

Synthesen heterocyclischer Verbindungen aus Aminoguanidin

VON DR. F. KURZER UND DR. L. E. A. GODFREY

ROYAL FREE HOSPITAL SCHOOL OF MEDICINE, UNIVERSITY OF LONDON (ENGLAND)

Infolge seiner eigenartigen Struktur kann Aminoguanidin als Hydrazin-, Guanidin- oder Formamidin-Derivat reagieren. Durch vielfältige Additions- und Kondensationsreaktionen entstehen Produkte, die sich zu heterocyclischen Verbindungen umsetzen lassen. In vielen Fällen erhält man die Heterocyclen in einer Stufe direkt aus Aminoguanidin.

Einleitung

A. Pyrazole

- I. Synthese von Pyrazol-Derivaten
- II. Chemie der 1-Formamidinopyrazole
 1. Hydrazinolyse
 2. Aminolyse
 3. Azidolyse
 4. Mechanismus der Abspaltung der Formamidino-Gruppe
 5. Halogenierung von Formamidinopyrazolen

III. Synthese von Pyrazolonen

IV. Synthese von Pyrazolinen

B. 1,2,4-Triazole

I. Cyclisierung von Acylaminoguanidinen

1. Acylierung von Aminoguanidin mit aliphatischen Säuren
2. Acylierung von Nitroaminoguanidin
3. Acylierung von Aminoguanidin mit aromatischen Säuren oder deren Derivaten
4. Reduktion von Nitroguanidinen in Gegenwart von Säuren
5. Aminolyse von Acyl-S-alkyl-isothiosemicarbaziden
6. Acylaminoguanidine aus Acylhydrazinen
- II. Cyclisierung von Aminoformamidino(thio)-harnstoffen und Formamidino-thiosemicarbaziden
- III. Triazole aus Biguanidinen
- IV. Triazole aus Biguaniden
- V. Triazole aus s-Triazin
- VI. Andere Triazol-Synthesen

C. Thiadiazole

D. Tetrazole

I. Die Reaktion von Aminoguanidin mit salpetriger Säure

1. Reaktion in neutraler und schwach saurer Lösung
2. Farbstoffe aus den Produkten der Aminoguanidin-Diazotierung
3. Reaktion in stark saurer Lösung: Formamidinazid
4. Reaktionen des Formamidinazids
 - a) Umwandlung in Derivate des Guanidins oder Aminoguanidins
 - b) Cyclisierung von Formamidinazid zu Tetrazolen
 - c) Cyclisierung von Formamidinazid-Derivaten mit elektronegativen Substituenten
 - α) Reaktion von Diaminoguanidin mit salpetriger Säure
 - β) Nitroformamidinazid

II. Tetrazole aus Aminoguanidin über Formazane

III. Andere Tetrazol-Synthesen

E. Pyrimidine

F. 1,2,4-Triazine

- I. 1,2,4-Triazine aus Aminoguanidin
 1. Mit halogenierten Carbonyl-Verbindungen
 2. Mit Dicarboxyl-Verbindungen
 3. Mit Chinonen

II. 1,2,4-Triazine aus Diaminoguanidin

G. Tetrazine

H. Verbindungen mit großen Ringen

Einleitung

Seit der Entdeckung des Aminoguanidins durch Thiele [1] im Jahre 1892 hat die Untersuchung dieser Verbindung und ihrer Derivate viele praktisch und theoretisch interessante Ergebnisse gebracht. Den besonderen Wert des Aminoguanidins für die Synthese heterocyclischer Substanzen erkannten schon Thiele und seine Schüler.

Lieber und Smith [2] haben die Chemie des Aminoguanidins bis zum Jahre 1938 zusammenfassend beschrieben. Seither hat sich das Gebiet rasch erweitert. Fortschritte in der Synthese des Aminoguanidins und seiner Derivate ergaben sich aus der Verbesserung bekannter Methoden und aus der Entdeckung neuer Reaktionen. Wir haben darüber vor kurzem ausführlich berichtet [3].

Wichtigere und umfangreichere Arbeiten befaßten sich mit der Verwendung des Aminoguanidins zur Synthese

heterocyclischer Verbindungen. Mit seiner Kette aus drei Stickstoff-Atomen und einem dazwischenliegenden C-Atom eignet sich das Molekül zu zahlreichen Cyclisierungsreaktionen. Im folgenden beschreiben wir vom Aminoguanidin ausgehende Synthesen heterocyclischer Verbindungen, die in den letzten 25 Jahren entwickelt wurden. Das Material ist nach zunehmender Kompliziertheit des gebildeten heterocyclischen Systems geordnet.

A. Pyrazole

I. Synthese von Pyrazol-Derivaten

Durch Kondensation von Aminoguanidin (1) mit β-Diketonen, z. B. Acetylaceton (2), entstehen 3,5-Dialkyl-1-formamidinopyrazole (3) [4].

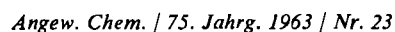
Durch Übertragung dieses allgemein anwendbaren Verfahrens auf Nitromalondialdehyd (4) erhält man 1-

[4] J. Thiele u. E. Dralle, Liebigs Ann. Chem. 302, 275 (1898).

[1] J. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 270, 1 (1892).

[2] E. Lieber u. G. B. L. Smith, Chem. Reviews 25, 213 (1939).

[3] F. Kurzer u. L. E. A. Godfrey, Chem. and Ind. 1962, 1584.

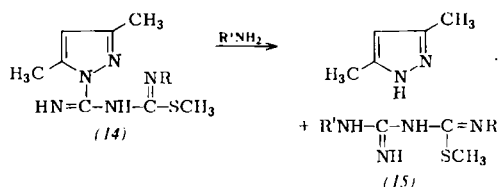


2. Aminolyse

Bei der Einwirkung von Aminen auf 1-Formamidino- oder 1-Nitroformamidino-3,5-dimethylpyrazol erhält man substituierte Guanidine und 3,5-Dimethylpyrazol [9, 10].

Die Reaktion ist auf Formamidinopyrazole übertragen worden, die im Formamidino-Rest substituiert sind; als Amine eignen sich auch heterocyclische Basen. Die Reaktion verläuft dann in vielen Fällen wie bei den einfachen 1-Formamidino-Verbindungen, doch gelegentlich treten Nebenprodukte auf. So entsteht beispielsweise aus 1-Benzoylformamidino-3,5-dimethylpyrazol und Morpholin ein Gemisch aus 1-Benzoylformamidino-morpholin und 1-[N-Benzoyl-N'-(1-morpholino)-formamidino]-morpholin [13].

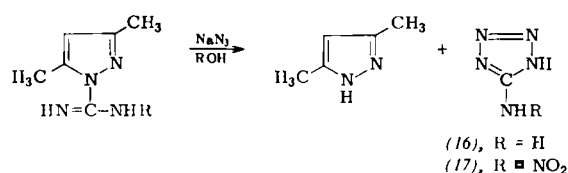
Die Leichtigkeit, mit der eine Formamidino-Gruppe abgespalten wird, zeigt sich an der Bildung von N-Formamidino-S-methyl-thioharnstoffen (15) aus S-Methylthioureiden vom Typ (14) mit Aminen. Bei erhöhten Temperaturen erhält man durch weitergehende Aminolyse trisubstituierte Biguanide [13].



Auch mit anderen nucleophilen Reagentien, z. B. mit Natriumacetat, läßt sich die Formamidino-Gruppe aus Formamidinopyrazolen abspalten [13]. Die Äthanolyse verläuft langsamer, läßt sich aber spektrophotometrisch verfolgen [14].

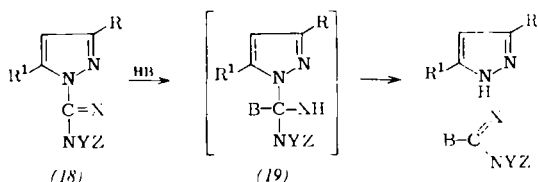
3. Azidolyse

Beim Kochen von 3,5-Dimethyl-1-formamidinopyrazol mit alkoholischer Natriumazid-Lösung [13] entstehen 5-Aminotetrazol (16) und 3,5-Dimethylpyrazol. Das entsprechende 1-Nitroformamidino-pyrazol liefert bei gleicher Behandlung 5-Nitroaminotetrazol (17) [13].



4. Mechanismus der Abspaltung der Formamidino-Gruppe

Vorläufige Untersuchungen sprechen dafür, daß bei der Abspaltung des Formamidino-Restes aus Formamidinopyrazolen (18) zunächst in langsamer Reaktion eine Additionsverbindung (19) entsteht, die dann rasch in die



[13] F. L. Scott, Chem. and Ind. 1956, 547.

[14] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Verlag Bell, London 1953, S. 752ff.

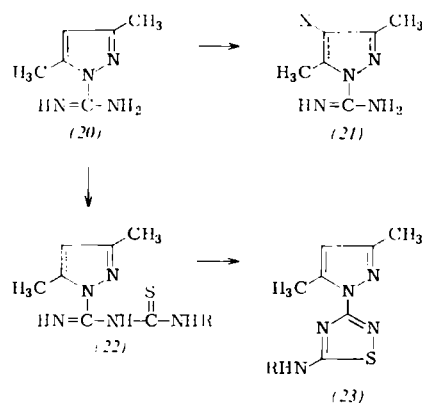
Endprodukte zerfällt [12]. Die Additionsverbindung sollte sich umso leichter bilden, je besser sich das Anion des Hydrazins oder Amins an das Carbonium-C-Atom des Formamidino-Restes anlagern kann, d. h. je elektrophiler dieses Carbonium-C-Atom ist [12].

Zahlreiche Entacylierungen von Acylpyrazolen [10, 12, 13] ergaben, daß man es mit einem B_{AC}2-Mechanismus [14] zu tun hat, wie er auch bei vielen Esterhydrolysen auftritt [15]. Daß die Abspaltung der Formamidino-Gruppe aus Formamidinopyrazolen nach dem gleichen Mechanismus verläuft, läßt sich aus dem Einfluß von Substituenten auf die Äthanolyse von 1-Formamidinopyrazolen schließen. Wahrscheinlich gilt er auch für die Aminolyse und Hydrazinolyse [15]. Bei der Entacylierung des 3,5-Dimethyl-1-(N,N-diphenylcarbamyl)-pyrazols [(18): R = R¹ = CH₃, X = O, Y = Z = C₆H₅] sollte der B_{AC}2-Mechanismus der einzig mögliche sein [16].

5. Halogenierung von Formamidinopyrazolen

Chlor und Brom halogenieren 3,5-Dimethyl-1-formamidinopyrazol (20) rasch zur 4-Chlor- bzw. 4-Brom-Verbindung (21) [11, 17]. Jod reagiert langsamer und führt – da man energischere Bedingungen benötigt – unter Abspaltung der Formamidino-Gruppe zum 3,5-Dimethyl-4-jodpyrazol.

Die Kondensation des 3,5-Dimethyl-1-formamidinopyrazols (20) (nur als freie Base) mit Arylisocyanaten



oder -isothiocyanaten liefert die 1-Carbamyl- bzw. die 1-Thiocarbamyl-Derivate (22) [17]. Bei der Umsetzung dieser Derivate mit Halogenen entstehen labile Verbindungen, die schwer zu isolieren sind [17]. Die stabilen Endprodukte erwiesen sich als Oxydationsprodukte und sind als Pyrazolyl-1,2,4-thiadiazole (23) zu formulieren [18], nachdem sie zunächst fälschlich für Disulfide gehalten worden waren [17].

3,5-Dimethyl-1-nitroformamidinopyrazol reagiert mit Brom und Chlor ebenfalls zum 4-Brom- bzw. 4-Chlor-Derivat [9]. Im stark alkalischen Milieu bildet sich durch Abspaltung des Formamidino-Restes auch etwas 4-Halogeno-3,5-dimethylpyrazol [9]. Auch Jod und Natriumacetat spalten die Formamidino-Gruppe ab, doch ließ sich 4-Jod-3,5-dimethyl-1-nitroformamidinopyrazol mit Jodmonochlorid in Essigsäure darstellen [9].

[15] F. L. Scott, Chimia 11, 163 (1957).

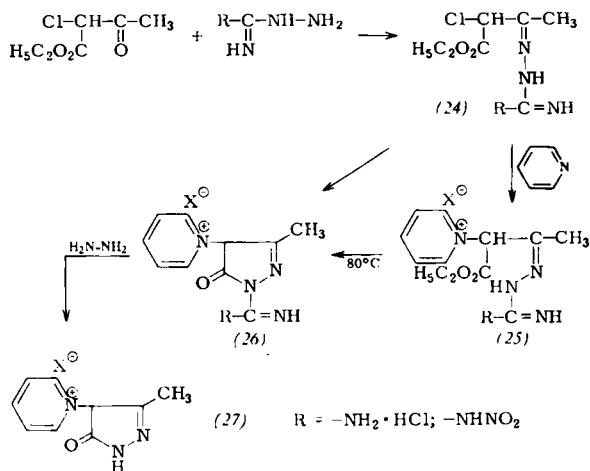
[16] F. L. Scott, A. Ahearne u. J. Reilly, J. org. Chemistry 22, 1688 (1957).

[17] F. L. Scott u. J. Reilly, J. Amer. chem. Soc. 74, 4562 (1952).

[18] F. L. Scott, Chem. and Ind. 1958, 463.

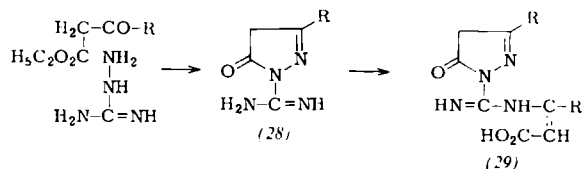
III. Synthese von Pyrazolonen

Beyer und Badicke [19] zeigten, daß α -Chlor-acetessigsäure-äthylester mit Amino- und Nitroamino-guanidinen zu substituierten Hydrazon-hydrochloriden (24) reagiert. Deren Behandlung mit Basen (z. B. Pyridin, Piperidin oder Anilin) führt unter Ersatz des α -Chloratoms zu basisch substituierten Formamidinohydrazonen, z. B. (25). Pyridin in kochendem Äthanol eliminiert ein Molekül Alkohol aus (24) oder (25) und liefert 1-Formamidino-3-methyl-4-pyridiniopyrazol-5-on (26) als Enolbetain-hydrochlorid [19].



Die formale Ähnlichkeit von 1-Formamidino-pyrazolonen und -pyrazolen kommt in der gleichartig verlaufenden Hydrazinolyse und Aminolyse zum Ausdruck. So erhält man bei der Einwirkung von überschüssigem Hydrazinhydrat auf (26) das 3-Methyl-4-pyridiniopyrazol-5-on (27) und Aminoguanidin. Bildung und Hydrazinolyse der entsprechenden 1-Nitroformamidino-Verbindungen verlaufen ähnlich [19].

Wie andere Hydrazin-Derivate bildet Aminoguanidin mit unsubstituierten β -Ketoestern direkt die Pyrazolone. Vystřil und Prokes [20] haben einige dieser Verbindungen synthetisiert und ihre IR-Spektren untersucht [21]. 1-Formamidino-3-methylpyrazol-5-on (28), das zuerst



von De [22] dargestellte einfachste Glied dieser Reihe, erhält man aus Aminoguanidin-nitrat und Acetessigester. Mit überschüssigem Ester reagiert das Produkt weiter zu (29). Analoge Verbindungen lassen sich aus anderen β -Ketoestern, z. B. Benzoylessigester, synthetisieren [20, 21].

[19] H. Beyer u. G. Badicke, Chem. Ber. 93, 826 (1960).

