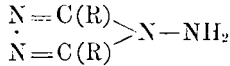




Bei der Frage nach der chemischen Konstitution des Körpers  $C_2H_4N_4$  und seiner Homologen, die experimentell nach dieser Richtung hin noch nicht bearbeitet worden sind, handelt es sich ausschließlich darum, neue Reaktionen aufzufinden, durch welche mit nötiger Schärfe bewiesen werden kann, daß der Ausdruck

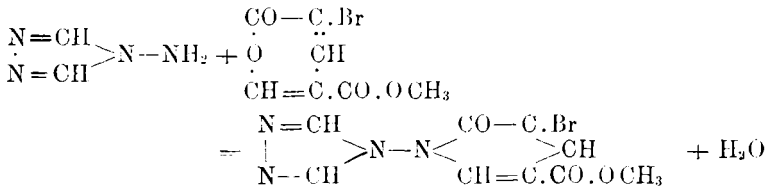


allen Bildungsweisen, Spaltungen und Umsetzungen gerecht wird.

Ich wende mich zunächst zu der Einwirkung von *N*-1-Amido-triazol und seinen Homologen auf Brom-cumalinsäureester.

Bülow und Sautermeister haben gefunden, daß sich die am Heterostickstoff hängende Amidogruppe des *N*-1-Amido-2,5-dimethyl-3,4-dicarbonsäureesters mit einem Mol. Diacetbernsteinsäureester zum *N,N'*-1,1'-Bis-[2,5-dimethylpyrrol-3,4-dicarbonsäureester] verkuppeln läßt<sup>1)</sup>. An diese Kondensationsreaktion reihen sich Bülows Synthesen mit *N*-1-Amido-3,4-triazol und 1,4-Diketonen an. Nur ein einziger ähnlich liegender Fall war in der Literatur bekannt: v. Pechmann und Mills<sup>2)</sup> hatten durch Einwirkung von Hydrazin auf Bromcumalinsäureester in erster Phase der Reaktion den *N*-1-Amido-3-brom-2-[pyridon]-5-carbonsäureester gewonnen und dann aus ihm und einem zweiten Mol. der  $\alpha$ -Pyronverbindung den *N,N'*-1,1'-Bis-[3-brom-2-{pyridon}-5-carbonsäureester] hergestellt.

Da später Bülow und Filchner<sup>3)</sup> zeigen konnten, daß das *N*-1-amidierte Pyrrolderivat (Bw.) mit Bromcumalinsäureester in übereinstimmender Weise reagiert und den *N,N'*-1,1'-[3-Brom-2-(pyridon)-5-carbonsäuremethylester]-{2,5'-dimethylpyrrol-3,4'-dicarbonsäurediäthylester} liefert, so durfte man einen zweiten exakten Beweis für das Vorhandensein der *N*-1-Amidogruppe im sogen. »*N*-Dihydotetrazin«  $C_2H_4N_4$  erblicken, wenn es gelingen würde, diese Verbindung mit 3-Brom- $\alpha$ -pyroncarbonsäureester zum *N,N'*-1,1'-[1,3,4-Triazol]-{3'-brom-2'-(pyron)-5-carbonsäureester} der Gleichung



gemäß zu verkuppeln.

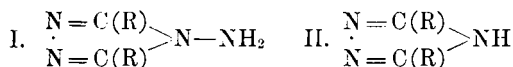
<sup>1)</sup> Bülow und Sautermeister, diese Berichte **37**, 2697—2702 [1904].

<sup>2)</sup> v. Pechmann und Mills, diese Berichte **37**, 3837 [1904]; Mills, Dissertation Tübingen.

<sup>3)</sup> Bülow und Filchner, diese Berichte **41**, 3281 [1908].

Diese Reaktion läßt sich durchführen.

