

JOACHIM GANTE

Reaktionen von Derivaten des Hexahydro-1.2.4-triazins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 3. März 1964)

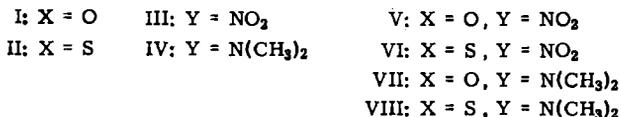
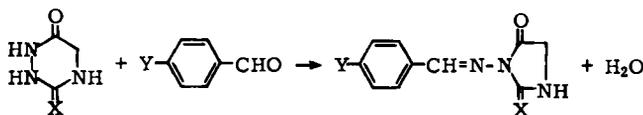
3.6-Dioxo-(I) und 6-Oxo-3-thioxo-hexahydro-1.2.4-triazin(II) reagierten mit aromatischen Aldehyden unter Umlagerung zu Aryliden-Derivaten des 3-Aminohydantoin bzw. 3-Amino-thiohydantoin. I ließ sich mit Natriumhypobromit zu 3.6-Dioxo-1.2.3.6-tetrahydro-1.2.4-triazin (XII) oxydieren.

In einer früheren Veröffentlichung hatten wir die im Verlaufe unserer Arbeiten über peptidähnliche Systeme erfolgte Darstellung von 3.6-Dioxo- (I)¹⁾, 6-Oxo-3-thioxo- (II) und 6-Oxo-3-thioxo-2-phenyl-hexahydro-1.2.4-triazin (XI) mitgeteilt²⁾.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reaktionsfähigkeit dieser Heterocyclen berichtet.

A. UMSETZUNG DER TRIAZIN-DERIVATE MIT ALDEHYDEN

I und II²⁾ setzten sich mit *p*-Nitro-benzaldehyd (III) sowie *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (IV) unter Wasserabspaltung um, wobei überraschenderweise eine Umlagerung des Sechsringsystems in ein Fünfringsystem stattfand und die bisher unbekanntenen Verbindungen 3-[*p*-Nitro-benzylidenamino]- bzw. 3-[*p*-Dimethylamino-benzylidenamino]-hydantoin (V bzw. VII) und die entsprechenden Thiohydantoin-Derivate (VI bzw. VIII) gebildet wurden.



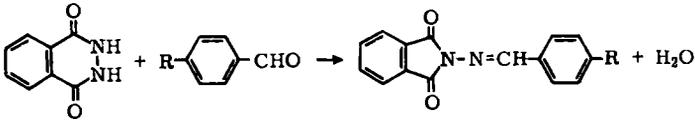
Die Reaktion erfolgte durch Erhitzen der etwa äquimolar vorgelegten Reaktionspartner in siedendem Eisessig (bei V, VI und VII) bzw. in siedendem *n*-Butanol (bei VIII).

Eine analoge Umlagerungsreaktion war schon von H. D. K. DREW und H. H. HATT³⁾ beobachtet worden. Bei der Umsetzung von 1.4-Dioxo-1.2.3.4-tetrahydro-phthalazin mit Benzaldehyd bzw. Anisaldehyd hatten die genannten Autoren *N*-Benzylidenamino- bzw. *N*-[*p*-Methoxy-benzylidenamino]-phthalimid erhalten:

1) vgl. A. LINDENMANN, J. Amer. chem. Soc. 74, 480 [1952].

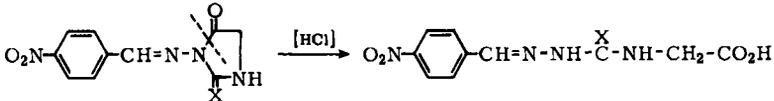
2) J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 994 [1964].

3) J. chem. Soc. [London] 1937, 21.