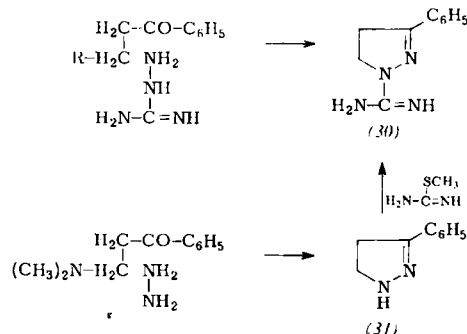
[20] A. Vystřil u. R. Prokes, Chem. Listy 46, 670 (1952); Chem. Abstr. 48, 165 (1954).

[21] A. Vystřil u. R. Prokes, Chem. Listy 47, 160 (1953); Chem. Abstr. 48, 3349 (1954).

[22] S. C. De u. P. C. Rakshit, J. Indian chem. Soc. 13, 509 (1936).

IV. Synthese von Pyrazolinen

Durch Kondensation von Aminoguanidin mit Mannich-Basen, die sich vom Acetophenon ableiten, oder mit den Oximen dieser Basen [5, 23] erhält man 1-Formamidino-3-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (30). Da bei der Umsetzung die substituierte Aminogruppe R abgespalten wird, entsteht aus verschiedenen Mannich-Basen das gleiche Pyrazolin (30).



Um auszuschließen, daß das Produkt das Formamidinohydrazon des Phenylvinylketons ist (eine Entscheidung an Hand der UV- und IR-Spektren war nicht möglich) wurde versucht, das Pyrazolin (30) auf einem unabhängigen Weg zu synthetisieren [23]: authentisches 3-Phenyl- Δ^2 -pyrazolin (31) wurde mit S-Methylisothiuronium-nitrat umgesetzt. Dabei entstand eine Verbindung, die mit dem Produkt aus den Mannich-Basen und Aminoguanidin identisch war. Daß sich bei der Reaktion von (31) mit dem Isothioharnstoff-Derivat der Ring öffnet, ist möglich aber unwahrscheinlich. Dagegen könnte die Formamidinogruppe im Produkt auch an N-2 stehen [23].

Auch aus Phenylvinylketon und Aminoguanidin erhält man in geringer Ausbeute das 1-Formamidino-3-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (30) [23].

Das Pyrazolin (30) läßt sich nicht bromieren und widersteht der Aminolyse. Dies überrascht in Anbetracht der Reaktionsfähigkeit entsprechender Pyrazole und Pyrazolone und kann der Unfähigkeit des partiell reduzierten Ringes zur Bildung eines stabilen Anions zugeschrieben werden [23].

B. 1.2.4-Triazole

Aminoguanidin und seine Derivate sind häufig zur Synthese von 3-Amino-1.2.4-triazolen [2, 24] verwendet worden. Brauchbare Zwischenstufen erhält man aus Aminoguanidin durch Acylierung, Thioacylierung, Umsetzung mit Isothiocyanaten, Cyanaten und Carbodiimiden oder aus anderen Verbindungen durch direkte Synthese nach allgemein gebräuchlichen Verfahren.

I. Cyclisierung von Acylaminoguanidinen

1. Acylierung von Aminoguanidin mit aliphatischen Säuren

Die klassische, von Thiele [1, 25] entwickelte Synthese von Amino-1.2.4-triazolen besteht in der Acylierung von Aminoguanidin am Hydrazin-Rest und der anschließenden Cyclisierung des Produktes zum 5-substituierten 3-Amino-1.2.4-triazol.

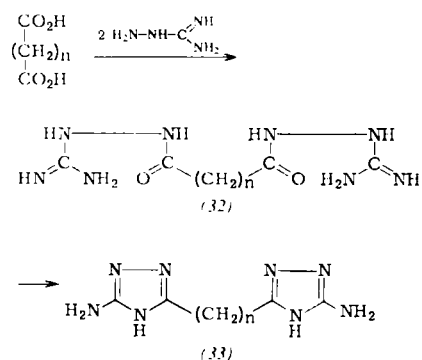
[23] F. L. Scott u. M. T. Scott, Chimia 12, 148 (1958).

[24] K. T. Potts, Chem. Reviews 61, 87 (1961).

[25] J. Thiele u. K. Heidenreich, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2598 (1893).

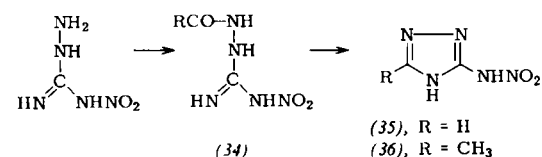
Der Grundkörper dieser Reihe, das erstmals von *Thiele* und *Manchot* [26] nach diesem Verfahren mit Ameisen- oder Oxalsäure dargestellte 3-Amino-1.2.4-triazol, hat in den letzten Jahren als Pflanzenwuchs-Regulator [24,27] Bedeutung erlangt, und zwei brauchbare Verfahren zur Synthese im Laboratoriumsmaßstab sind ausführlich beschrieben worden [28,29]. Beide beruhen auf der Thieleschen Synthese. In einem neueren Patent [30] wird die Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Wassers durch azeotrope Destillation vorgeschlagen. Andere direkt aus aliphatischen Säuren und Aminoguanidin dargestellte Triazole sind 5-Äthyl-, 5-Propyl-, 5-Isopropyl- und 5-Hexyl-3-amino-1.2.4-triazol [31].

Aliphatische Dicarbonsäuren ergeben bei der Kondensation mit Aminoguanidin Diformamidinohydrazide (32), die sich besonders gut nach Salzbildung mit Mineralsäuren isolieren lassen. Ihre Cyclisierung zu zwei miteinander verknüpften Triazolringen (33) gelingt durch Erhitzen mit wäßriger Kaliumcarbonat-Lösung [32]. Die Produkte (33) lassen sich diazotieren und sollen bei der Kupplung mit β -Naphthol hervorragende Farbstoffe ergeben.



2. Acylierung von Nitroaminoguanidin

Nitroaminoguanidin reagiert mit organischen Säuren ebenso wie Aminoguanidin. Die entstehenden Acylderivate (34) lassen sich mit Alkali zu den 3-substituierten 5-Nitroamino-1.2.4-triazolen cyclisieren. So erhält man ausgehend von Ameisen- oder Essigsäure 3-Nitroamino- (35) bzw. 3-Methyl-5-nitroamino-1.2.4-triazol (36) [33].



- [26] J. Thiele u. W. Manchot, Liebigs Ann. Chem. 303, 33 (1898).
 [27] C. J. Grundmann u. A. Kreuzberger, US.-Pat. 2763661; Chem. Abstr. 51, 3669 (1957).
 [28] G. Sjostedt u. L. Gringas: Organic Syntheses. Verlag Wiley, New York 1955, Coll. Vol. 3, S. 95.
 [29] C. F. H. Allen u. A. Bell, Org. Syntheses 26, 11 (1946).
 [30] M. Niese u. D. Delfs, US.-Pat. 2875209; Chem. Abstr. 53, 17151 (1959).
 [31] M. R. Atkinson, A. Komzak, E. A. Parkes u. J. B. Polya, J. chem. Soc. (London) 1954, 4508.
 [32] N. R. Shreve u. R. K. Charlesworth, US.-Pat. 2744116; Chem. Abstr. 51, 489 (1957).
 [33] R. A. Henry, J. Amer. chem. Soc. 72, 5343 (1950).

3.5-Di-(nitroamino)-1.2.4-triazol ist durch Diazotierung von 1.6-Dinitro-2-aminoformamidino-biguanidin dargestellt worden [34]. Intermediär entsteht ein labiles Tetrazol, dessen Zersetzung u. a. das Di-(nitroamino)-triazol liefert.

Nitroaminotriazole sind verhältnismäßig starke Säuren [35,36], die Salze bilden können [33,34] und sich zu den 3-Hydrazino-Derivaten reduzieren lassen [34,37]. 3-Hydrazino-1.2.4-triazol ist zur Synthese einer Verbindung verwendet worden, in der zwei Triazolringe in 1.3-Stellung miteinander verknüpft sind [31]: 3.5-Dimethyl-1-(1.2.4-triazol-3-yl)-1.2.4-triazol entsteht mit 9% Ausbeute beim Erhitzen von 3-Hydrazinotriazol mit Diacetamid in Essigsäure.

3. Acylierung von Aminoguanidin mit aromatischen Säuren oder deren Derivaten

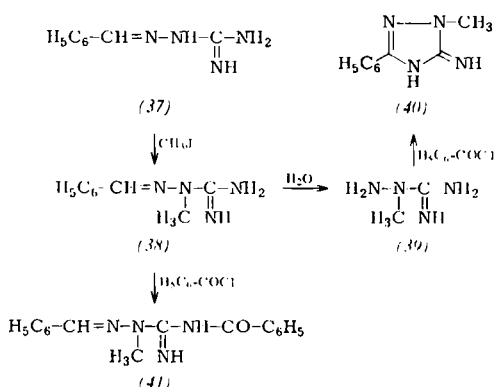
Im Gegensatz zu aliphatischen Carbonsäuren reagieren aromatische Säuren nur schlecht mit Aminoguanidin. So entsteht mit Benzoesäure das 3-Amino-5-phenyl-1.2.4-triazol in schlechter Ausbeute [31], und Salicylsäure ergibt überhaupt kein Produkt [31]. Dagegen liefern Pyridin-2- und -3-carbonsäure die Triazole mit guten Ausbeuten [31].

Man hat daher die Aroylierung des Aminoguanidins mit aromatischen Säurechloriden eingehend untersucht. Nach *Benack* [38] erhält man beim Erhitzen von Aminoguanidin-hydrogencarbonat mit Benzoylchlorid 3-Amino-5-phenyl-1.2.4-triazol. Es erscheint jedoch vorteilhafter, das Aroyl-aminoguanidin zu isolieren und in einem getrennten Schritt zu cyclisieren [39]. Benzamido-guanidin läßt sich aus Benzoylchlorid und Aminoguanidin in Pyridin [39] oder Benzol [40] darstellen. Auch Nicotinamido- und Isonicotinamido-guanidin entstehen aus den Säurechloriden in Pyridin [40,41] und können durch Erhitzen auf 250°C zu den Triazolen cyclisiert werden [40].

Ein disubstituiertes Aminotriazol, das 5-Amino-1-methyl-3-phenyl-1.2.4-triazol erhält man nach diesem allgemein anwendbaren Verfahren [31] wie folgt: Benzylidenaminoguanidin (37) wird mit Methyljodid methyliert, das Produkt (38) zum 1-Amino-1-methylguanidin (39) hydrolysiert und dieses mit Benzoylchlorid in einem Schritt zum Benzoylderivat der cyclischen Verbindung (40) umgesetzt. Durch direkte Reaktion von Benzoylchlorid mit dem Methylierungsprodukt (38) ist eine Cyclisierung nicht zu erreichen, es entsteht nur das 1-Benzylidenamino-3-benzoyl-1-methylguanidin (41).

- [34] R. A. Henry, S. Skolnik u. G. B. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 75, 955 (1953).
 [35] J. E. DeVries u. E. S. C. Gantz, J. Amer. chem. Soc. 76, 1008 (1954).
 [36] J. H. Boyer in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds Verlag Wiley, New York 1961, Bd. 7, S. 457.
 [37] E. Lieber, S. Schiff, R. A. Henry u. W. G. Finnegan, J. org. Chemistry 18, 218 (1953).
 [38] Benack, Dissertation, Universität München, 1896, S. 19; Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. Verlag Springer, Heidelberg, Bd. 26, erster Ergänzungsband, S. 45.
 [39] E. Hoggarth, J. chem. Soc. (London) 1950, 612.
 [40] R. Giuliano u. G. Leonardi, Farmaco (Pavia), Ediz. sci. 9, 529 (1954).
 [41] H. L. Yale, K. A. Losee, F. M. Perry u. J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. 76, 2208 (1954).

Da die direkte Synthese von Acylamidoguanidinen aus aromatischen Säuren oder deren Chloriden oft nicht zum gewünschten Produkt führt, sind Verfahren zur indirekten Darstellung entwickelt worden (siehe unten).

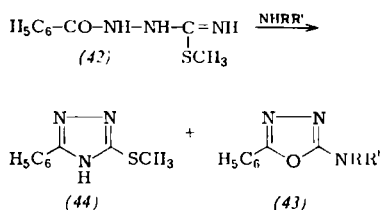


4. Reduktion von Nitroguanidinen in Gegenwart von Säuren

Die Reduktion von Nitroguanidin in Essigsäure liefert 3-Amino-5-methyl-1.2.4-triazol als Nebenprodukt [37,42]. Ähnlich erhält man als Nebenprodukt bei der Reduktion von Nitroaminoguanidin das 3,4-Diamino-5-methyl-1.2.4-triazol [37,42], dessen Struktur durch Diazotierung in Gegenwart von hypophosphoriger Säure bewiesen wurde: durch Entfernung beider Aminogruppen entsteht mit 63 % Ausbeute das 3-Methyl-1.2.4-triazol [37]. Das Diazotierungsprodukt läßt sich mit β -Naphthol zum Azofarbstoff 1-(3-Methyl-1.2.4-triazol-5-ylazo)-2-naphthol kuppeln. Die gleiche Verbindung kann durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol aus 3-Amino-5-methyl-1.2.4-triazol dargestellt werden [37].

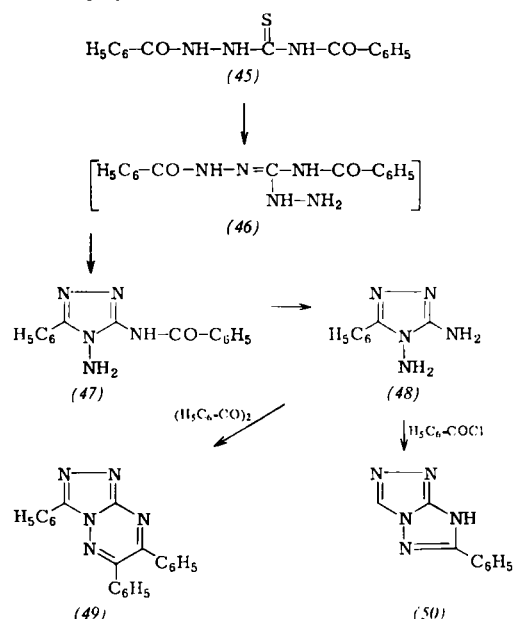
5. Aminolyse von Acyl-S-alkyl-isothiosemicarbaziden

Die Einwirkung von Ammoniak oder Aminen auf 1-Benzoyl-S-methyl-isothiosemicarbazid (42) führt nicht zu den erwarteten Benzamidoguanidinen [39], sondern direkt zu Gemischen aus 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-oxadiazol (43) und 5-Methylthio-3-phenyl-1.2.4-triazol (44). Die Oxadiazole entstehen wahrscheinlich aus intermediär gebildeten Aminoguanidin-Derivaten durch Verlust von einem Molekül Ammoniak statt Wasser [39].



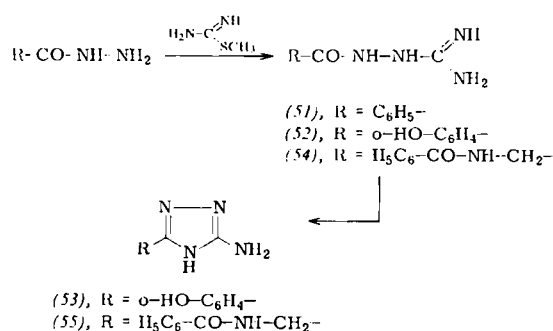
1,4-Dibenzoyl-thiosemicarbazid (45) und Hydrazinhydrat reagieren miteinander [43] unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff zu einem als 3,4-Diamino-5-phenyl-1.2.4-triazol (48) formulierten Produkt, das sich möglicherweise über das hypothetische Dibenzoyl-diaminoguanidin (46) bildet. Eine Bestätigung der Struktur (48) ergibt sich aus der Reaktion mit Benzaldehyd zu einer doppelten Schiff-Base und aus der Tatsache, daß man mit Benzil eine als Triphenyl-1.2.4.7.9-pentaazaindin (49) angesehene Verbindung erhält. Mit Benzoylchlorid läßt sich (48) zu einem Monobenzoyl-Derivat umsetzen. Überschüssiges Reagens liefert ein Produkt, dessen Zusammensetzung einem Dibenzoyl-Derivat minus einem

Molekül Wasser entspricht. Milde Hydrolyse dieser Substanz ergibt die Verbindung (50), in der zwei Triazol-Ringe anelliert sein sollen [43].