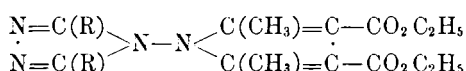
Wenn nach alledem die Muttersubstanz der »*N*-Dihydrötetra-  
zine« unbedingt als *N*-1-Amido-3.4-triazol formuliert werden muß, so  
erscheint es als eine selbstverständliche Folge meiner Aufklärung, daß  
die von Pinner, Stollé, Dedichen, Pellizzari und anderen her-  
gestellten, symmetrisch substituierten Homologen des Isodihydrötetra-  
zins durch die allgemeine Formel I zu kennzeichnen sind.



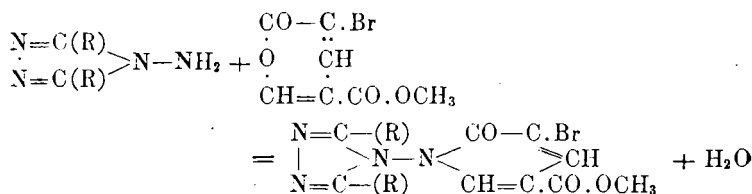
Für die meisten dieser Körper ist es schon längst bekannt, daß  
sie durch Behandlung mit salpetriger Säure in die entsprechend sub-  
stituierten Triazole (II) »durch Ringverengung« übergeführt werden  
können. Dabei wurde NH<sub>2</sub> durch H ersetzt. Diese Reaktion ist seit  
kurzem<sup>4)</sup> ein diagnostischer Beweis dafür, daß ein solches NH<sub>2</sub> nicht  
dem durch —NH—NH— charakterisierten Teile eines sechsgliedrigen  
Ringes entstammt, sondern eine am heterocyclischen N-Atom hängende  
Amidogruppe ist.

Wir haben uns bemüht, weitere Tatsachen aufzufinden zur  
Sicherung der Behauptung, daß symmetrisch disubstituierte  
Isodihydrötetrazine, wie die Dimethyl- und Diphenylderivate, in  
Wahrheit *N*-1-Amido-2.5-dimethyl- bzw. -diphenyl-3.4-triazole  
sind.

Ganz vergeblich waren unsere Experimente, die genannten Sub-  
stanzen mit Diacetbernsteinsäureester zu Verbindungen der all-  
gemeinen Formel:



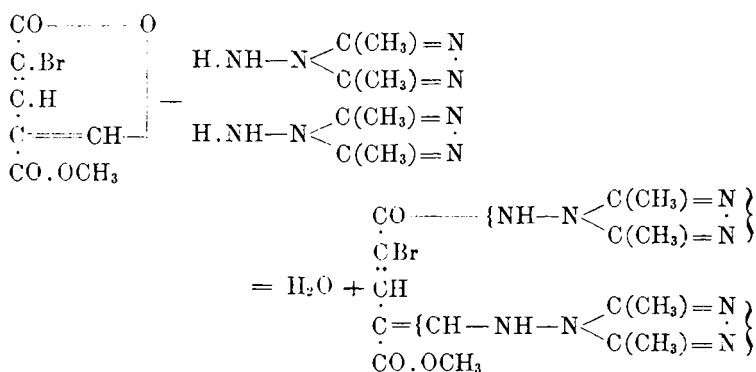
zu verkuppeln, und auch, als wir versuchten, sie mit Brom-cumalol-  
säureester nach der Gleichung:



zu kombinieren, erhielten wir nicht das gewünschte Resultat, sondern  
— unter Aufspaltung des  $\alpha$ -Pyronringes — die Derivate der Glu-

<sup>4)</sup> Bülow und Klemann, diese Berichte **40**, 4750 (Lehrsat) [1907].

taconsäure: 2-Brom-4-{*N*-1-amido-[2'.5'-dimethyl-3'.4'-triazol]-methylen}-glutaconsäure-5-methylester-1-{(2''.5'')-dimethyl-3''.4''-triazol)-*N*-1-amid}, und die homologe Verbindung, in welcher die Methylgruppen durch den Phenylrest ersetzt worden sind. Der Vorgang ist folgendermaßen zu formulieren:



Das für die Forschung Wichtigste tritt indessen auch so mit aller Deutlichkeit zutage: Der Reaktionsverlauf ist nach chemischen Prinzipien nur erklärbar unter der Annahme, daß auch die »Isodihydro-tetrazinderivate« eine freie Amidogruppe enthalten müssen, die an gar keinem anderen Orte als am *N*-1-Atom des 1.3.4-Triazolringes sitzen kann, q. e. d.

