

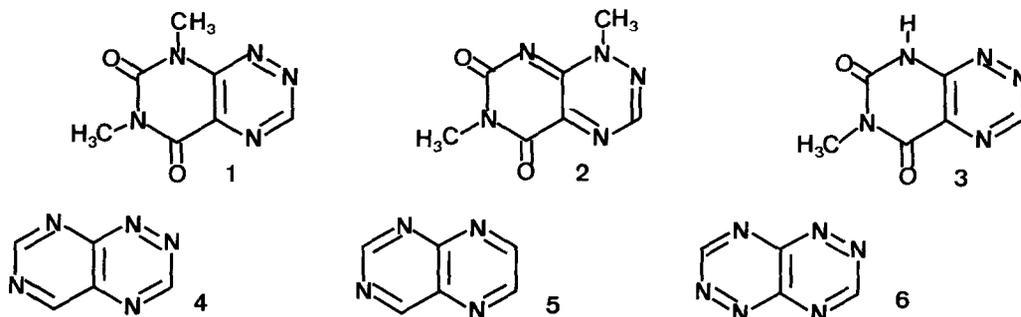
1,2,4-TRIAZINO[6,5-e]-1,2,4-TRIAZINE

Hans Neunhoeffler⁺) und Heinz Hamann¹⁾

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt, Germany

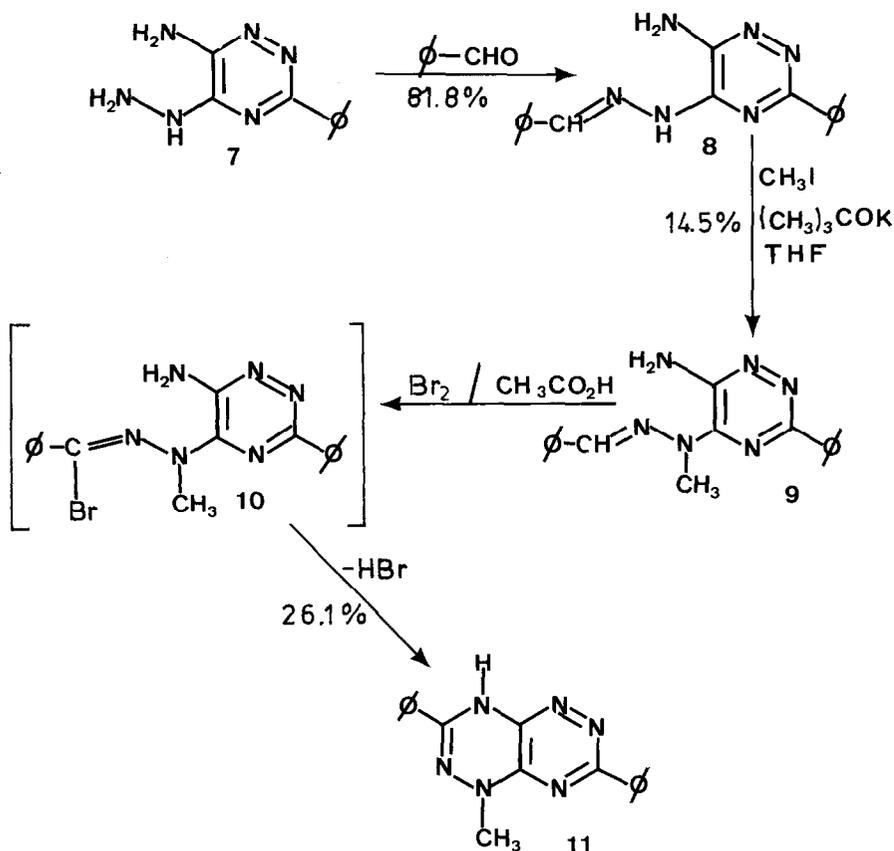
Summary: Derivatives of the unknown 1,2,4-triazino[6,5-e]-1,2,4-triazine system (6) were prepared, starting with 6-amino-5-hydrazino-3-phenyl-1,2,4-triazine (7) and 6-amino-5-methylthio-1,2,4-triazines (12a, 12b), respectively.

Die natürlich vorkommenden Antibiotika Ferrenulin (1), Toxoflavin (2) und Remycin (3) sind Derivate des Pyrimido[5,4-e]1,2,4-triazins (4)²⁾, die jedoch wegen ihrer hohen Toxizität kaum praktische Anwendung erfahren haben. Das Pyrimido[5,4-e]-1,2,4-triazin (4) ist das 7-Azaanalogue des Pteridins (5)³⁾, von dem sich ebenfalls viele biologisch aktive Substanzen ableiten. Es erschien daher von Interesse, Derivate des 1,2,4-Triazino[6,5-e]-1,2,4-triazins (6), dem 4,7-Diazaanalogen des Pteridins (5), darzustellen, um deren biologische Eigenschaften untersuchen zu können.



