

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 184 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

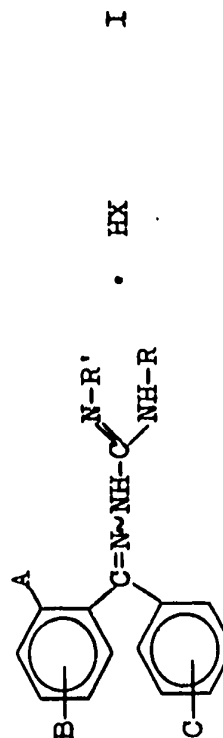
5(51) C 07 C 281/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

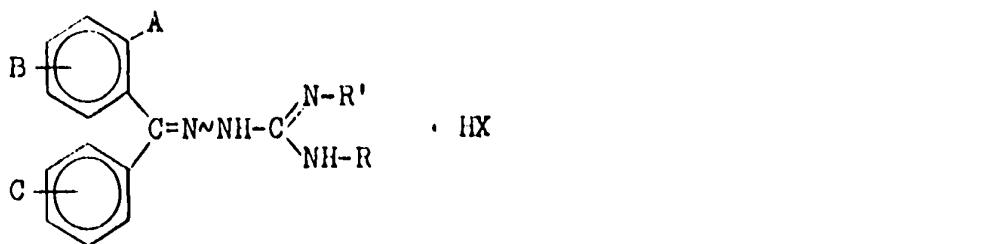
(21)	DD C 07 C / 298 993 3	(22)	30. 12. 86	(44)	23. 05. 91
(71)	Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Domstraße 11, O - 2200 Greifswald, DE				
(72)	Richter, Peter, Prof. Dr. sc. nat.; Besch, Anita, Dr. rer. nat.; Wunderlich, Ines, Dr. rer. nat.; Hagen, Angela, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Ernst-Moritz-Arndt-Universität, O - 2200 Greifswald; Institut für Pharmakologische Forschung der pharmazeutischen Industrie, O - 1136 Berlin, DE				
(74)	Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Direktorat für Forschung, BfNS, Rudow, Petershagen-Allee, O - 2200 Greifswald, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone				

(55) Herstellung; Benzophenonamidinohydrazone; Benzophenone; Hydrazin; Thiosemicarbazide; Hydrazindithiocarbonsäureester; Kondensationsprodukte; Zwischenprodukt; Ammoniak; Ammoniakderivate; antiarrhythmische Wirkung; antiischämische Wirkung; große therapeutische Breite; lange Wirkdauer
(57) Ziel und Aufgabe bestehen darin, ein Verfahren zur Herstellung von 2-substituierten Benzophenonamidinohydrazonen mit antiarrhythmischer und antiischämischer Wirkung sowie großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß 2-substituierte Benzophenone mit Hydrazin bzw. Thiosemicarbaziden bzw. Hydrazindithiocarbonsäureestern umgesetzt werden und die Kondensationsprodukte, ggf. nach Überführung in ein weiteres Zwischenprodukt, mit Ammoniak bzw. Ammoniakderivaten zur Reaktion gebracht werden. Formel I, in der A = NH₂, NHAlkyl, OH, OAlkyl, B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂, C = H, Halogen, R und R' = H, Phenyl, substituiertes Phenyl sowie HX eine pharmazeutisch geeignete und physiologisch akzeptable anorganische bzw. organische Säure bedeuten. Formel I



Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone der allgemeinen Formel I, in der



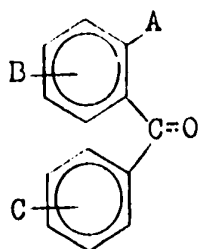
A = NH₂, NAlkyl, OH, OAlkyl

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂,

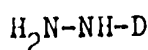
C = H, Halogen,

R und R' = H, Phenyl, substituiertes Phenyl und

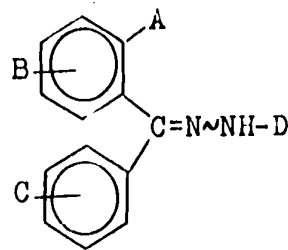
HX eine pharmazeutische geeignete und physiologisch akzeptable anorganische bzw. organische Säure bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-substituierte Benzophenone der allgemeinen Formel II mit Hydrazinderivaten der allgemeinen Formel III zu Kondensationsprodukten der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden in denen



