

293. Reinhold Metze: Über 1.2.4-Triazine, III. Mitteil.¹⁾: 1.2.4-Triazine mit substituierten und heterocyclischen Resten in 3-Stellung

[Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin]

(Eingegangen am 2. Juni 1956)

Darstellung und Eigenschaften von 1.2.4-Triazinen mit substituierten und heterocyclischen Resten in 3-Stellung werden beschrieben.

Um die Erweiterungsfähigkeit der in der II. Mitteilung beschriebenen Methode zur Synthese von 1.2.4-Triazinen zu prüfen und um möglicherweise auf diesem Wege zu pharmakologisch wirksamen Substanzen zu gelangen, wurde eine Reihe verschiedenartiger Säurehydrazide eingesetzt, um über die daraus zu erhaltenden Mono-acylhydrazone von 1.2-Diketonen zu den entsprechenden 1.2.4-Triazinen zu gelangen. Aus der Vielzahl bereits bekannter Säurehydrazide wurden solche ausgewählt, die als Derivate typischer Vertreter für substituierte und heterocyclische Carbonsäuren gelten können, um zu zeigen, daß die Methode zur Darstellung von 1.2.4-Triazinen aus den Mono-acylhydrazonen von 1.2-Diketonen mit Ammoniak unter Druck sehr allgemeiner Anwendung fähig ist und vor allem zahlreiche Variationsmöglichkeiten für den Rest in 3-Stellung bietet. Als 1.2-Diketon wurde fast ausschließlich Diacetyl verwendet und nur in zwei Fällen an seiner Stelle Acetylpropionyl bzw. Acetylbenzoyl. Es besteht jedoch kein Grund zu der Annahme, daß bei Verwendung anderer 1.2-Diketone die Reaktion wesentlich anders verlaufen würde. Es konnte festgestellt werden, daß in allen Fällen, in denen aus den Säurehydraziden und den 1.2-Diketonen die Mono-acylhydrazone entstanden, die anschließende Umsetzung mit Ammoniak unter Druck stets zu den gewünschten 1.2.4-Triazinen führte. Die Darstellung des Diacetyl-mono-aminoacetylhydrazons aus Diacetyl und Glykokollhydrazid gelang nicht. Es entstanden rotgefärbte Reaktionsprodukte, die noch nicht näher untersucht wurden.

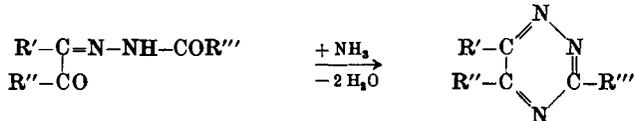
Bei dieser Arbeit wurden keine Reihenversuche zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für den Ringschluß der Mono-acylhydrazone zu den 1.2.4-Triazinen durchgeführt, sondern bei allen Ansätzen die gleichen, im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen eingehalten. Die Ausbeuten an 1.2.4-Triazinen waren dabei in der Mehrzahl der Fälle befriedigend. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß sie durch Änderung von Temperatur, Reaktionsdauer und Konzentration bei einigen noch gesteigert werden können.

Tafel 1 zeigt die neuen Mono-acylhydrazone und 1.2.4-Triazine mit ihren Schmelzpunkten.

Das noch nicht beschriebene Hydrazid der 2.4-Dimethyl-thiazol-carbonsäure-(5) wurde durch Umsetzung des 2.4-Dimethyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylesters mit Hydrazinhydrat hergestellt.

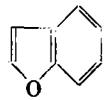
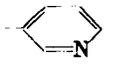
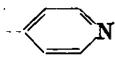
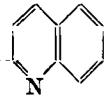
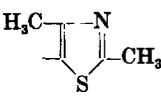
¹⁾ II. Mitteil.: R. Metze, Chem. Ber. 88, 772 [1955].

