



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 899 A1

4(51) C 07 D 253/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 260 730 3

(22) 09.03.84

(44) 22.07.87

(71) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2200 Greifswald, Rudolf-Petershagen-Allee, DD
(72) Hetzheim, Annemarie, Dr. rer. nat. habil.; Stock, Hans-Wilhelm, Dr. rer. nat., DD

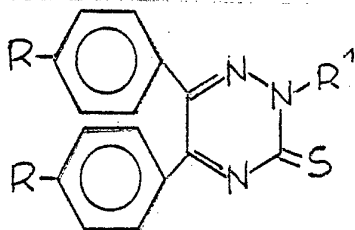
(54) Verfahren zur Synthese von 5,6-disubstituierten 1,2,4-Triazinen

(57) In der Erfindung wird ein neues Syntheseverfahren zur Herstellung von 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thionen und 5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-on beschrieben. Durch die Erfindung sollen 2-Alkyl-5,6-diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione und 5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-on rationeller und mit höheren Reinausbeuten dargestellt werden. Bei der Umsetzung von Diaryl-1,2-diketonen mit 2-Alkylthiosemicarbaziden bzw. Semicarbazidhydrochlorid in ethanollischer Salzsäure erhält man in 80- bis 90%iger Ausbeute 2-Alkyl-5,6-diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione bzw. 5-Ethoxy-5,6-diaryl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-one, aus denen sich leicht 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-one darstellen lassen. Diese Verbindungen können vor allem als Analgetika, Antiphlogistika und Lichtschutzmittel Anwendung finden.

Erfindungsanspruch:

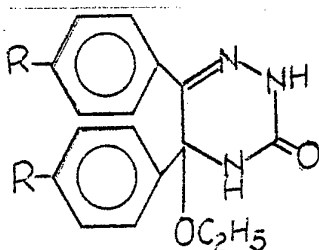
Verfahren zur Synthese von 5,6-disubstituierten 1,2,4-Triazinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

1. äquimolare Mengen Thiosemicarbazidhydrochlorid bzw. 2-Alkylthiosemicarbazid und diarylsubstituierte 1,2-Diketone in ethanolischer Salzsäure durch Erhitzen zum Sieden zu 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thionen bzw. 2-Alkyl-5,6-diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thionen folgender Formel umsetzt

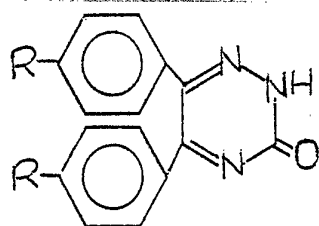


wo R ein Wasserstoff, eine Alkyl-, eine Alkoxy-, eine Amino- oder eine Dimethylaminogruppe und R¹ ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten;

2. äquimolare Mengen Semicarbazidhydrochlorid und eines diarylsubstituierten 1,2-Diketons in ethanolischer Salzsäure 4 h. zum Sieden erhitzt und dabei 5,6-Diaryl-5-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-one der allgemeinen Formel



isoliert, wo R ein Wasserstoff, eine Alkyl-, eine Alkoxy-, eine Amino- oder eine Dimethylaminogruppe bedeutet und diese Verbindungen durch Erhitzen in Eisessig in 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-one der Formel



überführt, wo R die obengenannte Bedeutung hat.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Das in der Erfindung beschriebene Verfahren betrifft die Synthese von Substanzen, die als Arzneimittel eingesetzt werden bzw. Zwischenprodukte für Arzneimittel sind. Diese finden als antibakterielle und topisch antiinflammatorische Mittel (W. B. Lacefield, US-Pat. 3989831 vom 2. 11. 1976; US-Pat. 4318911 vom 9. 3. 1982) als Analgetika (P. S. A. Fabre, Brit. Pat. 1565767 vom 23. 4. 1980; Franz. Demande 2368278 vom 19. 5. 1978, G. Pitet, F. Couret, H. Cousse u. G. Mouzin, Europ. Pat. Appl. 36357 vom 23. 9. 1981; G. Pitet u. F. Couret, Franz. Demande 2500830 vom 3. 9. 1982), zur Behandlung von rheumatischen Störungen, Arthridis, zur vorbeugenden Behandlung von Atheromen (G. Pitet, G. Mouzin u. H. Cousse, Franz. Demande 2383176 vom 6. 10. 1978; G. Pitet, H. Cousse, G. Mouzin u. T. Castres, Offenl. (BRD) 2810052 vom 14. 9. 1978) sowie als Sonnenschutzfilter zur Absorption von kurzwelligem UV-Licht (200–290 nm), z. B. in Kosmetika, verwendet (G. Pitet, H. Cousse u. J.-C. Vezin, Franz. Demande 2477873 vom 18. 9. 1981).

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die bisher bekannten Verfahren zur Synthese von 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thionen verlaufen nur bei der Kondensation von Thiosemicarbazid mit Diaryl-1,2-diketonen in Eisessig mit akzeptablen Reaktionszeiten und guten Ausbeuten.

Bei 2-Alkylthiosemicarbaziden erhält man bei der Reaktion mit Benzil bzw. Anisil ein sehr verunreinigtes Endprodukt, da infolge unvollständiger Cyclisierung die noch enthaltenen Ausgangsstoffe bei der üblichen Aufarbeitung — Ausfällen des Endprodukts durch Eingießen der Reaktionslösung in Wasser — mit ausfallen.

