

Synthese und Eigenschaften 3,6-diaminosubstituierter 1,2,4-Triazin-5(2H)-one

Synthesis and Properties of 3,6-Diamino-substituted 1,2,4-Triazin-5(2H)-ones

Detlef Geffken und Maria Anna Köllner

Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg, Bundesstraße 45, 20146 Hamburg, Germany

Reprint requests to Prof. Dr. Detlef Geffken. Fax: +49 40 428383477.

E-mail: geffken@chemie.uni-hamburg.de

Z. Naturforsch. **2010**, 65b, 571–577; received December 17, 2009

The ultrasound-promoted cyclocondensation of *N*¹-amino-*N*²-arylmethyl- (or aryl-) guanidines **2** with ethyl 2-amino-2-thioacetate furnished novel 3,6-diamino-substituted 1,2,4-triazin-5(2H)-ones **4** in moderate to high yields. The acylation of compounds **4** occurred regioselectively at ring position 2, presumably favoured by the formation of an intramolecular hydrogen bond. In accordance with this assumption, the acetylation of 6-amino-3-[benzyl(methyl)amino]-1,2,4-triazin-5(2H)-one (**9**) did not afford the 2-acetyl derivate **11** but rather the 6-acetamido derivative **10**.

Key words: 3,6-Diamino-1,2,4-triazin-5(2H)-ones, Ethyl 2-Amino-2-thioacetate, Acylation, N-2-Acyl-1,2,4-triazin-5(2H)-ones, Ultrasound Synthesis

Einleitung

Das 1,2,4-Triazin-Gerüst genießt wegen seiner bioisosteren Verwandtschaft mit sechsgliedrigen Heteroaromaten in der Wirkstoffchemie Bedeutung als Baustein für Arzneistoffe und Agropharmaka.

Beispielsweise zeigt das 1990 markteingeführte 6-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin (*La-motrigin*, **I**) antiepileptische und antidepressive Eigenschaften [1], das 1,2,4-Triazin-6-on **II** besitzt antivirale Eigenschaften [2], 1,2,4-Triazin-5-one mit 3,5-Diaryl-Substitution (**III**) wirken antimykotisch [3], und 4-Amino-6-*tert*-butyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (*Metribuzin*, **IV**) entfaltet herbizide Aktivität [4] (Schema 1).

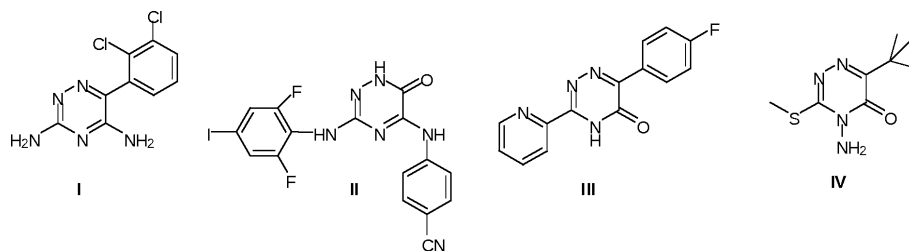
Im Rahmen unserer Studien an 3,6-diamino-substituierten 1,2,4-Triazinen mit biologischer Wirkung interessierten wir uns für die bislang noch nicht

beschriebenen 6-Amino-3-aryl-(oder alkyl-)amino-1,2,4-triazin-5(2H)-one **4** und berichten nachfolgend über deren Synthese sowie über die unerwarteten Ergebnisse der Acylierung von **4** zu den N-2-Acyl-1,2,4-triazin-5-onen **6**.

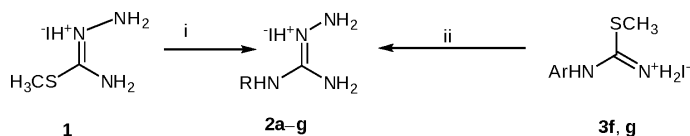
Ergebnisse und Diskussion

Als aussichtsreiches Syntheseverfahren für die angestrebten 3,5-diamino-substituierten 1,2,4-Triazin-5(2H)-one **4** erschien uns in Anlehnung an die Literatur [5] die Kondensation von Aminoguanidinen **2** mit Ethyl-2-amino-2-thioacetat in Gegenwart von Triethylamin in methanolischer Lösung.

Die dafür benötigten *N*¹-Amino-*N*²-arylmethylguanidin-hydroiodide **2a–e** [6] waren in Ausbeuten von 42–93 % durch Reaktion von *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydroiodid (**1**) mit Arylmethylaminen in

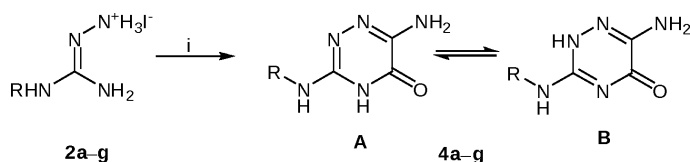


Schema 1. Ausgewählte Wirkstoffmoleküle mit 1,2,4-Triazin-Gerüst.