Tafel 1. Dargestellte Mono-acylhydrazone und 1.2.4-Triazine



I

II

	R'	R''	R'''	Schmp.von I	Schmp.von II
1.	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OH	145°	98°
2.	CH ₃	C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ ·NH ₂ (o)	178°	144°
3.	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ ·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	208°	91°
4.	CH ₃	CH ₃		185°	101°
5.	CH ₃	CH ₃		196°	177°
6.	CH ₃	CH ₃		198°	216°
7.	CH ₃	C ₂ H ₅		132°	82°
8.	CH ₃	CH ₃		140°	99°
9.	CH ₃	CH ₃		142°	123°
10.	CH ₃	CH ₃		205°	185°
11.	CH ₃	CH ₃		208°	116°

Beschreibung der Versuche

2.4-Dimethyl-thiazol-carbonsäure-(5)-hydrazid: 9.3 g 2.4-Dimethyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester in 50 cem absol. Alkohol wurden mit 5 g Hydrazinhydrat 10 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde der Alkohol abgedampft und der beim Erkalten erstarrende Rückstand auf Ton abgepreßt. Das trockene Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert. Feine, weiße Nadelchen vom Schmp. 138°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol. Ausb. 7.1 g (83.5% d. Th.).

C₆H₅ON₃S (171.2) Ber. N 24.56 S 18.71 Gef. N 24.39 S 18.62

Die Mono-acylhydrazone wurden wie üblich durch Vermischen der gesättigten wäßrigen bzw. methanolischen Lösungen der Säurehydrazide mit den Lösungen der 1.2-Diketone oder mit diesen selbst hergestellt. Die experimentellen Daten zeigt Tafel 2.

Die 1.2.4-Triazine wurden dargestellt, indem die Lösungen bzw. Suspensionen der entsprechenden Mono-acylhydrazone in der achtfachen Gewichtsmenge absol. Alkohols mit der doppelten der für die Umsetzung theoretisch erforderlichen Menge Ammoniak 10 Stdn. im Einschlußrohr auf 150° erhitzt wurden. Die am nächsten Tage erfolgte Aufarbeitung gestaltete sich bei 2, 5, 6 und 10 besonders einfach, da diese, in kaltem Alkohol schwer löslichen Triazine (evtl. nach Einengen der Lösung) auskristallisierten und zur Reinigung nur umkristallisiert zu werden brauchten. Bei 1, 4, 7, 8 und 9 wurde der Alkohol abgedampft und der Rückstand einigemal mit wenig Benzin (80–100°) ausgekocht,

Tafel 2. Darstellung der Acylhydrazone

1.2-Diketon	Lösungsmittel	Säurehydrazid	Lösungsmittel	Aussehen	Ausb. in %	Formel, Mol.-Gew., Analyse
Diacetyl	Wasser	Glykolsäurehydrazid	Wasser	weiße Nadeln	70	C ₆ H ₁₀ O ₃ N ₂ (158.2) Ber. N 17.72 Gef. N 17.93
Acetylbenzoyl .	Methanol	Anthranilsäurehydrazid	Methanol (heiß)	gelbgrüne Nadeln	94	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N ₂ (281.3) Ber. N 14.94 Gef. N 14.97
Diacetyl	Methanol	p-Nitrophenylacet- hydrazid	Methanol (heiß)	verfilzte, schwachgraue Nadelchen	87	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₂ (263.2) Ber. N 15.96 Gef. N 15.83
Diacetyl	Wasser	Brenzschleimsäure- hydrazid	Wasser	weiße Nadeln	71	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₂ (194.2) Ber. N 14.45 Gef. N 14.43
Diacetyl	Wasser	Cumarilsäure- hydrazid	Wasser (heiß)	weiße Nadeln	79	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₂ (244.2) Ber. N 11.46 Gef. N 11.34
Diacetyl	Wasser (heiß)	Pyrrrol-α-carbon- säure-hydrazid	Wasser (heiß)	weiße Blättchen	82	C ₉ H ₁₁ O ₃ N ₂ (193.2) Ber. N 21.73 Gef. N 21.62
Acetylpropionyl	—	Picolinsäure- hydrazid	Methanol	weiße Nadeln	73	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₂ (219.2) Ber. N 20.67 Gef. N 20.56
Diacetyl	Wasser	Nicotinsäure- hydrazid	Wasser	weiße Blättchen	71	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₂ (205.2) Ber. N 20.47 Gef. N 20.37
Diacetyl	Wasser	Isonicotinsäure- hydrazid	Wasser	derbe Prismen	76	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₂ (205.2) Ber. N 20.47 Gef. N 20.61
Diacetyl	Wasser (heiß)	Chinaldinsäure- hydrazid	Wasser (heiß)	weiße Nadeln	80	C ₈ H ₁₃ O ₃ N ₂ (255.3) Ber. N 16.45 Gef. N 16.31
Diacetyl	—	2.4-Dimethyl-thiazol- carbon- säure-(5)- hydrazid	Methanol	weißes Kristallpulver	78	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ (239.3) Ber. N 17.55 S 13.99 Gef. N 17.71 S 13.47

Die Acylhydrazone des Diacetyls aus Nicotinsäure- und Isonicotinsäurehydrazid wurden aus Benzol, alle übrigen aus Äthanol umkristallisiert.

