

Über eine neue Methode zur Darstellung von 1,2,4-Triazinen.

Von
K. Schlögl und G. Korger.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 18. Mai 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juni 1951.)

Von den drei möglichen Formen des Triazins, die sich durch die Stellung der 3 N-Atome im Ring voneinander unterscheiden, sind in der Literatur bisher nur die symmetrischen 1,3,5-Triazine ausführlich beschrieben, von denen eine große Zahl durch Polymerisation von Nitrilen zugänglich ist. Der 1,2,3-Triazintypus ist im allgemeinen nur in kondensierten Ringsystemen, z. B. dem des Benzotriazins bekannt. Die dritte mögliche Form, die der 1,2,4-Triazine, nimmt insofern eine Mittelstellung zwischen den beiden anderen Typen ein, als sie zwar als solche bekannt, jedoch bisher bei weitem nicht das Interesse beansprucht hat, das den symmetrischen Verbindungen zukommt. Das hat seinen Grund in der Tatsache, daß nur bestimmte substituierte Oxo-triazine etwas leichter zugänglich sind.

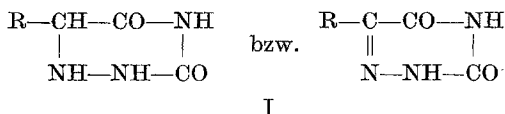
Es gelang uns nun, ausgehend von α -Aminosäurederivaten, einen Weg zu finden, der zur Darstellung von Dioxo-1,2,4-triazinen allgemein anwendbar sein dürfte. Hierüber wollen wir im folgenden berichten.

Die wichtigsten Methoden zur Darstellung von 1,2,4-Triazinen sind die Umsetzung von α,β -Diketonen mit Derivaten des Aminoguanidins¹ oder mit Semicarbazid¹ und der Ringschluß von α -Ketosäuresemicarbazonen²,

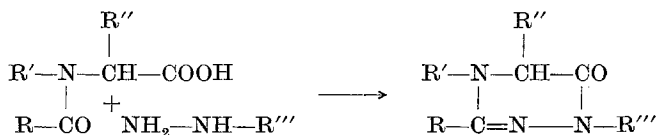
¹ J. Thiele und R. Bihan, Liebigs Ann. Chem. **302**, 299 (1898). — J. B. Ekeley und A. A. O'Kelly, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2731 (1928). — Satish Chandra De, Quart. J. Ind. Chem. Soc. **4**, 183 (1927); **7**, 361 (1930). — Derselbe und Paresch Chandra Dutta, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2604 (1931).

² J. Bougault, C. R. Acad. Sci. Paris **159**, 83, 631 (1914). — M. Busch und K. Küspert, J. prakt. Chem. (2) **144**, 273 (1936). — E. Cattelain, C. R. Acad. Sci. Paris **208**, 1656 (1939); Bull. Soc. chim. France **11**, 47 (1945).

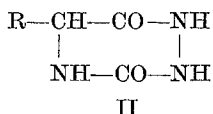
bzw. von α -Semicarbazino-fettsäuren³ unter der Einwirkung von Alkali. Bei den beiden letzten Methoden entstehen partiell oder vollständig hydrierte 3,5-Dioxo-1,2,4-triazine der allgemeinen Struktur I.



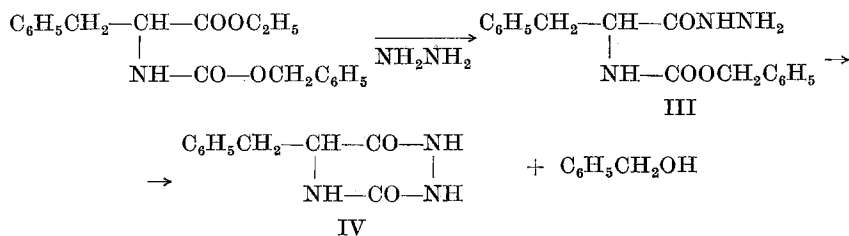
*Manmohan Sen*⁴ konnte zeigen, daß Derivate des 1,2,4-Triazins aus N-substituierten Acylglycinen durch Umsatz mit Hydrazinen erhältlich sind.



Uns gelang es nun, substituierte Hexahydro-dioxo-triazine der Struktur II darzustellen, die die Sauerstoffatome in 3,6-Stellung tragen und die bisher noch nicht beschrieben sind.



Bei der Darstellung des N-Cbzo-DL-phenylalanin-hydrazids III⁵ aus dem entsprechenden Äthylester und Hydrazinhydrat in abs. äthanolischer Lösung machten wir die Beobachtung, daß beim Erhitzen des Esters mit mehr als der molaren Menge Hydrazin nicht das gewünschte Hydrazid III entsteht, sondern die Reaktion einen völlig anderen Verlauf nimmt. Das dabei entstehende Produkt kristallisiert erst nach einigem Erhitzen und starkem Einengen der wäßrigen Lösung, während das Hydrazid III in Wasser praktisch unlöslich ist. Da jedoch das vor der Wasserbehandlung vorliegende zähe Öl zunächst nicht zur Kristalli-

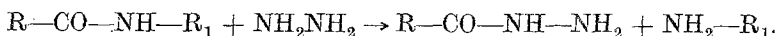


³ *J. Thiele* und *J. Bailey*, Liebigs Ann. Chem. **303**, 75 (1898). — *J. Bailey* und *D. Wesson*, Amer. Chem. J. **28**, 396.

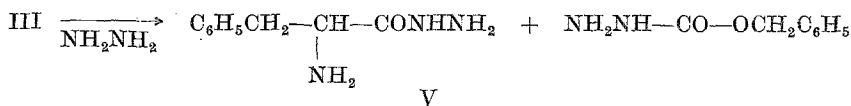
⁴ *Manmohan Sen*, J. Indian chem. Soc. **6**, 1001 (1929).

