

Hydrierung von Germin mit Butanol und metallischem Natrium.

Reduziert man Germin gemäß der Vorschrift von *L. C. Craig* und *W. A. Jacobs*¹⁾ in 40 ml Butanol mit 2,0 g Natrium, so erhält man ein bräunliches Produkt. Kocht man dieses mit Äther aus und läßt die ätherische Lösung langsam in der Kälte eindunsten, so fällt ein weißes, amorphes Pulver aus.

Analyse: $C_{27}H_{45}O_8N$ (511,62)
ber.: C 63,30 H 8,88 N 2,74 O 25,08
gef.: 63,08 8,48 2,36 25,67
(Sa. 99,79).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Unterstützung dieser Arbeit.

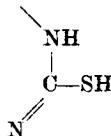
1428. Josef Klosa

Über eine Aufspaltung des 1,2,4-Triazinringes zu Ketonen

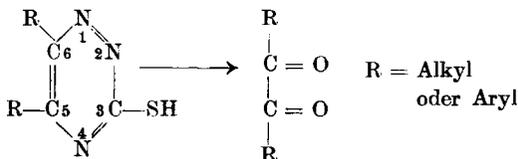
Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL (Berlin)

(Eingegangen am 24. April 1955)

Von den 1,2,4-Triazinen sind am bekanntesten solche, in denen alle drei substituirbaren Stellungen—also 3, 5 und 6—besetzt sind. *R. Metz*¹⁾ bemühte sich, Derivate aufzubauen, welche eine Mindestzahl an Substituenten tragen, oder nach Möglichkeit das unsubstituierte 1,2,4-Triazin, also den Stammkörper selbst, zu erhalten. Bei unseren Untersuchungen über die Synthese von 1,2,4-Triazinen, in welchen die Substituenten pharmakologisch dirigierbare Gruppen enthalten sollen, beobachteten wir, daß der 1,2,4-Triazinring nicht so stabil gegenüber Oxydationsmitteln, wie man sonst annehmen könnte, ist. Während z. B. in der Purinreihe oder allgemein bei der Gruppierung^{2) 3)}



die Mercaptogruppe leicht durch Oxydationsmittel, insbesondere von verdünnter Salpetersäure wegoxydiert werden kann, ist dies bei den 1,2,4-Triazinen und Derivaten, welche ja eine ähnliche Molekülgruppierung haben, nicht der Fall. Diese werden in Diketone aufgespalten:



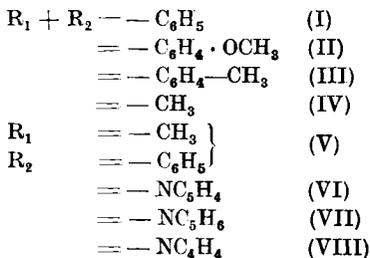
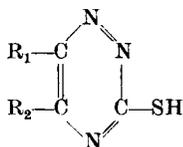
¹⁾ *R. Metz*, Chem. Ber. 87, 1540 (1954).

²⁾ *Anschütz*, Liebigs Ann. Chem. 284, 8 (1895).

³⁾ *Markwald* u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 575, 1359 (1889); 25, 2381 (1892); *Gabriel* und *Pinkus*, ebenda 26, 2203 (1893).

Vermutlich wird bei dieser Oxydation die Mercaptogruppe zunächst zur Sulfonsäure oxydiert und dann erfolgt die Ringsprengung zu Diketonen.

Diese Aufspaltung von substituierten 3-Mercapto-5,6-alkyl- (bzw. Aryl-)-1,2,4-triazinen wurde bei einer Anzahl von uns neu synthetisierten 1,2,4-Triazinen beobachtet. Die 3-Mercapto-1,2,4-triazine wurden nach der Methode von *M. Polonowski* und *M. Pesson*⁴⁾ durch Kondensation von Thiosemicarbazid mit 1,2-Diketonen in Eisessig dargestellt. Es wurde eine Anzahl neuer 1,2,4-Triazin-Derivate erhalten:



Während die Kondensation sich mit α -Pyridil, Pyridinderivaten, α -Pyril, Diazetyl und Benzoylazetyl glatt abspielte, wurde mit Furil nur ein braunes, schwer zu reinigendes Pulver erhalten.

