

1,2,4-TRIAZINE UND KONDENSIERTE DERIVATE—XII*

DIE REAKTION VON 3-ALKYLTHIO-6-(2-AMINOPHENYL)-1,2,4- -TRIAZIN-5(2H)-ONEN MIT OXOVERBINDUNGEN, SCHIFFSCHEN BASEN UND ORTHOESTERN

G. DOLESCHALL und K. LEMPERT

Alkaloidchemische Forschungsgruppe der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
Budapest XI. Gellért tér 4.

(Received in Germany 26 June 1972; Received in the UK 18 October 1972)

Zusammenfassung—3-Alkylthio-6-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (1) kondensieren mit Oxoverbindungen, ihren Schiffschischen Basen und Propargylsäureester zu tricyclischen Derivaten der Struktur 8. Auf das Vorliegen eines tautomeren Gleichgewichtes zwischen den Verbindungen 8 und den Schiffschischen Basen 6 lässt sich aus spektroskopischen Daten *nicht* schliessen. Das mit Acetylaceton erhaltene 1:1 Addukt liegt in Lösung als Gleichgewichtsgemisch der Form 8r und des tautomeren Enamins 5 vor; in kristallinem Zustande ist das Gleichgewicht vollständig in Richtung von 5 verschoben. Mit Orthoestern lässt sich 1A zu stärker ungesättigten Analogen 21 von 8 kondensieren. Verschiedene andere Methoden zur Darstellung der Verbindungen 8 und 21, ihre Spektren und Reaktionsmöglichkeiten werden beschrieben.

Abstract—3-Alkylthio-6-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-ones (1) react with oxo compounds, the corresponding Schiff bases, as well as with methyl propionate to yield tricyclic products of type 8. The potential tautomeric equilibrium between compounds 8 and the corresponding Schiff bases 6 could *not* be demonstrated by spectroscopic means. The 1:1 adduct obtained with acetylacetone exists in solution as a mixture of the form 8r and the tautomeric enamine 5 while, in the crystalline state, the pure enamine 5 is only present. Reaction of 1A with orthoesters yields the more highly unsaturated analogues 21 of 8. Several additional methods for the preparation of compounds 8 and 21, their spectra, as well as their reactions are discussed.

Das 6-(2-aminophenyl)-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(2H)-on² (1A) kondensiert mit Aldehyden oder Ketonen zu sehr schwer löslichen und ausgezeichnet kristallisierenden, roten bis orangefarbenen Kondensationsprodukten (s. Tabelle 1), für welche neben der Imin-Struktur 6A die tricyclische Struktur 8A in Betracht zu ziehen war.

Das chemische Verhalten sowie die spektroskopischen Eigenschaften der Kondensationsprodukte¹ sprechen—bisher mit der einzigen Ausnahme 8r, s.w.u.—eindeutig für die Struktur 8A, wobei jedoch das eventuelle Vorliegen des Ring-Ketten-Tautomeren 6A in einer Konzentration unterhalb der spektroskopischen Nachweisgrenze nicht auszuschliessen ist.

Konstitutionsbeweis

Die Kondensationsprodukte lassen sich durch Acetanhydrid in Pyridin N-acetylieren,[†] wobei die Acetylgruppe *nicht* an eines der N-Atome des Triazinringes gebunden wird, da Kochen einer äthanol. Lösung des Acetylderivates 10d des

Aceton-Kondensationsproduktes (6A oder 8A mit $R' = R'' = \text{Me}$) mit primären Aminen zum bekannten N-Acetylderivat 2² von 1A führt. Die Acetyl-derivate der Kondensationsprodukte müssen demnach Derivate von 8A sein. Im Einklang hiermit enthalten die IR Spektren der Acetyl-derivate nur eine *einzig*e Amid I Bande im Bereich 1710–1685 cm^{-1} —eine weitere intensive Bande im Doppelbindungsbereich, bei etwa 1640 cm^{-1} muss einer Skelettschwingung des Ringsystems zugeordnet werden—, während zwei Amid I Banden vorliegen müssten, wenn die Acetyl-derivate die Struktur 7 besäßen. (Das IR Spektrum der Modellverbindung 11³ enthält zwei intensive Banden bei 1745 und 1685 cm^{-1} , das der Modellverbindung 4² drei bei 1760, 1700 und 1655 cm^{-1} , wobei die dritte Bande zur Acetanilid-Gruppierung gehört.)

Die IR Spektren der Kondensationsprodukte 8A selbst enthalten überhaupt *keine* Bande im Amid I Bereich. Die bei 1630–1620 und 1610 cm^{-1} (KBr) bzw. bei 1635–1630 und 1610 cm^{-1} (DMSO) gefundenen zwei intensiven Banden gehören zu Skelettschwingungen des Triazin- bzw. Benzolringes, denn die IR Spektren der Modellverbindungen 12³ enthalten eine intensive Bande bei

*XI. Mitteilung: s¹

†Analog lässt sich auch die Formylierung ausführen.

1680–1660 cm^{-1} (in Dioxan- oder Chloroformlösung). Die Strukturalternative 6A für die Kondensationsprodukte scheidet hiermit aus.

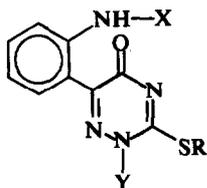
In den NMR Spektren (s. Tabelle 3) sowohl der Kondensationsprodukte als auch ihrer N-Acyl-derivate erscheint das Signal eines aromatischen Wasserstoffatoms abgesondert von den übrigen und nach tieferem Feld verschoben bei etwa 8.9, bzw. 9.1 δ als Dublett von Dubletts ($J \approx 8$ und 2 Hz). So stark feldabwärts verschobene CH-Signale

*Ein mittelständiger Fünfring (wie in 17) übt diese Wirkung nicht aus.

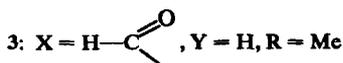
wurden bei keinem der untersuchten Modellverbindungen 1A, 2² und 13–17a² gefunden, was einen weiteren Beweis gegen die Struktur 6A für die Kondensationsprodukte und gegen die von diesen abgeleiteten Strukturalternativen, z.B. 7, für die Acetyl-derivate bedeutet.

Andrerseits zeigt das der Struktur 8A (oder 10) entsprechende Kalottenmodell, dass der mittelständige Siebenring das Wasserstoffatom in Stellung 11 in den Entschirmungsbereich des Triazinringes zwingt.*

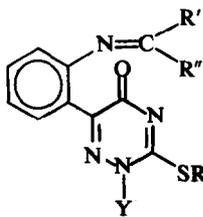
Des Fehlen des Signals eines Azomethin-Wasserstoffatoms – das im NMR Spektrum von 15 bei



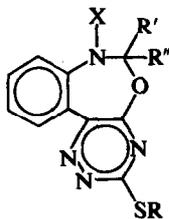
- 1: X = Y = H
(1A = 1, R = Me)
2: X = Ac, Y = H, R = Me



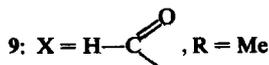
- 4: X = Y = Ac, R = Me
5: X = -C(Me)=CH-CO-Me, Y = H, R = Me



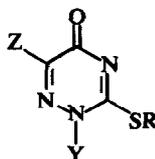
- 6: Y = H
(6A = 6, R = Me)
7: Y = Ac



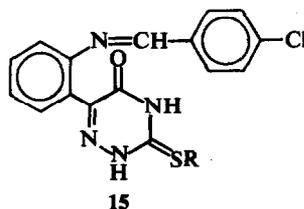
- 8: X = H
(8A = 8, R = Me)



