

[1,2,4]Triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazine; II¹

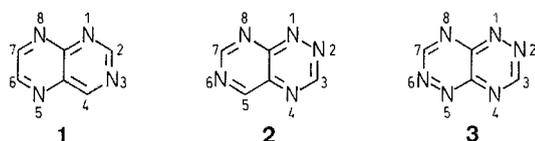
Hans Neunhoeffer,* Diethart Reichel

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt, Federal Republic of Germany

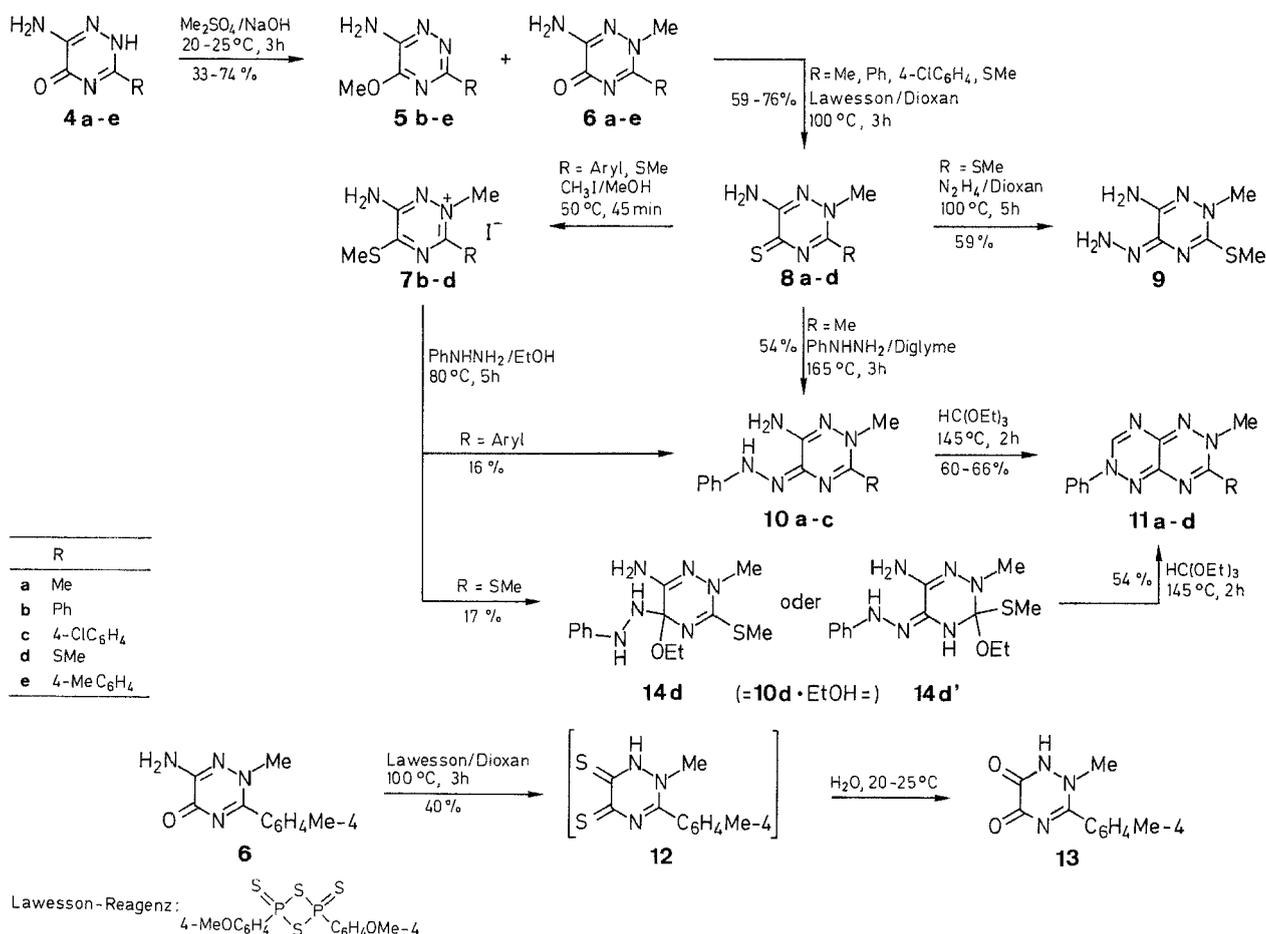
[1,2,4]Triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazines; II

Derivatives of the [1,2,4]triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazine system were prepared, starting with 6-amino-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazines. 6-Amino-2-methyl-5-methylthio-1,2,4-triazinium iodides and 6-amino-2-methyl-5-hydrazono-2,5-dihydro-1,2,4-triazines are intermediates in the synthesis.

