

[Chem. Pharm. Bull.  
12(11)1329~1338(1964)]

UDC 547.873.02

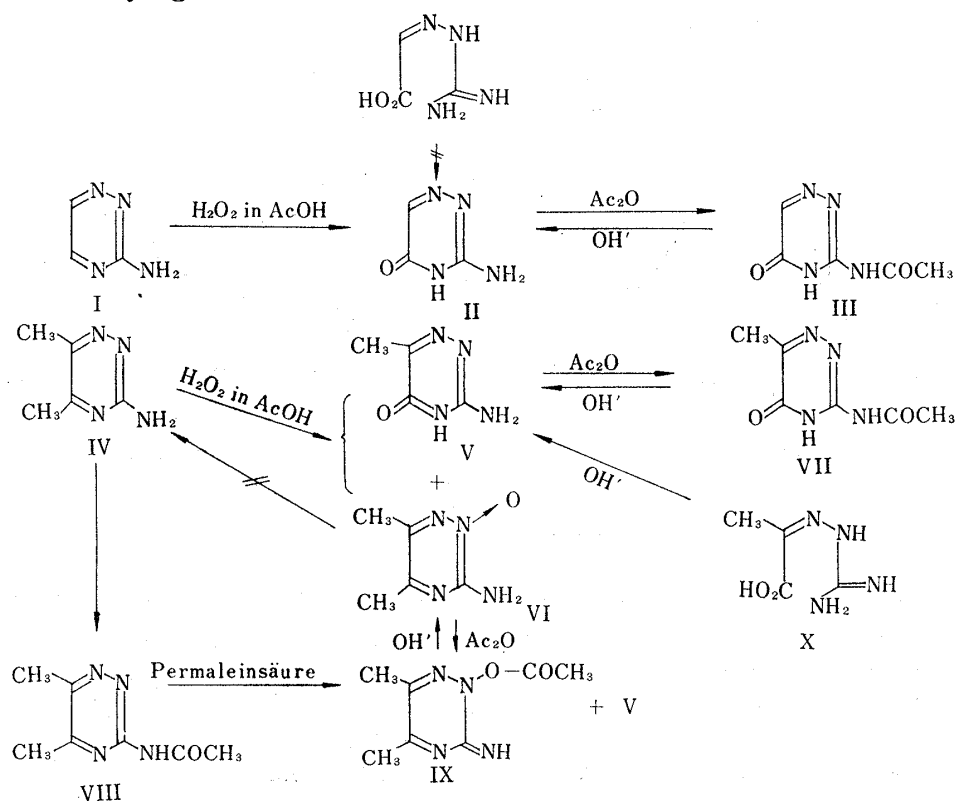
185. Tadashi Sasaki und Katsumaro Minamoto: *as*-Triazin-  
Chemie. I. Über die Strukturen der Oxydationsprodukten  
von 3-Amino-*as*-triazinen durch Peressigsäure.

(Department of Pharmacy, Tokyo College of Science\*<sup>1</sup>)

Über die Synthesen bzw. chemischen Verhaltenen von 1,2,4-Benzotriazin-N-oxyden wurden bereits früher von Arndt, *et al.*<sup>1,2)</sup> und kürzlich auch von Robbins, *et al.*<sup>3)</sup> einige interessante Kenntnissen veröffentlicht.

Dagegen bei Durchsicht der Literaturen befinden sich Angaben über monogliedige Triazin-N-oxyde so gut wie nicht, außer einer, die die Synthese von Amino-*s*-triazin-N-oxyden<sup>4)</sup> betrifft. So daß wurden wir dazu veranlaßt, irgendeine Synthesemöglichkeit von *as*-Triazin-N-oxyden unterzusuchen.

Am anfang wählten wir die aus Glyoxal bzw. Diacetyl durch Einwirkung von Aminoguanidinbicarbonat leichlich abgeleitete 3-Amino-*as*-triazin<sup>5)</sup> und 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazin,<sup>6)</sup> weil wir erwarteten, daß irgendeine der Aminogruppierung benachbart oxydierte Substanz durch Bildung einer Hydroxamsäure-Typ struktur mit Ferrichloridlösung positiv reagieren und also ein eindeutiges Merkmal für der Bildung von 2-N- oder 4-N-Oxyd geben müßte.



Schema 1.

\*<sup>1</sup> Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo (佐々木 正, 源 勝磨).

1) F. Arndt: Ber., 46, 3522 (1913).

2) F. Arndt, B. Rosenau: Ibid., 50, 1248 (1917).

3) R.F. Robbins, *et al.*: J. Chem. Soc., 1957, 3186.

4) J.T. Shaw: J. Org. Chem., 27, 3890 (1962).

5) J.G. Erickson: J. Am. Chem. Soc., 74, 4706 (1952).

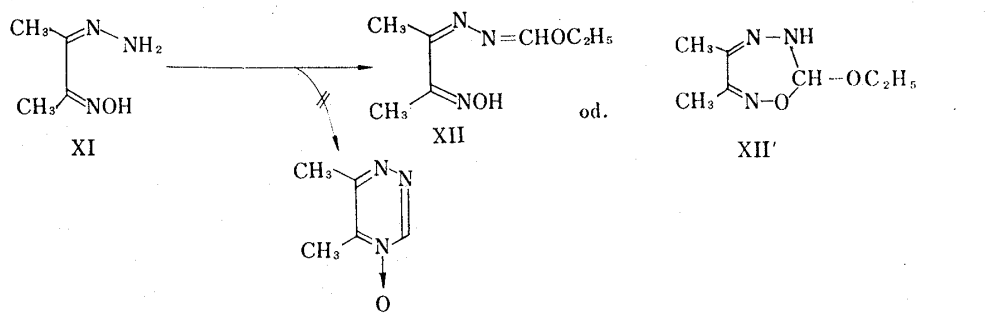


Oxydationsverlauf  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{COOH}$  durch Persäure, begleitet von Decarbonisierung, erfahren haben. Durch Acetylierung von II und V mit Essigsäureanhydrid gewinnte man die monoacetylierten Körper, III und VI (beide Schmp.  $>300^\circ$ ), deren Konstitutionen später spektroskopisch diskutiert werden sollen.

