

Über die Synthese und die Eigenschaften von 1,2,4,5-Tetrazinen, 2. Mitt.*

Von

Maria Lipp, F. Dallacker und J. Thoma

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 18. Mai 1960)

Die Behandlung von Thiazol-2- und 6-Acetamino-pyridin-3-nitril mit Hydrazinhydrat führt zu den entsprechenden 3,6-disubstituierten 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazinen. Versuche, unter den gleichen Bedingungen die Synthese des 1,2-Dihydro-tetrazins aus p-Methoxy-benzyleyanid zu verwirklichen, lieferten ausschließlich das 3,5-disubstituierte 4-Amino-1,2,4-triazol.

Wie bereits in der 1. Mitt. angekündigt, untersuchten wir zunächst die Bildung und die Eigenschaften des 3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazins. Die Darstellung der Ausgangsverbindung, des Thiazol-(2)-nitriles, lässt sich auf die von *D. D. Libman* und *R. Slack* beschriebene Weise¹ in guter Ausbeute durchführen. Durch 3stdg. Erwärmen dieses Nitriles mit 100proz. Hydrazinhydrat erhielten diese ein Dihydro-tetrazin, das einem Schmp. von 209° (Zers.) besitzt und sich nicht zum Tetrazin oxydieren lässt. Dagegen isolierten wir durch kurzes Erhitzen des Nitriles mit einem Hydrazin/Hydrazinhydrochlorid-gemisch eine Verbindung vom Schmp. 247°, die, in Acetanhydrid gelöst, durch vorsichtige Zugabe von rauchender Salpetersäure ($d = 1,52$) in 40proz. Ausbeute das entsprechende Tetrazin ergab. Dieses Ergebnis lässt den Schluß zu, daß die von uns verwendete Methode, wie bereits erwähnt, die oxydierbaren 1,2-Iso-mere liefert.

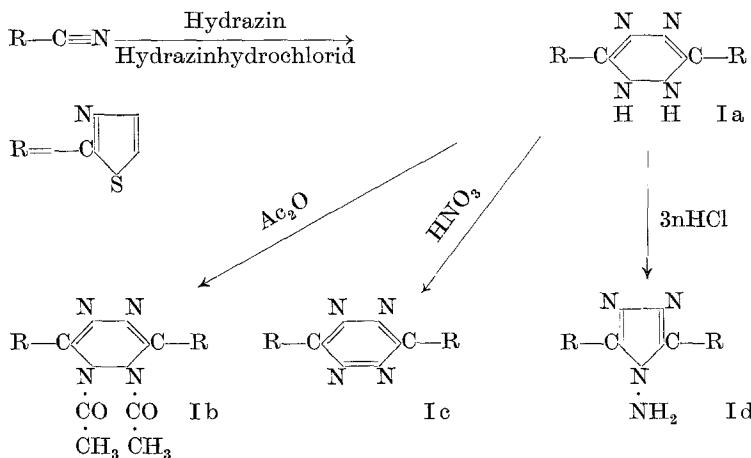
Die Oxydation zum genannten Tetrazin lässt sich nur unter den angegebenen Bedingungen verwirklichen. Führt man sie in Eisessig unter Zugabe von konz. Salpetersäure ($d = 1,40$) durch, so färbt sich

* 1. Mitt.: *F. Dallacker*, Mh. Chem. **91**, 294 (1960).

¹ *D. D. Libman* und *R. Slack*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 2253.

die Reaktionslösung nur vorübergehend violettrot, d. h. das Tetrazin wird zwar gebildet, zerfällt aber sofort wieder unter Stickstoffentwicklung.

Das orange gefärbte 3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin kann durch Einwirkung von Acetanhydrid in eine zitronengelbe Substanz, das Diacetyl derivat, und durch Erhitzen mit 3 n Salzsäure in das farblose 3,5-Di-[thiazolyl-(2')]-4-amino-1,2,4-triazol übergeführt werden:

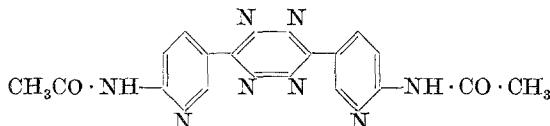


Da die 6-Aminopyridyl-(3')-verbindungen nicht nur chemisch, sondern auch physiologisch von besonderem Interesse sind, stellten wir das 3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2,4,5-tetrazin her. Als Ausgangsverbindung stand uns das 6-Aminonicotinsäure-amid (Schmp. 238°; Cilag, Schaffhausen), das sich im Dimethylformamid/Pyridin durch Acetanhydrid acetyliert lässt, zur Verfügung. Behandelt man eine Suspension von 6-Acetaminonicotinsäure-amid in Pyridin mit Phosphoroxychlorid nach der von *R. Delaby* beschriebenen Methode², so resultiert das entsprechende Nitril in guter Ausbeute. Erhitzen des 6-Acetaminopyridin-3-nitriles mit einer Lösung von Hydrazinhydrochlorid in 80proz. Hydrazinhydrat führt unter gleichzeitiger Hydrazinolyse der Acetaminogruppe zum schwerlöslichen 3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin, das nur durch Umkristallisieren aus Eisessig als di-essigsäures Salz analysenrein erhalten werden kann.

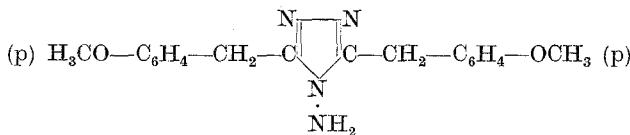
Löst man nun das 1,2-Dihydrotetrazin in Eisessig und gibt in kleinen Portionen konz. Salpetersäure ($d = 1,40$) zu, so bildet sich ein tiefroter Niederschlag, das di-salpetersaure Salz des Tetrazins, das durch Erhitzen

² *R. Delaby, G. Tsatsas und X. Lusinchi, C. r. acad. sci. Paris* **242**, 2644 (1956).

mit Pyridin die freie schwerlösliche Base liefert. Auch das Tetrazin kann nur als di-essigsäures Salz durch Umkristallisieren aus Eisessig gereinigt werden. Erhitzt man dieses Tetrazin in einem Gemisch von Eisessig, Acetanhydrid und Kaliumacetat, so wird das Diacetyl derivat in Form intensiv roter Kristalle erhalten:



Um die Grenzen der Anwendbarkeit dieser unserer Tetrazinbildungsmethode kennenzulernen, behandelten wir das p-Methoxy-benzyleyanid mit Hydrazin-Hydratohydrochlorid-gemisch. Selbst nach mehrstdg. Erhitzen am Rückflußkühler war es uns nicht möglich, auch nur Spuren des entsprechenden 1,2-Dihydrotetrazins zu isolieren. Statt dessen erhielten wir ein leicht zu trennendes Gemisch, bestehend aus p-Methoxyphenylessigsäure-hydrazid und 3,5-Di-[p-methoxybenzyl]-4-amino-1,2,4-triazol. Allein die Bildung des Amino-triazoles beweist uns, daß das 1,2-Dihydrotetrazin als Zwischenverbindung entstanden sein muß, daß aber das in dem Reaktionsgemisch vorhandene Hydrazinhydrochlorid ausreichte, um die Umlagerung zum Aminotriazol zu bewirken.



Auch hier kann die primäre Aminogruppe mit Hilfe der IR-Aufnahme eindeutig nachgewiesen werden.

In diesem Zusammenhang dürften die Arbeiten von *Th. Lieser* und Mitarb.³ über lineare Hochpolymere mit Superpolyamid-eigenschaften interessant sein. *Th. Lieser* ließ Hydrazin auf aliphatische Diaminodicarbonsäure-ester und Dinitrile bei 200—220° einwirken und erhielt hochmolekulare farblose Stoffe, die in der Schmelze gutes Fadenziehvermögen aufwiesen. Man faßt diese Reaktionsprodukte als Polyalkylen-4-amino-1,2,4-triazole auf. Hieraus geht hervor, daß die Alkylnitrile und in unserem Falle auch die Aryl-alkylnitrile unter energischen Bedingungen mit Hydrazin sofort die beständigen 3,5-disubstituierten 4-Amino-1,2,4-triazole liefern.