6. Acylaminoguanidine aus Acylhydrazinen

Die Umsetzung von S-Alkyl-isothioharnstoff mit Acylhydrazinen ist ein gutes und allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von Acylaminoguanidinen und damit auch von 1.2.4-Triazolen. Beispielsweise läßt sich Benzamidoguanidin (51) leicht aus Benzhydrazid und S-Methylisothiuronium-sulfat in Gegenwart von Alkali darstellen [39]. Salicylaminoguanidin (52) wird ähnlich synthetisiert und kann glatt zum 3-Amino-5-salicyl-1.2.4-triazol (53) cyclisiert werden [31].



Biemann und Bretschneider [44] haben weitere Anwendungen dieser Synthese beschrieben: Hippursäure-hydrazid ergibt vermutlich die Verbindung (54), die spontan unter Abspaltung von Wasser zum 3-Amino-5-benzamidomethyl-1.2.4-triazol (55) cyclisiert. Die Entbenzoylierung im sauren Medium verläuft langsam und führt zum 5-Aminomethyl-Derivat. Ähnlich wurden 3-Amino-5-(2-benzamidoäthyl)- und 3-Amino-5-(1-acetamido-2-phenyläthyl)-1.2.4-triazol dargestellt und zu den Diaminen entacetyliert [44].

Für das aus Isonicotinsäure-hydrazid synthetisierte Isonicotinoyl-aminoguanidin gaben *Biemann und Bretschneider* [44] Fp = 276 bis 277 °C an, ohne den früher [40] veröffentlichten Wert (177 °C) zu erwähnen. Beim Erhitzen auf 200 °C cyclisiert die Verbindung zum 3-Amino-5-(pyrid-3-yl)-1.2.4-triazol, das gleichfalls bei 277 °C schmilzt (früher [40] angege-

[42] F. L. Scott, D. A. O'Sullivan u. J. Reilly, J. appl. Chem. 2, 184 (1952).

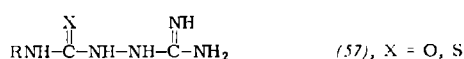
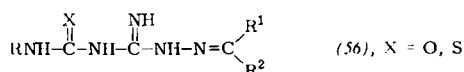
[43] E. Hoggarth, J. chem. Soc. (London) 1950, 614.

[44] K. Biemann u. H. Bretschneider, Mh. Chem. 89, 603 (1958).

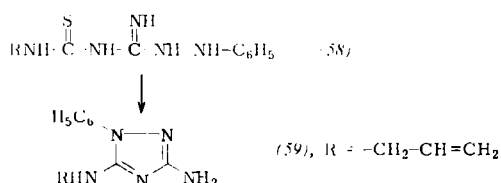
bener Wert: 273 bis 274 °C). Die Möglichkeit, daß die bei 276 bis 277 °C schmelzende Zwischenstufe eine hydratisierte Form des Triazols ist, scheidet aus, denn die UV-Spektren der beiden Stoffe unterscheiden sich.

II. Cyclisierung von Aminoformamidino(thio)-harnstoffen und Formamidino-thiosemicarbaziden

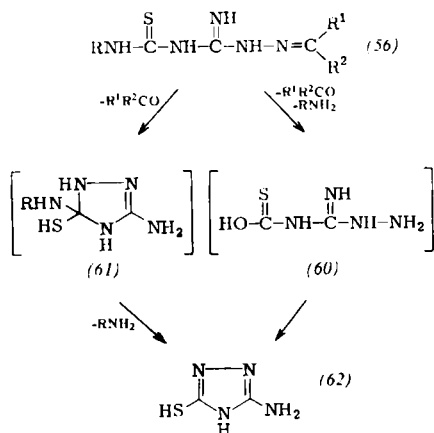
Die Umsetzung von Aminoguanidin mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten führt zu substituierten N-Aminoformamidino(thio)harnstoffen (56) oder zu 4-substituierten 1-Formamidino(thio)semicarbaziden (57), je nachdem ob der Hydrazino-Rest im Aminoguanidin blockiert ist oder nicht. Beide Verbindungsreihen lassen sich glatt zu den 1.2.4-Triazolen cyclisieren.



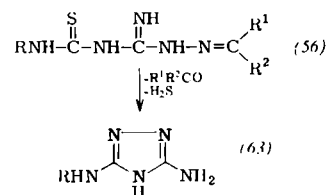
Die Addition von Allyl- oder Phenylisothiocyanat an N-Anilino-guanidin liefert das erwartete Formamidino-thioharnstoff-Derivat (58) [45]. Das Allyl-Homologe ist mit Alkali zum 5-Allylamino-3-amino-1-phenyl-1.2.4-triazol (59) cyclisiert worden [45].



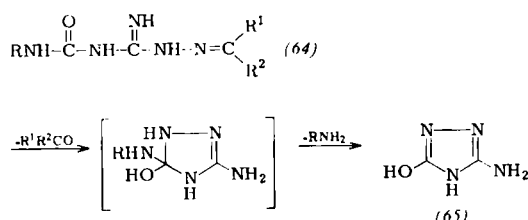
1-Substituierte 3-Aminoformamidino-thioharnstoffe, die nur in Form ihrer Hydrazone (56) dargestellt werden konnten [46], werden durch Mineralsäuren mit ausgezeichneten Ausbeuten zum 3-Amino-5-mercapto-1.2.4-triazol (62) cyclisiert. Es ist angenommen worden, daß diese allgemein anwendbare Reaktion über die hypothetische Thiocarbamidsäure (60) verläuft [46], aber ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit einer Zwischenstufe vom Typ (61) ist wahrscheinlicher.



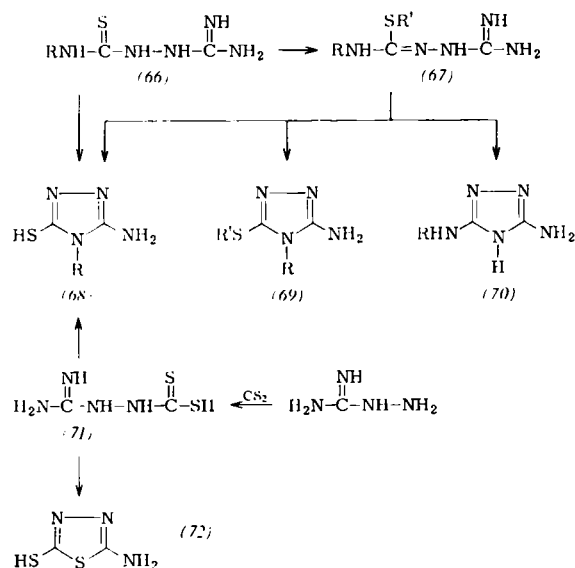
Unter dem Einfluß schwacher Säuren oder von Alkalien schließen Verbindungen vom Typ (56) den Ring in anderer Weise: Schwefelwasserstoff wird eliminiert, und es entstehen die 3.5-Diamino-1.2.4-triazole (63) [46].



Die Hydrazone der Harnstoffreihe (64) werden durch starke Säuren analog zum 3-Amino-5-hydroxy-1.2.4-triazol (65) cyclisiert, reagieren allerdings langsamer als die Thioharnstoff-Derivate [46].



Phenylisothiocyanat und Aminoguanidin-hydrogencarbonat vereinigen sich in Äthanol unter Abspaltung von Ammoniak direkt zum 3-Amino-5-mercapto-4-phenyl-1.2.4-triazol (68) [45]. Später konnten *Fry* und *Lambie* [47] die bei dieser Reaktion offenbar intermediär auftretenden 4-substituierten 1-Formamidinothiosemicarbazide (66) als Salze isolieren, indem sie vom Aminoguanidin-hydrochlorid oder -nitrat ausgingen. Verbindungen vom Typ (66) werden durch Alkalien rasch



[48], im sauren Medium langsamer in die 4-substituierten 3-Amino-5-mercapto-1.2.4-triazole (68) umgewandelt, so daß man durch langdauernde Einwirkung von Aminoguanidin-salzen auf Isothiocyanate nebeneinander die Produkte (66) und (68) erhält, besonders wenn

[45] P. Fantl u. H. Silbermann, Liebigs Ann. Chem. 467, 274 (1928).

[46] L. E. A. Godfrey u. F. Kurzer, J. chem. Soc. (London) 1960, 3437.

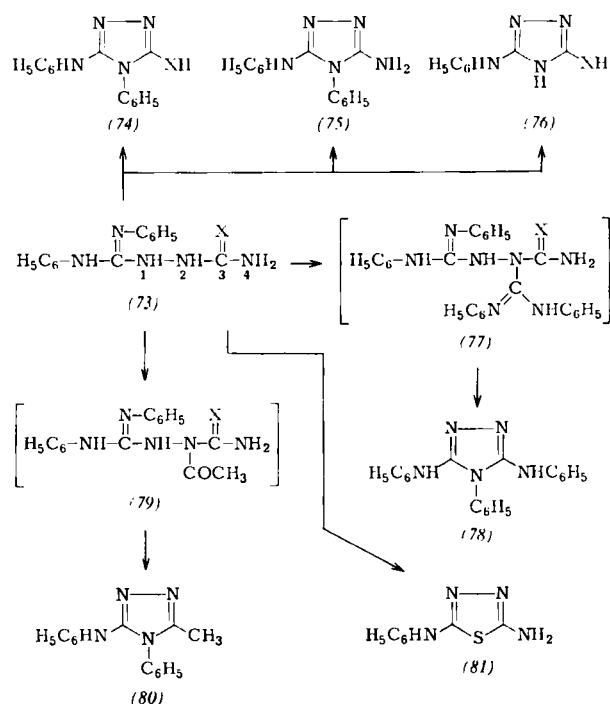
[47] D. J. Fry u. A. J. Lambie, Brit. Pat. 741280; Chem. Abstr. 50, 16842 (1956).

[48] D. J. Fry u. A. J. Lambie, Brit. Pat. 741228; Chem. Abstr. 50, 9913 (1956).

R ein aromatischer Rest ist [49]. Die Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel und die Isolierung der Produkte als gut kristallisierende p-Toluolsulfonate erleichtert die Synthese der substituierten Thiosemicarbazide (66) [49].

Durch Benzylierung von (66) erhält man die S-Aralkyläther (67), die sich – wie die Grundkörper (66) – glatt cyclisieren lassen [49]. Kochendes Alkali spaltet den Aralkylthio-Rest ab und führt mit ausgezeichneter Ausbeute zur Bildung des 3-Amino-5-anilino-1.2.4-triazols (70). Kochendes Anilin kann mit S-Benzyl-1-formamidino-4-phenylisothiosemicarbazid (67), R = C₆H₅, R' = Benzyl, auf zwei Weisen reagieren: die freie Base (67) wird in etwa gleiche Mengen 3-Amino-5-benzylthio-4-phenyl-1.2.4-triazol (69) und 3-Amino-5-anilino-1.2.4-triazol (70) umgewandelt, wogegen aus dem p-Toluolsulfonat von (67) fast quantitativ das 3-Amino-4-phenyl-5-mercapto-1.2.4-triazol (68) entsteht. In diesem Fall wird das S-Aralkyl-Derivat also einfach entalkyliert und die Grundverbindung (66) in der üblichen Weise cyclisiert [49].

Eine eng verwandte Triazol-Synthese besteht in der Bildung von Aminoguanidin-dithiocarbamidsäure (71) aus Aminoguanidin-hydrogencarbonat und Schwefelkohlenstoff in Essigsäure [51] und der Cyclisierung dieser Säuren in basischem Medium [52]: man erhält ein Gemisch aus 3-Amino-5-mercapto-1.2.4-triazol (68), R = H, und 2-Amino-5-mercapto-1.3.4-thiadiazol (72). Dabei überwiegt das letztere, wenn höhere Temperaturen und stärkere Alkalien verwendet werden. Substituierte Aminoguanidine ergeben Derivate der Verbindung (68).



[49] L. E. A. Godfrey u. F. Kurzer, J. chem. Soc. (London) 1961, 5137.

[50] W. R. Sherman in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds. Verlag Wiley, New York 1961, Bd. 7, S. 587 ff.

[51] D. J. Fry u. A. J. Lambie, Brit. Pat. 737 567; Chem. Abstr. 50, 13086 (1956).

[52] D. J. Fry u. A. J. Lambie, Brit. Pat. 737 568; Chem. Abstr. 50, 13097 (1956).

Durch Addition von Diphenylcarbodiimid an Thiosemicarbazid erhält man [54] das 1-(N,N'-Diphenylformamidino)-thiosemicarbazid (73), X = S, das formal als Aminoguanidin-Derivat angesehen werden kann. Wie andere substituierte Thiosemicarbazide [50] läßt sich diese Verbindung mit Säure zum 1.3.4-Thiadiazol (81), mit Alkali zu den 1.2.4-Triazolen (74) und (75) cyclisieren. Bei der Pyrolyse spaltet (73) Anilin ab und bildet ausschließlich das 3-Anilino-5-mercapto-1.2.4-triazol (76), X = S [54].

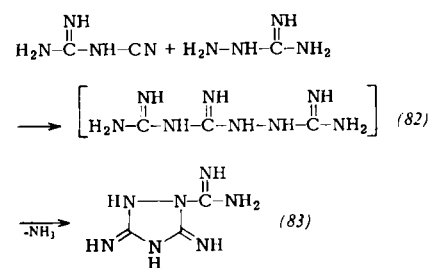
1-(N,N'-Diphenylformamidino)-semicarbazid (73), X = O, das Sauerstoff-Analoge, geht bei der Pyrolyse oder bei der alkalischen Hydrolyse unter Verlust von Ammoniak in das 3-Anilino-5-hydroxy-4-phenyl-1.2.4-triazol (74), X = O, über. Aufeinanderfolgende Behandlung von (73), X = O, mit Essigsäureanhydrid und Alkali führt zum 3-Anilino-5-methyl-4-phenyl-1.2.4-triazol (80), vermutlich auf dem Weg (73) → (79) → (80) [54].

Läßt man auf das Thiosemicarbazid (73), X = S, oder auf das Semicarbazid (73), X = O, weiter Diphenylcarbodiimid einwirken, so entsteht mit guter Ausbeute das 3.5-Dianilino-4-phenyl-1.2.4-triazol (78) wahrscheinlich über (77), X = S oder O, als Zwischenstufe [54].

Diphenylcarbodiimid und 4-Phenylthiosemicarbazid reagieren miteinander nicht einfach unter Addition: offenbar cyclisiert das zunächst gebildete Anlagerungsprodukt sogleich unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff oder Anilin zu einem Gemisch aus 3.5-Dianilino-4-phenyl- (78) und (hauptsächlich) 3-Anilino-5-mercapto-4-phenyl-1.2.4-triazol (74), X = S, [54].

III. Triazole aus Biguanidinen

Die Umsetzung von Dicyandiamid mit Aminoguanidin liefert das 3.5-Diimino-1-formamidino-1.2.4-triazolidin (83). Vermutlich entsteht intermediär das 1-Formamidino-biguanidin (82), das unter Abspaltung von Ammoniak spontan cyclisiert [53].



