylverbindungen<sup>37,38)</sup>, Schiff'sche Basen<sup>39)</sup> und Nitrosoderivate<sup>40,41)</sup> hergestellt worden. Ferner wurde die Benzylisierung eines Aminooxdiazols beschrieben<sup>42)</sup>. Mit dem Ziel, chemotherapeutisch wirksame Substanzen herzustellen, ist von verschiedenen Seiten die Reaktion von Aminooxdiazolen mit Derivaten der Benzolsulfonsäure bearbeitet worden<sup>43-46)</sup>. Die DEHYDAG hat sich die Herstellung von Sulfonamiden mit einem heterocyclischen Fünfer-Ring, der 2 Stickstoffatome und ein Sauerstoffatom enthält, schützen lassen<sup>47)</sup>. 2-Amino-1,3,4-oxdiazole haben damit in verschiedenen Richtungen pharmazeutische Bedeutung gewonnen. Die Acetylverbindungen des 2-Amino-5-( $\alpha$ -äthylbenzyl)-1,3,4-oxdiazols und des 2-Amino-5-benzhydryl-1,3,4-oxdiazols wirken antiepileptisch<sup>48)</sup>.

---

36) siehe 1), 4), 20)

37) siehe 1), 4), 5), 7), 17)

38) H. Gehlen, G. Blankenstein: Liebigs Ann. Chem. 638, 140 (1960)

39) siehe 17), 38), 41)

40) siehe 4)

41) G. Werber, F. Maggio: Ann. Chimica 52, 747 (1962)

42) siehe 1)

43) W. Hentrich, Ch. Grundmann, H. J. Engelbrecht: DDR-Patent Nr. 1577

44) J. B. O'Neal: Chemical and Engineering News, 26.9.1960 S. 56; Angew. Chem. 21, 313 (1960)

45) M. Hultquist u. Mitarbeiter: J. Am. Chem. 73, 2558 (1951)

46) N. A. Jönsson: Schwed. Patent Nr. 174 465

47) Dehydtag: Franz. Patent Nr. 872 801

48) siehe 7

1944 wurde die hohe Wirksamkeit des 2-Sulfanilamino-5-methyl-1,3,4-oxdiazols gegen *Mycobacterium tuberculosis* beobachtet. In vitro ist die Aktivität mit der der p-Aminosalicylsäure vergleichbar. Im Körper wird leider die Verbindung so schnell abgebaut, daß sie nahezu wirkungslos ist. Das gilt auch für das in vitro 2-10 ml aktivere 2-Sulfanilamido-5-undecyl-1,3,4-oxdiazol. Die 5-substituierten Oxdiazole mit freier Aminogruppe erwiesen sich als tuberkulostatisch unwirksam<sup>49,50</sup>). Von 31 getesteten Arylsulfonamido-1,3,4-oxdiazolen war das 2-p-Tolylsulfonamido-5-cyclohexyl-1,3,4-oxdiazol am wirksamsten zur Senkung des Blutzuckerspiegels<sup>51</sup>). Es besitzt wie das zu diesem Zwecke angewendete Tolbutamid den Vorteil, daß es keine Sulfanilgruppierung enthält und damit bei Dauermedikation nicht zur Ausbildung von Resistenzerscheinungen der Bakterien führt, wie das bei dem ersten gegen bestimmte Diabetes-Formen wirksamen Präparat, dem Carbutamid (N-Sulfanilyl-N'-n-butyl-harnstoff) der Fall war. Bei der Anwendung dieses Sulfonamids als Bakteriostaticum ist als Nebenerscheinung die Blutzuckersenkende Wirkung dieser Stoffklasse entdeckt worden. Wird dieses Präparat jedoch als Antidiabeticum verwendet, kann die eventuell notwendige Bekämpfung einer Infektion mit Sulfonamiden sehr erschwert oder unmöglich gemacht werden. Die Oxdiazolderivate haben ebenfalls den Vorteil, oral angewendet werden zu können.

Es sind also, bis auf die erwähnten Ausnahmen, bestimmte Reaktionen meist nur mit einem Aminooxdiazol untersucht worden. Vergleiche über die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe sind dadurch nicht möglich. Das gilt auch für eine vor einiger Zeit erschienene Arbeit, die sich mit ähnlicher Zielsetzung nur mit dem 5-Phenyl-2-aminooxdiazol befaßte<sup>52</sup>).

---

49) siehe 10)

50) Tappi, Migliardi: Arch. Science Biol. 27, 170 (1941)

51) siehe 44) 46)

52) siehe 41)

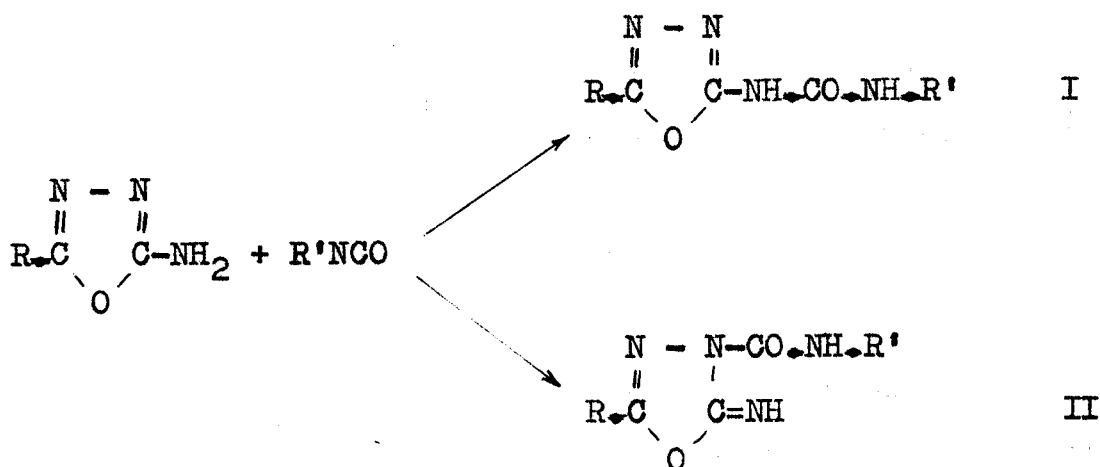
Meine Aufgabe bestand nun darin, einige bekannte und wesentliche Reaktionen an der Aminogruppe der Oxidiazole zu untersuchen. Es war zu erwarten, daß auf Grund der Besonderheit dieses heterocyclischen Ringsystems manche Umsetzungen nicht in gewohnter Weise ablaufen. Darum ist nur denen besondere Beachtung geschenkt worden, die nicht zu einer Ringspaltung führten.

### 3. Zur Reaktion von 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Isocyanaten

#### 3.1 Darstellung der N-(Oxdiazolyl-2)-N'-alkyl-(aryl)-harnstoffe

Von Mautner und Kumler wird die Basenkonstante des 5-Methyl-2-amino-1,3,4-oxdiazols mit  $K_B = 2,3 \cdot 10^{-12}$  angegeben<sup>53)</sup>. Dieses Oxdiazol ist also schwächer basisch als das o-Chloranilin ( $K_B = 5,9 \cdot 10^{-12}$ ), aber stärker als das p-Nitroanilin ( $K_B = 7,9 \cdot 10^{-13}$ ). Nun ist die Anlagerung des Isocyanats an Amine weitgehend von deren Basizität abhängig. Da sich die erwähnten Aniline aber noch glatt mit Isocyanaten umsetzen und Störungen erst bei den Reaktionen mit extrem schwach basischen Aminen wie dem Diphenylamin ( $K_B = 7,1 \cdot 10^{-14}$ ) eintreten, ist eine Addition von Isocyanaten an Aminoxdiazole zu erwarten. Die Versuche bestätigen diese Überlegungen.

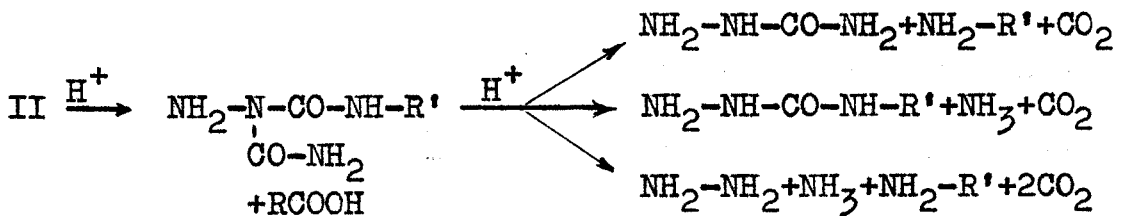
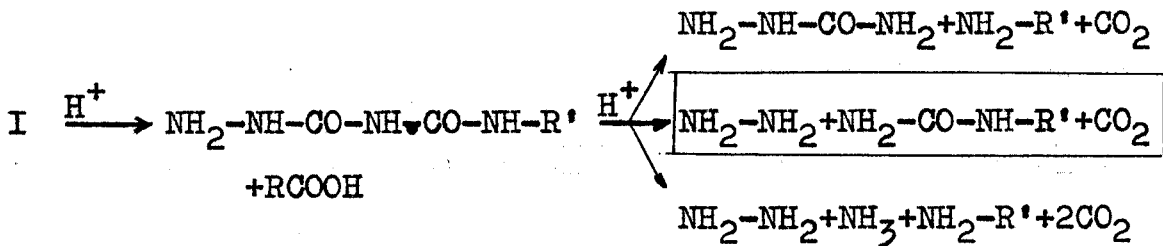
In schwach exothermer Reaktion bilden sich bereits bei Zimmertemperatur ohne Nebenprodukte die Additionsverbindungen. Nahezu quantitativ wurde eine einheitliche Substanz isoliert. Unter Berücksichtigung der Amino-Imino-Tautomerie ist eine Zuordnung zu den Strukturen I und II möglich:



53) H. G. Mautner, W. D. Kumler: J. Am. Chem. Soc. 77, 4076 (1955)



Eine Entscheidung darüber war am einfachsten durch die Identifizierung der Verseifungsprodukte möglich. Bei der Hydrolyse des Reaktionsproduktes von 2-Amino-5-benzyl-1,3,4-oxdiazol und Phenylisocyanat mit Salzsäure wurde bei optimaler Hydrolysendauer bereits Hydrazin, aber kein Anilin gefunden. Das ist nur möglich, wenn die Ausgangssubstanz die Struktur I besitzt. Die möglichen Stufen der Hydrolyse sind in den folgenden Gleichungen gegenübergestellt:



Es gelang in keinem Fall 4-Phenylsemicarbazid nachzuweisen. Das vermutlich als Zwischenprodukt auftretende 1-Acyl-4-phenyl-aminobiuret wird anscheinend wesentlich schneller in Hydrazin und Phenylharnstoff gespalten als letzterer in Anilin und Ammoniak.

Mit Isocyanaten reagieren also 2-Amino-1,3,4-oxdiazole in der Aminoform und bilden N-(5-substituierte 1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoffe.

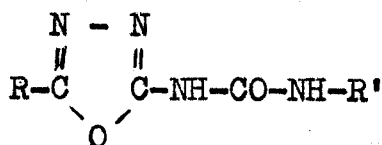
Diese Reaktion wird am zweckmäßigsten in siedenden organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Für die Umsetzung der leichter löslichen Amino-oxdiazole eignet sich am besten Essigsäureäthylester, für die schwerer

löslichen Pyridin oder Dimethylformamid. Unter der Voraussetzung, daß die Lösungsmittel wasserfrei sind und daß Isocyanat im geringen Überschuß angewendet wurde, sind, selbst wenn das Reaktionsgemisch erheblich im Vakuum eingeeengt wurde, die auskristallisierten Harnstoffe sehr rein. Man erhält sie so in fast quantitativer Ausbeute. Die Tabelle II zeigt, daß 2-Amino-1,3,4-oxdiazole mit den verschiedensten Isocyanaten glatt reagieren.

Tabelle II

=====

N-(Oxdiazoly-2)-N'-(alkyl-,aryl-)-harnstoffe

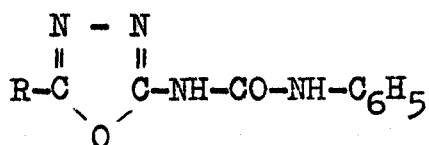


R	R'	Ausb.	Fp	ber. C% gef. C%	H%	N%
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	93%	235-236°	38,4 38,75	5,13 5,34	35,88 35,47
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	92%	227-228°	- -	- -	25,68 25,42
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	92%	152-153°	50,9 50,89	7,55 8,11	26,4 26,25
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	95%	188-190°	55,1 55,55	4,58 5,39	25,68 25,80
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	99%	208-210°	64,29 64,15	4,32 4,34	19,99 20,40
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	99%	280 Zers.	- -	- -	16,96 16,74

Aus den Tabellen IIIa - c geht hervor, daß die Bildung des Phenylharnstoffderivates unabhängig vom Substituenten am Oxdiazolring erfolgt. Die Reaktion zwischen 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen und Isocyanaten ist also allgemein gültig.

Tabelle III a

N-(5-Alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoffe



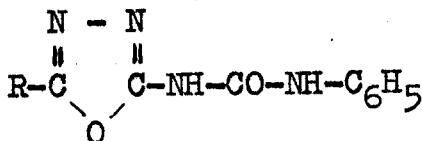
R'	Ausb. %	Schmelzpunkt Anm.)		ber. gef. %C	%H	%N
H-	69	179-181° a) 148°	Alk.	-	-	27,44 28,29
Methyl-	95	188-190° a) 148,5° b) 163°	Alk.	55,1 55,55	4,58 5,39	25,28 25,80
Äthyl-	84	160-161° a) 135°	Alk.	56,8 56,67	5,27 5,80	24,14 24,27
i-Propyl-	87	190-191°	Alk.	-	-	22,76 22,98
n-Propyl-	88	173-175° a) 142° b) 156°	Alk.	-	-	22,76 22,51
i-Butyl-	95	188-191° a) 149° b) 163°	Alk.	-	-	21,53 21,84
n-Butyl-	83	167-169°	Alk.	-	-	21,53 21,80
n-Pentyl-	71	154-155° a) 130,5°	Alk.	-	-	20,43 20,41
n-Hexyl-	87	152-153°	Alk.	-	-	19,4 19,21
n-Heptyl-	72	163-165°	Alk.	-	-	18,5 18,61
Cyclohexyl-	99	189-191°	Dioxan	63,0 63,67	6,3 7,06	19,6 19,74
Benzyl-	92	181-182° b) 157°	Alk.	-	-	19,05 19,28
Phenyläthyl-	90	174-176°	Alk.	-	-	18,1 18,37
Phenoxymethyl-	80	194-196°	Alk.	-	-	18,07 18,11

a) = Mischschmelzpunkt mit Benzanilid  
b) mit Salophen

Tabelle III b

=====

N-(5-Aryl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoffe

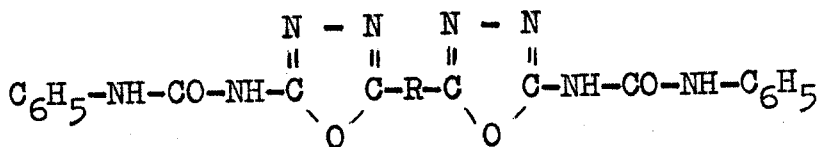


R-	Ausb. %	Schmelzp. Anm.)		ber. %C gef.	%H	%N
Phenyl-	99	208-210° a) 175,5° b) 190°	Alk.	64,29 64,19	4,32 4,34	19,99 20,40
p-Tolyl-	99	224-233°	Pyrid.	65,3 65,83	4,76 5,21	19,1 19,30
o-Chlorphenyl-	96	214-217°	Dioxan	-	-	17,8 17,42
m-Chlorphenyl-	95	216-217°	Dioxan	-	-	17,8 17,91
p-Chlorphenyl-	99	231-235°	Dioxan	-	-	17,8 17,31
m-Bromphenyl-	97	218-221°	Dioxan	-	-	15,6 15,45
m-Jodphenyl-	95	219-221°	Dioxan	-	-	13,8 13,76
p-Jodphenyl-	94	ab 250° Zersetz.	Dioxan	-	-	13,8 13,72

a) = Mischschmelzpunkt mit Salphen  
b) = Mischschmelzpunkt mit Dicyandiamid

Tabelle III c

=====



R-	Ausb. %	Schmelzpunkt Anm.)		ber. %C gef.	%H	%N
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	85	202-205°	Alk.	57,3 57,9	4,73 4,98	24,3 24,4
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	89	186-189°	Alk.	60,2 59,2	5,78 5,40	- -

Anm.) Nach dem Schmelzpunkt ist das zum Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel angegeben.

### 3.2 Eigenschaften der N-(Oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoffe

Diese Verbindungen schmelzen nicht immer sehr scharf, bilden aber sehr deutlich schmelzende Eutektika mit Benzanilid, Dicyandiamid und Salophen (siehe Tabelle III). Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt zersetzen sie sich, indem sich Phenylisocyanat abspaltet, das mit Anilin abgefangen und als Diphenylharnstoff nachgewiesen wurde. Das thermische Verhalten entspricht also der Thermolabilität zahlreicher anderer höhermolekularer Harnstoffe. Die Schmelztemperatur zeigt etwa die gleiche Abhängigkeit vom Substituenten am Oxdiazolring, wie sie bei den Aminooxdiazolen zu beobachten ist. Das gleiche gilt auch für die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Die Löslichkeit in Wasser ist gering.

Die Oxdiazolyl-harnstoffe unterscheiden sich aber grundsätzlich von den Aminooxdiazolen und dem Diphenylharnstoff durch ihre große Löslichkeit in wäßrig-alkoholischen Alkalilaugen, aus denen sie mit Säuren wieder gefällt werden können. Sie zeigen keinerlei basische Reaktionen mehr. Mit Oxal-, Salpeter- und Perchlorsäure bildeten sich keine Salze. Auch Xanthhydroverbindungen konnten nicht hergestellt werden. Bei mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß in Salzsäure tritt totale Hydrolyse ein. Die Kohlendioxidentwicklung ist in den ersten 1-2 Stunden deutlich, läßt dann aber nach, weil, wie schon erwähnt, der als Zwischenprodukt entstehende Phenylharnstoff wesentlich langsamer gespalten wird. Gegen alkalische Verseifung sind die Oxdiazolyl-harnstoffe beständiger.

Aus alkoholischen Lösungen kann mit alkoholischen Laugen oder Alkoholatlösungen ein alkalihaltiger Niederschlag gefällt werden, der in organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist. Er schmilzt unter Zersetzung etwa 100° höher als die Ausgangsverbindung. Diese kann aus dem Produkt durch Behandlung mit verdünnten Säuren nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. Mit alkoholischer Kupfernitratlösung bilden sich olivgrüne Nieder-

schläge. Mit ammoniakalischen Nickel- und Kobaltilösungen entstehen hellblaue bzw. braune Fällungen.

Die Bildung dieser Alkaliverbindungen der Oxdiazolyl-phenyl-harnstoffe ist auffallend, denn im allgemeinen sind energische Bedingungen notwendig, um Natriumharnstoffverbindungen herzustellen.

Daß für diese Reaktionsfähigkeit vor allem der Oxdiazolrest und nur unbedeutend die Carbanil-Gruppierung verantwortlich ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß die N-Oxdiazolyl-N'-methyl-harnstoffe eine analoge Löslichkeit besitzen. Ähnliches ist bei diarylierte oder alkylierten Harnstoffen noch nicht beobachtet worden. Derivate der Carbamidsäure mit mindestens einem Wasserstoffatom am Stickstoff bilden nur mit metallischem Natrium eine Alkaliverbindung<sup>54)</sup>. In wäßriger, alkalischer Lösung tauscht zwar das unsubstituierte Biuret zwei Wasserstoffatome gegen Metallionen aus und bildet den Komplex  $K_2 Cu(C_2H_3O_2N_3)_2$ , aber schon das einseitig substituierte Biuret reagiert nicht mehr in dieser Weise<sup>55)</sup>.

Wie auch die Untersuchung der 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazole zeigt, besitzt allgemein die sekundäre Aminogruppe am Oxdiazolring in Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe die Eigenschaft, leicht ein Proton abzuspalten.

Da der Diphenylharnstoff nicht in gleicher Weise reagiert, muß die elektronenanziehende Wirkung der Carbonylgruppe, die für den schwach sauren Charakter der Amide verantwortlich ist, durch den Oxdiazolrest erheblich verstärkt worden sein.

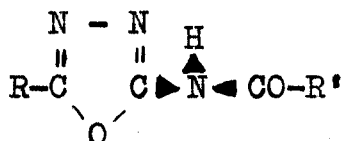
Der Oxdiazolring wirkt also verhältnismäßig stark elektrophil.

Die sich addierenden Effekte des Oxdiazolringes und der Carbonylgruppe führen zu einer starken Polarisierung der Stickstoff-Wasserstoff-Bindung, durch die die Abspaltung des Protons erleichtert wird.

---

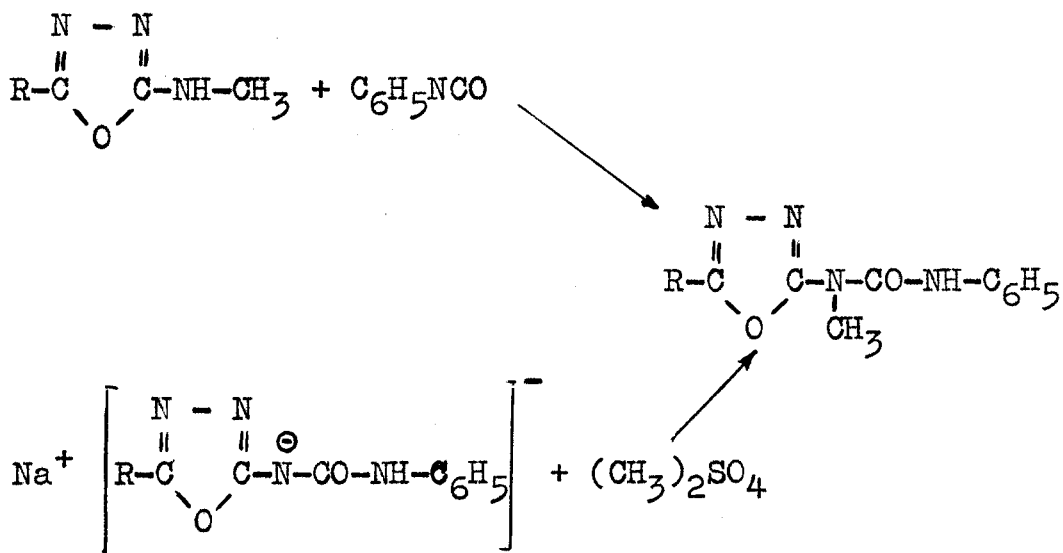
54) O. Diels: B. 36, 743 (1903); B. 37, 3672 (1904)

55) Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Band 8, Stuttgart 1952, S. 209



Orientierende Versuche zeigten, daß 2-Amino-1,3,4-thiodiazole ähnliche Eigenschaften besitzen.

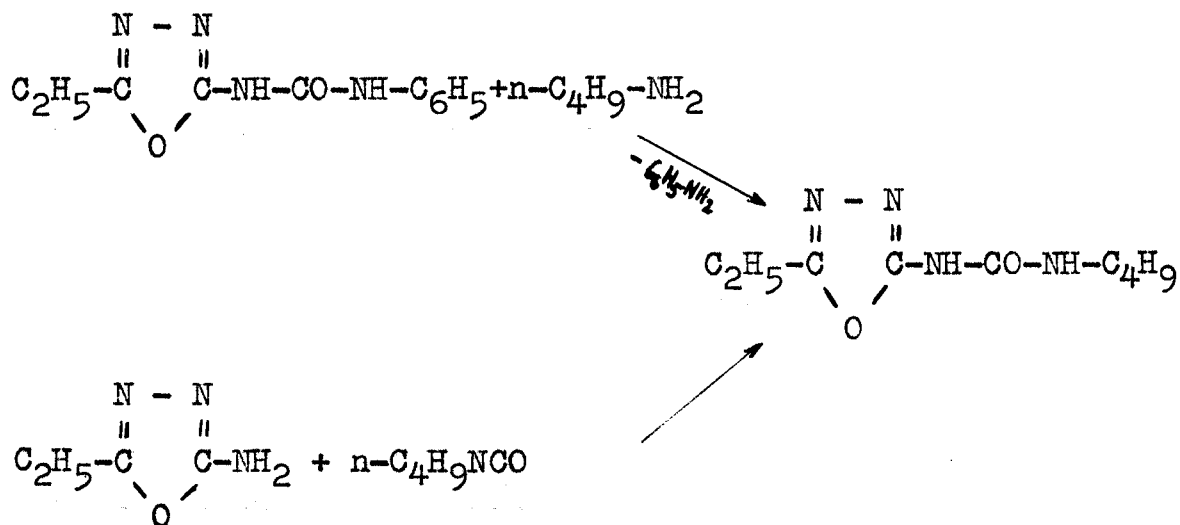
Es ist versucht worden, einige N-Oxdiazolyln'-phenylharnstoffe mit verschiedenen Alkylierungsmitteln umzusetzen. Doch die Ergebnisse waren durchweg unbefriedigend. Entweder erfolgte gar keine Reaktion oder eine weitgehende Spaltung des Moleküls. Aus einem zähen, schmierigen Rückstand konnten dann nur Anilin und dessen Alkylierungsprodukte isoliert werden. Die Umsetzung der Natriumverbindung aus dem Addukt von 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol und Phenylisocyanat mit Dimethylsulfat führte zu einer kristallinen Substanz. Sie erwies sich mit der identisch, die sich aus 2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol und Phenylisocyanat bildet.



Diese Reaktion, bestätigt die Annahme, daß sich bei der Anlagerung von Isocyanaten an Aminooxdiazole Oxdiazolyln'-harnstoffe bilden.

Die Reaktion von Harnstoff mit Aminen ist präparativ wertvoll, weil damit in einfacher Weise substituierte Harnstoffe hergestellt werden können. Die Methoden, nach denen Ammoniak gegen Amin ausgetauscht wird, sind vielfältig<sup>56-59</sup>). Weniger interessant und deshalb nicht bearbeitet ist ein Austausch von Amin gegen Amin, da bei der Harnstoffbildung der Einsatz eines später wieder zu ersetzenden Amins ein Umweg bedeutet. Im vorliegenden Fall war jedoch außer diesem Austausch noch die Möglichkeit einer Ringspaltung gegeben. Da über die Stabilität des Ringes in Oxdiazolen mit sekundärer Aminogruppe am Kohlenstoffatom 2 noch keinerlei Angaben gemacht worden sind, schien die Klärung der Frage wertvoll, ob eine Reaktion von N-Oxdiazolyl-N'-phenylharnstoffen mit Aminen erfolgt und ob sie zur Ringspaltung oder zum Amingruppenaustausch führt.

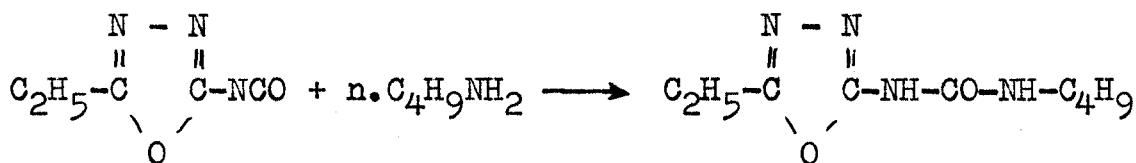
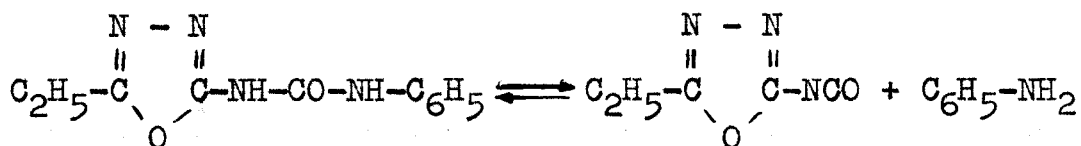
Es bildet der N-(5-Äthyl-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoff mit n-Butylamin unter verhältnismäßig milden Bedingungen eine Verbindung mit ähnlichen Eigenschaften wie die Ausgangssubstanz und einem etwa 10 Grad niedrigeren Schmelzpunkt. Die Ergebnisse der Elementaranalyse schließen eine Ringspaltung aus. Es ist vielmehr Anilin gegen Butylamin ausgetauscht worden, denn bei der Reaktion von 5-Äthyl-2-aminoxdiazol mit n-Butylisocyanat wurde die gleiche Verbindung erhalten.





Auch bei längerem Erhitzen verlief die Reaktion nur in der beschriebenen Richtung. Eine systematische Untersuchung des Austausches in Abhängigkeit vom Substituenten am Oxdiazolrest und der Art desamins ist nicht durchgeführt worden, weil es sich dabei nicht mehr um eine Reaktion des Aminooxdiazols handelt und andererseits, abgesehen vom theoretischen Wert, die praktische Bedeutung gering ist, denn die Harnstoffbildung aus Aminooxdiazol und Isocyanat ist wesentlich bequemer. Wertvoll wäre jedoch ein Austausch von Anilin gegen Ammoniak gewesen, der dann zum Oxdiazolylharnstoff geführt hätte. Unter den üblichen Bedingungen war diese Reaktion aber nicht möglich.

Dieser Aminaustausch an Harnstoffen wird in der Literatur in zweierlei Weise erklärt. Einmal wird er als einfache Umamidierung gedeutet, dafür spricht die Tatsache, daß das Sulfurylamid (Sulfamid) ( $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ ) analog reagiert<sup>60)</sup>. Nach der anderen Auffassung wird angenommen, daß sich der Harnstoff in Isocyanat und Ammoniak spaltet und das Isocyanat mit dem Amin des substituierten Harnstoff bildet<sup>61)</sup>. Dieser Mechanismus, auf den Austausch am N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoff übertragen, würde über folgende Stufen ablaufen:



56) A. Fleischer: B. 9, 995 (1876)

57) A. v. Baeyer, A. 131, 252 (1864)

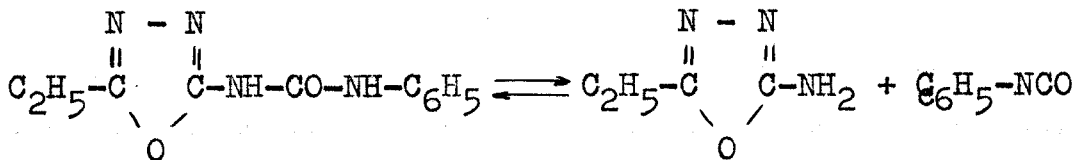
58) A. Sonn: B. 47, 2440 (1914)

59) T. L. Davis, K. C. Blanchard: Am. Soc. 45, 1816 (1923)

60) A. M. Paquin: Ang. Chem. 60, 995 (1876)

61) T. L. Davis, H.W. Underwood: Am. Soc. 44, 2595 (1922)

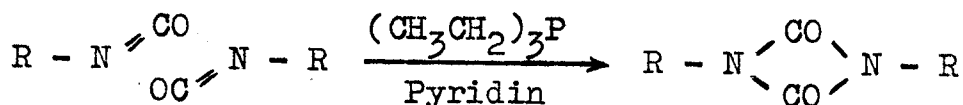
Die thermische Labilität der Ox Diazolyl-harnstoffe spricht mehr für diesen Ablauf. Daß bei der erwähnten Spaltung beim Schmelzen nur Phenylisocyanat nachgewiesen werden konnte, widerlegt nicht diese Annahme, da auch das Phenylisocyanat und Aminooxidiazol in Gleichgewicht stehen können und das Phenylisocyanat leicht flüchtig ist.



Es wurden ferner die Reaktionen von N-(5-Benzylloxidiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoff mit Anilinhydrochlorid und besonders intensiv mit Phenylisocyanat untersucht. Im ersten Fall konnten außer den nicht umgesetzten Ausgangsprodukten aus den grünlichen Schmierer keine einheitlichen Verbindungen isoliert werden; im zweiten war keine Reaktion zu erzwingen. Sie hätte zu einem trisubstituierten Biuret geführt, einer Verbindung, deren Darstellung aus den anschließend beschriebenen Uretidionen möglich wurde.



Die erste Substanz mit der Uretdiongruppe  $\text{-N} \begin{array}{l} \diagup \text{CO} \\ \diagdown \text{CO} \end{array} \text{N-}$  ist 1870 von HOFMANN durch Dimerisierung des Phenylisocyanats unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylphosphin hergestellt worden<sup>62)</sup>. Für diese, damals Diphenyldiisocyanat genannte Verbindung, ist in der neueren Literatur der Name Diphenyluretdion gebräuchlicher, weil darin Struktur und chemisches Verhalten besser zum Ausdruck kommen. SNAPE beschrieb 1886, daß die von HOFMANN hergestellte Verbindung auch durch mehrstündiges Erhitzen von Phenylisocyanat in Pyridin erhalten werden kann<sup>63)</sup>. In gleicher Art reagierten 4-Bromphenyl- und 4-Tolylisocyanat<sup>64,65)</sup>. Doch war zunächst die Struktur dieser Diisocyanate unklar, bis STAUDINGER das Diphenyldiisocyanat als einen disubstituierten Vierer-Ring formulierte<sup>66)</sup>. Die Arbeiten von HALE und HALE, LAGE bewiesen, daß Vierer-Ringe mit 2 Stickstoffatomen durchaus beständig sind<sup>67,68)</sup>.

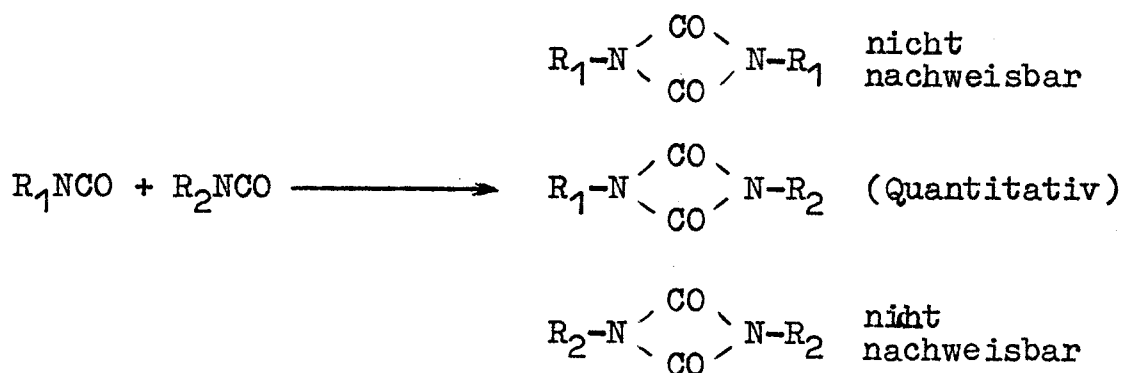


Während monomere Isocyanate verhältnismäßig unstabil sind und physiologisch meist recht unangenehm wirken, sind die Uretdione stabile, gut kristallisierende, geruchlose Substanzen, die aber ähnlich wie die Isocyanate reaktionsfähig sind. Diese damals unbedeutenden Substanzen haben vor Jahren, als die chemische Industrie Isocyanate in immer größeren Mengen als Lackrohstoffe herzustellen begann, an Wert gewonnen, da man dort, wo der Lack später eingebrannt wird, das Isocyanat durch das Uretdion ersetzen kann. Beim Erhitzen wird es wieder gespalten, und

- 
- 62) A. W. Hofmann: B. 3, 765 (1870); B 4, 246 (1871)  
 63) Snape, J. Chem. Soc. 49, 254 (1886)  
 64) Dennstedt: B. 13, 229 (1880)  
 65) Frentzel: B. 21, 411 (1888)  
 66) Staudinger: Die Ketene, S. 126, Stuttgart 1912  
 67) Hale, J. Am. Chem. Soc. 41, 370 (1919)  
 68) Hale, Lange, J. Am. Chem. Soc. 41, 379 (1919)

man erreicht die gleiche Wirkung, ohne daß damit han-  
tierende Personen besonders geschützt werden müssen<sup>69)</sup>.

Von großer Bedeutung für die vorliegende Arbeit  
waren die Veröffentlichungen von RALFORD und FREYER-  
MUTH<sup>70)</sup>. Die Autoren haben neben Strukturbeweisen auch  
eingehende Untersuchungen über die Bildung von Uretdionen  
angestellt. Sie erhielten, als sie Gemische verschiede-  
ner Isocyanate mit Triäthylphosphin versetzten, nahezu  
quantitativ unsymmetrische Uretdione, symmetrische  
konnten dabei nicht nachgewiesen werden.

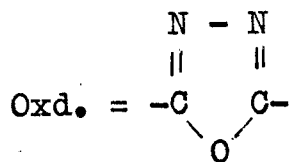
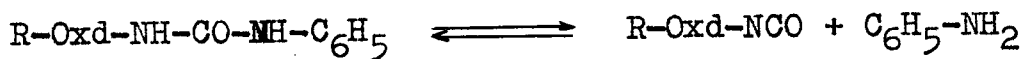


Die eigenen experimentellen Befunde und die Er-  
gebnisse der zitierten Arbeiten erlauben es nun, die  
Bildung der Oxdiazolyl-phenyl-urettdione zu erklären.  
Unter den Reaktionsbedingungen besteht, wie schon er-  
wähnt, ein Gleichgewicht zwischen Oxdiazolyl-phenyl-  
harnstoff und Anilin und Oxdiazolylisocyanat. Bei gleich-  
zeitiger Anwesenheit von Phenylisocyanat wird es durch  
die Bildung des thermisch beständigeren N,N'-Diphenyl-  
harnstoffs so verschoben, daß der Zerfall des Oxdiazolyl-  
phenyl-harnstoffs begünstigt wird. Wie SNAPE<sup>71)</sup> fest-  
stellte, vermag Pyridin die Bildung des Uretdions zu ka-  
talisieren. Da nun zwei verschiedene Isocyanate, das  
Oxdiazolylisocyanat und das überschüssige Phenylisocyanat  
nebeneinander vorliegen, kann sich nach den RALFORD'schen  
Untersuchungen nur das unsymmetrische, also das  
1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-urettdion bilden.

69) O. Bayer, Angew. Chemie 59, 267 (1947)

70) L.C.Raiford, H.B.Freyermuth: J.Org.Chem. 8, 230 (1943)

71) siehe 63)



Die Schwierigkeiten der Molekulargewichtsbestimmung waren die gleichen, wie sie von RAIFORD beschrieben wurden. Bei höheren Temperaturen werden die Verbindungen teilweise depolymerisiert, während bei niedrigen Temperaturen die Löslichkeit zu gering ist. Auf Grund der Reaktionsfähigkeit können nur innerte Lösungsmittel verwendet werden. So wurde als einzigstes das Molekulargewicht des 1-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdions mit ausreichender Genauigkeit in siedendem 1,4-Dioxan bestimmt.

Eine weitere Bestätigung für die Urettdionstruktur ist das chemische Verhalten dieser Verbindung. Es wird anschließend darüber berichtet.

Ich habe versucht, aus allen in den Tabellen IIIa und IIIb enthaltenen Verbindungen die entsprechenden Urettdione herzustellen. Isolierbar waren aber nur die, die in der Tabelle IV zusammengefaßt sind. Alle erfolglosen Reaktionen verlaufen anscheinend in der gleichen Weise, denn es ließen sich bis zu 80% des zu erwartenden N,N'-Diphenylharnstoffs abtrennen.

Es ist anzunehmen, daß die gebildeten Urettdione in diesen Fällen leichter löslich sind als der Diphenylharnstoff und sich nicht von den schmierigen Verunreinigungen trennen lassen. Andererseits scheinen diese Substanzen, die sich von Aminoxidiazolen mit höheren, aliphatischen Substituenten an C 5 ableiten, auch wesentlich unstabiler zu sein, wie aus folgender Beobachtung hervorgeht.



benötigt werden, ist ein weiterer Vorteil dieser Methode.

Wird bei der Umsetzung der Acetylverbindungen nach dem Abtrennen des Uretidions das Filtrat mit heißem Wasser behandelt, kann nach dem Abkühlen aus dem wäßrigen Teil Acetanilid abgesaugt und nachgewiesen werden.

Es sind Acetyl-, Propionyl- und Benzoylamino-oxdiazole umgesetzt worden, aber nur der Einsatz der Acetylderivate liefert gute Ergebnisse. Das entspricht auch der bekannten Tatsache, daß sich Propionyl- und Benzoylamide schwerer spalten lassen als die analogen Acetylderivate.

Bei der Umsetzung des 2-Acetylamino-5-äthyl-1,3,4-oxdiazols war auf diesem Wege ebenfalls das Uretidion zugänglich, das nach der vorher beschriebenen Methode nicht erhalten werden konnte. Es ist auch versucht worden, Bis-(phenyl-uretdionyl-oxdiazolylole) herzustellen. Dabei entstanden analoge Substanzen in guter Ausbeute (siehe experimenteller Teil). Die Werte der Elementaranalyse entsprachen jedoch nicht der Theorie. Möglicherweise handelt es sich um schwer verbrennbare Stoffe, denn eine abweichende Reaktion ist kaum zu erwarten. Sie reagieren wie die anderen Uretdione mit Aminen und Alkoholen.

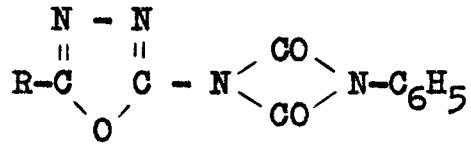
Da das 1-Acetylamino-naphthalin mit Phenylisocyanat unter analogen Bedingungen auch das Uretidion bildet, ist bewiesen, daß die entwickelten Darstellungsweisen nicht nur für die Amino-oxdiazole gelten. Die Chemie der Uretdione ist damit um zwei wertvolle Darstellungsverfahren erweitert worden.



Tabelle IV

=====

1-Oxdiazolyl-3-phenyl-uretdione



R-	Ausbeute		Schmelzpunkt	ber. gef.	%C	%H	%N
	a	b					
Methyl-	52	58	255-257°	Zers.	54,10 54,30	3,30 3,21	22,95 23,03
Cyclohexyl-	42	-	245-247°	Zers.	61,5 61,59	5,13 5,74	17,95 17,69
Phenoxyethyl-	46	-	ab 250°	Zers.	-	-	16,67 17,10
Benzyl-	20	34	216-225°	Zers.	63,73 63,76	3,78 4,05	17,49 17,57
Phenyl-	70	75	240-260°	Zers.	62,74 62,98	3,29 3,62	18,29 18,52
p-Tolyl-	92	-	256-258°		63,63 63,34	3,74 3,94	17,55 17,94
o-Chlorphenyl-	55	-	ab 250°	Zers.	-	-	16,45 16,50
m-Chlorphenyl-	65	-	240-247°	Zers.	56,54 57,17	2,64 2,92	16,45 16,68
p-Chlorphenyl-	59	-	252-257°	Zers.	-	-	16,45 16,38
m-Bromphenyl-	67	-	ab 260°	Zers.	-	-	14,56 15,07
m-Jodphenyl-	47	-	ab 250°	Zers.	-	-	13,02 13,93
p-Jodphenyl-	50	-	ab 260°	Zers.	44,55 44,90	2,08 2,38	13,01 13,68
Äthyl-	-	68	217-219°		55,8 56,21	3,87 4,17	21,7 21,03

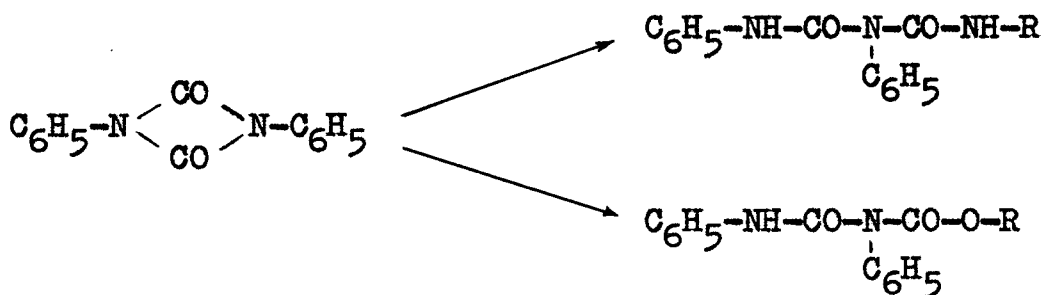
a Ausgangsprodukt : Aminooxidiazol

b Ausgangsprodukt : Acetylaminooxidiazol

### 3.4 Eigenschaften und Reaktionen der 1-Oxdiazolyl-3-phenyl-uretdione

Die Eigenschaften der 1-Oxdiazolyl-3-phenyl-uretdione gleichen denen des 1,3-Diphenyluretdions. Es sind farblose, in Blättchen kristallisierende Verbindungen, die meist unter Zersetzung schmelzen. Dabei bildet sich Phenylisocyanat, das mit Anilin abgefangen und als N,N'-Diphenylharnstoff nachgewiesen wurde. Die Löslichkeit ist deutlich vom Substituenten am Oxdiazolring abhängig, während der Schmelzpunkt weniger beeinflusst wird. Über das sehr reaktionsfähige Urettdion ist es möglich, den Oxdiazolring in verschiedene Derivate der Kohlensäure einzubauen und Verbindungen herzustellen, die sonst kaum zugänglich sein dürften.

Für das 1,3-Diphenyluretdion sind die Reaktionen mit Aminen und Alkoholen charakteristisch. Sie führen zu substituierten Biureten bzw. Allophansäureestern<sup>72)</sup>.



Die Oxdiazolyl-phenyl-uretdione reagieren vollkommen analog. Je basischer das Amin ist, umso leichter wird es angelagert, wobei die Aminogruppen im allgemeinen vor gleichzeitig vorhandenen Hydroxylgruppen reagieren. Deshalb war es möglich, die Umsetzungen in Alkohol durchzuführen. Nur beim Einsatz des Diäthylamins bildete sich aus dem Benzyloxidiazolyl-phenyl-uretdion in Alkohol der Allophansäureester. Mit dem schwach basischen

---

72) siehe 62)

Anilin verläuft die Reaktion nicht mehr spontan. In diesem Fall muß längere Zeit auf dem Wasserbad erhitzt werden. Dabei kann schon eine Ringspaltung eintreten. Besonders bei höheren Temperaturen bildet sich als einzig isolierbares Reaktionsprodukt Diphenylharnstoff. Auch diese Beobachtung entspricht den von HOFFMANN gemachten Angaben<sup>73)</sup>.

Zur Herstellung des Allophansäureesters wurden die Uretdione mit Alkoholen bis zur Homogenisierung unter Rückfluß erhitzt. Daß bei den Alkoholen mit niedrigen Siedepunkten die Reaktionszeiten sehr groß sein müssen, ist ebenfalls bereits von HOFFMANN erwähnt worden. Ich habe jedoch festgestellt, daß die Reaktion durch geringe Mengen Alkali sehr stark beschleunigt werden kann. Pyridin ist etwas weniger wirksam, katalysiert die Anlagerung aber gleichfalls. Es mußte z.B. zur Herstellung des Benzyloxidiazolylphenyl-allophansäureäthylesters 54 Stunden erhitzt werden. In Gegenwart von etwa 0,1% Natrium als Alkoholat verlief die Umsetzung in 10-15 Minuten. Auch die Bildung des von HOFFMANN beschriebenen 2,4-Diphenylallophansäureäthylesters läßt sich in gleicher Weise katalysieren. Da die Reaktion von Aminen mit Uretdionen in gleicher Weise katalysiert wird, gilt allgemein, daß

die Anlagerung von Verbindungen an Uretdione durch geringe Mengen Pyridin oder Alkali stark beschleunigt werden kann.

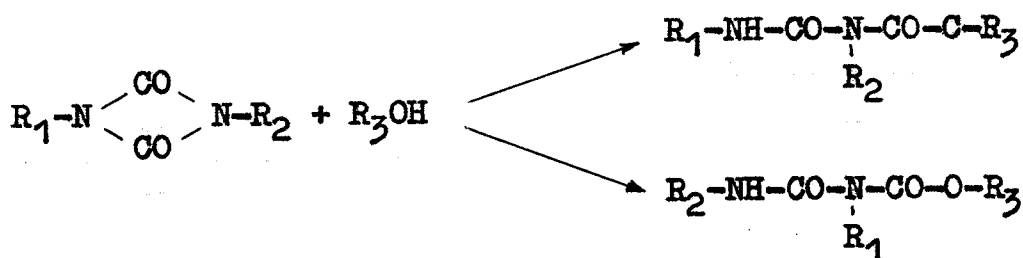
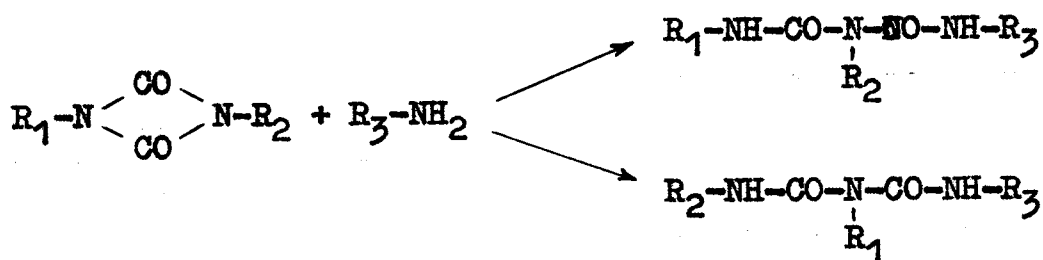
Auch in dieser Beziehung gleichen die Uretdione den Isocyanaten. Es ist bekannt, daß deren Reaktionsfähigkeit durch Katalysatoren erhöht werden kann.

Das in der erwähnten Literatur vorhandene Material über die Reaktion der Uretdione ist sehr dürftig. Deshalb ist bewußt die Arbeit in dieser Richtung erheblich ausgedehnt worden. Außerdem bot gerade die Untersuchung der Oxidiazolylphenyl-uretdione die Möglichkeit, die Besonderheiten unsymmetrischer Uretdione zu studieren. Die Anlagerung kann nämlich in

---

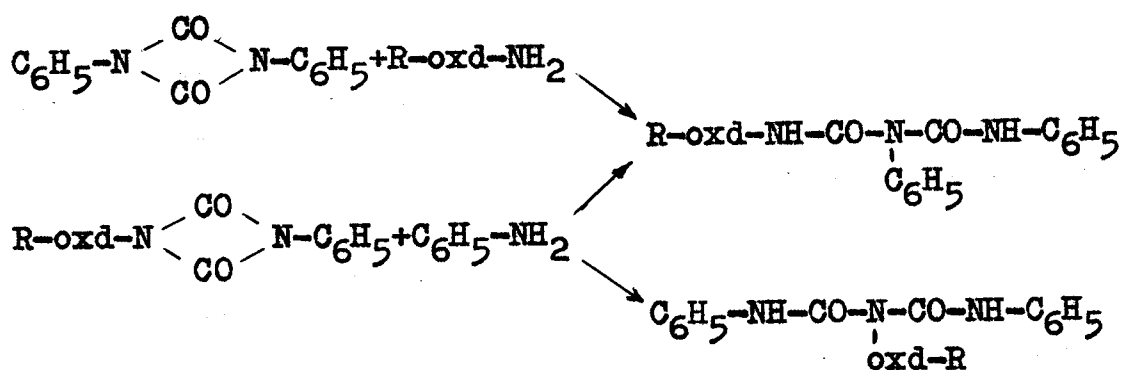
73) siehe 62)

diesem Fall zu zwei isomeren Verbindungen führen.