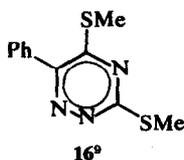
- 10: X = Ac, R = Me



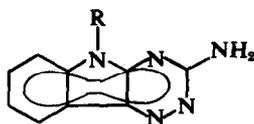
- 11²: Y = Ac, Z = R = Me
12²: Y = H, Z = Me, R = Me, CH₂COOH, CH₂COOEt, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂COOEt
13: Y = H, Z = Ph, R = Me
14: Y = -C
14: Y = -C₂H₄C≡N, Z = Ph, R = Me



15

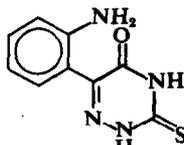


16^a

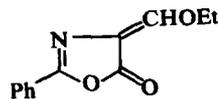


17^a

- a: R = Ac
b: R = H



18



19^a

Tabelle 1. 3-Alkylthio-6,7-dihydro-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]benzoxazepine (8) und ihre Acylderivate (9 und 10)

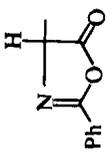
| Ver- bin- dung | R | R' | R'' | Me- thode ^a | Ausb. | Schmp. | Umkrist. aus | Formel (Mol. Gew.) | Ber./Gef. | | | |
|----------------------|----------------------------------|---|-----|---------------------------------------|--------------------|--|----------------------|---|----------------|--------------|----------------|----------------|
| | | | | | | | | | C | H | N | S |
| 8a | Me | H | H | A ^b | 96% 96% (zers.) | 238-9° (zers.) | DMF | C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃ (246.29) | 53.64 53.63 | 4.09 4.25 | 13.02 13.11 | |
| 8b | Me | Me | H | A B ^c B ^d | 58% 72% 80% | 237-8° (zers.) | DMF | C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ (260.32) | 55.36 55.88 | 4.65 5.00 | 12.32 12.27 | |
| 8c | n-Bu | Me | H | A | 77% | 187-8° (zers.) | Nitromethan | C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ (302.39) | 59.58 60.00 | 6.00 6.36 | 18.53 18.22 | 10.60 10.90 |
| 8d | Me | BzNHCH ₂ - | H | / | 81% | 256-7° (zers.) | DMF-H ₂ O | C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S (379.43) | | | 18.46 18.29 | 8.45 8.56 |
| 8e | Me |  | H | o | 83% | 259-60° (zers.) (sintert ab 160°) | DMF-Äther | C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₃ S (405.43) | | | 17.28 17.18 | 7.91 7.71 |
| 8f | Me | Ph | H | A B ^h | 69% 91% | 252-3° (zers.) | DMF | C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ (322.38) | 63.33 63.27 | 4.38 4.69 | 9.95 10.28 | |
| 8g | Me | p-ClC ₆ H ₄ - | H | A ⁱ | 95% 60% | 241-2° (zers.) | DMF | C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ (356.82) | | | 15.70 15.26 | 8.98 8.80 |
| 8h | Me | p-O ₂ NC ₆ H ₄ - | H | A B ⁱ | 83% 92% | 235-6° (zers.) | DMF | C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₃ S (367.38) | | | 19.06 18.84 | 8.73 8.80 |
| 8i | Me | Me | Me | A | 91% | 223-4° (zers.) | DMF | C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ (274.34) | 56.91 56.94 | 5.14 5.10 | 20.42 20.37 | 11.69 11.73 |
| 8j | n-C ₉ H ₁₇ | Me | Me | A | 60% | 174-5° (zers.) | Methanol | C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₃ (372.41) | 64.50 64.09 | 7.57 7.42 | 15.04 15.04 | 8.60 8.67 |
| 8k | Me | Et | Me | A | 85% | 186-7° (zers.) | DMF | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ (288.37) | 58.31 58.65 | 5.59 6.11 | 19.43 19.93 | 11.12 11.15 |
| 8l | Me | -(CH ₂) ₄ - | Me | A | 86% | 205-6° (zers.) | DMF | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ (300.38) | 59.97 60.09 | 5.37 5.28 | 10.67 10.86 | |

Tabelle 1. (Fortsetzung)

| Ver- bin- dung | R | R' | R'' | Me- thode ^a | Ausb. | Schmp. | Umkrist. aus | Formel (Mol. Gew.) | Ber./Gef. | | | |
|----------------------|-----------------------|---|----------------------|---------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------|---|----------------|--------------|----------------|----------------|
| | | | | | | | | | C | H | N S | |
| 8m | -CH ₂ COOH | -(CH ₂) ₄ - | | A | 73% | 175-6° (zers.) | DMF-Äthanol (1:2) | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (344.39) | 55.80 55.41 | 4.68 4.98 | 16.27 16.08 | 9.31 9.15 |
| 8n | Me | -(CH ₂) ₃ - | | A | 89% | 207-8° (zers.) | DMF | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (314.40) | 61.12 61.09 | 5.77 6.16 | | 10.20 9.89 |
| 8o | Me | -CHMe-(CH ₂) ₄ - | | A | 83% | 190-2° (zers.) | Äthanol | C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S (328.43) | | | 17.06 16.81 | 9.76 10.05 |
| 8p | Me | -CH ₂ OH | -CH ₂ OH | A | 97% | 217-8° (zers.) | DMF | C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (306.34) | 50.97 50.77 | 4.61 4.74 | 18.29 18.19 | 10.46 10.23 |
| 8q | Me | -CH ₂ OAc | -CH ₂ OAc | e | 61% | 215-6° (zers.) | Nitromethan | C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (390.41) | 52.30 52.09 | 4.65 4.71 | 14.35 14.74 | 8.21 8.39 |
| 8r | Me | -CH ₂ Ac | Me | A | 41% | 169-70° (zers.) | Äthanol oder Nitromethan | C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (316.36) | 56.94 56.80 | 5.10 5.70 | | 10.13 10.21 |
| 8s | Me | -COOH | Me | A | 95% | 182-3° (zers.) | | C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ S (304.33) | | | | |
| 8t | Me | -COOMe | Me | A ^c | 80% 97% | 209-10° (zers.) | DMF-Äther (1:3) | C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (318.35) | 52.81 53.08 | 4.43 4.50 | 17.60 17.81 | 10.07 9.92 |
| 8u | Me | -CH ₂ COOMe | H | e | 41% | 198-9° (zers.) | Absol. Dioxan | C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (318.55) | 52.81 52.73 | 4.43 4.58 | | 10.07 9.89 |
| 8v | Me | -CH ₂ COOEt | Me | A | 51% | 159° (zers.) | Äthanol | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (346.40) | | | 16.18 16.23 | 9.25 9.42 |
| 8w | Me | -(CH ₂) ₂ -COOH | Me | A | 96% | 194-5° (zers.) | DMF-Äthanol (1:3) | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (332.38) | | | 16.86 16.87 | 9.65 9.64 |
| 8x | Me | -(CH ₂) ₂ -COOEt | Me | A | 95% | 165-6° (zers.) | Chlf.-Äther | C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S (360.43) | 56.65 56.30 | 5.59 5.37 | 15.55 15.80 | 8.89 8.80 |
| 8y | Me | OEt | H | e | 58% | 213-5° (sintert ab 150°) | m | C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (290.34) | 53.77 53.50 | 4.86 5.10 | 19.30 18.94 | 11.04 10.95 |