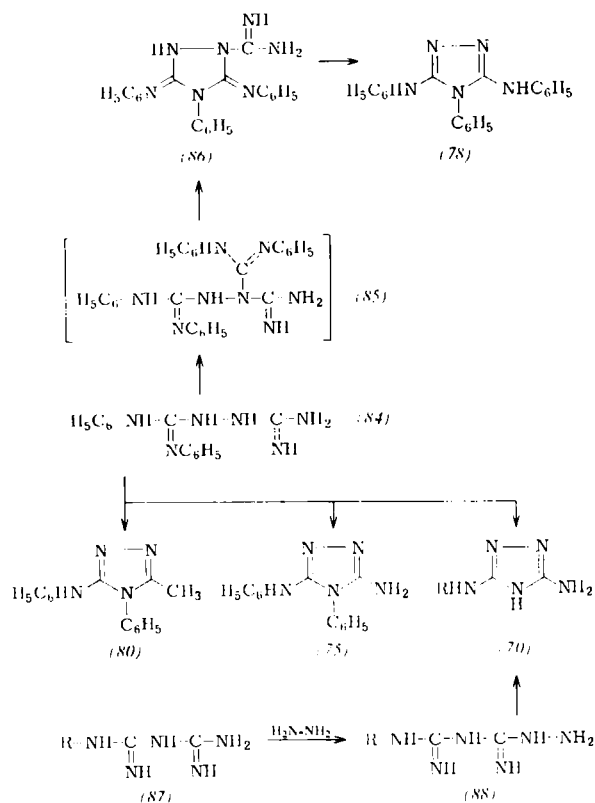
Überschüssiges Aminoguanidin und Diphenylcarbodiimid reagieren in Dimethylformamid zu 1.2-Diphenylbiguanidin (84) und 1-Formamidino-4-phenyl-3.5-diphenylimino-1.2.4-triazolidin (86). Beide Produkte bilden sich in ungefähr gleicher Menge [54]. Wahrscheinlich lagern sich bei dieser Reaktion nacheinander zwei Moleküle Carbodiimid an die Stickstoffatome der Hydrazino-Gruppe im Aminoguanidin an, und es folgt die Abspaltung von einem Molekül Anilin [(84) → (85)]

[53] J. K. Simons, US.-Pat. 2456090; Chem. Abstr. 43, 3843 (1949).

[54] L. E. A. Godfrey u. F. Kurzer, J. chem. Soc. (London) 1962, 3561.

→ (86)]. Dem entspricht, daß sich das Triazolidin (86) vorteilhafter aus 1.2-Diphenylbiguanidin (84) und einem Mol Diphenylcarbodiimid darstellen läßt. Da (84) und (86) bei der Einwirkung von Diphenylcarbodiimid auf überschüssiges Aminoguanidin nebeneinander entstehen, muß die 4-Imino-Gruppe des Biguanidins (84) in der Lage sein, erfolgreich mit dem Aminoguanidin um das Carbodiimid zu konkurrieren [54].

Die Hydrolyse des 1-Formamido-4-phenyl-3.5-diphenylimino-1.2.4-triazolidins (86) führt rasch und fast quantitativ zum 3.5-Dianilino-4-phenyl-1.2.4-triazol (78). Wie zu erwarten, entsteht dieses Triazol auch direkt bei der Umsetzung von Aminoguanidin mit Diphenylcarbodiimid im Molverhältnis 1:2 [54].



1.2-Diphenylbiguanidin (84) ist eine zweisäurige Base, ist gegen Säuren und Alkalien beständig, verliert aber beim Erhitzen auf 160 °C Ammoniak oder Anilin, so daß nebeneinander 3-Amino-5-anilino-4-phenyl- (75) und 3-Amino-5-anilino-1.2.4-triazol (70) entstehen. Durch Acylierung von (84) und anschließende Behandlung mit Alkali kommt man zum 3-Anilino-5-methyl-4-phenyl-1.2.4-triazol (80). Wahrscheinlich bildet sich dabei intermediär das Acyl-Derivat (79), X = NH, das unter gleichzeitiger Abspaltung der an N-1 stehenden Formamidino-Gruppe den in den Abschnitten B I, 1–3 beschriebenen dehydatisierenden Ringschluß eingeht [54].

IV. Triazole aus Biguaniden

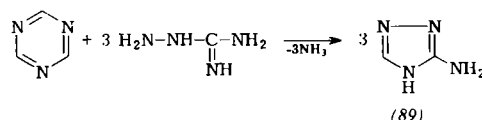
Substituierte Amino- oder Diaminoguanidine sind möglicherweise Zwischenprodukte bei der Synthese von 3-Amino- oder 3-Hydrazino-1.2.4-triazolen aus Biguaniden (87). So tritt bei der Bildung von 3-Amino-5-p-hydroxyanilino-1.2.4-triazol (70),

R = p-HO-H₄C₆-, aus p-Hydroxyphenyl-biguanid (87) und Hydrazin intermediär wahrscheinlich das Formamidinoaminoguanidin (88) auf [55]. Andere Reaktionen dieser Art sind die Addition von Hydrazin oder acylierten Hydrazinen an Dicyandiamid unter Bildung von 3.5-Diamino-1.2.4-triazol [56] bzw. 1-Acyl-3.5-diamino-1.2.4-triazolen [53]. Semicarbazid, Thiosemicarbazid und Säurehydrazide reagieren analog.

Möglicherweise verläuft auch die Hydrazinolyse von Estern der N,N-Dimethyl-dithiocarbaminsäure über Aminoguanidine. Produkte dieser Umsetzungen sind Mercaptane und 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1.2.4-triazol [57].

V. Triazole aus s-Triazin

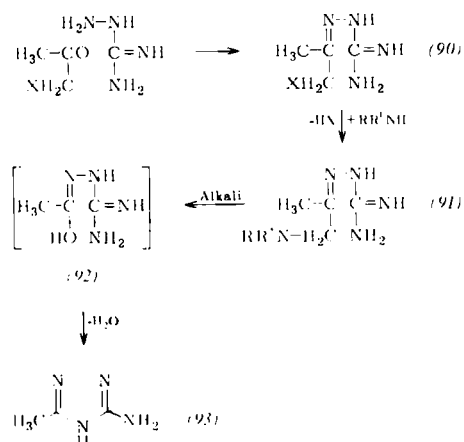
Grundmann und Kreutzberger [27, 58] entdeckten eine interessante Umwandlung des s-Triazins in die stabileren Triazole: Sie fanden, daß s-Triazin mit Semicarbazid,



Thiosemicarbazid oder Aminoguanidin glatt zu 3-substituierten 1.2.4-Triazolen reagiert. So erhält man bei der Einwirkung von frisch gebildetem Aminoguanidin auf s-Triazin mit 47 % Ausbeute das 3-Amino-1.2.4-triazol (89).

VI. Andere Triazol-Synthesen

Beyer und Pyl [59] verwendeten zu einer neuen Synthese des 3-Amino-5-methyl-1.2.4-triazols (93) Formamidino- und Nitroformamidinohydrazone von ω-Halogenketonen (90). Diese Hydrazone reagieren mit vielen organischen Stickstoffbasen zu Derivaten vom Typ (91), die beständig sind und als Salze isoliert werden



[55] G. F. D' Alelio, US.-Pat. 2460591; Chem. Abstr. 41, 488 (1947).

[56] D. W. Kaiser, G. A. Peters u. V. P. Wystrach, J. org. Chemistry 18, 1610 (1953).

[57] M. Kulka, Canad. J. Chem. 34, 1093 (1956).

[58] C. J. Grundmann u. A. Kreutzberger, J. Amer. chem. Soc. 79, 2839 (1957).

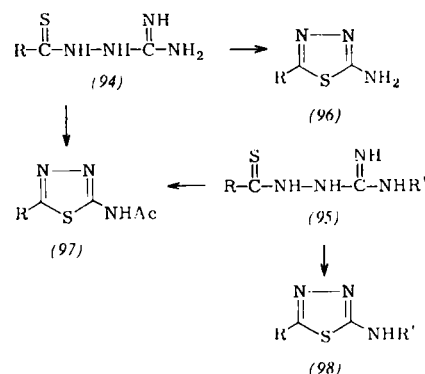
[59] H. Beyer u. T. Pyl, Chem. Ber. 89, 2556 (1956).

können. Alkali spaltet diese Salze in Methanol, Base und Acylaminoguanidin (92), das unter Austritt von Wasser zum Triazol (93) cyclisiert.

C. Thiadiazole

Die Kondensation von Aminoguanidin mit einigen schwefelhaltigen Verbindungen führt zu Strukturen, die sich zur Synthese von 1.3.4-Thiadiazolen eignen.

Durch Thiobenzoylierung von Aminoguanidin [60,61] oder von 1-Amino-3-arylguanidinen [61] mit Thiobenzoyl-thioessigsäure [62] kommt man zum N-Thiobenzamido-guanidin (94) bzw. zu seinen Aryl-Derivaten (95). Im sauren Medium schließen diese Verbindungen den Ring zu 1.3.4-Thiadiazolen (vgl. die oben beschriebene Cyclodehydratisierung der entsprechenden Acylaminoguanidine mit Alkali zu 1.2.4-Triazolen; Abschnitt B I, 1–3). Phosphorsäure oder Essigsäureanhydrid überführen das Thiobenzamidoguanidin (94) unter Abspaltung von Ammoniak in das 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiazol (96) bzw. in dessen Acetyl-Derivat (97) [61]. Die Aryl-Verbindungen (95) liefern bei der Behandlung mit Mineralsäure die erwarteten 2-Arylamino-5-phenyl-1.2.4-thiadiazole (98), verlieren aber unter dem Einfluß von Essigsäureanhydrid Arylamin und gehen in das 2-Acetamido-5-phenyl-1.2.4-thiadiazol (97) über [61].



4-Substituierte 1-Formamidino-thiosenicarbazide (94), $R = \text{ArNH}$, die man aus Arylisothiocyanaten und Aminoguanidin erhält, lassen sich mit Phosphorsäure bei 120 bis 130 °C ähnlich zu 2-Amino-5-aryl-amino-1.3.4-thiadiazolen (96), $R = \text{ArNH}$, cyclisieren [49].

Die Cyclisierung der strukturell verwandten Guanidino-dithiocarbaminsäuren (71) wurde bereits diskutiert (siehe Abschnitt B II).

D. Tetrazole

I. Die Reaktion von Aminoguanidin mit salpetriger Säure

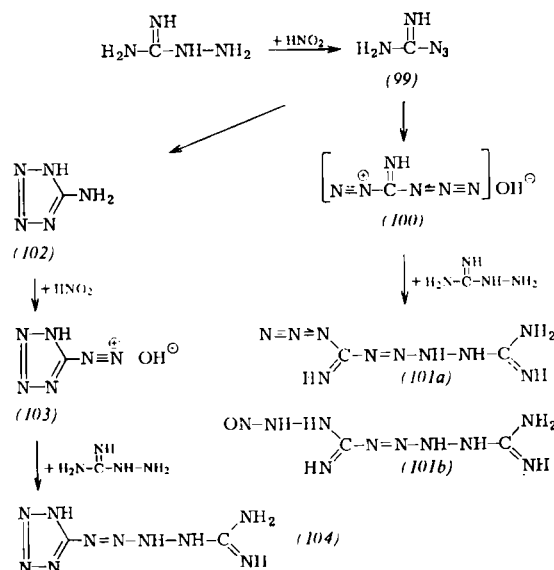
Thiele [1] untersuchte als erster die Umsetzung von Aminoguanidin mit salpetriger Säure, und seine Beobachtungen waren der Anlaß zu zahlreichen weiteren Arbeiten. Der unterschiedliche Verlauf der Reaktion und die Instabilität einiger Produkte komplizieren die

- [60] K. A. Jensen u. J. F. Miquel, Acta chem. scand. 6, 189 (1952).
 [61] F. Kurzer, J. chem. Soc. (London) 1961, 1617.
 [62] F. Kurzer, Chem. and Ind. 1961, 1333.

Untersuchungen, und einige Fragen konnten noch nicht geklärt werden. Lieber und Smith [2] haben die Reaktion ausführlich behandelt, und kürzere Diskussionen sind in den letzten Jahren erschienen [63–65]. Der Verlauf der Umsetzung hängt stark von der Acidität der Lösung ab.

1. Reaktion in neutraler und schwach saurer Lösung

Nach Hofmann und Roth [66] reagiert eine neutrale, kalte wässrige Lösung von Aminoguanidin-nitrat mit überschüssigem Natriumnitrit langsam innerhalb einiger Tage zu einer linear gebauten, als (101a) oder (101b) formulierten Substanz. Hofmann und Mitarbeiter [67,68] bevorzugten die β -Nitrosohydrazin-Struktur (101b), und obwohl Lieber und Smith [2] die dafür erbrachten Beweise als schlüssig ansehen, scheint die Struktur noch nicht ganz gesichert zu sein. So müßte das Tetrazol (104) entstehen, wenn sich das primär gebildete Formamidinazid (99) zum 5-Aminotetrazol (102) cyclisierte. Dieses Amin könnte nämlich mit einem weiteren



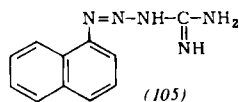
Molekül salpetriger Säure zur Diazoverbindung (103) reagieren, und diese könnte mit frischem Aminoguanidin zu (104) kuppeln. Hofsommer und Pestemer [64] haben versucht, zwischen den Strukturen (101) und (104) durch eine Untersuchung der UV-Spektren von Zwischenprodukten bekannter Struktur zu unterscheiden, aber ihre Ergebnisse waren nicht ganz eindeutig.

2. Farbstoffe aus den Produkten der Aminoguanidin-Diazotierung

Hofmann, Hock und Roth [67] hatten gefunden, daß neutrale Lösungen von „diazotiertem Aminoguanidin“ langsam kuppeln können, z. B. mit β -Naphthol. Die Produkte sind farbig. Shreve, Carter und Willis [65] untersuchten die Reaktion erneut und kuppelten bei 80 bis 85 °C. Sie schlugen für das mit β -Naphthol erhaltene

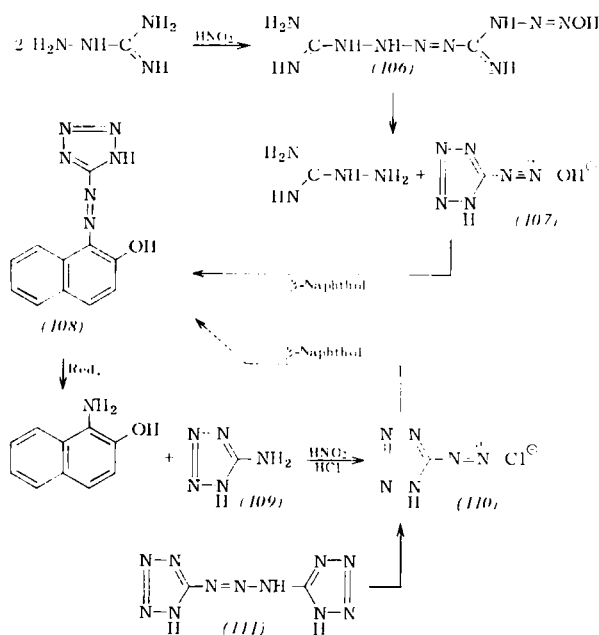
- [63] J. Reilly, J. P. Teegan u. M. F. Carey, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 24, 349 (1948).
 [64] R. Hofsommer u. M. Pestemer, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 53, 383 (1949).
 [65] R. N. Shreve, R. P. Carter u. J. M. Willis, Ind. Engng. Chem. 36, 426 (1944).
 [66] K. A. Hofmann u. R. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 682 (1910).
 [67] K. A. Hofmann, H. Hock u. R. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1087 (1910).
 [68] K. A. Hofmann, H. Hock u. H. Kirmreuther, Liebigs Ann. Chem. 380, 131 (1911).

