

Synthese und Reaktionen der Heptriazinone¹⁾

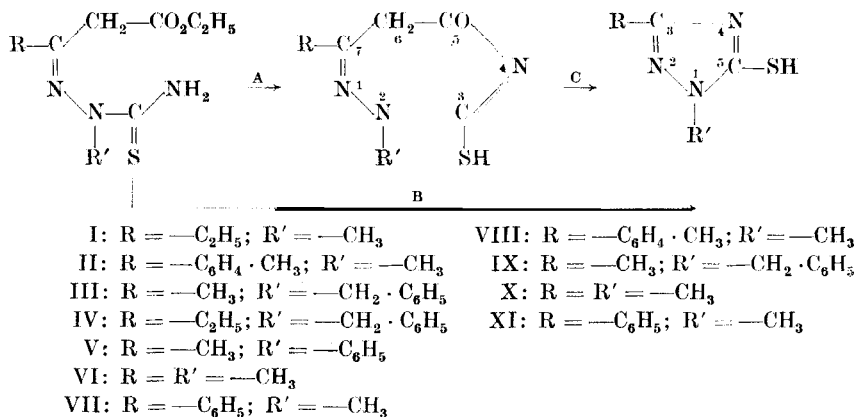
VON GÜNTER LOSSE UND WOLFGANG FARR

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Aus β -Ketosäureestern und 2-substituierten Thiosemicarbaziden entstehen über die entsprechenden Thiosemicarbazone mit Natrium oder Calcium in absoluten Alkoholen neue 7gliedrige heterocyclische Systeme. Die Konstitution dieser Mercapto-heptriazinone wird gesichert durch ihre Überführung in Mercapto-1.2.4-triazole sowie durch oxydativen Abbau des 7-Ring-Systems. Mit Diazoniumsalzen kuppeln die Mercapto-heptriazinone zu beständigen rotstichigen Azofarbstoffen.

In 2-Stellung, d. h. am Hydrazinstickstoff substituierte Thiosemicarbazone von β -Ketosäureestern cyclisieren nach den jeweiligen Reaktionsbedingungen entweder zu 3-Mercapto-1.2.4-heptriazinonen-(5) mit 7-Ring-Struktur (Reaktion A) oder unter Eliminierung zweier Kohlenstoffatome zu 5-Mercapto-1.2.4-triazolen (Reaktion B)²⁾:



Wie frühere Versuche zeigten²⁾, bildet sich dabei der 7-Ring nur unter besonderen, milden Kondensationsbedingungen. Dagegen wird

¹⁾ 4. Mitteilung über die Cyclisierung von Säureamiden; 3. Mittel.: G. LOSSE, E. WOTTGEN u. H. JUST, J. prakt. Chem. [4] 7, 28 (1958); 2. Mittel.: G. LOSSE, W. HESSLER u. A. BARTH, Chem. Ber. 91, 150 (1958).

²⁾ G. LOSSE, W. HESSLER u. A. BARTH, Chem. Ber. 91, 150 (1958).

das Triazol immer dann gewonnen, gleichgültig ob das Thiosemicarbazon oder Heptriazinon als Ausgangsstoff dient, wenn fertige Natriumäthylatlösung bzw. alkoholische oder wäßrige Natronlauge angewendet werden (Reaktion B und C).

Ausgehend von dieser Erfahrung haben wir die Cyclisierungsreaktion A näher studiert und die Bildungsbedingungen einer Reihe weiterer 3-Mercapto-1.2.4-heptriazin-one-(5) untersucht.

Die 2-Methylthiosemicarbazone des Propionyl- und p-Toluyllessigesters lassen sich durch vorsichtige Zugabe von Natrium zu ihren isopropylalkoholischen Lösungen in 2-Methyl-7-äthyl- (I) bzw. 2-Methyl-7-(p-tolyl)-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (II) überführen. Auf dem gleichen Wege werden aus den 2-Benzylthiosemicarbazonen des Acet- und Propionyllessigsters die 2-Benzyl-7-methyl- (III) und die 2-Benzyl-7-äthyl-Verbindung (IV) gewonnen.

Die Cyclisierung von Acetessigester-(2-phenylthiosemicarbazon) gelingt mit Natrium in Alkoholen gemäß Reaktion A nicht und liefert direkt 1-Phenyl-3-methyl-5-mercapto-1.2.4-triazol²⁾. Dagegen erfolgt die Kondensation des Thiosemicarbazons zum 2-Phenyl-7-methyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (V) glatt, wenn als Kondensationsmittel Calciumisopropylat angewendet wird. Mit Calciumisopropylat sind aus Acetessigester-(2-methylthiosemicarbazon) und Benzoylessigester-(2-methylthiosemicarbazon) auch die schon beschriebenen²⁾ 7-Ring-Verbindungen VI und VII gewinnbar.