R = H bzw. OCH₃

V und VI wurden beim Kochen mit konz. Salzsäure hydrolytisch gespalten zu [1-(*p*-Nitro-benzyliden)-semicarbazino-(4)]-essigsäure (IX) bzw. [1-(*p*-Nitro-benzyliden)-thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure (X):

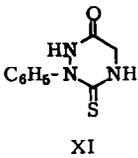


V: X = O
VI: X = S

IX: X = O
X: X = S

Diese Reaktion ist strukturbeweisend für die von uns dargestellten heterocyclischen Stoffe insofern, als sie auf das Vorliegen einer Semicarbazono- bzw. Thiosemicarbazono-Struktur in diesen Verbindungen hinweist und die Existenz von C-[*p*-Nitro-benzyliden]- bzw. C-[*p*-Dimethylamino-benzyliden]-Verbindungen — was ja beim Vorliegen einer wahrscheinlich aktiven Methylengruppe in V und VI theoretisch möglich wäre — ausschließt.

Außerdem deutet die Tatsache, daß 6-Oxo-3-thio-2-phenyl-hexahydro-1.2.4-triazin (XI) mit Aldehyden keine Reaktion einging, gleichfalls auf die 3-Amino-hydantoin- bzw. 3-Amino-thiohydantoin-Struktur der hier vorliegenden Substanzen hin: Bei XI ist die Bildung von entsprechenden *N*-Aryliden-Verbindungen durch den Phenylrest in 2-Stellung des Ringes theoretisch gar nicht möglich.



Die Verbindung IX erwies sich übrigens nach Analyse und Misch-Schmelzpunkt als identisch mit der durch saure Verseifung des von uns an anderer Stelle beschriebenen [1-(*p*-Nitro-benzyliden)-semicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylesters²⁾ erhaltenen Carbon-säure. Bezüglich ihrer Konstitution kann somit kein Zweifel bestehen.

B. OXYDATION DER TRIAZIN-DERIVATE

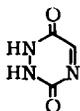
CH. GRUNDMANN und Mitarbb.⁴⁾ erhielten durch Bromwasser-Oxydation von I ein Produkt, welches sie als „3,6-Dihydroxy-*as*-triazin“ bezeichneten, ohne die Konstitution besonders zu beweisen.

Wir oxydierten I mit schwach alkalischer Natriumhypobromit-Lösung und isolierten eine Substanz, die wir als 3,6-Dioxo-1.2.3.6-tetrahydro-1.2.4-triazin (XII) identifizieren konnten (s. u.). Die Differenz der Schmp. von XII (242°) und dem GRUNDMANN'schen Produkt (266°) sowie eine Depression des Misch-Schmp. machen es wahrscheinlich, daß es sich hierbei um verschiedene Stoffe handelt.

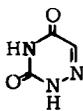
XII ist insofern interessant, als es mit dem physiologisch hochaktiven 6-Aza-uracil (XIII)⁵⁾ isomer und diesem strukturell äußerst ähnlich ist.

⁴⁾ CH. GRUNDMANN, H. SCHROEDER und R. RÄTZ, J. org. Chemistry **23**, 1522 [1958].

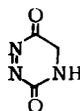
⁵⁾ W. SEIBERT, Chem. Ber. **80**, 494 [1947]; R. B. BARLOW und A. D. WELCH, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1258 [1956]; E. A. FALCO, E. PAPPAS und G. H. HITCHINGS, ebenda **78**, 1938 [1956].



XII



XIII



XIV

Bei II und XI führte die Behandlung mit Hypobromit sowie verschiedenen anderen Oxydationsmitteln (Wasserstoffperoxyd, Bromwasser, Kaliumpermanganat) nicht zu den XII entsprechenden Verbindungen, und es konnte als einziges Oxydationsprodukt lediglich Schwefel isoliert werden.

Die Konstitution von XII ergab sich aus dem IR-Spektrum sowie aus Umsetzungen mit diesem Stoff. Eine intensive NH-Valenzschwingungsbande bei 3340/cm sowie eine breite, undifferenzierte und sehr intensive C=O-Valenzschwingungsbande zwischen 1720 und 1820/cm weisen darauf hin, daß XII zumindest weitgehend in der Di-carbonylform vorliegt.

Die Lage der Doppelbindung ergab sich aus folgenden Versuchen: Bei der Behandlung von XII mit schwach alkalischer Natriumhypobromit-Lösung trat lebhafte Stickstoff-Entwicklung auf, ein Phänomen, das auch schon bei der Darstellung von XII beobachtet wurde. Es kann so gedeutet werden, daß sich durch Oxydation zunächst eine N=N-Doppelbindung ausbildet, wonach dann die dadurch instabil gewordene Molekel unter Bildung von Stickstoff zerfällt.