Kupplungsprodukt die Struktur (105) vor und beschrieben es als den ersten aus einer aliphatischen Diazoverbindung dargestellten Farbstoff. Die Reduktion der



Substanz ergab 1-Amino-2-naphthol, aber weder Aminoguanidin noch seine Zersetzungsprodukte konnten isoliert werden.

Der Grund dafür wurde klar, als *Reilly* und Mitarbeiter [63] zeigen konnten, daß der Farbstoff in Wahrheit ein Derivat des während der Kupplung gebildeten 5-Diazo-tetrazols ist und die Struktur (108) hat. Die Reaktion verläuft danach so, daß ursprünglich gebildetes 1-Formamidino-4-nitrosoaminoformamidino-tetrazen (106) in zwei Bruchstücke zerfällt, von denen eines zum Tetrazol (107) cyclisiert. Dieses koppelt dann mit dem β -Naphthol. Tatsächlich läßt sich nach der Reduktion des Farbstoffs (108) u. a. 5-Aminotetrazol (109) isolieren [63].



Die Struktur des Farbstoffs (108) konnte durch eine vom diazotierten 5-Aminotetrazol (110) ausgehende Synthese bewiesen werden. Der gleiche Farbstoff entsteht aus 1,3-Ditetrazolyltriazinen (111) und β -Naphthol [67] bei 80°C. Das Triazen wird dabei zunächst gespalten, es bilden sich 5-Aminotetrazol und Tetrazolyldiazonium-chlorid (110), und dieses koppelt mit dem β -Naphthol.

3. Reaktion in stark saurer Lösung: Formamidinazid

Thiele [1] behandelte Aminoguanidin mit salpetriger Säure in stark saurer Lösung. Das Produkt wurde später [69] als Formamidinazid-nitrat identifiziert. Kürzlich ließ sich auch das entsprechende Sulfat darstellen [64]. Analog aus Nitroaminoguanidin und salpetriger Säure synthetisiertes Nitroformamidinazid [70–72] gibt Reaktionen der gleichen Art wie Formamidinazid.

[69] A. Hantzsch u. A. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 314, 339 (1900).

4. Reaktionen des Formamidinazids

a) Umwandlung in Derivate des Guanidins oder Aminoguanidins

Behandelt man Formamidinazid mit Hydrazinhydrat, so wird der Azidrest verdrängt und man erhält in guter Ausbeute Aminoguanidin [73] neben einer kleinen Menge 5-Aminotetrazol, das sich durch Cyclisierung bildet. Überschüssiges Hydrazinhydrat führt zu einem Gemisch aus Di- und Triaminoguanidin, eine Reaktion, die zur Synthese dieser Verbindungen im präparativen Maßstab vorgeschlagen worden ist [73]. Aus Nitroformamidinazid entsteht analog Nitroaminoguanidin [72].

Mit Anilin reagieren Formamidinazid-nitrat und Nitroformamidinazid zu Phenylguanidin (Ausbeute: 70 %) [74] bzw. zu 1-Phenyl-3-nitroguanidin (75 %) [74]. Phenylhydrazin verdrängt wie unsubstituiertes Hydrazin den Azidrest und bildet mit Nitroformamidinazid das 1-Phenyl-4-nitroaminoguanidin [74].

Die Substitution des Azidrestes scheint die bevorzugte Reaktionsweise zu sein, wenn die Basizität der Base gering und ihre nucleophile Aktivität gegenüber Carbonyl-C-Atomen hoch ist [74]. Anilin und Phenylhydrazin entsprechen diesen Bedingungen. Das stärker basische Hydrazinhydrat bildet dagegen auch etwas Tetrazol.

Bei der Reduktion von Nitroformamidinazid mit Schwefelwasserstoff entsteht mit 90 % Ausbeute Nitroguanidin [71]. Bei Versuchen [72], das Monoazid des Diaminoguanidins durch milde Reduktion von Nitroformamidinazid mit Natriumhydrosulfid darzustellen, erhielt man Nitroguanidin mit 58 % Ausbeute.

b) Cyclisierung von Formamidinazid zu Tetrazolen

Die für die Synthese heterocyclischer Verbindungen wertvollste Reaktion des Formamidinazids ist seine glatte Cyclisierung in Gegenwart schwacher Basen. Es entsteht 5-Aminotetrazol [1]. Das Produkt ist schwach sauer und kann als freie Säure oder als Salz einer organischen oder anorganischen Base isoliert werden. Salpetrige Säure reagiert mit substituierten Aminoguanidinen im sauren Milieu zu substituierten Formamidinaziden, die sich gleichfalls mit schwachen Basen glatt zu mono- oder disubstituierten Tetrazolen cyclisieren lassen [70, 71, 74–76]. Substituierte Formamidinazide können – im Gegensatz zur nicht substituierten Verbindung – den Ring in zwei Weisen schließen: die meisten Alkyl- oder Arylformamidinazide reagieren fast ausschließlich auf dem Weg (112) \rightarrow (113). Mit Ausbeuten bis zu 95 % entstehen die 1-Alkyl- oder 1-Aryl-5-aminotetrazole

[70] T. E. O'Connor, G. Fleming u. J. Reilly, J. Soc. chem. Ind. 68, 309 (1949).

[71] E. Lieber, E. Sherman, R. A. Henry u. J. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 73, 2327 (1951).

[72] F. L. Scott, D. G. O'Donovan u. J. Reilly, J. appl. Chem. 2, 368 (1952).

[73] T. E. O'Connor, K. Horgan u. J. Reilly, J. appl. Chem. 1, 91 (1951).

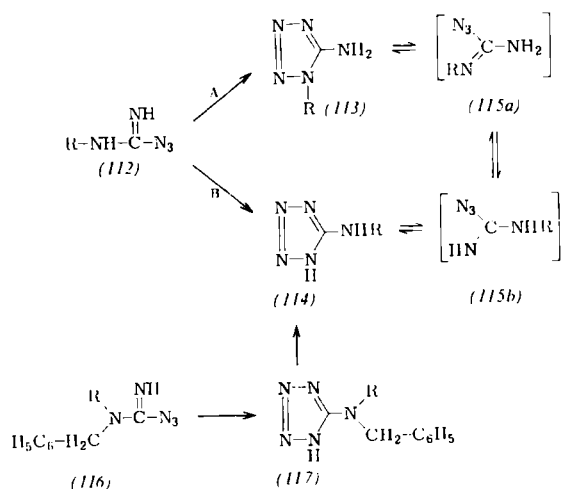
[74] F. L. Scott, F. C. Britten u. J. Reilly, J. org. Chemistry 21, 1519 (1956).

[75] W. G. Finnegan, R. A. Henry u. E. Lieber, J. org. Chemistry 18, 779 (1953).

[76] L. H. Schwartzman u. B. B. Corson, J. Amer. chem. Soc. 76, 781 (1954).

(113) [75], und als Nebenprodukt findet man gewöhnlich das 5-Alkyl- oder 5-Arylamintetrazol (114). Ein elektronegativer Substituent, z. B. eine Nitrogruppe, lenkt die Reaktion in die Richtung (112) → (114), so daß Verbindungen vom Typ (114), im Beispiel das 5-Nitroaminotetrazol, Hauptprodukte sind [70, 71, 74].

Das Mengenverhältnis der Cyclisierungsprodukte (113) und (114) hängt von den Bedingungen ab, denn dem Ringschluß kann eine Isomerisierung folgen [75, 77]. Diese tritt besonders glatt bei 180 bis 200 °C ein und führt in homogenen Systemen, z. B. bei Lösungen in Glycerin, zum Gleichgewicht, dessen Lage vor allem durch die Elektronegativität des Substituenten R bestimmt wird [77]. Schmelzen eines der beiden Tetrazole hat nicht notwendig die Einstellung des Gleichgewichtes zur Folge. Schmilzt nämlich das andere Isomer bei einer höheren Temperatur, so verschiebt sich das Gleichgewicht ständig zugunsten des noch festen Tetrazols. Die Isomerisierung besteht wahrscheinlich in einer Ringöffnung zum substituierten Formamidinazid (115), das in zwei isomeren Formen existiert, der ein erneuter Ringschluß folgt [77]. Das Mengenverhältnis der beiden Isomere (113) und (114) in einem Gemisch läßt sich durch Titration der sauren 5-Alkyl- oder 5-Arylamintetrazole (114) bestimmen [77].



Obwohl normalerweise nur kleine Mengen 5-Alkyl- oder 5-Arylamintetrazol (114) entstehen, können diese Verbindungen leicht durch Fällung als Kupfersalze isoliert werden [75]. Man zerlegt diese Salze mit Schwefelwasserstoff und kommt so zu den freien Aminen [75], von denen viele die Acidität der Essigsäure erreichen [77].

Einen eindeutigen Beweis für die Struktur (114) liefert die Synthese dieser Verbindung aus 1-Alkyl-1-benzylamino-guanidin [75] über das Formamidinazid (116). Dieses kann den Ring nur in einer Richtung, d. h. unter Bildung des 5-Alkyl-5-benzylamintetrazols (117), schließen. Durch Entfernung der schützenden Benzylgruppe mit katalytisch erregtem Wasserstoff [75] kommt man zum Tetrazol (114).

Percival und Herbst [78] haben ausgehend von 1-Amino-2,3-dialkylguanidinen durch Umsetzung mit salpetriger Säure und Cyclisierung der Azide einige 1-Alkyl-5-alkylaminotetrazole dargestellt. Die Alkylreste waren innerhalb einer jeden Verbindung gleich. Das Verfahren versagte beim 1-Amino-2-benzyl-3-di-(β-cyanäthyl)-guanidin [79].

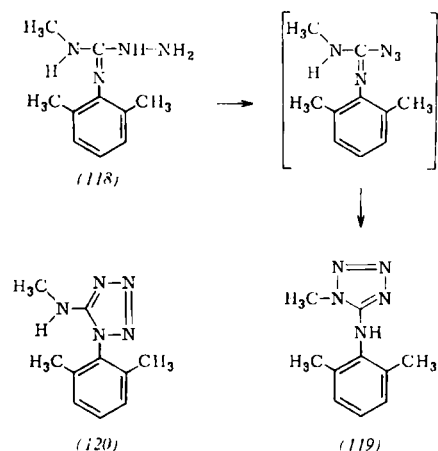
Die glatte Isomerisierung substituierter 5-Aminotetrazole und die beiden Möglichkeiten des Ringschlusses komplizieren manchmal die strukturelle Zuordnung eines Produktes. So

[77] R. A. Henry, W. G. Finnegan u. E. Lieber, J. Amer. chem. Soc. 76, 88 (1954).

[78] D. F. Percival u. R. M. Herbst, J. org. Chemistry 22, 925 (1957).

[79] D. W. Renn u. R. M. Herbst, J. org. Chemistry 24, 473 (1959).

erhielten Schwartzman und Corson [76] bei der Schmidt-Reaktion von 2,6-Dimethylacetophenon ein Tetrazol, das sie als 1-Methyl-5-(2,6-dimethylanilino)-tetrazol (119) formulierten und auf dem als eindeutig angenommenen Weg (118) → (119) zu synthetisieren versuchten.

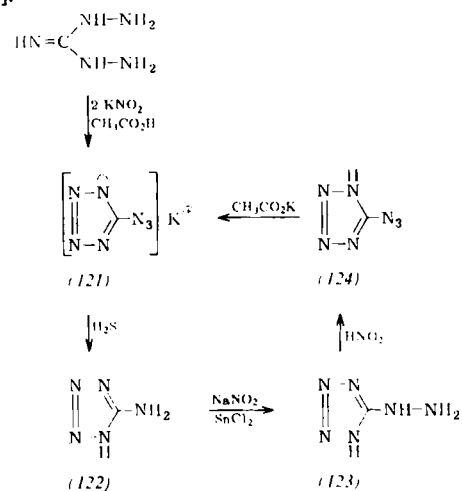


Finnegan, Henry und Olson [80] wiesen darauf hin, daß vergleichbare Reaktionen gewöhnlich die isomeren 1-Aryl-5-alkylaminotetrazole ergeben hatten [75]. Infolge sterischer Hinderung ließ sich die Struktur des Produktes hier nicht mit chemischen Mitteln klären. IR-spektroskopische Untersuchungen zeigten aber, daß die von Schwartzman und Corson dargestellte Verbindung das 5-Methylamino-1-(2,6-dimethylphenyl)-tetrazol (120) war [80].

c) Cyclisierung von Formamidinazid-Derivaten mit elektronegativen Substituenten

α) Reaktion von Diaminoguanidin mit salpetriger Säure

Bei der Umsetzung von Diaminoguanidin mit salpetriger Säure in gepufferter oder schwach saurer Lösung folgt der Diazotierung ein schneller Ringschluß als beim Aminoguanidin [81]. Mit 2 Mol Alkalinitrit entsteht das Alkalisalz des Tetrazolylazids (121) als einziges Produkt [81].



Kaliumtetrazolylazid bildet glänzende weiße Plättchen, die gegen Druck, Reibung oder Hitze äußerst empfindlich sind. Mengen von weniger als 0,01 g können kräftige Explosionen hervorrufen, besonders, wenn die

[80] W. G. Finnegan, R. A. Henry u. A. L. Olson, J. Amer. chem. Soc. 77, 4420 (1955).

[81] E. Lieber u. D. R. Levering, J. Amer. chem. Soc. 73, 1313 (1951).

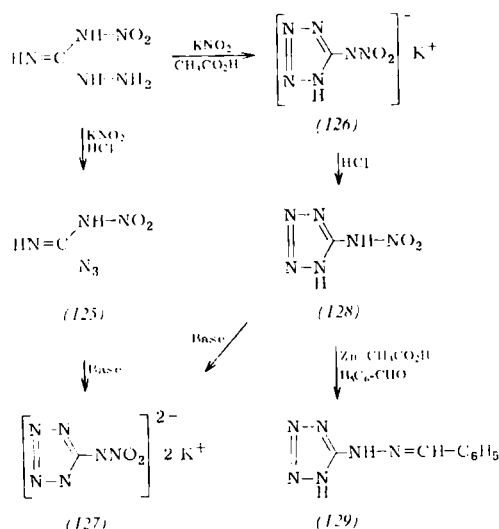
Substanz mit Essigsäure verunreinigt ist. Das freie Azid (124), das man aus dem 5-Hydrazinotetrazol (123) darstellen kann, ist weniger stoßempfindlich als die Salze. Die Eigenschaften dieses Azids entsprechen nicht den von Thiele [1] angegebenen. Seine Struktur ließ sich jedoch IR-spektroskopisch und durch Reduktion mit Schwefelwasserstoff zum bekannten 5-Aminotetrazol (122) festlegen.

Setzt man Diaminoguanidin mit nur einem Mol salpetriger Säure um, so entsteht das Azid (121) in geringerer Ausbeute neben viel unverbrauchtem Ausgangsmaterial [81].

β) Nitroformamidinazid

Mit salpetriger Säure reagiert Nitroaminoguanidin wie Diaminoguanidin [70, 71]. In mineralaurer Lösung entsteht Nitroformamidinazid (125) [70, 71], das in farblosen Plättchen (Fp = 56 °C) kristallisiert. In neutraler oder essigsaurer Lösung erhält man mit Alkalinitrit das Alkalisalz des 5-Nitroaminotetrazols (126).

Nitroformamidinazid wird durch verdünntes Alkali, durch Ammoniak [70–72] und durch organische Basen [82] fast quantitativ in Disalze (127) des 5-Nitroaminotetrazols umgewandelt. Freies 5-Nitroaminotetrazol (128), das man aus den Salzen mit Säure gewinnt, ist stoß- und hitzeempfindlich und kann heftig explodieren [70, 71].