3f: Ar = Phenyl
3g: Ar = 1-Naphthyl

Schema 2. Synthese der *N*¹-Amino-*N*²-aryl-(methyl)-guanidin-hydroiodide **2a–g**; i: Arylmethylamin, 2-Propanol; ii: Hydrazin, Ethanol.



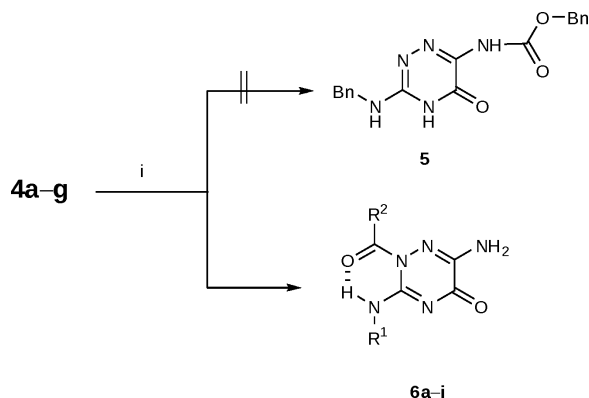
Schema 3. Herstellung der 3,6-diamino-substituierten 1,2,4-Triazin-5-one **4a–g**; i: Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat; K₂CO₃, DMSO, Ultraschall, 70 °C.

Tabelle 1. *N*¹-Amino-*N*²-arylmethyl-(und aryl)-guanidin-hydroiodide **2a–g** und 6-Amino-3-aryl(alkyl)amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one **4a–g**.

2, 4	R	2	4
		Ausb. [%]	Ausb. [%]
a	4-Fluor-benzyl	93	56
b	4-Chlor-benzyl	85	76
c	Benzyl	87	56
d	4-Methyl-benzyl	71	53
e	Thiophen-2-yl-methyl	42	45
f	Phenyl	–	73
g	1-Naphthyl	80	90

2-Propanol zugänglich [7]. Interessanterweise versagte diese Methode aber für die Gewinnung der *N*¹-Amino-*N*²-aryl-guanidine **2f, g**, die wir jedoch in Anlehnung an die Literatur [8] gemäß Schema 2 durch Hydrazinolyse der *N*-Aryl-*S*-methylisothioharnstoff-hydroiodide **3** in hoher Ausbeute von 80 % erschließen konnten.

Wurde eine Mischung von Aminoguanidin-Hydroiodid **2a**, Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat und Triethylamin in Methanol entsprechend Literatur [5] mehrstündig zum Sieden erhitzt, so erfolgte keine Reaktion, und die Edukte lagen nach Entfernen des Lösemittels unverändert vor. Löst man hingegen **2a** und Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat in Dimethylsulfid, versetzt mit überschüssigem Kaliumcarbonat und erhitzt anschließend die Mischung 8–10 h auf 100 °C, so wird **4a** nach hydrolysierender Aufarbeitung des Reaktionsgemischs in 30 % Ausbeute erhalten. Als vorteilhafter erwies sich die Durchführung derselben Reaktion im Ultraschallbad bei 70 °C, wobei die Reaktionszeit auf 2.5 h verkürzt werden konnte, und **4a** in 56 % Ausbeute anfiel. Unter gleichen Bedingungen bildeten auch **2b–g** mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat die angestrebten 1,2,4-Triazin-5-one **4b–g** als feinkristalline Substanzen in 45–90 % Ausbeute, für

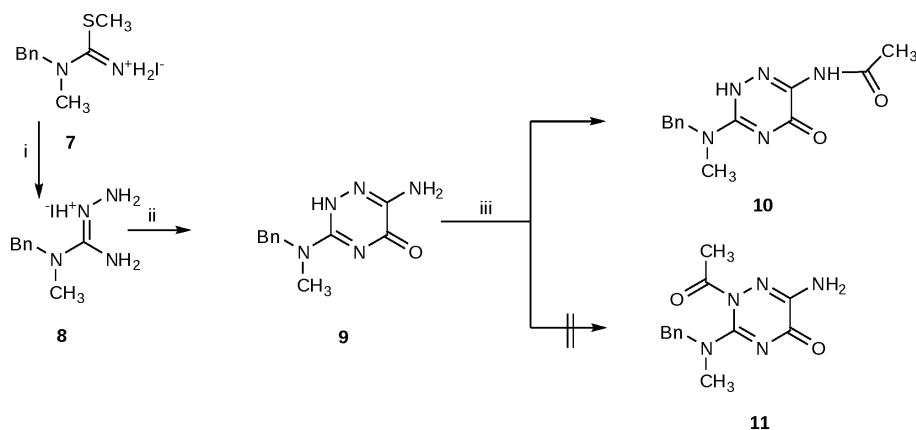


Schema 4. Acylierung von 6-Amino-3-(benzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen **4a–g** mit (Ar)alkyldicarbonaten bzw. Säureanhydriden; i: Pyridin, DMAP, Acylierungsreagenz (AR) in THF, AR = Ethyl-, Benzoyldicarbonat, Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid.

welche die tautomeren Formen **4A/B** denkbar sind (Schema 3, Tabelle 1).