Demgemäß findet die Cyclisierung zum 7-Ring allgemein nur dann statt, wenn man als Kondensationsmittel Alkoholate mit gemäßiger Alkalität einsetzt, d. h. entweder Natriummetall in kleinen Portionen in die Reaktionslösung einträgt oder eine Lösung von Erdalkalialkoholat vorlegt.

Zur Erhärtung der Konstitution dieser 7-Ring-Systeme haben wir zu den schon angeführten Daten²⁾ eine Reihe weiterer Reaktionen herangezogen und insbesondere den Abbau der Mercapto-Heptriazinone zu Mercapto-triazolen eingehender untersucht.

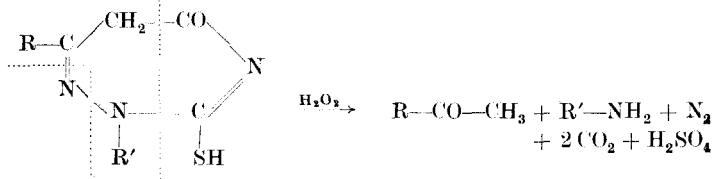
Der Abbau zum 5-Mercapto-1.2.4-triazol vollzieht sich mit starkem alkoholischen oder wäßrigen Alkali unter Säurespaltung und Austritt zweier Kohlenstoffatome, wobei die 2- und 7ständigen Substituenten des 7-Ringes zu 1- bzw. 3ständigen Resten am Triazol werden. Die so gewonnenen Triazole erwiesen sich durchweg identisch mit synthetischen Verbindungen, die nach der Methode von E. HOGGARTH³⁾ und R. G. JONES und C. AINSWORTH⁴⁾ erhalten wurden.

³⁾ E. HOGGARTH, J. chem. Soc. (London) 1949, 1163.

⁴⁾ R. G. JONES u. C. AINSWORTH, J. Amer. chem. Soc. 77, 1539 (1955).



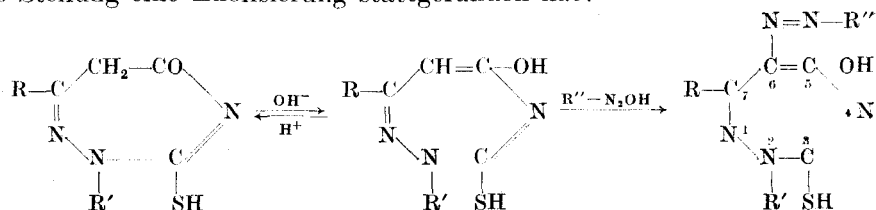
Der oxydative Abbau der 3-Mercapto-1.2.4-heptiazin-one-(5) mit Perhydrol in alkalischer Lösung verläuft nach folgendem Schema:



Die β -Ketosäuregruppe erleidet dabei Ketonspaltung und das Stickstoffatom 2 wird mit seinem Substituenten als Amin eliminiert. Gleichzeitig werden die Kohlenstoffatome 2 und 5 zu Kohlendioxyd und die Sulfhydrylgruppe zu Sulfat oxydiert. Ein Mol Stickstoff tritt aus.

So liefert die Oxydation der 2-Methyl-7-phenyl-Verbindung (VII) Acetophenon und Methylamin, die 2.7-Dimethyl-Verbindung (VI) Aceton und Methylamin und die 2-Benzyl-7-äthyl-Verbindung (IV) Methyläthylketon und Benzylamin. Alle Zersetzungsprodukte des oxydativen Abbaus ließen sich einwandfrei identifizieren. Unsere Substanzen zeigen damit ein ähnliches Verhalten gegenüber Oxydationsmitteln wie die entsprechenden 6-Ring-Verbindungen, also die 3-Mercapto-1.2.4-triazine⁵⁾.

Wie sich aus der Bildung von 2.4-Dinitrophenylhydrazonen ergibt, besitzt die Carbonylgruppe der Heptiazinone in 5-Stellung typische Ketoneigenschaften. Mit Diazoverbindungen in schwach alkalischer Lösung kuppeln die Mercapto-heptiazinone zu tief roten Azofarbstoffen. Die entsprechenden 5-Mercapto-1.2.4-triazole liefern diese Reaktion dagegen nicht. Da in den hier untersuchten 7-Ring-Verbindungen nur das Kohlenstoffatom 6 unsubstituiert ist, muß die Kuppelung in dieser Stellung erfolgen, nachdem unter dem Einfluß des Alkalis in 5- und 6-Stellung eine Enolisierung stattgefunden hat:



XII: R = R' = -CH₃; R'' = -C₆H₅

XIII: R = R' = -CH₃; R'' = -C₆H₄ · NO₂

XIV: R = R' = -CH₃; R'' = - α -C₁₀H₇.