Die Struktur des 5-Nitroaminotetrazols wurde durch Reduktion mit Zink und Essigsäure zum 5-Hydrazinotetrazol bestätigt, das sich als Benzyliden-Derivat (129) isolieren ließ. Die UV-Spektren des 5-Nitroaminotetrazols und einiger seiner Salze sind beschrieben worden [83]. In der gleichen Arbeit wird für die freie Verbindung eine zwitterionische Struktur vorgeschlagen.

II. Tetrazole aus Aminoguanidin über Formazane

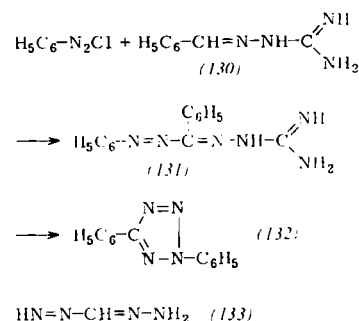
Gegen Ende des 19. Jahrhunderts stellte Wedekind [84] sogenannte Guanazyl-Verbindungen (131) dar, indem er Aryldiazoniumsalze mit Aldehyd-formamidinohydrazonen (130), gewöhnlich in alkalischem Medium, kon-

[82] E. Lieber, C. C. Herrick u. E. Sherman, J. Amer. chem. Soc. 74, 2684 (1952).

[83] E. Lieber, E. Sherman u. S. H. Patinkin, J. Amer. chem. Soc. 73, 2329 (1951).

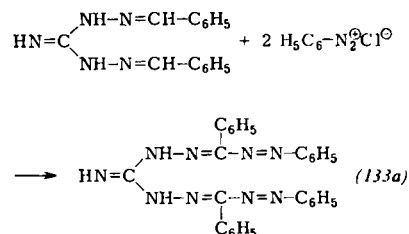
[84] E. Wedekind, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 444 (1897).

densierte. Diese Verbindungen ließen sich glatt zu 2.5-Diaryltetrazolen (132) oxydieren. Die Chemie der Formazane (133) ist kürzlich zusammenfassend beschrieben worden [85].

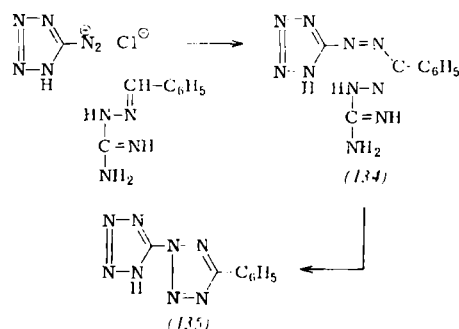


Diese Kupplungsreaktion hat man auf Hydrazone übertragen, die sich vom Diaminoguanidin ableiten [86, 87]. Beide tertiären H-Atome solcher Verbindungen reagieren mit Aryldiazoniumsalzen in der erwarteten Weise, und es entstehen Bis-3.5-diarylformazyl-Derivate (133a) [86, 87]. Auch im aromatischen Ring substituierte Diazoniumverbindungen geben diese Reaktion. Bei den heterocyclischen Diazoniumsalzen blieb sie auf die vom 4-Aminoantipyrin abgeleitete Substanz beschränkt.

Die milde Oxydation der Bis-3.5-diarylformazyl-Derivate (133a) führte nicht zu den erwarteten Bis-(5-aryltetrazol-2-yl)-formimininen. Infolge einer gleichzeitig eintretenden Spaltung erhielt man vielmehr nur disubstituierte Monotetrazole vom Typ (132) [86–88]. Konzentrierte Salpetersäure oxydiert und nitriert (133a), so daß als Hauptprodukt ein 2.5-Di-(nitrophenyl)-tetrazol entsteht [88].



Man hat versucht, durch Oxydation des aus Tetrazol-5-diazoniumchlorid und Benzyliden-aminoguanidin dargestellten Formazans (134) eine Verbindung mit zwei Tetrazolringen zu erhalten [89]. Konzentrierte Salpeter-



[85] A. W. Nineham, Chem. Reviews 55, 355 (1955).

[86] F. L. Scott, D. A. O'Sullivan u. J. Reilly, J. chem. Soc. (London) 1951, 3508.

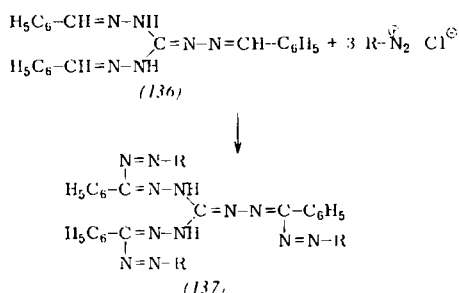
[87] F. L. Scott, D. A. O'Sullivan u. J. Reilly, Chem. and Ind. 1952, 782.

[88] F. L. Scott, D. A. O'Sullivan u. J. Reilly, J. Amer. chem. Soc. 75, 5309 (1953).

[89] V. A. Grakauskas, A. J. Tomasewski u. J. P. Horwitz, J. Amer. chem. Soc. 80, 3155 (1958).

säure eignete sich als Oxydationsmittel nicht, sie bewirkte eine vollständige Zerstörung der Substanz. Bei der Oxydation mit Brom entstanden Tetrazine, aber mit wäßrigem Permanganat bildete sich das erwünschte Produkt (135) mit 60 % Ausbeute [89].

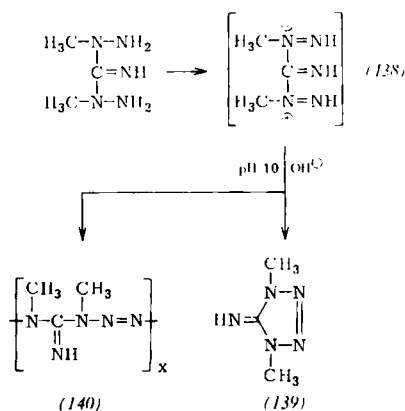
Eine logische Fortsetzung dieser Arbeiten war der Versuch, Formazane aus Derivaten des Triaminoguanidins zu synthetisieren [87]. Tribenzyliden-triaminoguanidin (136) kuppelt mit den Diazoniumsalzen des p-Nitranilins, β -Naphthylamins und 4-Chlor-2-toluidins in der erwarteten Weise unter Bildung von Iminoharnstoff-Derivaten, z. B. (137). Benzoldiazoniumchlorid verhält sich anomal, die Umsetzung führt zu einem Produkt, das einen Phenoxo-Rest enthält [87]. Heterocyclische Diazoniumsalze, mit Ausnahme von Tetrazol-5-diazoniumsalzen [87, 89], reagieren nicht.



Bei diesen Kupplungsreaktionen kann die Diazonium-Verbindung das Aminoguanidin-Derivat an drei Stellen angreifen: an der (=CH-)Gruppe, an der (-NH-)Gruppe oder sogar am aromatischen Ring. Nicht alle damit zusammenhängenden Fragen konnten geklärt werden [85]. Nach Scott [88] ist die Formazan-Bildung umso wahrscheinlicher je höher die Elektronendichte am C-Atom der (=CH-)Gruppe ist. Busch et al. [90] nahmen an, daß das Diazonium-Ion an der (-NH-)Gruppe angreift und daß sich der Kupplung eine Umlagerung des zuerst gebildeten Tetrazens zum Formazan anschließt.

III. Andere Tetrazol-Synthesen

Eine neue Synthese des Tetrazols aus Aminoguanidin-Derivaten haben McBride, Finnegan und Henry [91] entwickelt: 1.2-Dimethyl-1.2-diaminoguanidin, das man aus 2.3-Dimethyl-isothiosemicarbazid und Methylhydra-



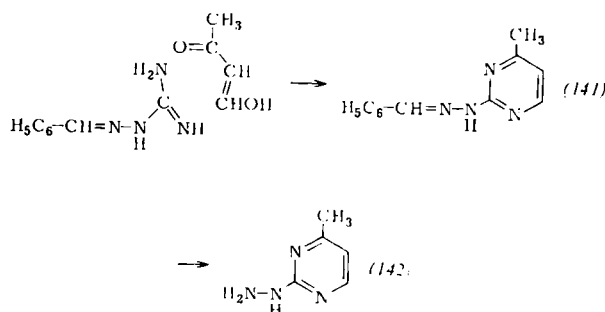
[90] M. Busch u. H. Pfeiffer, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1162 (1926); M. Busch u. R. Schmidt, J. prakt. Chem. 131, 182 (1931).

[91] W. R. McBride, W. G. Finnegan u. R. A. Henry, J. org. Chemistry 22, 152 (1957).

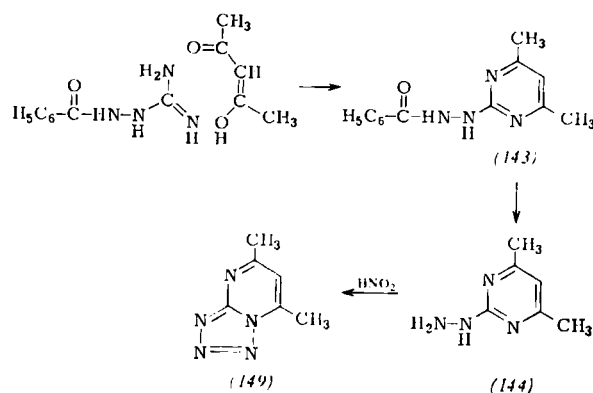
zin erhält, wird mit Kaliumbromat oder -jodat in 6 N HCl zu einer Verbindung (138) oxydiert, die bei pH = 10 entweder zum 1.4-Dimethyl-5-iminotetrazol (139) cyclisiert oder ein wasserlösliches Polytetrazen (140) bildet. Das Tetrazol (139) ließ sich nach Umsetzung mit Phenyl-isothiocyanat als 1-(1.4-Dimethyltetrazolyl)-3-phenylthioharnstoff isolieren [91]. Dagegen konnte das Polytetrazen nicht isoliert werden; für seine Bildung sprechen nur spektroskopische Befunde.

E. Pyrimidine

Thiele [92] erkannte, daß Aminoguanidin mit seiner Formamidino-Gruppe zur Pyrimidin-Synthese brauchbar ist, wenn der Hydrazin-Rest blockiert ist. Die naheliegende Blockierung durch Hydrazon-Bildung [5] haben Shiho und Kanai [93] ausgenutzt, indem sie Benzyliden-aminoguanidin mit Formylaceton zum 2-Benzylidenhydrazino-4-methylpyrimidin (141) kondensierten. Die Hydrolyse zum freien Hydrazin (142) gelang, allerdings nur mit schlechter Ausbeute, durch



fünftündiges Erhitzen mit verdünnter Salzsäure auf 80 °C. Die Struktur der Verbindung (142) wurde durch ihre Synthese aus 2-Chlor-4-methylpyrimidin und Hydrazinhydrat bestätigt.



Die Hydrazino-Gruppe des Aminoguanidins kann auch durch Acylierung blockiert werden. So führt die Kondensation von Benzamidoguanidin mit Acetylaceton

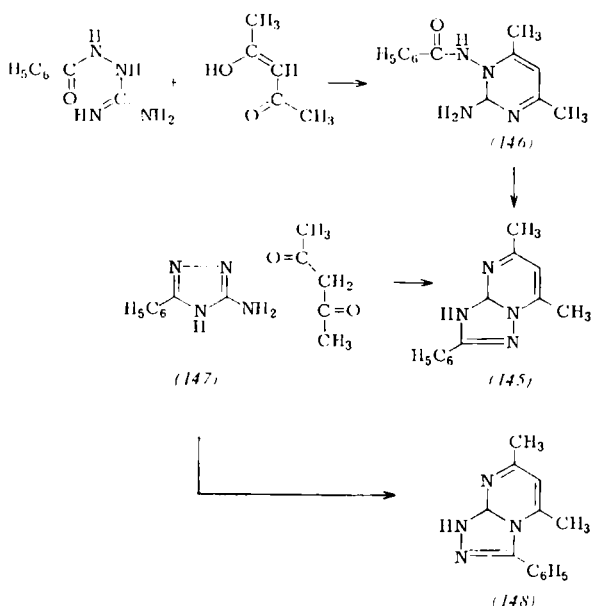
[92] J. Thiele u. R. Biehan, Liebigs Ann. Chem. 302, 299 (1898).

[93] D. Shiho u. T. Kanai, J. chem. Soc., Japan, pure Chem. Sect. 73, 862 (1952); Chem. Abstr. 48, 2070 (1954).

[94] D. Shiho u. N. Takahayashi, J. Pharmac. Soc. Japan 75, 773 (1955); Chem. Abstr. 50, 4976 (1956).

[96] zum Benzoyl-Derivat (143) des 2-Hydrazino-4,6-dimethylpyrimidins, das sich zum freien Hydrazin (144) hydrolysieren läßt.

Eine weitere aus der Mutterlauge isolierte Verbindung (Fp = 165 °C) wurde als 2-Phenyl-5,7-dimethyl-triazolo[2,3-a]pyrimidin (145) bezeichnet [96]. Sie soll sich durch eine andersartige Kondensation der Ausgangsstoffe auf dem Weg über das Diaminopyrimidin (146) bilden. Das Triazolopyrimidin (145) entsteht auch, wenn man Acetylaceton und 3-Amino-5-phenyl-1,2,4-triazol (147) in pyridin-haltigem Äthanol kocht [96]. Diese Synthese ist nicht, wie die Autoren annahmen, ein Strukturbeweis, denn es besteht auch die Möglichkeit zur Kondensation unter Bildung der isomeren Substanz (148). Es ist sogar wahrscheinlicher, daß das bei der Bildung des Hydrazinopyrimidins (144) entstehende Nebenprodukt die Struktur (148) hat, denn diese Verbindung könnte durch eine einfache dehydratisierende Cyclisierung aus dem Benzoylhydrazin (143) hervorgehen.



Behandelt man das Hydrazinopyrimidin (144) mit salpetriger Säure, so erhält man das 5,7-Dimethyl-tetrazolo-[2,3-a]-pyrimidin (149).

Ein Aminoguanidin-Derivat des Pyrimidins synthetisierten Shiho und Takahayashi [94], indem sie 2-Amino-4-chlor-6-methylpyrimidin mit Hydrazinhydrat zum 4-Hydrazino-Derivat reagieren ließen und dieses mit Cyanamid zum 2-Amino-6-methylpyrimidin-4-yl-aminoguanidin kondensierten. Eine weitere Pyrimidin-Verbindung, in der das Skelett des Aminoguanidins enthalten ist, wurde aus 2-Äthylmercapto-6-methoxy-4-methylpyrimidin und Hydrazinhydrat gewonnen [95].

F. 1.2.4-Triazine

Das Molekül des Aminoguanidins enthält eine Kette aus einem Kohlenstoffatom und drei Stickstoffatomen. Es eignet sich daher zur Synthese von 3-Amino-1,2,4-triazinen. Viele derartige Derivate sind bereits durch Kondensation von Aminoguanidin mit bifunktionellen Carbonyl-Verbindungen dargestellt worden. Um Substanzen zu erhalten, in denen ein Triazinring mit einem anderen aromatischen System anelliert ist, geht man von o-Chinonen aus.

[95] A. Vystreil u. J. Vidlicka, Chem. Listy 45, 407 (1951); Chem. Abstr. 46, 7567 (1954).

[96] R. Giuliano u. G. Leonardi, Farmaco (Pavia), Ediz. sci. 11, 389 (1956).