Dieser Vorgang der  $\alpha$ -Pyron-Aufspaltung ist an sich nicht neu. Bereits v. Pechmann<sup>1)</sup> erwies, daß aus Cumalinsäureester und stickstoffhaltigen Basen nicht nur Pyridon-Abkömmlinge entstehen, sondern daß sich auch bei diesem Prozesse — unter geeigneten Bedingungen und mit geeigneten Substanzen — in erster Phase der Reaktion Derivate des Methylenamidglutaconsäureesters bilden können.

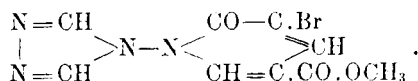
Wenn man schließlich nach dem Grunde fragt, warum sich *N*-1-Amidotriazol und seine diorthosubstituierten Derivate derartig verschieden gegen Bromcumalinsäureester verhalten, so dürfte die Ursache in »sterischer Hinderung«<sup>2)</sup> durch 2.5-ständige Gruppen zu suchen sein. Mit anderen Worten: Die Reaktionsfähigkeit der *N*-Amidogruppe eines heterocyclischen Ringes wird durch zwei benachbarte Alkyle oder Alkylphyle im Vergleich mit der Muttersubstanz beträchtlich herabgedrückt.

<sup>1)</sup> v. Pechmann, Ann. d. Chem. **273**, 179—180 [1893]; v. Pechmann und Welsch, diese Berichte **17**, 2384—2395 [1884].

<sup>2)</sup> F. Kehrman, Zur Entdeckungsgeschichte der Regeln der sogen. »Sterischen Hinderung« usw., diese Berichte **41**, 4357 [1908]. Literaturangaben dort!

## Experimenteller Teil.

1.1'-N,N'-[3.4-Triazol]-(2'-pyridon-3'-brom-5-carbonsäure-methylester):



Die besten Ausbeuten erzielten wir nach den beiden folgenden Verfahren:

1. 3 g Brom-cumalinsäureester und 1.1 g N-Amido-triazol (je 1 Mol.) werden in 40 ccm Alkohol auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gelöst. Man stellt die Flüssigkeit sofort in eine Kältemischung; dabei scheidet sich ein gelblicher Körper aus, den man teilweise wieder in Lösung bringt, indem man die Temperatur des Kolbeninhaltes langsam auf Zimmerwärme steigen läßt. Man filtriert von dem ungelösten Anteil ab, der sich als oberflächlich zersetzter Bromcumalinsäureester erweist. Bleibt das Filtrat in offenem Bechergläse 1—2 Tage stehen, so setzt sich das Kondensationsprodukt in gelblichen, undeutlich-krystallinischen Krusten ab (Zersetzungspunkt 175—185°), die noch mit Bromcumalinsäureester vermischt sind. Es löst sich in Alkohol, Aceton, Chloroform, Eisessig, Essigester und Schwefelkohlenstoff. Zur Reinigung wird es so oft, etwa 6—10 Mal, aus Chloroform unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, bis es schneeweiß ist, scharf bei 211° schmilzt und sich bei 212° zersetzt. Ausbeute: 0.8 g gleich 20% der Theorie.

2. Man erhitzt in einem kleinen, mit langem Steigrohr versehenen Kolben 4.7 g Bromcumalinsäuremethylester und 3 g N-Amidotriazol mit 80 ccm Alkohol acht Tage lang auf 45—55°. Die Temperatur soll 60° nicht übersteigen, da sich sonst unangegriffener Bromcumalinsäureester tiefgreifend zersetzt. Während sich die Kuppelung langsam vollzieht, löst sich der Ester; gleichzeitig aber scheidet sich ein bei 190° schmelzendes Rohprodukt aus. Ausbeute 1.5 g. Die eingedampfte braune Mutterlauge liefert noch weitere 0.4 g vom Schmp. 182°.