II



III



IV

A = NH₂, NAlkyl, OH, OAlkyl

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂,

C = H, Halogen,

D = H, CS-NH-R', CSS-Alkyl,

R' = Phenyl, substituiertes Phenyl

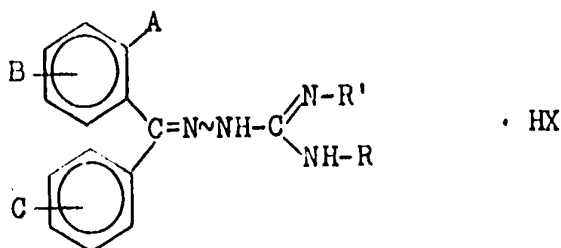
bedeuten und daß anschließend diese Kondensationsprodukte entweder durch Reaktion mit 1-Amidinopyrazolen bzw. Phenylcyanamiden (bei D = H) oder durch Reaktion mit Iodalkanen und anschließendes Erhitzen mit Ammoniak bzw. Aminen (bei D = CS-NH-R', CSS-Alkyl) zu den Titelverbindungen umgesetzt werden.

- Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Benzophenone der allgemeinen Formel II vorzugsweise solche mit einer Amino- bzw. substituierten Aminogruppe in 2-Stellung umgesetzt werden.
- Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Kondensation der Benzophenone der allgemeinen Formel II mit den Hydrazinderivaten der Formel III vorzugsweise in Ethanol oder wäßrigem Ethanol unter Rückflußbedingungen durchgeführt werden.
- Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung der Verbindungen IV (D = H) mit 1-Amidinopyrazolen bzw. Phenylcyanamiden vorzugsweise in Ethanol durch Erhitzen unter Rückflußbedingungen durchgeführt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzungen der Verbindungen IV (D = CSNHR', CSSAlkyl) mit Iodalkanen vorzugsweise in cyclischen Ethern bei Raumtemperatur und die anschließende Reaktion mit Ammoniak in Ethanol durch Erhitzen auf 70 bis 75°C durchgeführt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 und 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindungen der Formel I, in denen HX eine andere als die für die Kondensationsreaktion verwendete Säure bedeutet, dargestellt werden, indem die durch Kondensation erhaltenen Salze entweder mit überschüssiger Alkallauge in die entsprechende Base übergeführt werden und diese mit der ein- bis zweimolaren Menge der jeweiligen Säure umgesetzt werden, oder mit der einmolaren Menge eines Alkalisalzes der jeweiligen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, zur Reaktion gebracht werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone der allgemeinen Formel I



in der

A = NH₂, NHAlkyl, OH, OAlkyl,

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂,

C = H, Halogen,

R und R' = H, Phenyl, substituiertes Phenyl sowie

HX eine pharmazeutisch geeignete und physiologisch akzeptable anorganische bzw. organische Säure bedeuten.

Unter diesen Verbindungen gibt es biologisch aktive Substanzen, vor allem solche, die antiarrhythmische und antiischämische Wirkung bei relativ großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer aufweisen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Hydrazin bzw. Thiosemicarbaziden bzw. Hydrazindithiocarbonsäureestern und die Überführung der entsprechenden Kondensationsprodukte in Amidinohydrazone sind im Prinzip bekannt (American Cyanamid Co., US.P. 794600, v. 6. 5. 1977, ausg. 15. 8. 1978, Kl. A 61 K-31/15, C07 C 121/60, C07 C 133/10; S. Schutz, K.-H. Meyer, K. Stoepel und H. G. Kroneberg, Brit. P. 1,036,987, v. 29. 4. 1965, ausg. 20. 7. 1966, Kl. C07 C 133/10, C07 D 5/16 C07 D 27/00, C07 D 49/34) bzw. können analog den Verfahren zur Darstellung substituierter Aminoguanidine (s. Houben-Veyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Bd. 7/1, S. 461 ff., [1954], Bd. 8, S. 191 ff. [1952]) durchgeführt werden. Dies gilt gleichfalls für die Umsetzung von 2-substituierten Benzophenonen mit Aminoguanidinsalzen.