Tafel 3. 1.2.4-Triazine

	Triazin	Ausb. in %	Löslichkeit*)	Formel, Mol.-Gew., Analysen, Bemerkungen
1.	5.6-Dimethyl-3-hydroxy- methyl	56	ll: Wasser, Alkohol l: Äther, Benzol wl: Petroläther	$C_8H_{10}ON_3$ (139.2) Ber. C 52.17 H 4.47 N 30.22 Gef. C 52.20 H 4.65 N 30.39 Fast farblose Nadeln
2.	6-Methyl-5-phenyl-3- [o-amino-phenyl]	53	l: Benzol wl: Alkohol, Äther swl: Petroläther nl: Wasser	$C_{14}H_{11}N_3$ (262.3) Ber. C 73.20 H 5.34 N 21.36 Gef. C 73.43 H 5.52 N 21.15 Gelbe Nadeln
3.	5.6-Dimethyl-3-[p-nitro- benzyl]	57	l: Alkohol, Äther, Benzol nl: Wasser	$C_{12}H_{12}O_2N_4$ (214.2) Ber. C 59.03 H 4.92 N 22.95 Gef. C 58.91 H 5.03 N 22.97 Fast farblose Nadelchen
4.	5.6-Dimethyl-3- α -furyl	43	ll: Alkohol, Äther, Benzol l: Wasser wl: Petroläther	$C_9H_9ON_3$ (175.2) Ber. C 61.71 H 5.14 N 23.97 Gef. C 61.79 H 5.24 N 24.19 Farblose Nadeln
5.	5.6-Dimethyl-3-[cumaronyl- (2:)]	52	l: Benzol wl: Alkohol, Äther, Petroläther nl: Wasser	$C_{12}H_{11}ON_3$ (225.2) Ber. C 69.33 H 4.99 N 18.66 Gef. C 69.40 H 4.90 N 18.77 Farblose Nadeln
6.	5.6-Dimethyl-3- α -pyrryl	47	wl: Alkohol, Äther, Benzol swl: Wasser nl: Petroläther	$C_9H_{10}N_4$ (174.2) Ber. C 62.07 H 5.74 N 32.19 Gef. C 61.98 H 5.62 N 32.10 Aus Chloroform umkrist.: silbrig glänzende, schwach rötlich gefärbte Blättchen
7.	6-Methyl-5-äthyl-3- α -pyridyl	39	ll: Wasser, Alkohol, Äther, Benzol wl: Petroläther	$C_{11}H_{13}N_4$ (200.2) Ber. C 68.00 H 6.00 N 26.00 Gef. C 66.16 H 5.89 N 26.07 Farblose Nadeln
8.	5.6-Dimethyl-3- β -pyridyl	44	ll: Wasser, Alkohol, Äther, Benzol wl: Petroläther	$C_{10}H_{10}N_4$ (186.2) Ber. C 64.51 H 5.37 N 30.11 Gef. C 64.31 H 5.41 N 30.19 Farblose Nadeln
9.	5.6-Dimethyl-3- γ -pyridyl	56	ll: Wasser, Alkohol, Äther, Benzol wl: Petroläther	$C_{10}H_{10}N_4$ (186.2) Ber. C 64.51 H 5.37 N 30.11 Gef. C 64.41 H 5.26 N 30.01 Farblose Nadeln
10.	5.6-Dimethyl-3- α -chinolyl	41	l: Benzol wl: Alkohol, Äther swl: Petroläther nl: Wasser	$C_{11}H_{11}N_4$ (236.3) Ber. C 71.19 H 5.08 N 23.73 Gef. C 71.28 H 5.13 N 23.80 Farblose Nadeln
11.	5.6-Dimethyl-3-[2.4- dimethyl-thiazolyl-(5)]	54	l: Alkohol, Äther, Benzol, Petroläther wl: Wasser	$C_{12}H_{13}N_4S$ (220.3) Ber. C 54.54 H 5.45 N 25.45 S 14.54 Gef. C 54.54 H 5.51 N 25.43 S 14.45 Farblose Nadeln

*) Die in Wasser unlöslichen oder nur schwer löslichen Triazine lösen sich in verdünnten bis mäßig konzentrierten Mineralsäuren.