Da nur einheitliche Stoffe in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurden, kann sich nur eines der beiden möglichen Isomeren bilden. Hinweise, die eine Entscheidung möglich machen, ließen sich in der Literatur nicht finden.

Die Anlagerung eines Aminoxydiazols an das 1,3-Diphenyluretdion hätte zu einem Biuret mit definierter Struktur geführt und die Klärung dieses Problem bedeutet.



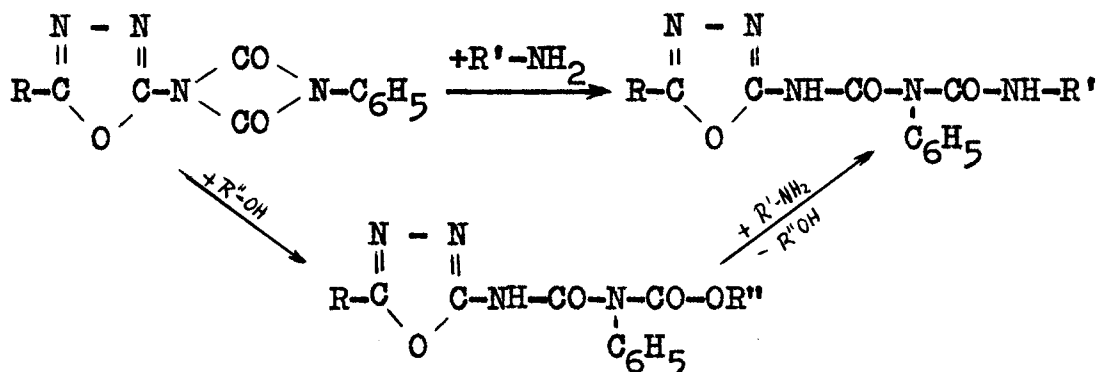
Mit einem erheblichen Zeitaufwand ist die Reaktion in allen möglichen Richtungen leider erfolglos untersucht worden.

Stets erfolgte eine totale Spaltung des Vierer-Ringes und Oxdiazolyl-phenyl-harnstoff wurde gebildet. Die geringe Basizität der Aminooxdiazole erfordert anscheinend solche Reaktionsbedingungen, bei denen der Vierer-Ring nicht mehr stabil ist.

Es kann aber trotzdem mit großer Sicherheit die Struktur der erhaltenen Biurete bzw. Allophansäureester festgelegt werden. Sie sind nämlich löslich in wäßrig-alkoholischen Laugen und können daraus mit Säure gefällt werden. Das ist aber bei den 1-substituierten 3,5-Diphenylbiureten und den 2,4-Diphenylallophansäureestern nicht der Fall. Diese Alkalilöslichkeit ist, wie im vorhergehenden Abschnitt festgestellt wurde, eine Eigenschaft der am Oxdiazolring befindlichen sekundären Aminogruppe, und damit wird die Stellung der Substituenten im Biuret, im Allophansäureester und den später beschriebenen Derivaten festgelegt.

Demnach bilden sich aus 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-  
Uretidionen mit Aminen 1-substituierte 3-Phenyl-5-  
 (oxdiazolyl-2)-biurete und mit Alkoholen 2-Phenyl-  
 4-(oxdiazolyl-2)-allophansäureester.

Die aus Aminen und Uretidionen erhaltenen Biurete sind auch durch Aminolyse der entsprechenden Allophansäureester zugänglich. Damit ist bestätigt, daß die Anlage von Aminen oder Alkoholen an Uretidion zu Verbindungen gleicher Grundstruktur führt.

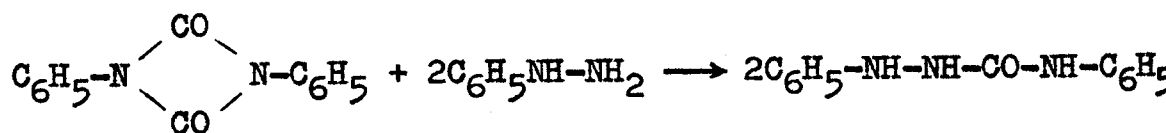


In der Tabelle V sind die hergestellten Biurete, in der Tabelle VI die Allophansäureester zusammengefaßt. Die mit niederen Aminen und Alkoholen hergestellten Verbindungen sind meist sehr kristallisationsfreudige Substanzen. Die übrigen waren jedoch verhältnismäßig schwer kristallin zu erhalten. Selbst Spuren des im Überschuß angewendeten Amins konnten die Kristallisation verhindern. Nach dem Eingießen in stark verdünnte Säure schieden sich häufig zähe Schmierer ab, die allmählich erstarrten. Nach dem Aufnehmen in Alkohol kamen die ersten Kristalle oftmals erst nach Tagen. Wenn bis zur Trübung Äther zugegeben wurde, konnte manchmal die Kristallisation erzwungen werden. Besonders gut sind die mit Dialkylaminen hergestellten Biurete löslich. Cyclische, sekundäre Amine wie Piperidin und Morpholin reagieren glatt, und die gebildeten Biurete kristallisieren gut.

Aus Uretidion und Ammoniak sind die disubstituierten Biurete in guter Ausbeute herstellbar. Sie halten aber verschiedentlich hartnäckig Feuchtigkeit zurück. Sie schmelzen unscharf unter Zersetzung.

Die Reaktion mit höheren Alkoholen (bis zum Decanol, Benzylalkohol, Phenyläthylalkohol, Anisalkohol, Zimtalkohol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Cyclohexanol) ist zwar auch versucht worden, aber ebenso wie bei der Biuretbildung gab es zahlreiche Mißerfolge, da die Umsetzungsprodukte nicht kristallisieren.

Es ist von HOFFMANN<sup>74)</sup> die Anlagerung des Phenylhydrazins an das 1,3-Diphenyluretdion versucht worden. Er erhielt aber das 1,4-Diphenylsemicarbazid.



74) siehe 62)

Tabelle V a  
=====

3-Phenyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete  
aus Methylox Diazolyl-phenyl-uretdion und Aminen

Amin	Ausb. %	Schmelz- punkt Anm.)	Ber. Gef.	% C	% H	% N
Methylamin	99	274-275 Z. (A)	52,3 52,41	4,71 4,94	25,4 25,34	
Äthylamin	98	228-229 Z. (A)	54,0 54,44	5,19 5,39	24,2 24,12	
i-Propylamin	78	293-296 Z. (A)	55,4 55,96	5,61 5,90	23,1 23,44	
n-Propylamin	90	266-267 Z. (A)	55,4 55,50	5,61 5,25	23,1 22,88	
n-Butylamin	89	269-270 Z. (Ac)	56,7 57,05	6,0 5,94	22,08 22,28	
n-Heptylamin	94	215-218 Z. (A)	60,2 60,55	6,96 7,27	19,5 19,32	
Benzylamin	90	270-273 Z. (A)	61,6 61,26	4,84 4,78	19,95 20,08	
Cyclohexylamin	79	318-320 Z. (DMF/A)	59,5 59,59	6,13 6,31	20,4 20,23	
Anilin	91	260-262 (A)	60,6 60,68	4,45 4,67	20,8 20,53	
Dimethylamin	96	153-155 (Ac)	54,0 54,41	5,19 5,50	24,2 24,37	
Diäthylamin	30	197-198 (A)	56,7 56,92	6,0 6,52	22,1 22,3	
Piperidin	99	240-241 (A)	58,4 58,56	5,78 5,91	21,3 21,56	
Morpholin	99	221-222 (A)	54,4 54,32	5,14 5,49	21,1 21,22	

Anm.) In Klammern ist das zum Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel angegeben.

A = Alkohol, Ac = Aceton, DMF = Dimethylformamid,  
M = Methanol, Diox = Dioxan; Z = Zersetzung

Tabelle V b

=====

3-Phenyl-5-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete  
aus Benzyloxidiazolyl-phenyl-uretdion und Aminen

Amin	Ausb. %	Schmelz- punkt °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Methylamin	87	259-260 (A)	Z. 61,5 61,78	4,84 5,13	19,9 20,4	
Äthylamin	96	271-272 (A)	Z. 62,5 62,33	5,20 5,06	19,2 19,86	
i-Propylamin	90	268-269 (M)	63,4 63,67	5,54 5,34	18,5 18,24	
m-Propylamin	95	263-266 (A)	Z. 63,4 63,08	5,54 5,71	18,5 18,66	
n-Butylamin	97	241-242 (A)	Z. 64,1 64,46	5,85 6,11	17,8 18,13	
n-Heptylamin	96	198-200 (M)	66,2 66,40	6,67 6,50	16,1 16,56	
Benzylamin	89	237-240 (M)	Z. 67,4 67,17	4,91 4,90	16,4 16,56	
Cyclohexylamin	98	263-264 (M)	65,9 65,93	5,96 6,57	16,7 16,67	
Anilin	90	257-258 (Diox)	66,9 66,77	4,60 4,69	16,98 16,99	
Dimethylamin	93	208-209 (M)	62,5 62,68	5,20 5,55	19,2 19,72	
Piperidin	79	164-165 (A)	65,1 64,83	5,68 5,08	17,3 17,37	
Morpholin	79	237-238 (A)	61,9 61,55	5,16 5,30	17,2 17,10	
Äthanolamin	63	229-231 (A)	Z. 59,8 59,53	4,99 5,28	18,3 18,08	



Tabelle V c

=====

3-Phenyl-5-(5-cyclohexyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete  
aus Cyclohexyloxidiazolyl-phenyl-uretdion und Aminen

Amin	Ausb. %	Schmelzp- °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Ammoniak	99	244-245 (A)	58,4 57,74	5,78 6,42	21,3 20,85	
Methylamin	63	192-194 (A)	59,4 59,23	6,12 6,61	20,4 20,17	
Äthylamin	87	240-241 Z. (A)	60,5 60,26	6,44 6,42	19,6 19,85	
n-Butylamin	50	250-252 (A)	62,3 62,00	7,01 7,23	18,2 18,59	
Cyclohexylamin	98	301-302 Z. (A)	64,3 64,26	7,06 7,25	17,0 17,32	
Anilin	48	253-256 (Diox)	- -	- -	17,3 17,59	
Diäthylamin	81	200-201 (A)	62,3 62,56	7,01 7,48	18,2 18,68	
Äthanolamin	32	212-213 (A)	- -	- -	18,96 19,10	

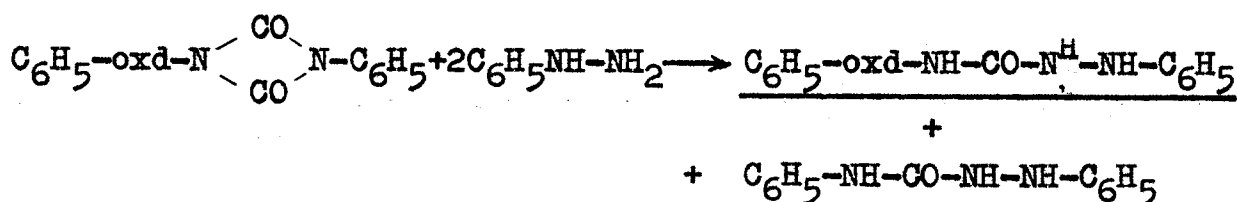
Tabelle V d  
=====

3-Phenyl-5-(5-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biurete  
aus Phenyloxidiazolyl-phenyl-uretdion und Aminen

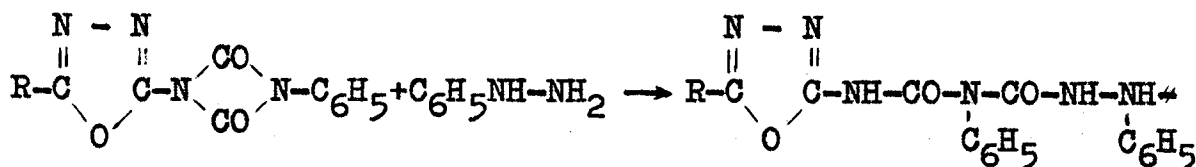
Amin	Ausb. %	Schmelzp. °C	Ber. Gef.	% C	% H	% N
Ammoniak	100	ab 193 (A)	59,4 58,72	4,03 5,08	21,7 20,84	
Methylamin	54	291-292 Z. (A)	60,5 60,54	4,45 4,68	20,7 20,82	
Äthylamin	95	288-289 Z. (A)	61,5 61,42	4,84 4,92	19,9 19,95	
n-Butylamin	96	252-254 Z. (A)	63,3 63,78	5,54 5,93	18,5 18,47	
Cyclohexylamin	99	283-284 Z. (M)	65,2 65,31	5,67 5,83	17,3 17,56	
Anilin	87	177-179 (A)	- -	- -	17,5 17,28	
Diäthylamin	89	242-243 (A)	63,4 63,70	5,54 5,82	18,5 18,10	
Äthanolamin	95	168-170 (A)	- -	- -	19,29 19,41	



Das 1-(5-Phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion reagierte analog mit Phenylhydrazin. Die Werte der Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung bestätigten die Vermutung, daß sich das 1-Phenyl-4-(5-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-semicarbazid gebildet hat.

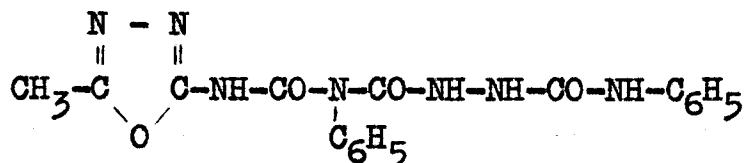


Dagegen wurde an das analoge Methyl- und Benzylderivat Phenylhydrazin glatt angelagert. Es bildete sich das 1,4-Diphenyl-6-(5-alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-amino-biuret in guter Ausbeute.



Da noch keine Angaben über die Reaktion von Uretdionen mit aliphatischen Hydrazinen gefunden wurden, ist die Anlagerung von n-Butyl-hydrazin an das 1,3-Diphenyluretdion versucht worden. Dabei bildete sich nun nicht das disubstituierte Semicarbazid, sondern das 1-n-Butyl-4,6-diphenylaminobiuret. Analoge Anlagerungsprodukte der Oxdiazolyl-phenyl-uretdione konnten aus den gebildeten Schmierungen nicht isoliert werden.

4-Phenylsemicarbazid wird an das 1-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion und das Benzylderivat angelagert, und wenn man den üblichen Reaktionsverlauf voraussetzt, bildet sich das 1-Anilidoformyl-4-phenyl-6-(5-alkyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-amino-biuret.

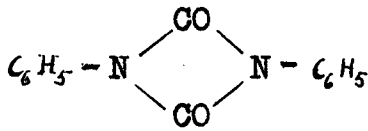




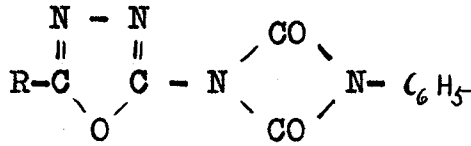


### 3.5 Diskussion der UR-Spektren

Es sind die Spektren folgen der Verbindungen aufgenommen worden:



I



II R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-

III R = CH<sub>3</sub>-

- I 1,3-Diphenyluretdion  
 II 1-(5-Phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyluretdion  
 III 1-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyluretdion

Die Schwingungen des Phenylrestes liegen alle in Bereichen, die den Angaben der Literatur entsprechen<sup>75)</sup>.

=CH-Valenzschwingungen

I	3070 m <sup>Anm.)</sup>	3058 m	3032 schw.	cm <sup>-1</sup>
II	3073 m	3060 schw.	3032 schw.	cm <sup>-1</sup>
III	3064 schw.	3055 s. schw.	3032 s. schw.	cm <sup>-1</sup>

C=C-Ringschwingungen

I	1600 s	1502 s	cm <sup>-1</sup>
II	1600 s	1500 s	cm <sup>-1</sup>
III	1600 m	1500 m	cm <sup>-1</sup>

Bereich 690-800cm<sup>-1</sup>

In diesem Bereich liegen die CH-Wagging-schwingungen. Es werden zwei Banden bei 730-770 cm<sup>-1</sup> und 650-715 cm<sup>-1</sup> angegeben, die deutlich im Spektrum auftreten. Zusätzlich werden bei wenig höherer Frequenz in den Spektren zwei identische Absorptionen gefunden.

75) L.J. Bellamy: Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Darmstedt 1955

Anm) Es werden hier und in den folgenden Auswertungen nachstehende Abkürzungen benutzt: s.s. = sehr stark, s. = stark, m = mittel, schw. = schwach, s. schw. = sehr schwach.

I	795 m	782 s	773 s	690 s	cm <sup>-1</sup>
II	793 m	778 s	776 s	693 s	cm <sup>-1</sup>
III	785 s	778 s	770 s	693 m	cm <sup>-1</sup>

Die OH-Valenzschwingungen der CH<sub>3</sub>-Gruppe von III sind neben den sehr schwachen Absorptionen aller drei Verbindungen im erwarteten Bereich nicht erkennbar.

Die Schwingungen der CO-Gruppen sind als starke Banden zwischen 1700-1800 cm<sup>-1</sup> zu finden. Das breite Maximum des Diphenyluretdions (I) spaltet sich bei den unsymmetrischen Verbindungen in zwei starke, deutlich getrennte Banden auf.

I	1783 bis	1750 s.s.	cm <sup>-1</sup>
II	1772 s.	1722 s.	cm <sup>-1</sup>
III	1770 s.s.	1710 s.s.	cm <sup>-1</sup>

Eine weitere Absorption, die für die Uret-dionstruktur typisch zu sein scheint, weil sie in allen drei Verbindungen sehr stark ist, liegt im Bereich 1410-1445 cm<sup>-1</sup>. Es sind ziemlich breite Maxima, die zwei Banden zu entsprechen scheinen. Lagekonstant erscheint daneben im höheren rund niedrigeren Frequenzbereich eine scharfe Bande, die sich eventuell als deutliche Schulter auf dem breiten Maximum bemerkbar macht.

I	1460 m	1430-1410 s.s.	1390 s	cm <sup>-1</sup>
II	1455 s	1420-1410 s.s.	1390 s	cm <sup>-1</sup>
III	1460 s	1445-1430 s.s.	1390 m	cm <sup>-1</sup>

Es könnte sich dabei um C-N-Valenzschwingungen handeln. Für eine sichere Zuordnung ist das Material nicht ausreichend.

In den Oxdiazolderivaten II und III treten im Bereich 1615-1700 cm<sup>-1</sup> sehr starke Absorptionen auf, die offensichtlich der C-N-Valenzschwingung zugeordnet werden müssen. I absorbiert in diesem Bereich nicht.



II	1690 - 1670 s.s.	1615 s.s. $\text{cm}^{-1}$
III	1690-1640 s.s. Schulter bei	1620 m $\text{cm}^{-1}$

II und III besitzen ferner eine mittlere bis starke Absorption bei  $1240 \text{ cm}^{-1}$ , die einer  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ -Schwingung zugeordnet werden könnte<sup>76)</sup>. Die von MILONE und BORELLO veröffentlichten Ergebnisse der Untersuchung von Oxdiazolen und Azoximen sind für Uretidione mit diesen heterocyclischen Substituenten nicht brauchbar. Die von den Autoren gefundene Bande bei  $1030 \text{ cm}^{-1}$  ist zwar vorhanden, man findet sie aber auch im Spektrum des 1,3-Diphenyl-uretdions. Das gilt auch für die Schwingungen bei 1380 und  $1570 \text{ cm}^{-1}$  77).

---

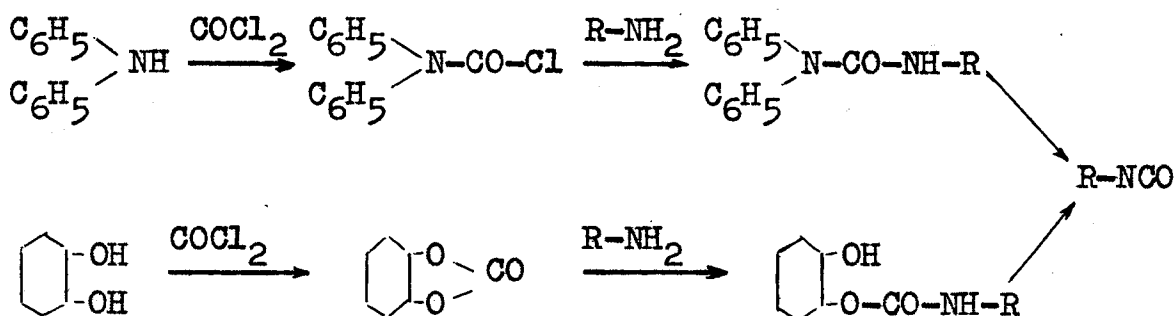
76) H. Tschammler, R. Leutner: M. 83, 1502 (1952)

77) M. Milone, E. Borello: G. 81, 677 (1951)

#### 4. Zur Anlagerung von Isocyanaten an 1,2,4-Triazolone

Die Anlagerung von Isocyanaten an 1,2,4-Triazolone ist noch nicht beschrieben worden. Die Reaktion ist deshalb untersucht worden, und es zeigte sich, daß annähernd quantitativ Anlagerungsprodukte erhalten werden, die mit den Addukten von Isocyanaten an Amino-oxdiazole isomer sind, sich in den Eigenschaften jedoch deutlich von diesen unterscheiden.

Sie sind ebenfalls thermolabil. Während Oxdiazolyharnstoffe bei der thermischen Zersetzung braune harzige Rückstände bilden, spalten die Triazolonaddukte etwa im gleichen Temperaturbereich (230-250°) zwar ebenfalls Isocyanat ab, aber es bleibt nahezu schmelzpunktrees Triazolon zurück. Auf Grund des thermischen Verhaltens scheinen die Triazolone analog dem Brenzcatechin und dem Diphenylamin geeignete Hilfsstoffe zur Herstellung von niedermolekularen Isocyanaten zu sein, wenn es gelingt, wie an diese Phosgen anzulagern<sup>78,79</sup>



Diese Reaktionen sind von Bedeutung, da sie günstigsten Verfahren zur Herstellung niedriger aliphatischer Isocyanate beschrieben werden.

Die Triazolon-Isocyanat-Addukte lösen sich nicht mehr in Laugen. Durch alkalische Verseifung kann leicht das Triazolon zurückerhalten werden. Diese Eigenschaften sprechen dafür, daß sich bei der Reaktion von 1,2,4-Triazolonen mit Phenylisocyanat die Ester der Carbanilsäure bilden.

78) S. Petersen: A. 562, 219 (1949); DRP 7748714 (1940)  
 79) W. Siefken: A. 562, 75, 205 (1949)

## 5. Über die Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Säureanhydriden und Säurechloriden

### 5.1 Darstellung der 2-Acylamino-5-(alkyl-aryl)-1,3,4-oxdiazole

Nur in wenigen der zitierten Veröffentlichungen<sup>80)</sup> sind die hergestellten Aminooxdiazole acyliert worden. Es handelt sich dabei meist um Aminooxdiazole mit einem aromatischen Substituenten am Kohlenstoffatom 5<sup>Anm.1)</sup>. Das 2-Acetylamino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol ist die einzige bisher beschriebene Acetylverbindung mit einem aliphatischen Substituenten am Oxdiazolring<sup>81)</sup>. Es wurde durch 3-stündiges Erhitzen von 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol in Pyridin mit Acetylchlorid hergestellt. Das sind recht ungewöhnliche Bedingungen. Da außerdem auch keine Angaben über die Ausbeute gemacht wurden, ist das Verfahren nachgearbeitet worden. Nur bei genauer Beachtung der Vorschrift gelang die Reaktion. Die Ausbeute konnte nicht über 12% gesteigert werden<sup>Anm.2)</sup>. Mit anderen Aminooxdiazolen war, wenn überhaupt eine Acetylierung erfolgte, das Ergebnis noch unbefriedigender. Da diese Methode un bequem und das Arbeiten mit Acetylchlorid unangenehm ist und die Ausbeuten außerdem gering waren, ist Grund genug vorhanden gewesen, die Acetylierung und überhaupt die Acylierung zu untersuchen.

Aminooxdiazole mit einem aromatischen Substituenten am Kohlenstoffatom 5 werden fast quantitativ durch kurzes Erwärmen mit Acetanhydrid acetyliert. Es zeigte sich jedoch, daß Aminooxdiazole mit einem aliphatischen Substituenten an C 5 in jedem Fall mit Acetanhydrid ein uneinheitliches Produkt bilden, das in einem sehr breiten Bereich schmilzt und sich aus mehreren Stoffen zusammensetzt. Die niedrig schmelzende

80) siehe 1), 4), 7), 16), 22), 23)

Anm.1) siehe Tabelle VIII b

81) siehe 4)

Anm. 2) In der Veröffentlichung von Stollé (l.c.) ist die Ausbeute nicht angegeben worden.

Komponente ist zweifellos die gesuchte Acetylverbindung. Sie wurde aber nicht bei allen umgesetzten Amino-oxdiazolen nachgewiesen. Die Zerlegung des Reaktionsgemisches ist kaum möglich, da 2 oder 3 Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften vorliegen. Es wird dadurch verständlich, daß die Beschreibung von Acyl-, insbesondere von Acetylverbindungen in der Literatur lückenhaft geblieben ist.

Durch systematische Veränderung aller Faktoren, die die Reaktion beeinflussen, habe ich nun versucht, die Umsetzung so zu lenken, daß die eine oder andere Komponente ausschließlich gebildet wird. Die Variation der Reaktionsbedingungen, der Konzentration und der Art der Lösungsmittel brachte keinen Erfolg. Erst als mit basischen und sauren Zusätzen gearbeitet wurde, trat die gewünschte Wirkung ein.

Der Einfluß dieser Zusätze wird in der Tabelle VII gezeigt. Es sind damit die zur Bildung von 2-Acylamino-5-alkyl-1,3,4-oxdiazolen erforderlichen Bedingungen gefunden worden. Für die Herstellung der Propionylverbindungen gilt das gleiche. Zur Darstellung der Acylverbindungen ist es zweckmäßig, ein Anhydrid-Pyridingemisch im Verhältnis 1:1 mit einer geringen Menge Alkalisalz im Überschuß anzuwenden. Nur wenige Reaktionsprodukte kristallisieren aus der Lösung aus. Im allgemeinen muß durch Vakuumdestillation aufgearbeitet werden.

In der Tabelle VIII sind die so gewonnenen Acylverbindungen zusammengestellt.

Die Benzoylierung aliphatisch substituierter 2-Amino-1,3,4-oxdiazole ist mit Benzoylchlorid in Pyridin ebenfalls möglich. Nach dem Eingießen in Wasser fällt das Reaktionsprodukt meist ölig an und kristallisiert schlecht.

Tabelle VII Anm.)

=====

Acetylierung des 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazols in Gegenwart von sauren und basischen Zusätzen

---

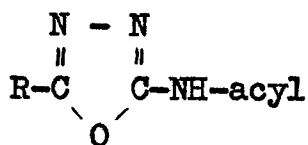
Zusatz			
ohne	0,7 g	183-280°	
1 Trpf. Schwefels. (96%)	0,7 g	285-287°	stark gelb
1 Trpf. Perchlors. (70%)	1,0 g	284-285°	schwach gelb
0,2 g Zinkchlorid	0,7 g	274-285°	gelb, schmierig
0,2 g Na.-acetat	0,9 g	177-182°	
1 Trpf. Pyridin	1,2 g	183-280°	
2 Trpf. Pyridin	0,8 g	170-280°	
5 Trpf. Pyridin	0,8 g	170-280°	
1 ml Pyridin	1,2 g	182°	
2 ml Pyridin	1,1 g	183°	
1 Trpf. Triäthylamin	0,6 g	180-285°	
1 ml Triäthylamin	1,0 g	183°	

---

Anm.) 1 g 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol wurde mit 1,1 ml Essigsäureanhydrid 30 Minuten im Ölbad auf 120° erhitzt. Am nächsten Tag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die in der Tabelle angegebenen Werte beziehen sich auf diese Rohprodukte.

Tabelle VIII a

2-Acylamino-5-(alkyl,aryl)-1,3,4-oxdiazole



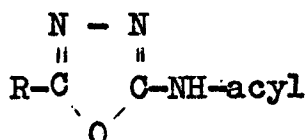
R =	Acetyl-		Propionyl-	
	Ausb. %	Schmelzp. °C	Ausb. %	Schmelzp. °C
Wasserst.-	89	189 (A) <sup>Anm.)</sup>	63	174 (A)
Methyl-	97	183 (A) a)180	81	147 (Ac)
Äthyl-	89	134 (A)	81	131 (Ac)
i-Propyl-	82	143 (Ac)	79	142 (Ac)
n-Propyl-	74	90 (Ac)	68	108 (Ac/Ä)
i-Butyl-	80	110 (Ac)	62	116 (W)
n-Butyl-	71	94 (Ac)	51	120 (Ac)
n-Pentyl-	74	97 (Ac)	53	109 (B)
n-Hexyl-	54	90 (Ac)	33	92 (W)
n-Heptyl-	54	80 (Ac)	17	95 (B)
Cyclohexyl-	96	149 (A)	95	176 (A)
Benzyl-	85	138 (Ac)	34	145 (Ac)
Phenyläthyl-	79	161 (Ac)	34	128 (Ac)
Phenoxymethyl-	83	130 (Ac)	80	155 (A)
Styryl-	95	205 (A)	-	-
Phenyl-	98	223 (A)	93	209 (A)
o-Chlorphenyl-	99	205 (A)	97	205 (A)

Anm.) siehe Anm. bei Tabelle VIII c

a) siehe 4)

Tabelle VIII b

2-Acylamino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole



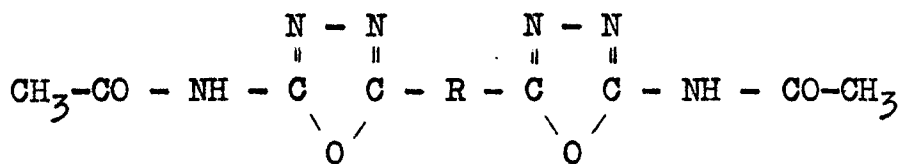
R =	Acetyl-		Benzoyl-	
	Ausb. %	Schmelzsp. Grad C	Ausb. %	Schmelzsp. Grad C
Phenyl-	98	227 (A) 223 a) 221 b)	95	206 (A) 203 a)
p-Tolyl-	91	218 (A) 218 c)	94	238 (A)
o-Chlorphenyl-	99	205 (A)	90	237 (Py/A)
m-Chlorphenyl-	99	203 (A) 203 d)	90	225 (A)
p-Chlorphenyl-	91	215 (A) 208 d)	93	255 (Py)
m-Bromphenyl-	94	205 (A)	87	260 (A)
m-Jodphenyl-	82	228 (A)	85	268 (Py)
p-Jodphenyl-	88	241 (A)	92	245 (Py)
o-Nitrophenyl-	83	195 (A) 167 e)	95	217 (A)
m-Nitrophenyl-	83	221 (A) 195 e)	95	268 (A)
p-Nitrophenyl-	83	278 (Py) 280 e)	97	275 (Py)
o-Methoxyphenyl-	90	223 (A)	82	208 (Py)
m-Methoxyphenyl-	82	185 (A)	86	205 (Py)
p-Methoxyphenyl-	74	225 (A)	91	196 (Py)
p-Carbäthoxy-phenyl-	72	237 (A)	93	221 (Py)
2-Naphthyl-	84	250 (Py)	93	254 (Py)

- a) siehe 4)  
 b) siehe 1)  
 c) F. Lemme: Dissertation Potsdam  
 d) Zülsdorf: Diplomarbeit Potsdam  
 e) Richter: Diplomarbeit Potsdam

Tabelle VIII c

=====

Bis-(2-acetylamino-1,3,4-oxdiazolyle-5)



- R -	Ausb. %	Schmelzpunkt °C
-	80	350 Z. +)
-CH <sub>2</sub> -	28	277-279 Z. ++)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	84	255-257 Z. ++)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	71	230-231 ++)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	78	237-239 ++)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	61	163-165 (A)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	76	185-187 (A)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	48	159-161 (A)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	37	149-151 (A)
-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - (para)	96	ab 300 Z. ++)

+ ) mit heißem Pyridin gewaschen

++ ) mit heißem Alkohol gewaschen

Anm.) In Klammern ist das zum Umkristallisieren benutzte Lösungsmittel angegeben:

A = Alkohol, Ä = Äther, Ac = Aceton, B = Benzol,  
Py = Pyridin, W = Wasser



Bei der Herstellung der 2-Acylamino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole ist die Zugabe basischer Stoffe nicht notwendig. Es empfiehlt sich aber, dennoch mit Pyridin in einem niedrig siedendem organischen Lösungsmittel zu arbeiten, da die Reaktionsprodukte reiner erhalten werden. Das auf diesem Wege (in Methyläthylketon) erhaltene 2-Acetylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol schmilzt bei  $227^{\circ}$ , während das nach STOLLE hergestellte<sup>82)</sup>, wie dort angegeben, einen Schmelzpunkt von  $223^{\circ}$  hat, der erst nach 3-5 maligem Umkristallisieren  $227^{\circ}$  erreicht.

Benzoylierungen und Tosylierungen von 2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxdiazolen sind ohne Schwierigkeiten in üblicher Weise möglich.

---

82) siehe 4)

## 5.2 Reaktionen der 2-Acylamino-5-(aryl-,alkyl-)- 1,3,4-oxdiazole

Die 2-Acylamino-oxdiazole schmelzen verhältnismäßig scharf. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt beginnt bei etwa 250° die Zersetzung.

Die Wasserlöslichkeit ist geringer als bei den zugrunde liegenden Aminooxdiazolen und nimmt in der Reihenfolge Acetyl > Propionyl > Benzoyl stark ab. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist dagegen größer als bei den entsprechenden Aminooxdiazolen. Sie lösen sich in verdünnten Säuren nicht besser als in Wasser, aber sehr gut in verdünnten Alkalilaugen. Das entspricht den Angaben von Stollé<sup>83)</sup>. Diese können aber nun verallgemeinert werden. Das gilt auch für die beschriebene Herstellung der Silberverbindung<sup>84)</sup>. Die Acylverbindungen können sauer und basisch hydrolysiert werden. Bei optimalen Reaktionszeiten wird die Acylgruppe abgespalten, ohne daß erhebliche Ringspaltungen auftreten. Die Acetylverbindung kann schon mit Ammoniaklösung verseift werden, während die Propionyl- und besonders die Benzoylverbindungen bei gleichen Reaktionszeiten kaum angegriffen werden. Die Leichtigkeit, mit der die Verseifung möglich ist, nimmt wie folgt ab:

Acetyl->Propionyl->Benzoyl->Tosyl-.

In gleicher Weise, wie auch bei den Oxdiazolylphenyl-harnstoffen beschrieben wurde, können die Alkaliverbindungen der 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazole hergestellt werden. Damit wird die getroffene Feststellung erhärtet, daß es vor allem der Oxdiazolring ist, der die leichte Ablösung des Wasserstoffatoms der benachbarten Aminogruppe begünstigt, denn die Natriumverbindungen von Carbonamiden primärer Amine sind üblicherweise in Alkohol nicht beständig.

Während zur Herstellung von Natriumverbindungen im allgemeinen das Carbonamid eines primären Amins

---

83) siehe 4)

84) siehe 4), 17)

in Kohlenwasserstoffen mit Natrium, Natriumhydrid oder Natriumamid durch mehrstündiges Erhitzen umgesetzt wird<sup>85-87)</sup>, erhält man, wenn zur heißen gesättigten, alkoholischen Lösung des Acetylaminooxdiazols die äquivalente Menge Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung zugegeben wird, die Natriumverbindungen der Acetylaminooxdiazole nach dem Abkühlen meist in sehr guter Ausbeute. Ohne Änderung des Verfahrens sind auch die Kaliumverbindungen und die Alkaliverbindungen der Benzoylaminooxdiazole darstellbar. Noch leichter bilden sich die Alkaliverbindungen der Arylsulfonylaminooxdiazole. Sie fallen aus der heißen gesättigten Lösung der Sulfonamide in Alkalilaugen beim Abkühlen aus oder werden durch Ausfällen mit Alkohol erhalten. Das entspricht dem üblichen Verhalten der Sulfonamide. Das Ausfällen oder Aus-salzen ist der Schering A.G. patentrechtlich geschützt worden<sup>88)</sup>.

Die Herstellung der Arylsulfonylamino-oxdiazole erfolgte aus dem Sulfochlorid und Aminooxdiazol in Pyridin. Es wird nicht näher darauf eingegangen, da die Literaturvorschriften allgemein anwendbar sind<sup>89)</sup>. Die Reaktion verläuft recht glatt. Die Bildung von Sulfonimiden wurde nicht beobachtet.

---

85) J. W. Titherley: Pr. chem. Soc. 17, 29 (1901)

86) W. S. Fones: J. org. Chem. 14, 1099 (1949)

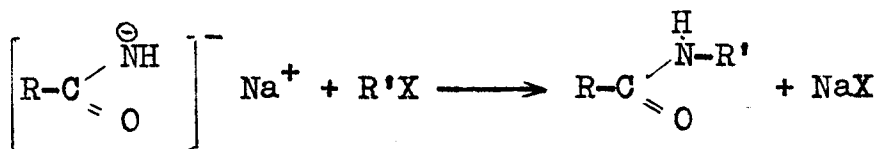
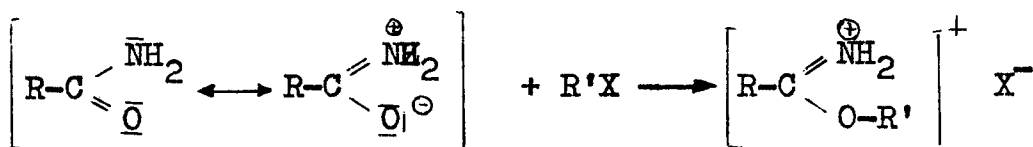
87) J. N. Little, F. E. Ray: Am. Soc. 74, 4995 (1952)

88) M. Dohrn, P. Diedrich: DBP 850 991 (1938); C. 1955, 4406

89) siehe 43) bis 46); siehe auch Houben-Weyl, Bd 9 S. 609 ff

### 5.3 Alkylierung der Acylaminooxdiazole

Carbonamide, die am Stickstoff noch ein Wasserstoffatom besitzen, zeigen die Carbonamid-Enimid-Tautomerie. Sie können also in der Normal- und der Iso-Form reagieren<sup>90)</sup>. Es entstehen dabei entweder die alkylierten Imide oder die Salze von Iminoäthern. Dieses Verhalten ist mit dem der Harnstoffe zu vergleichen, die entweder N-Alkylharnstoffe oder O-Alkylisoharnstoffe bei der Alkylierung liefern. Freie Amide und ebenso die Harnstoffe reagieren meist in der Isoform, während die Alkaliverbindungen N-Alkylderivate bilden<sup>91,92)</sup>.



Die sich von Aminooxdiazolen ableitenden Harnstoffe und Acylverbindungen scheinen jedoch nur schwer in der Isoform zu reagieren. Es konnte kein O-Alkyloxdiazolyl-phenyl-isoharnstoff (Alkyl = CH<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-) und kein Methyliminoäther des Acetylaminophenyl-oxdiazols hergestellt werden. Diese Reaktionen sind allerdings nicht besonders intensiv bearbeitet worden.

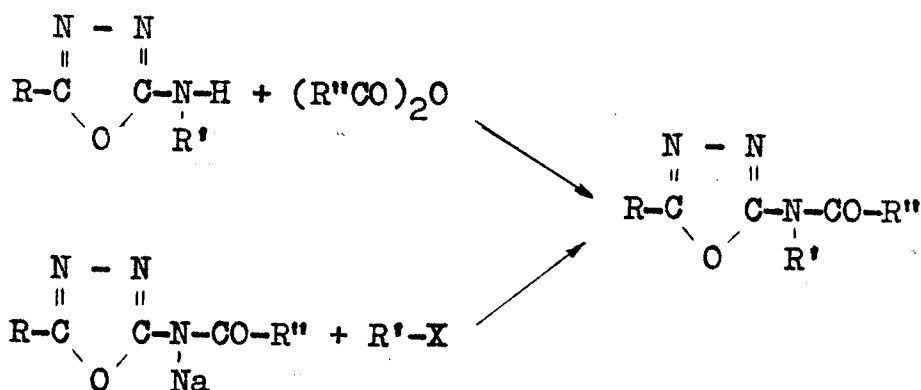
Die Alkaliverbindungen der Acetylaminooxdiazole lassen sich dagegen wie die Alkaliverbindungen der N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoffe in üblicher Weise

90) W. Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Leipzig 1948

91) E. A. Werner: Soc. 105, 927 (1914)

92) P. A. Ongley: C. A. 42, 8165 (1948)

zu den N-Alkylderivaten alkylieren. Arylierungen gelangen auch hier nicht. Die Herstellung des 2-Acetyl-methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols ist vor einiger Zeit beschrieben worden<sup>93)Anm.</sup>). Wie auf Grund der eigenen Arbeiten verallgemeinert werden darf, sind damit die 2-Acyl-alkylamino-oxdiazole auf zwei verschiedenen Wegen zugänglich. Sie bilden sich einmal leicht aus Alkylaminooxdiazolen und Säureanhydriden und zum anderen aus den Alkaliverbindungen der Acylamino-oxdiazole und Alkylierungsmitteln.



Damit ist auch gleichzeitig die Struktur der Produkte, die sich aus Aminooxdiazolen und Säurederivaten in Gegenwart von Pyridin oder Natriumacylaten bilden, sicher bewiesen.

Die bisher in der Literatur nicht beschriebene Beständigkeit der Alkaliverbindungen von Acylaminooxdiazolen und deren leichte Darstellbarkeit war Grund genug, die Alkylierung zu untersuchen und als allgemein anwendbares präparatives Verfahren zu entwickeln.

Zur Methylierung können die Natriumverbindungen in absolutem Methanol hergestellt und ohne isoliert zu werden mit Methyljodid oder Dimethylsulfat umgesetzt werden<sup>94)</sup>. Das Diäthylsulfat reagiert er-

93) siehe 41)

Anm.) Die Veröffentlichung war erst kurz vor Beendigung der experimentellen Arbeit verfügbar. Sie berührt das eigene Arbeitsgebiet nicht erheblich, da die Autoren sich nur auf die Herstellung dieser einen Verbindung beschränkten.

94) siehe 41)

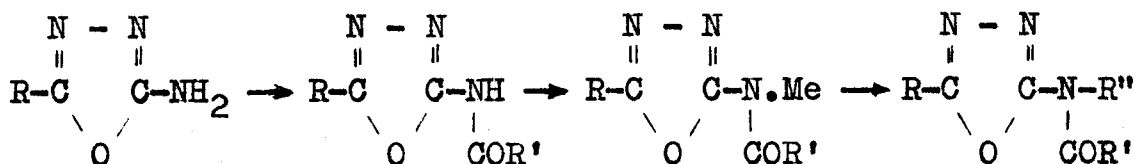
heblich träger, und eine Äthylisierung in siedendem Äthanol ist gegenüber dem nachfolgend beschriebenen Verfahren präparativ unbedeutend. Bei der Methylierung von Acylaminooxdiazolen in Alkohol muß man, vor allem, wenn bei der Anwendung von Methyljodid längere Zeit unter Rückfluß erhitzt wird, auch Spuren von Feuchtigkeit fernhalten, da sonst die Ausbeute durch die Hydrolyse der Acylverbindung erheblich herabgedrückt wird. Es ist versucht worden, die wesentlich hydrolysebeständigeren Benzoyl- und Toluolsulfonylverbindungen in gleicher Weise umzusetzen; sie werden aber in Methanol erheblich schwerer methyliert.

Diese Methode hat also in beiden Richtungen nur eine geringe Anwendungsbreite.

Da sich aber die Natriumverbindungen der Acylaminooxdiazole leicht und nahezu quantitativ herstellen lassen, ist es möglich, ohne Lösungsmittel zu arbeiten.

Damit wird einerseits die Feuchtigkeit weitgehendst ferngehalten und andererseits können nun auch Alkylierungsmittel verwendet werden, die weniger reaktionsfreudig sind, denn die maximale Reaktionstemperatur wird nun durch den Siedepunkt des Alkylierungsmittels bestimmt. Die Äthylisierung mit Diäthylsulfat wurde in dieser Weise möglich.

Ausgehend vom Aminooxdiazol erfolgt die Herstellung der Acyl-alkylaminooxdiazole über folgende Stufen:



Da die Acylierung des Aminooxdiazols und die Herstellung der Alkaliverbindungen annähernd verlustlos möglich sind, ist im wesentlichen die Alkylierung für die Gesamtausbeute verantwortlich. Dabei sind

Reaktionstemperatur und Reaktionszeit von einander abhängig. Die meisten Alkylierungsmittel reagieren erst merklich bei Temperaturen über 100°C. Wenn die Zeit entsprechend verkürzt wird, ist eine Erhöhung der Temperatur bis auf 180°C ohne Einfluß auf die Ausbeute. Ein geringfügiges Überschreiten der optimalen Reaktionsdauer führt dann aber schon zu erheblichen Verlusten.

Günstig waren Reaktionstemperaturen zwischen 120° und 130°C. Das Optimum der Zeit ist dabei wesentlich breiter. Bei zu langem Erhitzen entstehen gefärbte Schmierer, die das Kristallisieren der Reaktionsprodukte wesentlich erschweren. Wird etwas länger als zur Homogenisierung des Gemisches notwendig ist erhitzt, ist die Umsetzung im allgemeinen vollständig. Außerdem läßt sich in Proben Ausgangssubstanz leicht nachweisen und damit die Reaktion verfolgen<sup>Anm.)</sup>. Für die verschiedenen Umsetzungen lassen sich also verhältnismäßig einfach die optimalen Reaktionsbedingungen festlegen.

Folgende Faktoren haben außerdem noch Einfluß auf die Reaktion:

#### das Alkylierungsmittel

Ein Vergleich der Reaktionsfreudigkeit von Methylierungsmitteln bei der Umsetzung mit der Natriumverbindung des 2-Acetyl-amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols bei 120-130°C ergibt nachstehende Reihenfolge:

Dialkylsulfat > Arylsulfonsäurealkylester > Trialkylphosphat > Alkylschwefelsäure ≧ Dialkylsulfit, Alkylnitrat.

Mit beiden letzteren war eine Methylierung nicht möglich<sup>Anm1</sup>.

---

Anm) siehe experimenteller Teil

Anm1) Experimentelle Grundlage für diese lediglich orientierenden Abstufungen war die in den unter identischen Bedingungen behandelten Reaktionsgemischen gefundene Menge nicht umgesetzter Ausgangssubstanz. Sie läßt sich leicht und nahezu verlustlos bestimmen. Dazu wird das gesamte Reaktionsgemisch mit Salzsäure verseift und anschließend neutralisiert. Die leicht löslichen Alkylierungsprodukte und Verunreinigungen werden mit kaltem Alkohol aus dem abgesaugten Niederschlag ausgewaschen. Das aus der nicht alkylierten Acylverbindung durch Hydrolyse entstandene Amino-oxdiazol bleibt zurück, und dessen Menge diente als Vergleichswert.

### die Alkylgruppe

Unabhängig vom Säureest des Alkylierungsmittels erfolgen Methylierungen leichter als Äthylierungen. Es gilt also für die Reaktionsfreudigkeit:

Methyl > Äthyl

### die Acylgruppe

Gleichgültig ob mit oder ohne Lösungsmittel gearbeitet wurde, konnte für die Leichtigkeit der Methylierung und Äthylierung in Abhängigkeit von der Art der Acylgruppe folgende Abstufung beobachtet werden:

Acetyl > Benzoyl > Tosyl.

### die Alkaliionen

Die Kaliumverbindungen reagieren nur wenig besser als die Natriumverbindungen. Der Unterschied ist präparativ bedeutungslos.

### der Substituent am Oxidiazolring

Es wurde keine wesentliche Beeinflussung des Reaktionsablaufes beobachtet.

Man wird also zur Alkylierung die Natriumverbindung einsetzen und als Alkylierungsmittel möglichst die Dialkylsulfate verwenden. Die Methylierung und Äthylierung mit den billigen Sulfaten ist damit kein Problem. Die Sulfate der höheren Homologen sind kaum im Handel erhältlich. Man wird in diesem Fall die Toluolsulfonsäureester vorziehen, da sie sich leichter



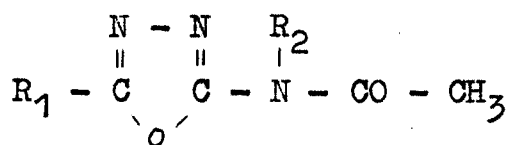
als die Sulfate herstellen lassen. Günstig ist dabei die Tatsache, daß sich gerade davon die Ester höherer Alkohole in weitaus besserer Ausbeute bilden lassen als die Äthyl- oder Methylester<sup>95-103</sup>). Beim Arbeiten mit Überdruck ist sicherlich auch eine Alkylierung mit Bromiden oder Chloriden möglich. Die übrigen Alkylierungsmittel sind von untergeordneter Bedeutung.

In der Tabelle IX sind die hergestellten Acylalkylaminooxidiazole zusammengefaßt

- 
- 95) F. Drahowzal, D. Klamann: M. 82, 467 (1951)  
96) F. Drahowzal, D. Klamann: M. 83, 154 (1952)  
97) Z. Földi: B. 60, 656 (1927)  
98) F. Krafft, A. Roos: B. 26, 2823 (1893)  
99) M. S. Morgan, L. H. Cretcher: Am. Soc. 70, 376 (1948)  
100) Org. Synth., Coll. Vol. I, 139 (1932)  
101) Org. Synth., Coll. Vol. I, 141 (1932)  
102) R. S. Tipson: J. org. Chem. 9, 239 (1944)  
103) V. C. Sekera, C. S. Marvel: Am. Soc. 55, 346 (1933)

Tabelle IX  
=====

2-Acetylalkylamino-5-aryl-1,3,4-oxdiazole



R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =	Ausb. %	Schmelz- punkt °C	Alkylierungs- mittel
Phenyl-	Methyl-	60	136-138 (Anm.)	Dimethylsulfat
		61	136-138	p-Toluolsulfon- säuremethylester
	Äthyl-	40	105-107	Diäthylsulfat
		44	105-107	p-Toluolsulfon- säureäthylester
p-Tolyl-	Methyl-	84	104-105	Dimethylsulfat
p-Methoxyphenyl-	Methyl-	65	123-124	Dimethylsulfat
m-Nitrophenyl-	Methyl-	95	144-146	Dimethylsulfat

Anm.) Alle Verbindungen wurden aus Äthanol um-  
kristallisiert.