³ *K. Macura* und *Th. Lieser*, Ann. Chem. **564**, 64 (1949); *H. Hopff*, *A. Müller* und *F. Wenger*, Die Polyamide, Springer-Verlag, Berlin 1954, S. 54.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin (Ia)

Man versetzt eine Lösung von 5 g Hydrazinhydrat in 20 ccm 80proz. Hydrazinhydrat mit 5 g Thiazol-2-nitril und erhitzt das Gemisch 10 bis 15 Min. unter Rückfluß. Anschließend gießt man die rotbraune Lösung in ca. 120 ccm 20proz. Essigsäure. Der nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. ausgefallene Niederschlag (5 g Rohprodukt) wird abfiltriert und aus wenig Eisessig umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 2,1 g (37% d. Th.) orange gefärbter Kristalle vom Schmp. 247°.

$C_8H_6N_6S_2$. Ber. C 38,39, H 2,41, N 33,58.
Gef. C 38,43, H 2,51, N 33,62.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,04 m 3,21 w 6,62 s 6,91 s 7,00 s 7,08 s 7,45 m 7,64 s 8,62 m 8,99 m 9,39 m 9,75 s 10,24 s 11,25 m 11,38 m 11,58 m 13,06 m 13,50 s.

3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2-diacetyl-1,2,4,5-tetrazin (Ib)

Eine Lösung von 0,5 g 1,2-Dihydro-tetrazin (Ia) in 25 ccm Acetanhydrid wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen unter vermindertem Druck fällt das Acetylierungsprodukt in Form zitronengelber Kristalle an. Durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol unter Zusatz von DMF werden 0,35 g (52,4% d. Th.) vom Schmp. 248° erhalten.

$C_{12}H_{10}N_6O_2S_2$. Ber. C 43,10, H 3,01, N 25,13.
Gef. C 42,82, H 3,02, N 25,43.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,21 m 5,84 s 6,26 m 6,67 s 7,02 s 7,23 s 7,40 s 7,75 s 8,80 s 8,99 m 10,12 s 10,53 s 11,49 m 13,09 m 13,40 s 13,72 m 14,08 m.

3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2,4,5-tetrazin (Ic)

100 mg 1,2-Dihydrotetrazin Ia werden in der Siedehitze in 5 ccm Acetanhydrid gelöst und vorsichtig mit 2 bis 3 Tropfen rauch. Salpetersäure ($d = 1,52$) versetzt. Die Lösung färbt sich violettrot und beim sofortigen Abkühlen beginnt die Kristallisation des Tetrazins in Form roter Kristalle, die aus wenig Äthanol umkristallisierbar sind. Schmp. 225° (korrig. 226,5°); Ausb. 40 mg (40,3% d. Th.)

$C_8H_4N_6S_2$. Ber. C 38,70, H 1,62, N 33,85.
Gef. C 38,50, H 1,75, N 33,76.

IR-Spektrum: siehe 1. Mitt.

3,5-Di-[thiazolyl-(2')]-4-amino-1,2,4-triazol (Id)

Bis zur vollständigen Lösung erhitzt man 500 mg 1,2-Dihydrotetrazin Ia in 25 ccm 3 n HCl, filtriert von entstandenen Verunreinigungen ab und macht das Filtrat schwach ammoniakalisch. Die ausgefallenen hellbraunen Nadeln werden aus heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 222°; Ausb. 80% d. Th.

$C_8H_6N_6S_2$. Ber. C 38,39, H 2,41, N 33,58.
Gef. C 38,46, H 2,31, N 33,37.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,05 w 3,10 Sch. 3,23 w 3,28 w 6,33 m 6,49 m 6,85 m 7,35 s 9,10 m 9,42 m 10,52 s 11,45 m 13,10 m 13,80 s.

6-Acetaminopyridin-3-nitril

Zu 70 g 6-Acetaminonicotinsäure-arnid, suspendiert in 200 ccm wasserfr. Pyridin, tropft man unter starkem Rühren 45 ccm POCl_3 , wobei die Temp. unterhalb 70° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe kühlt man das Reaktionsgemisch auf 10—15° ab, versetzt es vorsichtig mit 400 ccm H_2O , filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn gut mit H_2O nach und trocknet das Produkt im Exsiccator über P_2O_5 . Nach Umkristallisieren aus heißem H_2O werden 53 g (84,1% d. Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 208° erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$. Ber. C 59,64, H 4,38, N 26,09.
Gef. C 59,97, H 4,55, N 26,34.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,11 m 3,25 w 3,32 w 4,50 s 6,0 s 6,33 s 6,79 s 7,21 s 7,60 s 7,82 s 7,93 m 9,89 m 11,82 m 12,54 m 13,40 m.