Angesichts einiger in einer Patentschrift [9] beschriebener bioaktiver 6-Acylamino-1,2,4-triazine, interessierten wir uns für das Acylierungsverhalten von **4** und erwarteten als Produkt der zunächst beispielhaft vorgenommenen Umsetzung von **4c** mit Benzoyldicarbonat eingedenk von Literaturbefunden [5, 10] eine Acylierung der primären Aminogruppe an C-6 zum betreffenden 6-(Benzyloxycarbonylamino)-1,2,4-triazin-5-on-Derivat **5** (Schema 4).

Zwar korrespondierten die elementaranalytischen und massenspektrometrischen sowie die IR-Daten (CO-Banden bei 1668 und 1723 cm^{–1}) des fraglichen Reaktionsprodukts auch mit der Struktur **5**, doch wurde diese durch die kernresonanzspektroskopischen Daten (s. Exp. Teil) eindeutig widerlegt, so dass wir zur Strukturaufklärung eine



Schema 5. Acetylierung von 6-Amino-3-[benzyl(methyl)amino]-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**9**); *i*: Hydrazinhydrat, Acetonitril; *ii*: Ethyl-2-amino-2-thio-oxo-acetat, K₂CO₃, DM-SO, Ultraschall, 70 °C; *iii*: Acetanhydrid.

Tabelle 2. N-2-Acyl-1,2,4-triazin-5-one **6a–i**.

6	R ¹	R ²	Ausb. [%]
a	4-Fluorbenzyl	Ethoxy	55
b	4-Fluorbenzyl	Ethyl	85
c	4-Fluorbenzyl	Methoxy	51
d	4-Chlorbenzyl	Methyl	72
e	4-Chlorbenzyl	Benzoyloxy	55
f	Benzyl	Ethoxy	57
g	Benzyl	Benzoyloxy	62
h	Phenyl	Ethoxy	75
i	1-Naphthyl	Methyl	85

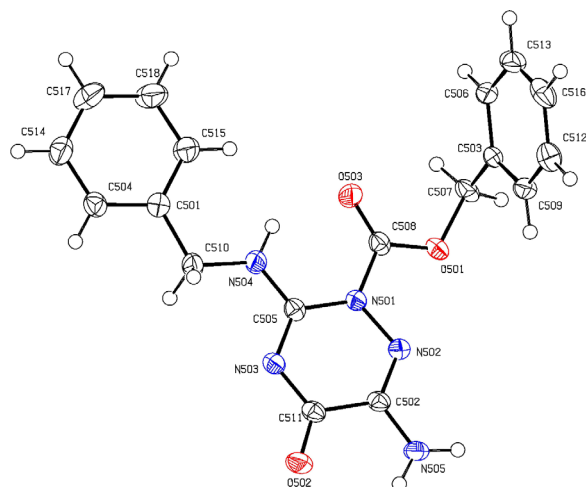


Abb. 1. Molekülstruktur von **6g** im Kristall.

Röntgenkristallstrukturanalyse von **6g** heranzogen, die dem Reaktionsprodukt zweifelsfrei die Struktur eines Benzyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylats zuweist (Abb. 1), in welcher eine intramolekulare H-Brücke zwischen dem Carbamatcarbonyl und dem H-Atom der benzylichen Aminogruppe an C-3 erkennbar ist.

Auch die anschließend vorgenommenen Acylierungen der 3,6-diamino-substituierten 1,2,4-Triazin-5(2*H*)-one **4a**, **b**, **d–g** sowohl mit Ethyl- oder Benzoyldicarbonat als auch mit Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid erbrachten nur die entsprechenden N-2-monoacylierten Produkte **6** (Tabelle 2), deren Konstitution mit Hilfe der spektroskopischen Daten im Analogieschluss zu den Daten von **6g** gesichert wurde.

Eine plausible Erklärung für die regioselektive Acylierung von **4** am N-2-Atom bietet unseres Erachtens die Entstehung eines intramolekularen Wasserstoffbrücken-Chelats, wie in Schema 4 dargestellt. Um diese Annahme zu erhärten, synthetisierten wir das 6-Amino-3-[benzyl(methyl)amino]-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**9**), welches einen eintretenden Acylrest am N-2-Atom nicht durch eine H-Brücke stabilisieren kann, und behandelten es mit Acetanhydrid. Tatsächlich bildete sich dabei nicht das N-2-Acylprodukt **11**, sondern als Ergebnis einer Monoacylierung der C-6-ständigen Aminogruppe *N*-[3-(Benzyl(methyl)amino)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]acetamid (**10**), dessen Konstitution durch spektroskopische Daten gesichert wurde (Schema 5).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mettler FP 62-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Varian 800 FT-IR-Gerät. Die Vermessung der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard) wurde mit einem Bruker AMX 400-Gerät vorgenommen. Die Säulenchromatographie (Höhe 15 cm, Ø 1,5 cm) erfolgte mit Kieselgel ICN Silica 100–200, aktiv, 60 Å. Die Elementaranalysen wurden mit einem Carlo Erba

EA 1108 CHNS-O-Gerät durchgeführt. Als Ultraschallbad diente das Gerät Bandelin Sonorex, RK 102 H (35 KHz).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der N¹-Amino-N²-aryl-methyl-guanidin-hydroiodide **2a–e***