## 5.4 Acylierung der Aminooxdiazole in Gegenwart von Säure

### 5.41 Herstellung der 2-Imino-3-acyl-1,3,4-oxdiazoline

Von STOLLÉ sind die Acylierungsprodukte der Aminooxdiazole als 2-Acylamino-oxdiazole beschrieben worden<sup>104)</sup> und seitdem wird in den Arbeiten, die sich mit der Acylierung von Aminooxdiazolen beschäftigen, ohne Diskussion die Acylamino-Struktur angegeben. Geht man von der Voraussetzung aus, daß die Reaktion wie üblich abläuft, ist ein Strukturbeweis natürlich überflüssig. Aber gerade diese Annahme ist bei Umsetzungen der Aminooxdiazole nicht gültig, da diese Verbindungen in der Amino- oder der Iminoform reagieren und dabei, abhängig von den Reaktionsbedingungen, isomere Substanzen bilden könnten; eine Erscheinung, die bei verschiedenen 2-Amino-Stickstoffheterocyclen beobachtet wurde. Das gilt für Acylierungen, aber auch für Alkylierungen, die im Abschnitt 7 behandelt werden.

Die Isomerie der Acylverbindungen von 2-Arylamino-1,3-thiazolen ist seit längerem bekannt<sup>105-107)</sup>. Nach Angaben der Autoren bilden sich bei Anwesenheit von Säuren die 2-Arylimino-3-acyl-1,3-thiazoline, während die 2-Acetyl-2-aryl-amino-1,3-thiazole in Gegenwart von Natriumacetat erhalten werden. Sie entstehen auch, wenn auf Zusätze ganz verzichtet wird.

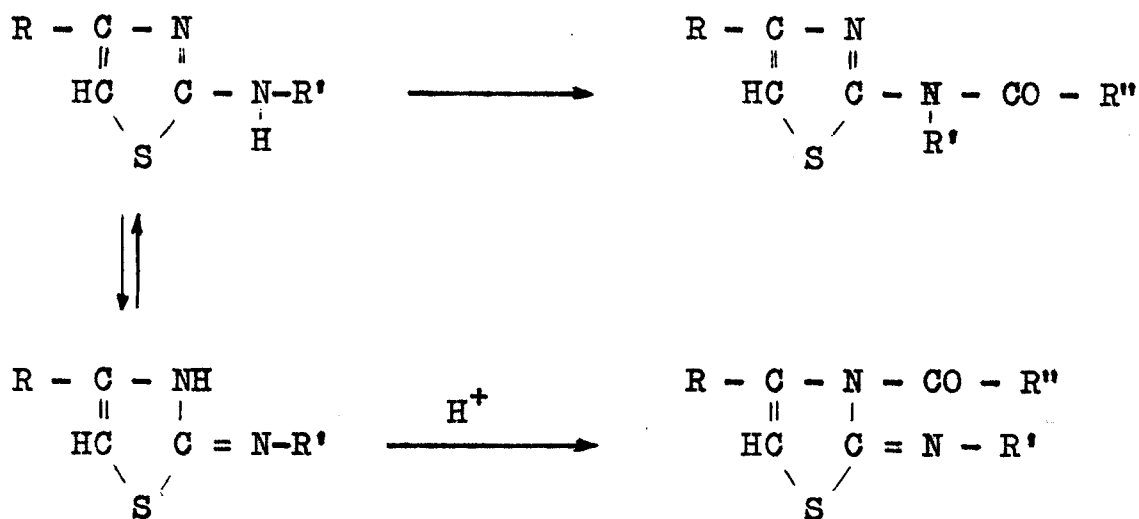
---

104) siehe 4)

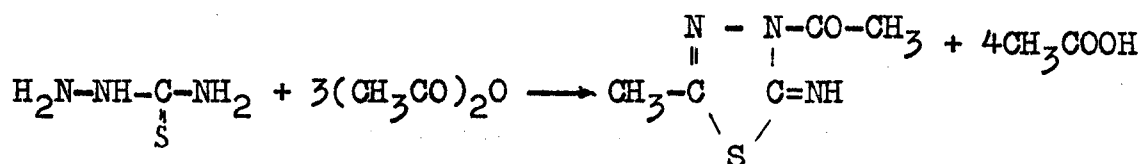
105) G. Young, S. I. Crooks, J. Chem. Soc. 89, 59 (1906)

106) C. D. Hurd, N. Kharash: J. Am. Chem. Soc. 68, 653 (1946)

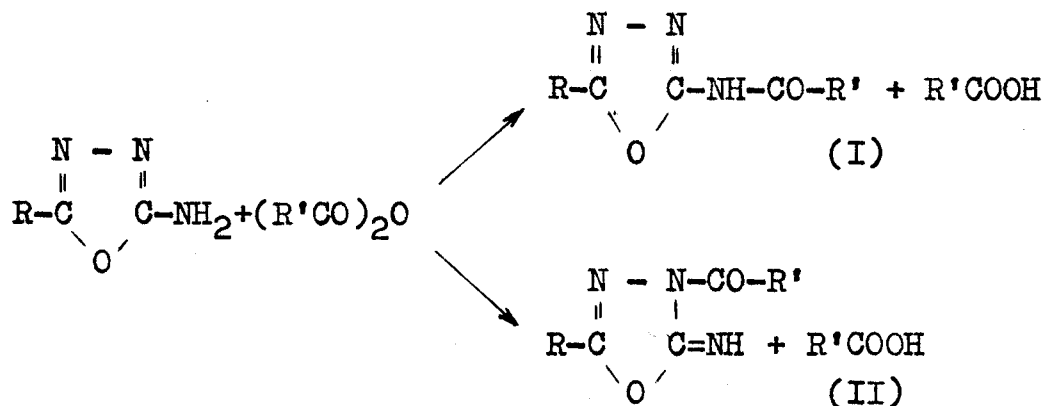
107) I. J. Postojevski, I. B. Lundina: Z. obsc. Chem. 605 (1959)



GIRARD beschreibt die Darstellung des 2-Imino-3-acetyl-1,3,4-thiodiazolins aus Thiosemicarbazid und Essigsäureanhydrid<sup>108)</sup>.



Es ist also durchaus wahrscheinlich, daß Aminooxidiazole isomere Acylierungsprodukte bilden können, obwohl in der Literatur dieser Möglichkeit bisher keine Beachtung geschenkt wurde. Es sind folgende isomere Monoacylverbindungen denkbar:



108) M. Girard: C. R. hebdomadaire des seances 225, 448 (1947)

Bei der Acylierung von Aminooxdiazolen bilden sich, wie im Abschnitt 5.1 beschrieben wurde, abhängig vom Katalysator unterschiedliche Acylierungsprodukte. Durch die Alkylierung (s. Abschnitt 5.2) ist nun die Struktur des in Pyridin erhaltenen Acylierungsproduktes als Acylaminooxdiazol festgelegt.

POSTOJEVSKI und LUNDINA<sup>109)</sup> haben die Bildung von Isomeren als Besonderheit des Thiazolringes bezeichnet, da analoge Verbindungen wie 2-Phenylaminobenzthiazol, 2-Phenylaminopyridin und 2-Phenylaminomethylthiodiazol nicht in gleicher Weise reagierten. Die vorher beschriebenen eigenen Untersuchungsergebnisse (s. Abschnitt 5.1) zeigen jedoch eine auffallende Ähnlichkeit mit den Angaben dieser Autoren über das Verhalten des Arylamino-thiazols. Auch von den Aminooxdiazolen werden die Acylamine in Gegenwart von Natriumacetat erhalten. Die Verbindungen schmelzen niedriger und sind leichter löslich als die bei der sauerkatalysierten Acylierung erhaltenen Produkte, die demnach die den Acylaminen isomeren Imino-acyloxdiazoline(II) sein müßten.

Die Ergebnisse der CHN-Bestimmung widerlegen jedoch eindeutig die Annahme, daß die bei der Einwirkung von Säureanhydrid in Gegenwart von katalytischen Mengen starker anorganischer Säuren entstehenden Produkte, 2-Imino-3-acyl-1,3,4-oxdiazoline sind. Es können aus dem gleichen Grunde auch keine diacylierten Aminooxdiazole sein.

Molekulargewichtsbestimmungen sind in Campfer versucht worden. Wegen der schlechten Löslichkeit sind die Ergebnisse wenig brauchbar gewesen. Es läßt sich jedoch mit großer Sicherheit annehmen, daß keine einfachen Oxdiazolabkömmlinge vorliegen. Es entstehen Verbindungen, die etwa das doppelte Molekulargewicht besitzen.

---

109) siehe 107)

Trotzdem müßte es möglich sein, die Bildung der Imino-acyl-oxdiazoline in Gegenwart von starken anorganischen Säuren zu erreichen. Es sind deshalb die Reaktionsbedingungen in allen Richtungen variiert werden.

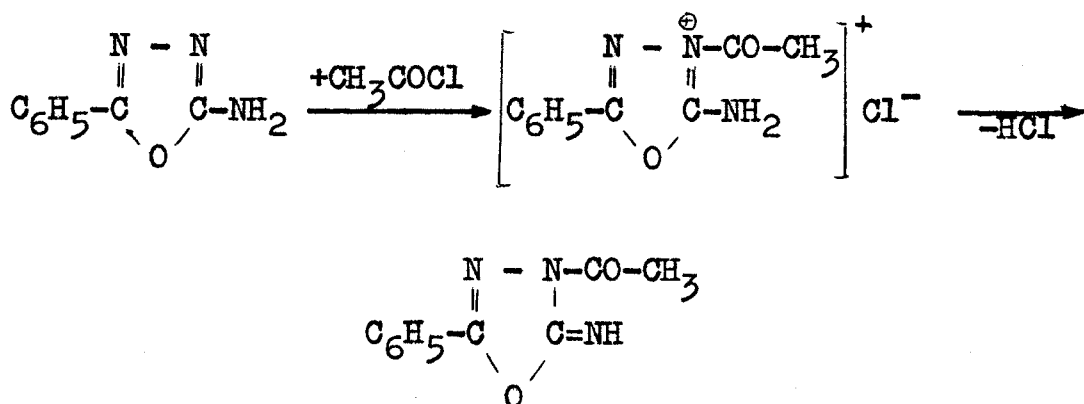
Die Versuche zur Herstellung von Imino-acetyl-oxdiazolinen aus aliphatisch-substituierten Amino-oxdiazolen blieben ergebnislos. Ebenso wie bei der Alkylierung aliphatisch-substituierter Amino-oxdiazole nur die dimeren Alkylierungsprodukte isoliert werden konnten, dürften auch die entsprechenden Acetylverbindungen als Monomere zu unbeständig sein. Sie werden sofort weiter reagieren und die erwähnten hochschmelzenden Acylierungsprodukte bilden.

Bei den Arbeiten über die Alkylierung der Amino-oxdiazole wurde festgestellt, daß die Beständigkeit der gebildeten 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline durch einen aromatischen Substituenten stark erhöht wird. Es war zu erwarten, daß dieses Verhalten auch die 2-Imino-3-acyl-1,3,4-oxdiazoline zeigen.

Bei der sauer-katalysierten Acetylierung des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols mit Essigsäureanhydrid bildet sich größtenteils das 2-Acetylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol. Mit Acetylchlorid jedoch reagiert das 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol spontan. In exothermer Reaktion bildet sich ein in Wasser leicht lösliches Salz, aus dem mit Lauge die in Wasser wenig lösliche Base gefällt werden kann. Die Eigenschaften dieser Verbindung sind mit denen der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline vergleichbar. Das Reaktionsprodukt ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln. Es ist stärker basisch als das Amino-oxdiazol und fluoresziert im UV-Licht. Es ist auf Grund der Elementaranalyseenergebnisse und der Molekulargewichtsbestimmung isomer mit dem 2-Acetylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol. Durch vorsichtige saure Verseifung läßt sich die Acetylgruppe abspalten. In geringer Ausbeute kann das 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol zurückgewonnen werden. Gleiches Verhalten zeigt das von GIRARD beschriebene

2-Imino-3-acetyl-5-methyl-1,3,4-thiodiazolin<sup>110)</sup>.  
 Auch diese Ähnlichkeit spricht dafür, daß es sich bei der mit Acetylchlorid erhaltenen Verbindung um ein Imino-oxdiazolin handelt.

Es bildet sich also aus 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol mit Acetylchlorid das Hydrochlorid des 2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins.



Die Arbeitsergebnisse zeigen,

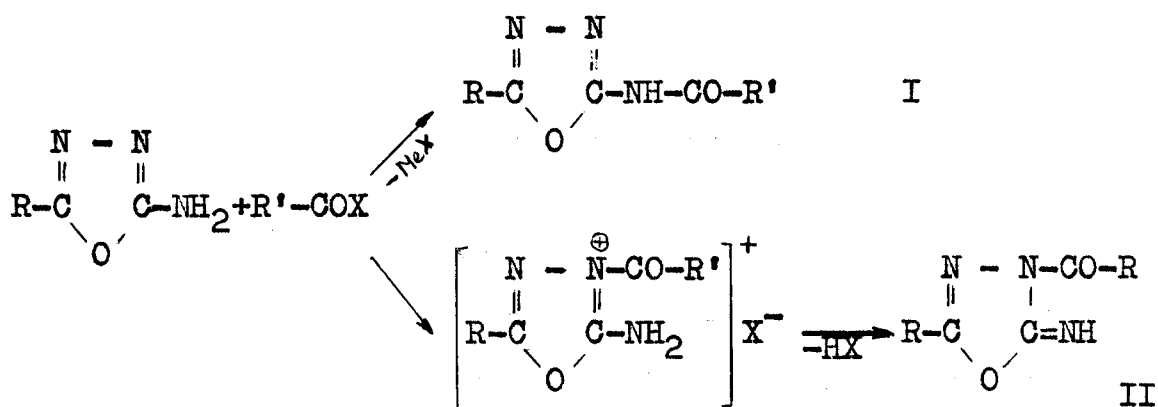
daß es möglich ist, beide isomeren Acylverbindungen von Amino-oxdiazolen herzustellen;

daß die Acylierung an der Aminogruppe (I) nur dann erfolgen kann bzw. erleichtert wird (bei Amino-oxdiazolen mit aromatischen Substituenten), wenn die freiwerdende Säure abgefangen wird;

daß sich in Gegenwart starker Säuren 2-Imino-3-acyl-1,3,4-oxdiazoline (II) bilden, die nur beständig sind, wenn der heterocyclische Ring aromatisch substituiert ist.

---

110) siehe 108)



#### 5.42 Weitere Reaktionsprodukte der mit Säure katalysierten Acylierung

Wird bei der verhältnismäßig exothermen Reaktion von aliphatisch-substituierten Aminooxidiazolen mit Säureanhydriden in Gegenwart von wenig Perchlorsäure die Temperatur unter 15°C gehalten, so entstehen Substanzen, die sich durch ihr Verhalten beim Schmelzen von den durch kurzes Erwärmen erhaltenen Produkten (Abschnitt 5.1) unterscheiden. Sie schmelzen auf dem vorgeheizten Heiztisch bei 140-150°C und bei weiterem Erhitzen bilden sich Kristalle, die den Schmelzpunkt der bei kurzem Erwärmen erhaltenen Produkte besitzen. Sie verlieren aber die Eigenschaft beim Umkristallisieren oder beim Erhitzen auf 180-200°C. Vermutlich handelt es sich dabei um Gemische von instabilen Zwischenprodukten mit den thermisch beständigeren Endprodukten. Außer letzteren konnten keine einheitlichen Substanzen isoliert werden.



Obwohl also bei der Acylierung aliphatisch-substituierter Aminooxdiazole Imino-acyl-oxdiazoline nicht nachgewiesen werden konnten, ist es doch auf Grund der Reaktionsbedingungen sicher, daß sie primär entstehen. Es ist ausgeschlossen, daß die isomeren Acylamino-oxdiazole als Zwischenprodukte auftreten, denn es sind Acetyl- und Propionylamino-oxdiazole und Gemische von diesen mit Amino-oxdiazolen mit Säureanhydriden in Gegenwart von wenig Perchlorsäure unter identischen Reaktionsbedingungen behandelt worden, ohne daß eine Umsetzung erfolgte.

Daß allgemein die Bildung der höherschmelzenden Acetylierungsprodukte durch eine geringe Menge starker Mineralsäure begünstigt wird, zeigt die Tabelle X. Der begünstigende Einfluß ist bei den ersten vier Verbindungen deutlich. Aus dem 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol wird ohne Säure, wie schon erwähnt, das 2-Acetylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol gebildet, dessen Ausbeute durch den Perchlorsäurezusatz herabgedrückt wird. Das Verhalten der Amino-oxdiazole mit aromatischen Substituenten ist also im Prinzip nicht abweichend von dem der Aminooxdiazole mit aliphatischen Substituenten. Grundsätzlich wird durch starke Säuren die Bildung der Acetylamino-oxdiazole behindert; weniger stark bei aromatisch-substituierten, total bei aliphatisch-substituierten. Andererseits wird bei letzteren die Bildung der höherschmelzenden Verbindung durch Säurezusatz extrem begünstigt, während diese aus aromatisch-substituierten Aminooxdiazolen unter gleichen Versuchsbedingungen noch nicht entstehen.

Bei den Endprodukten der sauer-katalysierten Acylierung handelt es sich nicht, wie es auf Grund der Analogie zu den Imino-alkyl-oxdiazolinen zu erwarten wäre, um die dimeren Imino-oxdiazoline, sondern es muß bei der Bildung dieser Substanzen noch eine

Tabelle X  
=====

Einfluß von Perchlorsäure auf die Acetylierung ver-  
schiedener 2-Amino-1,3,4-oxdiazole <sup>Anm.1)2)</sup>

Einge- setzte Menge	R==	Ohne Säure		Mit 1 Tropf. HClO <sub>4</sub> (70%)	
		Ausb.	Schmelz- ber.	Ausb.	Schmelz- ber.
1,0 g	Methyl-	0,7 g	183-280°	1,0 g	284-285°
1,1 g	Äthyl-	0,1 g	257-260°	0,7 g	263-265°
1,2 g	i-Propyl-	0,4 g	270-273°	0,85 g	274-276°
1,2 g	n-Propyl-	0,2 g	231-242°	0,7 g	243-247°
1,7 g	Benzyl-	0,85 g	258-260°	0,83 g	258-260°
1,6 g	Phenyl-	0,8 g	222-224°	0,2 g	218-224°

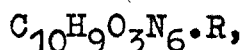
R = Substituent in Stellung 5 des 2-Amino-  
1,3,4-oxdiazols

Anm.1) Die angegebenen Mengen der entsprechenden Amino-oxdiazole wurden mit 1,1 ml Acetanhydrid 30 Minuten im 120°C heißem Ölbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf den abgesaugten und mit Alkohol und Äther gewaschenen Niederschlag.

Anm.2) Die Katalyse ist auch mit konz. Schwefelsäure möglich. Perchlorsäure wurde bevorzugt, weil dann die Reaktionsprodukte weniger gefärbt und verunreinigt sind.

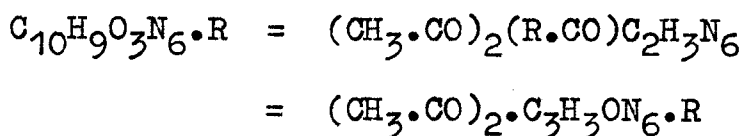
Acylgruppe eliminiert werden.

Der Vergleich der Elementaranalysenergebnisse homologer Acetylverbindungen führt zu der Summenformel



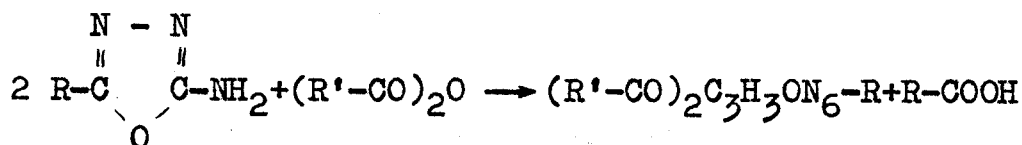
wobei R der Substituent des zugrunde liegenden Aminooxidiazols ist. Da aber das Molekül die Stickstoffatome von zwei Molekülen des Aminooxidiazols enthält, muß eine aus dem Aminooxidiazol stammende Acylgruppe abgespalten werden. Dies entspricht dem experimentellen Befund. In den Filtraten kann die aus dem Ausgangsstoff stammende Säure nachgewiesen werden.

Bei der sauren Verseifung werden 3 Acylgruppen abgetrennt. Durch alkalische Verseifung können stufenweise nur 2 Acylgruppen eliminiert werden, die stets aus dem Acylierungsmittel stammen. Die Summenformel kann damit folgendermaßen aufgelöst werden:



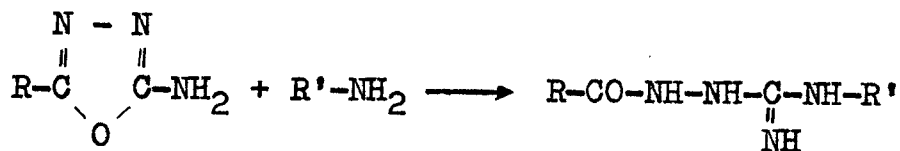
Es war unmöglich, unabhängig vom eingesetzten Aminooxidiazol die aus dem Oxidiazolrest stammende Acylgruppe vor den angelagerten Acylgruppen abzuspalten. Die Gruppe ist also wesentlich fester gebunden und liegt vermutlich als Teil eines heterocyclischen Ringes vor.

Die bei der sauer-katalysierten Acylierung erhaltenen Verbindungen bilden sich nach folgender Brutto-Gleichung:



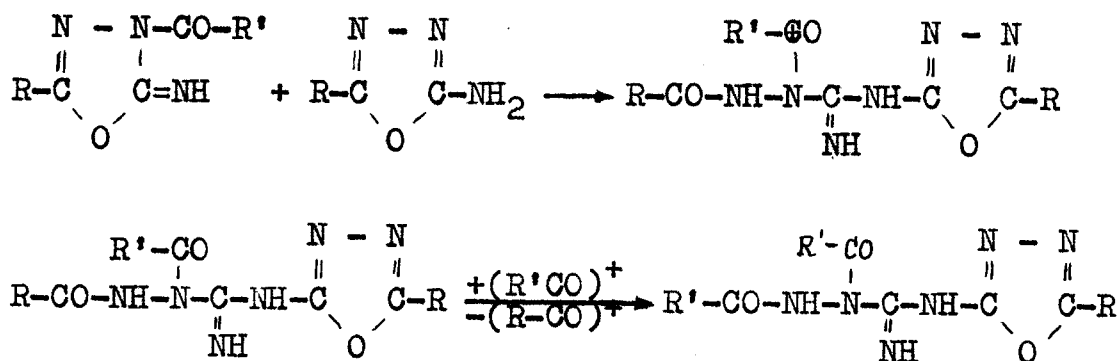
Der Reaktionsmechanismus konnte nicht geklärt werden. Es ist aber anzunehmen, daß er den häufig bearbeiteten Ringspaltungen von Aminooxidiazolen

mit Aminen ähnlich ist. Bei dieser Reaktion bilden sich Aminoguanidinderivate<sup>111)112)</sup>.



Dabei der Acylierung im Reaktionsgemisch als Zwischenprodukt Imino-oxdiazoline vorhanden sind, ist die Möglichkeit einer Ringspaltung noch wahrscheinlicher, denn es ist bekannt, daß diese Verbindungen ziemlich unbeständig sind. Wegen dieser Eigenschaften werden sie als ideales Ausgangsmaterial für die Herstellung substituierter Semicarbazide bezeichnet<sup>113)</sup>. In einer kürzlich erschienenen Arbeit ist über die leichte Ringaufspaltung und Ringumlagerung von Oxdiazolinen berichtet worden<sup>114)</sup>.

Die Bildung der Verbindung  $(\text{CH}_3 \cdot \text{CO})_2 \text{C}_3 \text{H}_3 \text{ON}_6 \text{R}$  könnte durch die Anlagerung des Aminooxdiazols an das gleichzeitig vorhandene bzw. gebildete 2-Imino-3-acetyl-1,3,4-oxdiazolin erklärt werden.



111) H. Gehlen, J. Dost, J. Cermak: A. 638, 141 (1960)

112) siehe 20)

113) A. Stempel, J. Zelauskas, J. A. Aeschlimann: Org. Chem. 20, 412 (1955)

114) H. Beyer, A. Hetzheim: Z. Chem. 1962, 152

Der aus dem Ox Diazol stammende Acylrest müßte dann gegen eine Acylgruppe des Acylierungsmittels ausgetauscht werden. Dafür spricht, daß das Reaktionsprodukt aus 2-Amino-5-äthyl-1,3,4-oxdiazol und Valeriansäureanhydrid erst analysenrein erhalten wurde, nachdem es mehrmals aus Valeriansäureanhydrid umkristallisiert wurde, während ein Umkristallisieren aus anderen Lösungsmitteln zu keinem Erfolg führte.

Die Verbindung  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6 \cdot \text{R}$  könnte sich auch durch Dimerisierung der Acetate der 2-Imino-3-acetyl-1,3,4-oxdiazoline unter Abspaltung von Essigsäureanhydrid und Carbonsäure bilden.

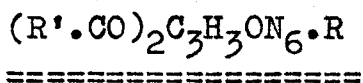
Die experimentelle Bestätigung dieser Betrachtungen war jedoch in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht möglich. Das gilt auch für die Aufklärung der Struktur der Acylierungsprodukte. Es ist durchaus möglich, daß das formulierte Aminoguanidinderivat selbst nur eine Zwischenstufe darstellt. Ringumlagerungen sind an diesem Molekül sicher möglich. Auffallend ist die Ähnlichkeit mit den Ergebnissen einer Arbeit von GEHLEN und BENATZKI. Danach erfolgt die Anlagerung von schwach basischen Aminen (Anilin) an Amino-oxdiazole ebenfalls nur in Gegenwart von starken Säuren. Als Reaktionsprodukte wurden Triazol-derivate erhalten und als Zwischenprodukte substituierte Aminoguanidine angenommen<sup>115)</sup>, die später auch gefaßt wurden.

Es sind bei der Bearbeitung der Acylierung verschiedene Verbindungen hergestellt worden, die offensichtlich alle die gleiche Grundstruktur besitzen. Sie werden im folgenden Teil kurz beschrieben. Dabei wird nur die mit Sicherheit bestimmte Summenformel angegeben, da eine Aufklärung der Struktur nicht möglich war.

Verallgemeinert man die sich aus der Hydrolyse der Acetylierungsprodukte ergebende Summenformel, so haben die Reaktionsprodukte von Amino-oxdiazolen mit Säureanhydriden die Zusammensetzung

---

115) H. Gehlen, E. Benatzki, A. 615, 60 (1958)



R = Substituent des  
Aminooxidiazols

R' = Alkyl-(Aryl-)-rest  
des Acylierungsmittels

Um die Allgemeingültigkeit dieser Formel zu beweisen, sind zahlreiche Aminooxidiazole mit Acetanhydrid in Gegenwart von Perchlorsäure umgesetzt worden. Die Tabelle XIa zeigt, daß diese Verbindung in teilweise recht guter Ausbeute erhalten werden und der angegebenen Formel entsprechen. Gestützt wird dies durch die Werte der Tabelle XIb, die erkennen lassen, daß für die Propionylierung das gleiche zutrifft. Es konnte auch eine analoge Acetylverbindung aus dem 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxidiazol hergestellt werden (Tabelle XIa) und schließlich war auch eine Umsetzung mit *i*-Valeriansäureanhydrid (Tabelle XIc) möglich. Eine der allgemeinen Formel entsprechende Benzoylverbindung läßt sich in brauchbarer Ausbeute erhalten, wenn Benzoylchlorid als Acylierungsmittel verwendet wird (Tabelle XIc).

Damit hat die Reaktion, die zu Verbindungen der Formel  $(R'.CO)_2C_3H_3ON_6.R$  führt, einen recht breiten Anwendungsbereich. Nur für den Fall, daß  $R = R' = \text{Aryl}$  ist, konnte keine Umsetzung erzwungen werden.

Ist  $R = R' = \text{Alkyl}$ , so verläuft die Reaktion ziemlich stark exotherm. Bei Ansätzen mit 4-5 g Aminooxidiazol steigt die Temperatur in kurzer Zeit bis auf etwa 70°C. Dabei geht die Substanz zunächst in Lösung, und häufig beginnt kurz darauf ein Niederschlag auszufallen.

Ist jedoch  $R$  oder  $R' = \text{Aryl}$ , so muß einige Stunden unter Rückfluß erhitzt werden.

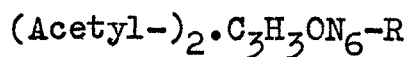
Die Verbindungen  $(R'.CO)_2C_3H_3ON_6.R$  und auch die Derivate davon schmelzen alle ziemlich unscharf.

Auf Grund der geringen Löslichkeit geben sie kaum Schmelzpunktsdepressionen mit anderen Substanzen. Es ist schwierig, sie zu reinigen bzw. ihre Reinheit zu kontrollieren.

Erhitzt man das Gemisch von Aminooxidiazolen, Säureanhydriden und einer katalytischen Menge Perchlorsäure 8-10 Stunden auf 80-100°C, so erhält man eine Verbindung, die sich von den bisher beschriebenen -  $(R'.CO)_2C_3H_3ON_6.R$  - in den physikalischen Eigenschaften kaum unterscheidet. Sie bildet aber im Unterschied zu diesen beim Erhitzen mit Säureanhydrid eine niedriger schmelzende Substanz, die unbeständig ist. Nach mehreren Wochen zerfallen die Kristalle und der Schmelzpunkt steigt wieder.

Beide unter verschiedenen Bedingungen hergestellten Substanzen lassen sich zu identischen Verbindungen hydrolysieren.

Tabelle XI a  
=====

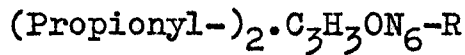


R =	Ausb. %	Schmelzpt. °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Wasserst.-	9	284-286	37,1 37,55	4,42 4,72	-	-
Methyl-	82	287-290	40,0 40,43	5,00 5,03	35,0 34,62	
Äthyl-	67	266-268	42,5 42,88	5,52 5,46	33,1 33,09	
i-Propyl-	81	268-270	44,7 44,89	5,97 6,10	31,4 31,11	
n-Propyl-	55	264-265	44,7 44,40	5,97 6,14	31,4 30,77	
i-Butyl-	67	267-269	46,8 47,37	6,38 6,96	29,8 29,68	
n-Butyl-	54	259-261	- -	- -	29,8 29,53	
n-Pentyl-	51	257-258	48,6 48,84	6,70 6,92	28,39 27,85	
n-Hexyl-	51	254-256	- -	- -	27,1 26,92	
n-Heptyl-	56	252-254	- -	- -	25,9 25,83	
Cyclohexyl-	70	277-278	- -	- -	27,3 27,61	
Benzyl-	75	267-269	53,1 52,94	5,06 5,61	26,6 27,06	
Phenyläthyl-	41	255-258	- -	- -	25,4 25,29	
Phenoxymethyl-	36	248-250	50,06 50,23	4,80 4,71	- -	
Phenyl-	29	254-256	51,6 52,18	4,64 5,11	27,8 27,31	



Tabelle XI b

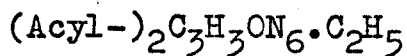
=====



R =	Ausb. %	Schmelz- punkt °C	Ber. Gef. %C	%H	%N
Wasserst.-	16	232-234	-	-	33,1 33,38
Methyl-	89	260-262	44,8 44,67	5,96 5,70	31,4 31,67
Äthyl-	58	270-272	46,8 47,36	6,38 6,57	29,8 30,22
i-Propyl-	73	254-256	48,7 48,93	6,75 6,82	28,4 28,49
n-Propyl-	53	255-257	-	-	28,4 28,25
i-Butyl-	78	268-271	-	-	27,1 27,05
n-Butyl-	78	249-251	-	-	27,1 26,98
n-Pentyl-	57	234-236	-	-	25,9 25,97
n-Hexyl-	89	227-230	-	-	24,9 24,87
n-Heptyl-	92	212-215	-	-	23,9 23,81
Cyclohexyl-	55	266-267	-	-	25,0 25,05
Benzyl-	68	250-251	55,8 56,39	5,71 5,66	24,4 23,83
Phenyläthyl-	59	244-246	-	-	23,5 23,42
Phenoxyethyl-	48	256-258	-	-	23,3 23,11

Tabelle XI c

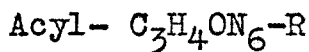
=====



Acyl- =	Ausb. %	Schmelzp. °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO-	47	259-261	53,2 53,23	7,69 7,46	24,8 24,99	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-	50	287-291	60,4 60,44	4,76 5,09	22,25 22,78	

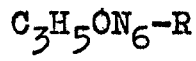
Tabelle XII

=====



Acyl- =	R- =	Ausb. %	Schmelzp. °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
CH <sub>3</sub> CO-	CH <sub>3</sub> -	73	310-311	36,4	5,06	42,4	
				36,74	6,19	42,64	
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	77	305-306	39,5	5,65	39,0	
				39,25	5,78	38,37	
	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67	310-312	45,0	6,67	35,0	
				45,18	7,15	34,80	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	82	291-293	53,3	5,03	30,1	
				53,82	5,02	30,21	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	70	300-301	50,8	4,62	-	
				50,11	5,03	-	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	82	302-303	42,5	6,19	37,2	
				42,87	6,58	37,25	
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	53	304-305	47,3	7,08	33,1	
				47,42	7,64	33,50	

Tabelle XIII  
=====



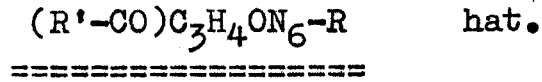
R- =	Ausb. %	Schmelz- punkt °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
a) Methyl-	39	260-262	30,8 31,26	5,13 5,05	53,8 53,72	
a) Äthyl-	37	272-275	35,3 35,30	5,88 6,16	49,4 49,61	
b) Äthyl-	22	273-276	35,3 35,60	5,88 6,06	49,4 49,02	
a) i-Butyl-	61	248-250	42,5 43,06	7,07 7,07	42,5 42,78	
a) Benzyl-	73	246-248	51,5 51,98	5,17 5,78	36,2 35,87	

a) aus Acetyl-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ON<sub>6</sub>-R

b) aus Propionyl-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ON<sub>6</sub>-R

### 5.43 Hydrolyse der Acylierungsprodukte

Werden Substanzen der Formel  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{R}$  mit konzentrierter Ammoniaklösung zum Sieden erhitzt, fällt nach einigen Minuten eine Verbindung aus, die eine Acylgruppe weniger im Molekül enthält und damit die Zusammensetzung



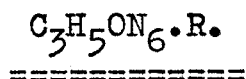
Ist  $\text{R}'\text{-CO-}$  = Propionyl, muß man, um den gleichen Reaktionsablauf zu erreichen, wesentlich länger erhitzen. Mit  $\text{R}'\text{-CO-}$  = Valerionyl ist in Ammoniaklösung kaum noch eine Hydrolyse möglich. Erst, wenn in Sodalösung verseift wird, können auch diese Acylgruppen abgespalten werden. Auch die Propionylverbindung wird in Sodalösung wesentlich schneller hydrolysiert. Die entsprechende Benzoylverbindung kann nicht mehr partiell hydrolysiert werden. Zur Abspaltung der Benzoylgruppe sind Bedingungen notwendig, die zur Zerstörung des Moleküls führen. In folgender Abstufung ist also die Hydrolyse möglich:

Acetyl > Propionyl > Valerionyl > Benzoyl.

In der Tabelle XII (Seite 81) sind die in dieser Weise hergestellten Substanzen zusammengefaßt.

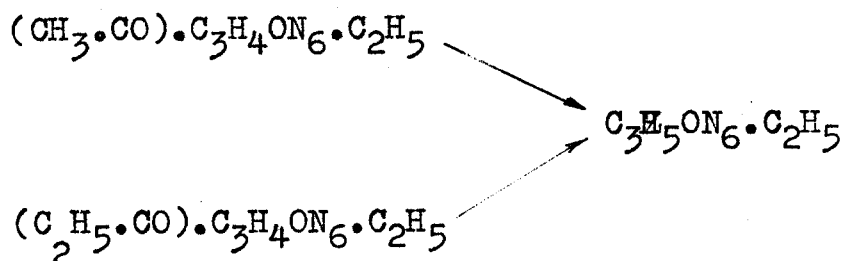
Eine Abspaltung der ersten Acylgruppe ist auch mit verdünnter Lauge möglich, doch ist in diesem Fall die Reaktionsdauer sehr kritisch und die Ausbeuten sind schlecht, weil alle Hydrolyseprodukte nebeneinander entstehen. Nur wenn die Ausgangssubstanz und das Alkalihydroxyd in äquivalenten Mengen angewendet werden, ist das Hydrolyseprodukt in besserer Ausbeute zu fassen.

Mit überschüssiger Natronlauge läßt sich bei vorsichtiger Verseifung auch die zweite, aus dem Acylierungsmittel stammende Acylgruppe abspalten, und man erhält die Verbindung



In der Tabelle XIII (Seite 82) sind die hergestellten Verbindungen zu finden. Die anderen Substanzen mit der Zusammensetzung  $(\text{R}' \cdot \text{CO})\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6 \cdot \text{R}$  wurden ebenfalls verseift, aber es konnten keine analogen Hydrolyseprodukte isoliert werden. Die zweite Acylgruppe ist gegen Ammoniak- oder Sodalösungen verhältnismäßig beständig. Da bei der Verseifung mit Lauge die Hydrolyse nicht stehen bleibt, sondern die entstandenen Produkte zum Teil weiter gespalten werden, sind die Ausbeuten in dieser Stufe geringer.

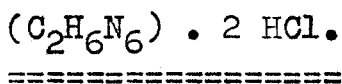
Die Hydrolyse der Acetyl- und der Propionylverbindung des gleichen Aminooxidiazols führt, wie erwartet, zu identischen Substanzen.



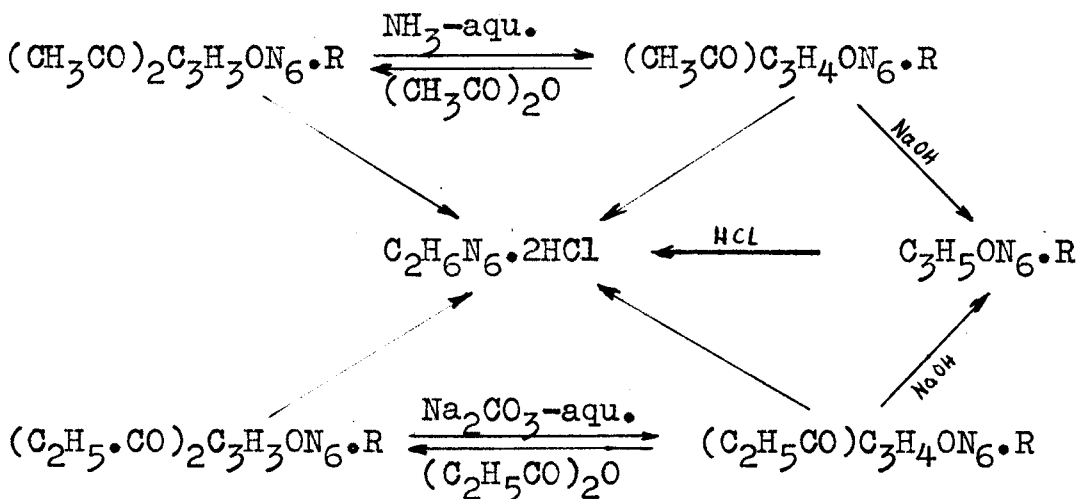
Da Mischschmelzpunktsbestimmungen dieser Stoffe kein sicheres Kriterium für die Identität sind, diente das Ergebnis der Elementaranalyse und die Reaktion mit Acetanhydrid, die zu gleichen Verbindungen führt, als Bestätigung (siehe Tabelle XIII).

Alle bisher beschriebenen Acylierungsprodukte und deren Derivate reagieren mit konzentrierter Salzsäure unter Abspaltung sämtlicher, im Molekül gebundener

Carbonsäuren. Nach kurzem Erwärmen fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der das Hydrochlorid eines stickstoffreichen Kohlenensäurederivates ist. Behandelt man das Reaktionsgemisch von Aminooxidiazol und Säureanhydrid ohne Isolierung des Acylierungsproduktes mit konzentrierter Salzsäure, sind rund 90% des Gesamtstickstoffs des Aminooxidiazols im Hydrochlorid gebunden. Das bedeutet aber, daß alle Stickstoffatome des Aminooxidiazols in der Base des Reaktionsproduktes enthalten sein müssen. Die Bildung anderer Stickstoffverbindungen als Nebenprodukte ist nach der Stickstoffbilanz nicht möglich. Auf Grund der Ergebnisse der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung der Benzalverbindung hat dieses Hydrochlorid die Zusammensetzung



Die Ergebnisse der Hydrolyse sollen noch einmal schematisch wiedergegeben werden.

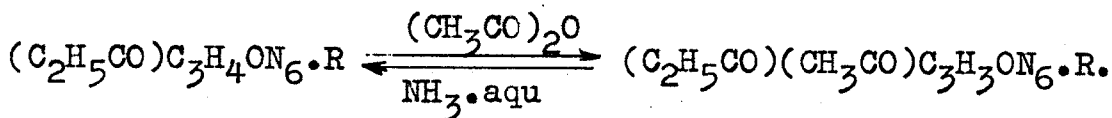


5.44 Eigenschaften und Reaktionen der Hydrolyseprodukte

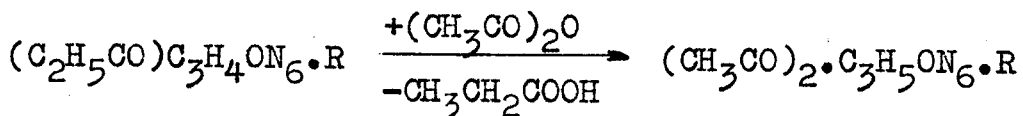
Reaktionen der Verbindung (Acyl)C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ON<sub>6</sub>·R

Auf dem eben beschriebenen Weg sind diese Verbindungen durch Hydrolyse herzustellen. Sie unterscheiden sich nur wenig von den Ausgangsstoffen. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, in Wasser und verdünnten Säuren ist ähnlich. Sie sind jedoch nicht mehr in Ammoniaklösungen löslich und werden auch bei längerem Erhitzen darin nur unwesentlich weiter hydrolysiert. Sie schmelzen alle um 300°C und geben untereinander nur unbedeutende Schmelzpunktsdepressionen, so daß nur die Elementaranalyse eine brauchbare Unterscheidung ermöglicht.

Durch Erhitzen mit dem, dem vorhandenen Acylrest entsprechenden Säureanhydrid sind die Ausgangsverbindungen wieder herstellbar. Wird die Propionylverbindung acetyliert, tritt eine Acetylgruppe in die Verbindung ein, die bei der Hydrolyse auch wieder zuerst abgespalten wird



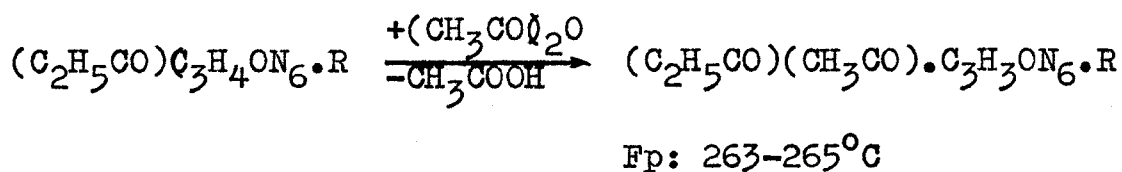
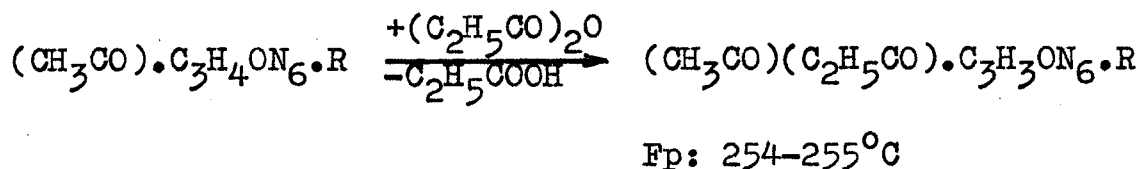
Daneben erfolgt noch ein Acylgruppenaustausch. Es wurde in geringer Menge auch die entsprechende Diacetylverbindung isoliert. Sie ist identisch mit der in der Tabelle XI a angegebenen Substanz.



Bei der Propionylierung der Acetylverbindung, die zu einer identischen oder isomeren Verbindung führen sollte, wurde der Acylgruppenaustausch leider

zur Hauptreaktion.

Eine in geringer Menge anfallende Substanz entspricht in den Elementaranalysenwerten ebenfalls der Formel  $(\text{CH}_3\text{CO})(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO})\cdot\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , schmilzt aber etwa  $10^\circ\text{C}$  höher und gibt mit der isomeren eine geringe Schmelzpunktsdepression. Damit ist bewiesen, daß die beiden bei der Hydrolyse abspaltbaren Acylgruppen nicht gleichwertig sind.



Dafür spricht auch, daß die Bedingungen zur stufenweisen Abspaltung sehr unterschiedlich sind. Außerdem ist nur die erste Acylgruppe verantwortlich für die Löslichkeit in verdünnten Laugen. Eine Umlagerung des Moleküls ist kaum anzunehmen, da die Reacylierung zur Ausgangsverbindung führt.

Farbreaktionen deuten auf eine Aminogruppe hin, sind aber recht unsicher. Eine Benzalverbindung wurde nicht erhalten.

#### Reaktionen der Verbindung $\text{C}_3\text{H}_5\text{ON}_6\cdot\text{R}$

Verbindungen dieses Typs sind im allgemeinen etwas besser löslich als die vorher beschriebenen. Ein Unterschied der Löslichkeit in Wasser und in Lauge ist nicht festzustellen. Die Säurelöslichkeit ist wie bei



den vorherbeschriebenen Substanzen groß, führt aber schon nach kurzer Zeit zur Hydrolyse.

Die Schmelzpunkte liegen etwa  $30^{\circ}\text{C}$  niedriger als die der Ausgangsstoffe und damit im Schmelzbereich der Diacetylverbindungen. Im Unterschied zu diesen zersetzen sie sich sehr lebhaft bereits beim Schmelzen.

Diese Verbindung ist nicht mehr alkalisch zu definierten Substanzen hydrolysierbar. Das Ergebnis dieser Verseifung ist neben Ammoniak und Hydrazin die dem Aminoxydiazol zugrunde liegende Säure.

Mit Acetanhydrid bildet sich vermutlich eine Diacetylverbindung, die sich aber von der bereits beschriebenen (Tabelle XI a) deutlich im Schmelzpunkt unterscheidet. Eine Molekulargewichtsbestimmung scheiterte an der geringen Löslichkeit, die nur geringfügig größer ist, als bei der isomeren Substanz. Auf Grund der Tatsache, daß nicht die ursprüngliche Diacetylverbindung entsteht, darf gefolgert werden, daß bei der Hydrolyse mit verdünnter Lauge nicht nur die Acylgruppe abgespalten wird, sondern gleichzeitig eine Umlagerung oder ein Ringschluß der primär entstandenen Verbindung erfolgt. Die letztgenannte Diacetylverbindung ist nicht weiter untersucht worden.

Auch unter unterschiedlichen Bedingungen konnten von der Verbindung  $\text{C}_3\text{H}_5\text{ON}_6 \cdot \text{R}$  keine Benzaldehyd- und Salizylaldehydkondensationsprodukte erhalten werden. Deshalb scheint es unwahrscheinlich, daß die Verbindung eine freie Hydrazingruppe enthält. Die Farbreaktionen mit Nitroprussidnatrium und Aceton und mit Natriumpentacyanoferrat weisen darauf hin, daß mindestens eine primäre Aminogruppe vorhanden ist.

#### Eigenschaften des Produktes der sauren Hydrolyse

In organischen Lösungsmitteln ist die Base wenig und das Hydrochlorid unlöslich. Beide sind sehr leicht löslich in Wasser. Das Hydrochlorid ist in Salzsäure jedoch wenig löslich. Durch mehrfaches

Umkristallisieren aus verdünnter Salpetersäure läßt sich das chloridfreie Nitrat herstellen. Die wäßrigen Lösungen aller Salze reagieren stark sauer. Das Nitrat zersetzt sich bei  $140^{\circ}\text{C}$ , das Hydrochlorid bei  $180^{\circ}\text{C}$  unter starker Gasentwicklung. Dabei bildet sich reichlich Stickstoff, etwas Kohlendioxyd und Chlorwasserstoff. Der Rückstand besteht zum Teil aus Ammoniumchlorid und unter anderem aus einer wasserunlöslichen Verbindung, die gegen konzentrierte Schwefelsäure beständig ist.

In acetatgepuffertter Lösung reagiert das Hydrochlorid außerordentlich glatt mit aromatischen Aldehyden. Die Kondensationsprodukte sind im Verhältnis zu ähnlichen Kondensationsprodukten schwer löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren werden sie gespalten, ohne daß die Stickstoffverbindung verändert wird.

Ammoniakalische Silbernitratlösung wird in der Wärme reduziert. Kupfersulfatlösung färbt sich grün, während die ammoniakalische Kupfersulfatlösung unter Gasentwicklung (Stickstoff) ein violetter Niederschlag ausfällt. Diese Reaktion ähnelt der des Aminoguanidins.

Mit ammoniakalischer Kobaltchloridlösung bildet sich ohne Gasentwicklung ein rosa Niederschlag, der mit Wasserstoffperoxyd braun wird.

Mit Natriumhypochlorid erhält man bfaunrote Flocken, die mit dem anschließend beschriebenen Oxydationsprodukt identisch zu sein scheinen, da der gleichfarbige Silberniederschlag ausfällt.

In verdünnter Salpetersäure bildet sich mit Kaliumpermanganat ein rotbraunes salpetersaures Oxydationsprodukt. Es löst sich gut in Wasser und Ammoniaklösung mit intensiv rotbrauner Farbe. In verdünnter Salpetersäure ist es weniger löslich. Es beginnt sich bei  $160^{\circ}\text{C}$  zu zersetzen.

Mit ammoniakalischer Silbernitratlösung fällt ein rotbrauner, flockiger Niederschlag aus.

Das gleiche Oxydationsprodukt, allerdings nur in Lösung, wird mit Blei(IV)-oxyd in verdünnter Salpetersäure erhalten.