⁵ *F. Wessely*, *K. Schlögl* und *G. Korger*, Mh. Chem. **82**, 671 (1951).

sation gebracht werden konnte, untersuchten wir die nach dem Verkokochen resultierende Verbindung IV. Es war möglich, daß IV nicht das ursprüngliche Umsetzungsprodukt darstellte, sondern aus diesem erst sekundär durch die Wasserbehandlung entstanden war. IV schmolz bei 205 bis 206°, war leicht in verd. Alkalien, nicht aber in verd. Säuren löslich. Die Analyse führte zu der Summenformel $C_{10}H_{11}O_2N_3$ und unterscheidet sich von der des Hydrazids III durch den Mindergehalt von C_7H_5O . Dies entspricht gerade dem Benzylalkohol. Es lag daher nahe, anzunehmen, daß IV aus dem Äthylester über das primär gebildete Hydrazid III durch Abspaltung von Benzylalkohol entstanden sei. Bei IV würde es sich somit um das 5-Benzyl-3,6-dioxo-hexahydro-1,2,4-triazin handeln. Daß das Hydrazid III ein Zwischenprodukt darstellte, ergab sich daraus, daß IV auch aus diesem durch Hydrazinbehandlung und anschließende Wasserverkochung zu erhalten war. Über den Mechanismus der Abspaltung von Benzylalkohol aus dem Hydrazid III konnte zunächst keine Aussage gemacht werden. In der hier formulierten Form stellt die Bildung des Triazins eine Anomalie der Hydrazinspaltung dar. Es werden nämlich säureamidartige Bindungen, wie sie ja auch in der N-Cbzo-gruppierung vorliegen, im allgemeinen durch Hydrazin so gespalten, daß Acylhydrazine und die Verbindungen mit freier Aminogruppe entstehen⁶.



Diese Reaktion hat kürzlich sowohl zur Synthese von Peptiden⁷, als auch zur Abspaltung der Peptidseitenkette aus den Mutterkornalkaloiden⁸ Anwendung gefunden. Es wäre also für unseren Fall zu erwarten gewesen, daß aus dem Hydrazid III durch überschüssiges Hydrazin das DL-Phenylalaninhydrazid V und das Hydrazid des Kohlensäure-mono-benzylesters entstehen würde.



Abgesehen davon, daß die Substanz IV in den Analysenwerten wesentlich von V differiert und mit dem bereits beschriebenen N-Cbzo-hydrazin⁹ nicht identisch war, konnten wir durch die Synthese des bisher nicht bekannten DL-Phenylalanin-hydrazids V beweisen, daß IV auch mit diesem nicht identisch ist. Dadurch gewann aber die schon durch die Analyse nahegelegte Konstitution IV sehr an Wahrscheinlichkeit.

⁶ H. R. Ing und R. H. F. Manske, J. chem. Soc. London 1926, 2348.

⁷ J. C. Sheehan und V. S. Frank, J. Amer. chem. Soc. 71, 1856 (1949).

⁸ A. Stoll, Th. Petrzilka und B. Becker, Helv. chim. Acta 33, 57 (1950).

⁹ N. Rabjohn, J. Amer. chem. Soc. 70, 1181 (1948).

Wir gingen nun daran, weitere Beweise für die Struktur von IV als Triazin zu sammeln. Beim 4stündigen Kochen mit konz. HCl erhielten wir eine beträchtliche Menge an unverändertem Ausgangsmaterial zurück. Erst die Hydrolyse im Einschlußrohr bei 130° führte zur Spaltung des Moleküls. An Spaltstücken konnten wir Phenylalanin, CO₂ und Hydrazin eindeutig nachweisen. Aus diesen Spaltstücken läßt sich außer der von uns angenommenen Struktur nur noch die eines Imidazolidins der Formel IV A ableiten, die aber aus später zu erwähnenden Gründen als äußerst unwahrscheinlich abzulehnen ist. Die Löslichkeit unserer Verbindung in Alkali spricht weiter für ein Oxo-triazin, da ja diese Verbindungen infolge Tautomerie Alkalisalze bilden können.

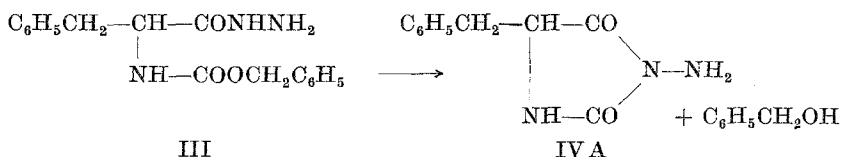
Von großer Bedeutung war nun die Tatsache, daß IV auch bei der Hochvak.-Destillation des Hydrazids III in guten Ausbeuten entstand, wobei es möglich war, den abgespaltenen Benzylalkohol sowohl als 3-Nitrophthalat als auch durch sein UV-Spektrum eindeutig nachzuweisen. Daß es sich bei der Triazinbildung aus dem Hydrazid III in summa um eine Abspaltung von Benzylalkohol handelt, folgt auch daraus, daß es uns gelang, IV auch durch Umsetzung des N-Carbomethoxy¹⁰-DL-phenylalaninhydrazids mit überschüssigem Hydrazin und anschließende Wasserverkochung zu erhalten. Dabei muß Methylalkohol abgespalten werden. Diese Abspaltung dürfte aber nicht so glatt erfolgen, wie die des Benzylalkohols, da die Hochvak.-Destillation der Cmo-Verbindung kein Triazin lieferte. Im Falle der anderen, noch zu besprechenden Aminosäuren konnte bei ihren Cmo-derivaten überhaupt kein Ringschluß zu den Triazinen erreicht werden.