20 mmol S-Methyl-isothiosemicarbazid-hydroiodid (**1**) [11] werden in 20 mL 2-Propanol suspendiert und mit 21 mmol des entsprechenden Arylmethylamins versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 h auf 40 °C erwärmt und anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur belassen. Man filtriert und verdampft das Lösemittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus 30 mL (10 : 2 : 1) 2-Propanol, Ethylacetat und Diethylether.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der N¹-Amino-N²-aryl-guanidin-hydroiodide (**2f, g**) und von N¹-Amino-N²-benzyl-N²-methyl-guanidin-hydroiodid (**8**)*

Eine Mischung des entsprechenden 1-Aryl-thioharnstoffs bzw. 1-Benzyl-1-methyl-thioharnstoffs in 50 mL Aceton wird mit 40 mmol Methyljodid versetzt und die Mischung 20 min bei Raumtemperatur und danach 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand getrocknet. 15 mmol des erhaltenen Methyl-arylthioimidocarbaminat-hydroiodids **3** bzw. Methylbenzyl-(methyl)thioimidocarbaminat-hydroiodids (**7**, Öl) werden in 30 mL Acetonitril suspendiert bzw. gelöst und mit

20 mmol Hydrazinhydrat versetzt. Nach 48 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösemittel i. Vak. entfernt. Durch Verreiben der Rückstände mit 2-Propanol/Ethylacetat (2 : 1) erhält man **2g** und **8** als farblose Kristalle, während **2f** [8b] als ölige Substanz anfällt, die nach dem Trocknen als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 6-Amino-3-aryl(methyl)amino-1,2,4-triazin-5(2H)-one (**4a–g**) und von 6-Amino-3-[benzyl(methyl)amin]-1,2,4-triazin-5(2H)-on (**9**)*

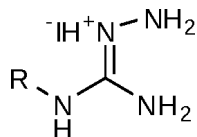
Eine Mischung von 5 mmol des entsprechenden Aminoguanidin-hydroiodids (**2a–g** bzw. **8**) und 5.1 mmol Kaliumcarbonat in 10 mL Dimethylsulfoxid wird mit 5.5 mmol Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat versetzt und 2.5 h bei 70 °C im Ultraschallbad belassen. Anschließend wird das graue Gemisch unter heftigem Rühren in 70 mL Eiswasser eingetragen und die Suspension 18 h gerührt, wobei allmählich ein gelber, kristalliner Niederschlag entsteht. Man filtriert und wäscht den Rückstand mit Wasser (3 × 20 mL) und anschließend mit Ethylacetat/Diethylether (1 : 1, 3 × 20 mL). Die getrockneten Filtrerrückstände werden aus Methanol bzw. Ethanol umkristallisiert oder mit heißem Ethanol (70 °C) gewaschen.

*6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (**4a**)*

Ausb.: 56 %. – Schmp. 249 °C (Methanol). – IR (KBr): $\nu = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.36$ (d, 2 H, $J = 6.36 \text{ Hz}$, CH₂NH), 5.80 (s, 2 H, NH₂), 7.06 (t, 1 H, $J = 6.36 \text{ Hz}$, CH₂NH), 7.15–7.35 (m, 4 H, Ar-H), 11.00 (s, 1 H, NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 42.7$ (CH₂NH), 115.4 (d, ²J_{C–F} = 21.36 Hz, Ar-C, tert.), 129.4 (d, ³J_{C–F} = 8.39 Hz, Ar-C, tert.), 136.0 (d, ⁴J_{C–F} = 3.05 Hz, Ar-C, quart.), 147.1 (C-6), 154.3 (C-5), 159.8 (C-3), 161.6 (d, ¹J_{C–F} = 241.86 Hz, CF). – C₁₀H₁₀FN₅O (235.22): ber. C 51.06, H 4.29, N 29.77; gef. C 50.90, H 4.37, N 29.61.

*6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (**4b**)*

Ausb.: 76 %. – Schmp. 261 °C (Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.38$ (d, 2 H, $J = 6.11 \text{ Hz}$, CH₂NH), 5.79 (s, 2 H, NH₂), 7.06 (t, 1 H, $J = 6.11 \text{ Hz}$, CH₂NH), 7.30–7.40 (m, 4 H, Ar-H), 11.11 (s, 1 H, NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 42.7$ (CH₂NH), 128.6, 129.3 (Ar-C, tert.), 131.7 (CCl), 139.0 (Ar-C, quart.), 147.1 (C-6), 154.3 (C-5), 159.0 (C-3). – C₁₀H₁₀ClN₅O (251.68): ber. C 47.72, H 4.00, N 27.83; gef. C 47.69, H 4.06, N 27.75.



2a–g

N¹-Amino-N²-aryl(methyl)-guanidin-hydroiodide **2a–g** und N¹-Amino-N²-benzyl-N²-methyl-guanidin-hydroiodid (**8**).