Das Hydrochlorid kann in Pyridin mit Säureanhydriden acyliert werden. Durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid bildet sich aus den Acylierungsprodukten eine neue Substanz, die mit den Acylierungsprodukten der Aminooxiazole nicht identisch ist. Sie läßt sich durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure nicht zum Ausgangsstoff hydrolysieren. Nach dem Abstumpfen der Säure läßt sich aber mit Benzaldehyd ein Kondensationsprodukt fällen, das anscheinend höher molekular ist. Es ist wenig löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln. Das Verseifungsprodukt und dessen Benzalverbindung fluoreszieren im UV-Licht intensiv weiß.

Wird das Hydrochlorid mit verdünnten Laugen versetzt, bilden sich rot bis blaurot gefärbte Lösungen, in denen schon nach kurzer Zeit Hydrazin nachzuweisen ist. Gegen saure Hydrolyse ist die Stickstoffverbindung außerordentlich beständig. Erst nach 24-stündigem Erhitzen unter Rückfluß in 50%iger Schwefelsäure ergibt die bromatometrische Hydrazinbestimmung annähernd konstante Werte <sup>Anm.1)</sup>.

Mit Wofatit L 150 kann eine Lösung der freien Base hergestellt werden. Sie ist sehr luftempfindlich und blauviolett gefärbt. Durch Einengen auf dem Wasserbad im Vakuum kann eine dunkel gefärbte Substanz isoliert werden, die nach Waschen mit Alkohol farblos ist, aber an der Luft sich schnell wieder verfärbt. Mit Salzsäure erhält man wieder das Hydrochlorid und mit Benzaldehyd die schon erwähnte Benzalverbindung.

Auf Grund der Elementaranalyse ist dem Hydrochlorid die Formel  $(\text{CH}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl})_n$  zuzuschreiben. Das Molekulargewicht der Benzalverbindung wurde mit 313

---

Anm.1) Die Hydrazinbestimmung der nicht hydrolysierten Lösung ist ziemlich ungenau, da mit Oxydationsmitteln die Lösung gelb bis braun gefärbt wird und der Umschlagspunkt des Indikators schwerer zu erkennen ist.

etwas zu hoch gefunden. Dennoch ergibt sich daraus, daß  $n = 2$  ist<sup>Anm.1)</sup>. Das Molekül enthält zwei reaktionsfähige Aminogruppen, vermutlich aber Hydrazingruppen, die einander gleichwertig sind, denn es ist nicht möglich gewesen, nur ein Benzaldehydmolekül anzulagern oder abzuspalten.

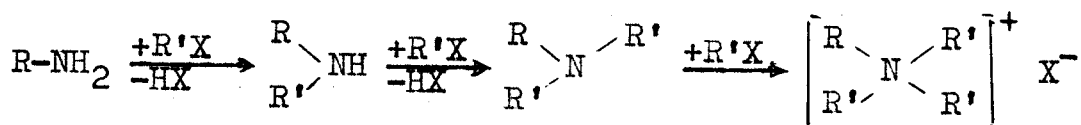
Eine Aufklärung der Struktur des in Salzsäure erhaltenen Hydrolyseproduktes war jedoch im Rahmen der Thematik dieser Arbeit nicht möglich. Das Verhalten der Base deutet darauf hin, daß es sich um ein Diamino-dihydotetrazin handeln könnte. Vergleiche mit den Eigenschaften der bisher beschriebenen Verbindungen mit den Summenformeln  $(\text{CH}_3\text{N}_3)_n$  und  $(\text{CH}_4\text{N}_3)_n$  reichten zwar aus, um einige Strukturen auszuschließen, um aber eine sichere Identität festzustellen, ist eine weitere experimentelle Bearbeitung dieses Problems nötig.

---

Anm.1) Eine Molekulargewichtsbestimmung der Salizylaldehydverbindung war wegen der geringen Löslichkeit nicht möglich.

6. Über die Herstellung von 2-Alkylamino-1,3,4-oxdiazolen

Bei der Alkylierung von Aminen entstehen stets Gemische von verschiedenen Aminen, die zwar im allgemeinen gut getrennt werden können, aber für die Darstellung eines bestimmten Alkylamins ist dieses natürlich nachteilig. Nur wenn quarternäre Ammoniumsalze hergestellt werden sollten, bringt die direkte Alkylierung des Amins Vorteile. Aus primären Aminen bilden sich also nebeneinander sekundäres und tertiäres Amin und quarternäres Ammoniumsalz.



Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Reaktion so zu lenken, daß das gewünschte Amin als Hauptprodukt entsteht, aber die beschriebenen Verfahren sind nur für spezielle Alkylierungen gültig.

Die Benzylierung eines Aminooxdiazols ist von H. GEHLEN beschrieben worden<sup>116)</sup>. Das Reaktionsprodukt ist auf Grund der Eigenschaften ein 2-Benzylamino-oxdiazol. Es bilden sich aber, wie erwartet, reichlich Nebenprodukte, die die Ausbeute herabsetzen. Eine Methylierung des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols war unter ähnlichen Bedingungen nicht möglich.

Die Alkylierung der Carbonsäure- oder Arylsulfonsäureamide primärer Amine führt zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt und nach dessen Hydrolyse erhält man ausschließlich sekundäre Amine<sup>117-119)</sup>.

116) siehe 1)

117) C. Rudolf: B. 12, 1297 (1879)

118) J. L. E. Erickson: B 59, 2665 (1926)

119) O. Hinsberg: A 265, 178 (1891)

Die bei der Acylierung der Aminooxidiazole gewonnenen Erkenntnisse boten eine ausgezeichnete Grundlage für die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von Alkylaminooxidiazolen, für deren Synthese die in der Tabelle XIV (Seite 94) zusammengefaßten Methoden bekannt sind. Die Verfahren VI bis VIII haben eine große Anwendungsbreite und liefern gute Ausbeuten. Die präparative Bedeutung der übrigen ist demgegenüber gering.

Dennoch wird die Möglichkeit, aus Aminooxidiazolen die Alkylderivate zu gewinnen, mindestens für die Herstellung der Methyl- und Äthylaminooxidiazole Vorteile bringen, da im Dimethyl- und Diäthylsulfat billige Alkylierungsmittel zur Verfügung stehen, während die für die Synthese VI benötigten Alkylisocyanate (zur Herstellung der Ausgangsverbindung) kaum handelsüblich sind.

Es ist bereits beschrieben worden, daß die Alkylierung der Natriumverbindungen der Aminooxidiazole ohne Schwierigkeiten und mit guten Ausbeuten möglich ist (Abschnitt 5.2). Mit dem Ziel, die Alkylaminooxidiazole herzustellen, war es nun noch notwendig, die Hydrolyse der Reaktionsprodukte zu untersuchen. Es zeigte sich, daß auch hier die Reihenfolge

Acetyl > Benzoyl > Tosyl

für die Leichtigkeit der Abspaltung gilt. Obwohl auch grundsätzlich die Herstellung der Alkylaminooxidiazole über die Benzoyl- und Tosylverbindung möglich ist, so wird man doch stets die Acetylaminooxidiazole umsetzen. Es sprechen folgende Gründe dafür:

Die Lösungsmittel können leicht regeneriert werden.

Die Acetylierung ist nahezu quantitativ möglich.

Die Herstellung der Alkaliverbindungen ist nicht umständlicher als bei den anderen Acylverbindungen.

Die Alkylierung erfolgt leicht.

Die Acetylgruppe läßt sich sehr leicht abspalten.

Die Herstellung der Alkylaminooxidiazole ist damit auf verhältnismäßig einfache Weise möglich, denn das als Ausgangsverbindung dienende Aminooxidiazol läßt sich

Tabelle XIV

=====

Verfahren zur Herstellung von 2-(Alkyl-,aryl)-amino-1,3,4-oxdiazolen

I <sup>120)</sup>	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{l} + \text{R}'-\text{X} \\ - \text{HX} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$
II <sup>121)</sup>	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{SO}_2-\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$	$+ \text{R}'-\text{NH}_2$	
III <sup>122)</sup>	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad / \\ \text{NH} \end{array}$	$+ \text{R}'-\text{NCO}$	
IV <sup>123)</sup>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C} - \text{N}-\text{R}' \\ \parallel \quad   \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad / \\ \text{N} \end{array}$	$+(\text{R}-\text{CO})_2\text{O}$	
	$\begin{array}{c} \text{R}'-\text{NH}-\text{C} - \text{NH} \\ \parallel \quad   \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad / \\ \text{N} \end{array}$		
V <sup>121)</sup>	$\text{R}-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}-\text{NH}-\text{R}'$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{S}-\text{CH}_3$	$\text{Erhitzen}$	
VI <sup>124)</sup>	$\text{R}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}'$	$- \text{H}_2\text{O}$	
VII <sup>125)</sup>	$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}'$	$\text{Oxydation}$	
VIII <sup>126)</sup>	$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{R}'$	$\text{Oxydation}$	

120) siehe 1)

121) siehe 9)

122) R. Huisgen, H.J. Sturm, M. Seidel: B 94, 1555 (1961)

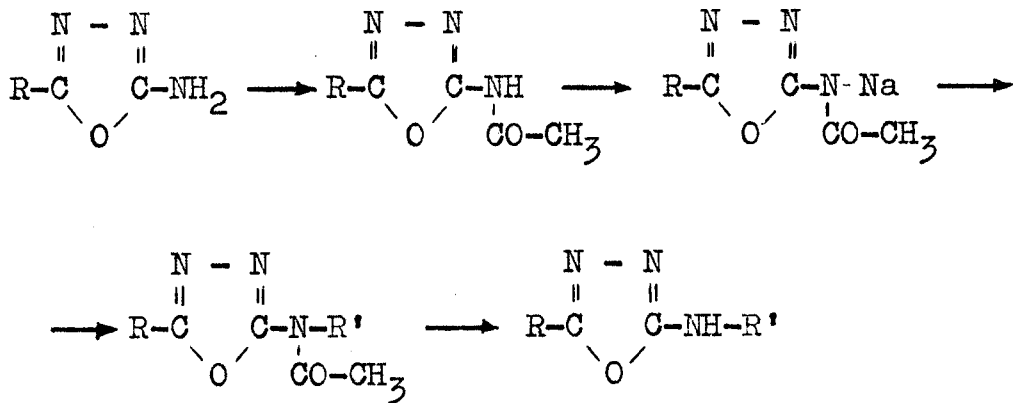
123) R. Herbst, J.E. Klingbeil: J. org. Chem. 1958, 1912

124) siehe 19), 21)

125) siehe 18), 21)

126) siehe 8), 21)

ohne Schwierigkeiten herstellen.



Die Hydrolyse ist mit Ammoniak- und Carbonatlösung, mit verdünnten Laugen und Säuren möglich. Die Ausbeuten sind nahezu quantitativ, denn die Alkylaminooxidiazole sind sehr hydrolysebeständig<sup>127)</sup>. Da auch die Umsetzungen in der ersten und zweiten Stufe annähernd verlustlos erfolgen, ist in diesem Fall die Alkylierung der Alkaliverbindungen ausbeutebestimmend. Für optimale Reaktionsbedingungen in dieser Stufe gelten die im Abschnitt 5.3 beschriebenen Untersuchungsergebnisse über Herstellung der Acylalkylaminooxidiazole.

Nachteilig bei dieser neuen Methode zur Herstellung von Alkylaminooxidiazolen ist die Zahl der Zwischenstufen. Es ist jedoch möglich gewesen, diese Reaktionen zu einem Einstufenverfahren zusammenzufassen. Es ist lediglich notwendig, das Lösungsmittel, Essigsäure und überschüssiges Anhydrid, zwischendurch abdestillieren. Die Produkte der einzelnen Stufen brauchen nicht isoliert werden. Die Ausbeute ist dabei kaum geringer.

Dieses Verfahren erreicht zwar nicht die Anwendungsbreite der von GEHLEN und MÖCKEL beschriebenen Methode<sup>128)</sup>, da Alkylierungen nicht möglich waren. Da aber gerade die dort notwendigen Isocyanate mit niedrigen C-Zahlen unangenehmer herzustellen sind und hier die Alkylaminooxidiazole mit niedrigen Alkylgruppen besser erhalten werden, dürfte diese Methode eine

127) siehe 21)

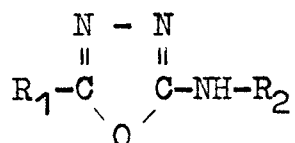


brauchbare Ergänzung darstellen. Andererseits ist es vielleicht durch ausgedehnte systematische Untersuchungen möglich, auch Arylierungen durchzuführen.

Die Hergestellten Alkylaminooxdiazole sind in der Tabelle XV zusammengefaßt.

Tabelle XV

2-Alkylamino-5-aryl-  
1,3,4-oxdiazole



R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =	Ausb. %	Fp °C	Ber. Gef.	%C	%H	%N	
Phenyl-	Methyl-	59	154 (W) <sup>Anm)</sup>	+)				
			154					a)
			149-150					b)
	Äthyl-	43	131-132 (W/A)	+)				
			128-129	c)				
p-Tolyl-	Methyl-	83	178-179 (W/A)		63,5 63,50	5,81 5,61	22,2 22,28	
p-Methoxy- phenyl-	Methyl-	65	178-180 (W/A)		58,5 58,56	5,36 5,21	20,45 20,38	
m-Nitro- phenyl-	Methyl-	98	214-216 (A)		49,1 49,21	3,64 3,82	25,5 25,54	

Anm) In Klammern ist das zum Umkristallisieren benutzte Lösungsmittel angegeben

A = Äthanol, W = Wasser

+ ) Die Verbindungen ergaben keine Schmelzpunktsdepression mit Substanzen, die aus den 4-substituierten Benzoylsemicarbaziden durch Cyclisierung mit Phosphoroxchlorid erhalten wurden (siehe 19)

- a) siehe 9)
- b) siehe 41)
- c) siehe 19)

## 7. Zur Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Alkylierungsmitteln

Obwohl es schwierig ist, die Alkylierung der primären Amine so zu lenken, daß einheitliche Reaktionsprodukte entstehen, gelang es jedoch nach ausgedehnten Versuchsreihen aus Aminooxdiazolen mit Dimethyl- und Diäthylsulfat einheitliche Alkylverbindungen in teilweise quantitativer Ausbeute herzustellen. Nach den Ergebnissen der Elementaranalyse sind monoalkylierte Derivate der Aminooxdiazole entstanden, die mit den bekannten 2-Alkylamino-1,3,4-oxdiazolen nicht identisch sind.

Das Methylierungsprodukt des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols besitzt aber die gleichen Eigenschaften wie die Verbindung, die von WERBER und MAGGIO aus 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol mit Methyljodid hergestellt wurde<sup>128)</sup>. Auf Grund der Bande bei  $3325\text{ cm}^{-1}$  im UR-Spektrum, die nach Untersuchungen von ANGYAL und WERNER einer =NH-Schwingung zugeordnet wurde<sup>129)</sup>, ist das Methylderivat von ihnen als 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol bezeichnet worden.

Beim Erscheinen der oben zitierten Arbeit lagen bereits Ergebnisse über das Strukturproblem vor, die die Angaben der Autoren bestätigen und wesentlich ergänzen.

Es war gelungen, durch die Identifizierung der Hydrolyseprodukte und durch eine Gegensynthese die Struktur zu beweisen. Außerdem ist nicht nur das UR-Spektrum des Methylierungsproduktes aufgenommen worden. Da über die Beeinflussung von Lage und Stärke der =NH-Bande durch heterocyclische Systeme doch verhältnismäßig wenig bekannt ist, wurde es mit den Spektren des 2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxdiazols und des 2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols verglichen (siehe Abschnitt 7.5).

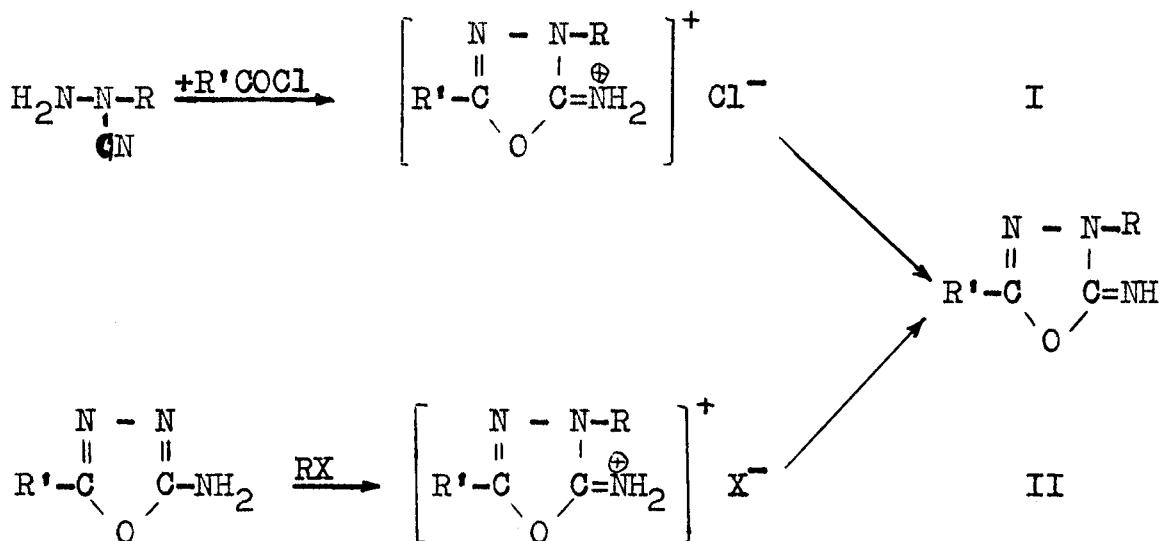
---

128) siehe 41)

129) C. L. Angyal, C. R. L. Werner: J. Chem. Soc. 1952, 2911

Bei der Hydrolyse des 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols wurde Ammoniak und Methylhydrazin eindeutig als Benzamid und Dibenzoylmethylhydrazin bzw. als Benzalverbindung des 2-Methylsemicarbazids nachgewiesen. Das setzt voraus, daß sich die Methylgruppe am Hydrazinstickstoff befindet.

Es sind verschiedene Möglichkeiten einer Gegensynthese versucht worden. Ein Ringschluß durch Oxydation des Benzal-2-methylsemicarbazons war nicht zu erzwingen<sup>130)</sup>. Auch Versuche zur Cyclisierung des 1-Benzoyl-2-methyl-semicarbazids durch Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid einer mehrfach beschriebenen Reaktion zur Bildung des Oxdiazolringes<sup>131-135)</sup> waren ergebnislos. Die bisher noch nicht bekannte Umsetzung von  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazinen mit Benzoylchlorid (Reaktion I) ermöglichte es schließlich, 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline herzustellen, die sich mit den Alkylierungsprodukten der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole (Reaktion II) identisch erwiesen.



130) siehe 21)

131) F. Ebel, R. Randebroek: DBP 955 174

132) A. P. Grekov, E. P. Nesynov: Z. obsc. Chim. 30, 3240; l.c. 31, 1122

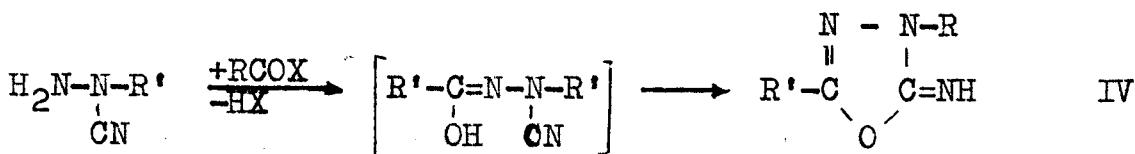
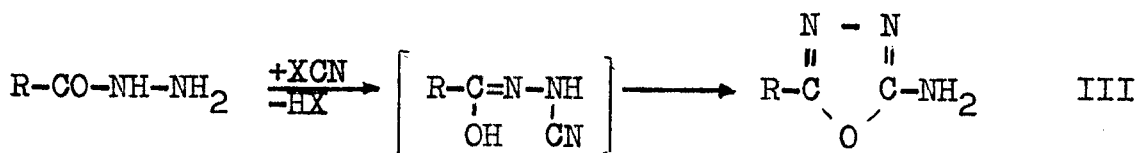
133) B. M. Krasovizky u.a.: Z. obsc. Chim. 31, 2259

134) A. E. Siegrist: DBP 1094753 (1959); DBP 1094755 (1959); Engl. P. 746047 (1953)

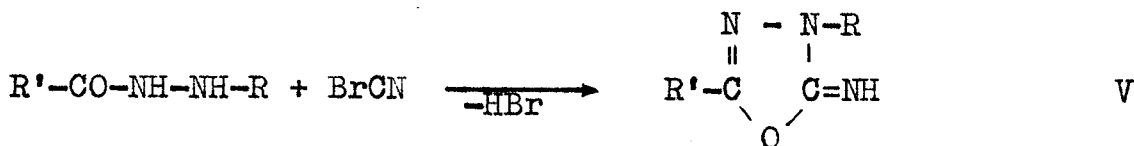
135) siehe 19)

Bei der Reaktion von Aminoxydiazolen mit Alkylierungsmitteln bilden sich demnach 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline.

Die Reaktion I entspricht der Synthese von Aminoxydiazolen aus Säurehydraziden und Bromcyan (Reaktion III). Es ist anzunehmen, daß beide Verfahren (III, IV) über das nicht faßbare Acylcyanhydrizin ablaufen und damit zur gleichen Grundstruktur führen müssen.



Demzufolge müßte aber auch das 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolin aus  $\beta$ -Acyl-alkylhydrazin und Bromcyan herstellbar sein (V).



Diese Reaktion würde sicher glatt ablaufen, aber die Herstellung der Ausgangsverbindung ist schwierig, denn Alkylhydrazine werden leider in  $\alpha$ -Stellung acyliert<sup>136-138</sup>). Präparativ wertvoller ist die Alkylierung der Säurehydrazide am  $\beta$ -Stickstoffatom. In dieser Richtung wurden die Untersuchungen jedoch nicht ausgedehnt, da mit den beiden vorher erwähnten Synthesemöglichkeiten die Iminoalkyloxidiazoline leicht zugänglich sind.

136) Michaelist, Hadanck: B 41, 3288

137) Brünign: A. 253, 12

138) Diels, vom Dorp: B. 36, 3188

Es ist eigentlich erstaunlich, daß diese nicht uninteressante Stoffklasse bisher so wenig bearbeitet wurde.

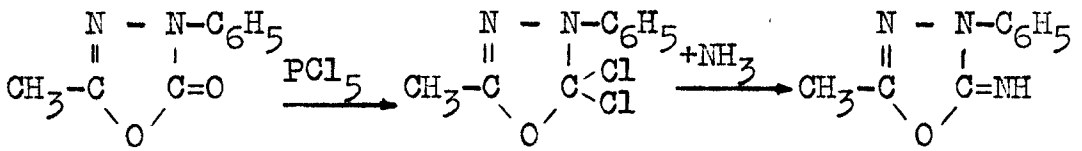
1890 erschien eine Arbeit von FREUND und KUH, in der das Reaktionsprodukt aus 2,2-Dichlor-3-phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazolin und Ammoniak als 2-Imino-3-phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazolin bezeichnet wurde<sup>139)</sup>. PELLIZZARI hat 1926 im Rahmen seiner Untersuchung der Reaktionen des Phenylhydrazins mit Halogencyanen ein Reaktionsprodukt aus  $\alpha$ -Cyanphenylhydrazin und Benzoylchlorid als 2-Imino-3-phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazolin beschrieben, das offenbar nicht mit dem von FREUND und KUH erhaltenen Stoff identisch ist und die Richtigkeit deren Angaben bezweifelt<sup>140)</sup>; Es steht fest, daß der Weg von PELLIZZARI zum Imino-oxdiazolin führen muß, aber er hat diese Verbindung als Öl erhalten und daraus erst nach langer Zeit eine hochschmelzende, kristalline Substanz isoliert, in der er ein Polymeres vermutete.

Diese Verbindung ist, wie ich feststellte, dimer. Es bleibt aber noch die Möglichkeit offen, daß die FREUND'sche Verbindung das reine Monomere darstellt. Seine Angaben über die Eigenschaften sprechen dagegen; allerdings sind sie verhältnismäßig dürftig. Erst eine neue Bearbeitung könnte dieses Problem klären. Das scheint sogar recht sinnvoll, weil sich damit eine weitere Methode zur Darstellung der Imino-oxdiazoline, ausgehend von den leicht zugänglichen Oxdiazolonen entwickeln ließe. Anhand von Formeln sollen die Ergebnisse beider Arbeiten noch einmal gegenüber gestellt werden:

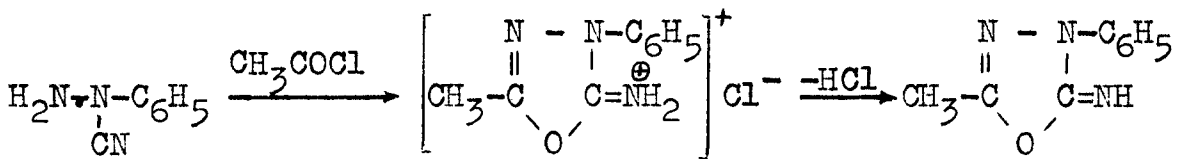
---

139) M. Freund, F. Kuh: B. 23, 2821 (1890)

140) G. Pellizzari: G. 56, 695 (1926)



Fp.: 112°  
empfindlich gegen  
Wasser



ölig, beim Kochen  
mit Salzsäure zer-  
setzlich

(nach einem  
Jahr)

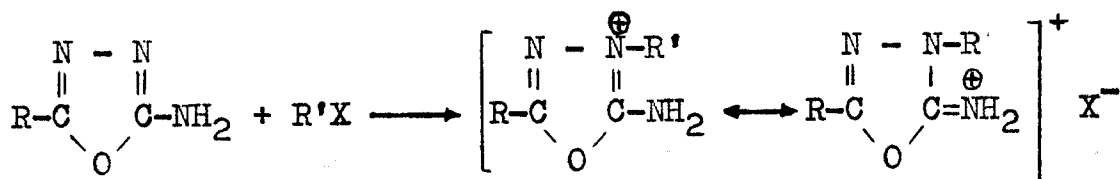
$(\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3)_2$

Fp.: 215°

Bei den oben erwähnten Methoden zur Darstellung von Iminoxydiazolinen sind diese lediglich im Rahmen der Untersuchungen der Reaktionen bestimmter Ausgangsverbindungen erhalten worden. Das Fehlen von allgemein anwendbaren Darstellungsmethoden wird wohl der Hauptgrund dafür sein, daß diese Stoffklasse bisher so wenig Beachtung fand. Es wurden deshalb beide neuen Reaktionen verhältnismäßig breit bearbeitet und zu allgemeinen Verfahren entwickelt.

7.1 Synthese von 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen durch Alkylierung von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen

Wird ein 2-Amino-1,3,4-oxdiazol mit einem geringen Überschuß eines Alkylierungsmittels bis zur Homogenisierung erhitzt, so bilden sich dabei quantitativ die Salze der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline:



Als Alkylierungsmittel eignen sich besonders Derivate der Schwefel- und Phosphorsäure. Bei Alkylierungen damit erhält man nur dann reine Reaktionsprodukte, wenn die Umsetzung ohne Lösungsmittel durchgeführt wird. Mit dem Methyljodid wird das 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol auch in Alkohol oder Dioxan methyliert. Es sind aber lange Reaktionszeiten notwendig, und die Ausbeuten der oben erwähnten Methode wird nicht erreicht. Da eine Äthylierung in analoger Weise noch schlechter abläuft, würde diese präparativ unbedeutende Methode nicht weiter bearbeitet. Sie ist von WERBER und MAGGIO beschrieben worden<sup>141)</sup>. Von den Autoren wurde nur die Umsetzung des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols mit Methyljodid durchgeführt. Sie haben diese Reaktion nicht weiter untersucht und auch keine Angaben über die Ausbeute gemacht. Die von mir entwickelte Methode zur Herstellung von 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen aus 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen und Alkylierungsmitteln, die sich von Sauerstoffsäuren ableiten, ist in jedem Falle vorteilhafter. Es können preiswerte Alkylierungsmittel verwendet werden, die Ausbeuten sind gut, die Anwendungsbreite ist groß, Lösungsmittel sind überflüssig, die Reaktionszeiten sind kurz und der apparative Aufwand ist gering.

<sup>141)</sup> siehe 41)

Die Reaktionszeit ist abhängig vom Alkylierungsmittel, dem Substituenten am Oxidiazolring und der Ölbadtemperatur. Sie beträgt etwa 2 bis 20 Minuten. Bei Alkylierungen mit Dialkylsulfaten erstarrt das zähflüssige Reaktionsgemisch meist zu einer festen Kristallmasse der alkylsulfonsauren Salze der Iminoalkyloxidiazoline. Aus aliphatisch-substituierten Amino-oxidiazolen erhält man nach dem Abkühlen nur klare, kaum gefärbte, glasige Massen. Die freien Iminoalkyloxidiazoline gewinnt man aus den wäßrigen Lösungen der Salze durch Neutralisation mit Laugen, Ammoniak- oder Carbonatlösungen.

Die Alkylierung der 2-Amino-1,3,4-oxidiazole mit Dialkylsulfaten ist im gewissen Maße vom Substituenten am Kohlenstoffatom 5 abhängig. Aliphatisch substituierte Aminooxidiazole reagieren leichter als aromatisch substituierte. Bis-aminooxidiazole setzen sich beim Erwärmen sehr lebhaft um und bilden nach dem Neutralisieren der wäßrigen Lösung ölige Reaktionsprodukte. Das Bis-aminooxidiazolyl reagiert energisch mit Dimethylsulfat, und im Unterschied zu seinen Homologen ist das Reaktionsprodukt amorph und in Laugen löslich, während sich die Iminoalkyloxidiazoline in Säuren lösen. Diese Verbindung ist deshalb nicht weiter untersucht worden, denn die Reaktion verläuft offenbar nicht in üblicher Weise.

Es ist, ebenso wie bei der Alkylierung der Natriumverbindungen der Acylaminooxidiazole, die Anwendbarkeit einiger Alkylierungsmittel untersucht und verglichen worden. Für die Reaktionsfreudigkeit gilt die dort aufgestellte Reihe. Besonders gut eignen sich die Dialkylsulfate. Toluolsulfonsäureester reagieren etwas träger. Phosphorsäuretrialkylester sind weniger leicht zugänglich und ergeben geringere Ausbeuten. Alkylnitrate sieden zu niedrig. Bei Normaldruck wird die Reaktionstemperatur nicht erreicht. Alkylschwefelsäuren erfordern zur Umsetzung so hohe Temperaturen, daß bereits Zersetzungen erfolgen. Mit Dialkylsulfiten war keine Alkylierung möglich. Gut reagieren aber die

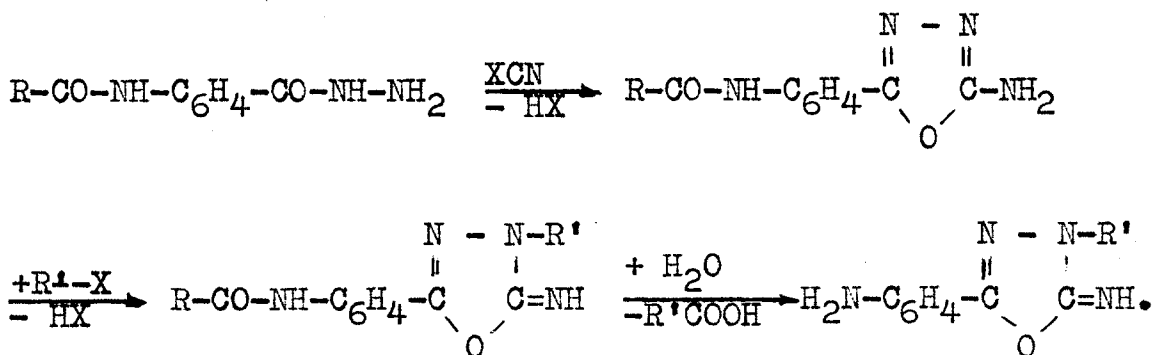


aus Sulfurylchlorid und Alkoholen leicht erhältlichen Chlorsulfonsäureester. Sie können ohne Reinigung als Rohprodukte mit den Amino-oxdiazolen umgesetzt werden. Das vereinfacht das Verfahren erheblich. Es sind mit den Rohprodukten Methylierungen und Äthylierungen durchgeführt worden. Da aber die entsprechenden Dialkylsulfate handelsüblich sind, bietet diese Variante keine Vorteile. Es war jedoch damit die Benzylierung des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols möglich. Der sehr unbeständige Chlorsulfonsäurebenzylester reagiert nur, ohne sich zu zersetzen, wenn er unmittelbar nach der Herstellung zum Amino-oxdiazol gegeben wird.

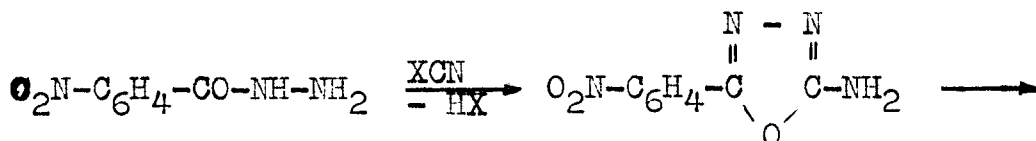
Alkylierungen mit Dialkylsulfaten verlaufen außerordentlich rasch. Die Ausbeute wird nur wenig beeinflusst, wenn länger als notwendig erhitzt wird. Bei der Anwendung von Toluolsulfonsäureestern führt ein Überschreiten der optimalen Reaktionszeit dagegen zu stärker verunreinigten Produkten und damit zu niedrigeren Ausbeuten.

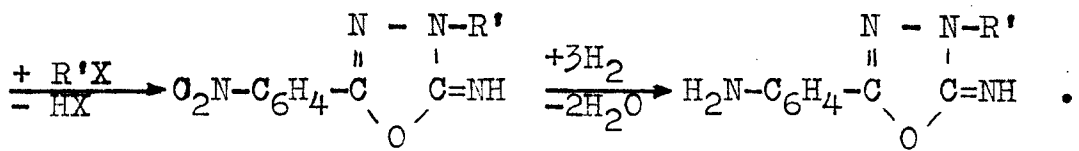
7.2 Zur Herstellung der 2-Imino-3-alkyl-5-aminophenyl-1,3,4-oxdiazoline

Die Alkylierung der aromatisch-substituierten Aminoxydiazole mit Aminogruppen am Benzolring dürfte kaum zu einheitlichen Verbindungen führen. Oxydiazole, bei denen die Aminogruppe am aromatischen Ring durch Acylierung geschützt ist, müßten jedoch bei der Alkylierung die entsprechenden Iminoxydiazoline liefern:



Diese Reaktion ist aber nicht versucht worden, da die Reduktion der Nitroverbindung günstiger schien. Ausgegangen wurde davon, daß die entsprechenden Nitrobenzoesäuren als Ausgangsstoffe billiger sind, und daß die Iminoxydiazoline verhältnismäßig säurebeständig sind. Dadurch bot sich die Möglichkeit, die 5-Nitrophenyl-iminoalkyloxydiazoline in saurem Medium zu reduzieren. Die Synthese verläuft damit über folgende Stufen:





Die Reduktion ließ sich leicht mit Zinn(II)-chlorid oder Zinnfolie in Salzsäure durchführen, und sicher sind andere Reduktionsmittel wie Eisen/Salzsäure, Zink/Essigsäure o.ä. ebensogut geeignet.

Das 2-Iminó-3-methyl-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-oxdiazolin ist eine farblose Verbindung, die hell grünlich fluoresziert. Beim Lagern wird sie bald braun, und die Fluoreszenz verschwindet. Die Verbindung läßt sich leicht acetylieren und benzoylieren. Eine Reaktion mit p-Acetylamino benzolsulfochlorid zum Sulfonamid fürfte ohne Schwierigkeiten möglich sein. Die acylierten Verbindungen sind wesentlich beständiger.

7.3 Über die Herstellung von 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen aus  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazinen und Säurederivaten

Die Synthese der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline aus  $\alpha$ -Cyanhydrazinen war zunächst lediglich als Strukturbeweis von Interesse, da die Herstellung der  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazine nicht gerade bequem ist. Es war jedoch möglich, die Reaktion auch zu einem Einstufenverfahren zu entwickeln. Dabei konnte direkt vom Alkylhydrazin ausgegangen werden. Es ist also nicht notwendig, das  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazin zu isolieren. Man vermeidet dabei alle in dieser Stufe möglichen Verluste, und die Ausbeuten sind dementsprechend gut. Dieses Verfahren wurde etwas am Rande der Thematik bearbeitet. Es stellt aber eine wertvolle Ergänzung der vorherbeschriebenen Synthese dar. Dort setzen sich die höheren Homologen der Toluolsulfonsäureester merklich schlechter um. Während die Dialkylsulfate zwar gute Ergebnisse liefern, sind davon aber die höheren Homologen schwerer zugänglich. Bei dieser Methode dagegen, ausgehend vom Alkylhydrazin, wird die Ausbeute nur wenig von der Art des Alkylrestes beeinflusst. Voraussetzung für diese Methode ist natürlich, daß die entsprechenden Hydrazine gut darstellbar sind. Da aber die Synthese der Alkylhydrazine in letzter Zeit wiederholt bearbeitet wurde, mangelt es nicht an brauchbaren Vorschriften<sup>142)</sup>.

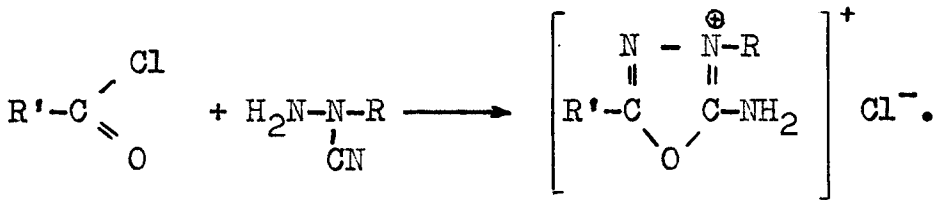
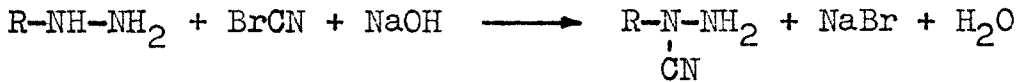
Die guten Ausbeuten beweisen, daß die Alkylhydrazine mit Bromcyan ausschließlich in der  $\alpha$ -Stellung reagieren. Sie verhalten sich unter den Reaktionsbedingungen normal, da auch andere Substitutionen (Anlagerung von Acyl-, Nitroso-, Carbamingruppen) grundsätzlich am  $\alpha$ -Stickstoffatom erfolgen. Aus diesem Grund war auch ein direktes Übertragen dieser Einstufenreaktion auf die von PELLIZZARI beschriebenen Synthesen der 2-Imino-3-phenyl-1,3,4-oxdiazoline<sup>143)</sup>

---

142) Scharnow: Dissertation Potsdam (Literaturzusammenfassung)

143) siehe 140)

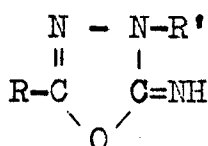




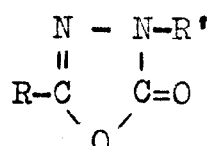
Der Ringschluß zum Oxidiazolin erfolgt nur in inerten wasserfreien, organischen Lösungsmitteln. Es ist deshalb notwendig, das in der ersten Gleichung erscheinende Reaktionswasser zu entfernen. Es genügt aber, wenn das organische Lösungsmittel kurz mit gepulvertem wasserfreiem Calciumchlorid behandelt wird. Da eine Trocknung in jeden Fall notwendig ist, kann bequemerweise die Bromwasserstoffsäure auch mit einer äquivalenten Menge Alkalilauge gebunden werden. Man vermeidet damit das lästige Pulvern des Hydroxyda. Beide Teilreaktionen verlaufen exotherm. Nur bei der zweiten ist es zweckmäßig, kurz zu erwärmen. Dabei bildet sich meist sofort ein Kristallbrei, der sich leicht weiter verarbeiten läßt. Bei der ersten dagegen ist es vor allem bei größeren Ansätzen notwendig, das Reaktionsgemisch zu kühlen.

7.4 Beziehungen zwischen 2-Imino-1,3,4-oxdiazolinen und 1,3,4-Oxdiazolin-2-onen

Mit beiden entwickelten Synthesemöglichkeiten sind die 2-Imino-oxdiazoline leicht zugängliche Verbindungen geworden. Besonders gut darstellbar sind die 2-Imino-3-(methyl-,äthyl-)-5-aryl-1,3,4-oxdiazoline. Die hergestellten Verbindungen sind in der Tabelle XVI zusammengefaßt. Diese Oxdiazoline sind also mindestens ebenso leicht erhältlich, wie die strukturell ähnlich aufgebauten Oxdiazolone

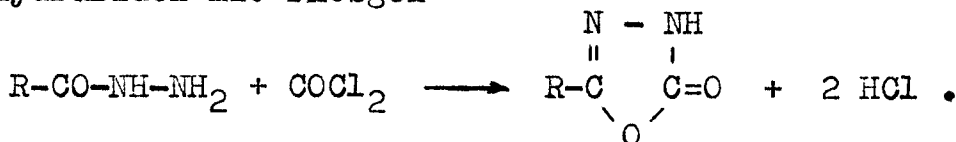


2-Imino-1,3,4-oxdiazolin



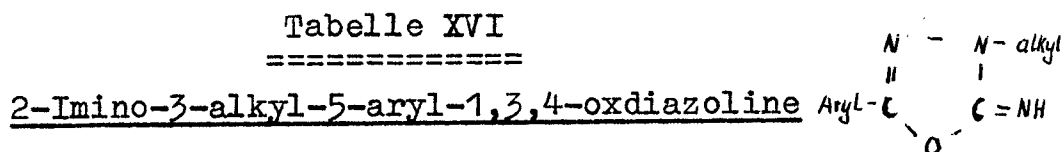
1,3,4-Oxdiazolin-on-2.

Dieser Vergleich scheint vor allem in pharmakologischer Hinsicht interessant, denn es sind in der letzten Zeit verschiedene Oxdiazolonderivate als therapeutisch wertvoll erkannt worden. In diesem Zusammenhang ist dann auch die Darstellung der Oxdiazolone in zunehmendem Maße behandelt worden<sup>145-149</sup>). Präparativ bedeutend ist nur die Methode der Umsetzung von Säurehydraziden mit Phosgen



- 
- 145) siehe 139)
  - 146) Diels, Okada: B. 45, 2437 (1912)
  - 147) Stolle, Leverkus: B. 46, 4076 (1913)
  - 148) siehe 140)
  - 149) Dornov, Brunken: B. 82, 121 (1949)
  - 150) Lieser, Nischk: B. 82, 527 (1949)
  - 151) W.M. Rodinow, W.K. Sworikina: Isv. Akad. Nauk. SSSR 1, 70 (1953)
  - 152) A.E. Wilder Smith: Sci 119, 514 (1954); U.S.-Patent 2 758 117, Schweizer Pat. 771 809
  - 153) J.A. Aeschlimann, A. Stempel U.S.-Pat. 2665279 (1954)
  - 154) Yale, Losee, Perry, Bernstein: J. Am. Chem. Soc. 76, 2208 (1954)
  - 155) A. Stempel, J. Zelauskas, J.A. Aeschlimann: Öfg. Chem. 20, 412 (1955)

Tabelle XVI  
=====



Alkyl==	Aryl==	Ausb. %	Schmelz- punkt°C	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Methyl-	Phenyl-	a) 99	102-104	61,70	5,18	23,98	
		b) 97	(A)	61,78	5,67	24,17	
	o-Nitro- phenyl-	a) 56	157-160 (W/A)	49,10 49,17	3,64 3,92	25,4 25,51	
		a) 56	153-155 (A)	- -	- -	25,4 25,62	
	p-Nitro- phenyl	a) 93	162-164 (A)	- -	- -	25,4 25,38	
		p-Chlor- phenyl-	a) 84	103-104 (W/A)	51,6 51,82	3,82 4,05	20,1 20,31
	o-Methoxy- phenyl		a) 46	79-80 (W)	- -	- -	20,5 20,36
		p-Methoxy- phenyl-	a) 84	141-143 (W/A)	58,5 58,72	5,36 5,41	20,5 20,60
	β-Naphthyl-		a) 56	180-182 (W/A)	- -	- -	18,7 18,92
Äthyl-		Phenyl-	a) 99	58-62	63,4	5,82	22,2
	b) 98		(W/A)	62,79	6,55	21,92	
	p-Nitro- phenyl-	a) 92	119-120 (A)	- -	- -	23,9 24,11	
	p-Methoxy- phenyl-	a) 73	96-100 (W/A)	- -	- -	19,2 19,28	
	β-Naphthyl-	a) 80	84-85 (W/A)	- -	- -	17,6 17,47	
Benzyl-	Phenyl-	b) 82	118-119 (A)	71,6 71,52	5,18 5,23	16,74 16,52	
Methyl-	p-Amino- phenyl-	c) 52	122-125 (W/A)	56,8 56,32	5,27 5,09	29,5 29,31	

a) aus Aminooxidiazol

b) aus Alkylhydrazin

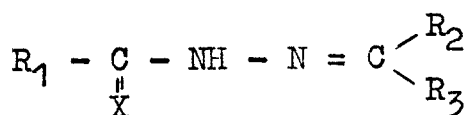
c) aus 2-Imino-3-methyl-5-(4-nitrophenyl-)1,3,4-oxdiazolin



Mit Thiophosgen erhält man analog 1,3,4-Thiodiazolin-2-one<sup>160)</sup>. Die anderen Synthesewege sind wesentlich ungünstiger. Nach PELLIZZARI sind zwar die Oxdiazolinone durch Hydrolyse aus den 2-Imino-oxdiazolinen herstellbar, doch diese Reaktion verläuft anscheinend nur bei 3-Arylderivaten mit brauchbaren Ausbeuten<sup>161)</sup>.

Es ist jedoch die Möglichkeit gegeben, daß in vivo die hydrolytische Abspaltung der Iminogruppe erfolgen kann und damit die 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline die Wirkung der entsprechenden Oxdiazolinone zeigen, eventuell mit einem nicht unerwünschten Depoteffekt. Daß die 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline im Unterschied zu den Oxdiazolinonen säurelöslich sind, kann in gewissen Fällen Vorteile bringen. Es ist aber durchaus möglich, daß unabhängig von dieser Hydrolyse und damit der Beziehung zu den Oxdiazolinonen die 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline pharmakologische Wirksamkeit zeigen.

Auf Grund der Untersuchungen von OFFE und Mitarbeitern<sup>162)</sup> sind von DORNOW und LÜPFERT die Oxdiazolinone auf ihre tuberkulostatischen Eigenschaften untersucht worden<sup>163)</sup>. Mit der gleichen Voraussetzung können auch die 2-Imino-oxdiazoline in Betracht gezogen werden. Nach OFFE und Mitarbeitern wirken Verbindungen mit der Gruppierung



tuberkulostatisch.  $R_1$  und  $R_2$  bzw.  $R_3$  können dabei einen Ring bilden. Wenn für  $R_1$ -,  $R_2$ - = -O- und X = =NH gesetzt wird, liegt die Iminoform des 2-Amino-1,3,4-oxdiazols vor. Daß diese Stoffe in vivo unwirksam

157) W. Shermann: J. org. Chem. 26, 88 (1961)

158) A.E. Wilder Smith: Arch. Pharm. 295, 455 (1962)

159) A.E. Wilder Smith; E. Frommel: Drug. Res. 12, 485 (1962)

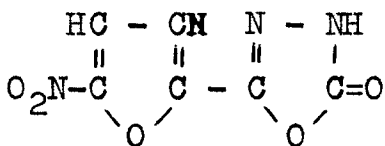
160) siehe 139), 157)

161) siehe 140)

162) H.A. Offe, W. Siefken, G. Domagk: Naturw. 39, 118 (1952)

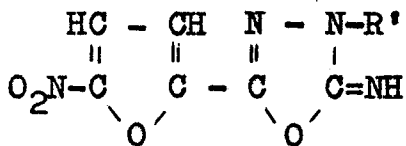
163) A. Dornow, S. Lüpfert: Arch. d. Pharm. 288, 311 (1955)





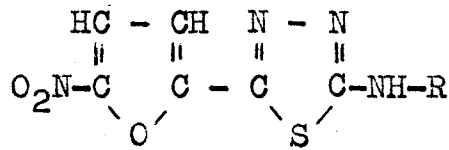
5-(5-Nitrofuryl-2)-1,3,4-oxdiazolin-2-on  
 "Nifurantin"

Es wird als Hamndesinficiens eingesetzt und ist in der DDR als "Nifurantin" (internationale Kurzbezeichnung "Nitrofurantoin") bekannt. Das analoge



5-(5-Nitrofuryl-2)-2-imino-1,3,4-oxdiazolin

wird höchstwahrscheinlich ebenfalls wirksam sein und hätte den Vorteil, in schwach saurer Lösung angewendet werden zu können. Bei den ebenfalls geprüften Thiodiazolen<sup>167)</sup>



nahm die Wirksamkeit in der Reihe R = H-, CH<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- ab. Es scheint möglich, daß bei den Imino-oxdiazolinon eine ähnliche Abhängigkeit auftritt und aus diesem Grunde ist es nicht uninteressant, daß gerade die Derivate mit niedrigen Alkylgruppen so leicht herstellbar sind. Es sind ferner von WILDER SMITH mit gutem Erfolg antipyretisch und analytisch wirksame Verbindungen in den Oxdiazolinonring eingebaut worden. So ist z.B. die aus Salizylsäurehydrazid und Phosgen erhaltene Substanz (WS 132) ebenso wirksam wie das Aspirin, reizt aber das Gewebe weniger. Das analoge Derivat der 2,6-Dihydroxy-3,5-dichlor-benzoesäure (WS 179) ist halb so toxisch, aber genauso antipyretisch wie die Ausgangsverbindung<sup>168)</sup>.

Vor allem auf Grund der letzten Arbeiten kann also festgestellt werden, daß pharmakologisch aktive Gruppierungen im Oxdiazolin-on-Ring wirksamer sind und weniger störende, vor allem weniger toxische Nebenwirkungen besitzen. Es ist durchaus möglich, daß diese Tatsache auch für die 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline gilt.

<sup>168)</sup> siehe 152), 258)

## 7.5 Eigenschaften und Reaktionen der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline

Die Untersuchungen in dieser Richtung sind nur so weit durchgeführt worden, wie es zur Isolierung und Identifizierung der bei den beschriebenen Darstellungsmethoden erhaltenen Produkte notwendig schien.

2-Imino-3-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxdiazoline sind größtenteils gut kristallisierende, farblose Verbindungen. Nitrogruppen enthaltende Arylderivate sind stärker gelb bis gelbbraun gefärbt als die zugrundeliegenden Amino-oxdiazole. Die 2-Imino-3-alkyl-5-alkyl-1,3,4-oxdiazoline sind unbeständige Öle (siehe Abschnitt 7.7).