| | | | | | | | | | | |
|-----|----|---|----|---|-----|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|
| 9 | Me | Me | Me | k | 68% | 232-3° (zers.) | DMF | $C_{14}H_{14}N_4O_2S$ (302.35) | 18.53 18.32 | 10.60 10.67 |
| 10a | Me | H | H | k | 44% | 201° | Chlf.-Äther | $C_{13}H_{12}N_4O_2S$ (288.33) | 54.15 54.20 | 4.20 4.04 |
| 10b | Me | Me | H | k | 93% | 234° | Methanol | $C_{14}H_{14}N_4O_2S$ (302.35) | 55.61 55.94 | 4.67 4.99 |
| 10c | Me | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ - | H | k | 54% | 230-1° | Acetanhydrid, oder Chlf.-Äther | $C_{19}H_{15}ClN_4O_2S$ (398.87) | 14.05 13.70 | 8.04 7.97 |
| 10d | Me | Me | Me | k | 55% | 195-6° | Chlf.-Äther | $C_{16}H_{16}N_4O_2S$ (316.38) | 56.94 57.03 | 5.10 5.21 |

^aMethode A: Kondensation mit Oxoverbindungen; Methode B: Kondensation mit Schiffischen Basen.

^bAus Methylen-bis-(amino-acetonitril) als Formaldehydquelle.

^cAus *N*-Äthyliden-butylamin.

^dAus *N*-Äthyliden-benzylamin.

^eAus vorstehender Verbindung, s. Text.

^fFür die Darstellung, s. Text.

^gAus *N*-Benzyliden-anilin.

^hAus **15** mit Diazomethan.

ⁱAus *N*-(*p*-Nitrobenzyliden)-benzylamin.

^jDarstellung durch Acylierung der entsprechenden Verbindung **8**.

^kEs ist so unbeständig, dass es sich nicht umkristallisieren lässt.

^lDer Schmp. bezieht sich auf das Rohprodukt. Die Identifizierung erfolgte durch Überführung in **8**.

^mEs lässt sich wegen seiner Wärmeempfindlichkeit nicht umkristallisieren. Schmp. und Analysendaten beziehen sich auf das Rohprodukt.

ⁿMolekulargewicht osmotrisch in Chloroform-Lösung sowie massenspektrometrisch bestimmt.

^oMolekulargewicht osmotrisch (Packard Osmometer, Modell 302) in Chloroform-Lösung bestimmt.

8.65 δ (DMSO- d_6) und in dem des N-(*p*-Chlorbenzyliden)-anilins bei 8.3 δ (CDCl $_3$) erscheint—in den NMR Spektren der Aldehyd-Kondensationsprodukte von 1A liefert einen weiteren Beweis gegen die Alternative 6A ($R'' = H$).

Die charakteristischen paramagnetischen Verschiebungen des NMR-Signals der Wasserstoffatome in Stellung 6 des Form- und Acetaldehyd-Kondensationsproduktes 8A ($R' = H, Me$; $R'' = H$) als Folge der Acetylierung, wodurch jedoch die Lage des Signals der Methylthiogruppen kaum betroffen wird, bilden eine weitere Stütze für die von uns getroffenen Strukturordnungen, denn sie zeigen eindeutig, dass der Ort der Acetylierung von den Methylthiogruppen entfernt, aber in Nachbarschaft der von der Aldehydkomponente des Kondensationsproduktes stammenden Wasserstoffatome liegt.

Ein weiterer Beweis für diese Strukturordnungen lässt sich aus dem Verhalten des Kondensationsproduktes 8s von 1A mit Brenztraubensäure dem Diazomethan gegenüber ableiten: wenn dieses Kondensationsprodukt die Struktur 6A ($R' = COOH$, $R'' = Me$) besäße, müsste es nach den allgemeinen Erfahrungen mit 2-Methylthio-1,2,4-triazin-5(2H)-onen⁷ neben der Carboxylgruppe auch an einem Ringstickstoff-Atom mit Diazomethan reagieren, während in Wirklichkeit nur die Carboxylgruppe verestert wird.

Das bisher einzige Kondensationsprodukt von 1A mit einer Oxoverbindung, das nicht oder nicht ausschliesslich in der Form 8A existiert, ist das mit Acetylaceton erhaltene, in kristallinem Zustande farblose 1:1 Kondensationsprodukt, das in Äthanol oder Chloroform rötliche Lösungen bildet. Hierbei stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der farblosen und der roten Form 8r ein, denn die für die cyclische Form charakteristische langwellige Absorptionsbande um 450 nm ist bedeutend schwächer als im UV Spektrum der Verbindungen 8A; und das NMR Spektrum der Verbindung enthält ausser den Signalen der Form 8r weitere Signale, die sich nur mit dem Vorliegen der zu 6A ($R' = Me$, $R'' = CH_2Ac$) isomeren Enaminform 5 vereinbaren lassen; in Chloroformlösung beträgt das Konzentrationsverhältnis der beiden Isomeren 8r und 5 etwa 3:4; in DMSO-Lösung etwa 1:4. In kristallinem Zustande liegt die Verbindung, wie aus ihrer Farblosigkeit sowie ihrem KBr-IR-Spektrum ersichtlich (breite intensive Enamin-NH-Bande bei 2750, konjugierte Ketoncarbonyl-Bande bei 1660 cm^{-1}), als einheitliches 5 vor.

Analog 1A reagieren auch andere 3-Alkylthio-6-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (1) mit Oxoverbindungen, und statt Oxoverbindungen

lassen sich auch deren Schiffsche Basen in die Reaktion einsetzen (Methode B). Als Formaldehyd-Quelle kann auch das Methylen-bis(amino-acetonitril)⁴ dienen.

Die Triebkraft bei all diesen Reaktionen ist die Aromatisierungstendenz des 1,2,4-Triazinringes. Daher bildet sich bei der Kondensation des 6-(2-Aminophenyl)-3,4-dihydro-3-thioxo-1,2,4-triazin-5-(2H)-ons (18) mit *p*-Chlorbenzaldehyd nicht das 3-Thioxo-analoge von 8g, sondern die Schiffsche Base 15, deren Struktur eindeutig aus ihrem IR (KBr) und NMR Spektrum (DMSO- d_6) folgt (Amid I Bande bei 1710 cm^{-1} ; Azomethinproton-Signal bei δ 8.65 ppm, aromatische Protonen bei 8.1–7.0 δ).

Weitere Synthesemöglichkeiten

Unter den in der Tabelle 1 angeführten Verbindungen wurden einige nach speziellen Methoden erhalten. 8e wurde durch Kondensation des Enoläthers 19⁶ an Stelle des entsprechenden Aldehyds mit 1A dargestellt; alkalische Hydrolyse von 8e führte zu 8d. Neben der Synthese aus 1A besteht eine zweite Möglichkeit zur Darstellung von 8g in der *S*-Methylierung von 15 mit Diazomethan. 8y wurde durch Umsetzung von 1A mit Orthoamiesensäureester unter milden Bedingungen erhalten. Auch der Propiolsäure-methylester lässt sich mit 1A unter Bildung von 8u (IR Spektrum dem von 8v äusserst ähnlich) umsetzen, wobei er sich äquivalent dem Formyllessigsäure-methylester verhält.