Nachteilig an dieser Synthesvariante ist, daß zur Herstellung der Titelverbindungen drastische Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Dies ist besonders für die Darstellung von Titelverbindungen mit substituierter Amidinogruppe (R und/oder R' ≠ H) von Bedeutung, die dadurch erschwert ist, daß bei der Herstellung der als Kondensationspartner benötigten substituierten Aminoguanidine zahlreiche Nebenprodukte auftreten.

Die Amidinohydrazone des Benzophenons und des 4-Hydroxybenzophenons wurden als analgetische, spasmolytisch und antiinflammatorisch wirksam beschrieben (Ugine Kuhlman, Fr. P.M. 7.858, Fr. 181 927, vom 30. 12. 1968, ausg. 20. 4. 1970, Kl. A 61, K, C07 c). Besonders intensiv wurden mehrfachsubstituierte Benzophenonamidinohydrazone bearbeitet, die in der Regel Halogen- bzw. Trifluormethyl-Substituenten in 3- und 4-bzw. 4'-Position tragen. Diese Verbindungen wurden vor allem wegen ihrer Eignung als Antimalariamittel (D. Amaral, J. R., et al., J. med. Chem. 12, 21 [1969]; Ruiz, R., und D. M. Aviado, Pharmacology 4, 45 [1970]; French, F. A., et al., J. med. Chem. 14, 862 [1971]) sowie wegen ihrer antineoplastischen (cytotoxischen) Eigenschaften (Balocchi, F., et al., J. med. Chem. 6, 431 [1963]; French, F. A., et al., Cancer Chemother. rep. part. 2, 2, 177 [1971]) dargestellt. Antifungale, antibakterielle, antivirale und Antimycoplasma-Wirkungen sollen auch N-substituierte Amidinohydrazone 3,4,4'-trisubstituierter Benzophenone aufweisen, wobei als Substituenten Cl, CH₃, OH und OCH₃ genannt werden (Nishimura, T., et al., Jap. P. 79 115 330, v. 27. 2. 1978, ausg. 7. 9. 1979; Kl. A 61 K 31/15, C07 C 133/10). Bei zwei der bereits erwähnten Verbindungen mit Antimalaria-Aktivität wurde als Nebenwirkung eine schwache antiarrhythmische Wirkung beschrieben. Es handelt sich dabei um das 4-Fluor-4'-trifluormethylbenzophenonamidinohydrazon und das 3,4-Dichlor-4'-trifluormethylbenzophenonamidinohydrazon. Wegen der geringen Stärke dieser Wirkqualität sowie der infolge hoher Toxizität sehr geringen therapeutischen Breite sind diese Verbindungen jedoch nicht geeignet für eine therapeutische Nutzung (Ruiz, R., und D. M. Aviado, a. a. O.).

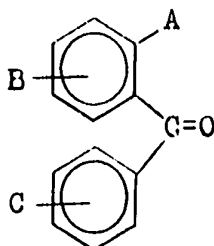
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone zu schaffen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein in seinen Reaktionsbedingungen mildes Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone mit antiarrhythmischer und antiischämischer Wirkung sowie großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer zu entwickeln.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Benzophenone der allgemeinen Formel II



II,

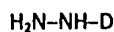
in der

A = NH₂, NH-Alkyl, OH, OAlkyl

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂,

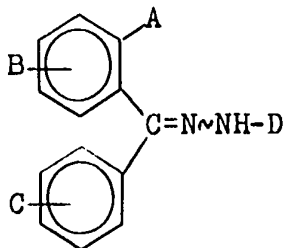
C = H, Halogen

bedeuten, mit Hydrazinderivaten der Formel III, in der



III

Die Bedeutung H, CS-NH-R' oder CSS-Alkyl sowie R' die Bedeutung H, Phenyl oder substituiertes Phenyl haben, zu Kondensationsprodukten der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden, in der



IV

A = NH₂, NAlkyl, OH, OAlkyl

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO₂,

C = H, Halogen,

D = H, CS-NH-R', CSSAlkyl sowie

R' = H, Phenyl, substituiertes Phenyl

bedeuten.