Vom Pteridin² (1) und vom 7-Azapteridin, dem Pyrimido[5,4-*e*]-1,2,4-triazin³ (2), leiten sich eine größere Anzahl biologisch aktiver Substanzen ab. Es war daher von Interesse, die Klasse der 4,7-Diazapteridine, die [1,2,4]Triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazine (3) zu erschließen und auf ihre biologische Aktivität zu überprüfen.



Vor kurzem konnten wir über die Synthese der ersten Vertreter dieses Systems berichten¹, die Ausbeuten an den Verbindungen



waren jedoch unbefriedigend, so daß weitere Studien sinnvoll waren. Andere Versuche⁴ zur Synthese des [1,2,4]Triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazin-Systems waren bisher gescheitert.

Ausgangsverbindungen für unsere Synthese waren die bekannten 6-Amino-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine⁵ (4a-e), die mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natronlauge eine Mischung der 6-Amino-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 6a-e und der 6-Amino-5-methoxy-1,2,4-triazine 5b-e liefern, wobei die 2-Methyl-Verbindungen 6 die Hauptprodukte sind. Im Fall des 6-Amino-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazins (4a) isolierten wir, wie schon früher beschrieben⁵, ausschließlich 6a und kein 5a.

Die Reaktion der 6-Amino-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 6a-d mit Lawesson-Reagenz ergibt die 6-Amino-2-methyl-5-thio-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 8a-d, die entsprechende Umwandlung von 4 in the Thione ist bereits beschrieben⁵.

Bei der Umsetzung von 6-Amino-2-methyl-3-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (6e) mit Lawesson-Reagenz erhielten wir nach der Aufarbeitung ausschließlich 2-Methyl-3-(4-methylphenyl)-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin (13). Dies könnte auf eine primäre Bildung von 2-Methyl-3-(4-methylphenyl)-5,6-dithio-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin (12) und dessen Hydrolyse bei der Aufarbeitung zurückzuführen sein. Früher hatten wir bereits gefunden, daß 6-Amino-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin bei der Behandlung mit Phosphor(V)-sulfid das entsprechende Dithion bilden kann⁵.

Die Reaktion von **8a–c** mit Hydrazin führte zur Bildung komplexer Gemische, aus denen keine einheitlichen Verbindungen abgetrennt werden konnten. Nur bei der Umsetzung von **8d** mit Hydrazin isolierten wir eine instabile Substanz, die durch das ¹H-NMR-Spektrum und das Massenspektrum als 5-Hydrazono-2-methyl-3-methylthio-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (**9**) charakterisiert wurde.

Bei der Umsetzung von **8a–d** mit Phenylhydrazin konnte nur im Fall von **8a** die Phenylhydrazono-Verbindung **10a** isoliert werden. Wir haben daher die 6-Amino-2-methyl-5-thio-2,5-dihydro-1,2,4-triazine **8b–d** mit Methyljodid zu den 6-Amino-5-methylthio-1,2,4-triazinium-iodiden **7b–d** methyliert, die ohne Isolierung mit Phenylhydrazin zu den 6-Amino-2-methyl-5-

phenylhydrazono-2,5-dihydro-1,2,4-triazinen **10b, c** umgesetzt wurden.

Bei der Umsetzung von **8d** mit Methyljodid und Phenylhydrazin wurde nach der Aufarbeitung ein Addukt mit 1 Mol Ethanol erhalten, so daß die Strukturen **14d, d'** zu diskutieren sind, zwischen denen bisher nicht eindeutig unterschieden werden konnte. Beide Arten von Ethanol-Addition an 1,2,4-Triazine sind bereits beschrieben⁶.

Die Reaktion von **7b–d** mit Hydrazin ergab komplexe Gemische, aus denen keine einheitlichen Substanzen abgetrennt werden konnten. Cyclisierung von **10a–c** sowie **14d, d'** mit Triethyl-orthoformiat ergab in guten Ausbeuten die 2-Methyl-6-phenyl-2,6-dihydro[1,2,4]triazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazine **11a–d** als rote bis dunkelviolette, kristalline Verbindungen.