⁵⁾ J. KLOSA, Ber. dtsh. pharm. Ges. **288**, 60, 455 (1955).

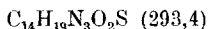
Es bildet sich so aus 2.7-Dimethyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazinon-(5) (VI) mit diazotiertem Anilin die 6-Phenyl-azo-Verbindung (XII), mit diazotiertem p-Nitranilin die 6-(p-Nitrophenyl)-azo-Verbindung (XIII) und mit diazotiertem α -Naphthylamin die 6-(α -Naphthyl)azo-Verbindung (XIV). Auch die übrigen 7-Ring-Verbindungen sind dieser Kuppelungsreaktion zugänglich. Bei Verwendung überschüssigen Alkalis entstehen die Natriumenolate dieser Farbstoffe.

Praktischer Teil

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

1. Substituierte Thiosemicarbazone

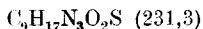
Acetessigester-(2-benzylthiosemicarbazon) entsteht aus dem Ester und 2-Benzylthiosemicarbazid in Gegenwart von einigen Tropfen Salzsäure in wäßrigem Äthanol. Ausbeute: 80% d. Th. Schmp. 136—138°.



ber. C 57,31 H 6,53 N 14,33

gef. C 57,12 H 6,51 N 14,21.

Propionyllessigester-(2-methylthiosemicarbazon) wird durch Zusammenschmelzen von 2-Methyl-thiosemicarbazid mit dem Ester im Molverhältnis 1:3 in 76proz. Ausbeute gewonnen. Schmp. 133—135°.



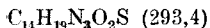
ber. C 46,73 H 7,41 N 18,17

gef. C 46,46 H 7,50 N 18,20.

p-Toluyllessigester-(2-methylthiosemicarbazon):

Darstellung entsprechend wie vorstehende Verbindung.

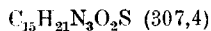
Ausbeute: 50% d. Th., Schmp. 142—143°.



ber. C 57,31 H 6,53 N 14,33

gef. C 57,40 H 6,96 N 14,26.

Propionyllessigester-(2-benzylthiosemicarbazon) erhält man in der gleichen Weise in 63proz. Ausbeute. Schmp. 143—144°.



ber. C 58,62 H 6,89 N 13,67

gef. C 58,56 H 6,96 N 14,04.

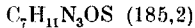
2. 3-Mercapto-heptriazin-one-(5)

A. Kondensation mit Natriumalkoholat

Zu der kalt gesättigten Lösung des β -Ketosäureester-thiosemicarbazons (0,02 Mole) in abs. Isopropylalkohol werden in kleinen Portionen 0,2 Mole Natrium bei 35—40° und im Verlaufe von 15—20 Minuten eingetragen. Nach etwa 12 Stunden, wenn die Reaktion beendet ist, wird die Reaktionslösung mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und im

Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird fein gemörsert und mit wasserfreiem Dioxan unter Erwärmen zweimal extrahiert. Die Extraktionslösung dampft man wiederum im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Isopropylalkohol um.

2-Methyl-7-äthyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (I) bildet sich so aus Propionyl-essigester-(2-methylthiosemicarbazon) in 75proz. Ausbeute. Schmp. 130–131°.



ber. C 45,41 H 5,99 N 22,60
gef. C 45,52 H 6,28 N 22,47.

Mol-Gew. gef.: 179 (nach BECKMANN in Benzol).

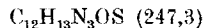
2-Methyl-7-(p-tolyl)-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (II): Aus p-Toluylessigester-(2-methylthiosemicarbazon). Ausbeute: 30% d. Th., Schmp. 198–199°.



ber. C 58,28 H 5,30 N 16,99
gef. C 58,40 H 5,29 N 17,11.

Mol-Gew. gef.: 255 (nach BECKMANN in Benzol).

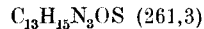
2-Benzyl-7-methyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (III): Aus Acetessigester-(2-benzylthiosemicarbazon) in 29proz. Ausbeute. Schmp. 176–177°.



ber. C 58,28 H 5,30 N 16,99
gef. C 58,18 H 5,59 N 17,05.