Die Instabilität cyclischer Diacylazo-Verbindungen ist bekannt. So konnten T. J. KEALY bei der Oxydation der XII analogen cyclischen Hydrazide der Malein- und Phthalsäure mittels tert.-Butylhypo-chlorits⁶⁾ sowie R. A. CLEMENT bei der Bleitetraacetat-Oxydation des letzteren Hydrazids⁷⁾ keine stabilen Oxydationsprodukte fassen. Beide Stoffe zerfielen unter Freisetzen von Stickstoff.

Das Verhalten von XII gegenüber Natriumhypobromit spricht also für eine Doppelbindung zwischen den Ring-Atomen 4 und 5 und macht die Struktur XIV mit einer Doppelbindung zwischen den beiden benachbarten N-Atomen unwahrscheinlich.

Genauere Aufschlüsse über die Struktur von XII lieferte die Acetylierung dieser Verbindung. Beim Kochen mit Acetanhydrid bildete sich ein Monoacetyl-Derivat^{*)}. Läge nun die Struktur XIV vor, so wäre im IR-Spektrum der acetylierten Verbindung keine NH-Bande zu erwarten, wohingegen bei einem Monoacetyl-Derivat von XII die eine noch verbliebene NH-Gruppe sich durch eine entsprechende — gegenüber der Ausgangsverbindung natürlich erheblich abgeschwächte — NH-Valenzschwingungsbande kundtun müßte.

Das letztere ist der Fall, d. h. das IR-Spektrum zeigt eine relativ schwache NH-Valenzschwingungsbande bei 3430/cm. Das Vorliegen der Struktur XII kann somit als sicher gelten.

*) Die genaue Lokalisierung der Acetylgruppe war nicht möglich; sie ist für die folgenden Betrachtungen jedoch auch unwesentlich.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **84**, 966 [1962].

⁷⁾ J. org. Chemistry **25**, 1724 [1960].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁸⁾

3-[*p*-Nitro-benzylidenamino]-hydantoin (*V*): 0.69 g (6.0 mMol) *I*²⁾ und 0.94 g (6.2 mMol) *III* wurden in 10 ccm Eisessig (p. a.) 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Schon während des Erhitzens begann das Reaktionsprodukt in Form gelblicher Kristalle auszufallen. Nach 24 Stdn. wurde der Niederschlag abgesaugt, fein pulverisiert und i. Vak. bei 100° über NaOH zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. 1.40 g (94% d. Th.), Schmp. 230–231°.

$C_{10}H_8N_4O_4$ (248.2) Ber. C 48.39 H 3.26 N 22.58 Gef. C 48.38 H 3.32 N 22.50

3-[*p*-Nitro-benzylidenamino]-thiohydantoin (*VI*): Wie *V* aus 1.03 g (7.9 mMol) *II*²⁾ und 1.22 g (8.1 mMol) *III* in 15 ccm Eisessig (p. a.) dargestellt und getrocknet. Ausb. 1.98 g (95% d. Th.). Gelbe Kristalle vom Schmp. 218° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4O_3S$ (264.3) Ber. C 45.44 H 3.06 N 21.20 S 12.13
Gef. C 45.62 H 3.12 N 21.07 S 12.04

3-[*p*-Dimethylamino-benzylidenamino]-hydantoin (*VII*): Darstellung analog *V* aus 0.42 g (3.7 mMol) *I* und 0.57 g (3.8 mMol) *IV* in 5 ccm Eisessig (p. a.). Trocknung wie *V*. Ausb. 0.53 g (58% d. Th.). Gelbe Nadeln vom Schmp. 235–237°. Nach Umkristallisation aus 80 ccm Äthanol und Trocknen i. Vak. über P_2O_5 Ausb. 0.40 g (44% d. Th.), Schmp. 236–238°.