Hatten wir bisher immer nur mit einem relativ großen Überschuß an Hydrazin (10 bis 15 Mol) gearbeitet, so schien es uns interessant, die Hydrazinmenge zu variieren. Dabei konnten wir, ausgehend vom N-Cbzo- und N-Cmo-hydrazid des Phenylalanins die Feststellung machen, daß bis zu einer Menge von 2 Mol Hydrazin herab noch die Bildung von IV in guten Ausbeuten festzustellen war, während sie bei 1 Mol Hydrazin rasch absank. Die beiden Hydrazide, längere Zeit allein in Äthanol erhitzt, lieferten keine Spur von Triazin. Auffällig war, daß in den Fällen, wo das Reaktionsprodukt der Umsetzung mit überschüssigem Hydrazin nicht mit Wasser erhitzt wurde, ebenfalls keine Bildung des Triazins zu beobachten war. Jedoch erwies sich die Vermutung, daß sich IV überhaupt erst aus dem N-Cbzo bzw. Cmo-phenylalaninhydrazid durch das Erhitzen mit Wasser bildete, wie das Experiment zeigte, als hinfällig. Das Erhitzen dieser Hydrazide in verschiedenen Lösungsmitteln, wie Dioxan, Toluol und Xylol, erwies sich hier, wie in allen anderen Fällen, ohne jeden Erfolg, da immer nur Ausgangs-

¹⁰ Der Carbomethoxyrest wird in Hinkunft mit Cmo- bezeichnet.

material zurückerhalten wurde. Nur die Hochvak.-Destillation lieferte — und zwar nur in den Fällen der Cbzo-hydrazide, soweit sich die Triazine unzersetzt destillieren oder sublimieren ließen — wechselnde Ausbeuten an den gewünschten Triazinen, die aber nur im Falle des Phenylalanins präparativ verwertbar waren.

Nun berichtete *Manmohan Sen*⁴, daß bei der eingangs erwähnten Umsetzung von N-subst. Acylglycinen mit Hydrazinen in abs. Äthanol neben den erwarteten Triazinen auch noch Amino-imidazoline gebildet werden, und zwar dann, wenn $R' = H$. Für unseren Fall würde das bedeuten, daß die Abspaltung von Alkohol auch folgendermaßen verlaufen könnte:



Jedoch glauben wir die Bildung des Imidazolidins IV A aus folgenden Gründen ausschließen zu können: Es ist sehr unwahrscheinlich, daß das im Hydrazid III schon einmal säureamidartig gebundene N-Atom noch eine zweite solche Bindung eingeht, wie dies beim Imidazolidin IV A der Fall sein müßte. Ferner spricht gegen die Annahme der Formel IV A die Unlöslichkeit unserer Verbindung in verd. Säuren. Als endgültige Beweise gegen die Imidazolidinstruktur glauben wir folgende Tatsachen annehmen zu können:

- a) Die Bestimmung des Aminostickstoffes nach *van Slyke* verlief negativ.
- b) Beim Schütteln der wäßrigen Lösung von IV mit Benzaldehyd unter Zusatz von wenigen Tropfen verd. H_2SO_4 , sowie beim Iständigen Erhitzen mit Aceton konnten wir nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten, während eine Verbindung der Formel IV A mit diesen Reagenzien hätte reagieren müssen.
- c) IV reduziert in schwach schwefelsaurer Lösung Permanganat in der Kälte nicht, während Hydrazide, zu denen auch IV A gehört, Permanganat glatt entfärben.

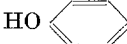
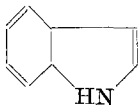
Es scheint somit gesichert, daß dem Produkt IV tatsächlich die Struktur eines 5-Benzyl-3,6-dioxo-hexahydro-1,2,4-triazins zukommt.

Da die Umwandlung der N-Cbzo- α -aminosäureester bzw. deren Hydrazide durch Behandlung mit Hydrazinhydrat und nachfolgendes Verkochen mit Wasser eine gute (vor allem in den Fällen höherer Aminosäuren) und überdies bequeme Möglichkeit zur Darstellung von 1,2,4-Triazinen zu bieten schien, waren wir bestrebt, die beim Phenylalanin aufgefundene Reaktion auch auf verschiedene andere, uns zur Verfügung stehende Aminosäuren auszudehnen.

Die von uns dargestellten Triazine finden sich in der Tabelle 1, ihre wichtigsten Eigenschaften in Tabelle 2 (exp. Teil). Sowohl der Cbz-DL-tryptophan- als auch der Cbz-L-tyrosinester lieferten die Triazine in zirka 70%iger Ausbeute, während beim Leucin die Ausbeute nur mehr 42% betrug. Zusammen mit der später zu erwähnenden, noch schlechteren Ausbeute beim Alanin (26%) ergibt sich daraus die Tatsache, daß der Ringschluß um so leichter vor sich zu gehen scheint, je größer der Rest R ist. Die aus den aktiven Tyrosin- und Leucineestern erhaltenen Triazine erwiesen sich als optisch inaktiv, was voraussichtlich auf die lange Behandlung mit Hydrazin in der Hitze zurückzuführen sein dürfte.

Tabelle 1. Dioxo-hexahydro-1,2,4-triazine.