Es wurde keine grundlegende Unterschiede angesehen in der Ultraviolett Absorptionskurven dieser Verbindungen (Fig. 3). Aus der von V abgetrennten Mutterlauge wurden ferner nach der recht mühsamen Aufarbeitung eine gelben, stark fluoreszierenden Kristallen von Schmp.  $197.5 \sim 198.5^\circ$  isoliert, deren Analysenwerte sowie eine positive Ferrichloridsreaktion (violett) ein Monooxyd von IV stark vermuten ließen und deren Dipolmoment-messung das 2-N-Oxyd einwandfrei bestätigte.

Andererseits versuchten wir Diacetyl-hydrazone-oxim (XI) mit Formamid, Ameisensäure bzw. Äthylorthoformiat zu 4-N-Oxyd (XIII) zu kondensieren, um möglichst viele spektroskopischen Anhalten für der Synthesen von *as*-Triazin-N-oxyden zu bekommen.

Nur die Anwendung von Äthylorthoformiat hatte ein identifizierbare produkt, obwohl anders



Schema 2.

als das gezielte 4-N-Oxyd, zur Folge; d.h., die Erhitzung von XI in überschüssigem Äthylorthoformiat bei der Rückflußtemperatur ergab eine sublimierbaren weissen Nadeln von Schmp.  $94 \sim 96^\circ$ , deren Analysenwerte sprechen für Konstitution XII und XII', davon XII infrarotspektroskopisch wahrscheinlicher war. Alle Versuche, VI unter Gegenwart von Palladiumkohle oder Raney Nickel katalytisch zu deoxygenisieren resultierten in der Zurückziehung des Ausgangsstoffs. Diese Tatsache weist auf eine Wasserstoffsbindung zwischen Amino- und N-Oxyd-gruppierung hin, welche auch aus der unten angegebenen Infrarot-Daten gestützt wird. Bei kurzem Behandeln des N-Oxyds durch mit Aceton verdünntem Essigsäureanhydrid ergab sich ein monoacetylierte Körper, der infolge nachfolgender spektroskopischen Erwägungen gemäss K gestaltet werden muß. Die milde Einwirkung von Alkali führte K zu VI über. K war auch durch Permaleinsäure-Oxydation<sup>9)</sup>

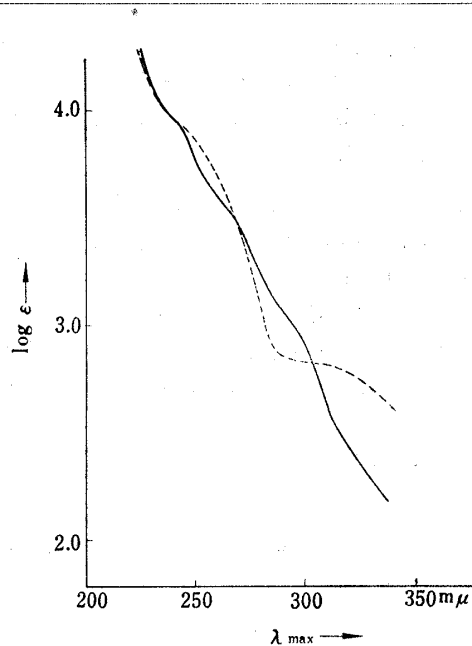
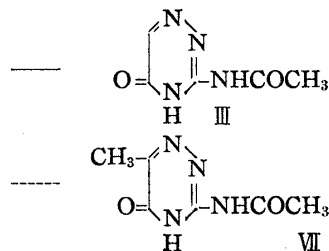


Fig. 3.  $\lambda_{\text{max}}$  in Äthylalkohol



9) R. W. White, *et al.*: Tetrahedron, 17, 31 (1962).

von 3-Acetamido-5,6-dimethyl-*as*-triazin (VIII) ableitbar, woraus folgt, daß gleichzeitig mit der Oxydation eine Acyumlagerung entstand, und daß die dem Monoacetylkörper des 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazin von uns zugeordnete Struktur (VIII) nicht sich selbst widerspricht.

### Spektroskopische Betrachtungen

a) über die Konstitution von II, III, V bzw. VIII—Aus der in Tabelle I angeführten Infrarot-Daten wird leicht ersehen, daß die Hydroxylgruppe in II bzw. V im Grundzustand in der Oxo-Form vorkommt. Früher bezüglich der Aminogruppe des 3-Amino-*as*-triazins (I) bzw. 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazins (IV) teilten Mason, *et al.*<sup>10)</sup> auf Grund der in non-polarer Lösungsmitteln aufgenommenen Daten, die in Tabelle I wiedergegeben sind, den Band im Gebiet von 3500 sowie 3400  $\text{cm}^{-1}$  beziehungsweise der antisymmetrischen und symmetrischen N-H Streckung ( $\nu_{\text{N-H}}^{\text{as}}$  bzw.  $\nu_{\text{N-H}}^{\text{s}}$ ) zu.