Für die Leichtigkeit der Aufspaltung sind die Substituenten in der 5. und 6. Stellung bedeutungsvoll. So wurden IV und V bereits bei Raumtemperatur innerhalb einiger Minuten aufgespalten. Bei I, also bei Gegenwart von zwei Phenylgruppen, erfolgt die Aufspaltung erst durch Erhitzung. Und auch hier ist die Natur der Arylgruppen entscheidend, ob die Aufspaltung nun rasch oder langsam erfolgt. Die Tolygruppe beeinflusst eine raschere Aufspaltung, die p-Methoxyphenylgruppen eine langsamere. So muß II mehrere Stunden auf dem Dampfbafe erhitzt werden, bis vollständige Oxydation zu Anisil erfolgt. Auch die Pyridingruppen bewirken, ähnlich wie die Alkylgruppen eine leichte Aufspaltung. Selbst, wenn neben der Aryl- eine Alkylgruppe vorliegt, wie es bei V der Fall ist, so erfolgt die Oxydation zum Diketon, dem Azetylbenzoyl, bereits bei Zimmertemperatur. Sie erfolgt unter starker Wärmeentwicklung, so daß gekühlt werden muß.

Ähnliche Beobachtungen konnten bei der Oxydation der 3-Oxy-5,6-diaryl- (bzw. dialkyl-)-1,2,4-triazine gemacht werden. Auch hier erfolgte eine Aufspaltung zu den erwarteten Diketonen. Ebenso ließen sich die von *R. Metz*⁴⁾ erstmalig dargestellten 5,6-Diaryl-1,2,4-triazine in Diketone (Benzile) aufspalten. Es scheint, daß die Aufspaltung mit Hilfe von verdünnter Salpetersäure bei den nicht in 3-Stellung substituierten 5,6-Diaryl-1,2,4-triazinen noch schneller und leichter erfolgt, als bei den entsprechenden Mercapto- und Oxy-triazinen. Wurde dagegen mit Wasserstoffperoxyd im alkalischen Medium oxydiert, so lieferten die 3-Mercapto-1,2,4-triazine (I, II, III), wie schon *Polonowski* und Mitarb.⁴⁾ beschrieben haben, die entsprechenden 3-Oxy-1,2,4-triazine. Auf diesem Wege konnte V in das entsprechende 3-Oxy-1,2,4-triazin (IX) überführt werden, während VI, VII,

⁴⁾ C. R. hebdomadaire, Séances Acad. Sci. 232, 1260 (1950).

also die entsprechenden Pyridin-Derivate, sowie VIII nur unreine Produkte lieferten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß tri- und disubstituierte 1,2,4-Triazine mit Hilfe von verdünnter Salpetersäure oxydativ zu 1,2-Diketonen aufgespalten werden. 5,6-disubstituierte 1,2,4-Triazine werden leichter aufgespalten als 3,5,6-trisubstituierte 1,2,4-Triazine. Die Schnelligkeit der Aufspaltung des 1,2,4-Triazinringes ist von den Substituenten in der 5- und 6-Stellung abhängig. Gegenwart von Alkylgruppen ermöglicht bereits eine Aufspaltung bei gewöhnlicher Temperatur.

Beschreibung der Versuche

3-Mercapto-5,6-diphenyl-1,2,4-Triazin (I)

Die Darstellung der Substanz erfolgte in Abänderung des Literaturverfahrens⁵⁾. In eine heiße Lösung von 12 g Benzil in 60 cm³ Eisessig wurden innerhalb 10 Minuten 7 g Thiosemicarbazid, fein gepulvert, eingetragen. Die tiefrote Lösung wurde nun 45 Minuten auf dem Sandbade zum Sieden erhitzt. Nach 30 Minuten bereits begannen sich orangefarbene Nadeln des Kondensationsproduktes abzuscheiden. Nach zwei Stunden Stehen fiel das Triazin vollständig aus. Es wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Eisessig nachgewaschen. Roh-Smp. 215—218° C (unter Zers.), aus Eisessig 225—228° C (unter Zers.), Ausbeute 8 g. *Polonowski* und *Pesson*⁴⁾ geben einen Smp. von 240° C, *R. Metz*⁵⁾ einen solchen von 198—200° C an.

Wurde länger als eine Stunde gekocht, so ging die Ausbeute zurück, ebenso dann, wenn unreines Benzil verwendet wurde. Nach Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser wurde erhebliche Mengen an Benzil zurückgewonnen. Auch wenn die Thiosemicarbazidmenge verdoppelt wurde, konnte man nicht eine wesentliche Erhöhung der Ausbeute an I erzielen, und es wurde auch hier stets ein Teil von Benzil zurückerhalten.

3-Mercapto-5,6-bis-(p-methoxyphenyl)-1,2,4-triazin (II)

Aus Thiosemicarbazid und Anisil analog wie I, schöne orange Kristalle, die sich ab 200° C dunkel zu färben und zu zersetzen begannen.

3-Mercapto-5,6-bis-(p-methylphenyl)-1,2,4-triazin (III)

Aus p-Tolil und Thiosemicarbazid in siedendem Eisessig. Die Lösung färbte sich gelb beim Anheizen, wurde nach ein paar Minuten tief rot. Es wurde 2—3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen rötliche Kristalle, Roh-Smp. 210—212° C (unter Zers.), aus Eisessig Smp.: 218—220° C (unter Zers.).