R	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (Lit.)	IR [cm ⁻¹]	Lit.
2a 4-Fluorbenzyl	93	148	3400–2950, 1678, 1648	[8b]
2b 4-Chlorbenzyl	85	130	3450–2950, 1660–1648	[8b]
2c Benzyl	87	114 (123)	3350–2930, 1665, 1637	[7, 8b]
2d 4-Methylbenzyl	71	122	3400–2990, 1676, 1648	[8b]
2e Thiophen-2-ylmethyl	42	94	3420–2860, 1648	–
2f Phenyl	–	–	3430–3241, 1675, 1639	[8b]
2g 1-Naphthyl	80	164 (160–164)	3421–2980, 1671, 1642	[12]
8 –	90	105	3391–3000, 1638	[8b]

6-Amino-3-benzylamino-1,2,4-triazin-5(2H)-on (4c)

Ausb.: 56 %. – Schmp. 218 °C (Methanol). – IR (KBr): $\nu = 1641\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.40$ (d, 2 H, $J = 6.1\text{ Hz}$, CH_2NH), 5.78 (s, 2 H, NH_2), 7.02 (t, 1 H, $J = 6.1\text{ Hz}$, CH_2NH), 7.22–7.35 (m, 5 H, Ar-H), 11.05 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 43.0$ (CH_2NH), 126.8, 127.0, 128.3 (Ar-C, tert.), 139.4 (Ar-C, quart.), 146.6 (C-6), 154.0 (C-5), 159.4 (C-3). – $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (217.23): ber. C 55.29, H 5.10, N 32.24; gef. C 55.08, H 5.28, N 32.16.

6-Amino-3-(4-methylbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (4d)

Ausb.: 53 %. – Schmp. 240 °C (Methanol). – IR (KBr): $\nu = 1638\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.27$ (s, 3 H, ArCH_3), 4.34 (d, 2 H, $J = 6.1\text{ Hz}$, CH_2NH), 5.78 (s, 2 H, NH_2), 6.99 (t, 1 H, $J = 6.1\text{ Hz}$, CH_2NH), 7.13–7.18 (m, 4 H, Ar-H), 11.02 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.0$ (CCH_3), 43.1 (CH_2NH), 127.4, 129.2 (Ar-C, tert.), 136.2 (Ar-C, quart.), 136.7 (CCH_3), 147.0 (C-6), 154.4 (C-5), 159.8 (C-3). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (231.26): ber. C 57.13, H 5.67, N 30.28; gef. C 57.00, H 5.78, N 30.26.

6-Amino-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (4e)

Das Produkt wird mit heißem Ethanol gewaschen. Ausb.: 45 %. – Schmp. 247 °C. – IR (KBr): $\nu = 1637\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.55$ (d, 2 H, $J = 5.52\text{ Hz}$, CH_2NH), 5.81 (s, 2 H, NH_2), 6.96–7.38 (m, 4 H, CH_2NH und Ar-H), 11.07 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 38.3$ (CH_2NH), 125.0, 125.3, 126.7 (Ar-C, tert.), 142.6 (Ar-C, quart.), 146.7 (C-6), 153.6 (C-5), 159.3 (C-3). – $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}$ (223.26): ber. C 43.04, H 4.06, N 31.37; gef. C 43.05, H 4.24, N 31.00.

6-Amino-3-(phenylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (4f)

Ausb.: 73 %. – Schmp. 289 °C (Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 1686\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.04$ (s, 2 H, NH_2), 7.00–7.45 (m, 5 H, Ar-H), 8.83 (s, 1 H, ArNH), 11.22 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 120.4$, 122.6, 128.7 (Ar-C, tert.), 138.6 (Ar-C, quart.), 147.3 (C-6), 151.9 (C-5), 159.1 (C-3). – $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (203.20): ber. C 53.20, H 4.46, N 34.47; gef. C 52.94, H 4.57, N 34.27.

6-Amino-3-(naphthalen-1-ylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (4g)

Ausb.: 90 %. – Schmp. 277 °C (Ethanol). – IR (KBr): $\nu = 1654\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

$\delta = 5.96$ (s, 2 H, NH_2), 7.49–7.99 (m, 7 H, Ar-H), 8.94 (s, 1 H, ArNH), 11.20 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 122.3$, 122.6, 125.5, 125.8, 126.0, 128.1 (Ar-C, tert.), 128.9, 133.1, 133.9 (Ar-C, quart.), 147.2 (C-6), 153.3 (C-5), 159.3 (C-3). – $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (253.27): ber. C 61.65, H 4.38, N 27.65; gef. C 61.44, H 4.53, N 27.54.