TABELLE I. Infrarot Absorptionsspektren (KBr)

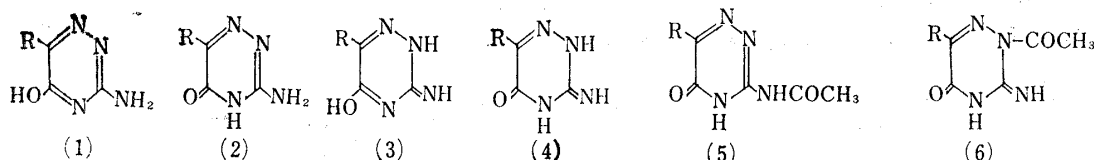
|     | $\nu_{\text{N-H}}^{\text{as}}$   | $\nu_{\text{N-H}}^{\text{s}}$    | $\nu_{\text{N-H}}$ | $\delta_{\text{N-H}}$            | $\nu_{\text{C=O}}$ |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| I   | (3533) <sup>a)</sup><br>3270 (s) | (3420) <sup>a)</sup><br>3075 (s) |                    | (1605) <sup>c)</sup><br>1649 (s) |                    |
| IV  | (3534) <sup>b)</sup><br>3266 (s) | (3423) <sup>b)</sup><br>3086 (s) |                    | (1603) <sup>c)</sup><br>1662 (s) | Lactam<br>1655 (s) |
| II  | 3250 (s)                         | 3070 (s)                         |                    | 1675 (s)                         | 1639 (s)           |
| V   | 3340 (s)                         | 3140 (s)                         |                    | 1658 (s)                         |                    |
| III |                                  |                                  | 3160 (s)           |                                  | 1704 (s), 1652 (s) |
| VI  |                                  |                                  | 3225 (s)           |                                  | 1715 (s), 1636 (s) |

a) in  $\text{CHCl}_3$ , Siehe Lit. 10).

b) in  $\text{CCl}_4$ , Siehe Lit. 10).

c) in  $\text{CHCl}_3$

s: strong



Schema 3.

Kürzlich haben Ueda, *et al.*,<sup>6)</sup> begründet auf der an Kaliumbromid-Presslingen aufgenommenen Daten für 3-Amino-6-alkyl-*as*-triazin-5(4H)-onen von vier möglichen Strukturen (Schema 3, (1)~(4)) die Oxo-Imino-Form (4) daraus vorgeschlagen, daß diese Reihe Verbindungen im Frequenzbereich von 3500 bzw. 3400  $\text{cm}^{-1}$  keine Absorption zeigen. Sie irren sich grundsätzlich darin, daß sie die in Chloroform aufgenommene Spektren und diejenigen in Kaliumbromid direkt in Vergleich brachten. Wir haben dann die Infrarot Spektren von 3-Aminotriazinen (I bzw. IV) auch in Kaliumbromid aufgenommen, deren Wellenzahlen im Gebiet von 3200 bzw. 3000  $\text{cm}^{-1}$  liegen und mit derjenigen von II vergleichbar sind.

Weiter haben wir auf die Beugungsschwingung (N-H) achtgegeben. In einem mit Kaliumbromid gepressten kompakten Molekülzustand ist es stark denkbar, daß irgendeine Wasserstoffsbindung der Aminogruppe (a) eine erhebliche Verschiebung von  $\nu_{\text{N-H}}$  zum niedrigen Frequenzbereich und (b) eine entsprechende gegenseitige Verschiebung von  $\delta_{\text{N-H}}$  verursachen könnte. Tatsächlich, wie die Tabelle I anzeigt, sind die Wellenzahlen 3533 sowie 3420  $\text{cm}^{-1}$  bis zu 3270 sowie 3075  $\text{cm}^{-1}$  und 1605 umgekehrt bis zu 1649  $\text{cm}^{-1}$  verschoben. Eine solche Frequenzerhöhung im 1600  $\text{cm}^{-1}$  Gebiet soll nur der Beugungsschwingung einer Aminogruppierung zugeschrieben werden. Somit wählen wir die Formel (2).

10) S. F. Mason: J. Chem. Soc., 1958, 3619.

Für der Monoacetylkörpern von II und V müssen auch zwei Konstitutionen, (5) sowie (6), in Betracht gezogen werden. Zuerst aus der Tatsache daß der Lactam-Band 1652 (II) und 1639  $\text{cm}^{-1}$  (V), beziehungsweise, an der sehr angeähnelten Frequenzstelle von 1652 (III) und 1636  $\text{cm}^{-1}$  (VII) bleibt, möchten wir die beiden letzteren als Lactam-C=O ansehen. Darauf muß der Band 1675 (II) bzw. 1658  $\text{cm}^{-1}$  (V) im kurzwelligeren Bereich  $\delta_{\text{N-H}}$  darstellen.

Weiterhin an Hand der Beschreibungen,  $\nu_{\text{C=O}}$  1705  $\text{cm}^{-1}$  für einer der 3-Acetamidopyridazinderivaten<sup>11)</sup> sowie  $\nu_{\text{C=O}}$  1675  $\text{cm}^{-1}$  für einer der tertiären Amidogruppen C=N-CO-CH<sub>3</sub>,<sup>12)</sup> schlagen wir die Formel (5) vor und dieser Befund wird auch davon gestützt, daß sowohl (III) als auch VII bei stundenlangem Erhitzen mit Wasser nicht deacetyliert werden könnte.

**b) über die Konstitution von VI bzw. IX**—Daß (VI) 2-N-Oxyd ist natürlich läßt ein Resonanzzustand zwischen dem Amino- und Imono-Typ erwarten. Fig. 4 anzeigt, daß im angeregten Zustande eine Co-existenz beider Grenzformeln vorkommt in der verschiedenartig beschaffenen Milieu, da die mit ihren pH-Zuständen in Intensität sich relativ regelmäßig verändernde Maxima bleiben an gleicher Wellenlängestellen, davon die langwellige Absorption meist durch exo-zyklische Monoanionen bedingt sein könnte.