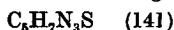
III zeigte sich löslich in kaltem und warmem Wasser, gut löslich in heißem Alkohol und Eisessig, Azeton und Chloroform, sehr schwer löslich in Benzol und unlöslich in Äther.



Ber.: C 66,91% H 5,57% N 15,61%
Gef.: » 66,79% » 5,46% » 15,58%

3-Mercapto-5,6-(dimethyl)-1,2,4-triazin (IV)

Aus Diacetyl und Thiosemicarbazid analog wie I in siedendem Eisessig nach 15 bis 25 Minuten langer Kochzeit. Bereits nach Anheizen bildeten sich farblose Kristalle. Längeres Kochen setzte Ausbeute herab. Smp.: ab 220° C Dunkelfärbung, bei 233—237° C unter Schwarzfärbung und Aufblähung geschmolzen, aus Eisessig umkristallisiert.



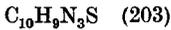
Ber.: N 29,78% Gef.: N 29,71%

⁵⁾ Wissenschaftl. Ztschr. Humboldt-Universität, Berlin, Math.-naturwissenschaftl. Jahrgang 2, 1, 1952/1953, S. 43.

3-Mercapto-5-phenyl-6-methyl-1,2,4-triazin (V)

2 g Benzoylacetyl wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, es wurde auf 60° C erhitzt und 1,5 g Thiosemicarbazid, fein gepulvert, eingetragen. Nun wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgut wurde tiefrotorange. Nach einigen Stunden Stehen kristallisierte V in ziegelroten Nadeln; aus wenig Eisessig 224—226° C (unter Zers.); Ausbeute: 1,3 g.

Sehr schwer löslich in Eisessig, fast unlöslich in Alkoholen, Azeton, gut löslich in heißem Chloroform und Benzol, in heißem Azeton schwer löslich.

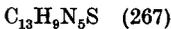


Ber.: N 20,68% Gef.: N 20,34%

3-Mercapto-5,6-bis-(2-pyridyl)-1,2,4-triazin (VI)

1 g α -Pyridil und 0,8 g Thiosemicarbazid wurden in 15 cm³ Eisessig 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die braunrote Lösung wurde abkühlen gelassen. Nach Stehen über Nacht bräunliche Kristallkugeln. Roh-Smp.: 230—235° C (unter Zers.). Aus Eisessig kleine, glitzernde, farblose Prismen, Smp. bei 210° C Orangefärbung, 230° C gesintert. 237 bis 239° C unter Dunkelfärbung.

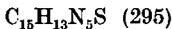
Unlöslich in Wasser und Alkoholen sowie Äther, schwer in Chloroform und Benzol.



Ber.: N 26,21% Gef.: N 26,13%

3-Mercapto-5,6-bis-(6'-methyl-2'-pyridyl)-1,2,4-triazin (VII)

Aus 6,6'-Dimethyl-pyridil und Thiosemicarbazid in siedendem Eisessig analog wie VI. Das Reaktionsgut wurde tiefrot, gelblich-rote Kristalle, gut löslich in Alkoholen. Aus Alkohol fast farblose Kristalle. Smp.: ab 150° C Orangefärbung, bei 184—186° C unter Aufschäumen geschmolzen.



Ber.: N 23,72% Gef.: N 23,64%

3-Mercapto-5,6-dipyrryl-1,2,4-triazin (VIII)

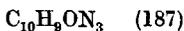
0,7 g α -Pyrril wurden mit 0,4 g Thiosemicarbazid in 5 cm³ Eisessig 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgut färbte sich tiefgrün. Nach einigen Stunden Stehen setzten sich an den Glaswänden kleine intensiv grüne Nadeln ab, gut löslich in Alkoholen. Aus Eisessig grüne, metallschimmernde Nadeln. Smp.: 196—198° C.



Ber.: N 29,04% Gef.: N 29,21%

3-Oxy-5-phenyl-6-methyl-1,2,4-triazin (IX)

1 g V wurden in 13 cm³ 10%iger Natronlauge gelöst, dazu wurde 6 cm³ 33%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung zugesetzt und das Ganze 1—3 Stunden auf dem Sandbade unter Rückfluß erhitzt. Es entstand eine helle Lösung, die filtriert und angesäuert wurde. Nach längerem Stehen bildeten sich schöne lange, etwas gelb gefärbte Nadeln. Aus Eisessig Smp.: 191—192° C.