6-Amino-3-(benzy(methyl)amino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (9)

Das Produkt wird mit heißem Ethanol gewaschen. Ausb.: 91 %. – Schmp. 215 °C. – IR (KBr): $\nu = 1647\text{ cm}^{-1}$ (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.90$ (s, 3 H, NCH_3), 4.67 (s, 2 H, CH_2N), 5.89 (s, 2 H, NH_2), 7.21–7.36 (m, 5 H, Ar-H), 11.27 (s, 1 H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 34.8$ (NCH_3), 51.5 (CH_2N), 127.5, 128.9 (Ar-C, tert.), 137.9 (Ar-C, quart.), 146.9 (C-6), 153.9 (C-5), 159.3 (C-3). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (240.26): ber. C 54.99, H 5.87, N 29.15; gef. C 54.67, H 5.87, N 28.83.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der N-2-Acyl-6-amino-1,2,4-triazin-5(2H)-one 6a–i

In eine gerührte Mischung von 1 mmol **4** und 10 mg DMAP in 4 mL absol. Pyridin wird eine Lösung von 1.2 mmol des betreffenden Dicarbonats oder Säureanhydrids in 2 mL absol. Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 Minuten wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand chromatographiert. Elution mit Dichlormethan/Diethylether (50 mL, 1:1) liefert **6** als ölige Substanz, die aus Ethylacetat/Petrolether (2:1) beim Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert.

Ethyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat (6a)

Ausb.: 55 %. – Schmp. 172 °C. – IR (KBr): $\nu = 3411$, 3322 (NH), 1728, 1659 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.31$ (t, 3 H, $J = 7.12\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 4.34 (q, 2 H, $J = 7.12\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 4.58 (d, 2 H, $J = 5.59\text{ Hz}$, CH_2NH), 6.41 (s, 2 H, NH_2), 7.15–7.39 (m, 4 H, Ar-H), 9.14 (t, 1 H, $J = 5.59\text{ Hz}$, CH_2NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 14.4$ (CH_2CH_3), 43.7 (CH_2NH), 64.7 (CH_2CH_3), 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.36\text{ Hz}$, Ar-C, tert.), 129.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.39\text{ Hz}$, Ar-C, tert.), 135.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.29\text{ Hz}$, Ar-C, quart.), 146.1 (C-6), 153.3, 153.7 (C-5 und $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 157.9 (C-3), 161.7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 241.86\text{ Hz}$, CF). – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3$ (307.29): ber. C 50.81, H 4.59, N 22.79; gef. C 50.62, H 4.78, N 22.59.

6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-2-propionyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on (6b)

Ausb.: 85 %. – Schmp. 155 °C. – IR (KBr): $\nu = 3472$, 3350 (NH), 1710, 1655 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.05$ (t, 3 H, $J = 7.12\text{ Hz}$,

CH₂CH₃), 2.89 (q, 2 H, $J = 7.12$ Hz, CH₂CH₃), 4.58 (d, 2 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH), 6.41 (s, 2 H, NH₂), 7.16–7.39 (m, 4 H, Ar-H), 9.68 (t, 1 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 8.3$ (CH₂CH₃), 28.8 (CH₂CH₃), 43.0 (CH₂NH), 115.0 (d, $^2J_{C-F} = 21.28$ Hz, Ar-C, tert.), 129.4 (d, $^3J_{C-F} = 8.07$ Hz, Ar-C, tert.), 134.4 (d, $^4J_{C-F} = 3.67$ Hz, Ar-C, quart.), 144.9 (C-6), 153.2 (C-5), 157.3 (C-3), 161.2 (d, $^1J_{C-F} = 242.83$ Hz, CF), 178.4 (COCH₂). – C₁₃H₁₄FN₅O₂ (291.29): ber. C 53.61, H 4.84, N 24.04; gef. C 53.43, H 4.98, N 23.87.

Methyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat Hydrat (6c)

Ausb.: 51 %. – Schmp. 168 °C. – IR (KBr): $\nu = 3411$, 3321 (NH), 1734, 1673 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 3.88$ (s, 3 H, CH₃), 4.58 (d, 2 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH), 6.43 (s, 2 H, NH₂), 7.15–7.39 (m, 4 H, Ar-H), 9.12 (t, 1 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 43.2$ (CH₂NH), 54.7 (OCH₃), 114.9 (d, $^2J_{C-F} = 21.28$ Hz, Ar-C, tert.), 129.3 (d, $^3J_{C-F} = 8.07$ Hz, Ar-C, tert.), 134.5 (d, $^4J_{C-F} = 2.93$ Hz, Ar-C, quart.), 145.7 (C-6), 153.2, 153.4 (C-5 und CO₂CH₃), 157.4 (C-3), 161.2 (d, $^1J_{C-F} = 242.09$ Hz, CF). – C₁₂H₁₂FN₅O₃ · H₂O (311.27): ber. C 46.30, H 4.52, N 22.50; gef. C 46.76, H 4.23, N 22.65.

2-Acetyl-6-amino-3-(4-chlorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-on (6d)

Ausb.: 72 %. – Schmp. 280 °C. – IR (KBr): $\nu = 3467$, 3343 (NH), 1712, 1670 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 2.46$ (s, 3 H, CH₃), 4.60 (d, 2 H, $J = 6.02$ Hz, CH₂NH), 6.42 (s, 2 H, NH₂), 7.37–7.40 (m, 4 H, Ar-H), 9.64 (t, 1 H, $J = 6.02$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 24.9$ (CH₃), 43.5 (CH₂NH), 128.6, 129.5 (Ar-C, tert.), 131.9 (CCl), 137.9 (Ar-C, quart.), 145.5 (C-6), 153.7 (C-5), 157.8 (C-3), 176.0 (COCH₃). – C₁₂H₁₂ClN₅O₂ (293.71): ber. C 49.07, H 4.12, N 23.84; gef. C 48.92, H 4.38, N 23.55.