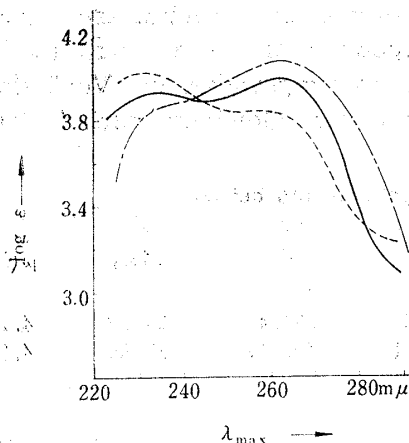


Fig. 4. Ultraviolet Absorptionen von VI in verschiedenen Milieu

— EtOH  
 ---- 0.1N HCl-EtOH  
 - · - · 0.1N EtONa

TABELLE II.  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) in EtOH

|     |              |            |
|-----|--------------|------------|
| I   | 228 (4.09)   | 324 (3.41) |
| IV  | 229 (3.82)   | 324 (3.21) |
| VII | 234.5 (4.30) | 293 (3.71) |
| IX  | 276 (4.07)   | 364 (3.88) |

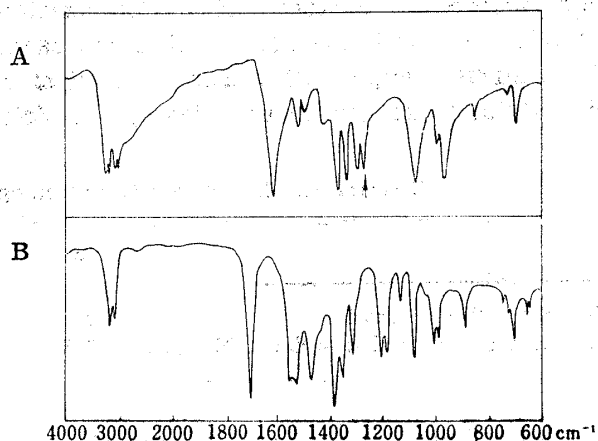
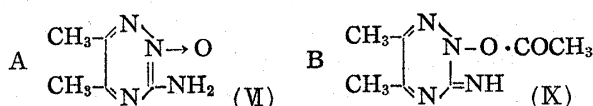


Fig. 5. Infrarot Spektren (KBr)



Im Infrarot Spektrum dieser Substanz tritt eine Sonderbarkeit auf, daß die Valenzschwingungen  $\nu_{\text{N-H}}^{\text{as}}$  und  $\nu_{\text{N-H}}^{\text{s}}$  überraschenderweise scharf verzweigt sind, welche wohl einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zugeschrieben werden (Fig. 5).

Das Ultraviolet spektroskopische Verhalten von IX ist von demjenigen von IV und VII dadurch merkwürdig unterschieden, daß im Vergleich mit IV, zum Beispiel, das kurzwelligere Maximum um 47  $\text{m}\mu$  und das langwelligere um 40  $\text{m}\mu$  bathochromisch verschoben ist (Tabelle II).

11) T. Ueda, *et al.*: Dieses Bulletin, 11, 121 (1963).

12) R. Adams, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 76, 2785 (1954).

Solche  $\pi$ - $\pi$  Rotverschiebung, die auf einer heterocyclischen exo-Konjugation beruht, findet einigen analogen Beispielen.<sup>13,14)</sup> Während der mittelstarke Band bei  $1282\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 5, mit  $\uparrow$  gekennzeichnet) im Infrarot Spektrum von V fehlt in demjenigen von K, welche vielleicht weist darauf hin, daß dieser Band eine N $\rightarrow$ O Streckungsschwingung darstellt.

### Dipolmoment-messungen und Diskussion

Um irgendeinen *ortho*-Effekt zwischen Amino- und N-Oxydgruppierung vergleichen zu können wurde hier zusammen mit unserem N-Oxyd das Moment des 2-Aminopyridin-N-oxyds<sup>12)</sup> (Schmp.  $164.5^\circ$ ) unter gleicher Bedingungen vermessen.

a) **Meßmethodik und Resultate**—Die Dielektrizitätskonstanten wurden mit einem Dipolmeter nach Kamura<sup>15)</sup> bei  $20^\circ$  durchgeführt. Als Lösungsmittel diente reines Dioxan ( $\epsilon\ 20^\circ=2.2238$ ).

Die spez. Gewichte der ungefähr 0.5% Lösungen wurden mit 5 ml Volumen Piknometer ebenfalls bei  $20^\circ$  gemessen. Aus der gemessenen Dielektrizitätskonstanten und spez. Volumen wurde die molare Polarisation nach dem Halverstadt-Kummlerschen Verfahren<sup>16)</sup> berechnet.

Hier wurde als elektronische Polarisation die Summe der Bindungsrefraktionen benützt und die atomische Polarisation unwesentlich angenommen. Die Resultate sind in Tabelle III zusammengestellt worden, wobei  $\alpha$  und  $\beta$ , beziehungsweise, die Veränderung der Dielektrizitätskonstante und des spez. Volumens mit dem Gewichtsbruch bedeutet.

TABELLE III. Daten zur Bestimmung des Dipolmoments bei  $20^\circ$

|   | $\alpha$ | $\beta$ | $P_\infty$ | $MR_D$ | $\mu$ (D) |
|---|----------|---------|------------|--------|-----------|
| 2-Aminopyridin-N-oxyd                           | 20.84    | -0.42   | 391.4      | 23.13  | 4.21      |
| 3-Amino-5,6-dimethyl- <i>as</i> -triazin-N-oxyd | 17.83    | -0.611  | 422.12     | 35.65  | 4.31      |

b) **Diskussion**—Vorweg muß bemerkt werden, daß das Amino-Moment des Anillins, wie in Fig. a, sich in einem Winkel von  $142^\circ$  zur Achse (N-Ph) richtet und damit liegt in der Gegenseite der Amino-Wasserstoffen.<sup>17,18)</sup> Da das mesomerische Moment zwischen dem Stickstoffatom und dem heteroaromatischen Ring unbekannt ist, so benützten wir für jetzt das Moment des Anillins  $1.52\text{ D}^{20)}$  für den Vektoranalysen unserer Verbindungen. Für 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazin-N-oxyd dienten uns die beschriebene Meßwerte,  $4.24\text{ D}^{19)}$  (Pyridin-N-oxyd) und  $2.22\text{ D}^{17)}$  (Pyridin). Als  $\text{CH}_3$ -Moment, das in der Literaturen sehr variiert ist, nahmen wir freiwillig  $0.4\text{ D}$  auf und als Moment des Pyrazin-monooxyd den Momentunterschied  $4.24\text{ D}-2.22\text{ D}=2.02\text{ D}$ . Der Vereinfachung wegen wurden alle oben-geannte Momente in einem Winkel von  $30^\circ$  zur  $x$ -Achse gerichtet angenommen; diese Verfahren darf qualitativ gültig gehalten werden, da die erwarteten Momentsgrößen von 2-N- und 4-N-Oxyd von einander ungewöhnlich fernliegen.