Im Gegensatz zu 1 lassen sich seine Acylderivate 2 und 3² mit Oxoverbindungen nicht zu den Verbindungen 8 und 10 umsetzen.

Reaktionen

Die mit Aldehyden und Ketonen gebildeten Kondensationsprodukte 8A sind in saurer Lösung intensiv rot gefärbt und diese Farbreaktion kann als empfindliche Methode zum Nachweis von Oxoverbindungen dienen.*

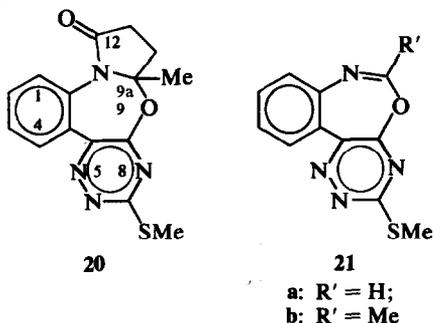
Die Aldehyd Kondensationsprodukte 8 sind thermisch bedeutend stabiler (bis ca. 160° in DMF) als die mit Ketonen gewonnenen Analoga.

Die Reaktionen 1 \rightarrow 8 lassen sich leicht umkehren: sowohl die Hydrolyse als auch die Aminolyse der Verbindungen 8A mit primären Aminen vollziehen sich glatt; die Aminolyse in Gegenwart von überschüssigem Diäthylamin führt zum Diäthylammoniumsalz von 1A, aus dem durch Essigsäure 1A freigesetzt wird.

Die N-Acylderivate 9 und 10 können je nach Art des verwendeten Reagens in verschiedene Spaltprodukte überführt werden. Die für die Konstitutionsermittlung wichtige Überführung von 10d in 2² mit primären Aminen wurde bereits erwähnt. Morpholin verursacht unter ähnlichen Bedingungen nur Entacetylierung zu 8i. Das zu 10d analoge Formylderivat 9 wird auch durch längeres Kochen

*Die Farbreaktion wird nicht durch alle Ketone geliefert, und im Gegensatz zu den Aldosen geben Ketosen keine Farbreaktion mit 1A oder höchstens in konzentrierter Lösung.⁶

mit *n*-Butylamin in Dioxan zu **8i** entformyliert. Natronlauge verseift die Verbindungen **9** und **10** zu **1A**.



Eine für den Konstitutionsbeweis der Verbindungen **8**, **9** und **10** auf chemischem Wege wichtige, nach ihrem UV Spektrum zu **9** und **10** analog gebaute Verbindung (**20**) wurde durch intermolekularen acylierenden Ringschluss des mit Lävulin säure erhaltenen Kondensationsproduktes **8w** von **1A** erhalten.

Als recht unbeständig erwies sich die Verbindung **8y**: bereits kurzes Erwärmen (wie z.B. bei der versuchten Umkristallisation aus Pyridin oder aus Nitromethan) führt unter Abspaltung von Äthanol zu **21a**. Dieselbe Verbindung bildet sich

daher auch in der Reaktion von **1A** mit Orthoameisensäureester in der Wärme. Ein weiterer Weg zu **21a** und seinem Methylanalogen (**21b**) besteht in der Behandlung der Verbindungen **3**, bzw. **2** mit Säuren. Daher bildet sich **21a** auch aus dem Dihydrochlorid von **1A** und dem gemischten Anhydrid der Ameisen- und der Essigsäure bei Raumtemperatur. Die Leichtigkeit dieses säurekatalysierten Ringschlusses wird auch durch den Befund angezeigt, dass man das NMR Spektrum von **2²** und **4²** in Trifluoressigsäure nicht erhalten kann: man erhält das Spektrum von **21b** (s. Tabelle 3), welches im zweiten Falle von dem der Essigsäure überlagert ist (δ_{CH_3} 2.23 ppm).

Die leichte Hydrolysierbarkeit der Verbindungen **21** zu **2** bzw. **1A** entspricht der in ihnen vorliegenden 3,1-Benzoaxazepin-Gruppierung (vgl.⁹).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

6-(2-Aminophenyl)-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(2H)-on² (**1A**) (Verbesserte Vorschrift)

Man löst Isatin (40 g; 0.27 Mol) unter Erwärmen in 9 proz. wässr. Kalilauge (0.71 Mol, etwa 400 ml), versetzt nach dem Erkalten mit Thiosemicarbazid (25 g; 0.275 Mol), kocht 30 Min., verdünnt mit 600 ml Wasser, kühlt auf Raumtemperatur ab und säuert mit Eisessig an. Der gelbe Brei (**18**) wird abgesaugt mit Wasser (2 × 200 ml) gewaschen und in einem 21 Kolben in heisses DMF

Tabelle 2. UV Daten der Verbindungen **8**, **9**, **10**, **20** und **21** in Äthanol

| Verbindung ^a | λ_{max} (log ϵ) |
|---|---|
| 8a | ~ 200 (~ 4.2); 238 (4.41); 346 (4.01); 431 (3.78) |
| 8b | 205 (4.32); 238 (4.42); 346 (4.02); 440 (3.77) |
| 8c | 205 (4.25); 239 (4.34); 348 (3.88); 436 (3.60) |
| 8f | ~ 200 (~ 4.6); 239 (4.44); 352 (3.94); 443 (3.70) |
| 8h | < 200 (~ 4.8); 241 (4.66) ^b ; 351 (4.18); 437 (3.88) |
| 8i | 208 (4.28); 238 (4.41); 350 (4.00); 446 (3.76) |
| 8j | 240 (4.40); 351 (3.99); 444 (3.80) |
| 8k | 204 (4.32); 238 (4.43); 348 (4.02); 448 (3.78) |
| 8l | 206 (4.33); 238 (4.46); 349 (4.05); 445 (3.82) |
| 8m | 238 (4.40); 348 (4.00); 444 (3.78) |
| 8n | 205 (4.35); 235 (4.38); 348 (3.87); 438 (3.52) |
| 8p | 208 (4.32); 238 (4.44); 350 (4.06); 459 (3.76) |
| 8q | 205 (4.31); 238 (4.40); 354 (4.00); 455 (3.80) |
| 8r \rightleftharpoons 5 | 228 (4.29); 308 (4.24); 448 (2.79) |
| 8t | 238 (4.40); 351 (3.98); 434 (3.86) |
| 8v | 206 (4.32); 240 (4.43); 350 (3.96); 445 (3.73) |
| 8w | 202 (4.38); 238 (4.41); 351 (3.80); 444 (3.48) |
| 8x | 205 (4.31); 238 (4.43); 348 (3.98); 446 (3.73) |
| 9^c | 237 (4.40); 250 (4.08), Sch.; 380 (4.20) |
| 10a | 237 (4.37); 376 (4.16) |
| 10b | 221 (4.26); 238 (4.36); 376 (4.10) |
| 10c | 224 (4.44); 234 (4.36), Sch.; 383 (4.06) |
| 10d | 238 (4.44); 378 (4.16) |
| 20 | 238 (4.44); 388 (4.14) |
| 21a | 205 (4.37); 217 (4.34); 258 (4.46); 300 (4.12) 388 (4.08) |
| 21b | 205 (4.37); 216 (4.28); 261 (4.53); 296 (4.10) 386 (4.11) |

^aFür die Aufschlüsselung s. Tabelle 1.

^b255 (4.52), Sch.

^cIn absol. Dioxan. (In Äthanol erfolgt auch bei Raumtemperatur Entformylierung.)