Alle Imino-oxdiazoline sind in erheblichem Maße leichter löslich als die Amino-oxdiazole. Ein Arylrest verringert die Wasserlöslichkeit beträchtlich. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ändert sich dagegen kaum. Sie schmelzen abhängig von der eingeführten Alkylgruppe wesentlich niedriger als die Ausgangsstoffe.

Die Verbindungen halten hartnäckig Wasser fest. Besonders deutlich ist dies beim 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin und etwas weniger beim 3-Methyl-derivat. Es ist außergewöhnlich schwer, diese Verbindungen, wenn sie scharf getrocknet wurden, aus wasserfreien Lösungsmitteln umzukristallisieren. Meist tritt auch nach Wochen keine Kristallisation ein. Wird aber zur Lösung eine Spur Wasser gegeben, so erstarrt sie zu einem Kristallbrei. Werden heiße alkoholische Lösungen bis zur Trübung mit heißem Wasser versetzt, fallen die Imino-oxdiazoline in farblosen Schuppen aus. Beim Stehen an der Luft verlieren sie den Glanz, und sie verwittern, ohne daß das Wasser vollständig abgegeben wird. Wird aber das gewaschene und scharf abgesaugte, also noch feuchte Produkt der Methylierung oder Äthylie- rung des Phenylamino-oxdiazols in der gerade notwendigen

Menge Alkohol heiß gelöst, fallen beim Abkühlen ziemlich große, spröde Nadeln aus, die an der Luft ebenfalls verwittern. Läßt man die 24 Stunden an der Luft getrockneten Kristallnadeln über Phosphorpentoxyd mehrere Tage stehen, werden pro Mol Imino-oxdiazolin drei Mol Wasser abgegeben.

Diese Verbindungen schmelzen vermutlich wegen der noch enthaltenen Spuren von Wasser ziemlich unscharf. Das ist bei den höherschmelzenden Imino-oxdiazolinen nicht zu beobachten, da dort die Temperaturen ausreichen, um das Wasser auszutreiben. Es ist nach schlecht reproduzierbaren Kristallisationen gelungen, das 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin bei 102-104° und das 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin bei 58-62°C schmelzend zu erhalten, während nach üblicher Aufarbeitung und Trocknung Schmelzintervalle von 97-100° bzw. 45-50° gefunden werden. Ähnliche Erscheinungen wurden an dem von PELLIZZARI hergestellten 2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxdiazolin nicht beobachtet. Die naheliegende Trocknung der Substanzen bei erhöhten Temperaturen führt zu Strukturänderungen und ist deshalb nicht möglich (siehe Abschnitt 7.7).

Eine der auffallendsten Eigenschaften der Imino-oxdiazoline ist ihre starke Fluoreszenz im UV-Licht. Die meisten Verbindungen fluoreszieren hellblau bis blauviolett. Da die Amino-oxdiazole bis auf wenige Ausnahmen nicht fluoreszieren, läßt sich damit leicht feststellen, ob eine Alkylierung erfolgt ist. Die Fluoreszenz der Reaktionsprodukte, die bei der Alkylierung der 2-Amino-5-alkyl-1,3,4-oxdiazole erhalten werden, verschwindet nach einigen Tagen und damit darf angenommen werden, daß auch dabei zunächst Imino-oxdiazoline entstehen. Die Farbe und Stärke der Fluoreszenz ist in gewissem Maße abhängig vom Substituenten am Kohlenstoffatom 5. Bei den Nitro-phenyl-derivaten ist sie schwächer, und die Farbe ist gelblicher geworden, das Phenylen-1,4-bis-(2-imino-3-methyl-1,3,4-oxdiazolinyl-5) fluoresziert

besonders stark grünlich-weiß und zeichnet sich durch seine geringe Löslichkeit aus. Die Fluoreszenz des Styrylderivates ist ähnlich, aber dieses ist wie alle aliphatisch-substituierten 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline wenig stabil.

Der Einfluß, den der Substituent am Stickstoffatom 5 ausübt, scheint geringer zu sein. Derivate mit Methyl-, Äthyl- und Phenylgruppen an dieser Stelle unterscheiden sich kaum in der Fluoreszenz. Bei der entsprechenden Benzylverbindung ist die Farbe allerdings etwas ins Gelbgrünliche verschoben.

Die Fluoreszenz ist bei den Salzen der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline kaum noch wahrnehmbar, und das macht es möglich, sie als Fluoreszenzindikatoren in der Acidimetrie zu benutzen.

Angaben über die Fluoreszenz von Amino-thiodiazolen bzw. Imino-thiodiazolinen wurden nicht gefunden. Es wurden deshalb auch diese Verbindungen untersucht, und festgestellt, daß das 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiodiazol nur sehr schwach aber das 2-Imino-3-acetyl-5-methyl-1,3,4-thiodiazolin, ähnlich wie das 2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin, hell gelbgrün fluoresziert. Bei den 2-Acylimino-1,3,4-oxdiazolinen ist die Fluoreszenz erheblich geringer.

Die starke Fluoreszenz bei diesen heterocyclischen Fünf-Ringen ist also von dem Vorliegen einer freien =NH-Gruppe, aber nicht von der Art des Heteroatoms abhängig.

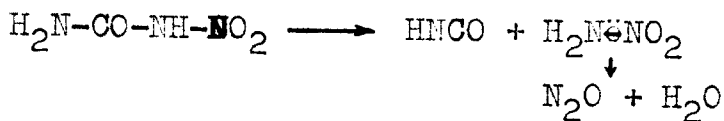
Es ergeben sich auf Grund der Fluoreszenz weitere Perspektiven für die praktische Anwendung der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline. So sind z.B. in zahlreichen Patenten die verschiedensten Verbindungen in ihrer Anwendung als optische Aufheller geschützt. Die Imino-oxdiazoline sind davon nicht betroffen. Sie würden sich aber durchaus eignen, obwohl der Grundkörper keinen ausgesprochen substantiven Effekt gegenüber Baumwolle zeigt und die Verbindungen nicht in jedem Fall thermostabil sind. Die leichte Zugänglichkeit gleicht manchen Nach-

teil aus, denn das Phenylen-1,4-bis-(2-imino-3-methyl-1,3,4-oxdiazolinyl-5) kann, bezogen auf Terephthal-säureester, über alle Stufen mit mehr als 95% Ausbeute hergestellt werden.

Die Salze der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline werden als Reaktionsprodukte bei der Synthese erhalten oder aus der Base nach üblichen Methoden hergestellt. Sie sind beständiger als diese, lösen sich leicht in Wasser und schmelzen im allgemeinen unter Zersetzung.

Die 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline sind gegen die saure Hydrolyse verhältnismäßig beständig. Erst nach mehr als 30-stündigem Erhitzen unter Rückfluß in 20%iger Salzsäure war in den neutralisierten Proben keine Ausgangssubstanz durch Fluoreszenz mehr nachzuweisen. Es liegt dann ein Gemisch von Carbonsäure und den Hydrochloriden des Ammoniaks und des Methylhydrazins vor, das nach bekannten Verfahren getrennt werden kann. Das Ammoniak läßt sich mit Benzoylchlorid als Benzamid identifizieren. Methylhydrazin ergibt analog 1,2-Dibenzoylmethylhydrazin.

Es sei in diesem Zusammenhang noch auf eine weniger bekannte, aber vorzügliche Reaktion zur Herstellung von Harnstoffen aus Aminen mit Nitroharnstoff aufmerksam gemacht. Diese zur Herstellung von einseitig-substituierten Harnstoffen patentierte Methoden<sup>169)170)</sup> kann ohne Schwierigkeiten auch für die Darstellung von Semicarbaziden aus Hydrazinen benutzt werden. Unter den Reaktionsbedingungen zerfällt der Nitroharnstoff in Cyansäure und Nitramid, aus dem sich Distickstoffmonoxyd und Wasser bilden, während die Cyansäure in glatter Reaktion angelagert wird:



169) T.L. Davis, K.G. Blanchard: Am. Soc. 51, 1797 (1929)

170) M.T. Harvay, S. Caplan: Chem. Abstr. 35, 6267 (1941); A.P. 2 247 495 (1938)



Man erhält also das Semicarbazid frei von jeglichen Nebenprodukten. Die Reaktion verläuft mit aliphatischen Hydrazinen meist spontan und führt quantitativ zu 2-substituierten Semicarbaziden. Aus Säurehydraziden entstehen 1-Acyl-semicarbazide. Nach dieser eleganten Methode sind die zu den Versuchen der Synthese der Iminooxidiazoline durch Oxydation benötigten 2-Alkyl-semicarbazide hergestellt worden. Nur das 2-Methylsemicarbazid ist aus dem vorhandenen Methylharnstoff über das Nitroso-derivat durch Reduktion bequemer zugänglich gewesen. Im vorliegenden Fall konnte aber aus der Methylhydrazin enthaltenden Fraktion mit Nitroharnstoff leicht das 2-Methylsemicarbazid gebildet werden, und damit ist es möglich gewesen, das Methylhydrazin als Benzal-2-methyl-semicarbazon zu identifizieren.

Es ist bekannt, daß sekundäre Amine aber auch cyclische Verbindungen mit einer Iminogruppe mit Nitroprussidnatrium in Gegenwart von Acetaldehyd blaue bis violette Färbungen ergeben<sup>171)</sup>. In dieser Hinsicht reagieren die Iminooxidiazoline entsprechend. Das Reaktionsgemisch färbt sich violett.

Mit Bleidioxyd in Eisessig<sup>172)</sup> ergeben sich tief orange gefärbte Lösungen, aus denen mit Wasser ein rotbraun gefärbtes Öl ausgefällt werden kann. Kristalline Substanzen ließen sich daraus nicht isolieren.

Die Iminogruppe am Oxidiazolring läßt sich leicht acylieren. Von PELLIZZARI sind die Benzoyl- und Acetylverbindungen des 2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxidiazolins hergestellt worden<sup>173)</sup>. Von WERBER und MAGGIO ist die Acetylverbindung des 2-Imino-3-methyl-

---

171) F. Feigl, V. Anger: Mikroch. Acta 1, 138 (1937)  
C. 1937 II, 3351

172) Ch. Lauth: C. r. 111, 975 (1890)

173) siehe 140)



5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins beschrieben worden<sup>174)</sup>. Die Acylverbindungen bilden sich sehr leicht, unabhängig vom Substituenten am Ring, aus der Base und den Säureanhydriden bzw. den Säurechloriden. Die Salze der Iminooxdiazoline reagieren nicht mit den Säurederivaten.

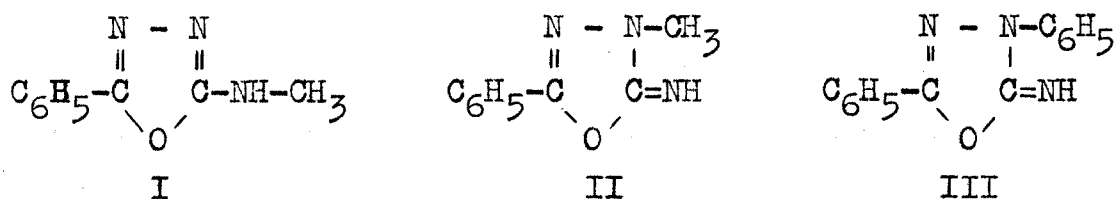
Bei der Methylierung mit Dimethylsulfat entsteht aus dem 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin eine gelbe Substanz, die pro Oxdiazolinring eine Methylgruppe mehr enthält. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab jedoch, daß nicht das 2-Methylimino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin vorliegt, sondern das Dimere dieser oder einer isomeren Verbindung. Die gleiche Substanz entstand auch bei der Methylierung des 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols in Gegenwart von Natriumhydroxyd als Nebenprodukt in schlecht reproduzierbarer Reaktion.

---

174) siehe 41)

## 7.6 Diskussion der UR-Spektren

Es sind von folgenden Verbindungen die Ultra-rot-Spektren aufgenommen worden:



2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol	I
2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin	II
2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxdiazolin	III

III besitzt eine starke Bande bei  $3255 \text{ cm}^{-1}$ , die eine schwache Schulter bei  $3235 \text{ cm}^{-1}$  hat. Sie kann der NH-Valenzschwingung der Iminogruppe zugeordnet werden<sup>175)</sup>. Mit einer Methylgruppe in Stellung 3 des Ringes verschiebt sie sich nach höheren Frequenzen und liegt dann bei  $3310 \text{ cm}^{-1}$  mit einer schwächeren Schulter bei  $3290 \text{ cm}^{-1}$ . Die Intensität ist geringer geworden. Als Konstitutionsbeweis ist diese Bande nicht geeignet, da das 2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol (I) in diesem Bereich ebenfalls sehr stark absorbiert. Das Maximum ist breit und liegt bei  $3220\text{-}3240 \text{ cm}^{-1}$ .

Die =CH-Valenzschwingungen des aromatischen Ringes bei  $3030, 3060, 3080 \text{ cm}^{-1}$  sind bei der Diphenylverbindung schwach und beim 3-Methyl-5-phenyl-derivat gerade noch an den gleichen Stellen erkennbar. Die =CH-Valenzschwingung der Methylgruppe, die nach FOX und MARTIN bei  $2962$  und  $2872 \text{ cm}^{-1}$  liegen sollte, sind nicht vorhanden. Dem dürften aber die sehr schwachen Banden bei  $2935$  und  $2852 \text{ cm}^{-1}$  entsprechen<sup>176)177)</sup>. Bei I findet man zwar bei  $2878$  und  $2955 \text{ cm}^{-1}$  die Schwingungen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe, die Aromaten-CH-Valenz ist jedoch verschwunden.

175) siehe 129)

176) siehe 75)

177) Fox, Martin: J. Chem. Soc. 1939, 318

Um  $1700\text{ cm}^{-1}$  liegen sehr starke Banden, die offenbar der C=N-Schwingung zugeordnet werden müssen. Die Substituenten am Ring haben einen geringen Einfluß auf die Lage, aber keinen auf die Intensität. Für die Lage gilt folgendes:

I	:	1620	,	1675	$\text{cm}^{-1}$	s. stark
II	:	1690	,	1710	$\text{cm}^{-1}$	s. stark
III	:	1680	,	1710	$\text{cm}^{-1}$	s. stark.

Nach Literaturangaben verursachen die C=C-Valenzschwingungen Absorptionen bei  $1500$  und  $1600\text{ cm}^{-1}$ . Das trifft für die untersuchten Verbindungen ebenfalls zu.

I	:	1590	,	1493	$\text{cm}^{-1}$	mittel
II	:	1596	,	1495	$\text{cm}^{-1}$	mittel
III	:	1599	,	1500	$\text{cm}^{-1}$	stark.

Alle drei Verbindungen absorbieren mittelstark bei  $1451\text{ cm}^{-1}$ .

I hat eine starke Bande bei  $1420\text{ cm}^{-1}$ , die bei II etwas schwächer bei  $1428\text{ cm}^{-1}$  erscheint. Sie wird zweifellos der  $\text{CH}_3\text{-N}$ -Bindung zuzuordnen sein.

MILONE hält eine bei  $1380\text{ cm}^{-1}$  liegende Absorption als charakteristisch für den Fünf-Ring<sup>178)</sup>. Das dürfte zwar auch für Oxidiazoline zutreffen, denn II besitzt eine Bande bei  $1388$  und III eine bei  $1384\text{ cm}^{-1}$ . Allerdings ist bei I keine Absorption in dieser Nähe festzustellen. Diese Zuordnung ist also unsicher.

Im anschließenden Bereich liegen mittlere bis starke Banden, die CH-Wagging- bzw. C-N-Valenzschwingungen zugeordnet werden können.

I	1350 m	1290 m	1270 st	-	$\text{cm}^{-1}$ Anm.)
II	1360 m	1290 schw.	1260 m	1230 m	$\text{cm}^{-1}$
III	1360 st	1290 schw	1260 st	-	

178) siehe 77)

Anm.) Die Abkürzungen kennzeichnen die Intensität der Absorption (siehe Abschnitt 3.5)

I	1160 m	1090 schw.	1070 st.	cm <sup>-1</sup>
II	1170 schw.	1080 m.	1070 st.	cm <sup>-1</sup>
III	1145 st.	1090 m.	1070 m.	cm <sup>-1</sup> .

Nur in Oxdiazolen und Azoximen fand MILONE eine Bande bei 1030 cm<sup>-1</sup>, die er einer C-O-Schwingung zuordnete. Die drei Spektren bestätigen diese Ausnahme. Sie wurden gefunden bei:

I	1020 cm <sup>-1</sup>	s. stark
II	1015 cm <sup>-1</sup>	stark, Schulter bei 1030 cm <sup>-1</sup>
III	1025 cm <sup>-1</sup>	schwach.

Die für monosubstituierte Aromaten typischen CH-Wagging-Schwingungen bei 700 und 750 cm<sup>-1</sup> finden sich auch in den Spektren der Oxdiazole und Oxdiazoline. Die genaue Lage der Banden ist folgende:

I	750 st.	695 cm <sup>-1</sup>	st.
II	755 m.	690 cm <sup>-1</sup>	st.
III	750 m.	690 cm <sup>-1</sup>	st.

## 7.7 Über die Dimerisierung der 2-Imino-3-alkyl- 1,3,4-oxdiazoline

Werden 5-Alkyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole in der vorher beschriebenen Weise alkyliert, erhält man beim Neutralisieren des Reaktionsproduktes zunächst ein Öl. Nur bei leicht löslichen Verbindungen bleibt die wäßrige Lösung klar. Nach einigen Tagen scheiden sich aber aus dem Öl oder der wäßrigen Lösung Kristalle ab, die das CHN-Verhältnis eines monoalkylierten Amino-oxdiazols besitzen, sich aber von den Imino-oxdiazolinen in ihren chemischen Reaktionen und im UR-Spektrum auffallend unterscheiden. Molekulargewichtsbestimmungen in Campher sind sehr genau und beweisen, daß es sich um dimere Monoalkylverbindungen handelt.

Die beim Neutralisieren erhaltenen Öle sind zweifellos die monomeren Imino-oxdiazoline, denn sie fluoreszieren im Unterschied zu den dimeren Verbindungen deutlich im UV-Licht. Die Umwandlung des öligen 2-Imino-3-methyl-5-styryl-1,3,4-oxdiazolins läßt sich dadurch gut verfolgen.

Bei der Synthese des 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins trat nach dem Reinigen gelegentlich in geringer Menge eine bei 204<sup>o</sup> schmelzende Verbindung auf, die ebenfalls als das dimere Imino-oxdiazolin identifiziert wurde. Da diese Verbindung nicht unmittelbar als Reaktionsprodukt anfiel, sind die Bedingungen zur Bildung dieser Substanz ermittelt worden. Dabei wurde festgestellt, daß das wasserhaltige Imino-oxdiazolin und dessen Salze verhältnismäßig beständig sind. Beim Trocknen bildet sich jedoch von den äußersten, also trocknen Schichten langsam nach innen dringend das Dimere. Die Umwandlung verläuft im Unterschied zu den an C 5 aliphatisch substituierten Imino-oxdiazolinen sehr langsam. Nach Wochen hatten sich nur wenige Prozent der dimeren Verbindung gebildet.

Wird das 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin azotrop mit Benzol in alkoholischer Lösung entwässert, erfolgt die Dimerisierung schon schneller. Sie ist in kurzer Zeit beendet, wenn das Monomere im offenen Gefäß im Ölbad auf 160-180° erhitzt wird.

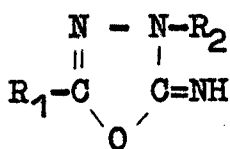
Das dimere 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin läßt sich leicht in großer Reinheit herstellen, obwohl sich beim Erhitzen noch Nebenprodukte bilden. Aus dem schmierigen Rückstand konnte noch eine höherschmelzende Substanz isoliert werden. Da sie nicht das CHN-Verhältnis des Ausgangsproduktes besitzt, kann sie keine polymere Verbindung sein. Sie wurde nicht weiter untersucht.

Die Dimerisation des 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins erfolgt im Unterschied zur entsprechenden 3-Äthylverbindung wesentlich träger, und es ist schwieriger das Reaktionsprodukt zu reinigen. Das gilt auch für das isomere 2-Imino-3-phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazolin. Von PELLIZZARI ist beschrieben worden, daß er aus dem öligen 2-Imino-3-phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazolin nach einem Jahr eine kristalline Verbindung isolieren konnte<sup>179)</sup>. Er nahm an, daß es sich um ein Polymerisationsprodukt handelt. Wird das Öl nur 10 Minuten lang erhitzt (160-180°), kann in guter Ausbeute eine feste Substanz abgetrennt werden. Das Rohprodukt schmilzt bei der von PELLIZZARI angegebenen Temperatur. Eine Molekulargewichtsbestimmung bestätigte die Vermutung, daß sich auch in diesem Fall die dimere Verbindung gebildet hat.

Das 2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxdiazolin kann durch Erhitzen nicht dimerisiert werden. Die Labilität der Iminooxdiazoline ist also deutlich von der Art der Substituenten abhängig. Für die Tendenz des Grundkörpers (I), das Dimere zu bilden, gilt folgende Reihenfolge:

---

179) siehe 140)



I

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Alkyl}$

größer als

$\text{R}_1 = \text{Alkyl}, \text{R}_2 = \text{Aryl}$

$\text{R}_1 = \text{Aryl}, \text{R}_2 = \text{Alkyl}$

wesentlich  
größer als

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Aryl}$

Auch die Größe des Alkylrestes ist von Bedeutung, denn die Methylverbindung ist beständiger als das Äthylderivat. Auf den einzelnen Substituenten bezogen kann also festgestellt werden, daß die Stabilität wie folgt abnimmt:

Aryl- > Methyl- > Äthyl- .

Die Abhängigkeit vom Substituenten am Benzolring ist nur wenig deutlich.

Diese Eigenschaften dürften für die Herstellung der Iminooxidiazoline mit höheren Alkylresten von Interesse sein. Die ölig anfallenden Substanzen können so in leicht analysierbare Dimere umgewandelt werden.

Die Untersuchung dieser dimeren Verbindung konnte im Rahmen der Thematik dieser Arbeit ebenso wie bei den ähnlichen Acylierungsprodukten nur in bescheidenem Maße behandelt werden. Es war nicht möglich, die Struktur aufzuklären.

Eine den cyclischen Iminen ähnliche Polymerisation ist unwahrscheinlich. Diese Verbindungen sind im Unterschied zu den Iminooxidiazolinen nur in Abwesenheit von Säuren beständig.

Schon die schwache Kohlensäure führt zur sehr lebhaften Polymerisation. Es ist aber auch dabei möglich, das Dimere abzufangen<sup>180)181)</sup>.

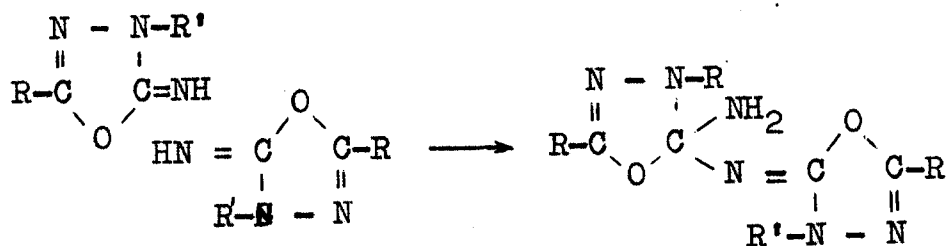
180) H. Bestian: A. 566, 228 (1950)

181) H. Ulrich, W. Harz: C. 1938 II, 4356; DRP 665 791 (1935)



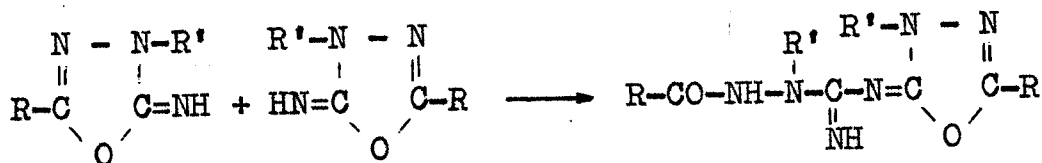
Auch am Stickstoff substituierte Verbindungen reagieren in gleicher Weise <sup>182)</sup>. Darin unterscheiden sich die isocyclischen Imine von den Iminoxydiazolinen, denn das 2-Benzoylimino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin konnte nicht dimerisiert werden.

Überträgt man den Reaktionsmechanismus auf die Iminoxydiazoline, würde die Polymerisation zu folgender Verbindung führen:



Abgesehen von den unterschiedlichen Bildungsbedingungen wird diese Struktur weder vom UR-Spektrum noch von den chemischen Reaktionen bestätigt. Es war nicht möglich, die Aminogruppe nachzuweisen.

Es ist anzunehmen, daß die Dimerisation ähnlich abläuft, wie die Bildung von Aminoguanidinderivaten aus Amino-oxdiazolen bei der Anlagerung von Aminen <sup>183)</sup>:



Die Vermutung wird dadurch gestützt, daß der Oxdiazolinring verhältnismäßig labil ist, und daß die Iminoxydiazoline gegenüber den Aminoxydiazolen stärker

182) G. D. Jones: J. org. Chem. 9, 125 (1944)  
183) siehe 111) - 115), 20)



basisch sind.

Die Alkylierung und die Acylierung der Amino-oxdiazole sind sich im Ablauf und in den Produkten der Reaktion auffallend ähnlich. Es ist im Abschnitt 5.4 bereits darauf hingewiesen worden. Es besteht deshalb die Möglichkeit, daß die dimeren Imino-oxdiazoline und die Acylierungsprodukte mit der Summenformel

$(R.CO)_2C_3H_3ON_6 \cdot R'$  die gleiche Grundstruktur besitzen.

Die hergestellten dimeren Verbindungen sind in der Tabelle XVII zusammengefaßt.

### 7.8 Reaktionen und Eigenschaften der dimeren Imino-oxdiazoline

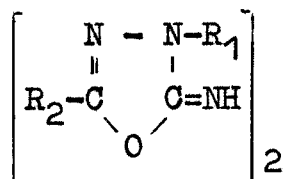
Die dimeren Verbindungen schmelzen verhältnismäßig scharf bei wesentlich höheren Temperaturen als die monomeren Imino-oxdiazoline. Die Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln ist erheblich geringer. Die dimeren Imino-oxdiazoline lösen sich in verdünnten Säuren nicht besser als in Wasser. Eine Fluoreszenz im UV-Licht ist nicht mehr zu beobachten.

Die Verbindungen sind alle mehr oder weniger gelblich gefärbt. Darin unterscheiden sie sich auffallend von den Monomeren. Das Produkt aus 2-Imino-3-ätyhl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin ist deutlich gelb gefärbt. Bei den 5-Nitrophenyl-derivaten ist die Farbvertiefung noch stärker. Für die Farbvertiefung macht man im allgemeinen Konjugationseffekte verantwortlich, und es fällt in der Tat nicht schwer, mesomere Grenzzustände der oben angegebenen Formel aufzustellen, bei denen mehrere Doppelbindungen konjugieren.

Die dimeren Verbindungen sind gegen saure und vor allem alkalische Hydrolyse empfindlicher als die Imino-oxdiazoline. Es wird schnell die Carbonsäure abgespalten, während der Grundkörper recht stabil ist. Wird

Tabelle XVII

Dimere 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline



R <sub>1</sub> - =	R <sub>2</sub> - =	MG	Ber. Gef.	Ausb. %	Fp	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Methyl-	Ätyhl-	254,2	260,5	39	180° (W)	47,2	7,08	33,1	33,34
						47,59	7,38		
	i-Butyl-	310,3	-	32	194° (Ac)	54,2	8,38	27,1	26,71
						54,44	8,49		
Benzyl-	-	378,2	378,5	81	199° (Py)	63,5	5,82	22,2	22,26
						63,36	6,21		
Styryl-	-	402,2	-	56	224° (A)	65,6	5,47	20,9	21,45
						65,85	5,88		
+)	Phenyl-	350,2	370,8	51	242° (A)	-	-	24,0	23,34
						-	-		
+)	Äthyl- Phenyl-	378,2	380,9	50	205° (A)	63,5	5,82	22,2	22,19
						63,57	6,32		
+)	p-Nitro- phenyl	468,2	-	60	249° (DMF)	-	-	23,9	23,81
						-	-		
+)	p-Methoxy- phenyl-	338,2	-	59	251° (A)	-	-	19,2	19,01
						-	-		

+ ) Dimerisiert durch Erhitzen im Ölbad

das dimere 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin 50 Stunden in 20%iger Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsprodukt, wie bei den Imino-oxdiazolinen beschrieben, aufgearbeitet, so kann reichlich Ammoniak als Benzamid nachgewiesen werden.

Es sind dabei aber nur Spuren von 1,2-Dibenzoyl-äthylhydrazin vorhanden. Der alkalische Destillationsrückstand färbt sich an der Luft rot bis violett. Die Färbung verschwindet bei der Reduktion. Es ist anzunehmen, daß das schwer hydrolysierbare, stickstoffhaltige Molekülgerüst sich zu einem Tetrazin umlagert. Das gleiche gilt für die Hydrolyse des dimeren 2-Imino-3-methyl-5-äthyl-1,3,4-oxdiazolins. Auch dabei wurden nur sehr geringe Mengen des Dibenzoyl-methylhydrazins isoliert.

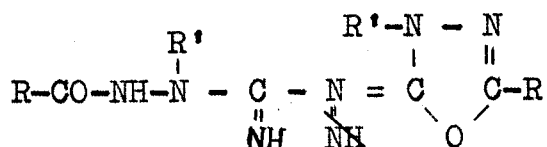
Im Filtrat des neutralisierten Hydrolysats ist in sehr geringer Menge eine fluoreszierende Verbindung enthalten, die vermutlich das monomere Imino-oxdiazolin ist.

Aus den acetatgepufferten Hydrolysaten lassen sich Benzalverbindungen fällen. Auf Grund von Molekulargewichtsbestimmungen leiten sie sich von den dimeren Verbindungen ab.

Durch Erhitzen mit Benzoylchlorid in Pyridin treten zwei Benzoylgruppen ins Molekül ein. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wird ein Molekül Phenylisocyanat angelagert.

### 7.9 Diskussion der UR-Spektren

Es sind die Spektren einiger dimerer Iminoxydiazoline aufgenommen worden. Dabei ist in der allgemeinen Formel



bei

I	R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
II	R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .CH <sub>2</sub> -	R' = CH <sub>3</sub> -
III	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	R' = CH <sub>3</sub> -.

Das vorliegende Material reicht natürlich nicht aus, um eindeutige Aussagen über die Struktur zu machen oder bestimmte Banden als charakteristische Merkmale dieser Verbindungen zu erklären. Andererseits können aber diese Betrachtungen dazu dienen, die Kenntnis über den Einfluß dieser Gruppierung auf die Lage und die Stärke der Banden zu vertiefen.

In allen drei Verbindungen treten im Bereich von 3100-3420 cm<sup>-1</sup> vier nicht besonders scharfe mittlere bis starke Absorptionen auf, deren Form so ähnlich ist, daß sie es eventuell möglich machen, Aussagen über die Identität unbekannter Verbindungen zu treffen. Ihre Lage ist einigermaßen konstant.

I	3395 s	3330 m	3245 schw.	3185 m	cm <sup>-1</sup> Anm.)
II	3385 s	3330 m	3250 m	3215 m.s	cm <sup>-1</sup>
III	3420 s	2226 m.s.	3260 m	3215 s	cm <sup>-1</sup>

---

Anm.) Die Abkürzungen kennzeichnen die Intensität der Absorption. s.s. = sehr stark, m = mittel, s.schw. = sehr schwach, s = stark, schw. = schwach

Die =CH-Valenzschwingungen, die im Bereich 3000 - 3100  $\text{cm}^{-1}$  angegeben werden, verursachen bei I wenig deutliche, bei II jedoch gut erkennbare, wenn auch schwache Banden. III absorbiert in diesem Bereich nicht.

I	3100 (Schwache Schulter)	3060	3030 $\text{cm}^{-1}$
II	3080	3060	3025 $\text{cm}^{-1}$ .

Die C=C-Ringschwingungen können in diesen Fällen nicht zur Erkennung des aromatischen Ringes benutzt werden, da auch III im Bereich, in dem sie liegen (1500 - 1600  $\text{cm}^{-1}$ ), drei starke Banden hat. Sie zeichnen sich nur als sehr flache Schulter bei den Banden der Substanzen I und II ab. Ähnliches gilt für den Bereich zwischen 950 und 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

Wieder deutlicher sind die CH-Waggingschwingungen des monosubstituierten Benzolringes

I	765 $\text{cm}^{-1}$ st.	II	765 $\text{cm}^{-1}$ st.
---	--------------------------	----	--------------------------

Die aliphatischen CH-Valenzschwingungen sind bei diesen drei Verbindungen als schwache bis starke Banden in den Spektren zu finden. Die Lage entspricht den in der Literatur angegebenen Werten.

I	CH <sub>3</sub> :2980 m	2875 $\text{cm}^{-1}$ schw.	CH <sub>2</sub> :2935 m	2850 $\text{cm}^{-1}$ schw
II	CH <sub>3</sub> :2965 schw.	2890 $\text{cm}^{-1}$ schw.	CH <sub>2</sub> :2925 m	2855 $\text{cm}^{-1}$ s.schw
III	CH <sub>3</sub> :2984 st.	2876 $\text{cm}^{-1}$ schw.	CH <sub>2</sub> :2925 m	2855 $\text{cm}^{-1}$ s.schw
	2945 m.	(2810 $\text{cm}^{-1}$ )	s.schw	

Die zweite Methylgruppe von III ist also mindestens mit einer Bande deutlich erkennbar. Die Untersuchungen von FOX und MARTIN<sup>184)</sup> über die CH-Valenzschwingungen wird damit ergänzt, und es kann bestätigt werden, daß die Lage

---

184) Fox, Martin: Proc. Roy. Soc. A 175, 208 (1940)

der Banden wenig beeinfluß wird.

Das gilt auch für die  $\text{CH}_3$ - und  $\text{CH}_2$ -Deformations-schwingungen, die zwischen  $1450$  und  $1375 \text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1465 \text{ cm}^{-1}$  angegeben werden.

I	$\text{CH}_3\text{-C}$	: $1450 \text{ cm}^{-1}$	m.	$1380 \text{ cm}^{-1}$	schw.	$\text{CH}_2$	: $1475 \text{ cm}^{-1}$	m.
II	$\text{CH}_3\text{-N}$	: $1421 \text{ cm}^{-1}$	st.	$1345 \text{ cm}^{-1}$	st.	$\text{CH}_2$	: $1455 \text{ cm}^{-1}$	m.
III	$\text{CH}_3\text{-N}$	: $1428 \text{ cm}^{-1}$	st.					
	$\text{CH}_3\text{-C}$	: $1450 \text{ cm}^{-1}$	m.	$1360 \text{ cm}^{-1}$	st.	$\text{CH}_2$	: $1460 \text{ cm}^{-1}$	m.

Die Verschiebung der  $\text{CH}_3$ -Schwingung nach niedrigeren Frequenzen bei II und III<sub>1</sub> ist für die an elektronegativere Elemente gebundene Methylgruppe typisch.

Der Bereich zwischen  $1500$  und  $1750 \text{ cm}^{-1}$  müßte für die angegebene Struktur der dimeren Iminooxidiazoline charakteristische Absorptionen zeigen. Zu erwarten sind: eine CO-Bande (Amidbande 1), eine Bande der NH-Deformationsschwingung und drei Banden der C=N-Valenzschwingungen. Die Amidbande 1 wird als ziemlich lagekonstant bei  $1630\text{-}1680 \text{ cm}^{-1}$  beschrieben. Die Zuordnung der Amidbande 2 ist noch sehr umstritten. Es steht jedoch fest, daß bei Verbindungen mit der Gruppierung  $\text{-CO.NH-}$  eine Absorption im Bereich  $1515\text{-}1570 \text{ cm}^{-1}$  gefunden wird.

Die Untersuchungen von PICKARD und POLLY<sup>185)</sup> ergaben, daß die C=N-Frequenzen in Guanidinen und Ketiminen zwischen  $1590$  und  $1718 \text{ cm}^{-1}$  auftreten. LIEBER und Mitarbeiter fanden sie in Guanidinderivaten zwischen  $1657\text{-}1687 \text{ cm}^{-1}$ <sup>186)</sup>. Kann der Substituent am Stickstoff polaren Charakter annehmen, erniedrigt sich die Frequenz beträchtlich ( $1510\text{-}1659 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>187)</sup>. Das ist in der zugrundeliegenden Strukturformel beim Oxdiazolinring durchaus möglich.

---

185) Pickard, Polly: J. Am. Chem. Soc. 76, 5169 (1954)

186) Lieber, Levering, Patterson: Anal. Chem. 23, 1594 (1951)

187) Goulden: J. Chem. Soc. 1953, 997

Damit kann im Rahmen der wenigen vergleichbaren Spektren eine Zuordnung versucht werden.

I	II	III	
1713 st.	1713 st.	1728 $\text{cm}^{-1}$ st.	C=N- (Ring)
1675 st.	1705 st.	1705 $\text{cm}^{-1}$ st.	C=N- (C=NH)
1655 st.	1655 m.st.	1655 $\text{cm}^{-1}$ st.	-CO.NH- (Amidbande 1)
1580 m.	1590 st.	1595 $\text{cm}^{-1}$ st.	C=N- (an C2 des Ringes)
1543 st.	1555 st.	1555 $\text{cm}^{-1}$ st.	-CO.NH- (Amidbande 2).

Die von MILONE in sauerstoffhaltigen Fünf-Ringen bei  $1030 \text{ cm}^{-1}$  gefundene und als C-O-Schwingung angesprochene Bande <sup>188)</sup> trat, wie erwähnt, in den Spektren der Iminoxydiazoline mittel bis stark auf. Sie ist an der gleichen Stelle in allen drei untersuchten Dimeren als schwache Absorption zu finden. Das ist eine weitere Bestätigung für die Annahme, daß im Molekül ein Oxydiazolring enthalten ist.

---

188) siehe 77)

### 8. Über eine Nachweisreaktion für die Carbanilgruppe

Bei den Arbeiten zur Herstellung der 1-Oxdiazolyl-3-phenyl-uretdione entstehen sehr zähe, schmierige Nebenprodukte, von denen sich die Glasgeräte, abgesehen von organischen Lösungsmitteln, nur mit Chromschwefelsäure gut reinigen ließen. Dabei wurde ich auf eine Reaktion aufmerksam, die schon in einer anderen Arbeit sehr nützlich zur Reindarstellung bestimmter Substanzen war <sup>189)</sup>. Es wurde gefunden, daß Diphenylharnstoff in mit Chromsäure gerade gelb gefärbter konzentrierter Schwefelsäure eine tief blaue Färbung hervorruft, während die aus 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Phenylisocyanat erhältlichen N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoffe das Reagenz intensiv purpur färben. Es ist eigentlich nur mit dieser Farbreaktion möglich gewesen, daß 1-Oxdiazolyl-3-phenyl-uretdione rein herzustellen, da bei diesen thermolabilen Substanzen der Schmelzpunkt kein wesentliches Reinheitskriterium ist. Da zunächst zwischen der schon erwähnten Arbeit und der jetzigen Thematik kein eigentlicher Zusammenhang bestand, und andererseits zumindest für diese Arbeit die Farbreaktion so außerordentlich nützlich war, sind die Untersuchungen in dieser Richtung etwas ausgedehnt worden.

Die Reaktion von Strychnin mit Chromschwefelsäure bzw. von Strychninchromat mit konzentrierter Schwefelsäure ist als qualitativer Nachweis bekannt. Es bildet sich dabei eine sehr ähnliche Färbung. Diese von J. OTTO gefundene Reaktion ist von R. OTTO 1896 beschrieben worden <sup>190)</sup>. Von BAUMERT wurde später darauf aufmerksam gemacht, daß sie nicht spezifisch ist, sondern daß das Acetanilid ähnlich reagiert <sup>191)</sup>. Angaben über den Zusammenhang von Färbung und Molekülstruktur wurden nicht gemacht.

---

189)

M. Just: Staatsexamensarbeit Potsdam

190) R. Otto: Anleitung zur Ermittlung der Gifte, Braunschweig 1896

191) G. Baumert: Lehrbuch der gerichtlichen Chemie, Braunschweig 1907



Die Reaktion ist nicht identisch mit dem von AGULHON und THOMAS <sup>192)</sup> bzw. MURRAY <sup>193)</sup> beschriebenen Nachweis von aliphatischen, aromatischen und cyclischen Aminen. In der oben beschriebenen Weise wird von einfachen Aminen die Chromschwefelsäure nicht gefärbt.

Diese zunächst zur Identifizierung von N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoffen und Diphenylharnstoff benutzte Reaktion ist sehr empfindlich. Sie eignet sich zum Spurennachweis sowohl im Reagenzglas als auch auf der Tüpfelplatte. Die Färbung ist jedoch ziemlich unbeständig, besonders wenn ein Chromatüberschuß vorliegt. Sie verschwindet beim Erwärmen und Verdünnen. Es bilden sich dann schmutzig grünlich-braune Lösungen. Auch in etwa 70%iger Schwefelsäure ist die Farbreaktion noch durchführbar, vorteilhafter ist jedoch die Verwendung der konzentrierten. Es sind verschiedene andere Oxydationsmittel in konzentrierter Schwefelsäure zur Anwendung gebracht worden, und es zeigte sich dabei, daß der Cer(IV)-sulfat die gleiche Färbung erzielt hat. Mit Molybdän- oder Salpetersäure bilden sich nur gelbliche Verfärbungen, Ammoniumpersulfat reagiert nicht.

Es sind weiterhin zahlreiche Verbindungen mit ähnlichen Strukturen hergestellt und untersucht worden, um einen Zusammenhang zwischen Molekülstrukturen und der Färbung zu finden. Die Tabelle XVIII gibt einen Überblick über die Ergebnisse. Es läßt sich leicht daraus ableiten, daß die purpurrote Färbung nur von Verbindungen hervorgerufen wird, die die Gruppierung  $C_6H_5-NH-CO-$  enthalten, unabhängig vom Substituenten an der CO-Gruppe. Es ist also gleichgültig, ob dieser Rest in Harnstoffen, Semicarbaziden, Biureten, Allophansäureestern oder ähnlichen Verbindungen enthalten ist. Mit anderen Substituenten anstelle der  $C_6H_5$ -Gruppe entstehen keine oder deutlich abweichende Färbungen (XXXII, XXXIII). Zwei Anilinreste an der gleichen

---

192) H. Agulhon, P. Thomas: Fr. 52, 229 (1913)

193) H. D. Murray: Fr. 86, 262 (1931)

Tabelle XVIII

=====

Farbreaktionen mit Chromschwefelsäure

I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH}_2$	rot
II	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH-C}_3\text{H}_7$	rot
III	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \text{O}$	rot
IV	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	rot
V	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH-C} \begin{array}{l} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{C-R} \end{array}$	rot
VI	$\text{CH}_3\text{-NH-CO-NH-C} \begin{array}{l} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{C-R} \end{array}$	-keine Reaktion
VII	$\text{CH}_5\text{-NH-CO-NH-NH}_2$	rot
VIII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-N-NH}_2$   $\text{CH}_3$	rot
IX	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH-NH-CO-CH}_3$	rot
X	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH-NH-CO-C}_6\text{H}_5$	rot
XI	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-NH-CO-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	rot, schnell braun
XII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-N-CO-NH-C}_2\text{H}_5$   $\text{C}_6\text{H}_5$	rot
XIII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-N-CO-NH-C}_4\text{H}_9$   $\text{C}_6\text{H}_5$	rot

XIV	$C_6H_5-NH-CO-CH_3$	rot
XV	$C_6H_5-NH-CO-C_6H_5$	rot
XVI	$C_6H_5-NH-CO-O-C_2H_5$	rot
XVII	$C_6H_{11}-NH-CO-O-C_2H_5$	- keine Reaktion
XVIII	$NH_2\ddot{C}O-O-C_2H_5$	- keine Reaktion
XIX	$CH_3-NH-CO-O-C_2H_5$	- keine Reaktion
XX	$C_6H_5-NH-CO-NH-CO-O-C_2H_5$	rot
XXI	$C_6H_5-NH-CO-N(C_6H_5)-CO-O-C_2H_5$	rot
XXII	$C_6H_5-NH-CO-N(C_6H_5)-CO-O-C_5H_{11}$ (i)	rot
XXIII	$C_6H_5-NH-CO-NH-NH-CO-NH-C_6H_5$	rot
XXIV	$C_6H_5-NH-NH-CO-NH_2$	kurz rot-bfaun
XXV	$C_6H_5-NH-NH-CO-NH-C(=O)-N(C_6H_5)-C(=O)-C_6H_5$	braun
XXVI	$C_6H_5-C(=O)-N(C_6H_5)-NH-CO-NH-CO-CH_3$	keine Reaktion
XXVII	$C_6H_5-NH_2$	langsam gelbbraun
XXVIII	$C_6H_5-NH-CH_3$	langsam gelbbraun
XXIX	$C_6H_5-N(CH_3)_2$	braun
XXX	$CH_3-NH-CO-NH_2$	keine Reaktion
XXXI	$C_6H_5-CH_2-NH-CO-NH_2$	braun

XXXII	$C_{10}H_7-NH-CO-NH-CH_3$	braun-violett
XXXIII	$(\alpha)-C_{10}H_7-NH-CO-NH-C_{10}H_7$	braun-violett
XXXIV	$C_6H_5-NH-CO-NH-C_{10}H_7$	rot-violett
XXXV	$C_6H_5-NH-CO-NH-C_6H_5$	blau
XXXVI	$C_6H_5-NH-C_6H_5$	blau
XXXVII	$\begin{array}{c} C_6H_5 \backslash \\ N-CO-NH-C_2H_5 \\ C_6H_5 / \end{array}$	blau
XXXVIII	$\begin{array}{c} C_6H_5 \backslash \\ N-CO-NH-C_4H_9 \quad (i) \\ C_6H_5 / \end{array}$	blau
XXXIX	$\begin{array}{c} N - N \\ \parallel \quad \parallel \\ C_6H_5-C \quad C-NH-C_6H_5 \\ \backslash \quad / \\ O \end{array}$	kurz blau
XL	$C_6H_5-NH-CS-NH_2$	blaugrün
XLI	$C_6H_5-NH-CO-NH-CS-NH-C_6H_5$	blauviolett
XLII	$C_6H_5-NH-CO-NH-NH-CS-NH_2$	rot
XLIII	$C_6H_5-NH-CS-NH-C_6H_5$	braunrot
XLIV	$C_6H_5-N \begin{array}{l} \swarrow CO-O-C_2H_5 \\ \searrow CO-O-C_2H_5 \end{array}$	keine Reaktion
XLV	$\begin{array}{c} N - N \\ \parallel \quad \parallel \\ R-C \quad C-NH-CO-N-CO-O-R' \\ \backslash \quad / \quad   \\ O \quad C_6H_5 \end{array}$	keine Reaktion
XLVI	$C_6H_5-NH-CN$	rot

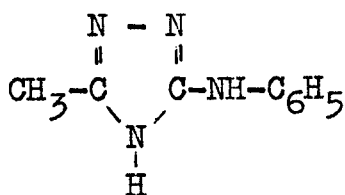
CO-Gruppe führen zur Farbänderung ins tiefe Blau (Substanz XXXV). Auch das Diphenylamin und dessen Derivate (XXXVI - XXXVIII) färben die Chromschwefelsäure tiefblau. Sie entsprechen aber nicht dem oben geforderten Strukturtyp. Es ist jedoch leicht möglich, Verbindungen mit der Diphenylamin-Struktur vom Diphenylharnstoff und ähnlichen Verbindungen zu unterscheiden, da erstere bekanntlich schon mit Salpetersäure in Schwefelsäure reagieren und sich darin also deutlich von dem Diphenylharnstoff unterscheiden.

Für die Färbung ist offensichtlich das Vorhandensein einer sekundären Amidgruppe notwendig, da der N-Phenyl-imino-dicarbonsäurediäthylester und die 2-Phenyl-4-oxdiazolyl-allophansäureester (XDIV, XLV) keine Färbung verursachen.

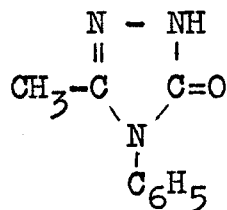
Verbindungen, die analog aufgebaut sind, aber die =CS-Gruppe enthalten (XL, XLI), rufen nicht die charakteristische Purpurfärbung hervor. Das gilt auch für die Substanzen, die eine Hydrazingruppe anstelle der Aminogruppe zwischen dem Phenylrest und der CO-Gruppe enthalten (XXIV, XXV).

Wenn vorher festgestellt wurde, daß dieser Nachweis für die  $C_6H_5.NH.CO$ -Gruppierung charakteristisch ist, scheint der positive Ausfall der Reaktion beim Phenylcyanamid (XLVI) und dem 2-Anilino-5-methyl-1,2,4-triazol (XLVII) ein Widerspruch zu sein. Die erste Verbindung wird jedoch sicher rasch zum Phenylharnstoff verseift, der dann die Färbung hervorruft. Das dürfte eventuell auch für das Triazol zutreffen, obwohl diese Verbindung wesentlich schwieriger sauer verseift wird. Das 3-Methyl-4-phenyl-1,2,4-triazolon (XLVIII) gibt die Farbreaktion nicht. Die saure Verseifung müßte dabei aber auch über das 1-Acetyl-4-phenyl-semicarbazid ablaufen, das, wie bereits festgestellt (IX), positiv reagiert. Deshalb scheint es möglich, daß der Sauerstoff in der CO-Gruppe auch durch eine Iminogruppe ersetzt

werden kann, und diese dann auch cyclisch gebunden vorliegen darf.



XLVII

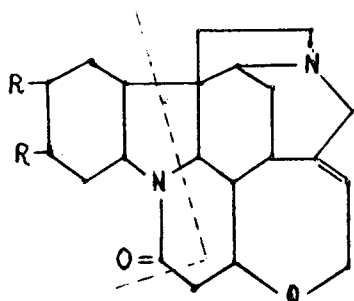


XLVIII

In der Struktur des Strychnins läßt sich ebenfalls die Gruppierung  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-N-CO-}$  feststellen. Sie wird auch hier für die Farbreaktion verantwortlich sein.

Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Verbindungen ist jedoch ein tertiäres Stickstoffatom vorhanden.

Es ist aber durchaus möglich, daß unter den Reaktionsbedingungen eine Ringspaltung erfolgt.



R = H- : Strychnin

R = -O-CH<sub>3</sub> : Brucin

Das Brucin reagiert mit Cer- oder Chromschwefelsäure nur unter Bildung einer gelben bis gelbbraunen Färbung. Eine Substitution am Phenylring führt also auch zu einer erheblichen Farbverschiebung.