Durch einfacher Vektoraddition wie in Fig. b, ergeben sich  $\mu=4.11\text{ D}$  für 2-N-Oxyd und  $\mu=0.99\text{ D}$  für 4-N-Oxyd, von denen das letztere unpassend ist.

13) D. J. Brown, *et al.*: J. Chem. Soc., 1955, 4035.

14) T. Nakagome: Yakugaku Zasshi, 82, 249 (1962).

15) M. Ishidate, Y. Kamura: *Ibid.*, 77, 407 (1957).

16) I. F. Halverstadt, W. D. Kumler: J. Am. Chem. Soc., 64, 2988 (1942).

17) C. P. Smyth: "Dielectric Behavior and Structure," s. 253, McGraw-Hill, Book Co., New York (1955).

18) J. W. Smith: J. Chem., Soc., 1961, 83.

19) E. P. Linton: J. Am. Chem. Soc., 62, 1945 (1940).

20) Y. Kurita, M. Kubo: Bull. Chem. Soc. Japan, 27, 364 (1954).

Nächst zum Zweck Erklärung des *ortho*-Effektes berechneten wir den Winkel zwischen dem Amino- und N-Oxyd-Moment, bei welchem die Richtung des N-Oxyd-Moment, gleichwewiese wie oben, von  $x$ -Achse um  $30^\circ$  getrennt angenommen.

Nach Fig. c und der Gleichungen (1)~(2) ergibt sich für 2-Aminopyridin-N-Oxyd  $\theta + \theta' = 101^\circ 30'$ .

Für dem Triazin-N-Oxyd zuerst liefert der aus zwei  $\text{CH}_3$ - und einem N-Oxyd-Moment berechnete Wert ( $\mu' = 4.85\text{D}$ ) nach der Gleichung-(3) den Winkel  $\theta = 4^\circ 11'$  (Fig. d).

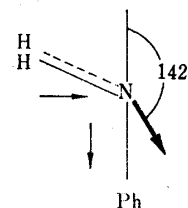


Fig. a.

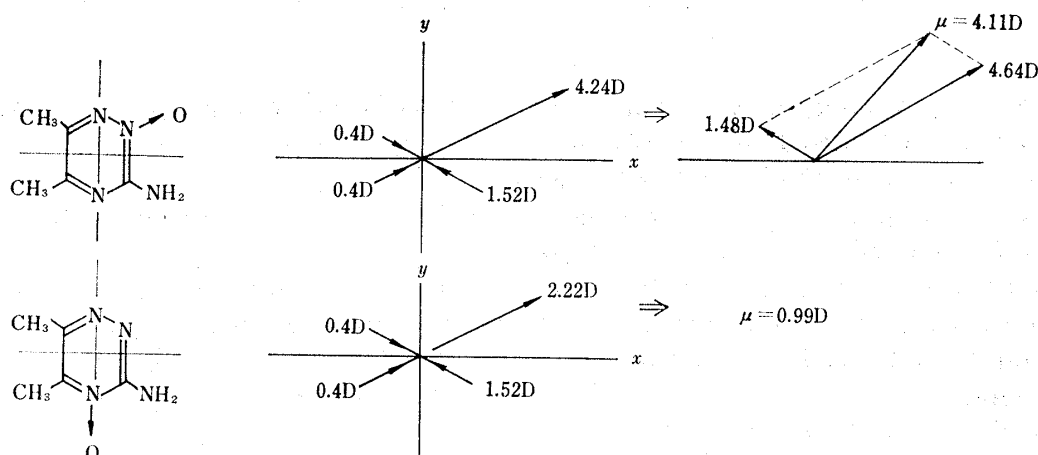


Fig. b.

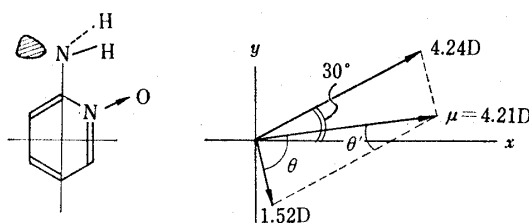


Fig. c.

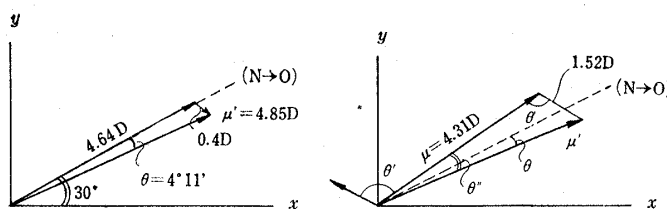


Fig. d.

Fig. d'.

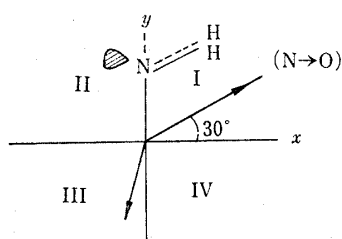


Fig. e.