3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin

Man erhitzt ein Gemisch von 53 g Nitril, 200 ccm 80proz. Hydrazinhydrat und 50 g Hydrazinhydrochlorid 15—20 Min. unter Rückfluß, läßt erkalten, filtriert das gelbbraune Produkt ab und wäscht es gut mit Wasser. Ausb. 24 g (54% d. Th.); Schmp. 279°. Diese Verbindung wird als di-essigsaurer Salz durch Umkristallisieren aus Eisessig analysenrein erhalten. Schmp. 297° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_8 \cdot 2 \text{CH}_3\text{COOH}$. Ber. C 49,46, H 5,19, N 28,85.
Gef. C 49,16, H 5,06, N 29,03.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 2,95 m 3,21 m 3,39 m 4,0—4,3 Sch. 4,95 w 5,92 s 6,08 s 6,26 s 6,85 m 7,11—7,19 s 7,35 m 7,65 m 9,5 m 10,08 m 11,05 m 11,96 m 13,10 m 13,52 m.

3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2,4,5-tetrazin

Zu einer Lösung von 19 g Dihydrotetrazin in 250 ccm Eisessig gibt man in kleinen Portionen 20 ccm verd. Salpetersäure ($d = 1,20$). Beim Abkühlen fällt das di-salpetersaure Salz als feinkristalline Substanz an, die ohne Umkristallisation in einer Ausbeute von 64,8% d. Th. analysenrein erhalten wird. Schmp. 240° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_8 \cdot 2 \text{HNO}_3$. Ber. C 36,73, H 3,06. Gef. C 36,70, H 3,30.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 2,5 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,04 m 3,20 m 3,50—3,80 Sch. 4,20 Sch. 6,00 s 6,12 Sch. 6,72 w 7,20 s 7,30—7,60 s 8,00 m 11,70 m.

Erhitzen dieses di-salpetersauren Salzes mit Pyridin liefert die freie Base, Schmp. 312° (Zers.), die wiederum nur durch Umkristallisieren aus Eisessig als di-essigsaurer Salz gereinigt werden kann. Rotbraune Substanz, die sich oberhalb 305°, ohne zu schmelzen, zersetzt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_8 \cdot 2 \text{CH}_3\text{COOH}$. Ber. C 49,75, H 4,70. Gef. C 49,47, H 4,74.

3,6-Di-[6-acetaminopyridyl-(3')J-1,2,4,5-tetrazin

3,4 g Tetrazin, 75 ccm Eisessig, 75 ccm Acetanhydrid und 2 g wasserfr. Kaliumacetat werden 10 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Aus der erkalteten Lösung kristallisiert das Diacetylderivat in Form roter Prismen in einer Ausbeute von 78,1% d. Th. aus. Schmp. 277° (aus Eisessig).

$C_{16}H_{14}N_8O_2$. Ber. C 54,85, H 4,02, N 32,0.
Gef. C 54,94, H 4,24, N 32,19.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,09 m 3,25 w 3,30 w 5,85 s 5,95 s 6,25 s 6,32 s 6,58 s 7,21 s 7,35 s 7,74 s 8,09 m 8,81 m 9,95 m 11,75 m 13,10 m.

p-Methoxyphenylsäure-hydrazid und 3,5-Di-[p-methoxy-benzyl]-4-amino-1,2,4-triazol

Eine Mischung von 10 g p-Methoxybenzylcyanid⁴, 50 ccm 80proz. Hydrazinhydrat und 20 g Hydrazinhydrochlorid wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das bei Raumtemp. ausgefallene Produkt saugt man scharf ab und extrahiert es mehrmals mit heißem Benzol. Zurück bleibt das benzolunlösliche 3,5-Di-[p-methoxy-benzyl]-4-amino-1,2,4-triazol vom Schmp. 194° in einer Ausb. von 18% d. Th.

$C_{18}H_{20}N_4O_2$. Ber. C 66,64, H 6,21, N 17,27.
Gef. C 66,37, H 6,51, N 17,27.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,04 m 3,14 m 3,29 w 3,40 w 3,50 w 6,09 w 6,19 m 6,29 w 6,58 s 6,82 m 6,96 w 7,20 w 7,68 m 7,98 s 8,43 m 9,72 s 12,56 s.

Aus der Benzollösung kristallisiert das p-Methoxyphenylsäure-hydrazid, Schmp. 130°, in einer Ausb. von 5,7% d. Th.