Benzyl-6-amino-3-(4-chlorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat (6e)

Ausb.: 55 %. – Schmp. 174 °C. – IR (KBr): $\nu = 3510$, 3396 (NH), 1722, 1708 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.60$ (d, 2 H, $J = 6.10$ Hz, CH₂NH), 5.36 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.43 (s, 2 H, NH₂), 7.38–7.48 (m, 9 H, Ar-H), 9.18 (t, 1 H, $J = 6.10$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 43.4$ (CH₂NH), 69.3 (OCH₂Ph), 128.2, 128.5, 128.6, 128.6, 129.1 (Ar-C, tert.), 131.5 (CCl), 134.8 (CCH₂O), 137.5 (CCH₂N), 145.8 (C-6), 152.9, 153.4 (C-5 und CO₂CH₂), 157.4 (C-3). – C₁₈H₁₆ClN₅O₃ (385.81): ber. C 56.04, H 4.18, N 18.15; gef. C 56.02, H 4.50, N 18.04.

Ethyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat (6f)

Ausb.: 57 %. – Schmp. 170 °C. – IR (KBr): $\nu = 3408$, 3318 (NH), 1727, 1638 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 1.31$ (t, 3 H, $J = 7.12$ Hz, CH₂CH₃), 4.35 (q, 2 H, $J = 7.12$ Hz, CH₂CH₃), 4.61 (d, 2 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH), 6.42 (s, 2 H, NH₂), 7.24–7.35 (m, 5 H, Ar-H), 9.13 (t, 1 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 14.0$ (CH₂CH₃), 44.0 (CH₂NH), 64.3 (CH₂CH₃), 127.0, 127.2, 128.3 (Ar-C, tert.), 138.3 (Ar-C, quart.), 145.7 (C-6), 153.00, 153.4 (C-5 und CO₂CH₂), 157.5 (C-3). – C₁₃H₁₅N₅O₃ (289.30): ber. C 53.97, H 5.23, N 24.21; gef. C 53.72, H 5.40, N 24.12.

Benzyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat (6g)

Ausb.: 62 %. – Schmp. 148 °C. – IR (KBr): $\nu = 3420$, 3318 (NH), 1723, 1668 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.62$ (d, 2 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH), 5.36 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.42 (s, 2 H, NH₂), 7.24–7.48 (m, 10 H, Ar-H), 9.13 (t, 1 H, $J = 5.85$ Hz, CH₂NH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 44.0$ (CH₂NH), 69.3 (OCH₂Ph), 127.0, 127.3, 128.3, 128.5, 128.6, 128.6 (Ar-C, tert.), 134.8 (CCH₂O), 138.3 (CCH₂N), 145.8 (C-6), 153.0, 153.4 (C-5 und CO₂CH₂), 157.4 (C-3). – C₁₈H₁₇N₅O₃ (351.37): ber. C 61.53, H 4.88, N 19.93; gef. C 61.52, H 5.06, N 19.81.

2-Acetyl-6-amino-3-phenylamino-1,2,4-triazin-5(2H)-on (6h)

Der Reaktionsansatz wird filtriert, das Lösemittel i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Ausb.: 85 %. – Schmp. > 300 °C. – IR (KBr): $\nu = 3466$, 3347 (NH), 1720, 1659 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 2.52$ (s, 3 H, CH₃), 6.57 (s, 2 H, NH₂), 7.18–7.58 (m, 5 H, Ar-H), 11.10 (s, 1 H, ArNH). – ¹³C-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 24.6$ (CH₃), 123.1, 125.1, 128.8 (Ar-C, tert.), 136.4 (Ar-C, quart.), 145.4 (C-6), 151.5 (C-5), 157.2 (C-3), 176.3 (COCH₃). – C₁₁H₁₁N₅O₃ (245.24): ber. C 53.87, H 4.52, N 28.56; gef. C 53.77, H 4.93, N 28.88.

Ethyl-6-amino-3-(naphthalen-1-ylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-carboxylat (6i)

Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgetrennt, mit Pyridin (2 × 2 mL) gewaschen und anschließend getrocknet. Ausb.: 75 %. – Schmp. 178 °C. – IR (KBr): $\nu = 3417$, 3314 (NH), 1718, 1667 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 1.38$ (t, 3 H, $J = 7.08$ Hz, CH₂CH₃), 4.47 (q, 2 H, $J = 7.08$ Hz, CH₂CH₃), 6.52 (s, 2 H, NH₂),

7.55–8.01 (m, 7 H, Ar-H), 10.65 (s, 1 H, ArNH). – ^{13}C -NMR (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.0 (CH_2CH_3), 64.7 (CH_2CH_3), 122.2, 123.9, 125.5, 126.1, 126.5, 126.6, 128.2 (Ar-C, tert.), 128.8, 132.3, 133.6 (Ar-C, quart.), 146.1 (C-6), 153.0, 153.3 (C-5 und $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 157.5 (C-3). – $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ (325.32): ber. C 59.07, H 4.65, N 21.53; gef. C 59.09, H 4.68, N 21.47.