Ber.: N 22,46% Gef.: N 22,75%

IV, VI, VII und VIII ließen sich auf gleichem Wege nicht in die entsprechende 3-Oxy-1,2,4-triazine überführen.

Aufspaltung des 1,2,4-Triazinringes

3 g I wurden mit 30 cm³ 25%iger Salpetersäure in einem offenen Kölbchen auf dem Wasserbade erhitzt. Schon nach 10 Minuten bildeten sich Stickstoffdioxyddämpfe. Die ursprünglich rötliche Kristallmasse wurde gelb, zerfloß nach etwa 30—40 Minuten zu einem gelben Öl. Es wurde noch zwei weitere Stunden erhitzt und das abgedampfte Wasser durch neues ersetzt. Daraufhin wurde das Reaktionsgut mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt. Das Öl erstarrte zu gelben Kristallen, aus Alkohol, gelbe Nadeln,

Smpl.: 94—96° C. Es erwies sich als Benzil und wurde auch dadurch charakterisiert, daß es in Derivate überführt wurde:

- a) nach *H. Biltz*⁶⁾ durch Umsatz mit Harnstoff in alkoholischer Kalilauge in 5,5-Diphenylhydantoin,
- b) durch erneuten Umsatz mit Thiosemicarbazid in Eisessig zu I, also dem Ausgangsprodukt.

II ließ sich erst nach 4—6stündigem Erhitzen mit 25%iger Salpetersäure und ständigem Ersatz anstelle des verdampften Wassers durch 25%ige Salpetersäure in Anisil aufspalten.

III und IV wurden bei gewöhnlicher Temperatur sofort innerhalb von 20 Minuten oxydiert. Diese Reaktion setzte unter so starker Wärmeentwicklung ein, daß gekühlt werden mußte, ähnlich verlief die Oxydation mit V, VI, VII und VIII; jedoch mußte in letzteren Fällen zunächst auf 50—60° erhitzt werden, erst dann verlief die Reaktion von selbst.

3-Oxy-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin wurde leichter oxydiert als 3-Oxy-5,6-bis-(p-methoxy-phenyl)-1,2,4-triazin. Stets war hier, wie bei der Oxydation von I und II, längeres Erwärmen nötig, während IX schon bei Zimmertemperatur zu Benzoylacetyl oxydiert wurde.

5,6-Diphenyl-1,2,4-triazin, sowie 5,6-Di-(p-tolyl)-1,2,4-triazin verlangten zur Aufspaltung in Benzil und p-Tolil nur ein einstündiges Erhitzen mit 25%iger Salpetersäure, dagegen 5,6-Di-(p-methoxyphenyl)-1,2,4-triazin 2 bis 3 Stunden.

Die erhaltenen Diketone nach Aufspaltung der 1,2,4-Triazinderivate wurden stets durch ihre physikalischen Eigenschaften, Elementaranalyse, sowie erneute Überführung durch Umsatz mit Thiosemicarbazid in die entsprechenden 3-Mercapto-1,2,4-triazine identifiziert und charakterisiert.

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 413 (1911).

1429. Joachim Knabe

Reduktion von Urethanen mit Lithiumaluminiumhydrid*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Braunschweig, Direktor: Professor Dr. Dr. med. h. c. F. v. Bruchhausen
(Eingegangen am 6. Mai 1955)

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über Diphenylätheralkaloide^{1) 2)} haben wir versucht, bei der Aufklärung des Sitzes der phenolischen Gruppe im Berbamin auf einem anderen Wege als über den Hofmann-Abbau zur Bis-Stilben-Methinbase des Berbamin-Äthyläthers zu gelangen, da der Hofmann-Abbau in der gewünschten Richtung in sehr schlechten Ausbeuten verläuft³⁾.

Als gangbarer Weg erschien uns die Aufspaltung dieses Bis-(Benzyl-Tetrahydroisochinolin)-Alkaloides mit Chlorkohlensäureester zum Bis-Urethan, das dann durch geeignete Methoden in die Methinbase überführt werden mußte. Frühere Versuche, derartige Urethane durch Verseifung mit Säure oder Alkali in basische Körper zurückzuverwandeln, waren an der außerordentlich schweren Verseifbarkeit der Urethane gescheitert^{4) 5)}. Wir setzten als Modells substanz Phenylmethyl-

*) Herrn Professor Dr. *Hans Kaiser* zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ *J. Knabe*, Diss. Braunschweig, Mai 1954.

²⁾ *F. v. Bruchhausen* und *J. Knabe*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. 287, 601 (1954).

⁴⁾ *A. C. Santos*, Diss. Münster 1929.

⁴⁾ *J. Gadamer* und *F. Knoch*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. Pharmaz. Ges 259, 148 (1921).

⁵⁾ *W. Kaufmann*, Diss. Münster 1929.