Es kann zusammenfassend festgestellt werden, daß alle Substanzen, die in kalter Schwefelsäure, die mit wenig Chromschwefelsäure versetzt wurde, eine purpurrote Färbung verursachen, die Gruppierung  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-C-}$  ( $\text{X} = \text{O}$  oder  $\text{N-}$ ) besitzen.

## 9. Zur Analytik der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

### Qualitative Reaktionen

Aminooxdiazole sind im allgemeinen leicht zu reinigende, gut kristallisierende und scharf schmelzende Substanzen. Sie lassen sich also verhältnismäßig leicht identifizieren. Wenn dennoch der Analytik einige Beachtung geschenkt wurde, dann geschah das unter dem Gesichtspunkt, daß die Bedeutung dieser Verbindungen ständig wächst und damit auch diese Untersuchungen an Wert gewinnen.

#### 9.1 Farbreaktionen

Da Substitutionen an der Aminogruppe der Aminooxdiazole nur in Gegenwart von Basen möglich sind (Acylierung, Alkylierung), war zu erwarten, daß sich von den zahlreichen Farbreaktionen zum Nachweis der Aminogruppe nur die eignen, die im alkalischen Bereich durchgeführt werden können. Es wurde festgestellt, daß folgende Reaktionen zum Nachweis der Aminogruppe am Oxdiazolring nicht verwendet werden können:

Dichromat - Schwefelsäure	194 Anm.)
Bleidioxyd - Essigsäure	195)
Molybdat - Schwefelsäure	196)
Chinon - Eisessig	197)
Bindon - Eisessig	198)

#### mit 2,6-Dichlorfluoran

Die an sich sehr elegante Methode zur Unterscheidung primärer und sekundärer aliphatischer und aromatischer

---

194) siehe 192) 193)

Anm.) siehe auch Houben-Weyl, Band 2 Analytische Methoden  
Seite 632 ff

195) Ch. Lauth: C. r. 111, 975 (1890)

196) Raymond-Hamet: C. 1934, II, 3995; C. 1936, I, 1095;  
C. 1934, II, 3150

197) M. Foucry: Fr. 113, 21 (1938)

198) G. Wanag: Fr. 119, 413 (1940); Fr. 122, 119 (1941)

Amine durch Verschmelzen der Probe mit 2,6-Dichlorfluoran (Fluoresceinchlorid) und wasserfreiem Zinkchlorid<sup>199)</sup> läßt sich leider auf die Amino-oxdiazole nicht anwenden<sup>200)</sup>. Es bildet sich eine braune, im UV-Licht gelbgrün fluoreszierende Lösung. Da die gleiche Färbung erhalten wird, wenn statt des Amino-oxdiazols Ammoniumchlorid eingesetzt wird, darf angenommen werden, daß sich das Amino-oxdiazol thermisch zersetzt und das abgespaltene Ammoniak reagiert.

Das 2-Phenylamino-1,3,4-oxdiazol gibt etwa die gleiche Reaktion wie das Anilinhydrochlorid, während die des 2-Methylamino-oxdiazols weniger dem Methylamin ähnelt.

Zum Vergleich werden die Färbungen in stark verdünnter Lösung noch einmal gegenüber gestellt:

Amin	Farbe	Fluoreszenz im UV-Licht
Blindprobe	schwach gelb	-
$\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$	rosa	gelbgrün
$(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{NH}$	rot	orange
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$	rotviolett	-
2-Amino-5-methyl-oxdiazol	braungelb	gelbgrün
2-Amino-5-phenyl-oxdiazol	braungelb	gelbgrün
$\text{NH}_3$	braungelb	gelbgrün
2-Methylamino-5-phenyloxidiazol	orange	gelborange
2-Phenylamino-5-phenyloxidiazol	rotviolett	-

#### mit Chlorkalk

Von Stollé wurde beobachtet, daß sich 2-Amino-1,3,4-oxdiazole mit Chlorkalklösung gelb bis rotgelb färben<sup>201)</sup>. Die Färbung beruht auf der Bildung von Azover-

199) F. Feigl, V. Anger, R. Zappert: Mikroch. 16, 67 (1934)

200) 2,6-Dichlorfluoran läßt sich leicht aus Fluorescein herstellen, siehe A. v. Baeyer: A. 183, 1 (1876)

201) siehe 4)



bindungen, und STOLLÉ hat das 2,2'-Azo-5,5'-Diphenyl-1,3,4-oxdiazol isolieren können. Als qualitative Farb-reaktion, ähnlich der von SHEPARD beschriebenen <sup>202)</sup> ist die Umsetzung auf Grund der geringen Färbung kaum geeignet.

mit Nitroprussidnatrium und Aceton <sup>203)204)</sup>

Aminooxdiazole geben weder in Gegenwart von Brenztraubensäure noch Aceton mit Nitroprussidnatrium-lösung die für primäre Amine charakteristische violette Färbung. Mit Acetaldehyd und Nitroprussidnatrium reagieren die Imino-oxdiazoline jedoch wie sekundäre Amine <sup>205)</sup> und färben das Reagenz blauviolett.

mit Furfurol, mit Glutaconaldehyd

Die von vielen primären aromatischen Aminen gegebenen Reaktionen mit Furfurol <sup>206)</sup> oder Glutaconaldehyd <sup>207)</sup> ist auf Aminooxdiazole nicht übertragbar. Der aromatische Charakter dieser Verbindungen ist so gering, daß die sonst sehr leicht eintretende Bildung von Schöff'schen Basen mit Glutaconaldehyd unter üblichen Bedingungen nicht möglich ist.

mit 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsaurem Natrium <sup>208)209)</sup>

Diese Reaktion ist zwar nicht streng spezifisch, eignet sich jedoch ausgezeichnet zum Nachweis primärer Aminogruppen. Da die Reaktion im alkalischen Medium abläuft, reagieren die Aminooxdiazole wie alle primären Amine unter Rotfärbung. Über diese Reaktion mit Aminooxdiazolen ist bereits berichtet worden <sup>210)</sup>. Unter den

---

202) N. A. Shepard: Am. Soc. 38, 2507 (1916)

203) E. Rimini: C. 1898, II, 132

204) L. Simon: C.r. 125, 534 (1897)

205) F. Feigl: Mikroch. Acta 1, 127 (1937)

206) J. A. Sanchez: C. 1926, II, 278

207) F. Feigl: Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, Leipzig 1935

208) M. Böniger: B. 27, 23 (1894)

209) F. Feigl, C. Fehden: Mikroch. Acta 16, 79 (1934/35)

210) siehe 21)

dort angegebenen Bedingungen ist der Nachweis von extrem schwer löslichen Aminooxdiazolen sehr schwach. Man kann dabei aber die Farbe erheblich vertiefen, wenn nicht in wäßrig-alkoholischer Lösung oder Suspension gearbeitet wird, sondern das Aminooxdiazol in Dimethylformamid gelöst oder suspendiert wird und man dann die Reagenzlösung und schließlich wenig Natronlauge zusetzt.

mit Natrium-pentacyano-aquo-ferrat-III 211)

Die Anwendung dieser Reaktion auf Aminooxdiazole ist ebenfalls schon untersucht worden <sup>212)</sup>. Mit leicht in Wasser löslichen Aminooxdiazolen erhält man intensiv grüne Färbungen. 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol färbt selbst in alkoholischer Lösung das Reagenz nur noch schwach. Mit den wesentlich schwerer löslichen Aminooxdiazolen wird dieser Nachweis noch unsicherer. Führt man die Reaktion wie üblich durch und versetzt dann mit reichlich Dimethylformamid, bildet selbst das 1,4-Phenylen-bis-(2-amino-1,3,4-oxdiazolyl-2) nach dem Schütteln eine deutlich grüne Färbung.

mit Dimethylsulfat

Die bisher beschriebenen Reaktionen eignen sich im allgemeinen zum Nachweis der Aminogruppe. Der Bereich, den aber jede Reaktion auf funktionelle Gruppen umfaßt, ist relativ groß. Es ist deshalb wertvoll, daß Nachweise gefunden wurden, die für die Aminooxdiazolstruktur spezifisch sind.

Wie im Abschnitt 7.1 beschrieben wurde, reagieren Aminooxdiazole leicht mit Dimethylsulfat und bilden dabei 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline. Da diese im UV-Licht fluoreszieren, ist<sup>es</sup> möglich, Aminooxdiazole von vielen anderen Aminen zu unterscheiden.

---

211) V. Anger: Mikroch. Acta 2, 3 (1937)  
212) siehe 21)

1 Tropfen Dimethylsulfat wird im Mikroreagenzglas mit der Probe zu einem Brei verrührt und kurz bis zur Homogenisierung am besten im 150°C heißen Ölbad oder vorsichtig über die Flamme erhitzt. Man läßt etwas abkühlen, verrührt mit einigen Tropfen Wasser und macht mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch. Das Reaktionsprodukt bringt man am besten auf Filterpapier und prüft im UV-Licht. Meist ist nach dem Trocknen die Fluoreszenz stärker. Bei schwacher Fluoreszenz vergleicht man mit einer Blindprobe.

Die Abgrenzung dieser Reaktion gegen die 2-Amino-1,3,4-thiodiazole ist jedoch unsicher, da auch die Iminothiodiazoline fluoreszieren. Aromatisch substituierte Aminooxdiazole lassen sich eindeutig nachweisen. Nitrogruppen am aromatischen Rest vermindern die Fluoreszenz erheblich. Sie können aber, wie schon beschrieben (Abschnitt 7.2), in saurer Lösung reduziert werden. Es braucht dazu nur vor der Laugenzugabe das Reaktionsprodukt mit wenig Zinn(II)-chlorid, Zinnfolie oder Magnesiumgrieß erwärmt werden. Anschließend wird mit verdünnter Lauge alkalisch gemacht. Die nun eine Aminogruppe enthaltende Verbindung ist zwar unbeständig, fluoresziert aber wesentlich stärker.

Aliphatisch substituierte Aminooxdiazole fluoreszieren schwächer. Die entstandenen Iminooxdiazoline sind sehr unbeständig. In diesen Fällen ist der Nachweis kritisch.

#### mit 4-Pyridyl-pyridinium-dichlorid

Mit diesem Reagenz ist der Nachweis der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole und allerdings auch der analogen 2-Amino-1,3,4-thiodiazole mit einer Empfindlichkeit möglich, die alle anderen bisher dafür beschriebenen Reaktionen übertrifft. Damit ist ein Spurennachweis dieser Verbindungen auch in Amingemischen möglich.

Einige Kristalle der Probe werden mit wenig 4-Pyridyl-pyridinium-dichlorid versetzt und im Reagenzglas oder auf der Tüpfelplatte mit etwas Dimethylformamid verrührt. Dann werden einige Tropfen Natriumalkoholatlösung zugegeben. Es bildet sich eine tiefrote Färbung, wenn 2-Amino-1,3,4-oxdiazole oder 2-Amino-1,3,4-thiodiazole anwesend sind. Der Nachweis ist auch als Tüpfelreaktion auf Papier möglich.

Die Reaktion ist nur in wasserfreien Lösungsmitteln durchführbar. In Alkoholen ist die Färbung wesentlich heller, andere wasserfreie Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan, Pyridin und besonders das Dimethylformamid eignen sich besser. Beim Verdünnen mit Wasser bleibt die Farbe, wenn auch aufgehellt, erhalten. Beim Ansäuern wird die Lösung gelborange, und die Färbung ist durch Zugabe von Lauge nicht zu regenerieren. Die Lösung verhält sich dann wie eine Probe ohne Aminooxidiazol.

Anstelle von Alkoholat kann auch alkoholische Hydroxydlösung oder auch wenig Lauge genommen werden. Die Färbung ist dann heller.

4-Pyridyl-pyridinium-dichlorid wird anstelle des unbeständigen Glutaconaldehyds zum Nachweis primärer, aromatischer Amine benutzt, da mit Lauge eine Aufspaltung in den Glutaconaldehyd erfolgt <sup>213)</sup>.

Es ist weiter oben erwähnt worden, daß 2-Amino-1,3,4-oxdiazole nicht mit Glutaconaldehyd reagieren. Das gilt nicht nur für die von FEIGL beschriebenen Reaktionsbedingungen <sup>214)</sup>, sondern ebenfalls für die hier angegebene Ausführung. Auch in wasserfreiem Lösungsmittel bildeten sich aus Aminooxidiazolen keine Schiff'schen Basen. Andererseits erhält man nach der beschriebenen Methode mit Anilin keine Färbung. Erst nach dem Ansäuern, bei dem die Aminooxidiazol-Reaktion verschwindet, tritt die orange-rote Farbe der Anil-Verbindung auf. Beide Reaktionen unterscheiden sich also grundlegend.

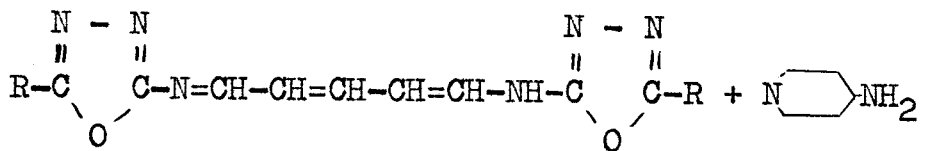
---

213) siehe 207)  
214) siehe 207)

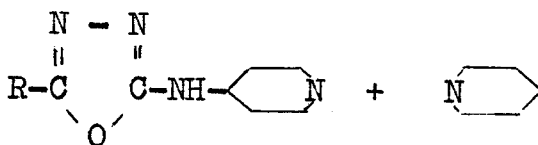
Bei diesem Nachweis handelt es sich um eine Reaktion von Aminooxdiazolen mit dem 4-Pyridyl-pyridinium-dichlorid. Da die Reaktionsbedingungen etwa denen der Alkylierung entsprechen, liegt es nahe, einen ähnlichen Mechanismus zu vermuten. Gestützt wird dies durch die Tatsache, daß die tiefroten Lösungen im UV-Licht prächtig orange fluoreszieren, ein Verhalten, das den 2-Imino-1,3,4-oxdiazolinen eigen ist. Wie bei diesen Verbindungen führen Nitrogruppen am aromatischen Substituenten an C 5 des 2-Amino-1,3,4-oxdiazols zu einer deutlichen Farvertiefung und einer Abschwächung der Fluoreszenz.

Charakteristische Reaktionen quarternärer Pyridiniumsalze sind der Aminaustausch und die Zincke-Spaltung, die mit 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen zu folgenden Verbindungen führenwürden:

a) Zincke-Spaltung 215)216)



b) Aminaustausch 217)



Die Zincke-Spaltung einer dem Reagenz ähnlichen Verbindung verläuft mit dem Methylamin unter gleich milden Bedingungen 218). Anilin wird bei kurzem Erhitzen umgesetzt 215). Daß Aminooxdiazole so glatt reagieren, ist weniger wahrscheinlich. Das entstehende Oxdiazol-derivat würde zwar die Färbung erklären, aber es ist

215) T. Zincke: A. 330, 361 (1903)

216) T. Zincke: A. 323, 296 (1904)

217) F. Krönke: Ang. Ch. 65, 624 (1953)

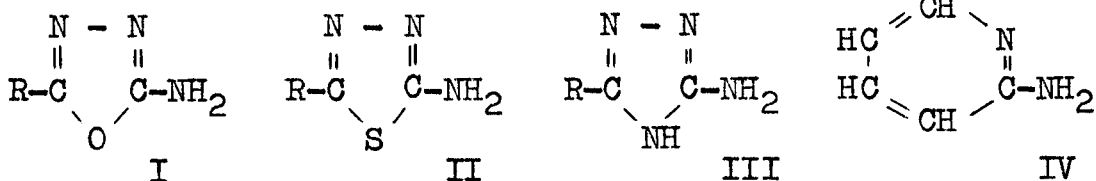
218) S. Hünig, K. Requardt: Ang. Ch. 68, 152 (1956)

nicht einzusehen, warum dann aromatische Amine nicht in gleicher Weise reagieren. Der Aminaustausch führte zu einem Pyridylaminooxdiazol, das sicher nicht diese Färbung verursachen würde. Außerdem sind für den Aminaustausch meist energischere Reaktionsbedingungen notwendig.

Es wird sich bei dem gefundenen Nachweis also kaum um einen, diesen beiden Reaktionen analogen Mechanismus handeln. Vermutlich reagiert das 2-Amino-1,3,4-oxdiazol ähnlich wie bei der Alkylierung mit dem Stickstoffatom des Ringes. Es ist aber nicht anzunehmen, daß am Ringstickstoff nur ein Pyridylrest angelagert wird, obwohl quarternäre Ammoniumverbindungen bereits zu ähnlichen präparativen Aufgaben eingesetzt worden sind <sup>219)220)</sup>, denn es ist unwahrscheinlich, daß 3-Pyridyl-2-imino-oxdiazoline so intensiv gefärbt sein sollten.

Die Reaktion wird von allen Aminooxdiazolen gegeben. Aliphatisch und aromatisch substituierte Verbindungen und alle Bisaminooxdiazolye unterscheiden sich kaum. Auch in dieser Beziehung ist der Nachweis dem vorher beschriebenen eindeutig überlegen.

An der Aminogruppe substituierte Aminooxdiazole und 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline reagieren nicht. Acylverbindungen können aber verseift werden und führen gegebenenfalls zu einer sich allmählich verstärkenden Färbung. Aminothiodiazole (II) unterscheiden sich bei diesem Nachweis nicht von den Aminooxdiazolen (I). Die Reaktion ist aber für diese Stoffgruppe spezifisch, denn 3-Amino-1,2,4-triazol (III) und 2-Aminopyridin (IV) ergeben keine Färbung.



Es ist also nicht, wie zunächst vermutet, wurde, nur die Gruppierung  $\overset{\text{N}}{\parallel} \text{C}-\text{NH}_2$  für den positiven Ausfall des Nachweises verantwortlich. Oxazole und Thiazole sind nicht untersucht worden.

219) W. Klötzer, H. Bretschneider: M. 87, 136 (1956)  
 220) W. Klötzer: M. 87, 536 (1956)

## 9.2 Salzbildung

### mit anorganischen Säuren

In verschiedenen Veröffentlichungen über die Aminoxydiazole sind auch deren Salze mit starken anorganischen Säuren beschrieben worden. Hergestellt wurden die Hydrochloride, Hydrobromide, Nitrate und Sulfate nach allgemein bekannten Methoden. Die Reindarstellung ist nicht immer einfach, die Ausbeuten sind mäßig, und die Eigenschaften sind meist so ungünstig, daß sich diese Verbindungen nicht zur Identifizierung der Aminoxydiazole eignen.

### mit organischen Säuren

Die Styphnin- (221-225), Pikrin- und Pikrolonsäure (226-228) werden in organischen Analysen häufig benutzt, um aus Substanzgemischen Amine auszufällen. Es konnte gezeigt werden, daß die Aminoxydiazole mit diesen Säuren ebenfalls schwerer lösliche Salze bilden.

Die Styphninsäure hat den Vorteil, daß sie sich leicht in Alkohol löst und damit sehr konzentrierte Lösungen hergestellt werden können. Die Kristallisationstendenz der Salze ist etwas geringer als bei den beiden anderen Säuren. Je nach der Löslichkeit des Aminoxydiazols werden heiß oder kaltgesättigte Lösungen in Alkohol, Dioxan o.ä. mit einem geringen Überschuß der gesättigten Säurelösung versetzt. Meist fallen die Salze unmittelbar nach der Säurezugabe in guten Ausbeuten aus.

- 
- 221) R. Opfer-Schaum: Mikroch. 31, 324 (1944)  
222) R. Opfer-Schaum, M. Piristi: Mikroch. 32, 148 (1944)  
223) E. Nölting, E. v. Salis: B. 15, 1858 (1882)  
224) O. Dimroth: A. 399, 1 (1913)  
225) L. Ruzicka: A. 471, 21 (1929)  
226) W. H. Warren, R. S. Weiss: J. biol. Chem. 3, 327 (1907); C. 1907, II, 1345  
227) A. Weil: C. 1912, II, 527  
228) L. Knorr: B. 30, 909 (1897); B. 32, 732 (1899)

Da diese Salze mehr einfach herzustellen sind und verhältnismäßig scharf schmelzen, eignen sie sich ausgezeichnet zur Identifizierung.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die hergestellten Derivate.

Tabelle XIX  
=====

Salze der 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

Säure	Substituent an C 5	Fp.
Styphninsäure	Äthyl-	151-152°
	Benzyl-	149-153°
	Phenyl-	191-193° Zers.
Pikrinsäure	Äthyl-	118-120°
	Benzyl-	146-148°
	Phenyl-	205-207° Zers.
Pikrolonsäure	Äthyl-	186-188° Zers.
	Benzyl-	198-199° Zers.
	Phenyl-	202-204° Zers.

9.3 Acylierungen

Da Acylierungsprodukte sich zur Charakterisierung von Aminen gut eignen, soll in diesem Zusammenhang noch einmal kurz das experimentelle Material des Abschnittes 5 betrachtet werden.

Von Bedeutung sind nur die mit Acetanhydrid, Benzoylchlorid oder p-Toluolsulfochlorid bzw. Phenylisocyanat hergestellten Verbindungen. Es ist anfangs



gezeigt worden, daß sich in Pyridin aus allen 2-Amino-oxdiazolen die entsprechenden Acylamine herstellen lassen. Da vor allem die Aminooxdiazole mit höheren aliphatischen Substituenten schlecht zu reinigende Acetyl- und Benzoylverbindungen bilden, sind über diese Derivate nur die aromatisch substituierten Aminooxdiazole gut identifizierbar. Die Arylsulfonamide haben günstigere Eigenschaften.

Besonders gut zur Charakterisierung aliphatisch substituierter Aminooxdiazole eignen sich die bei der Anlagerung von Phenylisocyanat entstehenden N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoffe. Sie bilden sich quantitativ, lassen sich leicht reinigen, kristallisieren gut und schmelzen scharf.

Wenn es notwendig ist, ein Aminooxdiazol zusätzlich durch den Schmelzpunkt <sup>eines</sup> dieses Derivates zu identifizieren, wird man möglichst die Salze der Pikrolonsäure oder der Pikrinsäure dazu verwenden, da deren Herstellung einfacher ist. Acylierungen werden dann notwendig sein, wenn es sich um sehr schwer lösliche oder sehr hoch schmelzende Aminooxdiazole handelt. Mit Ausnahme des Bis-aminooxdiazolyls und des 1,4-Phenylen-bis-aminooxdiazolyls bilden alle übrigen, nicht durch den Schmelzpunkt zu identifizierende Bis-aminooxidazolylyle, einigermaßen scharf schmelzende Acetylverbindungen (Tabelle VIIIc).

Die analytische Bedeutung der Acyl- bzw. Carbanil-derivate ist damit aber noch nicht erschöpft. Es ist über diese Verbindungen möglich, Aminooxdiazole aus sonst schwer trennbaren Substanzgemischen zu isolieren. In wäßrig-alkoholischen Laugen lösen sie sich leicht und können durch Ansäuern aus den Filtraten wieder ausgefällt werden. Dieser Unterschied besteht gegenüber vielen Säureamiden und Phenylharnstoffderivaten. Die Arylsulfonsäureamide sind zu dieser Trennung weniger geeignet. Die Anwendung der Acetylverbindung hat den Vorteil, daß daraus durch Verseifen das Aminooxdiazol leicht regeneriert werden kann.

Aus einem Gemisch von gleichen Teilen 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol und N,N'-Diphenylharnstoff läßt sich nach mehrmaligem Umkristallisieren etwa 40-60% des Aminooxdiazols rein abtrennen. Wird das Gemisch in Pyridin mit Acetanhydrid kurz erwärmt, und nach einiger Zeit mit Wasser versetzt und mit Lauge alkalisch gemacht, so kann vom Diphenylharnstoff abfiltriert werden. Aus dem Filtrat läßt sich durch Ansäuern die Acetylverbindung ausfällen. Durch kurzes Erhitzen wird sie verseift. Da die Abspaltung der Acetylgruppe so leicht erfolgt, enthält der Diphenylharnstoff noch etwas Aminooxdiazol. Es sind dennoch in dieser Weise etwa 90% isolierbar. Wird analog mit Phenylisocyanat umgesetzt, ist nach gleicher Ausführung nahezu das gesamte Aminooxdiazol als N-Oxdiazolyl-N'-phenyl-harnstoff abtrennbar.

#### 9.4 Quantitative Bestimmungen

Zur quantitativen Bestimmung der leicht löslichen Aminooxidazole ist mit mäßiger Genauigkeit die Fällung mit Pikrolonsäure in Essigester möglich. Die entsprechenden Pikrate sind etwas leichter löslich.

Wesentlich brauchbarer sind jedoch Methoden, die sich auf die Ermittlung des Hydrazingehaltes der total hydrolysierten Proben stützen. Dazu ist es notwendig, die Substanz längere Zeit mit 50-60%iger Schwefelsäure zu erhitzen. Zweckmäßig setzt man Proben mit unterschiedlichen Hydrolysezeiten an <sup>229)</sup>.

Bei Einwaagen von etwa 500 mg und möglichst geringen Mengen Schwefelsäure kann aus dem Hydrolysat mit Alkohol das schwerlösliche Hydrazinsulfat gefällt werden. Eine direkte gravimetrische Bestimmung ist so mit mäßiger Genauigkeit möglich.

Mit einer Genauigkeit von +0,2 und -0,4% läßt sich das Hydrazin im Hydrolysat maßanalytisch bestimmen. Dazu wird das Hydrolysat mit der 3-5 fachen Menge Wasser verdünnt und mit einer eingestellten Bromid-Bromat-Lösung titriert, bis die Färbung des Methylrots zerstört wird <sup>230)231)</sup>. Die von VULTERIN beschriebene Methode, bei der bromidfrei gearbeitet wird <sup>232)</sup>, dürfte sich gleichfalls gut eignen.

- 
- 229) Über Hydrolyse von 2-Aminooxidazolen siehe Schmidt Dissertation Potsdam  
230) H. Wojahn: Arzneimittelforschung 2, 324 (1952)  
231) J. Jancik, O. Cinková, J. Körbl: Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 2695 (1959)  
232) J. Vulterin: Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 1371 (1963)

## 10. Zusammenfassung

### Über die Reaktion von Säurehydraziden mit Halogencyan

Das von H. GEHLEN <sup>233)</sup> entwickelte Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen aus Säurehydraziden und Bromcyan wurde vereinfacht. Es konnte gezeigt werden, daß die Isolierung des Bromcyans nicht unbedingt notwendig ist. Das bei der Umsetzung von Cyanidlösungen mit Brom entstehende Reaktionsgemisch kann ohne Verringerung der Ausbeute direkt mit Säurehydraziden zur Reaktion gebracht werden. Die in nahezu konzentrierter Lösung vorliegenden Bromide stören die Reaktion nicht. Durch geringe Abänderung des Verfahrens ist es möglich, die in Wasser leicht löslichen Amino-oxdiazole wie üblich durch Absaugen abzutrennen. Im Vergleich zum bekannten Verfahren ist die Arbeitersparnis dabei erheblich.

Die Anwendung des Chlorcyans zur Synthese der Amino-oxdiazole war bisher noch nicht untersucht worden. Es konnte festgestellt werden, daß die Reaktion von Säurehydraziden mit Chlorcyan ebenfalls zu Amino-oxdiazolen führt, die mit ähnlichen Ausbeuten wie mit Bromcyan erhalten werden. In Anbetracht der zunehmenden Bedeutung der Amino-oxdiazole dürfte besonders dieser Weg wertvoll sein.

Im bekannten Verfahren wurde zur Bindung des freiwerdenden Bromwasserstoffs Hydrogencarbonat benutzt. Es zeigte sich, daß dieses mit Vorteil durch Hydroxyde bzw. Laugen ersetzt werden kann, denn das bei größeren Ansätzen sehr lästige Schäumen wird dabei vermieden und die exotherme Reaktion kann durch die Regulierung des Laugenzulaufs leicht beherrscht werden.

Es wurde gefunden, daß bei der Anwendung eines Laugenüberschusses und mehrstündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches 1,2,4-Triazolone erhalten werden, die damit

---

233) siehe 1)

aus Säurehydraziden ohne Isolierung der als Zwischenprodukte gebildeten Aminoxydiazole in brauchbaren Ausbeuten hergestellt werden können.

Wird die Reaktion mit alkoholischer Lauge durchgeführt, erhält man die entsprechenden Äthoxytriazole. Durch saures Verkochen können daraus die 1,2,4-Triazole hergestellt werden <sup>234)</sup>. Es wurde festgestellt, daß zu deren Darstellung die Äthoxytriazole nicht isoliert werden brauchen. Der Weg über die Äthoxytriazole ermöglicht die Synthese des Phenyl-1,2,4-triazolons mit besseren Ausbeuten.

#### Über die Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Isocyanaten

Es wurde festgestellt, daß aliphatische und aromatische Isocyanate gleich gut mit allen 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen reagieren. Es bilden sich dabei nahezu quantitativ die N-(Oxdiazolyl-2)-N'-(aryl-,alkyl)-harnstoffe.

Die starke elektrophile Wirkung des Oxdiazolringes begünstigt die Abspaltung eines Protons der Amidgruppe. Es bilden sich deshalb sehr leicht die Alkaliverbindungen der Oxdiazolyl-harnstoffe, die auch in Alkohol beständig sind.

Im Unterschied zu den freien Oxdiazolyl-harnstoffen lassen sich deren Alkaliverbindungen leicht alkylieren. Die Reaktionsprodukte sind identisch mit den Verbindungen, die sich aus 2-Alkylamino-1,3,4-oxdiazolen mit Isocyanaten bilden. Damit ist bewiesen, daß bei der Alkylierung der Oxdiazolyl-harnstoffe N-(Oxdiazolyl-2)-N-alkyl-N'-(alkyl-,aryl)-harnstoffe entstehen.

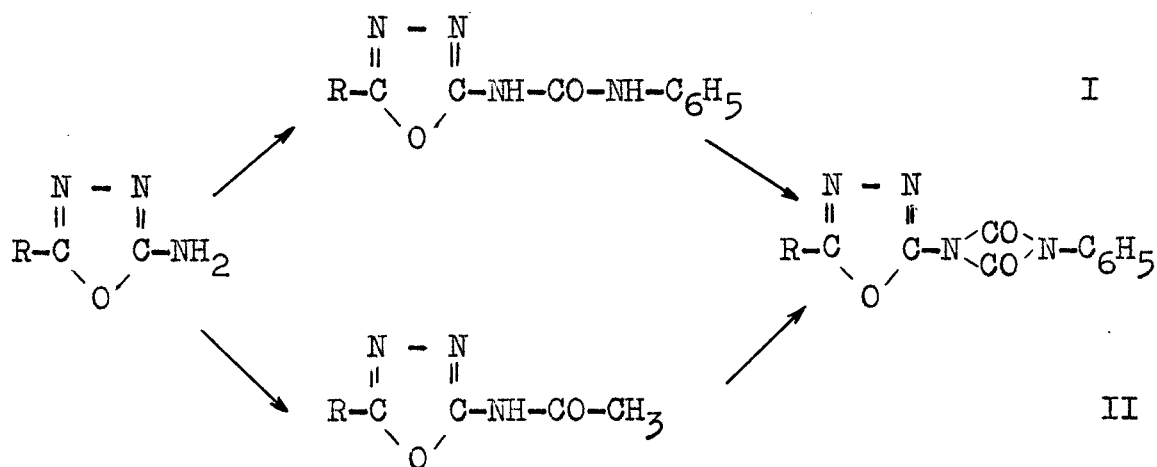
Die Oxdiazolyl-harnstoffe sind thermisch verhältnismäßig labil. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt wird Isocyanat abgespalten.

---

234) siehe 9), 23)

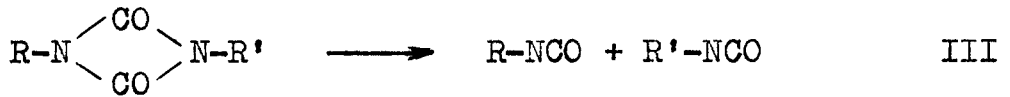
Oxdiazolylphenyl-harnstoffe reagieren mit Aminen. Es erfolgt eine Umamidierung bei der der Oxdiazolrest im Molekül bleibt, aber Anilin gegen das Amin ausgetauscht wird.

Es sind ferner zwei neue Verfahren zur Herstellung von unsymmetrisch substituierten Uretdionen entwickelt worden. Symmetrisch oder unsymmetrisch substituierte Uretdione werden nach bekannten Verfahren aus Isocyanaten unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylphosphin oder Pyridin hergestellt. Die in dieser Arbeit beschriebenen Methoden haben dagegen den Vorteil, daß von einem Amin und einem leicht zugänglichen Isocyanat ausgegangen wird und damit auch Substituenten an den Uretdionring gebracht werden können, deren Isocyanate nicht oder nur sehr schlecht hergestellt werden können.



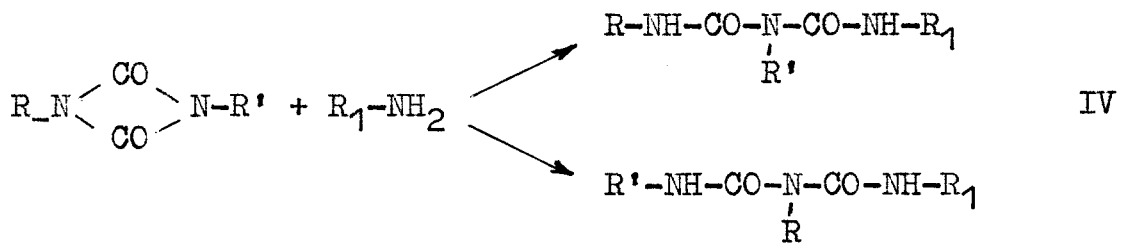
Der Weg über das Acetylaminooxdiazol (II) ist zweckmäßiger, da dabei nur 2 Mol Isocyanat pro Mol Aminooxdiazol umgesetzt werden. Über den Oxdiazolylharnstoff ist das Uretdion jedoch in einer Stufe aus dem Aminooxdiazol herstellbar, wenn man dieses mit etwas mehr als drei Mol Isocyanat zur Reaktion bringt.

Uretdione sind thermolabil. Bei stärkerem Erhitzen erfolgt eine Rückspaltung in die Isocyanate, die dann in bekannter Weise weiter reagieren können.



Andererseits ist aber auch eine Anlagerung von Aminen oder Alkoholen möglich. Diese für Uretdione charakteristische Addition erfolgt unter verhältnismäßig milden Bedingungen. Wenn zur Anlagerung länger und stärker erhitzt werden muß, kann die Rückspaltung nach Gleichung III zur Hauptreaktion werden.

Bei der Anlagerung von Aminen, Alkoholen oder ähnlichen Verbindungen an unsymmetrisch disubstituierte Uretdione ist die Bildung von zwei Isomeren denkbar.



Oxdiazolyl-phenyl-uretione liefern aber einheitliche, in den meisten Fällen quantitativ entstehende Reaktionsprodukte. Es wurde festgestellt, daß der Oxdiazolring sich in diesen Verbindungen an der sekundären Amidgruppe befindet, während der Phenylrest am tertiären Stickstoffatom gebunden ist.

Die Reaktionsfähigkeit der Uretione ist bekannt, aber besonders die Umsetzung von unsymmetrisch disubstituierten Uretionen ist bisher wenig untersucht worden. Es sind deshalb zahlreiche Amine, Alkohole und bifunktionelle Verbindungen mit Oxdiazolyl-phenyl-harnstoffen zur Reaktion gebracht worden.

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick.

Tabelle XX  
=====

Umsetzungen der Oxdiazolyl-phenyl-uretdione

Reaktionspartner		
R-NH <sub>2</sub>	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-R   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Tab. V
R > NH R >	Oxd-NH-CO-N-CO-N < R                    R C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Tab. V
R-OH	Oxd-NH-CO-N-CO-O-R   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Tab. VI
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NH-NH <sub>2</sub>	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 43
	Oxd-NH-CO-NH-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 43
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NH-CO-NH-NH <sub>2</sub>	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-NH-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 43
H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 44
	(Oxd-NH-CO-N-CO-NH-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 44
H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 44
H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub>	Oxd-NH-CO-N-CO-NH-NH <sub>2</sub>   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S. 45



## Über die Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Säureanhydriden und Säurehalogeniden

Aus der Reihe der aliphatisch substituierten Aminooxdiazole ist nur vom 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol die Acetyl- und Benzoylverbindung hergestellt worden <sup>235)</sup>. Das dort angewendete Verfahren zur Acetylierung ist wenig geeignet und nicht direkt auf die Homologen übertragbar. Es wurde deshalb die Reaktion untersucht und festgestellt, daß Acylverbindungen aliphatisch-substituierter Aminooxdiazole nur dann erhalten werden, wenn die aus dem Acylierungsmittel freiwerdende Säure vollständig abgefangen wird. Bei der Anwendung von Säureanhydriden genügt dazu Pyridin. Säurehalogenide werden zweckmäßiger in Gegenwart von Pyridin und dem wasserfreien Alkalisalz der Carbonsäure umgesetzt.

Ohne diese Zusätze und besonders bei Anwesenheit von starken Mineralsäuren wird die Acylgruppe an das Stickstoffatom 3 des Oxdiazolringes angelagert. Dabei bilden sich die Salze der 2-Imino-1,3,4-oxdiazoline. Es war möglich, das 2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin abzutrennen. Aliphatisch-substituierte Aminooxdiazole ergeben Reaktionsprodukte, die sich höchstwahrscheinlich aus den primär entstehenden sehr unbeständigen Imino-acyl-oxdiazolinen bilden. Die Ähnlichkeit von Acylierung und Alkylierung berechtigt zu dieser Annahme, da bei den Alkylierungsprodukten diese Sekundärreaktion eindeutig nachgewiesen wurde.

Mit ziemlicher Sicherheit kann die Summenformel der bei der sauerkatalysierten Acylierung erhaltenen Reaktionsprodukte angegeben werden. Der Grundkörper dieser Verbindungen muß sich durch Dimerisierung zweier Imino-oxdiazolinmoleküle bilden. Diese Dimerisation wurde auch bei den 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolinen beobachtet. Hier waren ebenfalls die aus aliphatisch-substituierten Aminooxdiazolen erhaltenen Alkylierungsprodukte

---

235) siehe 4)

so unbeständig, daß sie nur als dimere Verbindungen isoliert werden konnten.

Es sind verschiedene Acylierungsprodukte hergestellt worden, um die Zuverlässigkeit der aus den Summenformeln entwickelten Bruttogleichung für die sauerkatalysierte Acylierung zu bestätigen. Durch saure und alkalische Verseifung ist die Anzahl der Acylgruppen im Molekül bestimmt worden. Eine eindeutige Strukturauflösung war jedoch nicht möglich.

Ebenso wie die Oxdiazolyl-harnstoffe bilden die Acylaminooxdiazole in Alkohol beständige Alkaliverbindungen, die sich mit üblichen Alkylierungsmitteln leicht alkylieren lassen. Es ist die Reaktionsfreudigkeit verschiedener Alkylierungsmittel untersucht worden, und es zeigte sich, daß Dialkylsulfate am geeignetsten sind.

#### Zur Reaktion von 2-Amino-1,3,4-oxdiazolen mit Alkylierungsmitteln

Wie bei der Acylierung ist auch bei der Alkylierung die Anlagerung eines elektrophilen Reaktionspartners an der Aminogruppe oder am Ringstickstoff möglich.

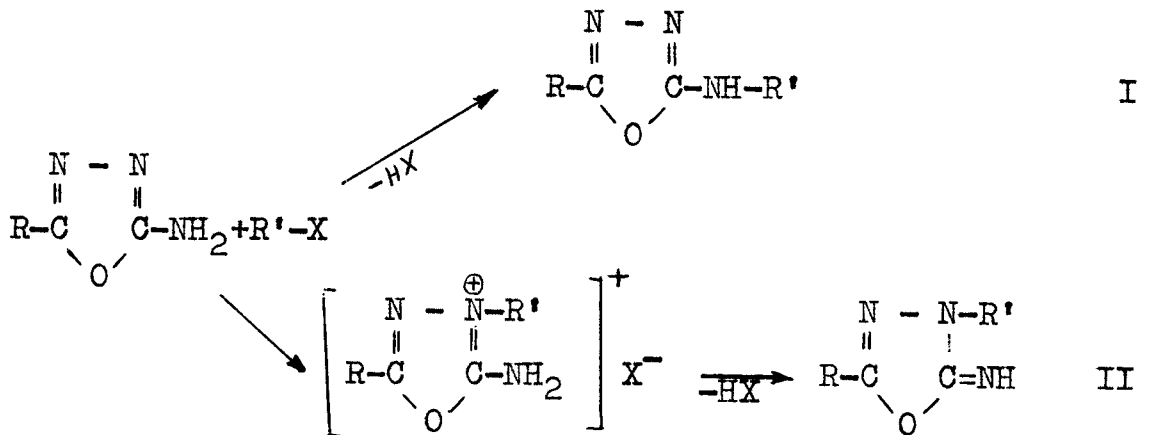
Läßt man Aminooxdiazole mit Alkylierungsmitteln ohne säurebindende Zusätze reagieren, erhält man meist in sehr guter Ausbeute die Salze der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline, aus denen sich leicht die freien Basen gewinnen lassen.

Von H. GEHLEN ist die Benzylisierung eines Aminooxdiazols in Gegenwart von Natriumalkoholat beschrieben worden <sup>236)</sup>. Es bildet sich dabei das 2-Benzylamino-1,3,4-oxdiazol. Wie bei der Acylierung ist eine Reaktion an der Aminogruppe nur dann möglich, wenn die freiwerdende Säure gebunden wird (I).

Alkylierungen am Ringstickstoff erfolgen aber wesentlich leichter und es bilden sich kaum Nebenprodukte (II).

---

236) siehe 1)



Da die Imino-oxdiazoline bisher wenig untersucht worden sind, ist deren Darstellung gründlicher bearbeitet worden, um diese Verbindungen leicht zugänglich zu machen. Es gelang, die Imino-alkyl-oxdiazoline auf zwei neuen Wegen herzustellen.

Methyl- und Äthyl-derivate bilden sich fast quantitativ aus Aminooxidiazolen und Alkylierungsmitteln, die sich von Sauerstoffsäuren des Schwefels oder des Phosphors ableiten. Besonders geeignet sind die Dialkylsulfate.

Die zunächst nur als Strukturbeweis dienende Reaktion von  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazinen mit Säurechloriden konnte zu einem einfachen präparativen Verfahren entwickelt werden. Auch dabei sind die Ausbeuten sehr gut.

2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline sind leicht lösliche Verbindungen, die stärker basisch sind als die Aminooxidiazole. Sie fluoreszieren stark im UV-Licht. In den Salzen und den Acylverbindungen der Imino-oxdiazoline ist die Fluoreszenz stark abgeschwächt.

Imino-oxdiazoline sind verhältnismäßig beständig gegen saure Verseifung. Es lassen sich deshalb die 2-Imino-3-alkyl-5-aminoaryl-1,3,4-oxdiazoline leicht durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen in saurer Lösung herstellen.

Die Salze der Imino-oxdiazoline sind im Unterschied zu den freien Basen recht beständig. Die Labilität der Imino-oxdiazoline ist stark von den Substituenten ab-

hängig. 3,5-dialiphatisch-substituierte Iminooxidiazoline sind nicht rein darstellbar. Sie dimerisieren in kurzer Zeit. Aromatisch-aliphatisch-substituierte Iminooxidiazoline dimerisieren schnell beim Erhitzen, aber langsam bei Zimmertemperatur. Di-aromatisch-substituierte Iminooxidiazoline sind dagegen auch beim Erhitzen beständig. Äthyl-derivate dimerisieren leichter als die Methylverbindungen.

Die Dimerisation erfolgt vermutlich analog der bei den Aminooxidiazolen intensiv untersuchten Ringspaltung mit Aminen. Es würden sich demnach Derivate des Aminoguanidins bilden.

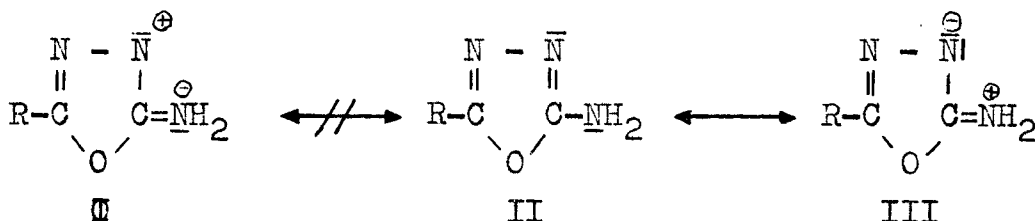
Da sich die Alkylierung in Gegenwart von Natriumalkoholat wegen der möglichen Nebenreaktionen nicht zur Methylierung eignete, ist eine Methode entwickelt worden, die es ermöglicht, Alkylamino-oxidiazole aus Aminooxidiazolen in befriedigenden Ausbeuten herzustellen. Dazu werden die Natriumverbindungen der Acylamino-oxidiazole alkyliert und anschließend wird der Acylrest durch Verseifung abgespalten.

#### Über eine Farbreaktion zum Nachweis der Carbanilgruppe

Es wurde festgestellt, daß die zum Strychnin-nachweis benutzte Farbreaktion geeignet ist, die Carbanilgruppierung in Verbindungen nachzuweisen. Es wurden zahlreiche Substanzen mit dieser und ähnlichen Gruppierungen hergestellt und untersucht. Es zeigte sich dabei, daß diese Farbreaktion sehr zuverlässig den Nachweis ermöglicht.

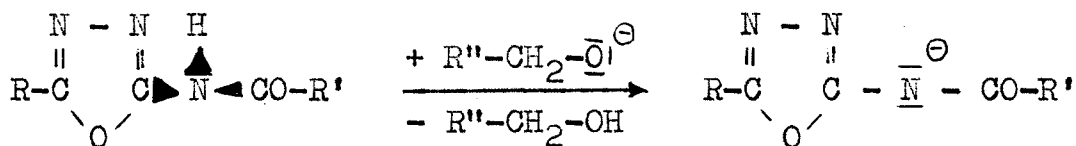
### 11. Verallgemeinerung der experimentellen Ergebnisse

Die Aminogruppe der Aminoxydiazole bildet mit dem heterocyclischen Ring ein mesomeriefähiges System, das mit folgenden Grenzstrukturen beschrieben werden kann:



Der prozentuale Anteil der Struktur II am Grundzustand wird am größten sein, da dabei nur kovalente Bindungen vorliegen. Der Anteil von III wird andererseits größer sein als der von I, denn der Oxidiazolring wirkt stark elektrophil, und es ist naheliegender, daß er die negative Ladung trägt.

Die elektrophile Wirkung des Oxidiazolringes zeigt sich an der leichten Bildung der Alkaliverbindungen von Acylaminoxydiazolen. Da die Carbonylgruppe ebenfalls elektrophil wirkt, wird die Bindung des Amidwasserstoffatoms so weit gelockert, daß es leicht als Proton abgespalten werden kann.



Der Oxidiazol- und der Thiodiazolring sind sich in ihrer Wirkung sehr ähnlich. Beim Globucid (2-p-Aminobenzolsulfonylamino-5-äthyl-1,3,4-thiodiazol) ist die Tendenz zur Abspaltung dieses Protons so groß, daß die wäßrige Lösung der Natriumverbindung annähernd neutral reagiert. Dieses Sulfonamid ist deshalb im Unterschied zu den meisten anderen gut spritzbar.



Da, wie vorher begründet wurde, der prozentuale Anteil von III größer als der von ~~III~~ ist, erfolgen elektrophile Additionen vorwiegend am Ringstickstoff.

In Gegenwart von starken Säuren wird das freie Elektronenpaar an der Aminogruppe durch die Anlagerung eines Protons blockiert. Es entspricht den experimentellen Ergebnissen, daß dann elektrophile Additionen nur noch am Ringstickstoffatom erfolgen

In Gegenwart von starken Basen wird die Aktivität des freien Elektronenpaares an der Aminogruppe erhöht. Reaktionen an der Aminogruppe werden dadurch begünstigt oder erst ermöglicht. Reaktionen in Gegenwart von Natriumalkoholat laufen vermutlich über das nach folgender Gleichung gebildete Anion ab:



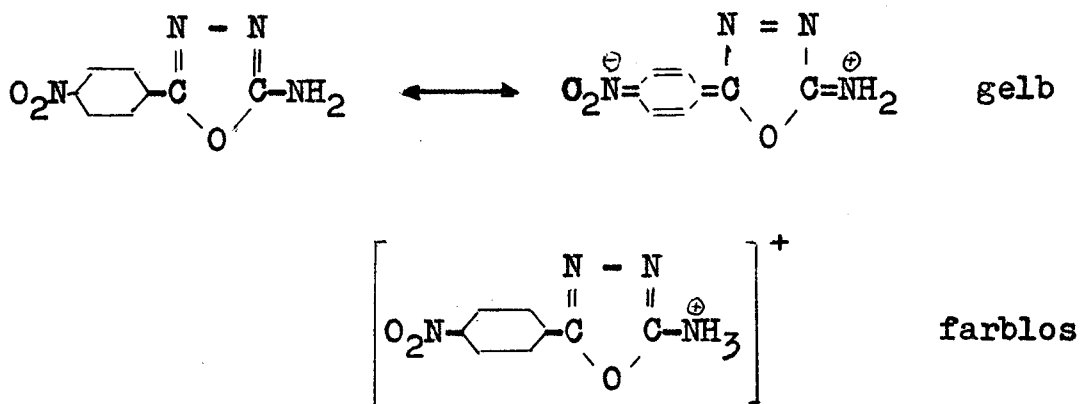
Beide im Gleichgewicht stehenden Anionen können bei der Benzylierung mit dem Kation  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2^+$  reagieren. Deshalb entstehen bei der Umsetzung von Aminooxidiazol mit Benzylchlorid Benzylamino-oxidiazol und Benzyläthyl-Äther nebeneinander.

Aromatisch substituierte Aminooxidiazole werden durch den sich über beide Ringsysteme erstreckenden Konjugationseffekt stabilisiert. Das ist bei den Iminooxidiazolinen besonders deutlich (Anm.).