Tabelle 3. NMR Daten der Verbindungen 8, 10, 20 und 21

| Verbindung ^a | Lösungsmittel | 11-H ^b | Andere ArH | 6-H | 6-Me | S-Me | N-Ac |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------|--|---------------------------|-----------------------|-------|----------------|
| 8a | DMSO-d ₆ | 8.98 | 7.7-6.758 (m) | 5.38 + 5.348 ^c | — | 2.468 | — |
| | TFE ^d | 8.78 | 7.9-6.98 (m) | 5.608 (s) | — | 2.728 | — |
| 8b | DMSO-d ₆ | 8.958 | 7.85-6.858 (m) | 5.78 (m) | 1.658 (d, J = 6 Hz) | 2.58 | — |
| | TFE | 8.78 | 7.9-6.98 (m) | 5.98 (q, J = 6 Hz) | 1.88 (d, J = 6 Hz) | 2.738 | — |
| 8g | DMSO-d ₆ | 8.928 | 7.6-6.758 (m) | — | — | 2.58 | — |
| | TFE | 8.678 | 8.0-7.08 (m) | — | — | 2.658 | — |
| 8j ^e | CDCl ₃ | 9.078 | 7.6-6.658 (m) | — | 1.838 (s) | — | — |
| 8r ^o | CDCl ₃ | 9.158 | 7.9-6.758 (m) | — | 1.738 (s) | 2.528 | — |
| | DMSO-d ₆ | ~ 9.18 | 8.0-6.858 (m) | — | 1.808 (s) | 2.588 | — |
| 8v | CDCl ₃ ^k | 9.128 | 7.65-6.758 (m) | — | 1.978 (s) | 2.508 | — |
| 8x | CDCl ₃ | 9.128 | 7.6-6.75 ^d (m) | — | 1.838 (s) | 2.508 | — |
| 10a | CDCl ₃ | 9.08 | 7.75-7.358 (m) | 5.908 | — | 2.508 | 2.308 |
| | DMSO-d ₆ | 8.958 | 7.9-7.38 (m) | 5.958 | — | 2.468 | 2.308 |
| | TFE | 8.98 | 8.25-7.58 (m) | 6.38 | — | 2.858 | 2.58 |
| 10b | CDCl ₃ | 9.28 | 7.9-7.358 (m) | 7.028 (q, J = 6.5 Hz) | 1.528 (d, J = 6.5 Hz) | 2.578 | 2.338 |
| | TFE | 8.958 | 8.1-7.58 (m) | 7.358 | 1.668 (d, J = 7 Hz) | 2.828 | 2.508 |
| 10c | CDCl ₃ | 9.18 | 7.65-6.958 (m) | 7.958 | — | 2.538 | 2.458 |
| 10d | CDCl ₃ | 9.158 | 7.9-7.48 (m) | — | 2.18 | 2.78 | 2.38 |
| 20 | CDCl ₃ | 9.258 ⁿ | 1-H: 8.18 ^b 2-H + 3-H: 7.85- -7.258 (m) | — | 1.698 ^o | 2.588 | — ^p |
| | DMSO-d ₆ | 9.06 ⁿ | 8.15-7.258 (m) | — | 1.628 ^o | 2.58 | — ^q |
| | TFE | 9.98 | 8.65-8.258 (m) | 9.678 | — | 2.868 | — |
| 21b | DMSO-d ₆ | 9.88 | 8.15-7.88 (m) | — | 3.038 | 2.588 | — |
| | TFE | 9.88 | 8.6-8.08 (m) | — | 3.338 | 2.858 | — |

^aFür die Aufschlüsselung der benutzten Bezeichnungen s. Tabelle 1.

^bdd, J_o ≈ 8 Hz, J_m ≈ 2 Hz.

^cBei 98° fallen die beiden Linien zu einem Singulett zusammen.

^dTFE = Trifluoressigsäure.

^eDas S-Methylanalogue (8i) lässt sich auch in DMSO nur unter Erwärmen lösen, wobei es teilweise zersetzt wird.

^fWeitere Signale: NH 6.5-6.08 (temperaturabhängig), S-CH₂ 3.18 (t, J = 6.5 Hz), übrige CH₂-Gruppen der Seitenkette 1.38 (breit), ω-Me, Seitenkette 0.888 (verzerrtes t).

^gIm Gleichgewicht mit der Enaminform 1. Konzentrationsverhältnis 8r: 5 = 3:4 (CDCl₃) bzw 1:4 (DMSO).

^hWeitere Signale, Form 8r: CH₂ ~ 3.48 ("d"); zentraler Teil eines AB Spektrums, Ac 2.078; Form 5: ArH 7.38, ≡C-H 5.258, S-Me 2.558, ≡C-Me 2.288, Ac 2.108; NH (beide Formen) 12.6 und 6.08.

ⁱWeitere Signale, Form 8r: CH₂ ~ 3.38 ("d"); zentraler Teil eines AB Spektrums, Ac 2.158; Form 5: NH 12.38, ArH 7.58, ≡C-H 5.248, S-Me 2.588, ≡C-Me und Ac 1.98 und 1.938.

^jIn DMSO erfolgt bereits bei Raumtemperatur teilweise Zersetzung.

^kWeitere Signale: OEt 4.12 (qu) + 1.22 (t, J = 7 Hz), CH₂ 3.178.

^lWeitere Signale: NH 7.18, OEt 4.08 (qu) + 1.2 (t, J = 7 Hz), —C₂H₄— ~ 2.68 (breit).

^m4-H.

ⁿ9a-Me.

^oWeitere Signale: —CH₂—CH₂— 210-160 Hz (m).

^pWeitere Signale: —CH₂—CH₂— 200-155 Hz (m).

(400 ml) eingetragen, wobei eine fast klare Lösung entsteht, aus der man das Produkt durch Versetzen mit kaltem Wasser (400 ml) fällt. Man saugt noch warm ab, wäscht mit Wasser (2 × 200 ml) und löst die gelbe Masse in 9proz. wässr. Kalilauge (0.71 Mol, etwa 400 ml) und filtert vom wenigen Ungelösten ab. Man versetzt mit Methyljodid (20 ml, 0.32 Mol) und lässt bei Raumtemperatur rühren, bis das Methyljodid aufgebraucht ist und eine homogene Lösung entsteht (3 Std). Man kühlt auf 0° ab und neutralisiert vorsichtig durch tropfenweises Versetzen mit Eisessig, lässt 20 Min. bei 0° stehen, saugt das Produkt ab und kristallisiert es aus einem vorerwärmten Gemisch von DMF (80 ml) und *acetone-* und *aldehydfreiem* Methanol (240 ml) rasch um. Ausbeute: 28 g (44%), Schmp. und Lit.²-Schmp.: 305-6° (Zers.).

Aus der Mutterlauge des umkristallisierten Produktes lassen sich durch Versetzen mit Aceton (60 ml) und Eisessig (20 ml) 19 g (26%) 8i isolieren.

6-(2-Aminophenyl)-3-butylthio-1,2,4-triazin-5(2H)-on (1, R = n-Bu)

Man löst 18^g (10 g, 46 mmol) in einem Gemisch von KOH (5.6 g; 0.1 Mol), Äthanol und Wasser (je 50 ml), versetzt mit Butyljodid (6.6 ml; 60 mmol), lässt 3 Std. bei Raumtemperatur rühren, versetzt mit Wasser (100 ml) und extrahiert mit Äther (2 × 50 ml). Das gelbe Produkt wird durch Neutralisation der wässr. Lösung mit Eisessig bei 0° gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. 9.1 g (74%), doppelter Schmp. 164-165° und 264-266° (Äthanol). [C₁₃H₁₆N₄OS (276.36) Ber: C,

56-49; H, 5-84; N, 20-28; S, 11-60. Gef. C, 56-93; H, 6-28; N, 20-11; S, 12-03%.]