Diese Kondensationsprodukte werden dann entweder durch Reaktion mit l-Amidinopyrazolen bzw. Phenylcyanamiden (bei D = H) oder durch Reaktion mit l-Dalkanen und anschließendes Erhitzen mit Ammoniak bzw. Aminen (bei D = CS-NH-R', CSSAlkyl) in die Titelverbindungen überführt.

Die Kondensation der Verbindungen II und III wird in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol oder wäßriges Ethanol, unter Zusatz von Säure, z. B. Salzsäure oder Salpetersäure, in der Regel unter Rückflußbedingungen durchgeführt.

Die Reaktion der unsubstituierten Verbindungen IV (D = H) mit l-Amidinopyrazolen bzw. Phenylcyanamiden zu den Titelverbindungen wird in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol durch Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt.

Die Umsetzung der Verbindungen IV (D = CS-NH-R', CSSAlkyl) mit l-Dalkanen wird in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in cyclischen Ethern (z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran) bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion, die ggf. dc kontrolliert wird, werden die Titelverbindungen durch Erhitzen der mit Ammoniak gesättigten bzw. mit Aminen versetzten Lösung auf dem Wasserbad gebildet.

Die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen können jeweils in der (Z)- und in der (E)-Form auftreten, wobei in der Regel Gemische der beiden Stereoisomeren erhalten werden. Erforderlichenfalls kann eine Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation vorgenommen werden, da die Umwandlung der reinen kristallinen Salze wegen der relativ hohen Energiebarriere zwischen den beiden stereoisomeren Formen anmeßbar langsam erfolgt.

Die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen zeigen, insbesondere die (Z)-Form, biologische Wirkung, vor allem antiarrhythmische und antiischämische Wirkung bei relativ großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer. Die antiarrhythmische Wirkqualität der genannten Verbindungen wurde gegenüber zahlreichen Arrhythmieformen nachgewiesen. Die Prüfung erfolgte nach intravenöser und oraler Verabreichung an den tierexperimentellen Modellen Aconitinarrhythmie, g-Strom-enthinarrhythmie und Ca⁺⁺-Arrhythmie sowie gegenüber ischämisch induzierten Arrhythmien am Okklusionsmodell.

Als besonders auffällig erwies sich dabei das 2-Amino-5-chlorbenzophenon-amidinohydrazon. Diese Substanz ist antiarrhythmisch hochwirksam, was am Beispiel der Aconitinarrhythmie der Ratte nach intravenöser und oraler Applikation anhand der aus den Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelten ED₂₀-Werte demonstriert werden soll. Die Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit am Aconitinmodell erfolgten hierbei vergleichend für das (Z)-Isomere, das (E)-Isomere sowie das (Z)-/(E)-Gemisch des 2-Amino-5-chlorbenzophenon-amidinohydrazons. Die im folgenden aufgeführten ED₂₀-Werte für die beiden Stereoisomeren und das Gemisch verdeutlichen eine stärkere antiarrhythmische Wirkaktivität für das (Z)-Isomere, was sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Applikation nachgewiesen werden konnte:

Substanz	i. v.-ED ₂₀ (mol/kg)	p. o.-ED ₂₀ (mol/kg)
(Z)-Isomeres	4,0 · 10 ⁻⁶	3,5 · 10 ⁻⁵
(E)-Isomeres	1,1 · 10 ⁻⁵	7,8 · 10 ⁻⁴
(Z)-/(E)-Gemisch	1,2 · 10 ⁻⁵	2,4 · 10 ⁻⁴

Demgegenüber sind Chinidin und Ajmalin am Aconitinmodell der Ratte bei beiden Applikationsarten wesentlich schwächer wirksam.