$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CO}-\text{NH} \\ | \qquad \qquad | \\ \text{NH}-\text{CO}-\text{NH} \end{array}$$

Nr.	Triazin aus	R =	Ausbeute ¹¹ %
1	DL-Alanin	CH ₃ —	26
2	L-Leucin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	42
3	DL-Phenylalanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	76
4	L-Tyrosin	HO  CH ₂ —	70
5	DL-Tryptophan	 CH ₂ —	71

Bei den von uns dargestellten Triazinen handelt es sich um gut kristallisierende Körper, deren Schmp. mit der Größe des Restes R zunimmt. Im gleichen Maß nimmt die Löslichkeit in kaltem Wasser ab, die bei den ersten beiden Gliedern sehr gut ist. In heißem Wasser sind alle gut löslich, während sie — ausgenommen die beiden ersten Vertreter — in Alkohol, auch in der Hitze schwer löslich sind. Die Löslichkeit in den anderen organischen Lösungsmitteln ist durchwegs schlecht. Soweit dies nicht durch die leichte Wasserlöslichkeit verhindert wurde, konnten wir feststellen, daß alle Glieder in verd. Alkali leicht, in verd. Säuren schwer und in konz. Säuren wieder leicht löslich sind. Sie lassen sich aber in alkohol. Lösung gegen Phenolphthalein nicht titrieren. Es ist anzunehmen, daß zumindest eine der beiden CO—NH-Gruppen enolisierbar ist.

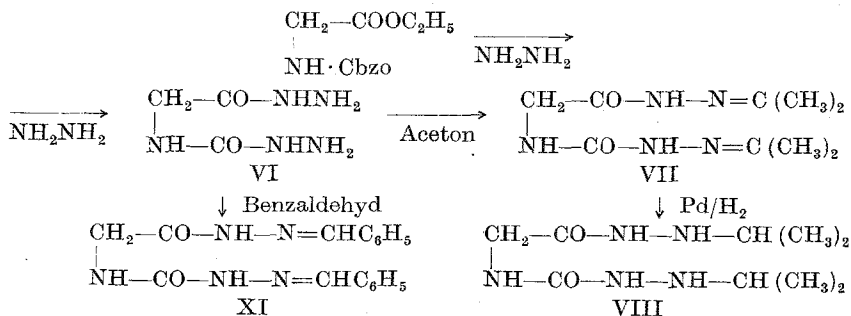
Die N-Cbz- und N-Cmo- α -aminosäureester und -hydrazide wurden, wie im experimentellen Teil näher angegeben, in der üblichen Weise dargestellt. Die Eigenschaften der bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Verbindungen finden sich in der Tabelle 3 (im exp. Teil).

¹¹ Die Ausbeuten beziehen sich auf eingesetzten N-Czo-aminosäureester.

Der N-Cbzo-DL-alaninäthylester ergab unter den oben angeführten Bedingungen kein Triazin mehr. Beim Glycin vermehrten sich die hier auftretenden Schwierigkeiten noch um ein beträchtliches und es gelang uns bis jetzt noch nicht, in diesem Falle das gewünschte Triazin zu fassen. Jedoch ermöglichten uns die dabei auftretenden Verhältnisse, Einblick in den genaueren Mechanismus der Triazinbildung zu erhalten. Wie schon erwähnt, stellten wir beim Alanin fest, daß unter den Bedingungen, die in den anderen Fällen gute Ausbeuten an Triazin lieferten, kein oder nur sehr wenig Triazin gebildet worden war. Erst bei der Hochvak.-Destillation des nach der Wasserverkochung roh anfallenden Produktes, ebenso wie bei der Destillation des N-Cbzo-alanin-hydrazids konnten wir das Triazin in mäßigen Ausbeuten fassen.

Beim Glycin war auch nach 20stündigem Erhitzen des N-Cbzo-esters mit 10 Mol Hydrazin in Alkohol, anschließendem Abdampfen der Lösungsmittel und bis zu 4stündigem Kochen mit Wasser keine definierte Substanz zu fassen. Bei der Hochvak.-Destillation zersetzte sich das Rohprodukt fast völlig. Behandelten wir dagegen den zäh glasigen Rückstand, der nach der Hydrazinbehandlung anfiel, mit Aceton, so trat nach wenigen Min. Kristallisation ein. In der dabei resultierenden Verbindung, deren Analysendaten auf die Summenformel $C_9H_{17}O_2N_5$ stimmten, vermuteten wir das Vorliegen des Diacetondihydrazons der Glycin-N-carbonsäure VII. Die Struktur dieser Verbindung konnte wie folgt bewiesen werden:

Bei der Hydrolyse mit konz. HCl in der Siedehitze konnten wir Glycin, CO_2 und Hydrazin nachweisen. Bei der Hydrierung von VII mit Pd als Kat. in Salzsäure wurden genau 2 Mol Wasserstoff aufgenommen und die Chlorbestimmung des Dihydrochlorids der hydrierten Verbindung VIII lieferte den erwarteten Wert. Das UV-Spektrum der Verbindung VII (Abb. 1) zeigte ein Maximum bei $230 m\mu$ und dasselbe Maximum wiesen die Acetonkondensationsprodukte des N-Cbzo- und N-Cmo-glycin-hydrazids auf. Überdies setzten wir noch das Rohprodukt nach der Hydrazinbehandlung, das nach all dem als das Dihydrazid der Glycin-N-carbonsäure VI anzusprechen ist, in wäßriger Lösung mit Benzaldehyd um und erhielten die Dibenzalverbindung IX.