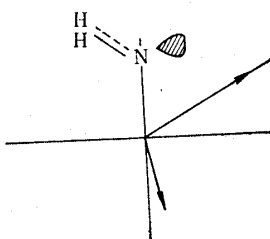


Fig. e'.

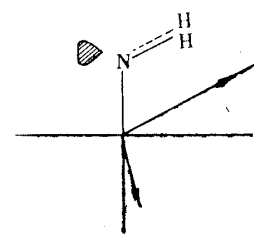


Fig. e''.

$$(4.24)^2 = (1.52)^2 + (4.21)^2 - 2 \times 1.52 \times 4.21 \cos \theta \quad (1)$$

$$(1.52)^2 = (4.24)^2 + (4.21)^2 - 2 \times 4.24 \times 4.21 \cos \theta' \quad (2)$$

$$\theta = 80^\circ 47', \quad \theta' = 20^\circ 43'$$

$$(0.4)^2 = (4.64)^2 + (4.85)^2 - 2 \times 4.64 \times 4.85 \cos \theta \quad (3)$$

$$\theta = 4^\circ 11'$$

$$(4.85)^2 = (1.52)^2 + (4.31)^2 - 2 \times 1.52 \times 4.31 \cos \theta' \quad (4)$$

$$\theta' = 101^\circ 35'$$

$$(1.52)^2 = (4.31)^2 + (4.85)^2 - 2 \times 4.31 \times 4.85 \cos \theta'' \quad (5)$$

$$\theta'' = 17^\circ 51'$$

Weil das gemessene Moment (4.31 D) die Vektoraddition von  $\mu'$  und dem "undefiniert" gerichteten Amino-Moment (1.52 D) sein muß, so ergeben sich nach der Gleichungen (4)~(5) den Winkel  $\theta' = 101^\circ 35'$  und  $\theta'' = 17^\circ 51'$ .

Daraus wurde der Winkel zwischen der beiden Momente abgeleitet; d.h.,  $101^\circ 35' + (17^\circ 51' - 4^\circ 11') = 115^\circ 15'$  (Fig. d').

Die so erhaltene Winkel beider Verbindungen überschreiten  $120^\circ$  nicht, welche sogleich erwarten läßt, daß das Moment der Aminogruppierung auf dem Ebene (IV) liegen soll. (Fig. e' od. Fig. e''), während nach der oben erwähnten kenntnissen (Fig. a) das Amino-Moment sich auf dem mit der Wasserstoffatomen entgegengesetzten Ebene befinden dürfte (III in Fig. e od. IV in Fig. e').

Trotzdem infolge unsrer spektroskopischen bzw. chemischen Befunden, die auf einer Wasserstoffbrücke hindeuten, und auf Grund des gewöhnlichen Verständnis der Reperkussion zwischen einsamer Elektronenpaaren, so müßte die gemäß Fig. e'' gebildete Vorstellung als die wahrscheinlichste gedacht werden.

Jetzt können wir aus dieser außerordentlichen Richtungsabweichung des Amino-Moment Nichts lehrreicherer ziehen, außer einer Voraussage, daß in dem verbundenen Zustande das eigentliche Moment  $N \leftarrow H$  sich, wie  $N-H \cdots O$ , umgekehrt richtet.

#### Experimentelles\*<sup>2</sup>

**Oxydierung von 3-Amino-as-triazin (I) mit Peressigsäure**—Eine Auflösung von 3 g (I) in 25 ml Eisessig (G. R.) wurde unter Eiskühlung mit 6 ml (ca. 1.85 moläquivalente Menge) 30%  $H_2O_2$  langsam versetzt. Kurz nach dem Zusetzen schieden sich unter Wärmeentwicklung sternartig gekoppelte Nadelchen. Die Reaktionsmischung wurde dann nach dem 15-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemp. noch 1.5 Stdn. bei  $40 \sim 45^\circ$  erwärmt. Nach Kühlung saugte man den Niederschlag ab (3.2 g) und kristallisierte es aus grossen Mengen Wasser um. Man vereinte IR spektroskopisch identifizierte Fraktionen und noch einmal löste es aus  $H_2O$  um, wobei sich 2.0 g weisse Nadelchen vom Schmp.  $>300^\circ$  erhalten ließen.  $C_3H_4ON_4$ —Ber.: C, 32.14; H, 3.60; N, 49.99. Gef.: C, 32.30; H, 3.64; N, 49.94.

**Oxydierung von 3-Amino-5,6-dimethyl-as-triazin (IV) mit Peressigsäure**—Zur Lösung von 1.5 g (IV) in 13 ml wasserfreiem Eisessig wurden 2.5 ml 30%  $H_2O_2$  addiert und übernächtlig stehengelassen. Nach Zugabe vom weiteren 1 ml 30%  $H_2O_2$  wurde es noch 14 Stdn. bei  $55 \sim 60^\circ$  erwärmt. Das bei Abkühlung ausgeschiedene Krystallinat ergab durch wiederholtes Umfallen aus  $H_2O$  0.2 g feine Nadelchen (V) vom Schmp.  $>300^\circ$ .  $C_4H_6ON_4$ —Ber.: C, 38.09; H, 4.80; N, 44.43. Gef.: C, 38.51; H, 4.76; N, 44.84. Das von V abgetrennte Filtrat wurde nach Zugabe von wenig  $H_2O$  bei  $40 \sim 45^\circ$  im Vakuum möglichst völlig eingedampft. Dieselbe Arbeitung erfolgte mehrere Male. Der im Exicator getrocknete zähe Rückstand wurde an 55 g  $Al_2O_3$  (200~300 Mesh) mit 95% Alkohol eluiert, wobei sich 0.8 g gelbe stark fluoreszierende Kristallinat ergab, das durch wiederholtes Umlösen aus Aceton oder EtOH 0.6 g

\*<sup>2</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden meistens im chemischen Laboratorium der Institut für Epidemie, Universität Tokio, durchgeführt; Prof. Dr. T. Yamakawa und Frl. S. Kawamura sei dafür an dieser Stelle bestens gedankt.



feine hellgelbe Krusten (V)\*<sup>3</sup> vom Schmp. 197.5~198.5° lieferte. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion; violett. C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>4</sub>—Ber.: C, 42.85; H, 5.75; N, 39.98. Gef.: C, 43.01; H, 5.39; N, 40.22. IR cm<sup>-1</sup>(KBr):  $\nu_{N-H}^{as}$  3330, 3300 (s);  $\nu_{N-H}^s$  3190, 3155 (s);  $\delta_{N-H}$  1643 (s);  $\nu_{N-O}$  1282 (m). Rf-Wert; 0.603 (AcOH-BuOH-H<sub>2</sub>O=1:4:5).