Außerdem entfalten sowohl das (Z)- als auch das (E)-Isomere an der Aconitinarrhythmie der Ratte nach einmaliger oraler Gabe eine auffallend lange Wirkdauer, die über der von Chinidin, Ajmalin und Disopyramid liegt.

Beide Stereoisomere zeigen darüber hinaus an der Ratte eine übereinstimmende und sehr geringe intravenöse sowie orale Toxizität.

Auf Grund der ermittelten LD₅₀- und ED₂₀-Werte an der Ratte läßt sich insbesondere für das (Z)-Isomere ein großer therapeutischer Index nach i. v.- und p. o.-Applikation ableiten. Die therapeutischen Quotienten (Q) für die (Z)-Form wurden zu Q_{i.v.} = 40 und Q_{p.o.} = 74 berechnet. Als weiterer positiver Befund der (Z)-Form ist neben der sehr guten antiarrhythmischen Wirksamkeit die antiischämische Wirkkomponente erwähnenswert, die an den Modellen der Isoprenalinischämie und Koronarokklusion nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt sind die genannten Verbindungen als Antiarrhythmika mit zusätzlicher antiischämischer Wirkqualität einzuschätzen.

Ausführungsbeispiele

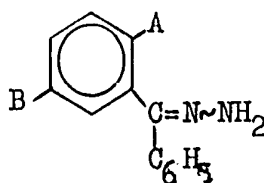
Die Erfindung soll anschließend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

1. Darstellung von Amidinohydrazonsalzen 2-substituierter Benzophenone über deren Hydrazone

1.1. Hydrazone 2-substituierter Benzophenone

0,1 mol der 2-substituierten Benzophenone werden unter Erwärmen in 200 ml Ethanol gelöst und die Lösung nach Zusatz von 58 g Hydrazinhydratlösung (85%) und 2 g Toluol-4-sulfonsäure auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt bis weitgehende Umsetzung eingetreten ist. Beim Abkühlen der Reaktionslösung kristallisieren die Hydrazone aus. Sie werden abgesaugt, mit verd. Ethanol gewaschen und nach dem Trocknen aus Ethanol umkristallisiert. Durch Einengen der filtrierten Reaktionslösung können weitere Fraktionen der Hydrazone erhalten werden. (s. Tab. 1)

Tabelle 1: Hydrazone 2-substituierter Benzophenone

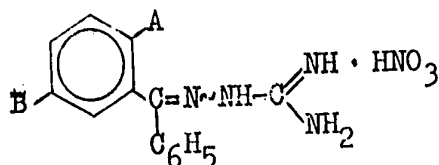


A	B	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Schmb. °C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse N (%) ber.: gef.:
NH ₂	H	50	55	134-143	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ (211,3)	19,88 20,09
NH ₂	Cl	40	70	133-134	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ (245,7)	17,10 17,35
NHCH ₃	Cl	35	75	108-110	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ (259,7)	16,18 16,51
NH ₂	NO ₂	60	45	179-182	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ (256,3)	16,40 16,26
OH	Cl	45	65	56-60	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O (246,7)	11,36 11,52

1.2. Umsetzung der Hydrazone 2-substituierter Benzophenone mit l-Amidino-3,5-dimethylpyrazolnitrats

Jeweils 0,1 mol der Hydrazone und des l-Amidino-3,5-dimethylpyrazolnitrats (J. chem. Soc. [London] 74, 3456 [1952]; 75, 4053 [1953]) werden in 200 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 bis 40 h wird die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand nach Verreiben mit Ether in Ethanol gelöst und die Lösung bis zur starken Trübung mit Ether versetzt. Die nach einigem Stehen abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Amidinohydrazone 2-substituierter Benzophenone

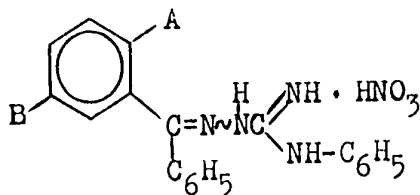


A	B	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Schmb. °C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse N (%) ber.: gef.:
NH ₂	H	30	40	189–196	C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₃ (316,3)	26,57 26,83
NH ₂	Cl	40	30	ab 232 (u. Z.)	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₆ O ₃ (350,8)	23,95 24,20
NHCH ₃	Cl	40	45	152–155	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₆ O ₃ (364,8)	23,03 23,14
NH ₂	NO ₂	35	30	ab 237 (u. Z.)	C ₁₄ H ₁₅ N ₇ O ₆ (361,3)	27,13 27,45
OH	Cl	40	40	255–262	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₆ O ₄ (351,7)	19,91 20,27