I. 1.2.4-Triazine aus Aminoguanidin

1. Mit halogenierten Carbonyl-Verbindungen

Im allgemeinen entstehen aus Aminoguanidin und halogenierten Carbonyl-Verbindungen keine 3-Amino-1,2,4-triazine. Thiele und Dralle [4] beobachteten als erste, daß Chloral mit Aminoguanidin nicht unter Bildung des erwarteten sechsgliedrigen Ringes reagiert, sondern daß man lediglich das unbeständige Formamidinohydrazon des Chlorals erhält, dessen Hydrolyse zum Formamidinohydrazon der Glyoxylsäure führt. Ähnlich entsteht aus Monochloracetaldehyd das Bisformamidinohydrazon des Glyoxals [4]. Auch ein kürzlich unternommener Versuch [59], Formamidino- oder Nitroformamidinohydrazone von α -Halogenacetophenonen zu Triazin-Derivaten zu cyclisieren, ergab nur entweder Triazole oder Verbindungen mit achtgliedrigem Ring.

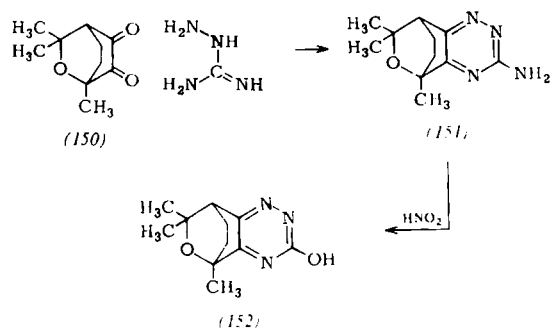
2. Mit Dicarboxyl-Verbindungen

Es gelang Thiele und Dralle [4] auch nicht, Aminotriazine aus Aminoguanidin und aliphatischen Dicarboxyl-Verbindungen (z. B. Glyoxal oder Diacetyl) darzustellen. Sie erhielten osazon-ähnliche Substanzen, die sich aus zwei Molekülen Aminoguanidin und einem Molekül Carbonyl-Verbindung zusammensetzten.

Ein kürzlich ausgegebenes Patent [97] beschreibt jedoch die Synthese vieler Triazine aus Aminoguanidin und aliphatischen Dicarboxyl-Verbindungen, die auch Säuren sein können, wie z. B. Brenztrauben-, Glyoxyl- oder Oxalsäure. Ein typisches Beispiel ist die Umsetzung von Cyclohexendion in Äthanol mit einer wäßrigen Lösung von Aminoguanidin, wobei der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge auf etwa 8 gehalten wird. Das gebildete 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-benzotriazin scheidet sich beim Abkühlen aus.

Von Erickson [98] stammt ein einfaches Verfahren zur Synthese von Aminotriazinen durch Zugabe aliphatischer Dicarboxyl-Verbindungen zu wäßrigen Suspensionen von Aminoguanidin-hydrogencarbonat. Da dieses in Wasser nur wenig löslich ist, enthält die Lösung Aminoguanidin nur in geringer Konzentration, und die Cyclisierung verläuft schneller als die Osazon-Bildung.

Das bicyclische Diketon Dioxocineol (150) reagiert mit Aminoguanidin zu einem Monoformamidinohydrazon, das durch Alkali zu einem Aminotriazin cyclisiert wird [99]. Da die im Dioxocineol neben dem Methylrest stehende Carbonylgruppe sterisch behindert ist, sollte das Aminoguanidin zunächst mit der anderen Carbonylgruppe reagieren. Trifft dies zu, so wäre das Cyclisierungsprodukt als (151) zu formulieren. Salpetrige Säure überführt dieses Amin in die

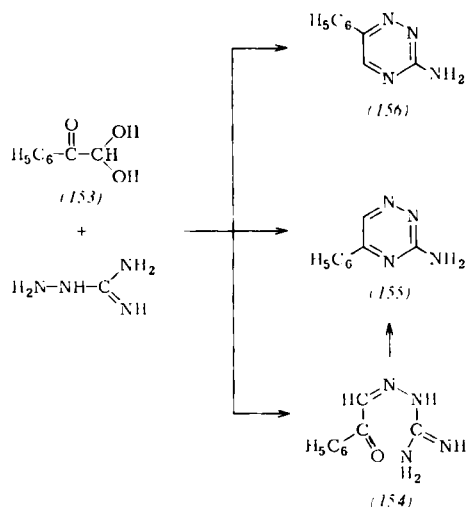


[97] Merck & Co. Inc., Brit. Pat. 755036; Chem. Abstr. 51, 8151 (1957).

[98] J. G. Erickson, J. Amer. chem. Soc. 74, 4706 (1952); US-Pat. 2653933; Chem. Abstr. 48, 12815 (1954).

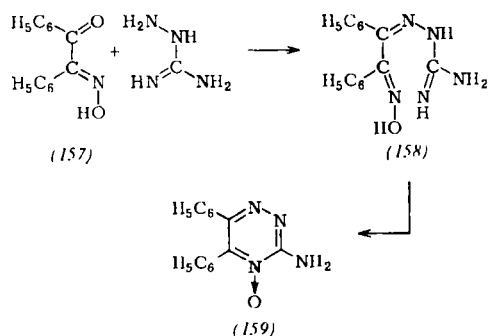
Hydroxy-Verbindung (152), die auch aus Dioxocineol und Semicarbazid zugänglich ist [99].

Bei der Umsetzung von Aminoguanidin mit Phenylglyoxal-hydrat (153) entstehen je nach den Bedingungen drei Produkte [100]. Im sauren Milieu läßt sich ein Zwischenprodukt isolieren, das vermutlich ein Monoformamidinohydrazon (154) ist und das bei der Pyrolyse zum 3-Amino-5-phenyl-1.2.4-triazin (155) dehydratisiert wird. Dieses Amin erhält man mit geringerer Ausbeute auch bei der Zugabe von 30-proz. Natronlauge zu einer Suspension von Aminoguanidin-hydrogencarbonat in kochendem Phenylglyoxalhydrat. Es reagiert mit salpetriger Säure oder mit kochender Kalilauge zum 3-Hydroxy-5-phenyl-1.2.4-triazin.



Ein zweites, als 3-Amino-6-phenyl-1.2.4-triazin (156) formuliertes Produkt entsteht mit 30 % Ausbeute, wenn man wäßrige Lösungen von Aminoguanidin-hydrochlorid und Phenylglyoxal vermischt und anschließend durch Zugabe wäßriger Kalilauge langsam alkalisch macht.

Gibt man eine wäßrige Lösung von Aminoguanidin-hydrochlorid zu einer stark alkalischen Lösung von Phenylglyoxal-hydrat, so bildet sich das dritte Produkt, bei dem es sich um die Imino-Form des 3-Amino-6-phenyl-1.2.4-triazins (156) handeln soll [100]. Die Existenz einer stabilen Imino-Form ist jedoch unwahrscheinlich, umso mehr als die beiden Verbindungen unterschiedliche Hydrochloride und Acetyl-Derivate bilden.



[99] G. Cusmano, An. Real Acad. Farmac. 9, 307 (1943); Chem. Abstr. 43, 7926 (1949).

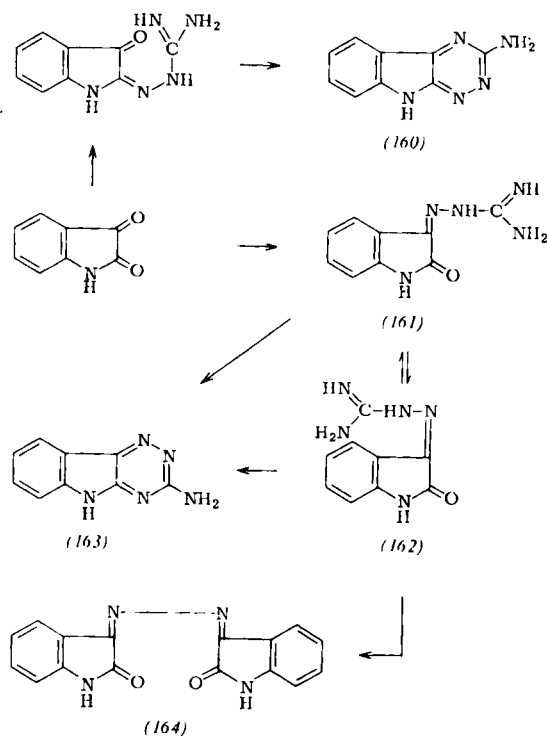
[100] J. B. Ekeley, R. E. Carlson u. A. R. Ronzio, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 59, 496 (1940).

Aus Benzil und Aminoguanidin entsteht 3-Amino-5.6-diphenyl-1.2.4-triazin [92]. Vom Benzilmonoxim (157) gibt es ein Monoformamidinohydrazon (158), dessen Nitrat durch Essigsäure zum 3-Amino-5.6-diphenyl-1.2.4-triazin-4-oxyd (159) cyclisiert wird.

Erster Schritt all dieser Reaktionen ist die Kondensation einer Carbonylgruppe mit dem Hydrazinrest des Aminoguanidins. Da eine Dicarbonyl-Verbindung diese Kondensation mit jeder ihrer Carbonylgruppen eingehen kann, ist es oft schwierig, dem schließlich entstehenden Triazin die richtige Struktur zuzuschreiben.

De [101] kondensierte Isatin mit Aminoguanidin, formulierte das Produkt als (160) und ordnete analoge Strukturen einigen Farbstoffen zu, die er später aus substituierten Indolen gewann [102]. Rajagopalan [103] wiederholte die Kondensation des Isatins in Essigsäure. Sein Produkt unterschied sich im Schmelzpunkt von der Verbindung, die De erhalten hatte, es besaß den richtigen Stickstoffgehalt, aber man errechnet aus seinen Angaben eine Ausbeute von 122%.

King und Wright [104] konnten die Verhältnisse klären. Auf Grund von Befunden, die für eine größere Reaktionsfähigkeit der β -Carbonylgruppe im Isatin sprachen, nahmen sie an, daß die anfängliche Kondensation mit dem Aminoguanidin zu β -Formamidinohydrazonen führt. Nach der von Rajagopalan angegebenen Vorschrift erhielten sie eine Base, die sich als Isatin-syn- β -formamidinohydrazon (161) erwies. Da die Verbindung schlecht kristallisierte, wurde sie in ihr Hydrochlorid übergeführt, aus dem im alkalischen Milieu bei 80°C eine neue kristalline, isomere Base entstand. Ihr



[101] S. C. De, J. Indian chem. Soc. 4, 183 (1927).

[102] S. C. De u. P. C. Dutta, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2604 (1931).

[103] S. Rajagopalan, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A 18, 100 (1943).

[104] H. King u. J. Wright, J. chem. Soc. (London) 1948, 2314.

Nitrat und ihr Hydrochlorid unterschieden sich von den Salzen der ersten Base. Das zweite Produkt mußte daher das Isatin-anti- β -formamidinohydrazone (162) sein. Kochende 16-proz. Salzsäure bildet aus dem Hydrochlorid des anti-Hydrazons die syn-Form zurück. Ein Vergleich der Verbindungen mit Rajagopalans Produkt ergab, daß dieser das rohe syn- β -Formamidinohydrazone des Isatins synthetisiert hatte und nicht, wie angenommen, eine tricyclische Verbindung.

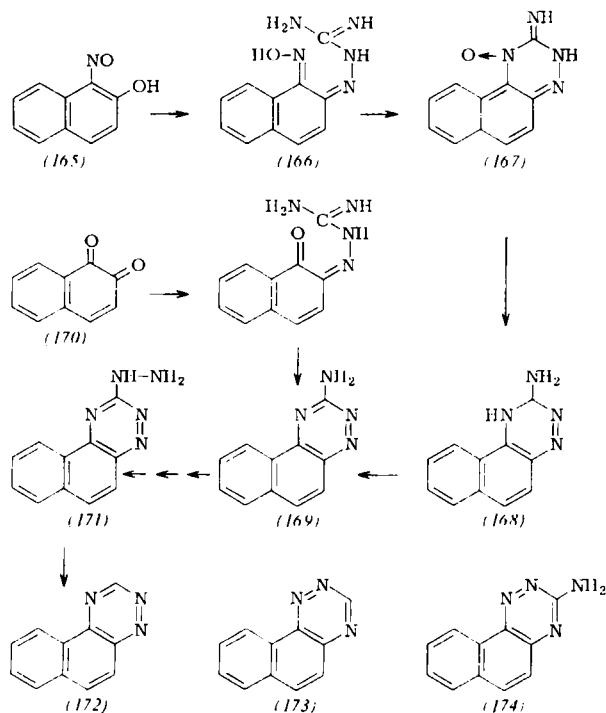
Daß die Zuordnung der Konfigurationen richtig war, zeigte die Tatsache, daß man aus dem Hydrochlorid der syn-Form glatt das Triazin (163) erhält, wenn man es einige Stunden mit verdünntem Ammoniak kocht. Dagegen muß man die anti-Form unter vermindertem Druck auf 250 °C erhitzen, damit sie cyclisiert. Die entsprechenden Formamidinohydrazone des N-Methylisatins sind gleichfalls dargestellt und zum 5-Methyl-Derivat der tricyclischen Verbindung (163) cyclisiert worden [104].

Die Acetylierung des anti- β -Formamidinohydrazons ergab ein Mono- und ein Diacetylderivat. Letzteres geht beim Kochen mit 16-proz. Salzsäure nicht in die syn-Form über, sondern bildet das Diisatinazin (164) [104].

3. Mit Chinonen

Thiele und Dralle [4] hatten α -Nitroso- β -naphthol (165) mit Aminoguanidin-nitrat zum α -Oximo- β -naphthyliden-Derivat (166) kondensiert, das beim Erhitzen der wäßrigen Lösung zu einem Iminotriazin-N-Oxyd der wahrscheinlichen Struktur (167) cyclisierte. Die Reduktion dieser Verbindung ergab ein Amin (168), das sich unter milden Bedingungen zu einem Aminotriazin (Fp = 200 bis 201 °C) oxydieren ließ. Dieses Produkt, das wahrscheinlich das 2-Amino-naphtho[1.2]-s-triazin (169) ist, hat offenbar auch De [101] bei der Kondensation von Aminoguanidin mit 1.2-Naphthochinon (170) in Gegenwart von Essigsäure erhalten, obwohl er einen Schmelzpunkt von 240 °C angibt.

Diese Reaktionen sind kürzlich in zwei Laboratorien erneut untersucht worden. Scott und Reilly [105] bestätigten die



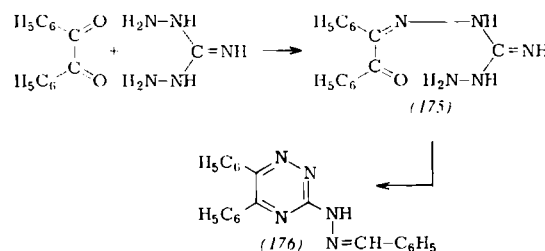
[105] F. L. Scott u. J. Reilly, Nature (London) 169, 584 (1952).

Struktur, die Thiele und Dralle dem Iminotriazin-N-oxyd (167) zugeschrieben hatten. Die Verbindung ist amphoter, d. h. sie bildet sowohl Metallsalze als auch Salze mit organischen Säuren, einschließlich der Pikrinsäure. Mit Phenylisocyanat reagiert sie zu einem Harnstoff-Derivat. Auch die Ergebnisse der Reduktion des Iminotriazin-N-oxyds und der Oxydation des Zwischenproduktes (168) wurden bestätigt. Das Produkt war wieder ein Aminotriazin (169) vom Fp = 201 °C. Bei der Kondensation des 1-O-Methyloxims des 1.2-Naphthalinquinons mit Aminoguanidin entsteht das O-Methyl-Derivat der Verbindung (166), das gegen kochendes Wasser stabil ist.