Mol-Gew. gef.: 242 (nach BECKMANN in Benzol).

2-Benzyl-7-äthyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (IV): Aus Propionyl-essigester-(2-benzylthiosemicarbazon) in 25proz. Ausbeute. Schmp. 151–152°.



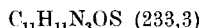
ber. C 59,74 H 5,79 N 16,08
gef. C 59,89 H 5,85 N 16,23.

Mol-Gew. gef.: 257 (nach BECKMANN in Benzol).

B. Kondensation mit Calciumalkoholat

Die kalt gesättigte Lösung von 0,02 Molen des substituierten Thiosemicarbazons in abs. Isopropylalkohol wird auf 50° erwärmt und mit einer durch 15stündiges Kochen von 0,13 Molen Calcium in 200 cm³ abs. Isopropylalkohol hergestellten und anschließend auf 50° abgekühlten Lösung von Calciumisopropylat vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 6 Stunden auf 50° gehalten. Nach Neutralisieren mit verdünnter Essigsäure wird wie unter A. weitergearbeitet.

2-Phenyl-7-methyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (V): Aus Acetessigester-(2-phenyl-thiosemicarbazon) in 10proz. Ausbeute. Schmp. 198–200°.



ber. C 56,63 H 4,75 N 18,01
gef. C 56,23 H 4,91 N 17,88.

Mol-Gew. gef.: 229 (nach BECKMANN in Benzol).

2.7-Dimethyl-Verbindung (VI):

Aus Acetessigester-(2-methylthiosemicarbazon) in 8proz. Ausbeute²); Schmp. 147 bis 148°.

2-Methyl-7-phenyl-Verbindung (VII):

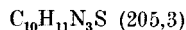
Aus Benzoylessigester-(2-methylthiosemicarbazon) in 63proz. Ausbeute²); Schmp. 180—181°.

Die Verbindungen VI und VII liefern beim alkalischen Abbau 1.3-Dimethyl-(X, Schmp. 172—174°) und 1-Methyl-3-phenyl-1.2.4-triazol-thiol-(5) (XI, Schmp. 265—266°)²).

3. Mercapto-triazole

1-Methyl-3-(p-tolyl)-1.2.4-triazol-thiol-(5) (VIII):

a) Durch 2stündiges Kochen von II am Rückfluß mit alkoholischer Natronlauge oder Natriumäthylat²). Der eingedampfte neutralisierte Rückstand wird mit wenig Wasser gewaschen und aus Isobutanol umkristallisiert. Ausbeute 20% d. Th., Schmp. 255—256°.



ber. C 58,51 H 5,40 N 20,47

gef. C 58,16 H 5,43 N 20,61.

Mol.-Gew. gef.: 205 (nach BECKMANN in Dioxan).

b) 2-Methyl-thiosemicarbazid wird mit p-Tolylchlorid in Pyridin in das 1-p-Tolyl-2-methyl-thiosemicarbazid³) überführt und durch Kochen mit Natriumäthylat zu VIII kondensiert⁴). Ausbeute: 38% d. Th., Schmp. 254,5—256°.

Gef. C 58,42 H 5,79 N 20,52.

1-Benzyl-3-methyl-1.2.4-triazol-thiol-(5) (IX):

a) Durch 2stündiges Kochen von III mit alkoholischer Natronlauge. Ausbeute 45% d. Th., Schmp. 142—143°.



ber. C 58,51 H 5,40 N 20,47

gef. C 58,01 H 5,33 N 20,75.

Mol.-Gew.: 202 (nach BECKMANN in Dioxan).

b) Nach l. c.³⁾⁴⁾ aus 2-Benzyl-thiosemicarbazid und Acetylchlorid über das 1-Acetyl-2-benzyl-thiosemicarbazid. Ausbeute: 40% d. Th., Schmp. 142—143°.

Gef. C 58,35 H 5,66 N 20,68.

4. Oxydativer Abbau der Mercapto-heptriazinone

Das Heptriazinon wird dazu in der 5fachen Menge einer etwa 5prozentigen Natronlauge gelöst und mit derselben Menge 30proz. Wasserstoffsperoxyd einige Minuten gekocht.