2. Darstellung von N-Phenylamidinohydrazone 2-substituierter Benzophenone über deren Hydrazone

0,1 mol der nach 1.1. dargestellten Hydrazone und 0,12 mol Phenylcyanamid werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und die Lösung 20 h auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung i. Vak. bis fast zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 50 ml Ethanol aufgenommen. Nach Filtration wird die Lösung bis zur deutlich sauren Reaktion mit konz. Salpetersäure und danach mit Ether bis zur starken Trübung versetzt. Die nach einigem Stehen abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und ggf. umgefällt (s. Tab. 3).

Tabelle 3: N-Phenylamidinohydrazone 2-substituierter Benzophenone



A	B	Ausbeute (%)	Schmb. °C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse N (%) ber.: gef.:
NH ₂	Cl	40	180–183	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₆ O ₃ (426,9)	19,68 19,27
NH ₂	NO ₂	28	210–212	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₆ (437,4)	22,42 22,63
NHCH ₃	Cl	35	158–161	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ (440,9)	19,06 18,75

3. Darstellung von Amidinohydrazone 2-substituierter Benzophenone über deren Thiosemicarbazone

3.1. Thiosemicarbazone 2-substituierter Benzophenone

0,1 mol der 2-substituierten Benzophenone, 0,11 mol Thiosemicarbazid und 4,0 g Toluol-4-sulfonsäure werden in einer Mischung von 250 ml Methanol und 50 ml H₂O gelöst und die Lösung 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Abkühlen des Ansatzes auskristallisierten Thiosemicarbazone werden abgesaugt und aus Propan-1-ol umkristallisiert. Ausbeute: 75–80%.

2-Amino-5-chlorbenzophenonthiosemicarbazon

Weiße Kristalle. Schmb.: 206–208°C (Propan-1-ol)

 $C_{14}H_{13}ClN_4S$ (304,8) Ber.: N 18,38 S 10,52

Gef.: N 18,23 S 10,81

2-Methylamino-5-chlorbenzophenonthiosemicarbazon

Weiße Kristalle. Schmb.: 223–225°C (Propan-1-ol)

 $C_{16}H_{15}ClN_4S$ (318,8) Ber.: N 17,57 S 10,06

Gef.: N 17,83 S 9,79

3.2. Umsetzung der Thiosemicarbazone zu Amidinohydratzonsalzen

0,1 mol der nach 3.1. dargestellten Thiosemicarbazone werden unter gelindem Erwärmen in 200 ml abs. Dioxan gelöst. Nach Zusatz von 0,12 mol Iodmethan wird die Lösung 24 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen. Nach Einleiten von Ammoniak bei Raumtemperatur wird die Lösung ggf. von ausgeschiedenen Kristallen dekantiert und danach unter ständigem Einleiten von Ammoniak 8 h auf 70 bis 75°C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf ein Drittel seines Volumens eingeeengt und mit konz. Salpetersäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisieren die Amidinohydratzonnitrate aus.

2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydratzonnitrat**2-Methylamino-5-chlorbenzophenonamidinohydratzonnitrat**

s. Tabelle 21

4. Darstellung von N-Phenylamidinohydratonen 2-substituierter Benzophenone über deren 4-Phenylthiosemicarbazone**4.1. 4-Phenylthiosemicarbazone 2-substituierter Benzophenone**

0,1 mol der 2-substituierten Benzophenone, 0,11 mol 4-Phenylthiosemicarbazid und 4,0 g Toluol-4-sulfonsäure werden in 250 ml Methanol gelöst und die Lösung 8 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird gebildetes Nebenprodukt abfiltriert und das Filtrat weitere 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Erkalten des Ansatzes auskristallisierten 4-Phenylthiosemicarbazone werden abgesaugt und aus Propan-1-ol umkristallisiert. Ausbeute: 65–70%