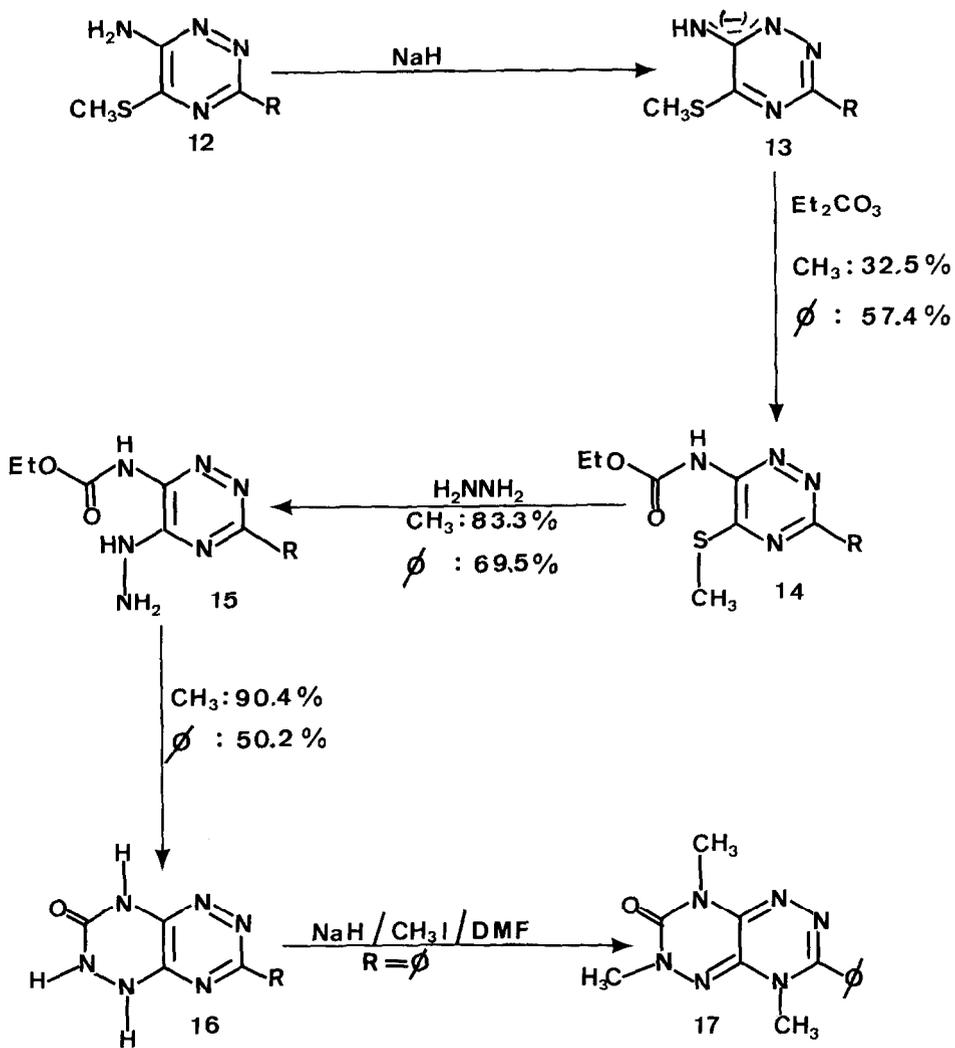
Die Synthese der ersten Vertreter des bisher unbekanntes Systems (6) gelang uns auf zwei Wegen⁴⁾:

a) 6-Amino-5-hydrazino-3-phenyl-1,2,4-triazin (7) wird mit Benzaldehyd zu der Benzalverbindung (8) umgesetzt, die mit Methyljodid/Kalium-tert.butanolat in Tetrahydrofuran zum 6-Amino-5-(N²-benzal-N¹-methylhydrazino)-3-phenyl-1,2,4-triazin (9) alkyliert wird. Umsetzung von (9) mit Brom in Eisessig⁵⁾ liefert über die nicht isolierte Zwischenstufe (10) das 1-Methyl-3,7-diphenyl-1,2,4-triazino[6,5-e]-1,2,4-triazin (11). Wegen der niedrigen Ausbeute im Methylierungsschritt ist die Gesamtausbeute, bezogen auf (7), jedoch nur 3,1%.



b) Aus den 6-Amino-5-methylthio-1,2,4-triazinen (12; a: R = CH₃; b: R = C₆H₅) werden mittels Natriumhydrid in 1,4-Dioxan oder Dimethylformamid die Anionen (13) dargestellt, die sich durch Reaktion mit Kohlensäure-diethylester in die 6-Ethoxycarbonylamino-5-methylthio-1,2,4-triazine (14a, 14b) überführen lassen. Umsetzung von (14a, 14b) mit Hydrazin liefert die 6-Ethoxycarbonylamino-5-hydrazino-1,2,4-triazine (15a, 15b), die beim Erwärmen zu den 1,2-Dihydro-1,2,4-triazino[6,5-e]-1,2,4-triazin-3(4H)-onen (16a, 16b) cyclisieren. Die Gesamtausbeute an 16, bezogen auf die Ausgangsverbindung (12), beträgt 24,5% für die Methylverbindung (16a) und 20% für die Phenylverbindung (16b).