Zum Nachweis der Ketone wurde die Lösung mit Salzsäure schwach angesäuert und das überschüssige Wasserstoffsperoxyd mit $KMnO_4$ -Lösung titriert. Dann erhitzt man mit 2.4-Dinitrophenylhydrazinreagenslösung einige Zeit, saugt die beim Erkalten ausgeschiedenen Niederschläge ab und kristallisiert aus Äthanol um.

a) Bei der Oxydation von 2.7-Dimethyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on(5) (VI) wurden erhalten: Aceton (Nachweis als 2.4-Dinitrophenylhydrazon; Schmp. 125—126°), Methylamin, Sulfat (Nachweis als Bariumsulfat), Carbonat (Nachweis als Bariumcarbonat).

b) Die 2-Methyl-7-phenylverbindung (VII) lieferte als Abbauprodukte: Acetophenon (Acetophenon-2.4-dinitrophenylhydrazon: Schmp. 247—249°), Methylamin, sowie Sulfat und Carbonat.

c) 2-Benzyl-7-äthyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-on-(5) (IV) wurde gespalten in Methyläthylketon (2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 115—116°), Benzylamin, Sulfat und Carbonat.

5. Mercapto-heptriazinon-2.4-dinitrophenylhydrazone

Das Heptriazinon wurde in wenig Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin in äthanolischer Phosphorsäure kurz aufgeköcht⁶⁾. Beim Abkühlen schied sich ein Niederschlag ab, welcher abgesaugt und aus wenig Äthanol umkristallisiert wurde. Ausbeute 70—80% d. Th.

2.4-Dinitrophenylhydrazon von I: Schmp. 212°.

$C_{13}H_{14}N_7O_4S$ (364,4)

ber. N 26,91, gef. N 26,51.

2.4-Dinitrophenylhydrazon von III: Schmp. 199,5—202°.

$C_{18}H_{16}N_7O_4S$ (426,4)

ber. N 23,00, gef. N 23,25.

2.4-Dinitrophenylhydrazon von VI: Schmp. 238—239°.

$C_{12}H_{12}N_7O_4S$ (350,3)

ber. N 27,99, gef. N 27,63.

6. Nachweis der SH-Gruppe durch die Reaktion nach H. RHEINBOLDT⁷⁾

Das Mercapto-heptriazinon wurde in wenig wasserfreiem Benzol gelöst, etwas Natriumnitrit hinzugefügt und mit verdünnter Schwefelsäure unterschichtet. Dabei wird mit allen angeführten Mercapto-heptriazinonen das Auftreten der auf die SH-Gruppe hinweisenden grünlichen Färbung beobachtet, die nach einiger Zeit verschwindet.

7. Heptriazinon-azo-Verbindungen

Man löst das Mercapto-heptriazinon in möglichst wenig Alkohol oder Dioxan und fügt Wasser hinzu, so daß gerade noch keine Trübung eintritt. Dann wird bei 0—5° die Diazoniumsalzlösung allmählich und in geringem Überschuß hinzugefügt und unter Rühren verdünnte Sodalösung bis zur schwach alkalischen Reaktion zugetropft. Unter weiterem Rühren wird nun mit viel Wasser verdünnt, wobei sich der Farbstoff vollständig ausscheidet. Man kocht die Suspension kurz auf und saugt den Farbstoff ab. Die Reinigung des Farbstoffes erfolgt aus Dioxan/Wasser.

6-Phenyl-azo-Verbindung XII.

Sie entsteht durch Kuppelung von VI mit diazotiertem Anilin in 65proz. Ausbeute. Der Farbstoff wird als braunrotes Natriumenolat isoliert. Schmp. 172—174°.

$C_{12}H_{12}N_5OSNa$ (297,3)

ber. C 48,48 H 4,07

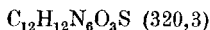
gef. C 48,50 H 4,31.

⁶⁾ G. D. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5888 (1951).

⁷⁾ H. RHEINBOLDT, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 184 (1927).

6-(p-Nitrophenyl)-azo-Verbindung XIII.

Die Kupplung von VI mit diazotiertem p-Nitranilin ergibt die dunkelbraun gefärbte Verbindung XIII in 30proz. Ausbeute. Schmp. 216–218°.

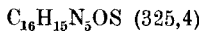


ber. C 44,99 H 3,78 S 10,09

gef. C 44,62 H 3,77 S 10,53.

6-(α -Naphthyl)-azo-Verbindung XIV.

Mit diazotiertem α -Naphthylamin bildet sich mit derselben Kuppelungskomponente VI als hellbrauner Farbstoff die Verbindung XIV in 35proz. Ausbeute, Schmp. 181–182°.



ber. C 59,06 H 4,64 S 9,85

gef. C 58,93 H 4,62 S 9,65.

*Halle, Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.*

Bei der Redaktion eingegangen am 14. Februar 1959.