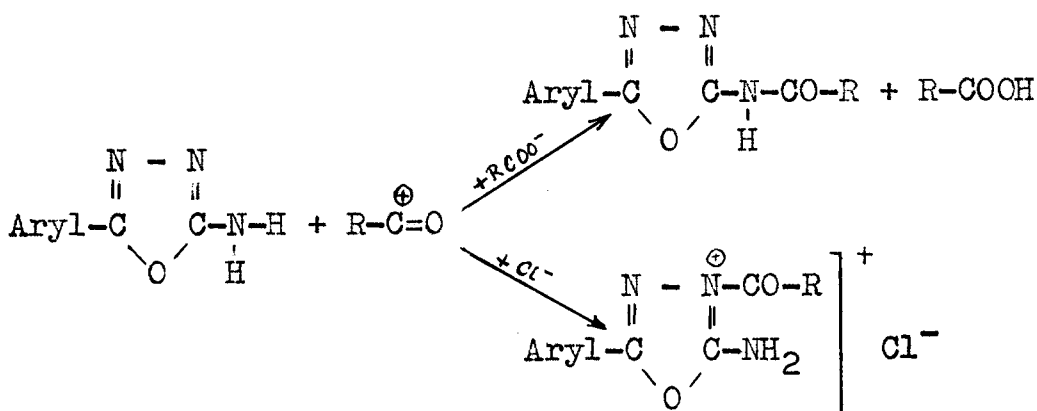
Diese Mesomerie äußert sich auch in einer Farbvertiefung der Nitroverbindungen. Während die Nitrobenzoesäuren kaum gefärbt sind, besitzen die entsprechenden Aminooxidiazole eine gelbe und die Iminooxidiazoline eine gelbe bis gelbbraune Farbe. Bei der Salzbildung wird durch die Anlagerung eines Protons die Mesomerie zwischen aromatischem und heterocyclischem Ring behindert. Die Salze der nitrophenyl-substituierten Aminooxidiazole und Iminooxidiazoline sind deshalb farblos.

---

Anm.) siehe Abschnitt 7.7 (Dimerisierung der Iminooxidiazoline)



Der beide Ringsysteme betreffende Konjugationseffekt desaktiviert das freie Elektronenpaar des Ringstickstoffatoms und begünstigt Reaktionen an der Aminogruppe. Während bei aliphatisch substituierten Amino-oxidiazolen die Anlagerung eines Acyliumkations an der Aminogruppe nur möglich ist, wenn durch eine starke Base die Ablösung dieses Protons erleichtert wird, erfolgt bei aromatisch substituierten Amino-oxidiazolen mit Acetanhydrid nahezu quantitativ eine Acylierung an der Aminogruppe. Die Basizität des Acetats reicht in diesem Fall aus, um das Proton aufzunehmen. Mit Acetylchlorid wird jedoch das Acyliumkation am Ringstickstoff angelagert, da das sehr schwach basische Chloridion die Eliminierung des Protons nicht bewirken kann.



Elektrophile Additionen, denen eine Wasserstoffumlagerung folgt (Anlagerung von Isocyanaten), sind auch bei unterschiedlichsten Bedingungen und unabhängig vom Substituenten am Oxidiazolring nur an der Aminogruppe möglich gewesen.



Nucleophile Reaktionspartner werden an die Kohlenstoffatome des Ringes angelagert. Dieser Addition folgt stets eine Ringspaltung und eventuell erneut ein Ringschluß.

Durch die Anlagerung eines Hydroxylions bildet sich das Anion des Acylsemicarbazids <sup>237)</sup>.



Bei der Reaktion der Aminoxydiazole mit Aminen wurde festgestellt, daß die Anlagerung an beiden Kohlenstoffatomen möglich ist. Es bilden sich acylierte Aminoguanidine oder N-Aryl-N'-ureido-amidine, die als Salze abgefangen werden können. Die Verbindungen lassen sich zu Triazolen bzw. Triazolonen cyclisieren <sup>238)</sup>. Der Anteil der Reaktionsprodukte, die durch eine nucleophile Addition am Kohlenstoffatom 5 entstehen, ist beim 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol größer als bei den höheren Homologen (Anm.) .

Werber und Maggio konnten durch physikalische und chemische Methoden keine Imino-Amino-Tautomerie der Aminoxydiazole feststellen <sup>239)</sup>. Auch bei den in

237) siehe 18)

238) H. Gehlen, J. Dost, J. Cermak: A. 639, 100 (1961);  
siehe auch 111)

Anm.) Bei der Reaktion des 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazols mit Anilin entsteht gleichzeitig das 3-Anilino-5-methyl-1,2,4-triazol und das 4-Phenyl-5-methyl-1,2,4-Triazol-3 (240). Es wurde angenommen, daß sich das Triazol-3 aus dem durch Hydrolyse gebildeten Acylsemicarbazid ableitet. Später ist festgestellt worden, daß das Triazol-3 auch in guter Ausbeute entsteht, wenn die Reaktion in Abwesenheit von Wasser durchgeführt wird (241). Es ist deshalb wahrscheinlicher, daß nicht das Acylsemicarbazid, sondern das N-Aryl-N'-ureido-amidin als Zwischenprodukt auftritt.

239) siehe 41)

240) siehe 115)

241) siehe 188)

dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen reagieren die Aminooxdiazole nur in der Aminoform, deshalb ist in diesem Abschnitt eine mögliche Prototropie nicht berücksichtigt worden.

Das Verhalten der Aminooxdiazole gegenüber elektrophilen und nucleophilen Reaktionspartnern ist auf der folgenden Seite schematisch zusammengefaßt worden.

Tabelle XXI

## Reaktionen der 2-Amino-1,3,4-oxdiazole

Reaktionspartner	Beispiel	Katalysator	Substituent am Kohlenstoffatom 5 des 2-Amino-1,3,4-oxdiazols	Aryl-
<u>elektrophil</u> (Carboniumion + sehr schwach basisches Anion)	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ $\text{CH}_2 \cdot \text{CO}^+$ $\text{Cl}^-$	-	Addition am Ringstickstoff	Addition am Ringstickstoff
		Base (äquivalente Menge)	Substitution an der Aminogruppe	Substitution an der Aminogruppe
<u>elektrophil</u> (Carboniumion + weniger schwach basisches Anion)	$(\text{CH}_3 \cdot \text{CO})_2 \text{O}$ $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}^+$ $\text{CH}_3 \cdot \text{COO}^-$	-	Addition am Ringstickstoff und Substitution der Aminogruppe	Substitution an der Aminogruppe
		Säure.	Addition am Ringstickstoff	Addition am Ringstickstoff
		Base	Substitution an der Aminogruppe	Substitution an der Aminogruppe
<u>elektrophil</u> (Reaktion unter Wasserstoffumlagerung)	$\text{R} \cdot \text{NCO}$		Reaktion an der Aminogruppe	Reaktion an der Aminogruppe
<u>nucleophil</u>	$\text{R} \cdot \text{NH}_2$		Addition an den Kohlenstoffatomen 2 und 5, Ringspaltung (bevorzugt an C 2; Anlagerung an C 5 ist abhängig von der Größe des Alkylrestes; Maximum bei Alkyl = Methyl)	Addition am Kohlenstoffatom 2 Ringspaltung

## 12. Experimenteller Teil

### Zu Abschnitt 1

#### Allgemeine Darstellungsmethode von Estern Anm.)

1 Mol Säure wird in 100-250 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann die Lösung von 75 ml Thionylchlorid pro Carboxylgruppe in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Es wird so lange zum Sieden erhitzt, bis die anfangs lebhaft Gasentwicklung abgeklungen ist (etwa 2-4 Std.). In die siedende Lösung werden nun pro Carboxylgruppe 1,5-2 Mol absoluten Alkohols getropft (60 ml Methanol oder 85 ml Äthanol). Das Gemisch wird anschließend weitere 2-4 Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen wäscht man wiederholt mit Wasser, schließlich mit Carbonatlösung, darauf wieder mit Wasser und destilliert aus der möglichst gut vom Wasser getrennten Lösung den Tetrachlorkohlenstoff ab. Dabei gehen auch die Reste des Wassers über, und eine vorhergehende Trocknung der Lösung erübrigt sich damit. In den meisten Fällen ist der zurückbleibende Ester so rein, daß er ohne Destillation zum Hydrazid umgesetzt werden kann. Die Ausbeuten sind fast quantitativ.

#### Allgemeine Darstellungsmethode von Säurehydraziden

Zur unter Rückfluß siedenden Lösung von 75 ml 85 %igem Hydrazinhydrat und 30 ml Methanol pro Estergruppe wird 1 Mol Methyl- oder Äthylester getropft. Der anfängliche Alkoholzusatz bewirkt eine schnellere Homogenisierung und beschleunigt damit die Reaktion. Anschließend läßt man noch 4-8 Std. sieden. Erhitzt wird im Wasser- oder im höchstens 140°C heißen Ölbad, um Überhitzungen zu vermeiden, wenn sich schwer lösliche Hydrazide schon während der Reaktion abscheiden. Zur Isolierung

---

Anm.) Angaben über die Empfindlichkeit funktioneller Gruppen gegen Thionylchlorid findet man in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Band 8, S. 468

der leicht löslichen, niedrig schmelzenden Hydrazide (Acet- bis Valeriansäurehydrazid und Phenylacethydrazid) wird aus dem Reaktionsgemisch im Vakuum Wasser, Alkohol und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert und der flüssige Kolbeninhalt in eine stabile Schale gegossen, in der er dann zu einer festen Kristallmasse erstarrt. Zur Abtrennung der schwer löslichen Hydrazide läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht abkühlen. Dabei kristallisieren die Hydrazide z. T. aus und können abgesaugt werden. Man wäscht das anhaftende Hydrazinhydrat mit wenig Wasser aus. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und im Vakuum alles Flüchtige abdestilliert. Der Kolbeninhalt wird zerkleinert und mit einem Alkohol-Äther-Gemisch (1:4) verrührt. Dann wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Hydrazid kann über Schwefelsäure oder im Abzug an der Luft getrocknet werden. Es wird in Ausbeuten von meist mehr als 90% erhalten.

Die Rückgewinnung des im Überschuß eingesetzten Hydrazinhydrates aus den Destillaten erfolgt am zweckmäßigsten durch Fällung mit Schwefelsäure. Das Hydrazinsulfat scheidet sich sehr rein ab.

### Darstellung der 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxdiazole im Einstufenverfahren

#### a) Mit Bromcyan

Beispiel 1 (leicht in Wasser lösliche Oxdiazole)

51,5 ml Brom (1,1 Mol) werden mit 30 ml Wasser überschichtet und unter Rühren wird die Lösung von 54 g Natriumcyanid in 75 ml Wasser zutropft. Dabei wird durch Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch die Temperatur unter 25°C gehalten. Die letzten ml Cyanidlösung werden stärker verdünnt, und man beendet das Zutropfen, wenn nur noch eine schwache Gelbfärbung sichtbar ist. Jeder Cyanidüberschuß ist zu vermeiden. Nach der Zugabe von 60 g Formylhydrazid und 95 g Natriumhydrogencarbonat wird noch eine Stunde gerührt. Dann wird der Niederschlag

scharf abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt (etwa 130 g) wird mit 300 ml Butylalkohol auf etwa 100°C erhitzt und heiß von den anorganischen Salzen abgesaugt. Aus der alkoholischen Lösung lassen sich 60,5 g 2-Amino-1,3,4-oxdiazol gewinnen, das sind 71%, bezogen auf das Formylhydrazid.

Beispiel 2 (weniger gut lösliche Aminooxidiazole)

51,5 ml Brom unter 50 ml Wasser werden mit 54 g Natriumcyanid in 80 ml Wasser wie bei Beispiel 1 umgesetzt. Dann werden 88 g (1 Mol) Propionylhydrazid zugegeben, und unter Rühren wird unmittelbar danach 20 - 30%ige Natronlauge zugetropft, bis das Reaktionsgemisch gerade schwach alkalisch bleibt. Es wird noch einige Zeit gerührt und dann abgesaugt. Aus 100 g Rohprodukt werden durch Umkristallisieren aus Wasser 91 g 5-Äthyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol gewonnen (81% Ausbeute).

Beispiel 3 (schwer in Wasser lösliche Aminooxidiazole)

51,5 ml Brom werden unter 200 ml Wasser mit 54 g Natriumcyanid in 200 ml Wasser wie im Beispiel 1 umgesetzt. Nach der Zugabe von 136 g Benzoylhydrazid wird wie in Beispiel 2 die gerade notwendige Menge Natronlauge zugetropft oder nach und nach die Aufschwemmung von 60 g möglichst reinem Calciumoxyd in 150 ml Wasser zugegeben.

Es wird anschließend noch einige Zeit gerührt und dann abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird mit 250 ml Wasser versetzt und mit Salzsäure schwach angesäuert. Nach kurzem Rühren wird erneut abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-oxdiazol erhält man in einer Ausbeute von 90-96%. Als Rohprodukt schmilzt es bei 240-242°C nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 245°C.

b) mit Chlorcyan

Beispiel 1

In eine mit Eis-Kochsalz gekühlte Aufschwemmung von 65 g Zinkcyanid oder dem äquivalenten Gemisch eines

Zinksalzes und Alkalicyanid in 700 ml Wasser wird mit mäßiger Geschwindigkeit Chlor eingeleitet, bis das Reaktionsgemisch gerade homogen ist. Zur Beseitigung des überschüssigen Chlors wird etwas Natriumhydrogensulfitlösung zugegeben. Man rührt nun 136 g Benzoylhydrazid ein und stumpft die Säure wie im obigen Beispiel mit Natronlauge oder Calciumoxyd ab. Die Ausbeuten betragen etwa 90%.

#### Beispiel 2

750 ml 1-2%ige Natriumchloridlösung werden mit 1 ml konz. Salzsäure versetzt und mit Eis-Kochsalz gekühlt. Dann wird bis zur Sättigung Chlor eingeleitet. Während man weiterhin einen mäßigen Chlorstrom zuführt, tropft man unter Rühren langsam die Lösung von 56 g Natriumcyanid in 120 ml Wasser zu. Kurz vor Beendigung des Zutropfens wird das Einleiten des Chlors unterbrochen. Ein Chlorüberschuß wird mit Natriumhydrogensulfitlösung beseitigt. Nach der Zugabe von 136 g Benzoylhydrazid wird mit Lauge das Reaktionsgemisch gerade alkalisch eingestellt. Man rührt noch einige Zeit und entfernt dabei das Kältegemisch. Nicht umgesetztes Chlorcyan wird durch einen Luftstrom ausgetrieben und dann - wie schon beschrieben - aufgearbeitet. Das Aminooxidiazol wird mit 85-95% Ausbeute erhalten.

#### Darstellung des Formylhydrazids

200 ml 80-90%ige Hydrazinhydratlösung werden mit etwa 50 g Kaliumhydroxyd versetzt und im Kolben mit absteigendem Kühler vorsichtig zum Sieden erhitzt, bis ungefähr 110 ml Destillat übergegangen sind. Es wird eine 10-20%ige Lösung von Hydrazin in Hydrazinhydrat erhalten. Diese wird in einem mit Eis gekühltem Becherglas im Verlaufe von 30 min unter Rühren mit 170 g Ameisensäureäthylester versetzt. Bei Zimmertemperatur wird dann noch eine weitere Stunde gerührt. Im Ölpumpenvakuum in einem 30°C warmen Wasserbad destilliert man

2-3 Stunden lang alles Flüchtige ab. Der bei Zimmertemperatur bereits erstarrende Kolbeninhalt wird noch warm in eine Schale gegossen und über Nacht über konz. Schwefelsäure aufbewahrt. Es werden 128 g schwach rosa gefärbte Kristalle erhalten (93% Ausbeute). Wenn erforderlich, können sie durch Waschen weiter gereinigt werden. Dazu verrührt man sie mit einem gut gekühlten Alkohol-Äther-Gemisch (1:2) zu einem Brei, saugt ab und wäscht zwei-mal mit etwa 20 ml Äther nach. Die nun farblosen Kristalle werden noch kurz über konz. Schwefelsäure aufbewahrt. Sie sind dann trocken, riechen nicht mehr nach Hydrazin und sind kaum noch hygroskopisch. Es bleiben 91 g reines Formylhydrazid.

#### Darstellung des Terephthalesterhydrazids

46 g Terephthalsäurediäthylester wurden mit 12,5 g 86%igem Hydrazinhydrat am Rückflußkühler 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Alkohol zum Sieden erhitzt und abgesaugt. Zurück bleibt das Dihydrazid (13 g), das noch dreimal mit 20 ml Alkohol zum Sieden erhitzt und heiß abgesaugt wurde, um das Esterhydrazid herauszulösen. Die vereinigten Filtrate wurden eingeeengt, und nach dem Abkühlen ist das Esterhydrazid abgetrennt worden. Es wird wiederholt mit Äther gewaschen. Aus den Filtraten wurden 9,5 g zurückgewonnen. Die Ausbeute an Esterhydrazid beträgt 11,5 g mit einem Schmelzpunkt von 165-166°C. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 167°C.

#### Darstellung der Naphthoesäure aus Acetylnaphthalinen

126 g Natriumhydroxyd werden in 600 ml Wasser gelöst und nach und nach mit 45 ml Brom versetzt. Dann wird auf 40°C erhitzt und die Lösung von 34 g Acetylnaphthalin in 400 ml Dioxan innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Dabei wird energisch gerührt. Das Rühren wird



fortgesetzt und die Temperatur innerhalb von 45 Minuten auf 70-80°C erhöht und etwa eine Stunde beibehalten. Danach gibt man zur Entfernung des überschüssigen Hypobromids die notwendige Menge Natriumhydrogensulfit hinzu. Beim Einengen auf die Hälfte des Volumens im Vakuum werden Dioxan und Bromoform entfernt. Der Kolbeninhalt wird, wenn notwendig, filtriert oder mit Kohle behandelt. Dann wird mit Salzsäure angesäuert und nach dem Abkühlen abgesaugt. Man erhält 39-40 g Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Benzol wird das noch enthaltene Natriumchlorid abgetrennt, und nach dem Abdunsten des Lösungsmittels ist die Säure für die Veresterung genügend rein. Es wurden erhalten: aus 1-Acetylnaphthalin 32 g 1-Naphthoesäure, F.: 140-155°, Lit.: 160°; aus 2-Acetylnaphthalin 31 g 2-Naphthoesäure, F.: 192-193°, Lit.: 182°.

#### Darstellung des o-Methoxybenzoesäuremethylesters

152 g Salizylsäuremethylester werden in eine Lösung von 60 g Kaliumhydroxyd in 300 ml Wasser gerührt und nach und nach 130 g Dimethylsulfat zugegeben. Dann werden wieder 15 g Hydroxyd und anschließend weitere 20 g Dimethylsulfat eingerührt. Das Rühren wird noch etwa eine Stunde fortgesetzt und der gebildete o-Methoxybenzoesäureester im Scheidetrichter abgetrennt. Er wird nun so lange mit verdünnter Lauge ausgeschüttelt, bis ein Tropfen mit Eisen(III)-chloridlösung keine Färbung mehr ergibt. Dann wird gründlich mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum im 150°C heißen Ölbad destilliert. Nach dieser Vorbehandlung ist das Produkt frei von Salizylsäureester und destilliert bei annähernd konstanter Temperatur über. Ein geringer Vorlauf wird verworfen. Es werden 140 g, das sind 86%, o-Methoxybenzoesäuremethylester erhalten.

### Darstellung von Triazolonen aus Säurehydrazid und Bromcyan

Wie in Beispiel 3 auf Seite 174 wird eine Bromcyansuspension hergestellt (oder die entsprechende Menge reinen Halogenacyans in Wasser suspendiert) und mit 1 Mol Säurehydrazid versetzt. Unter Rühren und Kühlen tropft man zunächst langsam die Hälfte der Lösung von 8 - 10 Mol Alkalihydroxyd in 1 - 2 l Wasser zu, den Rest kann man dann rasch zugeben. Es wird noch etwas gerührt und dann 3 - 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird, wenn notwendig, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Es wird angesäuert, nach einiger Zeit der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und schließlich mit Äther gewaschen.

Zur Isolierung der im Wasser leicht löslichen Triazolone wird der filtrierte Ansatz mit Salzsäure neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Aus dem trocknen Rückstand wird das Triazolon mit Alkohol ausgezogen.

### Darstellung von Triazolonen aus Säurehydraziden über Äthoxytriazole

Säurehydrazid und die äquivalente Menge Bromcyan werden in der 3-5 fachen Menge Alkohol verrührt und unter Kühlen nach und nach die Lösung von 300-400 g Kaliumhydroxyd pro Mol Säurehydrazid in der 5-10 fachen Menge Alkohol zugegeben. Zum Schluß wird der im Alkohol nicht gelöste Rest des Hydroxyds zugesetzt und 3-5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird angesäuert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird mit der 3-5 fachen Menge konz. Salzsäure 40 Minuten gekocht. Es wird wie bei der obigen Beschreibung aufgearbeitet.

### Darstellung von Äthoxytriazolen aus Säurehydraziden

In der oben beschriebenen Darstellungsmethode erscheinen die Äthoxytriazole als Zwischenprodukte. Sie können abgetrennt werden, wenn der alkalische Ansatz mit Salzsäure neutralisiert und nach dem Abdestillieren des Alkohols der Rückstand mit Wasser versetzt wird. Die

Äthoxytriazole scheiden sich gelb bis braun gefärbt ab und können durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Zur Darstellung der in Wasser leicht löslichen Verbindungen wird auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne abdestilliert oder der Rest des wäßrigen Alkohols mit Benzol azeotrop übergetrieben. Aus dem Rückstand läßt sich dann das Äthoxytriazol mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahieren.

### Zu Abschnitt 3.1

#### Herstellung von N-(Oxdiazolyl-2)-N'-(alkyl-, aryl-)-harnstoffen

Zu einer heiß gesättigten Lösung des Aminooxdiazols in einem geeigneten inerten Lösungsmittel (ein geringer ungelöster Rest kann noch vorliegen) wird etwas mehr als die berechnete Menge des aliphatischen oder aromatischen Isocyanats gegeben. In den meisten Fällen beginnt kurz danach ein Niederschlag auszufallen. Man läßt einige Stunden stehen, saugt ab und wäscht mit dem reinen Lösungsmittel nach. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Kristallisation durch Vakuumdestillation eingeeengt. Es wird wie üblich aufgearbeitet.

Bei größeren Ansätzen muß das Isocyanat vorsichtig nach und nach hinzugegeben werden, da die Reaktion exotherm ist und sehr heftig werden kann.

Es ist darauf zu achten, daß von den isocyanathaltigen Lösungen Feuchtigkeit ferngehalten wird. Nur dann ist das Reaktionsprodukt frei von N,N'-Diphenylharnstoff. Um das Lösungsmittel zu trocknen, versetzt man es am besten mit wenig Isocyanat und destilliert.

### Zu Abschnitt 3.2

#### Thermische Spaltung der N-(Oxdiazoly-2)-N'-phenyl-harnstoffe

Auf dem Mikroheiztisch wird unter der Vakuumlampe etwas Substanz erhitzt. Die Spaltprodukte werden durch Watte gesaugt, die mit Anilin benetzt wurde. Diese wird dann mit Alkohol extrahiert. Die Lösung engt man weitgehend ein und versetzt den Rest mit stark verdünnter Salzsäure. Der ausfallende Niederschlag erweist sich als reiner N,N'-Diphenylharnstoff.

#### Saure Hydrolyse des N-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazoly-2)-N'-phenyl-harnstoffs

3 g Substanz werden drei Stunden mit 15 ml 20%iger Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 5 ml abs. Alkohol ausgezogen. Die zurückbleibende Kristallmasse besteht aus Ammoniumchlorid und Hydrazinhydrochlorid.

Untersuchung des Rückstandes:

- a) Ammoniak mit Lauge ausgetrieben, als Benzamid nachgewiesen;
- b) Hydrazin in der acetatgepufferten Lösung als Benzalazin nachgewiesen;
- c) alkalische Lösung destilliert, kein Anilin im Destillat.

Untersuchung der alkoholischen Lösung:

- a) Lösung eingedunstet und aus dem Rückstand mit Äther Phenyllessigsäure herausgelöst;
- b) alkalische Lösung destilliert. Spuren von Anilin mit der Chlorkalkreaktion nachgewiesen.

Zu Abschnitt 3.2

Thermische Spaltung der N-(Oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffe

Auf dem Mikroheiztisch wird unter der Vakuumglocke etwas Substanz erhitzt. Die Spaltprodukte werden durch Watte gesaugt, die mit Anilin benetzt wurde. Diese wird dann mit Alkohol extrahiert. Die Lösung engt man weitgehend ein und versetzt den Rest mit stark verdünnter Salzsäure. Der ausfallende Niederschlag erweist sich als reiner N,N'-Diphenylharnstoff.

Saure Hydrolyse des N-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffs

3 g Substanz werden drei Stunden mit 15 ml 20%iger Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 5 ml abs. Alkohol ausgezogen. Die zurückbleibende Kristallmasse besteht aus Ammoniumchlorid und Hydrazinhydrochlorid.

Untersuchung des Rückstandes:

- a) Ammoniak mit Lauge ausgetrieben, als Benzamid nachgewiesen;
- b) Hydrazin in der acetatgepufferten Lösung als Benzalazin nachgewiesen;
- c) alkalische Lösung destilliert, kein Anilin im Destillat.

Untersuchung der alkoholischen Lösung:

- a) Lösung eingedunstet und aus dem Rückstand mit Äther Phenyllessigsäure herausgelöst;
- b) alkalische Lösung destilliert. Spuren von Anilin mit der Chlorkalkreaktion nachgewiesen.

Darstellung der Alkaliverbindungen der N-(1,3,4-Oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffe

Eine heiÙe, gesättigte Lösung des Harnstoffs in Alkohol wird mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Alkoholatlösung versetzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen. Wird eine Lösung von Alkalihydroxyd anstelle von Alkoholat zugegeben, ist die Ausbeute etwas geringer.

Die Reaktionsprodukte schmelzen unscharf unter Zersetzung.

Darstellung des N-Methyl-N<sup>1</sup>(5-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoffs

a) aus 2-Methylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol

0,9 g Methylaminophenylloxidiazol in 0,5 ml Pyridin und 0,6 ml Phenylisocyanat werden 15 Minuten im 130° heißen Ölbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht im verschlossenen Gefäß stehen und wird dann mit 2 ml Äther versetzt. Nach einigen Stunden kann abgesaugt werden. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen.

Ausbeute: 1,41 g (93% d. Th.) Fp.: (aus Alkohol) 131-132°C  
 $C_{16}H_{14}O_2N_4$  Ber.: C 60,25 % H 4,76 % N 19,05 %  
(294,1) Gef.: C 60,18 % H 4,33 % N 19,21 %

b) aus N-(5-Phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoff

1,03 g der Natriumverbindung des Harnstoffs (Herstellung: Seite 181) wird mit der Mischung von 1 ml abs. Methanol und 0,65 g Dimethylsulfat versetzt und 20 Minuten im 130° heißen Ölbad (Abzug!) erhitzt. Das etwas abgekühlte Reaktionsprodukt löst man in 5 ml Methanol und gießt in 25 ml Carbonatlösung. Es setzt sich ein schmieriger Niederschlag ab, der über Nacht fest wird. Er haftet am Glase und kann so mehrere Male gut mit Wasser gewaschen werden. Den noch feuchten Rückstand löst man in der gerade notwendigen Menge heißen Alkohols. Beim

Abkühlen scheiden sich die schuppenförmigen Kristalle des Methylierungsproduktes ab. Durch das Aufarbeiten des Filtrates erhält man noch etwa 0,1 g.

Ausbeute: 0,5 g (51% d. Th.)      Fp.: 131-132°C.

Reaktion von N-(5-Äthyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-N'-phenylharnstoff mit n-Butylamin

1 g Harnstoff wird mit soviel Amin versetzt, bis sich ein dünner Brei bildet. Dann wird bis zur Homogenisierung erwärmt. Das Reaktionsprodukt bleibt zwei Tage offen stehen. Der Rückstand wird mit Äther verrührt und abgesaugt. Es wird mit Äther gewaschen und aus wenig Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,2 g (22% d. Th.)      Fp.: 151-152°C

$C_9H_{16}O_2N_4$	Ber.:	C 50,9 %	H 7,55 %	N 26,4 %
(212,2)	Gef.:	C 50,89 %	H 8,11 %	N 26,29 %

Die Verbindung ist identisch mit der aus 2-Amino-5-äthyl-1,3,4-oxdiazol und n-Butylisocyanat erhaltenen Substanz. Das Isocyanat wurde aus n-Butylamin nach S. ROSSI hergestellt <sup>242)</sup>.

242) S. Rossi, A. Rive, B. Piantanida; *Chimica e Ind.* 43, 1243 (1960) Ref. zurn. 24 (1961) H. 47, S. 189

### Zu Abschnitt 3.3

#### Verfahren zur Herstellung von 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdionen

##### a) aus 5-substituierten 2-Aminooxdiazolen

Das Aminooxdiazol wird mit der 2 - 2,5-fachen Menge Pyridin und einem Überschuß Phenylisocyanat (etwa 3,5 Mol pro Mol Aminooxdiazol) kurz bis zur Homogenisierung erwärmt und dann in einem verschlossenem Gefäß 10 - 12 Stunden bei 80-85°C im Trockenschrank gehalten. Danach bleibt das grün-braune Gemisch 2 Tage stehen. Man saugt dann ab und wäscht mit Alkohol. Eine Aufarbeitung des Filtrates ist in den meisten Fällen zwecklos. Der Rückstand wird nun wiederholt mit heißem Methyläthylketon oder Tetrahydrofuran gewaschen oder aus der gerade notwendigen Menge heißen Dimethylformamids umkristallisiert, bis eine Probe davon mit einer etwas Chromsäure enthaltenden konz. Schwefelsäure (schwach gelb) keine Blaufärbung mehr ergibt.

Erhitzen unter Rückfluß führt zwar in kürzerer Zeit zum gleichen Ergebnis, ist aber weniger günstig. Es empfiehlt sich, dann dazu ein Ölbad zu verwenden, da ein Wasserbad einen viel sorgfältigeren Feuchtigkeitsabschluß verlangt und im Luftbad oder über dem Asbestnetz partielle Überhitzung nicht zu vermeiden ist. Die Ausbeute sinkt in diesem Falle beträchtlich.

Das Pyridin sollte vorbehandelt werden. Man läßt es einige Tage über Kaliumhydroxyd stehen, gießt vorsichtig ab und gibt pro Liter 1-2 ml Phenylisocyanat zu. Dann wird destilliert.

##### b) aus N-(Oxdiazolyl-2)-N'-phenyl-harnstoffen

Wie bei a) wird die Umsetzung durchgeführt und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Für 1 Mol disubstituierten Harnstoff sind aber nur 2,2 - 2,5 Mol Phenylisocyanat einzusetzen. Ausbeute: siehe Tabelle III.



Nach dieser Methode wurden auch Bis-aminooxidiazolye umgesetzt. Sie wurden in der Tabelle III nicht aufgenommen, weil die Ergebnisse der Elementaranalyse nicht der Theorie entsprechen. Die Ausbeute betrug auf Uretidion berechnet beim Einsatz von:

Tetramethylen-bis-aminooxidiazolyl 82% Fp.: über 200°C Zers.  
Octamethylen-bis-aminooxidiazolyl 42% Fp.: 244-247°C.

c) aus 2-Acetylamino-1,3,4-oxdiazolen Ann.)

Gleiche Mengen Acetylaminooxidiazol und Pyridin werden mit einem geringen Überschuß (etwa 2,5 Mol pro 1 Mol Acetylaminooxidiazol) 1 Stunde im 130° heißen Ölbad erhitzt. Man läßt gut verschlossen über Nacht stehen und verührt dann das Reaktionsprodukt mit trockenem Äther. Es wird abgesaugt und mit heißem Alkohol gewaschen, bis die bei a) erwähnte Farbreaktion negativ ausfällt. Die Reinigung der Rohprodukte, die nach diesem Verfahren hergestellt wurden, ist wesentlich günstiger als die Trennung der Uretidion-Diphenylharnstoff-Gemische, die bei den unter a) und b) beschriebenen Verfahren erhalten wurden. Ausbeute: siehe Tabelle III.

#### Bemerkungen zur Herstellung des 1,3-Diphenyluretdions

Die Dimerisierung des Phenylisocyanates in siedendem Pyridin <sup>243)</sup> ist als präparatives Verfahren wenig geeignet. Das für die Umsetzung benötigte Diphenyluretdion ist nach HOFFMANN <sup>244)</sup> mit Triäthylphosphin aus Phenylisocyanat quantitativ gewonnen worden.

Auf ein spezielles Darstellungsverfahren, der Reaktion von N-Phenylurethan mit Thionylchlorid, sei noch hingewiesen <sup>245)246)</sup>

---

Ann.) Die Herstellung des Acetylaminooxidiazols wird auf Seite 193 beschrieben.

243) siehe 63)

244) siehe 62)

245) Warren, Wilson: B. 68, 957 (1935)

246) Raiford, Freyermuth: J. Org. Chem. 8, 174 (1943)

Triäthylphosphin wurde aus Äthylmagnesiumbromid und Phosphortribromid hergestellt<sup>247-249)</sup>. Da für die Katalyse nur geringe Mengen benötigt werden, kann das Verfahren erheblich vereinfacht werden. Dazu wird das Reaktionsprodukt vorsichtig mit Eis und Wasser versetzt und die Säure mit Lauge abgestumpft. Dann wird mit Äther extrahiert. Der Extrakt ist meist so konzentriert, daß er nach dem Trocknen direkt zur Katalyse benutzt werden kann.

#### Zu Abschnitt 3.4

#### Herstellung von 3-Phenyl-5-(oxdiazolyl-2)-biureten Anm.)

##### a) mit primären und sekundären aliphatischen Aminen

Das 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion und ein geringer Überschuß des Amins werden in wenig Alkohol bis zur Homogenisierung erhitzt. Bei langsam reagierenden Aminen kann die Umsetzung durch einige Tropfen Pyridin beschleunigt werden. Es kann aber auch Pyridin gleich als Lösungsmittel verwendet werden. Die Auswahl des Lösungsmittels ist unkritisch, da die Reaktion davon nicht beeinflusst wird (mit Ausnahme von Pyridin). Alkohol wurde am meisten benutzt, weil die Biurete daraus verhältnismäßig gut kristallisieren.

Fällt beim Abkühlen bereits ein Niederschlag aus, wird abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ist auch nach Tagen keine Kristallisation erfolgt, erreicht man dies häufig, indem man bis zur Trübung Äther zugibt und einige Zeit stehen läßt, oder man gießt in die 5 - 10 fache Menge Wasser und säuert mit Salzsäure an. Es bilden sich meist zunächst Schmierer, die aber beim

---

247) siehe 70)

248) Slotta, Tschesche: B. 60, 298 (1927)

249) Hibbert: B. 39, 161 (1906)

Anm.) siehe Tabelle V a - d

Rühren oder Stehen in eine feste, krümelige Masse übergehen. Es wird abgegossen und einige Male mit Wasser gewaschen und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Eventuell muß auch dabei wieder mit Äther gefällt werden.

b) mit Anilin

Äquivalente Mengen Uretidion und Anilin werden mit Pyridin zu einem dünnen Brei verrührt und 30 - 60 Minuten im etwa 100° heißen Ölbad erhitzt. Nach kurzer Zeit wird das Gemisch homogen und mit 1-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretadion bildet sich bereits nach 10 Minuten eine kristalline Masse. Nach der Reaktion läßt man abkühlen und verrührt mit Äther, läßt einige Zeit stehen und saugt dann ab. Man kann auch mit Alkohol verrühren und in verd. Salzsäure gießen. Es wird wie üblich aufgearbeitet.

c) mit Ammoniak

Das Uretidion wird in Alkohol oder wenig Pyridin mit einem Überschuß konz. Ammoniaklösung bis zur Homogenisierung erwärmt. Es kann aber auch in die heiße Suspension gasförmiges Ammoniak eingeleitet werden. Nach dem Abkühlen scheidet sich der größte Teil des Biurets ab. Durch Aufarbeiten der Filtrate kann noch eine geringe Menge Substanz erhalten werden. Man kristallisiert aus Alkohol um.

d) mit Äthanolamin

Es wurde wie bei a) gearbeitet. Da aber in diesem Fall nur mit bestimmten Lösungsmitteln und Aufarbeitungsmethoden kristalline Verbindungen erhalten wurden, werden spezielle Angaben gemacht.

0,5 g Benzyloxidiazolyl-phenyl-uretdion werden mit 10 ml Alkohol und 0,1 ml Äthanolamin 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Über Nacht scheiden sich 0,25 g Substanz ab (63% d. Th.). Es wird aus 15 ml Alkohol umkristallisiert.

Fp.: 229-231° (schwache Zers.).

0,26 g Cyclohexyloxidiazolyl-phenyl-uretdion werden mit 10 ml Alkohol und 0,12 g Äthanolamin 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 25 ml Wasser gegossen und mit Salzsäure neutralisiert. Nach Tagen können 0,12 g Biuret abgesaugt werden (32% d. Th.). Es wird aus wenig Alkohol umkristallisiert.

Fp.: 212-213°C.

0,16 g Phenylloxidiazolyl-phenyl-uretdion in 15 ml Alkohol werden mit 0,06 g Äthanolamin 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Dann wird in 10 ml Wasser gegossen. Nach einigen Tagen können 0,18 g Biuret (95% d. Th.) abgetrennt werden.

Fp.: (aus Alkohol) 168-170°C.

#### Herstellung von 2-Phenyl-4-(oxidiazolyl-2)-allophansäureestern

In reichlich wasserfreiem Alkohol (10-30 fache Menge des Uretdions) löst man sehr wenig Natrium (für 1 g Uretdion 2-10 mg Natrium), gibt dann das 1-(Oxidiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion dazu und erhitzt unter Rückfluß zum Sieden, bis das Gemisch homogen wird. Man destilliert den größten Teil des Alkohols auf dem Wasser- oder Ölbad im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit wenig Alkohol gewaschen und umkristallisiert. Bei nicht kristallisierenden Allophansäureestern wird zum Rückstand Äther gegeben. Meist setzt dann die Kristallisation nach Stunden oder Tagen ein. Ausbeute und Schmelzpunkt: Tabelle VI.

### Aminolyse der Allophansäureester

0,25 g 2-Phenyl-4-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-allophansäuremethylester werden in 7 ml abs. Alkohol, 0,25 ml n-Butylamin und 1 Tropfen Natriumäthylatlösung 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert im Wasserbad weitgehend ab, gibt zum Rückstand noch etwas Butylamin und zieht nach einiger Zeit alles Flüchtige im Vakuum ab. Der bräunliche Rückstand wird mit 10 ml 2%iger Salzsäure verrührt. Es wird abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0,24 g (86% d. Th.) Fp.: 241-242°C.

Die Substanz ist identisch mit 1-n-Butyl-3-phenyl-5-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biuret, das aus 1-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion und n-Butylamin hergestellt wurde.

### Reaktion von 1-(Oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdionen mit Phenylhydrazin

a) 0,5 g 1-(5-Phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion wird mit 0,4 g Phenylhydrazin in 2 ml Pyridin 2½ Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 5 ml Alkohol dazu und saugt am nächsten Tag ab. Es werden 0,3 g Substanz erhalten, die aus 3 ml Pyridin umkristallisiert bei 288-290°C unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 0,3 g (63% d. Th.) 1-Phenyl-4-(5-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-semicarbazid

$C_{15}H_{13}O_2N_5$  Ber.: 295,14

Gef.: 310

Analyse: Ber.: C 61,0 % H 4,40% N 23,7%

Gef.: C 60,75% H 4,94% N 23,7%

ml. in Wasser und Äther; w.l. in Alkohol; l. in Pyridin und Methylformamid.

- b) Mit 0,5 g 1-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion wurden in analoger Reaktion 0,5 g Substanz erhalten. Das Rohprodukt schmilzt bei 270-272°C unter Zersetzung, nach Umkristallisieren aus Pyridin bei 267-169°C. Die Analysenwerte liegen dicht an der Fehlergrenze (es ist die umkristallisierte Verbindung verbrannt worden). Sie deuten darauf hin, daß Phenylhydrazin addiert wurde und sich 1,4-Diphenyl-6-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-aminobiuret gebildet hat.

Ausbeute: 0,5 g (75% d. Th.) 1,4-Diphenyl-6-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-aminobiuret

$C_{23}H_{20}O_3N_6$  Ber.: 428,21

Gef.: 460,1

Ber.: C 64,4 % H 4,66% N 19,6 %

Gef.: C 63,82% H 4,65% N 19,23%

n.b. in Wasser und Äther; w.l. in Alkohol, Dioxan;  
l. in Pyridin, Dimethylformamid.

- c) Aus 0,5 g 1-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion mit 0,3 ml Phenylhydrazin in 45 ml Dioxan und einigen Tropfen Pyridin bilden sich nach 2-stündigem Erhitzen unter Rückfluß 0,7 g (mit aufgearbeiteten Filtraten) Rohprodukt, das bei 261-264°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Pyridin erniedrigt sich der Schmelzpunkt der ersten Fraktion auf 254-255°C und der der zweiten Fraktion auf 258-261°C. Also auch diese Substanz zersetzt sich beim Umkristallisieren, und das Substanzgemisch ist dann schlecht zu trennen. Primär hat sich sicher ein einheitliches Produkt gebildet.

Ausbeute: 0,7 g (97% d. Th.) 1,4-Diphenyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-aminobiuret

$C_{17}H_{16}O_3N_6$  (352,2) Analyse der 1. Fraktion (Fp. 254-55°C)

Ber.: N 23,9% Gef.: N 22,9%

schwer löslich in den meisten org. Lösungsmitteln und in Wasser; wenig löslich in Pyridin und Dimethylformamid.

Reaktion von 1,3-Diphenyluretdion mit n-Butylhydrazin

0,24 g Diphenyluretdion werden mit 14 Tropfen n-Butylhydrazin in 5 ml Alkohol bis zur Homogenisierung erwärmt. Man läßt über Nacht stehen und gießt dann unter Rühren in 10 ml 2%ige Salzsäure und saugt nach 5 Minuten ab. Es wird das 1-n-Butyl-2,6-diphenyl-aminobiuret erhalten.

Ausbeute: 0,15 g (45% d. Th.) Fp.: 192-194°C aus Aceton

$C_{18}H_{22}O_2N_4$ (326,2)	Ber.:	C 66,2 %	H 6,35%	N 17,2 %
	Gef.:	C 65,89%	H 6,79%	N 17,86%

leicht löslich in organischen Lösungsmitteln; nicht löslich in Wasser und Äther.

Mit Oxdiazolyl-phenyl-uretdionen bildeten sich in analogen Reaktionen keine kristallinen Stoffe.

Darstellung von 1-Anilidoformyl-4-phenyl-6-(oxdiazolyl-2)-aminobiureten

Äquivalente Mengen Oxdiazolyl-phenyl-uretdione und 4-Phenylsemicarbazid werden mit einigen Tropfen Pyridin in reichlich Alkohol (30 ml pro 1 g Substanzgemisch) 30-60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Wird Phenyl-oxdiazolyl-phenyl-uretdion umgesetzt, verwendet man Pyridin als Lösungsmittel. Aus Alkohol erhält man beim Abkühlen die Reaktionsprodukte gut kristallin. Aus Pyridin wird die Substanz mit Äther gefällt.

a) Substituent am Oxdiazolring: Benzyl-

Ausbeute: 100% d. Th. Fp.: 202-204°C (Rohprodukt)  
Fp.: 203-204°C (aus Pyridin  
mit Alkohol gefällt)

$C_{24}H_{21}O_4N_7$ (471,2)	Ber.:	N 20,8 %
	Gef.:	N 20,21%

b) Substituent am Oxdiazolring: Methyl-

Ausbeute: 82% d. Th. Fp.: 242-243°C (Rohprodukt)

Fp.: 232-234°C (aus Pyridin/  
Alkohol)

$C_{18}H_{17}O_4N_7$	Ber.:	C 54,6 %	H 4,30%	N 24,8 %
(395,2)	Gef.:	C 54,46%	H 4,85%	N 24,56%

Reaktion von 1-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-  
uretdion mit Äthylendiamin

0,48 g Methyloxidiazolyl-phenyluretdion werden mit 0,08 g Äthylendiaminhydrat in 10 ml Alkohol 20 Minuten schwach zum Sieden erhitzt. Das homogene Reaktionsprodukt bleibt über Nacht offen stehen. Am nächsten Tag wird der zähe Rückstand mit etwas Methanol gelöst und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Nach einiger Zeit fällt ein Niederschlag aus ( $R_1$ ), der abgesaugt und mit wenig Methanol/Äther (1:1) gewaschen wurde. Nach Tagen läßt sich aus dem Filtrat eine zweite Substanz absaugen ( $R_2$ ), die ebenfalls mit Methanol/Äther gewaschen wird.

$R_1$ : 0,070g Fp.: 282-289°C, ab 280°C Zersetzung

Die Analysenwerte wurden für Äthylen-bis-3-phenyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biuretyl-1 berechnet.

$C_{24}H_{24}O_6N_{10}$	Ber.:	C 51,8 %	H 4,37%	N 25,6 %
(548,3)	Gef.:	C 52,14%	H 4,79%	N 25,61%

$R_2$ : 0,15g Fp.: Zers. ab 230°C

Die Analysenwerte wurden für das Trihydrat des 1-(2-Aminoäthyl)-3-phenyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-biuret berechnet.

$C_{13}H_{16}O_3N_6 \cdot 3H_2O$	Ber.:	C 43,6 %	H 6,15%	N 23,43%
(358,2)	Gef.:	C 44,00%	H 5,05%	N 22,93%

Mit einem Überschuß Äthylendiamin bildet sich beim Ausfällen mit Äther eine allmählich krümlig werdende Masse, die beim Aufbewahren über Phosphor-(5)-oxyd schmierig wird.



Reaktion des Oxdiazolyl-phenyl-uretdions mit Hydrazin

Darstellung des 4-Phenyl-6-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-aminobiurets

0,16 g 1-(5-Benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-3-phenyl-uretdion werden in 10 ml Methanol suspendiert und dann mit einem Tropfen Hydrazinhydrat versetzt. Nach kurzem Erwärmen bildet sich ein Kristallbrei, der abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen wurde.

Ausbeute: 0,15 g (89% d. Th.) Fp.: 232-237°C Zers. (Rohprodukt)

Fp.: 228-232°C (umkrist.)

$C_{17}H_{16}O_3N_6$  Ber.: C 58,0 % H 4,55% N 23,9 %  
(352,2) Gef.: C 57,83% H 5,44% N 23,59%

Die Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol; leicht löslich in verd. Lauge.

Mit einem Überschuß an Hydrazinhydrat wurde nach folgendem Verfahren eine zweite Substanz erhalten:

0,16 g des Benzyloxidiazolyl-phenyl-uretdions werden nach und nach zu einer warmen Mischung von 10 ml Methanol und 7 Tropfen Hydrazinhydrat gegeben. Das Uretion wird sofort umgesetzt. Die Lösung bleibt 2 Tage stehen und wird dann auf dem Wasserbad eingeeengt. Der glasige Rückstand wird mit wenig Aceton heiß gelöst und mit einigen ml Wasser versetzt. Dabei bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde.

Ausbeute: 0,12 g Fp.: 200-202°C

Fp.: 202-204°C Zers. (aus Alkohol)

Gef.: C 72,10% H 6,56% N 16,53%

Reaktion des Oxdiazolyl-phenyl-allophansäureesters mit Hydrazin

Die oben beschriebene Verbindung erhält man auch, wenn 2-Phenyl-4-(5-benzyl-1,3,4-oxdiazolyl-2)-allophansäuremethylester mit einem Überschuß an Hydrazinhydrat in abs. Methanol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt wird. Das Methanol wird auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand versetzt man mit wenig Wasser und saugt ab.

Zu Abschnitt 4

Herstellung von Verbindungen aus Triazolonen und Phenylisocyanat

Das Triazolon wird in wenig Pyridin heiß gelöst und mit einem geringen Überschuß an Phenylisocyanat versetzt. Dann wird noch kurz erwärmt und nach einigen Stunden saugt man ab. Der Rückstand wird mit Alkohol und Äther gewaschen. Aus dem Gemisch von Filtrat und Waschlösung fällt nach einigen Stunden weitere Substanz aus. Man erhält das Addukt

aus 3-Phenyl-1,2,4-triazolon-5 mit 93% Ausbeute.

Beim Erhitzen Zersetzung unter Phenylisocyanatabspaltung. Zurück bleibt das reine Triazolon.

$C_{15}H_{12}O_2N_4$	Ber.:	C 64, <sup>28</sup> 17%	H 4, <sup>32</sup> 29%	N 20, <sup>19,99</sup> 04%
(280,1)	Gef.:	C 64,31%	H 5,54%	N 20,14%

aus 3-Äthyl-1,2,4-triazolon-5 mit 78% Ausbeute

Fp.: 218-220°C, Zers. ab 250°C

$C_{11}H_{12}O_2N_4$	(232,1)	Ber.:	N 24,1%	Gef.:	N 24,5%
----------------------	---------	-------	---------	-------	---------

Zu Abschnitt 5.1

Herstellung von 2-Acylamino-1,3,4-oxdiazolen

1,5 Mol Säureanhydrid wird mit etwa der gleichen bis doppelten Menge Pyridin gemischt und danach mit 1 Mol 2-Aminooxdiazol versetzt. Dann wird 15 bis 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Kristallisiert nach dem Abkühlen die Acylverbindung nicht aus, wird im Vakuum auf dem Wasserbad eingeengt. Das hat gegenüber dem Ausfällen mit Wasser den Vorteil, daß die Lösungsmittel leicht regeneriert werden können. Der Destillationsrückstand wird mit wenig Äther verrührt und abgesaugt. Ausbeuten und Schmelzpunkte sind für die erhaltenen Verbindungen in den Tabellen VIII a-c zusammengestellt.

Man kann auch das Anhydrid-Pyridin-Gemisch mit der gleichen Menge Aceton oder Methyläthylketon verdünnen und 60 Minuten unter Rückfluß erhitzen. Die Reaktionsprodukte sind dann meist etwas reiner.

Eine Benzoylierung mit Benzoessäureanhydrid ist in gleicher Weise möglich.

Zur Benzoylierung mit Benzoylchlorid wird das Aminooxidiazol in Pyridin gelöst (für 10 g Substanz 10 - 30 ml Pyridin). Bei aromatisch substituierten Aminooxidiazolen wird dabei erwärmt. Dann tropft man unter Rühren die äquivalente Menge Benzoylchlorid zu und erhitzt noch kurze Zeit im Wasser- oder Ölbad. Es wird mit Wasser gefällt und abgesaugt oder dekantiert und mit Wasser säurefrei gespült. Der scharf abgesaugte Rückstand wird mit wenig Äther nachgewaschen, um eventuell vorhandene Benzoessäure zu entfernen. Ölig anfallende Reaktionsprodukte kristallisieren meist nach einigen Tagen. Das Kristallisieren kann eventuell beschleunigt werden, wenn das möglichst vom Wasser befreite Öl mit wenig Äther versetzt wird.

Die Reaktion mit p-Toluolsulfochlorid ist in gleicher Weise möglich.