Es war nach all dem nachzuprüfen, ob auch in den anderen Fällen primär das Dihydrasid der N-Carbonsäure entsteht, wobei in diesen Fällen zum Unterschied vom Glycin allerdings anzunehmen war, daß aus diesen Dihydrasiden durch Wasserverkochung die Triazine entstünden. Tatsächlich konnten wir in den von uns geprüften Fällen, nämlich beim Phenylalanin, beim Tyrosin und beim Alanin, die entsprechenden Verbindungen als solche — also nicht nur in der Form der Diacetonverbin-

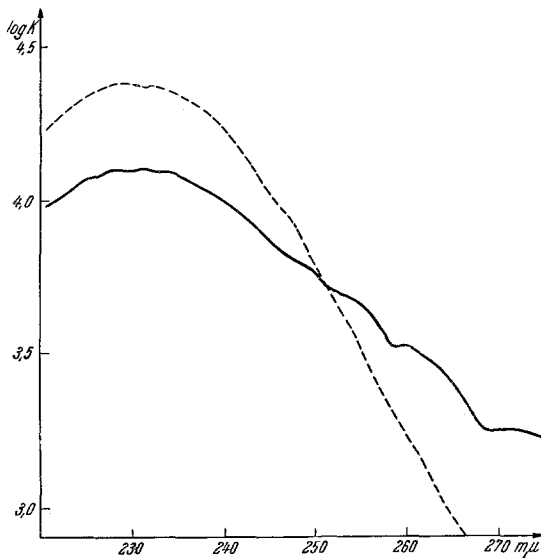


Abb. 1. UV-Spektren der Aceton-hydrasone.

— Aceton-(N-carbomethoxy-glycin)-hydrazon. (Verb. Nr. 12 der Tab. 3).
 - - - Di-aceton-dihydrason der Glycin-N-carbonsäure (VII).

dungen — fassen. Beim Phenylalanin und Tyrosin entstehen diese Dihydraside in Ausbeuten von 70 bis 75% und liefern beim kurzzeitigen Erhitzen mit Wasser die entsprechenden Triazine fast quantitativ. Beim Alanin jedoch ließ sich das Dihydrasid nur in einer Ausbeute von 33% d. Th. isolieren, während die anschließende Wasserverkochung (hier allerdings 2 Stdn.) und anschließende Hochvak.-Destillation ebenfalls das Triazin in recht guten Ausbeuten lieferte.

Aus all diesen Tatsachen scheint nun als sicher hervorzugehen, daß die Triazinbildung aus den N-Cbzo-aminosäure-estern folgenden Verlauf nimmt:

Der N-Cbzo-aminosäureester (A) bildet primär das Hydrasid (B), das bei weiterem Erhitzen mit überschüssigem Hydrazin das Dihydrasid (C) unter Abspaltung von Benzylalkohol liefert. Zur Bildung

In den Fällen, wo das Triazin unzersetzt destilliert oder sublimiert, kann, wie bereits erwähnt, das Triazin auch durch direkte Destillation

Tabelle 2. Eigenschaften der Dioxo-hexahydro-1,2,4-triazine.

Triazin Nr. (Tab. 1)	Schmp. ° C	Umgelöst aus	Summenformel	Berechnet			Gefunden		
				C	H	N	C	H	N
1	135—136	Methanol-Äther (Nadeln)	$C_4H_7O_2N_3$	37,19	5,48	32,54	37,32	5,30	32,38
2	150—153	Äthanol-Äther (Nadeln)	$C_7H_{13}O_2N_3$	49,10	7,65	24,55	48,92	7,64	—
3	205—206	Methanol-Wasser (Nadeln)	$C_{10}H_{11}O_2N_3$	58,53	5,40	20,49	58,64	5,51	20,80
4	215—216	Äthanol-Wasser (Nadeln)	$C_{10}H_{11}O_3N_3$	54,24	5,01	18,98	53,88	5,17	—
5	220—223	Wasser (Blättchen)	$C_{12}H_{13}O_2N_4$	59,01	4,95	22,95	58,76	5,19	—

des Cbzo-aminosäurehydrazids (B) gebildet werden. Jedoch liefert diese Methode nur beim Phenylalanin gute Ausbeuten. Dabei wird Benzylalkohol abgespalten. Wir haben von den von uns dargestellten Triazinen auch die UV-Spektren aufgenommen (Abb. 2). Sie zeigen keine charakteristische Absorption, nur in den Fällen des Benzyl-, p-Oxybenzyl- und des β -Indolyl-methylen-triazins zeigt das Spektrum die für diese Gruppen charakteristische Absorption.

Im Falle der N-Cbzo-aminosäure-ester und Hydrazide zeigt sich im Spektrum im wesentlichen nur die Absorption der Phenylgruppe des Carbobenzyrestes.

Es ist das Ziel weiterer Arbeiten, diese Reaktion der Triazinbildung auf N-substituierte Aminosäuren und Hydrazide auszuweiten.

Es ist uns ein aufrichtiges Bedürfnis, dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. F. Wessely, für wertvolle ideelle und materielle Unterstützung dieser Arbeit ergebenst zu danken.

Experimenteller Teil.

Allgemeine Methode zur Darstellung der Triazine 2 bis 5 (Tabelle 1 und 2).

Je 0,01 Mol des N-Cbzo- α -aminosäureesters, bzw. des -hydrazides wurde mit 0,1 bis 0,15 Mol Hydrazinhydrat und 10 bis 15 ml abs. Äthanol mehrere Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt (beim Triazin 1: 20 Stdn., 2: 16 Stdn., 3: 4 Stdn., 4: 5 Stdn. und 5 ebenfalls 5 Stdn.). Den nach dem Abdampfen im Vak. verbleibenden Rückstand lösten wir in 50 ml Wasser und erhitzen die Lösung solange zum Sieden, bis das Volumen 10 bis 15 ml betrug. Nach dem Abkühlen kristallisierten 3, 4 und 5

rasch aus. Das Isobutyltriazin 2, das ebenso wie das Methyltriazin 1 in Wasser leicht löslich ist, konnte erst nach Abdampfen der wäbr. Lösung und Behandeln des Rückstandes mit Äthanol-Äther zur Kristallisation gebracht

werden. Beim Methyltriazin I führte erst die Hochvak.-Destillation (0,05 Torr, 170 bis 190° Luftbadtemp.) des Abdampfrückstandes der wäßr. Lösung zu einem kristallisierten Produkt, das dann ebenfalls aus Methanol-Äther umgelöst wurde. Die näheren Angaben über die Eigenschaften der einzelnen Triazine sind aus der Tabelle 2 zu entnehmen.