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (246.3) Ber. C 58.51 H 5.74 N 22.75 Gef. C 58.30 H 5.67 N 22.17

3-[*p*-Dimethylamino-benzylidenamino]-thiohydantoin (*VIII*): 0.94 g (7.2 mMol) *II* und 1.12 g (7.5 mMol) *IV* wurden in 20 ccm *n*-Butanol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 24stdg. Aufbewahren wurde der entstandene gelbe Niederschlag filtriert, mit *n*-Butanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 bei 80° getrocknet. Ausb. 1.79 g (95% d. Th.), Schmp. 180–181°. Nach Umkristallisation aus 90 ccm *n*-Propanol und Trocknen i. Vak. über P_2O_5 bei 80° 1.10 g (58% d. Th.) orangefarbene Schuppen vom Schmp. 187°.

$C_{12}H_{14}N_4OS$ (262.4) Ber. C 54.92 H 5.39 N 21.35 S 12.21
Gef. C 54.67 H 5.60 N 21.78 S 12.59

[1-(*p*-Nitro-benzyliden)-semicarbazino-(4)]-essigsäure (*IX*)

a) 0.27 g *V* wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt begann schon während des Erhitzens in gelben Nadeln auszufallen. Nach kurzem Stehenlassen wurde es filtriert, mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.25 g (86% d. Th.), Schmp. 228–229° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_4O_5$ (266.2) Ber. C 45.12 H 3.79 N 21.05 Gef. C 45.50 H 3.73 N 21.47

b) Darstellung aus 0.20 g [1-(*p*-Nitro-benzyliden)-semicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester²⁾ und 6 ccm konz. Salzsäure wie bei a). Ausb. 0.13 g (61% d. Th.), Schmp. 229–230°. Gelbe Nadeln. Der Misch-Schmp. der nach a) und b) erhaltenen Stoffe betrug 228–229°.

$C_{10}H_{10}N_4O_5$ (266.2) Ber. C 45.12 H 3.79 N 21.05 Gef. C 45.43 H 4.07 N 20.61

[1-(*p*-Nitro-benzyliden)-thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure (*X*): Darstellung wie *IX* aus 0.28 g *VI* und 10 ccm konz. Salzsäure unter 30 Min. langem Rückflußerhitzen. Trocknen i. Vak. bei 80° über P_2O_5 . Ausb. 0.26 g (87% d. Th.) gelbe Blättchen vom Schmp. 219–220° (Zers.). Umkristallisation aus 50 ccm Äthanol/Wasser (1:1) lieferte 0.20 g (67% d. Th.) vom Schmp. 223° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_4O_4S$ (282.3) Ber. C 42.54 H 3.58 S 11.36 Gef. C 42.40 H 3.77 S 10.76

3.6-Dioxo-1.2.3.6-tetrahydro-1.2.4-triazin (*XII*): 0.23 g (2.0 mMol) *I* wurden unter Schütteln mit 4.6 ccm 1 *n* NaOBr-Lösung — bereitet durch Vermischen von 16 g Brom mit 1 *n* NaOH zu

⁸⁾ Die Schmp. sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen (NaCl-Prisma, KBr-Preßling) aufgenommen.

einem Gesamtvolumen von 230 ccm — übergossen. Es trat Erwärmung und lebhaftes Stickstoff-Entwickeln auf. Nach 10 Min. wurden zu dem Gemisch 0.7 ccm 1 *n* HCl gegeben, wobei *XII* in Form kleiner, blaßgelber Nadeln ausfiel. Nach 10 Min. wurde filtriert. Ausb. 0.08 g (35 % d. Th.), Schmp. 241—243° (Zers.). IR-Spektrum: ν_{NH} 3340/cm, $\nu_{\text{C=O}}$ 1720—1820/cm.

$\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (113.1) Ber. C 31.86 H 2.68 N 37.16 Gef. C 32.21 H 2.58 N 37.08

Acetyl-Derivat von XII: 0.13 g *XII* wurden mit 25 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung i. Vak. zur Trockne gebracht und das hinterbliebene gelbliche Öl 40 Min. lang mit 20 ccm Äthanol unter Rückfluß gekocht, wobei es zu farblosen Kristallen erstarrte, die heiß abfiltriert und mit heißem Äthanol gewaschen wurden. Ausb. 0.05 g (28 % d. Th.), Schmp. 207—208° (Zers.). IR-Spektrum: ν_{NH} 3430/cm.

$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3$ (155.1) Ber. C 38.71 H 3.26 N 27.10 Gef. C 38.72 H 3.46 N 26.55