Methylierung von (16b) mit Methyljodid/Natriumhydrid in Dimethylformamid führt zu einer Trimethylverbindung, der wir aufgrund des Fragmentierungsschemas im Massenspektrum die Struktur des 2,4,8-Trimethyl-7-phenyl-2,8-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-e]-1,2,4-triazin-3(4H)-ons (17) zuordnen.



12, 13, 14, 15, 16: a) R = CH₃; b) R = C₆H₅

Für die Förderung dieser Arbeiten danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie.

11: rote Kristalle mit Schmp. 268 - 270°C (enthält CH₃-COOH und HBr₃).

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 1.90 (s; 2.25H), 3.25 (s; 3H), 7.30 - 8.20 (m; 11.5H; 1,5H mit D₂O austauschbar), 8.35 - 10.50 (s; 0.75H; mit D₂O austauschbar); MS (70eV): m/e (%) = 302 (97; M⁺ für C₁₇H₁₄N₆), 301 (4), 288 (2), 274 (2), 240 (1), 226 (12), 201 (2), 198 (3), 156 (5), 104 (28), 103 (21), 82 (99), 81 (37), 80 (100), 79 (39), 77 (18).

C₁₇H₁₄N₆ · 0.75 CH₃COOH · 0.5 HBr₃ (467.76) Ber.: C 47.50 H 3.71 N 17.97
Gef. C 47.93 H 3.92 N 18.30.

16a: cremefarbene Plättchen mit Schmp. 308°C. - 100-MHz-¹H-NMR ([D₆]-DMSO):

δ = 1.82 (s; 3H), 9.60 (s; 1H; mit D₂O austauschbar), 10.07 (s; 1H; mit D₂O austauschbar), 11.05 (s; 1H; mit D₂O austauschbar).

MS (70 eV): m/e (%) = 166 (95; M⁺), 137 (8), 113 (6), 109 (42), 97 (8), 96 (10), 84 (8), 73 (32), 69 (40), 68 (42), 53 (77), 42 (100).

C₅H₆N₆O (166.14) Ber.: C 36.14 H 3.64 N 50.58 Gef. C 36.31 H 3.68
N 50.14.

16b: cremefarbene Kristalle mit Schmp. 310°C (bei 295°C Änderung der Kristall-

form) 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]-DMSO) : δ = 7.48 (mc; 3H), 7.87 (mc; 3H; 1H mit D₂O austauschbar), 9.80 (s; 1H; mit D₂O austauschbar), 10.10 (s; 1H; mit D₂O austauschbar).

MS (70 eV): m/e (%) = 228 (18; M⁺), 212 (7), 200 (8), 199 (7), 198 (6), 156 (48), 142 (25), 139 (10), 119 (12), 104 (98), 103 (62), 77 (100), 51 (80). C₁₀H₈N₆O (228.20) Ber.: C 52.63 H 3.53 N 36.83 Gef. C 52.82
H 3.68 N 36.88.

17: gelbe Kristalle mit Schmp. 177°C. - 300 MHz-¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 2.94 (s; 3H), 3.12 (s; 3H), 3.19 (s; 3H), 7.51 (mc; 5H).-

MS (70 eV): m/e (%) = 270 (100; M⁺), 242 (12), 240 (3), 227 (7), 213 (2), 199 (3), 185 (4), 158 (2), 152 (2), 129 (14), 118 (17), 104 (3), 103 (8), 77 (28), 57 (27), 43 (16).

C₁₃H₁₄N₆O (270.28) Ber.: C 57.77 H 5.22 N 31.09 Gef. C 57.50 H 5.09
N 30.85.

Literatur:

1. Auszug aus der Dissertation Heinz Hammann, Technische Hochschule Darmstadt, 1983.
2. H. Neunhoeffler in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 33, 808, Wiley Interscience, New York 1978.
3. W. Pfeleiderer, The Chemistry and Biology of Pteridines, W. de Gruyter, Berlin 1975; G. Blankenhorn und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 105, 3334 (1972).
4. Über die Synthese der Ausgangsverbindungen 6-Amino-5-hydrazino-3-phenyl-1,2,4-triazin (7) und der 6-Amino-5-methylthio-1,2,4-triazine (12a, 12b) wird in Kürze an anderer Stelle berichtet.
5. A.S. Shawali und C. Párkányi, J. Heterocycl. Chem. 17, 833 (1980).