*Darstellung der 3-Alkylthio-6,7-dihydro-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]benzoxazepine (8)**

Beispiel 1. Man kocht ein Gemisch von 1A (2 g; 8-5 mMol), Äthanol (20 ml), Wasser (10 ml) und Acetaldehyd (5 ml) 5 Min. Beim Erkalten werden die roten plättchenartige Kristalle (1-3 g) von 8b abgeschieden.

Analog lassen sich aus 1A mit Formalinlösung bzw. Methyläthylketon 8a und 8k, und aus 1 (R = *n*-Bu) mit Acetaldehyd 8c erhalten.

Beispiel 2. Man kocht ein Gemisch von 1A (0-5 g; 2-1 mMol), Äthanol (5 ml), Eisessig (0-5 ml) und Benzaldehyd (0-3 ml; 3 mMol) 5 Min. Beim Erkalten scheidet sich 8f als rotes Produkt (0-65 g) ab, das man mit Methanol wäscht. Orangegelbe Plättchen (aus DMF).

Analog lassen sich aus 1A mit 19, *p*-Chlorbenzaldehyd, *p*-Nitrobenzaldehyd, Cyclopentanon, Cyclohexanon, 2-Methylcyclohexanon, Dihydroxyaceton, Brenztraubensäure, dem Methylester der letzteren, bzw. mit Lävulinsäureester 8e, 8g, 8h, 8l, 8n, 8o, 8p, 8s, 8t und 8x erhalten. Bei der Darstellung von 8t ist der Zusatz von Eisessig nicht notwendig.

Beispiel 3. Man versetzt ein Gemisch von 18 (8-0 g; 36 mMol), KOH (5-6 g; 0-1 Mol), Äthanol (80 ml), Wasser (20 ml) und KI (0-3 g) mit *n*-Octylbromid (8-7 ml; 50 mMol), lässt 5 Stdn. bei Raumtemperatur rühren, versetzt mit Wasser (200 ml) und extrahiert mit Äther (2 × 50 ml). Die wässrige Lösung des Kaliumsalzes von 1 (R = *n*-C₈H₁₇) wird anschliessend mit Aceton (40 ml) versetzt und mit Eisessig (20 ml) angesäuert. Aus der roten Lösung scheiden sich allmählich die orangegelben Kristalle von 8j ab.

Analog lassen sich durch "Alkylieren" von 18 mit Monochloressigsäure und Kondensation mit Cyclopentanon 8m sowie aus 1A mit Aceton 8i gewinnen.

Beispiel 4. Man lässt 1A (2-0 g; 8-5 mMol) mit Acetessigester (10 ml) 10 Min. auf dem Dampfbade rühren und versetzt die rote Lösung nach dem Erkalten mit Äther (60 ml), wobei die roten Kristalle (1-52 g) von 8v gefällt werden.

Man erhält mit Acetylaceton analog das farblose 5 (das Tautomere von 8r), das man jedoch mit Petroläther fällt und einmal aus 2-Propanol umkristallisiert.

Beispiel 5. Man lässt ein Gemisch von 1A (5 g; 21 mMol), Eisessig (20 ml) und Lävulinsäure (3-5 g; 30 mMol) 15 Min. bei Raumtemperatur rühren. Es bildet sich vorübergehend eine rote Lösung, aus der sich alsbald ein gelber Niederschlag von 6-9 g 8w abscheidet.

Beispiel 6. Man lässt ein Gemisch von 1A (3-5 g; 15 mMol), Äthanol (20 ml), Eisessig (1 ml) und *N*-Äthylidenbenzylamin (2 g; 15 mMol) 5 Min. rühren, wobei 8b als roter Niederschlag anfällt (3-1 g). Schmp.- und IR-identisch mit nach Beispiel 1 erhaltenem Produkt.

Man erhält 8b analog auch mit *N*-Äthylidenbutylamin, 8f mit *N*-Benzylidenanilin (in diesem Falle ist der Zusatz von Eisessig nicht nötig), 8h mit *N*-(*p*-Nitrobenzyliden)benzylamin und 8a mit Methylen-bis(aminoacetonitril).

Beispiel 7. Man erhitzt ein Gemisch von 1A (2-0 g; 8-5 mMol) und *N*-(*p*-Nitrobenzyliden)benzylamin (5 g; 21 mMol) auf dem Dampfbad 5 Min. auf 100°, wobei 8h sofort als rotes Produkt (3-05 g) abgeschieden wird. Schmp.- und IR-identisch mit nach Beispiel 2 erhaltenem Produkt.

6-(3-Methylthio-6,7-dihydro-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]-benzoxazepin)-essigsäure-Methylester (8u)

Man kocht ein Gemisch von 1A (2-0 g; 8-5 mMol), Propargylsäure-methylester (4-0 g; 48 mMol) und absol. Dioxan (15 ml) $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluss und versetzt die purpurrote Lösung nach dem Erkalten mit Äther (60 ml), wobei 8u als rotes Produkt (1-1 g) abgeschieden wird.

6-Äthoxy-3-methylthio-6,7-dihydro-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]benzoxazepin (8y)

Man lässt ein Gemisch von 1A (1 g; 4-3 mMol), absol. Äthanol (10 ml), Eisessig (5 ml) und Triäthyl-orthoformiat (10 ml) 15 Min. bei Raumtemperatur rühren (das Gemisch bleibt durchwegs heterogen), saugt das in Form eines gelben Kristallpulvers anfallende Produkt (0-72 g) ab und wäscht es mit absol. Äthanol.

Hydrolyse von 8e. Man kocht 8e (2 g; 4-9 mMol) mit 10 Proz. Natronlauge (10 ml) auf, säuert die gelbe Lösung mit Essigsäure an, wobei das Produkt (1-5 g 8d) als roter Niederschlag anfällt.

Acetylierung von 8p. Man kocht 8p (5-0 g; 16-3 mMol) mit einem Acetanhydrid-Pyridin Gemisch (je 20 ml) auf. Beim Erkalten kristallisiert das ziegelrote 8q (3-8 g) aus der Lösung.

Methylierung von 8s. Man lässt 8s (1-0 g; 3-3 mMol) mit einer ätherischen Diazomethanlösung (30 ml; CH₂N₂ Gehalt: 2-8 g/100 ml) 15 Min. rühren. Das Reaktionsgemisch bleibt durchwegs heterogen. Ausbeute 1-0 g 8t.

6-[2-(*p*-Chlorbenzyliden)aminophenyl]-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on (15)

Man kocht ein Gemisch von 18 (1-0 g; 45 mMol), absol. Äthanol (50 ml) und *p*-Chlorbenzaldehyd (8-0 g; 57 mMol) 1 Stde. unter Rückfluss, filtriert noch heiss vom wenigen ungelösten Material ab und versetzt das Filtrat nach dem Erkalten mit Petroläther (150 ml). 8-2 (53%), schwach gelbliche Plättchen, Schmp.: 206-7° (Zers.; aus Äthanol). [C₁₆H₁₁ClN₄OS (342-8) Ber: N, 16-35; S, 9-35. Gef: N, 16-63; S 9-65%.]