Erläuterung: l - löslich, ll - leicht löslich, wl - wenig löslich, swl - sehr wenig löslich, nl - nicht löslich.

aus dem sich beim Erkalten die Triazine in Form orangefarbener Nadeln ausschieden und dann zur Reinigung aus Petroläther umkristallisiert wurden. Auch bei 11 wurde der Alkohol abgedampft und der Rückstand mit Benzin ausgekocht. Um daraus das Triazin zu gewinnen, mußte anschließend mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsaure Lösung unter Eiskühlung alkalisch gemacht werden. Das dabei ausfallende Triazin wurde aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert. Das 5,6-Dimethyl-3-[*p*-nitro-benzyl]-1,2,4-triazin wurde aus der alkoholischen Lösung durch Wasserezusatz ausgefällt und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Angaben über Ausbeuten und Löslichkeiten sind in Tafel 3 enthalten.

294. Hans Meerwein, Peter Borner¹⁾, Otto Fuchs²⁾, Hans Jürgen Sasse³⁾, Heinz Schrodt⁴⁾ und Jürgen Spille: Reaktionen mit Alkylkationen⁵⁾

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 6. Juni 1956)

Es werden eine Reihe säurekatalysierter Reaktionen unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen an Stelle von Protonsäuren durchgeführt. In diesen Fällen gelingt nicht nur die Darstellung der primären Anlagerungsprodukte der Alkylkationen an die zu aktivierende Verbindung, sondern auch die Isolierung zahlreicher, bei den verschiedenen Reaktionen auftretender Zwischenprodukte. Damit ist es möglich, den Mechanismus einer Reihe säurekatalysierter Reaktionen auf präparativem Wege zu beweisen.

Die Alkylkationen existieren, ebenso wie die Protonen, nicht in freiem Zustande. Jedoch verhalten sich die Trialkyloxoniumionen $[R_3O]^{\oplus}$ wie freie Alkylkationen, ebenso wie das Hydroxoniumion die Eigenschaften des freien Wasserstoffions zeigt. Auf Grund ihres stark ausgeprägten elektrophilen Charakters besitzen die Alkylkationen die Eigenschaften starker Säuren. Als solche vereinigen sie sich mit sämtlichen einfachen Anionen, sofern dieselben zur Bildung homöopolarer Verbindungen befähigt sind. Aus diesem Grunde sind nur Trialkyloxoniumsalze mit Anionen solcher Säuren beständig, die keine Ester bilden. Das sind in erster Linie die Halogenosäuren, unter denen die Borfluorwasserstoffsäure und die Hexachloroantimonsäure besonders gut kristallisierende Trialkyloxoniumsalze bilden.

Ebenso wie mit den nichtkomplexen Anionen, die wie Basen wirken, vereinigen sich die Alkylkationen mit sämtlichen organischen Basen, ganz gleichgültig, ob es sich um stickstoff-, sauerstoff- oder schwefelhaltige Basen handelt. Tafel 1 gibt eine kleine Auswahl der zahlreichen von uns durchgeführten Umsetzungen von Trialkyloxoniumsalzen mit organischen Basen⁶⁾.

¹⁾ Dissertat. Marburg 1955.

²⁾ Dissertat. Marburg 1951.

³⁾ Dissertat. Marburg 1956.

⁴⁾ Dissertat. Marburg 1953.

⁵⁾ Nach einem Vortrage, gehalten bei der Firma Schering A.G., Berlin, am 17. 11. 1955, anlässlich des 75. Geburtstages von Herrn Professor Dr. Walter Schoeller.

⁶⁾ H. Meerwein u. Mitarbb., J. prakt. Chem. [2] 147, 257 [1937]; 154, 83 [1939]; Chem. Ber. 89, 209 [1956].