**2-Acetoxy-3-imino-5,6-dimethyl-as-triazin (IX)**—1) 0.1 g (V) wurde in einem Gemisch von 0.5 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Aceton gelöst und 2-minutenlang langsam rückfließt. Darauf wurde es sofort im Vakuum eingengt. Der Rückstand gab durch Umlösen aus wenig Aceton schwach-gelbe sandartige Kristallen vom Schmp. 141~143°. Ausbeute: fast quantitativ. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>—Ber.: C, 46.15; H, 5.52; N, 30.76. Gef.: C, 46.42; H, 5.69; N, 31.11. IR cm<sup>-1</sup>(KBr): 3180 ( $\nu_{N-H}$ ); 1710 ( $\nu_{C=O}$ ); 1210, 1195 ( $\nu_{C-O}$ ).

2) 2.3 g 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, und 2.35 g Maleinsäureanhydrid wurden unter Eiskühlung vereint und halbstündig umgerührt, wozu eine Lösung von 2.0 g (VIII) in 16 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft wurde. Nach eine halbe Std. folgte das Einwirkenlassen noch 3 Std. bei Raumtemp. Die vom abgefallenen Niederschlag getrennte Mutterlauge wurde unter Zusatz von CHCl<sub>3</sub> mit wenig 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sowie 10% NaHSO<sub>3</sub> in dieser Reihe gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das eingengte Bleibsel wurde an Silikagel (0.88 mm) mit Aceton chromatographiert, wobei sich eine Fraktion vom Schmp. 135~140° abtrennte, die aus Aceton chromatographiert, wobei sich eine Fraktion vom Schmp. 135~140° abtrennte, die aus Aceton umgefällt, 0.3 g Sande vom Schmp. 141~143° lieferte. Sie wurden durch Mischprobe und IR Spektroskopie mit dem nach 1) hergestellte Präparat völlig identisch bewiesen. Der oben genannte Niederschlag gab 0.5 g (V) durch Umfällen aus H<sub>2</sub>O.

**Basische Verseifung von IX**—Zur Lösung von 0.05 g (K) in 2 ml EtOH addierte man 0.5 ml 10% NaOH, wobei sogleich sich ein fluoreszierender Brei ausschied. Das Ganze wurde mit Eisessig neutralisiert, im Vakuum eingengt und mit Aceton extrahiert. Das IR Spektrum des Aceton-Extrakts stimmte mit demjenigen von VI ganz überein.

**3-Acetamido-5,6-dimethyl-as-triazin (VIII)**—10 g (IV) wurden mit einer Mischung von 40 ml Eisessig und 17 g Essigsäureanhydrid bei 80° 1 Std. erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Benzol aufgenommen. Die benzolische Lösung wurde unter Eiskühlung mit 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gewaschen und eingedampft. Das Umkristallisieren des Rückstands aus Äthyllessigester gab 7.5 g rot-gelbige Nadeln vom Schmp. 131~133°. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>4</sub>—Ber.: C, 50.59; H, 6.07; N, 33.72. Gef.: C, 50.23; H, 6.32; N, 33.48. IR cm<sup>-1</sup>(KBr): 3260 ( $\nu_{N-H}$ ); 1730 ( $\nu_{C=O}$ ); 1239 ( $\nu_{C-O}$ ).

**3-Acetamido-as-triazin-5(4H)-on (III)**—0.5 g (II), 2.5 g Essigsäureanhydrid und wenig AcONa wurden vereint und auf dem Wasserbade erhitzt. Der Kolbeninhalt vergrößerte plötzlich bei 110°. Nach Zugabe von noch 2 ml Essigsäureanhydrid wurde es bei 130~140° 10-minutenlang erhitzt, abgekühlt, das Kristallisat durch Absaugen gesammelt und mit EtOH gewaschen. Umfallen aus Wasser ergab weisse Nadeln vom Schmp. >300°. C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>—Ber.: C, 38.96; H, 3.92; N, 36.35. Gef.: C, 39.38; H, 3.88; N, 35.87.

1.7 g von dieser Verbindung wurden in 30 ml EtOH suspendiert und mit 12 ml 10% NaOH bzw. 1 ml 20% NaOH auf dem Ölbad 1 Std. lang rückfließt. Nach Abkühlung wurde es mit Eisessig neutralisiert, zum Trocken eingedampft und mit wenig H<sub>2</sub>O digeriert. Der unlösliche Anteil wurde abgesaugt und mit II IR spektroskopisch identisch erwiesen.

**3-Acetamido-6-methyl-as-triazin-5(4H)-on (VII)**—0.4 g (V) wurden mit 4 ml Essigsäureanhydrid bei 130~140° 5 Std. lang erhitzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab bei Umlösen aus H<sub>2</sub>O farblose Nadeln vom Schmp. >300°. Ausbeute; quantitativ. C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>—Ber.: C, 42.85; H, 4.80; N, 33.32. Gef.: C, 42.99; H, 4.79; N, 33.41.