Darstellung der N-Carbalkoxy- α -aminosäure-ester (Tabelle 3).

0,01 Mol Aminosäureester-chlorhydrat wurde in 50 ml Chloroform abwechselnd mit je 0,02 Mol 1 n NaOH und 0,011 Mol des entsprechenden Chlorkohlensäureesters bei zirka — 5° unter gutem Schütteln versetzt. Nach 30 bis 40 Min. haben wir die Chloroformschicht mit verd. HCl und verd. K₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und den nach dem Abdampfen des Chloroforms verbleibenden Rückstand aus den in der Tabelle 3 angegebenen Lösungsmitteln umgelöst, bzw. destilliert.

Darstellung der N-Carbalkoxy- α -aminosäure-hydrazide (Tabelle 3).

0,01 Mol der vorstehend beschriebenen Ester wurde in 5 bis 10 ml abs. Äthanol gelöst und mit 0,02 Mol Hydrazinhydrat durch 48 Stdn. bei Zimmertemp. reagieren gelassen. Zur Beschleunigung der Reaktion haben wir einige Male die Lösung kurz erwärmt. In den Fällen, wo sich das Hydrazid kristallinisch abgeschieden hatte, versetzten wir zur vollständigen Fällung mit Äther und saugten ab. Blieb das Hydrazid dagegen in Lösung, so wurde der Alkohol im Vak. abgedampft und der Rückstand aus den in der Tabelle 3 angegebenen Lösungsmitteln umgelöst.

Darstellung der Aceton-(N-Carbalkoxy-aminosäure)-hydrazone (Tabelle 3).

Diese Verbindungen konnten leicht durch Istündiges Erhitzen der entsprechenden Hydrazide mit einem Überschuß an reinem abs. Aceton gewonnen werden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen des überschüssigen Acetons und Umlösen des Rückstandes (Tabelle 3).

DL-Phenylalanin-hydrazid (V).

0,85 g Phenylalanin-äthylester wurden mit 0,5 g Hydrazinhydrat (2,5 Mol) und 5 ml abs. Äthanol 1 Std. am siedenden Wasserbad erhitzt. Der beim Abdampfen im Vak. verbleibende Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther. Ausbeute: 0,7 g (88% d. Th.). Aus Äther unter Druck: Blättchen vom Schmp. 82 bis 84¹².

C₉H₁₃ON₃. Ber. N 23,46. Gef. N 23,45.

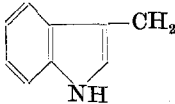
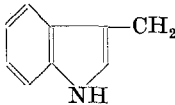
Hydrolyse von 5-Benzyl-3,6-dioxo-hexahydro-1,2,4-triazin IV.

0,5 g IV erhitzen wir mit 5 ml konz. Salzsäure 5 Stdn. im Einschlußröhrchen auf 130°. Beim Öffnen des Röhrchens wurden die entweichenden Gase im Barytwasser geleitet. Eine Fällung zeigte CO₂ an. Hierauf wurde der Inhalt des Rohres im Vak. abgedampft und in einem geringen Teil des Rückstandes das Phenylalanin papierchromatographisch nachgewiesen. Den Rest machten wir mit NaOH stark alkalisch und trieben das Hydrazin

¹² Alle in dieser Arbeit angegebenen Schmelzpunkte wurden im Mikro-Schmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert.

Tabelle

A. *N*-Carbobenzoxy-aminosäure-ester

Nr.	Aminosäure	R =	R' =	Schmp. ¹³ ° C	Sdp. ° C
1	Glycin	H—	—NHNH ₂	115—117	—
2	Glycin	H—	—NHN=C(CH ₃) ₂	108—109	—
3	DL-Alanin	CH ₃ —	—OC ₂ H ₅	47	120—123 ¹⁴ 0,016 Torr
4	DL-Alanin	CH ₃ —	—NHNH ₂	119—120	—
5	L-Leucin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	—OC ₂ H ₅	—	160—165 0,05 Torr
6	DL-Phenyl- alanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	—OC ₂ H ₅	77—79	—
7	DL-Phenyl- alanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	—NHNH ₂	137—138	—
8	DL-Phenyl- alanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	—NHN=C(CH ₃) ₂	149—152	—
9	DL-Trypto- phan		—OCH ₃	102	—
10	DL-Trypto- phan		—NHNH ₂	161—163	—

mit Wasserdampf in eine mit verd. HCl beschickte Vorlage. Nach dem Abdampfen der wäßr. Hydrazin-chlorhydrat-Lösung konnte das Hydrazin als Benzalazin vom Schmp. 92 bis 93° identifiziert werden. Ausbeute: 0,3 g (das sind 60% d. Th. an zu erwartendem Hydrazin).

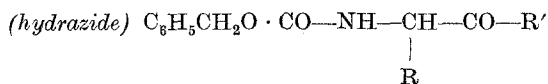
Destillation des N-Cbzo-phenylalanin-hydrazids (III) und Nachweis des abgespaltenen Benzylalkohols.