Tabelle. Hergestellte Verbindungen **5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14**

Pro- duct	Aus- beute (%)	mp (°C) ^a	Summenformel ^b oder mp aus Lit.	MS (70 eV) ^c <i>m/z</i> (M ⁺) (% Intensität)	¹ H-NMR (60 MHz, Solvens/TMS) ^d δ
5b	12	224 (MeOH)	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O (202.2)	202 (53)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.60 (s, 3H); 6.76 (s, 2H); 7.60 (m, 5H)
5c	10	273 (MeOH)	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O (236.7)	238 (25), 236 (67)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.56 (s, 3H); 6.67 (s, 2H); 7.40–7.70 (m, 4H)
5d	29	241 (MeOH)	C ₅ H ₈ N ₄ OS (172.2)	172 (29)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.50 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 6.43 (s, 2H)
5e	31	224 (EtOH)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O (216.2)	216 (85)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.40 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 6.67 (s, 2H); 7.20–7.57 (m, 4H)
6a	33	275 (EtOH)	273 (EtOH)		identisch mit authentischem Material ⁵
6b	40	305 (dec) (MeOH)	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O (202.2)	202 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.76 (s, 3H); 7.35–8.18 (m, 5H); 8.40 (s, 2H)
6c	48	298 (dec) (MeOH)	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O (236.7)	238 (33), 236 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.73 (s, 3H); 7.33–8.16 (m, 4H); 8.40 (s, 2H)
6d	43	253 (MeOH)	C ₅ H ₈ N ₄ OS (172.2)	172 (61)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.26 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 6.76 (s, 2H)
6e	43	266–267 (MeOH)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O (216.2)	216 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.35 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 7.20–8.10 (m, 4H); 8.36 (s, 2H)
8a	59	260 (MeOH)	C ₅ H ₈ N ₄ S (156.2)	156 (24)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.43 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 6.85 (s, 2H)
8b	76	275–276 (MeOH)	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S (218.2)	218 (89)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.83 (s, 3H); 7.36–8.16 (m, 5H); 8.60 (s, 2H)
8c	62	272 (MeOH)	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ S (252.7)	254 (33), 252 (78)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.76 (s, 3H); 6.83–7.36 (m, 4H); 8.06 (s, 2H)
8d	66	274 (MeOH)	C ₅ H ₈ N ₄ S ₂ (188.2)	188 (82)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.36 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 8.46 (s, 2H)
9	59	225 (dec)	C ₅ H ₁₀ N ₆ S (186.2)	186 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.30 (s, 3H); 3.48 (s, 3H); 5.90–7.20 (m, 4H)
10a	54	234 (MeOH)	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ (230.3)	230 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.26 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 5.96 (s, 2H); 6.53–7.20 (m, 5H); 8.70 (s, 1H)
10b	16	258 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ (292.4)	292 (57)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.78 (s, 3H); 6.80–7.83 (m, 10H); 8.16 (s, 2H)
10c	16	228 (Et ₂ O/Hexan)	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₆ (326.8)	328 (35), 326 (100)	(CDCl ₃): 3.64 (s, 3H); 7.14–7.20 (m, 5H); 7.46–8.25 (m, 4H); 7.92 (s, 2H); 8.90 (s, 1H)
11a	66	179 (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ (240.3)	240 (100)	(CDCl ₃): 1.90 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 7.22 (s, 1H); 7.25–7.30 (m, 5H)
11b	60	250–251 (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ (302.3)	302 (96)	(CDCl ₃): 3.06 (s, 3H); 7.23 (s, 1H); 7.38 (s, 5H); 7.20–7.96 (m, 5H)
11c	61	270 (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₆ (336.8)	338 (33), 336 (100)	(CDCl ₃): 3.07 (s, 3H); 7.30 (s, 1H); 7.36 (m, 4H); 7.16–7.90 (m, 5H)
11d	54	182–183 (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ S (272.3)	272 (77)	(CDCl ₃): 2.20 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (m, 5H)
13	40	272–273 (MeOH)	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ (217.2)	217 (100)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.35 (s, 3H); 3.50 (s, 3H); 7.20–7.80 (m, 4H); N–H im Signalrauschen
14d, d' (10d · EtOH)	17	221–223 (MeOH)	C ₁₃ H ₂₀ N ₆ OS (308.4)	308 (19)	(CDCl ₃): 2.43 (s, 3H); 3.43 (s, 3H); 6.20–7.80 (m, 8H); 1.20 (t, 3H); 2.37 (s, 1H); 3.46 (q, 2H)

^a Kofler-Schmelzpunktmikroskop, unkorrigiert.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen: C ± 0.29, H ± 0.23, N ± 0.30.