2-Amino-5-chlorbenzophenon-(4-phenyl)-thiosemicarbazon

Weiße Kristalle. Schmb.: 159–161°C (Propan-1-ol)

 $C_{20}H_{17}ClN_4S$ (380,9) Ber.: C 63,07 H 4,50 N 14,71

Gef.: C 63,25 H 4,74 N 14,59

2-Methylamino-5-chlorbenzophenon-(4-phenyl)-thiosemicarbazon

Gelbe Kristalle. Schmb.: 192–194°C (Propan-1-ol)

 $C_{12}H_{19}ClN_4S$ (304,9) Ber.: C 63,87 H 4,86 N 14,18

Gef.: C 63,80 H 4,80 N 14,38

4.2. Umsetzung der 4-Phenylthiosemicarbazone zu N-Phenylamidinohydratzonsalzen

0,1 mol der nach 4.1. dargestellten (4-Phenyl)-thiosemicarbazone werden unter gelindem Erwärmen in 200 ml abs. Dioxan gelöst. Nach Zusatz von 0,12 mol Iodmethan wird die Lösung 24 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen. Nach Einleiten von Ammoniak bei Raumtemperatur wird die Lösung ggf. von ausgeschiedenen Kristallen dekantiert und danach unter ständigem Einleiten von Ammoniak 8 h auf 70 bis 75°C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf ein Drittel seines Volumens eingeeengt und mit konz. Salpetersäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisieren die N-Phenylamidinohydratzonnitrate aus.

2-Amino-5-chlorbenzophenon-N-phenylamidinohydratzonnitrat**2-Methylamino-5-chlorbenzophenon-N-phenylamidinohydratzonnitrat**

s. Tabelle 31

5. Darstellung von Amidinohydratzonsalzen 2-substituierter Benzophenone über deren Methylthio-thiocarbonyl-hydrzone**5.1. Methylthio-thiocarbonyl-hydrzone 2-substituierter Benzophenone**

0,1 mol der 2-substituierten Benzophenone, 0,1 mol Hydrazindithiocarbonsäuremethylester (V. Losanitsch, J. chem. Soc. [London] 119, 764) und 4,0 g Toluol-4-sulfonsäure werden in 300 ml Methanol gelöst und die Lösung 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Produkte ggf. durch Ankratzen zur Kristallisation gebracht, abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute: 55–60%.

2-Amino-5-chlorbenzophenon-(methylthio)-thiocarbonyl-hydraton

Gelbe Nadeln. Schmb.: 161–162°C (Methanol)

 $C_{15}H_{14}ClN_3S_2$ (335,9) Ber.: C 53,62 H 4,20 N 12,51

Gef.: C 53,87 H 4,03 N 12,49

2-Methylamino-5-chlorbenzophenon-(methylthio)-thiocarbonylhydraton

Gelbe Kristalle. Schmb.: 185°C (Propan-1-ol)

 $C_{16}H_{16}ClN_3S_2$ (349,9) Ber.: N 12,00

Gef.: N 11,72

5.2. Umsetzung der Methylthio-thiocarbonyl-hydrzone zu Amidinohydratzonsalzen

0,1 mol der nach 5.1. dargestellten Methylthio-thiocarbonylhydrzone werden unter gelindem Erwärmen in 350 ml abs. Dioxan gelöst. Nach Zusatz von 0,25 mol Iodmethan wird der Ansatz 48 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen. Nach Einleiten von Ammoniak bei Raumtemperatur wird die Lösung ggf. von ausgeschiedenen Kristallen dekantiert und danach unter ständigem Einleiten von Ammoniak 8 h auf 70 bis 75°C erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf ein Drittel seines Volumens eingeeengt und mit konz. Salpetersäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisieren die Amidinohydratzonnitrate aus.

2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydratzonnitrat**2-Methylamino-5-chlorbenzophenonamidinohydratzonnitrat (s. Tab. 21)**