0,3 g Hydrazid III wurden bei 0,2 Torr langsam im Kugelrohr auf 200° Luftbadtemp. erhitzt. Ab 160° war eine Veränderung zu beobachten, wobei ein leichtflüchtiges Öl überging, das in einer mit CO₂-Schnee gekühlten Vorlage aufgefangen wurde.

¹³ Alle Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

¹⁴ Die angegebenen Temperaturen sind Luftbadtemperaturen bei der Destillation im Kugelrohr.

3.



Ausbeute ¹⁵ in % d. Th.	Umgelöst aus	Summenformel	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
85	Methanol-Ä. Pä. (Nadeln)	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N ₃	—	—	18,82	—	—	18,60
70	Aceton-Ä. (Blättchen)	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N ₃	59,30	6,50	—	59,52	6,58	—
81	Pä. (Nadeln)	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62,17	6,82	—	62,31	6,66	—
70	Methanol-Ä. (Nadeln)	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₃	55,67	6,38	17,71	55,38	6,31	17,87
70	(Farbloses Öl)	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N			[α] _D ²⁰ = —	20°		
74	Ä.-Pä. (Blättchen)	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N	—	—	4,27	—	—	4,21
92	Äthanol-H ₂ O (Nadeln)	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃	—	—	13,41	—	—	13,55
71	Aceton-Ä. (Nadeln)	C ₂₀ H ₂₃ O ₃ N ₃	—	—	11,90	—	—	12,03
82	Methanol-Ä. (Nadeln)	C ₂₀ H ₂₀ O ₄ N ₂	68,16	5,72	—	67,91	5,91	—
80	Methanol-Ä. (Nadeln)	C ₁₃ H ₂₀ O ₃ N ₄	—	—	15,90	—	—	16,11

Das Triazin IV ging dann bei 230 bis 240° Badtemp. als rasch erstarrendes Öl über. Ausbeute: 0,15 g (76% d. Th.). Daraus erhielten wir durch Umlösen aus Methanol-Wasser 0,12 g (60% d. Th.) an Triazin vom Schmp. 205 bis 206°, das sich im Mischschmp. mit dem auf dem ersten Weg erhaltenen Produkt als identisch erwies.

Das oben erwähnte Öl wog 0,1 g und wurde zur Reinigung nochmals bei 9 Torr destilliert, wobei es bei einer Badtemp. von 80 bis 86° überging (Benzylalkohol: Sdp.₁₀ 89°).

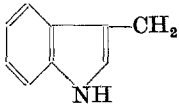
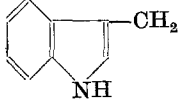
Ein Teil des so gereinigten Benzylalkohols wurde als 3-Nitro-phthalat vom Schmp. 176 bis 177° identifiziert und vom Rest in alkohol. Lösung ein UV-Spektrum aufgenommen, das mit dem von *H. Mohler* und *J. Polya*¹⁶ aufgenommenen Spektrum völlig übereinstimmte.

¹⁵ Die Ausbeuten beziehen sich auf die vorhergehende Stufe.

¹⁶ Helv. chim. Acta 20, 96 (1937).

(Fortsetzung der Tabelle 3.)

B. N-Carbomethoxy-aminosäure-ester

Nr.	Aminosäure	R =	R' =	Schmp. ¹³ ° C	Sdp. ° C
11	Glycin	H—	—NHNH ₂	97—98	—
12	Glycin	H—	—NHN=C(CH ₃) ₂	103—104	—
13	DL-Alanin	CH ₃	—NHN=C(CH ₃) ₂	152—154	—
14	L-Leucin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	—OC ₂ H ₅	—	117—125 0,015 Torr
15	L-Leucin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	—NHNH ₂	173—175	—
16	DL-Phenyl- alanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	—OC ₂ H ₅	52	—
17	DL-Phenyl- alanin	C ₆ H ₅ CH ₂ —	—NHNH ₂	137—139	—
18	DL-Trypto- phan		—OCH ₃	112—114	—
19	DL-Trypto- phan		—NHNH ₂	196—198	—

Di-aceton-dihydrizon der Glycin-N-carbonsäure (VII).

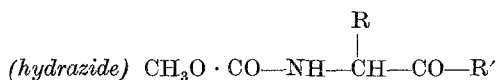
2,37 g Cbz-glycin-äthylester ergaben nach 20stündigem Erhitzen mit 5 g Hydrazinhydrat (10 Mol) in 8 ml abs. Äthanol nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vak., Wasserverkochen und Eindampfen der wäbr. Lösung einen Rückstand, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und sich bei der Destillation im Vak. (0,15 Torr) zersetzte. Beim kurzen Erwärmen mit Aceton trat jedoch sofort Bildung des kristallisierten Dihydrzons ein. Ausbeute: 0,75 g (33% d. Th.). Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthanol umgelöst: Nadeln. Schmp. 233 bis 235° (Zers.).

C₉H₁₇O₂N₅. Ber. C 47,58, H 7,52, N 30,81.
Gef. C 47,48, H 7,15, N 30,68.

Die Hydrolyse von VII erfolgte wie die von IV durch mehrstündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure. Die Identifizierung der Spaltstücke Glycin, CO₂ und Hydrazin haben wir, wie bei IV beschrieben, vorgenommen.

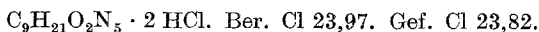
Di-isopropylhydrazid der Glycin-N-carbonsäure (VIII).

0,35 g VII wurden in einer Lösung von 34 ml 0,5 n HCl mit 0,1 g Pd-Mohr unter geringem Wasserstoffüberdruck geschüttelt. Nach 16 Stdn. waren 72,5 ml Wasserstoff (ber.: 74 ml bei 18° und 746 mm) aufgenommen.