0.2 g von dieser Probe wurde mit 3 ml EtOH und 0.65 ml 10% NaOH auf dem Wasserbade 15-minutenlang rückfließt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung mit Eisessig neutralisiert, die ausgeschiedene Kristallen abgesugt (150 mg) und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Ihre IR Spektrum stimmte mit demjenigen von V völlig überein.

**Schliessung von Brenztraubensäure-amidinohydrazon (or guanylhydrazon)\*<sup>4</sup> (X) zu (V)**—2 g (X) wurden mit 2 ml 2N NaOH auf dem Ölbad rückfließt. Nach 1 Std. schieden sich plötzlich eine beträchtliche Menge Nadeln, worauf folgte weitere 1 stdg. Erhitzung. Nach Abkühlung wurde das Ganze mit Eisessig neutralisiert, auf dem Wasserbade zum Trocken eingengt. Der Rückstand wurde aus H<sub>2</sub>O

\*<sup>3</sup> Diese Ausbeute ist die Höchste in der von uns wiederholten Versuchen. Die niedrige Ausbeute könnte durch teilweise Abspaltung verursacht worden haben, da die einheitliche Trennung gewöhnlich mehrmalige Chromatographie und Umkristallisierung benötigte.

\*<sup>4</sup> Entgegen der Beschreibung von Ueda, *et al.*,<sup>6)</sup> daß der Schmp. 248° dieser Verbindung zugehört, zeigte das von uns durch einfaches Zusammenbringen von Brenztraubensäure und Aminoguanidinbicarbonat hergestellte Präparat stets keine Schmp. unterhalb 300°. So wäre es mit dem von Wedekind<sup>21)</sup> beschriebenen Trimer (Schmp. 360°) identisch, der nach Alkalispaltung zum Monomer zu V zyklisiert werden könnte.

21) Wedekind, Bronstein: Ann. 307, 297, ref. 6).

umgefällt, wobei die erst abgefallene Fraktion (0.6 g) durch Absaugen gesammelt und mit V im IR sowie UV Spektrum ganz identisch bewiesen wurde.

Herrn Prof. Dr. Y. Kamura und seiner Assistenten danken wir für die Leitung der Dipolmomentmessungen und die Diskussion der Resultate. Herrn Dr. F. Yoneda haben wir für die Diskussion der Spektroskopie zu danken.

### Zusammenfassung

Im Rahmen der Untersuchungen der Synthesemöglichkeit von *as*-Triazin-N-oxyden, oxydierten wir 3-Amino- bzw. 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazin durch Persäure, wobei sich die entsprechenden 5-Oxo-verbindungen und ein Mono-N-oxyd von 3-Amino-5,6-dimethyl-*as*-triazin erhalten ließen, deren Konstitutionen bzw. diejenigen der acetylierten Körpern durch Dipolmoment-Messungen sowie spektroskopisch diskutiert wurden.

(Eingegangen am 15. Juni 1964)

[Chem. Pharm. Bull.  
12(11)1338~1343(1964)]

UDC 547.834.2.07

### 186. Tetsuo Miyadera and Issei Iwai : The Studies on Quinolizinium Salts. I.\*<sup>1</sup> Syntheses of Quinolizinium and 1-, 2-, 3-, and 4-Methylquinolizinium Bromides.

(Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.\*<sup>2</sup>)

A number of quinolizinium salts have been synthesized, since a quinolizinium ion structure was found in the course of the structural investigation of the alkaloid Sem-pervirine by Woodward, *et al.* in 1949.<sup>1)</sup> They first synthesized the parent quinolizinium salt in a rather low yield,<sup>2)</sup> and since then other workers reported various synthetic methods for the parent compound and derivatives in moderate yields.<sup>3~11)</sup> An excellent synthetic method for the preparation of the parent compound was devised by Glover, *et al.*<sup>9)</sup> involving the aromatization of 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxoquinolizinium salt (IIIa) with boiling acetic anhydride in quantitative yield. This synthetic route, however, is not

\*<sup>1</sup> When this and next part of the series were presented before the 84th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, April 4~7, 1964, the name dehydroquinolizinium bromide was used for the parent compound (Va). The nomenclature is very reasonable (see ref. 3), but we will employ the Chemical Abstracts name quinolizinium for the parent ion in this series.

\*<sup>2</sup> 1-888 Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo (宮寺哲男, 岩井一成).

- 1) R.B. Woodward, B. Witkop : J. Am. Chem. Soc., **71**, 379 (1949); R.B. Woodward, W.M. McLamore : *Ibid.* **71**, 379 (1949).
- 2) R.B. Woodward, A.G. Beaman (Beaman, Ph. D. Thesis, Harvard University, 1951).
- 3) V. Boekelheide, W.G. Gall : J. Am. Chem. Soc., **76**, 1832 (1954); V. Boekelheide, J.M. Ross : *Ibid.*, **77**, 5691 (1955); V. Boekelheide, H. Fritz, J.M. Ross, H.X. Kaempfen : *Tetrahedron*, **20**, 33 (1964).
- 4) A.N. Nesmeyanov, I. Rybinskaya : *Doklady Akad. Nauk S. S. S. R.*, **116**, 93 (1957).
- 5) A. Richards, T.S. Stevens : J. Chem. Soc., **1958**, 3067.
- 6) E.E. Glover, G. Jones : *Chem. & Ind. (London)*, **1956**, 1456; *Idem* : J. Chem. Soc., **1958**, 3021.
- 7) *Idem* : *Ibid.*, **1959**, 1686.
- 8) O. Westphal, K. Jann, W. Heffe : *Arch. Pharm.*, **294**, 37 (1961).
- 9) T.M. Moynihan, K. Schofield, R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky : J. Chem. Soc., **1962**, 2637.
- 10) O. Westphal, G. Feix : *Angew. Chem.*, **75**, 206 (1963).
- 11) H.V. Hansen, E.D. Amstutz : J. Org. Chem., **28**, 393 (1963).