^c Varian Massenspektrometer 311A, direkte Probeneinführung in die Ionenquelle.

^d Varian Associates EM 360 A.

3-Substituierte 6-Amino-5-methoxy-1,2,4-triazine 5b–e und 6-Amino-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 6a–e; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das betreffende 6-Amino-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin⁵ **4a–e** (0.1 mol) wird in wäßriger 2 N NaOH (125 mL) gelöst. Diese Lösung wird mit H₂O auf 250 mL aufgefüllt, mit Dimethylsulfat (25.2 g, 0.2 mol) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O (100 mL) gewaschen, auf Kieselgel (20 g) aufgetragen und durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit EtOAc aufgetrennt. 1. Fraktion: **5b–e**; 2. Fraktion: **6b–e**. Das Produkt **6a** wird nach dem Waschen über P₂O₅ getrocknet.

6-Amino-2-methyl-5-thioxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 8a–d und 2-Methyl-3-(4-methylphenyl)-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin (13); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das betreffende 6-Amino-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin **6a–e** (10 mmol) wird in absolutem Dioxan (50 mL) mit Lawesson-Reagenz (4.05 g, 10 mmol) versetzt und dieses Gemisch 3 h zum Sieden erhitzt. Das Solvens wird dann im Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit H₂O (500 mL) hydrolysiert und in einem Rührextraktor 18 h mit EtOAc extrahiert. Beim Einengen fallen die Produkte **8a–d** als ockerfarbene und **13** als fahlgelbe Kristalle aus.

6-Amino-2,3-dimethyl-5-phenylhydrazono-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (10a):

6-Amino-2,3-dimethyl-5-thioxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (**8a**; 1.14 g, 7.30 mmol) wird mit Phenylhydrazin (2.55 g, 23.6 mmol) in Diglyme (20 mL) 3 h zum Sieden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit EtOAc aufgetrennt. 1. Fraktion: 900 mg (54%) **10a**; 2. Fraktion: 150 mg (13%) **8a**.

6-Amino-3-aryl-2-methyl-4-phenylhydrazono-2,5-dihydro-1,2,4-triazine 10b, d und 6-Amino-5-ethoxy-2-methyl-3-methylthio-5-phenylhydrazino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (14d) bzw. 6-Amino-3-ethoxy-2-methyl-3-methylthio-5-phenylhydrazono-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin (14d'); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das betreffende 6-Amino-2-methyl-5-thioxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin **8b–d** (5 mmol) und MeI (2.84 g, 20 mmol) werden in MeOH (50 mL) 45 min auf 50°C erhitzt. Danach wird im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in EtOH (100 mL) aufgenommen, mit Phenylhydrazin (1.08 g, 10 mmol) versetzt und 5 h zum Sieden erhitzt. Es wird im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Et₂O (20 mL) versetzt, der Niederschlag abgesaugt und durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit EtOAc gereinigt.

3-Substituierte 2-Methyl-6-phenyl-2,6-dihydro[1,2,4]triazino[6,5-e]-1,2,4-triazine 11a–d; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das betreffende 6-Amino-2-methyl-5-phenylhydrazono-2,5-dihydro-1,2,4-triazin **10a–c** bzw. die Verbindung **14d, d'** (1 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (1 Spatelspitze) werden in Triethyl-orthoformiat (10 mL) 2 h zum Sieden erhitzt. Dann wird eingedampft und der Rückstand durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit Aceton (**11a**) oder EtOAc (**11b–d**) gereinigt.

UV (CH₂Cl₂) von **11a**: λ_{max} (log ε) = 338 sh (3.85), 354 (4.01), 370 (4.12), 390 (4.01), 489 sh (2.91), 530 sh (3.14), 561 (3.24), 604 (3.21) 654 nm sh (2.93).

Received: 26 February 1988; revised: 23 June 1988

1. Mitteilung: Neunhoeffer, H., Hammann, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1767.
- 2) Pfeleiderer, W. *The Chemistry and Biology of Pteridines*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1975.
Blankenhorn, G., Pfeleiderer, W. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 3334.
- 3) Neunhoeffer, H., in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., Taylor, E.C. (eds.), Vol. 33, Wiley-Interscience, New York, 1978, p. 808.
- 4) Lovelette, C.A., Geagan, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1345.
- 5) Neunhoeffer, H., Hammann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 283.
- 6) Neunhoeffer, H., in: Katritzky and Rees *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Boulton, A.J., McKillop, A. (eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, p. 400.