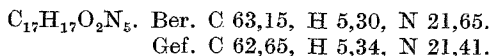
Aus- beute ¹⁵ in % d. Th.	Umgelöst aus	Summenformel	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
95	Äthanol-Ä. (Prismen)	C ₄ H ₉ O ₃ N ₃	32,65	6,20	—	32,90	6,78	—
86	Aceton-Ä. (Nadeln)	C ₇ H ₁₃ O ₃ N ₃	44,91	7,00	—	45,13	7,12	—
65	Aceton (feine Nadeln)	C ₈ H ₁₅ O ₃ N ₃	47,76	7,51	—	47,76	7,67	—
81	(Farbloses Öl)	C ₁₀ H ₁₉ O ₄ N		[α] _D ¹⁸ = -15,4°				
51	Methanol-Ä. (Nadeln)	C ₈ H ₁₇ O ₃ N ₃	47,29	8,43	—	47,11	8,45	—
79	Ä.-Pä. (Prismen)	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	—	—	5,57	—	—	5,81
69	Äthanol-Ä.- Pä. (Nadeln)	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₃	55,69	6,37	—	55,88	6,32	—
46	Methanol-Ä.- Pä. (Prismen)	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₂	—	—	10,13	—	—	10,24
61	Äthanol-Ä. (Nadeln)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₄	—	—	20,20	—	—	19,76

Bei längerem Schütteln war keine weitere H₂-Aufnahme mehr festzustellen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung im Vak. hinterblieb nach Behandeln des Rückstandes mit HCl-Gas in Äthanol-Äther und neuerlichem Abdampfen das Dihydrochlorid des Dihydrazides VIII als ziemlich hygroskopisches weißes Pulver. Ausbeute fast quantitativ. Es zeigte keinen ausgeprägten Schmp., sondern zersetzte sich allmählich ab 80°.



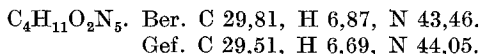
Dibenzal-dihydrazon der Glycin-N-carbonsäure (IX).

1,25 g N-Cbzo-glycin-äthylester wurden wie bei der Darstellung von VII mit 2 g Hydrazinhydrat in 3 ml abs. Äthanol 20 Stdn. umgesetzt. Das wie dort erhaltene Rohprodukt lösten wir in Wasser und schüttelten mit 1,1 g Benzaldehyd unter Zusatz von einigen Tropfen verd. Schwefelsäure. Schon nach kurzer Zeit schied sich ein weißer Niederschlag aus, dessen Menge beim weiteren Schütteln zunahm. Nach halbstündigem Stehen abgesaugt, wog er 1,14 g (65% d. Th.). Zur Analyse wurde 3mal aus Äthanol-Wasser umgelöst. Schmp. 235 bis 236° (geringe Zers.).



Dihydrazid der DL-Alanin-N-carbonsäure.

1,0 g N-Cbzo-DL-alanin-hydrazid wurden mit 10 Mol Hydrazinhydrat in 3 ml abs. Äthanol 20 Stdn. in der Hitze behandelt. Der Abdampfrückstand wurde über Schwefelsäure vom Hydrazin befreit und der glasige Rückstand kristallisierte nach Behandeln mit Methanol. Ausbeute: 0,22 g (33% d. Th.). Aus Äthanol Prismen. Schmp. 165 bis 166°.



Aus diesem Dihydrazid konnten bei 2stündigem Erhitzen mit Wasser und anschließender Destillation (0,3 Torr, 160 bis 180° Luftbadtemp.) 0,14 g (78% d. Th.) Methyl-triazin vom Schmp. 130 bis 135° gewonnen werden, das sind 26% d. Th. in bezug auf das eingesetzte Cbzo-hydrazid.

Dihydrazid der DL-Phenylalanin-N-carbonsäure.

Beim 3stündigen Behandeln von 1 g N-Cbzo-DL-phenylalanin-äthylester mit 1,6 g (10 Mol) Hydrazinhydrat in 4 ml abs. Äthanol erhielten wir nach dem Abdampfen im Vak. und Behandeln des Rückstandes mit Äthanol-Äther-Petroläther 0,54 g (75% d. Th.) des gewünschten Dihydrazids. Mehrfach aus Äthanol-Äther umgelöst. Nadeln. Schmp. 145 bis 147° (Zers.).



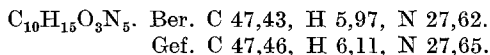
Aus diesem Dihydrazid konnte das Triazin IV durch kurzes Erhitzen mit Wasser in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Di-aceton-dihydrazon der DL-Phenylalanin-N-carbonsäure.

In einem 2. Ansatz haben wir das Rohprodukt mit Aceton behandelt und erhielten 70% d. Th. der Diacetonverbindung. Aus Äthanol-Äther: Blättchen. Schmp. 192 bis 193° (Zers.).

*Dihydrazid der Tyrosin-N-carbonsäure.*

Dieses wurde, wie beim Phenylalanin beschrieben, in 70%iger Ausbeute gewonnen. Aus Äthanol Nadeln. Schmp. 185 bis 186° (ger. Zers.).



Auch daraus erhielten wir das entsprechende Triazin durch Erhitzen mit Wasser in ausgezeichnete Ausbeute.

Die UV-Spektren wurden in äthanol. Lösung mit einem *Beckman*-Spektrophotometer bestimmt.

Die Mikro-C,H- und ein Teil der N-Analyse sowie die Halogenbestimmung wurden von Herrn Dr. G. Kainz im mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes durchgeführt.