Die vereinigten Präparate reinigten wir wie oben und erhielten so 1.5 g analysenreinen 1.1'-N,N'-[3.4-Triazol]-(2'-pyridon-3'-brom-5-carbonsäure-methylester).

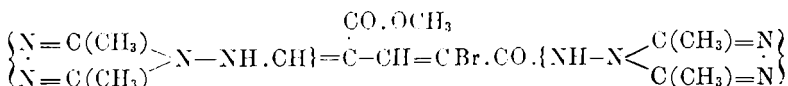
Außer in der Abänderung der Darstellungsweise dürfte das bessere Endresultat des zweiten Verfahrens auch darauf zurückzuführen sein, daß wir dabei die fast doppelt molekulare Menge des Amidotriazols anwandten, während wir zuerst die Komponenten nur in einfach molekularem Verhältnis aufeinander einwirken ließen.

0.1512 g Sbst.: 0.1980 g CO<sub>2</sub>, 0.0340 g H<sub>2</sub>O. — 0.1012 g Sbst.: 17 ccm N (29°, 782 mm). — 0.1599 g Sbst.: 0.0997 g AgBr.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Br. Ber. C 36.12, H 2.34, N 18.73, Br 26.73.  
Gef. » 35.72, » 2.49, » 18.85, » 26.53.

2.5-Dimethyl-*N*-amido-3.4-triazol- und Brom-cumalin-  
säureester:

2-Brom-4-{*N*'-1'-amido-[2'.5'-dimethyl-3'.4'-triazol]-methyl-  
len}-glutaconsäure-5-methylester-1-{[2''.5''-dimethyl-  
3''.4''-triazol]-*N*-1''-amid}



Während man bei der Einwirkung des nicht substituierten *N*-1-Amidotriazols auf Bromcumalinsäureester zu einem Pyridonderivat kommt, bildet sich, wenn man das diorthosubstituierte *N*-1-Amido-2.5-dimethyl-3.4-triazol mit dem genannten Ester kuppelt, unter Aufspaltung des Pyronringes, ein Abkömmling der 2-Brom-4-methylen-glutaconsäure.

Zur Darstellung der neuen, komplizierten Verbindung ließen wir 4 g Dimethylamidotriazol, 4 g Bromcumalinsäuremethylester und 40 ccm Alkohol in einem kleinen, mit Steigrohr versehenen Kölbchen 7 Tage lang, d. h. bis zur völligen Lösung der Ausgangsmaterialien, auf einem warmen Heizkörper stehen. Während dieser Zeit schwankte die Temperatur der Flüssigkeit zwischen 45—55°. Wird die filtrierte, alkoholische Lösung auf die Hälfte des Volumens eingengt, so fällt das rein weiße Kondensationsprodukt vom Schmp. 202° aus: 0.5 g. Dampft man das Filtrat bis fast zur Trockne ein und übergießt den Rückstand mit Äther, so erstarrt er zu einem dunklen Krystallbrei, der, auf Tonteller gestrichen, hart und spröde wird. Ausbeute 2.2 g. Zur weiteren Reinigung kocht man seine Alkohol-Chloroformlösung mit Tierkohle und fällt den Methylen-glutaconsäureabkömmling mit Äther aus. Er scheidet sich in nadelig-krystallinischer Form ab. Für die Analyse wurde das Präparat noch mehrere Male auf ähnliche Weise umkrystallisiert. Arbeitet man ohne Chloroformzusatz, so behält die krystallinische Fällung stets ihre bräunliche Färbung. Gesamtausbeute an völlig reinem, bei 205° schmelzenden 2-Brom-4-{*N*'-1'-amido-[2'.5'-dimethyl-3'.4'-triazol]-methyl-  
len}-glutaconsäure-5-methylester-1-{[2''.5''-dimethyl-3''.4''-triazol]-*N*-1''-amid}=1.2g.