Fusco und Bianchetti [106] haben versucht, den Unterschied zwischen den Schmelzpunkten zu klären, die De sowie Thiele und Dralle für die Verbindung (169) angaben. Die beiden unsubstituierten Naphthotriazine (172) und (173) waren bereits dargestellt worden [106]. Baute man das von De synthetisierte Aminotriazin über das Hydrazin (171) ab, so entstand das Naphthotriazin (172). Das Aminotriazin von De mußte also die Struktur (169) haben. Um zu prüfen, ob De vielleicht ein Gemisch der Aminotriazine (169) und (174) in Händen gehabt hatte, wurde die Verbindung (174) synthetisiert. Das Gemisch der beiden Isomere schmilzt jedoch bei 180 bis 190 °C. Es scheint also, daß der von De für das Aminotriazin (169) angegebene Schmelzpunkt von 240 °C auf einem Irrtum beruht.

II. 1.2.4-Triazine aus Diaminoguanidin

Lieber und Strojny [107] kondensierten Benzil mit Diaminoguanidin-nitrat, erhielten aber nicht die erwartete Verbindung mit siebengliedrigem Heteroring, sondern mit 85 % Ausbeute das Mono-(aminoformamidino)-hydrazone (175). Das gleiche Produkt entsteht, wenn man Diaminoguanidin in zweifachem Überschuß anwendet.



Die weitere Umsetzung von (175) mit Benzaldehyd führt mit 19 % Ausbeute zum Triazin-Derivat (176).

G. Tetrazine

Aminoguanidin ist bisher nicht sehr häufig zur Synthese von Tetrazinen verwendet worden. Wiederholt sind Tetrazine aber bei Umsetzungen mit Aminoguanidin oder bei Reaktionen, die zu Aminoguanidin-Derivaten führen sollten, isoliert worden.

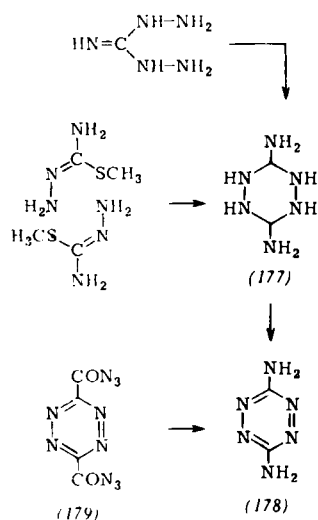
Ponzio und Gastaldi [108] erhielten bei der Behandlung von Aminoguanidin mit wäßriger Kalilauge eine feste violette Substanz, die sie ohne überzeugenden Beweis als 3.6-Diamino-1.2.4.5-tetrazin formulierten. Lieber und Smith [2] haben diese Untersuchung diskutiert.

[106] R. Fusco u. G. Bianchetti, Gazz. chim. Ital. 87, 438, 446 (1957).

[107] E. Lieber u. E. J. Strojny, J. org. Chemistry 17, 518 (1952).

[108] G. Ponzio u. C. Gastaldi, Gazz. chim. Ital. 43 II, 129 (1913); ibid. 44 I, 257, 277 (1914); ibid. 45 I, 181 (1915).

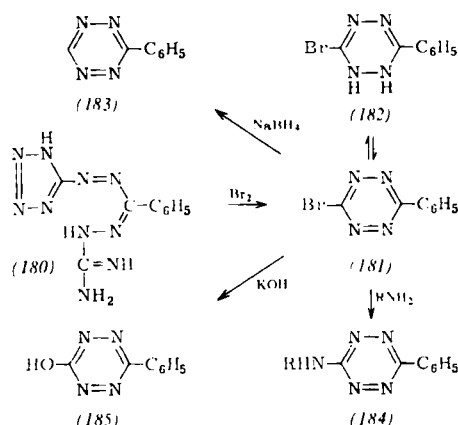
In neuerer Zeit fanden *Scott* und *Reilly* [5], daß S-Methylisothiosemicarbazid mit einigen organischen Basen zu einer dunkelroten, bei 360 °C schmelzenden Verbindung reagiert, der sie die Struktur des 3,6-Diamino-1,2,4,5-tetrazins (178) zuschrieben. Primär entsteht vermutlich das Dihydropyrazin (177), das von der Luft zum Tetrazin oxydiert wird. Die Verbindung (178) ist mit dem von *Ponzio* und *Gastaldi* beschriebenen Produkt nicht identisch. *Lieber* und Mitarbeiter [109] bestätigten die Struktur (178), indem sie die Verbindung auf einem eindeutigen Weg aus 3,6-Dicarboxy-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin über das 3,6-Dicarbonylazid (179)



mit einer Gesamtausbeute von 11 % synthetisierten. Diaminoguanidin reagiert mit salpetriger Säure zu einer Verbindung, die sich gleichfalls zum Diaminotetrazin (178) oxydieren läßt [109].

Diaminotetrazin ist leicht zu reduzieren und das reduzierte Produkt geht wieder zum Ausgangsmaterial zu oxydieren, ein für Tetrazine typisches Verhalten [109]. Der aromatische Charakter des Tetrazinringes kommt darin zum Ausdruck, daß sich beide Aminogruppen diazotieren lassen. Das entstehende Bis-diazoniumsalz ist mit β -Naphthol zu einem Farbstoff gekuppelt worden [109].

Ein 1,4-disubstituiertes 3,6-Diaminotetrazin hat *Scott* [110] durch Einwirkung von Basen auf S-Methyl- oder S-Äthyl-1-phenylisothiosemicarbazid synthetisiert. *Gra-*



[109] C. H. Lin, E. Lieber u. J. P. Horwitz, J. Amer. chem. Soc. 76, 427 (1954).

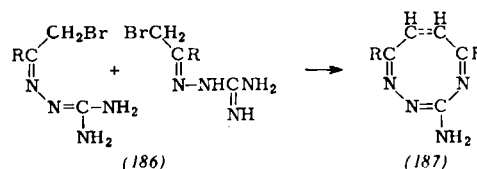
[110] F. L. Scott, Chem. and Ind. 1954, 158.

kauskas, *Tomasewski* und *Horwitz* [89] isolierten nach der Oxydation von 1-Formamidino-3-phenyl-5-(tetrazol-5-yl)-formazan (180) mit Brom in Eisessig bei 40 bis 60 °C eine feste dunkelrote Substanz der Zusammensetzung $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_4\text{Br}$. Bei der Reduktion dieses Produktes mit Zinkstaub bildet sich glatt eine feste, hellgelbe, um zwei H-Atome reichere Verbindung $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{Br}$, die sich mit Brom zum Ausgangsmaterial zurückoxydieren läßt. Die kräftigere Reduktion des roten Produktes $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_4\text{Br}$ mit NaBH_4 ergibt, wenn man eine milde Oxydation mit Natriumnitrit anschließt, das bekannte 3-Phenyl-1,2,4,5-tetrazin (183). Daraus ist zu schließen, daß die rote Verbindung das 3-Brom-6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin (181) ist.

Das Bromatom in (181) läßt sich leicht verdrängen: mit Kalilauge erhält man das 3-Hydroxyderivat (185), und mit Aminen entstehen N-substituierte 3-Aminoderivate (184), die auf ihre Antitumor-Wirkung geprüft wurden [89].

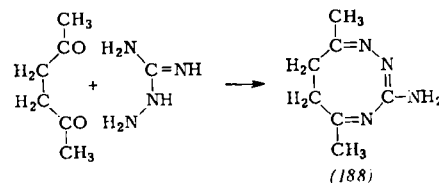
H. Verbindungen mit großen Ringen

Beyer und *Pyl* [111] fanden, daß ω -Bromacetophenon mit Aminoguanidin in alkoholischer Bromwasserstoffsäure zum Hydrobromid des ω -Bromacetophenonformamidinohydrazons (186) reagiert. Das Produkt schmilzt bei 198 °C. Schwache Basen wie Natriumacetat oder Ammoniak kondensieren zwei Moleküle des Hydrazons bei Raumtemperatur unter Abspaltung von HBr und Aminoguanidin zum 3-Amino-5,8-diphenyl-1,2,4-triazacyclooctatetraen (187). Diese Verbindung entsteht mit 37 bis 44 % Ausbeute und kristallisiert in braunorangen, bei 208 °C unter Zersetzung schmelzender Prismen. Ähnliche cyclische Substanzen wurden aus p-Chlor-, p-Brom- und m-Nitro- ω -bromacetophenon synthetisiert [111].



Da man bei der Behandlung von ω -Bromacetophenon mit alkoholischer Kalilauge Dibenzoyläthylen erhält [112], wurde angenommen, der erste Schritt der Cyclisierungsreaktion wäre die Bildung des Dibenzoyläthylen-diformamidinohydrazons, das dann unter Eliminierung von Aminoguanidin den Ring schließt. Weder das Diformamidinohydrazone des cis-Dibenzoyläthylens noch das der trans-Verbindung cyclisieren aber unter den Bedingungen der Triazacyclooctatetraen-Bildung, so daß diese Reaktion anders verlaufen muß.

Die C=C-Doppelbindung in (187) addiert ein Molekül Brom. Das Produkt spaltet anschließend Bromwasser-



[111] H. Beyer u. T. Pyl, Angew. Chem. 68, 374 (1956); Liebigs Ann. Chem. 605, 50 (1957).

[112] B. M. Bogoslawski, J. allg. Chem. (russ.) 14, 993 (1944).

stoff ab, so daß in summa ein Monobromderivat der Verbindung (187) entsteht. Die Aminogruppe verhält sich normal, d. h. sie bildet Salze (z. B. ein Hydrochlorid und ein Hydrobromid) und läßt sich acylieren (z. B. acetylieren und benzylieren). Die Behandlung mit Phenylisothiocyanat liefert das Phenylthioharnstoff-Derivat. Die Verbindung (187) scheint auch in einer Imino-Form zu existieren, denn mit Isoamylnitrit erhält man eine kristalline Nitroso-Verbindung, die sich in Säuren

und in Alkali löst. Oxydiert man (187) mit H_2O_2 oder mit Kaliumpermanganat, so werden zwei Moleküle des Amins über die Aminogruppen zu einer Azoverbindung verknüpft [11].

Mit Diacetyläthan reagiert Aminoguanidin gleichfalls unter Bildung eines achteckigen Ringes; es entsteht das 3-Amino-5,8-dimethyl-1,2,4-triazacycloocta-2,4,8-trien (188).

Eingegangen am 25. September 1962 [A 292]

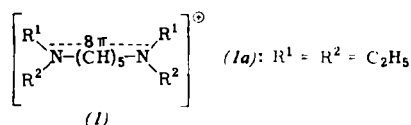
ZUSCHRIFTEN

Lichtabsorption und relative Elektronendichten von Carbocyanin-Farbstoffen

Von Dr. S. Dähne und Dr. J. Ranft [*]

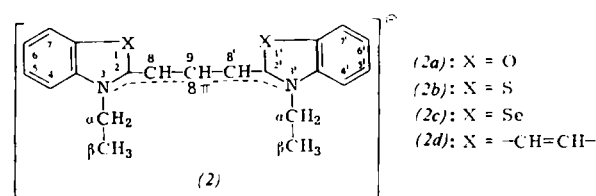
Institut für Optik und Spektroskopie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
Physikalisches Institut der Universität Leipzig

Die relativen Elektronendichten an den α -Methylenprotonen von einfachen Pentamethin-Farbstoffen (1)



R^1, R^2 = Alkylgruppen, die auch zu einem Pyrrolidyl- oder Piperidylring geschlossen sein können.

nehmen mit zunehmender Rotverschiebung der langwelligsten Elektronenanregungsbanden ab [1]. Dieser Zusammenhang kann durch die Protonenresonanzspektren der Carbocyanin-Farbstoffe (2), die wesentlich größere Unterschiede



in der Lichtabsorption aufweisen, weitgehend bestätigt werden. Die bei 100 MHz [2] ermittelten chemischen Verschiebungen, die ein Maß für die relativen Elektronendichten am Kernort darstellen, sind in Abhängigkeit von der Lage der langwelligsten Elektronenanregungsbande der Farbstoffe in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I. Chemische Verschiebungen τ in Abhängigkeit von der Lage der langwelligsten Elektronenanregungsbande (λ_{\max}) von Carbocyanin-Farbstoffen.

Farbstoff	λ_{\max} [nm] in Äthanol	τ [ppm] [a] der 3,3'- α -Methylenprotonen	τ [ppm] [a] der 8,8'-Methinprotonen	τ [ppm] [a] des 9-Methinprotons
(1a)	415,5	6,53	4,23	2,39
(3) [b]	445,5	6,36	3,90	2,63
(2a)	485,0	5,71	3,88	1,70
(2b)	559,0	5,41	3,36	2,21
(2c)	570,0	5,64	3,14	2,19
(2d)	605,0	5,55	3,46	1,32

[a] Bezogen auf Tetramethylsilan $\tau = 10,0$.

[b] (3) = 3,3'-Diäthyl-thiazolidino-carbocyanin.

Bemerkenswerterweise werden in der gleichen Reihenfolge wie bei den 3,3'- α -Methylenprotonen – wenn auch mit größerer Unregelmäßigkeit – die relativen Elektronendichten an den Methinprotonen 8,8'- und 9- vermindert. Man muß annehmen, daß die Elektronendichten an den übrigen Atomen (1,1' oder 2,2' oder 3,3'), die an dem chromophoren System beteiligt sind, mit zunehmender Bathochromie mehr oder weniger erhöht werden. Dieser Befund bestätigt den von G. Scheibe et al. [3,4] gefundenen Zusammenhang zwischen Lichtabsorption und Basizität der Cyaninfarbstoffe, da eine örtliche Elektronendichteerhöhung einer erhöhten Basizität entspricht. Nicht bestätigt wurde dagegen bei diesen Farbstoffen die von Scheibe [4] diskutierte Möglichkeit, daß die Basizitätszunahme an den Methinkohlenstoffatomen 8 und 8' lokalisiert ist.

Eingegangen am 10. Oktober 1963 [Z 600]

[*] Z. Zt. CERN, Genf.

[1] S. Dähne u. J. Ranft, Z. physik. Chem. (Leipzig), im Druck; S. Dähne, Mber. Dt. Akad. Wiss. 5, 567 (1963).

[2] Eine ausführliche Veröffentlichung der Protonenresonanzspektren der Farbstoffe und ihre Diskussion erscheint demnächst in der Z. physik. Chem. (Leipzig). – Wir danken auch an dieser Stelle in aufrichtiger Weise Herrn Dr. A. Malera, Forschungslaboratorium der VARIAN AG. Zürich, für die Aufnahme der Protonenresonanzspektren.

[3] G. Scheibe u. D. Brück, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 54, 403 (1950).

[4] G. Scheibe, Chimia 15, 10 (1961).

Darstellung des echten Natrium-hexametaphosphates $Na_6[P_6O_{18}]$

Von Prof. Dr. E. Thilo und Dipl.-Chem. U. Schülke

Institut für Anorganische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

Von den kondensierten Phosphaten mit ringförmigen Anionen waren bisher nur die Trimeta- und Tetrametaphosphate bekannt und untersucht.

Van Wazer und Karl-Kroupa [1] fanden jedoch 1956 durch zweidimensionale Papierchromatographie [2] Hinweise, daß in Lösungen und Hydrolysaten des Grahamschen Salzes Phosphate mit ringförmigen Anionen, also Metaphosphate, mit mehr als vier (PO_3) -Gruppen pro Anion enthalten sind. Dies bestätigten 1961 Rudy und Ruf [3].

Bei neuen Untersuchungen am Grahamschen Salz fanden wir nun, daß durch Änderung der Laufmittelzusammensetzung eine gute papierchromatographische Trennung der Metaphosphate bis zum Oktametaphosphat möglich ist. Außerdem gelingt es, durch kurzfristiges Erhitzen von wasserfreiem Na-Trimetaphosphat ein Grahamsches Glas herzustellen, in dem die höhermolekularen Metaphosphate mit ringförmigen Anionen erheblich angereichert sind.