## Zu Abschnitt 5.2

### Herstellung der Natriumverbindung von Acylaminooxidiazolen

Die Acylverbindung wird in der gerade notwendigen Menge absoluten Alkohols heiß gelöst. Dann gibt man die Lösung der äquivalenten Menge Natrium in wenig Alkohol dazu. Beim Abkühlen fällt die Natriumverbindung in guter Ausbeute aus. Eventuell muß der größte Teil des Lösungsmittels im Vakuum bei niedriger Wasserbadtemperatur abdestilliert werden, oder man fällt mit trockenem Äther.

Mit alkoholischen Hydroxydlösungen bilden sich ebenfalls die Alkaliverbindungen, die Ausbeute ist dabei etwas geringer.

Natriumverbindung des 2-Acetylamino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazols Ausbeute: 98% (d. Th.) Fp.: 300-303°C

Kaliumverbindung Ausbeute: 98% (d. Th.).

Toluolsulfonylaminooxidiazole werden in einem geringen Überschuß heißer 30-40%iger Lauge eingerührt und unter Rühren noch einige Zeit erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Alkaliverbindung abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Die Alkaliverbindung kann aus der wäßrigen Lösung auch mit Alkohol ausgefällt werden.

### Zu Abschnitt 5.3

#### Alkylierung der Acylaminooxidiazole

Äquivalente Mengen der Natriumverbindung der Acylaminooxidiazole und Alkylierungsmittel werden im 130° heißen Ölbad etwas länger als bis zur Homogenisierung notwendig ist erhitzt. Dabei wird die schnell zäh werdende Masse gelegentlich gerührt. Man läßt etwas abkühlen und gießt in Eiswasser. Man kann auch das warme Reaktionsgemisch mit wenig wasserfreiem Alkohol, Aceton, Dioxan u.ä. lösen. Es läßt sich dann besser ausgießen. Sofort oder nach kurzer Zeit fallen die Acylalkylaminooxidiazole aus. Um Hydrolyse zu vermeiden, wird schon nach kurzem Stehen abgesaugt. Aus dem Filtrat kann eventuell nicht umgesetzte Acylverbindung mit Säure gefällt werden.

Leichter lösliche Substanzen können von den Natriumsalzen mit Kohlenwasserstoffen oder Äthern getrennt werden. Alkohole eignen sich nicht immer. Sie lösen z.B. auch die Natriumsalze der Alkylsulfonsäuren.

Man kann aber auch direkt von dem Acylaminooxidiazol ausgehen. Dazu wird die notwendige Menge Natrium in wenig absolutem Alkohol gelöst und die Acylverbindung zugegeben. Es wird einige Zeit erhitzt und das Alkylierungsmittel eingerührt. Dann wird wie oben erhitzt, bei

kleinen Ansätzen im offenen Gefäß, bei größeren am absteigenden Kühler.

Die Reaktionszeiten betragen etwa 10 - 20 Minuten mit Dialkylsulfaten und 10 - 30 Minuten mit den Tosylestern.

Hinweise zur Herstellung von Alkylierungsmitteln Anm.)

Dialkylsulfate 250-255)  
Arylsulfonsäurealkylester 256)  
Chlorsulfonsäurealkylester 257-261)  
Alkylhydrogensulfate 262-264)  
Salpetersäurealkylester 265) (giftig, explosiv!)  
Dialkylsulfite 266-268)

Zu Abschnitt 5.41

2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin

Feingepulvertes 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol wird mit so viel Acetylchlorid versetzt, daß sich ein

- 
- Anm.) Es werden nur allgemein anwendbare Verfahren zitiert.
- 250) R. Levailant: C.r. 188, 261 (1929)
  - 251) C. Barkenbus, J.J. Owen: Am. Soc. 56, 1204 (1934)
  - 252) C.M. Suter, H.L. Gerhart: Org. Synth. 19, 27 (1939)
  - 253) A. Sementsov u.a.: J. org. Chem. 23, 2020 (1958)
  - 254) C. Maimeri: E. P. 215000 (1924); C. 1925 II, 1224
  - 255) B.T. Brooks: A.P. 1885585 (1930); C. 1933 II, 2131
  - 256) siehe 95 - 103)
  - 257) O. W. Willcox: Am. 32, 446 (1904)
  - 258) F. W. Bushong: Am. 30, 212 (1903)
  - 259) R. Levailant: A. ch. (11), 6, 459, 476, 507 (1936)
  - 260) W. Steinkopf, W. Mieg, J. Herold: B. 53, 1144 (1920)
  - 261) M. Müller: B. 6, 227 (1873)
  - 262) P. Claesson: J. pr. (2) 19, 231 (1879)
  - 263) F. Ullmann: A. 327, 104 (1903)
  - 264) R.K. Bair, C.M. Suter: Am. Soc. 64, 1978 (1942)
  - 265) O. Wallach, E. Schulze: B. 14, 421 (1881)
  - 266) A. E. Vogel, D. M. Cowan: Soc. 1943, 16
  - 267) W. E. Bissinger, F. E. Kung: Am. Soc. 69, 2158 (1947)
  - 268) W. Voss, E. Blanke: A. 485, 258 (1931)

gerade noch rührbarer Brei bildet. Man erhitzt vorsichtig einige Zeit auf etwa 40°C und läßt über Nacht stehen. Am nächsten Tag wird vom überschüssigen Acetylchlorid abgesaugt. Es wird mit trockenem Äther oder Petroläther gewaschen. Es hat sich nahezu quantitativ das Hydrochlorid des 2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins gebildet. Es kann durch Umkristallisieren aus Alkohol oder durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther gereinigt werden.

Das Salz ist eine farblose Verbindung, die sich leicht in Wasser mit stark saurer Reaktion löst. Es löst sich sehr gut in heißem Alkohol und Pyridin, mäßig in kaltem Alkohol und wenig in Äther und Kohlenwasserstoffen.

Die Verbindung kann mit gleich guter Ausbeute in wasserfreiem Benzol hergestellt werden.

Wird die wäßrige Lösung oder Suspension des Salzes mit Lauge schwach alkalisch gemacht, fällt ein farbloser Niederschlag aus, der nach dem Absaugen mit wenig Wasser gewaschen und über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wird. Das 2-Imino-3-acetyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin wird zur Reinigung in wenig heißem Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit heißem Wasser versetzt. Dann läßt man abkühlen, saugt ab und trocknet wie vorher.

Die Verbindung fluoresziert stark im UV-Licht. Sie löst sich mäßig in Wasser und sehr gut in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

Fp.: unscharf ab 115°C

Ber.: C 59,1%    H 4,43%    N 20,68%

Gef.: C 59,9%    H 4,83%    N 20,74%

#### Zu Abschnitt 5.42

Herstellung der Verbindungen (Acyl)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>ON<sub>6</sub>.R

R = Alkyl-, Acyl = CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CO- (Tabelle XI a, b)

- a) Das Säureanhydrid wird mit einer katalytischen Menge 70%iger Perchlorsäure versetzt (für 10 ml etwa 1 Tropfen). Dann rührt man so viel Aminooxdiazol ein, daß ein Brei entsteht (für 10 ml etwa 7 - 10 g). Das Ge-

misch erwärmt sich nach einiger Zeit und wird homogen, gegebenenfalls muß noch kurz erhitzt werden. Man läßt abkühlen, verrührt mit Äther und läßt 24 Stunden stehen. Dann wird abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen.

- b) Gleiche Mengen Säureanhydrid mit Perchlorsäure und Amino-oxdiazol werden in der dreifachen Menge Aceton 1 - 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie oben aufgearbeitet.

Die Verbindungen sind wenig löslich in kaltem Wasser und Alkohol, löslich in heißem Wasser und Alkohol, gut löslich in Pyridin, Dimethylformamid und Eisessig, sehr leicht löslich in Säuren und Laugen. Dabei erfolgt in kurzer Zeit Zersetzung. Sie sind unlöslich in Äther und Kohlenwasserstoffen.

R = Alkyl-, Acyl =  $i\text{-C}_4\text{H}_9\text{.CO-}$  (Tabelle XI c)

Gleiche Mengen Säureanhydrid mit Perchlorsäure und Amino-oxdiazol werden in der doppelten Menge Methyläthylketon 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie oben aufgearbeitet. Das trockene Reaktionsprodukt wird in sehr wenig Säureanhydrid heiß gelöst und mit Aceton gefällt. Es kann aus Alkohol umkristallisiert werden. Die Löslichkeit dieser Verbindungen gleicht der der oben beschriebenen. In organischen Lösungsmitteln sind die etwas besser löslich. Das Umfällen aus  $i\text{-Valeriansäureanhydrid}$  muß eventuell mehrmals wiederholt werden.

R = Phenyl-, Acyl =  $\text{CH}_3\text{CO-}$  (Tabelle XI a)

Gleiche Mengen Säureanhydrid (mit wenig Perchlorsäure) und 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol werden in der 5 - 7 fachen Menge Methyläthylketon 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei wird die Lösung rot. Man läßt einige Tage stehen, saugt ab und wäscht mit wenig Alkohol. Es wird aus der gerade notwendigen Menge Dimethylformamid oder viel Alkohol umkristallisiert.

R = Äthyl- , Acyl =  $C_6H_5CO-$  (Tabelle XI c)

2,2 g 2-Amino-5-äthyl-1,3,4-oxdiazol in 20 ml Aceton oder Methyläthylketon werden mit 1,5 ml Pyridin und 3,0 g Benzoylchlorid 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Es werden 1,4 g Substanz mit Fp: 260-269°C erhalten. Das Rohprodukt wird in 15 ml siedenden Alkohol gerührt und abgesaugt. Der Rückstand wird aus 7 - 8 ml Dimethylformamid umkristallisiert. Die gereinigte Substanz schmilzt bei 287-291°C. Sie ist schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol, wenig löslich in heißem Wasser, unlöslich in Äther und Kohlenwasserstoffen, mäßig löslich in Pyridin und Dimethylformamid.

#### Acylierung mit langen Reaktionszeiten

Werden 7 g 2-Amino-5-äthyl-1,3,4-oxdiazol mit 10 ml Acetanhydrid und 2 Tropfen Perchlorsäure 8 - 12 Stunden auf 85°C erhitzt (Trockenschrank), können nach eintägigem Stehen 3,5 g einer Substanz abgesaugt werden, die bei 267-271° schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Pyridin erhöht sich der Schmelzpunkt auf 272-275°C, nach Umkristallisieren aus Wasser liegt er bei 262-265°C. Die Elementaranalysenwerte entsprechen nicht der Formel  $(Acyl)_2C_3H_3ON_6 \cdot R$ .

Ber.:	C 42,5 %	H 5,5 %	N 35,1 %
Gef.:	C 43,49%	H 7,12%	N 31,71%.

Wird diese Substanz in der gerade notwendigen Menge Acetanhydrid heiß gelöst, so bilden sich beim Abkühlen größere klare und spröde Kristalle, die bei 150-153°C schmelzen. Die analoge Verbindung aus 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol schmilzt unscharf bei 185-189°C. Für  $(CH_3CO)_3 \cdot C_3H_2ON_6 \cdot CH_3$  Fp.: 183-189°C (unscharf)

Ber.:	C 42,6 %	H 4,95%	N 29,8 %
Gef.:	C 42,75%	H 4,80%	N 29,90%



für  $(\text{CH}_3\text{CO})_3\cdot\text{C}_3\text{H}_2\text{ON}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_5$  Fp.: 150-153°C

Ber.: C 44,7 % H 5,4 % N 28,4 %

Gef.: C 45,78% H 5,46% N 28,13%

### Zu Abschnitt 5.43

### Herstellung der Verbindung $\text{Acyl}\cdot\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6\cdot\text{R}$ (Tabelle XII)

10 g der Verbindung  $(\text{Acyl})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{R}$  werden in 50-100 ml 10%iger Natriumcarbonatlösung etwa 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt fein kristallin das Reaktionsprodukt aus. Acetylierungsprodukte können ebenso leicht in konzentrierter Ammoniaklösung hydrolysiert werden. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend mit Alkohol. Aus dem Filtrat kann durch Neutralisation nicht hydrolysierte Ausgangssubstanz ausgefällt werden.

Das Reaktionsprodukt ist in organischen Lösungsmitteln nicht anders löslich als die Ausgangssubstanz. Es ist aber in heißem Wasser leichter löslich, dagegen löst es sich in Ammoniak- und Carbonatlösungen nicht besser als in Wasser. In Säuren löst es sich unter Zersetzung. Kurz vor dem Schmelzen sublimiert es in nadel-förmigen Kristallen. Es schmilzt unter Zersetzung.

### Acylieren der Verbindung $\text{Acyl}\cdot\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6\cdot\text{R}$

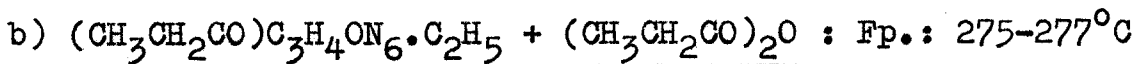
Die Verbindung wird in Anhydrid, das eine Spur Perchlorsäure enthält, durch Erhitzen gelöst. Man läßt einige Minuten sieden und dann einige Tage stehen. Es wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Aus dem Filtrat kann mit Alkohol, Aceton oder Äther noch weitere Substanz gefällt werden.

a)  $(\text{CH}_3\text{CO})\cdot\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_5 + (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  : Fp.: 262-264°C

identisch mit  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_5$  : Fp.: 261-263°C

Gef.: C 42,61% H 5,92%

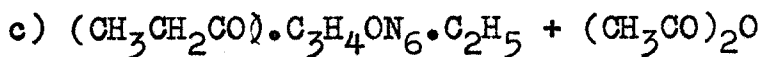
Ber.: C 42,5 % H 5,5 %



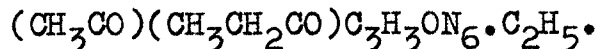
identisch mit  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 : \text{Fp.} : 275-276^\circ\text{C}$

Gef.: C 46,26% H 6,22%

Ber.: C 46,8% H 6,38%



Es bildet sich dabei die Verbindung



Aus dem Filtrat kann eine geringe Menge

$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  abgetrennt werden.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_6$  Ber.: C 44,7% H 5,96% N 31,3%

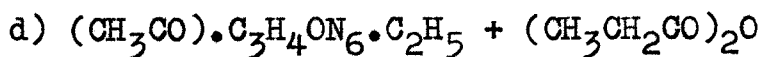
(268,2) Bef.: C 44,49% H 5,59% N 32,01%

Wird das Reaktionsprodukt 30 Minuten mit 10%iger Natriumcarbonatlösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, spaltet sich der Acetylrest ab. Nach den Ergebnissen der Elementaranalyse bleibt die Propionylgruppe im Molekül.

Hydrolyseprodukt: Fp.: 294-297°C (aus Wasser)

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}) \cdot \text{C}_3\text{H}_4\text{ON}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  Gef.: C 42,33% H 6,47%

(226,2) Ber.: C 42,5% H 6,2%



Dabei bildet sich neben der Verbindung

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6 \cdot \text{O}_2\text{H}_5$  eine geringe Menge einer Substanz, die mit der bei c) erhaltenen nicht identisch, wohl aber isomer ist.

Reaktionsprodukt: Fp.: 263-265°C (aus Alkohol)

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_6$  Ber.: C 44,7% H 5,96% N 31,3%

(268,2) Gef.: C 44,90% H 6,25% N 31,87%

Die Verbindung  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{C}_3\text{H}_3\text{ON}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  bildet sich als einziges Reaktionsprodukt, wenn die Ausgangssubstanz mit der doppelten Menge Propionsäureanhydrid und wenig Perchlorsäure in der 5-fachen Menge Dioxan 60 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird.

Herstellung der Verbindung  $C_3H_5ON_6 \cdot R$  (Tabelle XIII)

1 g der Verbindung (Acyl). $C_3H_4ON_6 \cdot R$  wird in 50 ml 1%iger Natronlauge 1-2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird nach kurzer Zeit homogen. Danach wird mit Essigsäure neutralisiert. Mit R = Butyl- und Benzyl- fällt nach einiger Zeit ein Niederschlag aus. In diesen Fällen wird das Filtrat, sonst die Lösung, auf dem Wasserbad im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand nimmt man mit wenig heißem Wasser auf, filtriert (wenn notwendig) und läßt über Nacht abkühlen. Dabei fällt die Verbindung  $C_3H_5ON_6 \cdot R$  in kleinen farblosen Kristallen aus. In der Tabelle XIII sind Ausbeuten und Schmelzpunkte angegeben. Die Verbindungen schmelzen unter lebhafter Gasentwicklung. Sie sind in Wasser deutlich besser löslich als die Ausgangsstoffe. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gleicht diesen.

Die Verbindungen Acetyl. $C_3H_4ON_6 \cdot C_2H_5$  und Propionyl. $C_3H_4ON_6 \cdot C_2H_5$  werden zu einem identischen Reaktionsprodukt hydrolysiert

aus  $(CH_3CO) \cdot C_3H_4ON_6 \cdot C_2H_5$

Hydrolyseprodukt: Fp.: 272-275°C Zers. (aus Wasser)

Gef.: C 35,30% H 6,16% N 49,61%

aus  $(CH_3CH_2CO)C_3H_4ON_6 \cdot C_2H_5$

Hydrolyseprodukt: Fp.: 273-278°C Zers. (aus Wasser)

Gef.: C 35,60% H 6,06% N 48,52%

für  $C_3H_5ON_6 \cdot C_2H_5$

Ber.: C 35,4 % H 6,16% N 49,4 %

Acetylierung der Verbindung  $C_3H_5ON_6 \cdot C_2H_5$

1 g Substanz werden mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen 70%iger Perchlorsäure in 8 ml Methyläthylketon 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und üblichen Aufarbeiten werden 0,7 g Rohprodukt erhalten, Fp.: 210-220°C.

Nach dem Umkristallisieren aus 15 ml Alkohol schmilzt die erhaltene Verbindung bei 213-214°C.

Gef.: C 43,63% H 5,73% N 35,60%.

Herstellung der Verbindung  $C_2H_6N_6 \cdot 2HCl$

Alle Produkte der Acylierung, gleichgültig, von welchem Aminooxidiazol ausgegangen wurde, und deren partielle Hydrolyse liefern beim Erwärmen mit konzentrierter Salzsäure die gleiche stickstoffreiche Verbindung als Hydrochlorid. Die Herstellung ist leicht möglich ohne die Isolierung der Acylierungsprodukte. Äthylaminooxidiazol ist leicht herstellbar, und Acetanhydrid ist billig. Man geht deshalb am besten von diesen Substanzen aus.

10 g Äthylaminooxidiazol werden in das Gemisch von 12 ml Acetanhydrid und 5 Tropfen Perchlorsäure gerührt und bis zur Homogenisierung erwärmt. Man läßt einige Stunden stehen und versetzt dann mit 20 ml konzentrierter Salzsäure und erwärmt schwach. Es bildet sich eine klare Lösung, aus der nach kurzer Zeit ein Niederschlag auszufallen beginnt, bis sich plötzlich in oft sehr lebhafter Reaktion ein Kristallbrei bildet. Man läßt einige Stunden im verschlossenen Gefäß im Kühlschrank stehen und saugt dann ab. Es wird mit Alkohol und Äther gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum auf dem Wasserbad eingeengt und der Rückstand mit wenig konzentrierter Salzsäure verrührt und wie vorher aufgearbeitet. Ausbeute: 7,8 g (94% d. Th.)

$(CH_3N \cdot HCl)_2$  Ber.: C 12,85% H 4,28% N 44,9% Cl 37,95%  
Gef.: C 13,19% H 4,57% N 42,65% Cl 38,0%  
Cl 37,2%

a) gravimetrisch als AgCl

b) mit n/10 NaOH gegen Phenolphthalein

### Herstellung der Verbindung $C_2H_6N_6$

Aus dem Hydrochlorid kann mit Silberoxyd eine wäßrige Lösung der Base erhalten werden. Besonders bequem ist deren Darstellung mit Hilfe eines Ionenaustauschers. Es wird Wofatit L 150 nach der üblichen Vorbehandlung verwendet. Man läßt eine 30-50%ige Lösung des Hydrochlorids durch die Austauschersäule laufen und spült mit Wasser nach, bis eine Probe des Durchlaufes ammoniakalische Silbernitratlösung nicht mehr reduziert. Man erhält eine blaugefärbte Lösung mit eigenartigem Geruch. Sie wird im guten Vakuum auf einem 50-60° heißem Wasserbad eingedampft. Dabei läßt man nicht Luft sondern Stickstoff durch die Kapillare einperlen. Der Rückstand ist schwach violett gefärbt. Er wird an der Luft braun. Nach dem Auswaschen mit warmen Alkohol bleibt eine fast farblose Substanz zurück.

Aus ihr erhält man mit Salzsäure das mit der Ausgangssubstanz identische Hydrochlorid, mit verdünnter Salpetersäure das Nitrat und mit Benzaldehyd eine Benzalverbindung, die mit der aus dem Hydrochlorid gewonnenen keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Für $C_2H_6N_6$	Ber.:	C 21,05%	H 5,26%	N 73,7 %
	Gef.:	C 21,43%	H 5,88%	N 72,07%

### Herstellung von $C_2H_6N_6 \cdot 2HNO_3$

Die Hydrolyse der Acylierungsprodukte mit verdünnter Salpetersäure eignet sich nicht als Darstellungsmethode. Besser ist die Umsetzung des Hydrochlorids mit Salpetersäure. Dazu wird das Hydrochlorid in möglichst wenig Wasser heiß gelöst und mit dem gleichen Volumen 20-30%iger Salpetersäure versetzt. Beim Abkühlen in Eis fällt das Nitrat aus, das noch zwei- bis dreimal in gleicher Weise behandelt wird. Es ist dann chlorfrei und beginnt bei etwa 140°C unter Zersetzung zu schmelzen. Es ist identisch mit dem aus der Base gewonnenen Nitrat.

$C_2H_8O_6N_8$	Ber.:	C 10,0 %	H 3,34%	N 46,7 %
(252)	Gef.:	C 9,98%	H 3,86%	N 47,29%

### Oxydation des Nitrates

Das Nitrat oder Hydrochlorid wird in wenig 20%iger Salpetersäure aufgeschwemmt und in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Dann wird so lange konzentrierte Kaliumpermanganatlösung zugegeben, bis keine Entfärbung mehr erfolgt. Das gelbbraune Gemisch bleibt etwa 30 Minuten stehen. Dabei löst sich der Rest des Mangan(IV)-oxyds, und ein rotbrauner Niederschlag setzt sich ab. Es wird abgesaugt und mit wenig eiskalter, verdünnter Salpetersäure gewaschen.

Das Oxydationsprodukt löst sich wenig in Wasser, aber leicht in verdünnten Laugen, in Ammoniaklösungen und Carbonatlösungen.

Beim Erhitzen zersetzt es sich etwa ab 160°C ohne zu schmelzen. Die wäßrige ammoniakalische Lösung gibt mit ammoniakalischer Silbernitratlösung einen rotbraunen, flockigen Niederschlag.

Gef.: C 15,63% H 3,44% N 48,98%.

### Aldehydverbindungen

Wird die wäßrig-alkoholische Lösung der Base oder die mit Natriumacetat versetzte Lösung eines Salzes der Verbindung  $C_2H_6N_6$  mit einer alkoholischen Lösung eines Aldehyds kurz gerührt oder geschüttelt, so fällt nach einigen Minuten die Aldehydverbindung aus. Sie bildet sich auch, allerdings weniger schnell, in schwach saurem Milieu. Durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure werden die Kondensationsprodukte hydrolysiert, ohne daß die Stickstoffverbindung angegriffen wird.

Benzaldehydverbindung: Fp.: 242-244°C (Aus Dimethylformamid  
hell gelb mit Alkohol gefällt)

$C_{16}H_{14}N_6$  Ber.: N 28,95%  
(290,16) Gef.: N 28,84%.

Salizylaldehydverbindung: Fp.: 299-300°C (aus Alkohol)  
gelb

$C_{16}H_{14}O_2N_6$	Ber.:	C 59,6%	H 4,35%	N 26,12%
	Gef.:	C 60,10%	H 4,71%	N 26,57%.

Aus schwach saurer Lösung fällt eine bei 253-254°C schmelzende Verbindung aus. Sie ist im Gegensatz zu der oben beschriebenen Salizylaldehydverbindung nur schwach gelb gefärbt.

### Acylverbindungen

=====

#### Acetylverbindung

Gleiche Mengen Hydrochlorid und wasserfreies Natriumacetat werden verrieben, dann mit wenig Pyridin zu einem Brei verrührt und nach der Zugabe des Essigsäureanhydrids 2-3 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Man läßt einige Stunden stehen und gießt dann in wenig Wasser. Wenn kein Niederschlag mehr ausfällt, wird abgesaugt und mit wenig Wasser und Alkohol gewaschen.

Es kann aber auch nach dem anschließend beschriebenen Verfahren zur Propionylierung gearbeitet werden.

Die Acetylverbindung ist mäßig löslich in kaltem, aber leicht löslich in heißem Wasser. Sie ist wenig löslich in heißem Alkohol.

Fp.: 229-230°C (aus 60%igem Alkohol)

Ab 220° starke Tröpfchenbildung, ab 235°C Kristallbildung ohne Zersetzung, ab 285° Gasentwicklung.

$C_6H_{10}O_2N_6$	Ber.:	C 36,4 %	H 5,06%	N 42,4 %
(198,1)	Gef.:	C 36,24%	H 5,26%	N 42,86%

#### Propionylverbindung

2 g Hydrochlorid werden mit 5 ml Pyridin und 3 ml Propionsäureanhydrid bis zur Homogenisierung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 15 ml Wasser gegossen. Man läßt über Nacht stehen. Dabei bildet sich ein Kristallbrei, der abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen wird.

Die Substanz besitzt ähnliche Löslichkeit wie die Acetylverbindung.

Sie fluoresziert im UV-Licht schwach violett.

Ausbeute: 1,3 g Fp.: 264-266°C (aus 60%igem Alkohol)

2 Aus der Schmelze sublimieren Nadeln.

#### Reaktion der Propionylverbindung mit Phosphoroxychlorid

1 g der Propionylverbindung wird in 4 ml Phosphoroxychlorid einige Zeit unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf etwa 10 g zerkleinertes Eis gegossen und mit Lauge vorsichtig neutralisiert. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, der im UV-Licht weiß fluoresziert und bei 245-249°C schmilzt.

Ausbeute: 0,8 g Fp.: 245-249°C.

Gef.: N 29,43%.

Durch längeres Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure wird nicht das ursprüngliche Hydrochlorid zurückerhalten.

Wird das acetatgepufferte Hydrolysat mit einer alkoholischen Benzaldehydlösung versetzt, so bildet sich ein amorpher, farbloser und schwer absaugbarer Niederschlag, der unscharf schmilzt und auf Grund der schlechten Löslichkeit nicht umzukristallisieren war.



## Zu Abschnitt 6

### Herstellung von 2-Alkylamino-1,3,4-oxdiazolen

Das 2-Aminooxidiazol wird mit etwas mehr als der berechneten Menge eines Acetanhydrid-Pyridin-Gemisches (1:1) versetzt und am absteigenden Kühler im 130°C heißen Ölbad etwa 15 Minuten erhitzt. Dann wird vorsichtig ein Vakuum angelegt, und man destilliert nun weitgehend alles Flüchtige ab. Das Destillat kann als Lösungsmittel für die nächsten Ansätze verwendet werden. Zum etwas abgekühlten Rückstand gibt man einen geringen Überschuß an Natriumalkoholatlösung, schüttelt eventuell und erhitzt wieder einige Minuten. Dabei destilliert ein Teil des Alkohols ab. Sind Alkohol und einzuführende Alkylgruppe nicht identisch, wird im Vakuum auch der Rest des Lösungsmittels abgezogen, da unter den Reaktionsbedingungen Umesterungen möglich sind. Nun wird, entsprechend der Natriumalkoholatmenge, das Alkylierungsmittel <sup>Anm.)</sup> zugegeben, und man erhitzt etwas länger als zur Homogenisierung notwendig ist. Die Hydrolyse kann mit Ammoniak-, Carbonatlösungen oder Salzsäure erfolgen. Die Anwendung von Salzsäure hat den Vorteil, daß zumindest bei der Verseifung der schwerer löslichen Acylalkylaminooxidiazole sich die Reaktion verfolgen läßt, da das Hydrolyseprodukt in Säure leicht löslich ist. Man gibt deshalb zum Rückstand 20%ige Salzsäure und erhitzt 10-30 Minuten bzw. bis zur Homogenisierung. Es wird nach dem Abkühlen neutralisiert. Die aromatisch substituierten Alkylaminooxidiazole fallen dabei zum größten Teil aus. Die Ausbeute erhöht sich, wenn man das Gemisch einige Zeit stehen läßt und kühlt. Zur Isolierung leicht löslicher Alkylaminooxidiazole wird im Vakuum eingeeengt und mit Alkohol extrahiert.

Bei der Umsetzung der Derivate der Nitrophenylaminooxidiazole kristallisieren beim Abkühlen des salz-

---

Anm.) Zur Herstellung von Alkylierungsmitteln siehe  
250-268)

sauren Hydrolysegemisches gelegentlich die Hydrochloride der Alkylaminooxdiazole aus. Es wird aber ohne Rücksicht darauf wie beschrieben weiter gearbeitet, wenn nicht deren Darstellung Ziel der Synthese war.

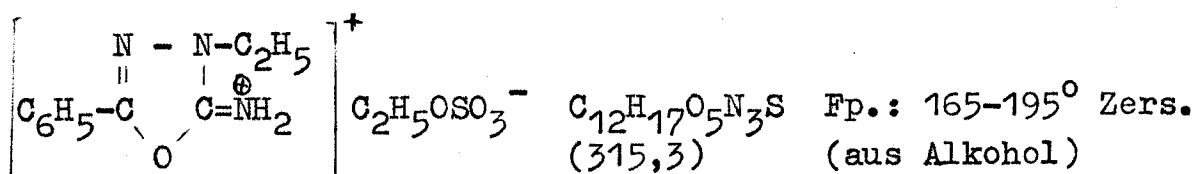
Bei zu geringen Reaktionszeiten fällt nach dem Neutralisieren ein Gemisch von Aminooxdiazol und dessen Alkylderivat aus. Die Trennung ist jedoch auf Grund der großen Unterschiede der Löslichkeit leicht möglich. Selbst die Methylverbindungen der 5-Nitrophenyl-2-amino-1,3,4-oxdiazole, deren zugrundeliegenden Aminooxdiazole in Alkohol nahezu unlöslich sind, lösen sich darin so leicht, daß am besten aus Alkohol-Wasser-Gemischen umkristallisiert wird. Die Löslichkeit der Äthylverbindungen in organischen Lösungsmitteln ist etwas größer, in Wasser dagegen geringer.

Folgende Angaben sollten als Richtwerte für diese Darstellungsmethode dienen:

Pro Mol Aminooxdiazol werden 80-100 ml Pyridin mit 100 ml Acetanhydrid eingesetzt. Danach wird die Lösung von 24 g Natrium in der gerade notwendigen Menge wasserfreien Methanols zugegeben. Da sich Natrium in konzentrierter Alkoholatlösung nur sehr langsam umsetzt, sollte nicht zu wenig Alkohol verwendet werden, andererseits wird mit mehr Alkohol auch mehr Feuchtigkeit eingeschleppt. Das abdestillierte Methanol ist für den nächsten Ansatz wieder verwertbar. Zur Alkylierung wird 1,05-1,1 Mol Alkylierungsmittel verwendet. Die festen Toluolsulfonsäureester löst man in etwas wasserfreiem Alkohol. Verseift wird schließlich mit 300-400 ml 20%iger Salzsäure.



b) Äthylsulfonsaures 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin



Ber.:	C 45,7 %	H 5,39%	N 13,34%	S 10,10%
Gef.:	C 45,50%	H 5,75%	N 13,89%	S 10,5 %

Die Hydrochloride erhält man leicht aus den konzentrierten alkoholischen Lösungen der Imino-oxdiazoline mit konzentrierter Salzsäure oder nahezu quantitativ mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in einem geeigneten organischen Lösungsmittel.

Zu Abschnitt 7.2

b) aus Alkylhydrazinen

Das Alkylhydrazin löst man in der 5-10 fachen Menge Dioxan und versetzt mit einem geringen Überschuß Bromcyan. Bei größeren Ansätzen muß dies in Portionen zugegeben und dabei gekühlt werden. Dann tropft man die notwendige Menge konzentrierter Natronlauge zu und rührt kurze Zeit. Man saugt vom Bromid ab und läßt das Filtrat einige Zeit mit gepulvertem, wasserfreiem Calciumchlorid stehen, saugt ab oder dekantiert und wäscht den Rückstand mit wenig Dioxan aus. Die klare Lösung des  $\alpha$ -Cyanalkylhydrazins wird mit der berechneten Menge Säurechlorid versetzt und einige Zeit erwärmt (Trockenschrank bei  $70^\circ\text{C}$ ). Es bildet sich bald ein Kristallbrei, der abgesaugt und mit wenig trockenem Äther, Benzol oder Dioxan gewaschen wird. Man erhält das Salz des Imino-oxdiazolins in guter Ausbeute. Es wird in Wasser gelöst und durch Neutralisieren die Base gefällt.

Das Hydrochlorid des 2-Imino-3-benzyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins schmilzt unscharf bei 206-212°C unter Zersetzung. Es ist schwächer basisch und wird in Wasser teilweise hydrolysiert, deshalb ist es nur im Überschuß von Säure klar löslich. Zur Isolierung der Base wird die Aufschwemmung in Wasser neutralisiert.

Es können auch die Salze der Alkylhydrazine eingesetzt werden, wenn die Laugenmenge entsprechend erhöht wird. Bei der Umsetzung des Methylhydrazinsulfates war die Ausbeute kaum geringer. Man spart sich aber die Zeit für die recht aufwendige und auch verlustreiche Herstellung des reinen Hydrazins, wenn vom Methylharnstoff ausgegangen wurde.

#### Vereinfachte Herstellung des 2-Imino-3,5-diphenyl-1,3,4-oxdiazolins

Phenylhydrazin wird in der 20-fachen Menge Wasser gelöst und mit der äquivalenten Menge Bromcyan versetzt. Nach kurzem Rühren gibt man nach und nach die gleiche Menge Natriumacetat in konzentrierter wäßriger Lösung zu. Es bildet sich bald das in Wasser unlösliche  $\alpha$ -Cyanphenylhydrazin. Man rührt noch etwa 20 Minuten, dekantiert dann oder saugt ab. Es wird mit Wasser gespült. Das schwach gefärbte Reaktionsprodukt wird in der 5-10-fachen Menge Dioxan gelöst und nach der Trocknung mit Calciumchlorid wird, wie oben beschrieben, weiter gearbeitet.

#### Herstellung des 2-Imino-3-benzyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolins aus 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol

3,7 g Benzylalkohol werden in 3,5 g Sulfurylchlorid getropft. Dabei wird mit Eis-Kochsalz gekühlt und zum Vertreiben des Chlorwasserstoffes und zur Durchmischung lebhaft ein innertes Gas durchgeleitet. Das wird nach dem Zutropfen noch einige Zeit fortgesetzt. Dann versetzt man mit 4,5 g 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-

oxdiazol. Wartet man zu lange, dann zersetzt sich die klare farblose Lösung schnell zu einer grünlich-grauen Masse. Nach der Zugabe des Aminooxdiazols ist sie jedoch beständig. Das Gemisch wird im Ölbad 10 Minuten auf 130°C erhitzt. Es wird danach mit 50 ml Wasser verrührt und abgesaugt (R<sub>1</sub>).

Das Filtrat wird mit Natronlauge auf p<sub>H</sub> 6 eingestellt. Es fällt R<sub>2</sub> aus. Nach dem Absaugen wird das Filtrat mit Lauge alkalisch gemacht und R<sub>3</sub> abgetrennt. Aus diesem Filtrat kann nach einigen Tagen R<sub>4</sub> abgesaugt werden.

R<sub>1</sub> 0,6 g Fp. 240-242°C; 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxdiazol

R<sub>2</sub> 0,6 g Fp. 200-300°C; enthält neben einer schwefelhaltigen Substanz Aminophenylloxidiazol. Es wird mit wenig Dimethylformamid fast bis zum Sieden erhitzt und heiß abgesaugt. Der Rückstand wird mit kaltem Dimethylformamid und anschließend mit Äther gewaschen. Es bleiben:

0,4 g Fp. 300-305°C Zers.

R<sub>3</sub> 1,0 g Fp. 114-125°C; Imino-oxdiazolin mit wenig Aminooxidiazol. Es wird mit heißem Alkohol verrührt und abgesaugt. Zurück bleibt das Aminooxidiazol. Aus dem Filtrat wird mit Wasser das 2-Imino-3-benzyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin gefällt. Nach Absaugen und Trocknen erhält man:

0,95 g Fp. 118-119°C; keine Depression mit der aus dem Benzylhydrazin gewonnenen Substanz.

R<sub>4</sub> 0,5 g Fp. 230-260°C; Gemisch dieser drei Substanzen.

## Zu Abschnitt 7.5

### Hydrolyse der Imino-oxdiazoline

#### a) mit Salzsäure

Das 2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin wird mit der 5-6-fachen Menge konzentrierter Salzsäure 50 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von der Benzoesäure abgesaugt und das

Filtrat auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne eingengt. Dann wird mit verdünnter Lauge bis zum  $p_H$  5-6 die Säure abgestumpft und von dem geringen Niederschlag ( $R_1$ ) abgesaugt. Das Filtrat wird in einer Destillationsanlage mit festem Alkali versetzt und etwa  $2/3$  der Flüssigkeit überdestilliert. Das entweichende Gas fängt man in einer kleinen wassergefüllten Vorlage auf. Das Destillat wird noch einmal zum Sieden erhitzt und etwa  $1/3$  übergetrieben. Diese Fraktion wird mit dem Inhalt der Vorlage vereint und mit Benzoylchlorid und Natriumcarbonat versetzt. Man gibt noch etwas Pyridin hinzu und läßt über Nacht stehen. Dabei fällt schon ziemlich rein das Benzamid aus. Es wird aus Wasser umkristallisiert. Der Destillationsrückstand wird geteilt und eine Hälfte in gleicher Weise benzoiliert. Es bildet sich 1,2-Dibenzoylmethylhydrazin. Die zweite Hälfte versetzt man mit etwas Nitroharnstoff und erhitzt schwach. Danach gibt man eine alkoholische Benzaldehydlösung hinzu. Nach einigen Tagen scheidet sich die Benzalverbindung des 2-Methylsemicarbazids ab, die mit Wasser und Äther gewaschen und aus wenig Alkohol umkristallisiert wird.

Alle erhaltenen Verbindungen geben mit authentischem Material keine Schmelzpunktsdepressionen.

$R_1$  schmilzt unscharf zwischen 60 und  $140^\circ C$  und fluoresziert im UV-Licht, enthält also noch Imino-oxdiazolin.

Aus dem 2-Imino-3-äthyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin wurde erhalten:

Benzoessäure

Benzamid

1,2-Dibenzoyläthylhydrazin

Fp.:  $133-134^\circ C$  aus Alk.

#### b) mit Lauge

2-Imino-3-methyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin wird mit der 10-fachen Menge 30%iger Kalilauge destilliert. Das Destillat enthält ölige Tropfen und wird dreimal

zurückgegeben. Es wird dann mit Benzoylchlorid und Natriumcarbonat versetzt. Über Nacht scheiden sich körnige Kristalle ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren bei 163-164°C schmelzen. Aus dem Filtrat kann nach einigen Tagen eine geringe Menge eines zweiten Niederschlages abgetrennt werden. Es ist Dibenzoylmethylhydrazin. Ammoniak war in der Vorlage nur sehr wenig vorhanden. Die bei 163-164°C schmelzende Substanz wurde nicht identifiziert.

#### Herstellung von Semicarbaziden aus Hydraziden bzw. Hydrazinen und Nitroharnstoff

Zur Synthese von Semicarbaziden wird das Hydrazin mit der berechneten Menge Nitroharnstoff in wäßriger Suspension bis zum Eintritt der Reaktion erwärmt. Bei träge reagierenden Hydrazinen wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Schwer lösliche Semicarbazide fallen bereits beim Abkühlen aus. Sonst wird durch Einengen auf dem Wasserbad im Vakuum das Reaktionsprodukt gewonnen. Werden die Semicarbazide später acyliert oder zu Semicarbazonen umgesetzt, ist die vorherige Isolierung nicht notwendig, da das Reaktionsgemisch frei von Nebenprodukten ist. Die Ausbeuten sind im allgemeinen quantitativ.

Aus Alkylhydrazinen entstehen nur 2-Alkylsemicarbazide. Phenylhydrazin reagiert in wäßriger Lösung gut und bildet annähernd reines 1-Phenylsemicarbazid. In Äther und Alkohol sind die Ausbeuten geringer, aber auch dabei entsteht reichlich das 1-Phenylsemicarbazid.

#### Acylierung der 2-Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline

Das Iminoxydiazolin wird in wenig Pyridin gelöst und mit einem geringen Überschuß des Säurechlorids oder Säurehydrazids versetzt und einige Minuten erwärmt. Es wird mit Wasser die Acylverbindung gefällt, die leicht aus Alkohol umkristallisiert werden kann.

Die Acylverbindungen sind etwas schlechter lös-

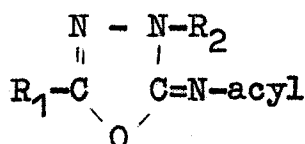


lich als die Iminoxydiazoline, und sie kristallisieren besser. Im Unterschied zu den Iminoxydiazolinen fluoreszieren sie im UV-Licht nur noch schwach.

Zur Hydrolyse der Benzoylverbindungen muß längere Zeit mit Salzsäure erhitzt werden. Die Acylverbindungen sind etwas leichter verseifbar.

Es sind folgende 2-Acylimino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline hergestellt worden

2-Acylimino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazoline



Acyl	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausb.	Fp	Ber. Gef.	%C	%H	%N
Benzoyl-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	99%	147°	68,8 68,65	4,66 4,71	15,1 15,34	
Benzoyl-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98%	124°	69,6 70,07	5,12 4,89	14,34 13,92	
Acetyl-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub> -	99%	155°	- -	- -	14,34 14,92	

Zu Abschnitt 7.7

Dimerisierung der Iminoxydiazoline

a) Die Ausgangssubstanz wird 1-2 Stunden auf 170-180° im offenen Gefäß im Ölbad erhitzt. Dann läßt man etwas abkühlen und verrührt mit wenig Alkohol. Nach einiger Zeit kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Es wird abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen.

b) Werden 2-Amino-5-alkyl-1,3,4-oxdiazole mit einem geringen Überschuß an Dimethylsulfat kurz erwärmt,

oder läßt man das Gemisch über Nacht stehen, bildet sich leicht das alkylsulfonsaure Salz des Imino-3-alkyl-1,3,4-oxdiazolins. Wird das Reaktionsprodukt mit Wasser gelöst und in Carbonatlösung gegossen, fällt nur bei den in Wasser schlecht löslichen Verbindungen ein Öl aus, sonst bildet sich eine klare Lösung, aus der nach Tagen das dimere Iminooxidiazolin ausfällt. Auch die öligen Reaktionsprodukte dimerisieren nach einiger Zeit. Dies kann aber auch nach deren Abtrennung, wie vorher beschrieben, durch Erhitzen geschehen. Das ölige 2-Imino-3-methyl-5-styryl-1,3,4-oxdiazolin ist nach einer Woche zu etwa 50% dimerisiert.

### Hydrolyse

Werden die dimeren Iminooxidiazoline in der bei den Iminooxidiazolinen beschriebenen Weise mit Salzsäure 50 Stunden unter Rückfluß erhitzt, läßt sich zwar reichlich Ammoniak als Benzamid nachweisen, Alkylhydrazin wird jedoch nur wenig gefunden.

Es ist mir nicht nur eine angenehme Pflicht,  
sondern ein Bedürfnis, meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. H. G e h l e n ,

für die Überlassung des Arbeitsgebietes und  
für die stete Unterstützung bei der Anfertigung  
dieser Arbeit recht herzlich zu danken.

A u t o r e n r e g i s t e r  
=====

Aeschlimann, J.A., Stempel, A.	153
Agulhon, H., Thomas, P.	192, 194
Anger, V.	211
Angual, C.L., Werner, C.R.L.	129, 175
Baeyer, A.v.	57, 200
Bailey, C.C.	29
Bair, R.K., Suter, C.M.	264
Barkenbus, C., Owen, J.J.	251
Baumert, G.	191
Bayer, O.	69
Bellamy, L.J.	75, 176
Bernstein, J., Yale, H.L.	7, 37, 48
Bestian, H.	180
Beyer, H., Hetzheim, A.	114, 183
Bissinger, W.E., Kung, F.E.	267
Blankenstein, G., Möckel, K.	20, 36 112, 183
Böniger, M.	208
Bougault, J.	11
Bougault, J., Popovici, L.	13
Brooks, B.T.	255
Brooks, J.D. u.a.	10, 49
Brüning	137
Bushong, F.W.	258
Claesson, P.	262
Davis, T.L., Blanchard, K.C.	59
Davis, T.L., Blanchard, K.G.	169
Davis, Underwood, H.W.	61
Dé, S.Ch.	5, 37
Dehydag	47
Dennstedt, M.	64
Diels, O.	54

Diels, Okada	146
Diels, von Dorp	138
Dimroth, O.	224
Dohrn, M., Diedrich, P.	88
Dornov, A., Brunken, K.	149
Dornov, A., Lüpfert	163
Drahowzal, F., Klamann, D.	95 96 256
Ebel, F., Randebrock, R.	131
Erickson, J.L.E.	118
Feigl, F.	205 207 213 214
Feigl, F., Anger, V.	171
Feigl, F., Anger, V., Zappert, R.	199
Feigl, F., Frehden, O.	209
Fleischer, A.	56
Földi, Z.	97 256
Fones, W.S.	86
Foucry, M.	197
Fox, J.J., Martin, A.E.	177 184
Frentzel	65
Freund, M., Kuh, F.	139 145 160
Gehlen, H., Benatzki, E.	115 183 240
Gehlen, H., Blankenstein, G.	23 80 33 34 38 38 234
Gehlen, H., Braasch, H.	22 80
Gehlen, H., Dost, J., Cermak, H.	111 183
Gehlen, H., Dost, J., Cermak, J.	238
Gehlen, H., Möckel, K.	18 125 237
Gehlen, H., Möckel, K.	19 124 128 135
Girard, M.	15
Girard, M.	108 110
Goulden	187
Grekov, A.P., Nesynov, E.P.	132

Hale, W.J.	67
Hale, W.J., Lange, N.A.	68
Harvay, M.T., Caplan, S.	170
Hentrich, W., Grundmann, Ch., Engelbrecht	43 89
Herbst, R., Klingbeil, J.E.	123
Heuser, R.V.	28
Hibbert, H.	249
Hinsberg, O.	119
Hofmann, A.W.	62 72 73 74 244
Hoggarth, E.	9 35 121 234
Houben-Weyl	31 55
Hückel, W.	90
Hüning, S., Requardt, K.	218
Huisgen, R., Sturm, H.J., Seidel, M.	122
Hultquist, M. u.a.	45 89
Hurd, C.D., Kharash, N.	106
Jancik, J., Cinková, O., Körbl, J.	231
Jenning, W.L., Scott, W.B.	26
Jönsson, N.A.	46 51 89
Jones, C.D.	182
Joung, G., Crooks, S.I.	105
Just, M.	188 241
Klement, A., Wagner, G.	25
Klötzer, W.	220
Klötzer, W., Bretschneider, H.	219
Knorr, L.	228
Krafft, F., Roos, A.	98 256
Krasovizky, B.M. u.a.	133
Kröhnke, F.	217
Lauth, Ch.	172 195
Levaillant, R.	250
Levaillant, R.	259
Lieber, E., Levering, D., Patterson	186
Lieser, Nischk, G.	150
Little, J.N., Ray, F.E.	87

Maggio, F., Werber, G., Lombardo, G.	17 37 39 84
Maimeri, C.	254
Mautner, H.G., Kumler, W.D.	53
Michaelis, Hadanck	136
Milone, M., Borello, E.	77 178 188
Möckel, K.	21 124 125 126 127 130 210 212
Morgan, M.S., Cretcher, L.H.	99 256
Müller, M.	261
Murray, H.D.	193 194
Nölting, E., Salia, E.v.	223
Offe, H.A., Siefken, W., Domagk, G.	156 162
O'Neal, J.B.	44 51 89
Ongley, P.A.	92
Opfer-Schaum, R.	221
Opfer-Schaum, R., Piristi, M.	222
Otto, R.	190
Paquin, A.M.	60
Pellizzari, G.	140 143 148 173 179
Pellizzari, G.	144
Petersen, S.	78
Pickard, Polly	185
Popovici, L.	14
Postojevski, I.J., Lundina, I.B.	107 109
Price, T.S., Green, S.J.	27
Raiford, L.C., Freyermuth, H.B.	70 247
Raiford, L.C., Freyermuth, H.B.	246
Raymond-Hamet	196
Rimini, E.	203
Rodinow, W.M., Sworikina, W.K.	151
Rossi, S., Rivi, A., Piantanida, B.	242
Rudolf, C.	117
Ruzicka, L.	225

Sanchez, J.A.	206
Scharnow,	142
Schmidt, J.	229
Sekera, V.C., Marvel, C.S.	103 256
Sementsov, A.	253
Shepard, N.A.	202
Shermann, W.	3 157 160 167
Siefken, W.	79
Siegrist, A.E.	134
Silberg, A., Cosma, N.	8 126
Simon, L.	204
Slotta, K.H., Tscheche	248
Snape, H.L.	63 71 243
Sonn, A.	58
Staudinger, H.	66
Steinkopf, W., Mieg, W., Herold, J.	260
Stempel, A., Zelauskas, J., Aeschlimann	113 155 183
Stollé, R., Fehrenbach, K.	4 36 37 40 80 81 82 83 84 104 201 235
Stollé, R., Gaertner, E.	6
Stollé, R., Leverkus	147
Suter, C.M., Gerhart, H.L.	252
Swain, A.P.	2
Tappi, Migliardi	50
Tipson, R.S.	102 256
Titherley, J.W.	85
Tschammler, H., Leutner, R.	76
Ullmann, F.	263
Ulrich, H., Harz, W.	181
Valenti, G., Maggio, F.	16 80
Voss, W., Blanke, E.	268
Vogel, A.E., Cowan, D.W.	266
Vulterin, J.	232



Wallach, O., Schulze, E.	265
Wanag, G.	198
Warren, W.H., Weiss, R.S.	226
Warren, W.H., Wilson	245
Weil, A.	227
Werber, G., Maggio, F.	41 52 93 94 128 141 174 239
Werner, E.A.	91
Wilder Smith, A.E.	152 158 165 168
Wilder Smith, A.E., Frommel, E.	159
Willcox, O.W.	257
Wojahn, H.	230
Yale, H.L., Losse, Perry, Bernstein	154
Zincke, T.	215 216