Beim Umkristallisieren aus äthanolhaltigem Benzol erhält man 1 Mol Kristallbenzol enthaltende Kristalle, Schmp.: 206-7° (Zers.) [C₁₆H₁₁ClN₄OS + C₆H₆ (420-91) Ber: C, 62-77; H, 4-07; 13-31; S, 7-62. Gef. C, 62-59; H, 4-40; N, 13-01; S, 7-58%.]

S-Methylierung von 15. Man suspendiert 15 (1-0 g; 2-9 mMol) in trockenem Äther (15 ml), versetzt mit einer äther. Diazomethanlösung (50 ml; CH₂N₂ Gehalt 2 g/100 ml) und lässt 30 Min. rühren. Aus der vorübergehend gebildeten roten Lösung scheidet sich alsbald das ziegelrote 8g (0-62 g) ab; Schmp.- und IR-identisch mit aus 1A und *p*-Chlorbenzaldehyd erhaltenem Produkt.

N-Acylierung der Triazinobenzoxazepine 8

Beispiel 1. Man kocht 8i (3 g; 11 mMol) 3 Min. mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (20 ml). Beim Versetzen der braunen Lösung nach dem Erkalten mit Äther (100 ml) erhält man 9 als gelbes Produkt (2-25 g).

Beispiel 2. Man kocht ein Gemisch von 8b (1-2 g; 4-6 mMol), trockenem Pyridin und Acetanhydrid (je 5 ml) 30 Min. unter Rückfluss, wobei nach etwa 10 Min. eine homogene braune Lösung gebildet wird, aus der beim Erkalten ein gelbes Produkt abgeschieden wird.

Man lässt das Gemisch 2 Stdn. im Eisschrank stehen und saugt das 10b (1-3 g) ab.

Die Darstellung von 10a, 10c und 10d erfolgt analog, nur muss 10a durch Zugabe von 10 Vol.-Tln. Äther-Petroläther, 10c und 10d durch Zugabe von 15 Vol.-Tln. Äther zum erkalteten Reaktionsgemisch gefällt werden.

* Analysendaten und Spektren s. Tab. 1-3.

9a-Methyl-7-methylthio-10,11-dihydro-pyrrolo [1,2-a]-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]benzoxazepin-12(9aH)-on (20)

Man kocht das Gemisch von **8w** (7.0 g; 21 mMol), trockenem Pyridin und Acetanhydrid (je 10 ml) auf und erhält eine gelbe Lösung, aus der beim Erkalten die Kristalle von **20** (4.2 g; 63%) abgeschieden werden. Gelbe Nadeln, Schmp. 235–6° (Zers.; aus Chlf.-Äther) [C₁₅H₁₄N₄O₂S (314.36) Ber: C, 57.31; H, 4.49; N, 17.82; S, 10.20. Gef: C, 57.36; H, 4.48; N, 17.69; S, 10.72%.]

Hydrolyse und Aminolyse der Triazinobenzoxazepine 8A

(1) Man löst **8b** (1.05 g) oder **8i** (1.0 g, je 4 mMol) in 5proz. wässr. Natronlauge (20 ml), dampft die farblose Lösung im Vak. zur Trockene ein, löst den Rückstand in Wasser und fällt das **1A** (0.62 g; 66%) durch ansäuern mit Eisessig.

(2) Man kocht ein Gemisch von **8g** (0.5 g; 1.4 mMol), DMF, Wasser (je 5 ml) und Triäthylamin (0.5 ml; 5 mMol) 5 Min., giest die Lösung in Wasser (50 ml). Im Eisschrank scheiden sich 0.15 g (77%) *p*-Chlorbenzaldehyd, Schmp. (45–46°) und IR-identisch mit authent. Produkt, ab.

Beim Versetzen der wässr. Mutterlauge mit Aceton (10 ml) und Eisessig (3 ml) erhält man 0.31 g (80%) **8l**.

Analog lässt sich die Hydrolyse von **8n** ausführen; hier isoliert man das Cyclohexanon durch Extraktion mit Äther.

(3) Man kocht ein Gemisch von **8h** (1.0 g; 2.7 mMol), Benzylamin (0.87 ml; 8 mMol) und trockenem Äthanol (10 ml) au, versetzt nach dem Erkalten mit Wasser (20 ml) und saugt das *N*-(*p*-Nitrobenzyliden)-benzylamin, 0.52 g (88%), Schmp. (57°) und IR-identisch mit authent. Produkt, ab.

Durch Ansäuern der Mutterlauge mit Eisessig gewinnt man 0.49 g (77%) **1A**.

(4) Man kocht ein Gemisch von **8i** (7.3 g; 26.6 mMol), Äthanol (30 ml), Diäthylamin (3.1 ml; 30 mMol) und trockenem *n*-Butylamin (3.0 ml) oder Bezyllamin (3.3 ml, je 30 mMol) 5 Min. und versetzt die gelbe Lösung nach dem Erkalten mit Äther (150 ml), wobei das Diäthylammoniumsalz von **1A**, 7.65 g (94%), in gelblichen Kristallen Schmp. 140–5° (Koffler-Bank) abgeschieden wird. [C₁₄H₁₁N₃O₂S (307.3) Ber: C, 54.69; H, 6.88; S, 10.43. Gef: C, 54.71; H, 6.78; S, 10.55%.]

Beim Versetzen der wässr. (40 ml) Lösung des Salzes mit einigen Tropfen Eisessig erhält man 5.5 g (94%) **1A**, Schmp.- und IR-identisch mit authent. Produkt.

Analog lassen sich auch **8b** und **8f** spalten.

(5) Man kocht ein Gemisch von **8i** (3.0 g; 10.9 mMol), Wasser (30 ml) und konz. Salzsäure (5 ml) 10 Min. und versetzt mit kristallinem Natriumacetat bis pH 5–6, wobei 2.0 g (90%) 6-(2-Aminophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dion abgeschieden werden, Schmp. oberhalb 355° (Zers.; aus DMF-Wasser, 1:1). [C₉H₈N₄O₂ (204.19) Ber: C, 52.94; H, 3.95; N, 27.44. Gef: C, 52.92; H, 3.99; N, 27.50%.]

Aminolyse und Hydrolyse der N-Acyl-triazinobenzoxazepine 9 und 10

(1) Man kocht **9** (2.0 g; 6.6 mMol) in absol. Dioxan (20 ml) mit *n*-Butylamin (0.8 ml; 8 mMol) 2 Stdn. unter Rückfluss, wobei die Farbe des durchwegs heterogenen Gemisches sich von gelb nach rot verschiebt. Nach dem Erkalten saugt man das **8i** (1.3 g = 70%; Schmp.- und IR-identisch mit authent. Produkt) ab.

(2) Man kocht **10b** (1.2 g; 4 mMol) mit 5proz. Natronlauge (20 ml) auf, verdampft die erhaltene Lösung im

Vak. zur Trockene, löst den Rückstand in Wasser (10 ml) und fällt das **1A** (0.56 g = 60%, Schmp.- (303°, Zers.) und IR-identisch mit authent. Produkt) durch Ansäuern mit Eisessig.

(3) Man kocht **10d** (2.0 g; 6.4 mMol) in absol. Dioxan (20 ml) mit Morpholin (0.6 ml; 7 mMol) 30 Min. unter Rückfluss. Das Ausgangsmaterial geht hierbei allmählich in Lösung, gleichzeitig setzt aber die Abscheidung des roten Produktes **8i** (0.6 g = 36%, Schmp.- und IR-identisch mit authent. Material) ein.