Der Körper ist leicht löslich in siedendem Wasser und in Alkohol, etwas schwieriger in Chloroform und sehr schwer löslich in Äther, Benzol und Ligroin.

0.1509 g Sbst.: 0.2249 g CO<sub>2</sub>, 0.0594 g H<sub>2</sub>O. — 0.1184 g Sbst.: 26.9 ccm N (13°, 729 mm). — 0.1826 g Sbst.: 0.0764 g AgBr.

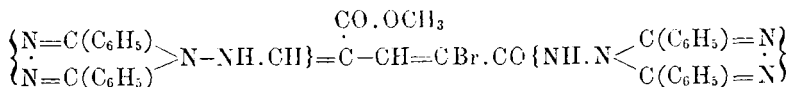
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>8</sub>Br. Ber. C 40.97, H 4.32, N 25.56, Br 18.21.  
Gef. » 40.65, » 4.37, » 26.01, » 17.81.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.1374 g Sbst., gelöst in 10.20 g Eisessig, ergaben eine Depression von 0.11°. — 0.0772 g Sbst., gelöst in 10.2 g Eisessig, ergaben eine Depression von 0.07°.

Mol.-Gew. Ber. 439. Gef. 477, 421.

2.5-Diphenyl-*N*-amido-3.4-triazol und Brom-cumalinsäure-methylester:

2-Brom-4-{*N'*-1'-amido-[2'.5'-diphenyl-3'.4'-triazol]-methyl-  
len}-glutaconsäure-5-methylester-1-{{2'.5''-diphenyl-  
3''.4''-triazol]-*N*-1''-amid}.



2 g Diphenylamidotriazol, 1 g Bromcumalinsäureester und 20 ccm Alkohol werden, wie beschrieben, acht Tage lang erwärmt. Zum Schlusse erhitzt man die Reaktionsflüssigkeit noch zwei Stunden auf freier Flamme zum Sieden, wobei sich ihre Farbe nicht wesentlich vertieft. Dann dampft man das Ganze auf ein Drittel seines Volumens ein, kühlt ab und mischt die Flüssigkeit mit soviel Äther, daß eine milchige Trübung bestehen bleibt. Nach kurzer Zeit fängt die Kombination an, sich in fast farblosen Krystallnadeln abzuscheiden. Ausbeute 0.8 g. Aus dem eingeeengten Filtrat wurden nochmals 0.4 g eines bei 181° schmelzenden Körpers gewonnen.

Die vereinigten Rohprodukte reinigt man durch Lösen in einem Alkohol-Chloroform-Gemisch und Fällen mit Äther. Dann scheidet sich das neue Präparat in weißen, glänzenden Krystallen ab, die bei 183—183.5° schmelzen.

Das Glutaconsäurederivat löst sich sehr leicht in heißem Alkohol, in Aceton und siedendem Eisessig, sehr schwer in Essigester, kaum oder nicht in Äther, Benzol, Chloroform und verdünnter, kalter Natronlauge. Kochendes Wasser nimmt reichliche Mengen der Verbindung auf; sie scheidet sich indessen beim Erkalten der Lösung wieder fast vollständig in feinen, glänzenden Nadelchen aus.

0.1725 g Sbst.: 0.3838 g CO<sub>2</sub>, 0.0665 g H<sub>2</sub>O. — 0.1038 g Sbst.: 15 ccm N (14°, 730 mm). — 0.1477 g Sbst.: 0.0396 g AgBr.

C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>8</sub>Br. Ber. C 61.13, H 3.93, N 16.30, Br 11.65.

Gef. » 60.68, » 4.28, » 16.51, » 11.41.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.0702 g Sbst., gelöst in 10.54 g Eisessig. Mittlere Depression: 0.04°. — 0.1882 g Sbst., gelöst in 10.54 g Eisessig. Mittlere Depression: 0.11°.

Mol.-Gew. Ber. 687. Gef. 649, 630.