$C_9H_{12}N_2O_2$. Ber. C 59,93, H 6,71, N 15,54.
Gef. C 60,02, H 6,92, N 15,76.

IR-Spektrum (Schichtdicke: 3 mg/1 g KBr; Registrierdauer: 1,5 Min./ μ ; Spaltprogramm: 3): 3,00 s 3,12 m 3,34 w 3,38 w 3,54 w 6,09 s 6,19 s 6,30 m 6,60 s 6,79 m 6,92 m 7,42 w 7,65 m 7,98 s 8,42 m 8,49 m 9,66 s 9,85 m 12,11 m 12,19 m 12,55 m 13,65 m.

IR-Spektren

Die Aufnahmen wurden mit dem Leitz-Gerät (NaCl-Prisma) angefertigt. Von den meisten der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen fertigten wir IR-Aufnahmen an. Die mittelstarke Bande der NH-Valenzschwingung der sekundären Aminogruppe des 3,6-Di-[thiazolyl-(2')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazins bei 3,04 μ verschwindet vollkommen bei der Oxydation des Dihydro-tetrazins zum Tetrazin mit Salpetersäure. Auch durch Acetylierung entfällt diese Bande bei 3,08 μ , dafür treten im Spektrum des Diacetylierungsproduktes Banden bei 5,84 μ (CO-Schwingung) und bei 7,23 (Deformationsschwingung der CH_3 -Gruppe) in Erscheinung. Das Umlagerungsprodukt, das 3,5-Di-[thiazolyl-(2')]-4-amino-1,2,4-triazol, weist bei 3,05 μ und 3,10 μ die NH-Valenzschwingung der primären Aminogruppe auf. Aus dem Spektrum des 6-Acetaminopyridin-3-nitriles lassen sich die Absorptionsbanden der Nitril-(4,50 μ) und der Acetamino-gruppen (6,00 μ und 7,21 μ) eindeutig er-

⁴ P. Kurtz in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl) 8, 294, Thieme, Stuttgart 1952.

kennen. Absorptionen im Bereich von $11,82\text{ }\mu$ und $12,45\text{ }\mu$ werden durch CH-Waggingschwingung verursacht. Die Spektren des di-essigsäuren 3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazins und des di-salpetersäuren 3,6-Di-[6-aminopyridyl-(3')]-1,2,4,5-tetrazins werden durch den Salzcharakter dieser Verbindungen bestimmt. Breite Absorptionen im Bereich von $2,95$ — $4,30\text{ }\mu$ sind erkennbar. Während die Essigsäure außerdem bei $5,92\text{ }\mu$, $6,08\text{ }\mu$, $6,26\text{ }\mu$ und $7,11$ — $7,19\text{ }\mu$ in Erscheinung tritt, verursacht die Salpetersäure starke Banden⁵ im Bereich von $6,00\text{ }\mu$ und $7,30$ — $7,40\text{ }\mu$. Das Spektrum des 3,6-Di-[6-acetaminopyridyl-(3')]-1,2,4,5-tetrazins zeigt keine Besonderheiten (NH-Valenzschwingung der sekundären Amine bei $3,09\text{ }\mu$, COCH_3 -Schwingung bei $5,85\text{ }\mu$, $5,95\text{ }\mu$ und $7,21\text{ }\mu$). Schließlich können auch die Konstitutionen des p-Methoxyphenylacethydrazides (NH_2 -Valenzschwingung $3,00\text{ }\mu$; Säureamidschwingung $6,09\text{ }\mu$ und $6,19\text{ }\mu$; OCH_3 -Bande bei $7,98\text{ }\mu$, $8,42\text{ }\mu$ und $9,66\text{ }\mu$) und die des 3,5-Di-[p-methoxy-benzyl]-4-amino-1,2,4-triazoles (NH-Valenzschwingung der primären Amine $3,04\text{ }\mu$ und $3,14\text{ }\mu$; CH-Valenz- und Deformations-schwingung der Methylengruppe bei $3,50\text{ }\mu$ und $6,82\text{ }\mu$; CO-Schwingung der Methoxygruppe $7,98\text{ }\mu$, $8,43\text{ }\mu$ und $9,73\text{ }\mu$) durch die aufgenommenen IR-Spektren bestätigt werden.

⁵ R. D. Guthrie und H. Spedding, J. Chem. Soc. [London] **1960**, 953.