N-[3-(Benzyl(methyl)amino)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]acetamid (**10**)

1 mmol **9** wird in 1 mL Acetanhydrid für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf 20 °C abgekühlt, das entstandene Produkt abgetrennt und mit heißem Ethanol (2 × 10 mL) gewaschen. Ausb.: 70 %. – Schmp. 256 °C. – IR (KBr): ν = 3237 (NH), 1685, 1637 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (400.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.12 (s, 3 H, (CO)CH₃), 2.97 (s, 3 H, NCH₃), 4.71 (s, 2 H, CH₂N), 7.23–7.37 (m, 5 H, Ar-H), 9.56 (s, 1 H, CONH), 12.22 (s, 1 H, NH). – ^{13}C -NMR (100.61 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 24.0 (COCH₃), 34.5 (NCH₃), 51.1 (CH₂N), 127.1, 127.2, 128.5 (Ar-C, tert.), 136.8 (Ar-C, quart.), 139.4 (C-6), 153.7 (C-5), 158.0 (C-3), 167.9 (COCH₃). – $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (273.29): ber. C 57.13, H 5.53, N 25.58; gef. C 56.86, H 5.63, N 25.59.

Kristallstrukturanalyse von **6g**

Die Röntgenkristallstrukturanalyse wurde mit einem Bruker SMART APEX CCD Gerät unter Verwendung von MoK_α -Strahlung (λ = 0.71073 Å) bei einer Temperatur von 153 K (Oxford Cryosystem, 700 series Cryostream Cooler) durchgeführt. Kristallstrukturdaten für **6g**: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$, M_r = 351.37, Kristallgröße: $0.50 \times 0.15 \times 0.12 \text{ mm}^3$, Kristallsystem: monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, a = 13.9013(15), b = 6.3041(7), c = 19.473(2) Å, β = 102.566(2)°, V = 1665.6(3) Å³, Z = 4, $D_{\text{ber.}}$ = 1.40 Mg m^{-3} , $\mu(\text{MoK}_\alpha)$ = 0.1 mm^{-1} , $F(000)$ = 736 e, θ = 1.2–27.5°, h = –18 → 17, k = ±8, l = ±25, 18992 gemessene Reflexe, 3730 unabh. Reflexe, R_{int} = 0.041, 247 verfeinerte Parameter, $R[F^2 \geq 2\sigma(F^2)]$ = 0.040, $wR(F^2)$ = 0.094 (alle Daten), S = GoF = 0.91, $\Delta\rho_{\text{max}}$ = 0.23 e Å^{-3} .

CCDC 755859 enthält die beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegten Kristallstrukturdaten. Anforderung unter: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Dank

Wir danken Frau Isabelle Nevoigt sowie den Herren Prof. Dr. Jürgen Kopf, Prof. Dr. Ullrich Behrens und Dr. Frank Hoffmann für die Röntgenstrukturanalyse und wertvolle Diskussionen sowie der Firma Schwarz Pharma GmbH für großzügige finanzielle Unterstützung.

-
- [1] a) A. F. Cohen, L. Ashby, G. Crowley, G. Land, A. W. Peck, A. A. Miller, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1985**, 20, 619; b) C. L. Ernst, J. F. Goldberg, *Clin. Psychopharmacol.* **2003**, 23, 182.
- [2] P. A. J. Janssen, P. J. Lewi, M. R. De Jonge, L. M. H. Koymans, H. M. Vinkers, F. F. D. Daeyaert, J. Heeres, R. G. G. Leenders, G. J. C. Hoornaert, A. Kilonda, D. W. Ludovici, WO 2004074266, **2004**.
- [3] H. Agui, K. Tamoto, S. Aono, T. Okuda, EP 30038, **1981**.
- [4] A. Trebst, H. Wietoska, *Z. Naturforsch.* **1975**, 30c, 499.
- [5] H. Neunhoeffer, H. Hammann, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 283.
- [6] Die Aminoguanidin-hydroiodide **2a–g** geben mit 1-Naphthol und Natriumhypochlorit-Lösung eine analoge Sakaguchi-Reaktion: a) S. Sakaguchi, *J. Biochem. (Tokyo Jpn.)*, **1925**, 5, 25; b) A. Heesing, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 3008; c) A. Heesing, K. Hoppe, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3649.
- [7] M. Dobosz, M. Wujec, *Heterocycles*, **2002**, 57, 1135.
- [8] a) C. R. Rasmussen, F. J. Villani, B. E. Reynolds, J. N. Plampin, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, R. M. Howse, A. J. Molonari, *Synthesis*, **1988**, 6, 460; b) S. Ohuchida, M. Toda, T. Miyamoto, EP 339496, **1989**.
- [9] A. B. Pinkerton, R. L. Davis, T. Z. Hoffman, M. R. Herbert, M. Kahraman, A. M. Thayer, WO 2007011721, **2007**.
- [10] N. W. Jacobsen, A. E. Philippides, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 491.
- [11] H. Emilsson, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1077.
- [12] S. Birtwell, GB 800869, **1958**.