(4) Man kocht **10d** (1.5 g; 4.8 mMol) in Äthanol (15 ml) mit Butylamin (1 ml; 10 mMol) 15 Min. unter Rückfluss, versetzt mit Wasser (100 ml) und säuert Eisessig an, wobei **2** (0.74 g = 56%), Schmp.- (264°) und IR identisch mit authent. Material,² gefällt wird.

Analog verläuft die Aminolyse mit Benzylamin.

Darstellung der 3-Methylthio-[1,2,4]triazino[5,6-d][3,1]-benzoxazepine (21)

(1) Bei der versuchten Umkristallisation von **8y** (200 mg; 0.7 mMol) aus Pyridin oder Nitromethan erhält man 140–150 mg (83–89%) **21a**, Schmp. 211–2° (Nitromethan) [C₁₁H₈N₄OS (244.27) Ber: C, 54.08; N, 3.30; S, 13.13. Gef: C, 54.10; H, 3.26; S, 13.33%.]

(2) Man kocht **1A** (2.0 g; 8.5 mMol) mit einem Gemisch von Triäthyl-orthoacetat (3.2 g; 20 mMol), absol. Äthanol (20 ml) und Eisessig (2 ml) 1 Stde. unter Rückfluss, wobei sich aus der erhaltenen gelblichen Lösung allmählich nadelförmige Kristalle abzuschneiden beginnen, die nach dem Erkalten abgesaugt werden. 2.15 g (97%) **21b**, Schmp. 243–4° (DMF). [C₁₂H₁₀N₄OS (258.3) Ber: C, 55.80; H, 3.90; S, 12.41. Gef: C, 55.73; H, 3.89; S, 12.38%.]

Analog lässt sich aus **1A** mit Triäthyl-orthoformiat **21a** in 91proz. Ausb. erhalten.

(3) Man sättigt eine Suspension von **2²** (3.0 g; 11 mMol) in Acetanhydrid (25 ml) mit trockenem HCl-Gas, kocht anschliessend 10 Min., versetzt nach dem Erkalten mit Äther (100 ml); lässt das Gemisch bei 0° stehen und saugt das Produkt, das Hydrochlorid von **21b**, 3.2 g, Schmp. 202–3°, ab. Aus diesem erhält man durch Verreiben mit 5proz. wässr. NaHCO₃ Lösung 2.4 g (86%) **21b**, Schmp. und IR-identisch mit nach (2) gewonnenem Produkt.

(4) Beim Versetzen von **1A** (2.0 g; 8.5 mMol) mit 20proz. Salzsäure (20 ml) bildet sich augenblicklich eine klare Lösung, aus der alsbald das farblose kristalline Dihydrochlorid-Trihydrat von **1A** sich abzuschneiden beginnt. Man saugt das Produkt ab, wäscht mit 20proz. Salzsäure und trocknet über CaCl₂ und KOH im Vakuumexsiccator. Ausb. 2.2 g (72%), Schmp. 168–70° (Zers.) [C₁₀H₁₀N₄O₂·2HCl·3H₂O (361.16) Ber: Cl, 19.63; S, 8.87. Gef: Cl, 19.83; S, 9.15%.]

Man lässt das Salz (3.0 g; 8.3 mMol) mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (20 ml) 15 Min. bei Raumtemperatur rühren, wobei es unter Selbsterwärmung in Lösung geht. Man versetzt mit Äther (30 ml), lässt 2 Std. in Eisschrank stehen, saugt das Produkt ab, wäscht es mit Äther und verreibt es mit 5proz. wässr. NaHCO₃ Lösung zu 1.85 g (91%) **21a**, Schmp.- und IR-identisch mit dem nach (1) erhaltenen Produkt.

Analog wird aus dem Salz mit Acetanhydrid **21b** in 90proz. Ausb. erhalten.

Hydrolyse der Triazinobenzoxazepine 21

(1) Man kocht **21b** (0.5 g; 1.9 mMol) mit 10proz. Natronlauge (5 ml) auf und säuert die erhaltene Lösung nach dem Erkalten mit Essigsäure an. Man erhält 0.48 g (90%) **2**, Schmp.- (264°) und IR-identisch mit authent. Material.² Analog erhält man aus **21a** 95% **3**.²

(2) Man kocht 21a (1.0 g; 4.1 mmol) mit 20 proz. Salzsäure (10 ml) auf und kühlt die erhaltene Lösung rasch ab, wobei 1.2 g (81%) 1A-Dihydrochlorid-Trihydrat, Schmp. (168–70°, Zers.) und IR-identisch mit authent. Material, auskristallisieren, aus welchem 1A durch Verreiben mit 5 proz. wässr. NaHCO₃ Lösung erhalten werden kann.

2-(2-Cyanäthyl)-3-methylthio-6-phenyl-1,2,4-triazin-5-(2H)-on (14), Schmp. 141° (Äthanol), wurde durch Cyanäthylierung von 13¹⁰ hergestellt. [C₁₃H₁₂N₄OS (272.33) Ber: C, 57.33; H, 4.44; S, 11.77. Gef: C, 57.28; H, 4.14; S, 12.00%.]

Danksagung—Für die Mikroanalysen danken die Autoren Frau Dr. I. Balogh-Batta, Frl. K. Ófalvi, Frau S. Viszt-Simon, Frau Dr. I. Zauer-Csüllög, für die UV Spektren* den Herren Dr. L. Láng und M. Vörös, für die IR Spektren Herrn Dr. P. Sohár und Frl. Zs. Faragó und für die NMR Spektren Herrn Dr. P. Kolonits und Frau M. Szirányi-Kiss.

LITERATUR

¹K. Lempert und K. Zauer, *Acta Chim. Budapest* 71, 371 (1972).

*Die UV Spektren werden in den nächstens erscheinenden Bänden der Serie¹¹ ausführlich publiziert.

²G. Doleschall und K. Lempert, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 64, 369 (1970); *Chem. Abstr.* 73, 77204 (1970).

³G. Doleschall, Gy. Hornyák, L. Láng, K. Lempert und K. Zauer, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 57, 191 (1968); *Chem. Abstr.* 70, 4063r (1969).

⁴G. Travagli, *Ann. univ. studi Ferrara* 6, 12 (1947); *Chem. Abstr.* 43, 1248i (1949).

⁵J. W. Cornforth, *The Chemistry of Penicillin* (Herausgeber: H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson) S. 803. Princeton, N. J. (1949).

⁶Unveröffentlichte Versuche mit Herrn T. Cserfalvi, Institut für Allgemeine und Analytische Chemie der TU Budapest.

⁷J. Gut in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Herausgeber A. R. Katritzky) Bd. I., S. 225, Academic Press, New York und London (1963).

⁸G. G. Spence, E. C. Taylor und O. Buchardt, *Chem. Revs.* 70, 258 (1970).

⁹T. Sasaki und K. Minamoto, *Chem. Ber.* 100, 3467 (1967).

¹⁰Wellcome Foundation Ltd., DBP 951 986 (8 Nov. 1956), Erfinder: Geo. H. Hitchings, P. B. Russel und A. D. Maggiolo; *Chem. Abstr.* 53, P 13186 (1959).

¹¹L. Láng (Herausgeber), *Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region* Vol. 1, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary (1959).