Die Reinigung kann nur über eine aufwendige mehrfache Umkristallisation erfolgen und liefert im Endeffekt niedrige Reinausbeuten oder es ist keine Reinigung möglich.

Die Darstellung der bisher bekannten 5,6-Diaryl-2-methyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione erfolgt deshalb in einer 4-Stufen-Reaktion. Dazu cyclisiert man Thiosemicarbazid, das besser als Semicarbazid reagiert, zum 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion und oxidiert dieses mit H₂O₂ zum 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on. Danach wird mit Dimethylsulfat bzw.

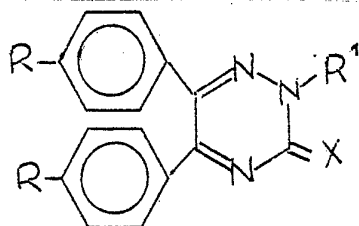
Methyliodid — vorteilhaft unter Einsatz des Na-Salzes des 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-ons — methyliert und mit P_4S_{10} zum 5,6-Diaryl-2-methyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion umgesetzt (vgl. P. Fabre, Franz. Demande 2368278 vom 19.5.1978). Bei der Cyclisierung von Semicarbazid mit arylsubstituierten 1,2-Diketonen zu 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-onen liegen die Ausbeuten bei höherer Reaktionsdauer im Vergleich zum Thiosemicarbazid meist niedriger. So erhält man aus Semicarbazidhydrochlorid und 4-Methoxybenzil nach 3stündiger Siededauer in Eisessig bzw. Ethanol 6-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on in 43%iger Ausbeute (A. I. El Sebai, S. A. SH. El Dine, F. S. G. Soliman und I. M. Labouta; Z. Naturforschung (B), **33b**, 1503 [1978]). Die Cyclisierung von Semicarbazid-hydrochlorid mit Anisil in Eisessig/Na-acetat nach 12 h Siededauer zum 5,6-Di-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on verläuft mit 70%iger Ausbeute (W. B. Laceyfield und P. P. K. Ho, Belg. Pat. 839469 vom 13.9.1976, vgl. C. A. **87**, 68431 [1977]). Das 5,6-Diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on ist schlechter wasserlöslich als das 5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-on, für das bisher in der Literatur nur eine Methode beschrieben ist, durch die nach 7 h Reaktionsdauer eine Ausbeute von 16,8% erzielt wird (A. B. Tomicin, Ju. W. Lepp und T. N. Timofeeva, Zurn. Org. Chim. **12**, 851 [1976]).

Ziel der Erfindung

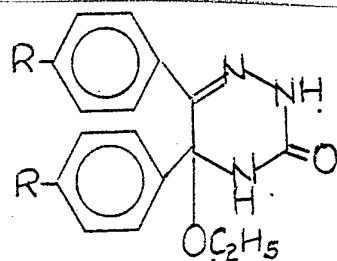
Die Erfindung hat das Ziel, ein neues Syntheseverfahren zur Darstellung von 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-onen und 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thionen zu entwickeln, das es ermöglicht, bestimmte Derivate dieses Verbindungstyps in besseren Ausbeuten bei größerem Reinheitsgrad darzustellen als es bisher nach dem Stand der Technik bekannt ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung stellt sich die technische Aufgabe, ein neues Syntheseverfahren für 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione zu entwickeln und dabei die 2-Alkyl-5,6-diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione in besseren Reinausbeuten darzustellen. Weiterhin sollen durch dieses neue Verfahren 5,6-Diaryl-5-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-one rationeller und in besseren Ausbeuten als es bisher in der Literatur beschrieben wurde, synthetisiert werden. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione der allgemeinen Formel,



wobei R ein Wasserstoff, eine Alkyl-, eine Alkoxy-, eine Amino- oder eine Dimethylaminogruppe, R^1 ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und X Schwefel bedeuten, durch Erhitzen äquimolarer Mengen Thiosemicarbazidhydrochlorid bzw. 2-Alkylthiosemicarbazid und des entsprechend substituierten 1,2-Diketons in ethanolischer Salzsäure darstellt. Die erhaltenen orangen bzw. roten kristallinen Substanzen lassen sich nach den üblichen Verfahren entweder durch Umkristallisieren aus Ethanol oder Waschen mit heißem Eisessig leicht reinigen. Die Reinausbeuten liegen gegenüber der Anwendung von Eisessig unter gleichen Versuchsbedingungen für 5,6-Diphenyl-2-methyl(bzw. ethyl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion um 30% höher. Weiterhin stellt man erfindungsgemäß 5-Ethoxy-5,6-diaryl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-one der allgemeinen Formel,



wo R ein Wasserstoff, eine Alkyl-, eine Alkoxy-, eine Amino- oder eine Dimethylaminogruppe bedeutet, in der Weise dar, daß man äquimolare Mengen von Semicarbazidhydrochlorid und das entsprechend substituierte 1,2-Diketon in ethanolischer Salzsäure zum Sieden erhitzt und die erhaltene Substanz aus Ethanol umkristallisiert.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-on

- a) 0,56 g (5 mmol) Semicarbazidhydrochlorid und 1,05 g (5 mmol) Benzil erhitzt man 4 h in 25 ml ethanolischer Salzsäure (Konzentration: in 500 ml Ethanol wird bis zur Gewichtszunahme von 17 g HCl-Gas eingeleitet) zum Sieden. Man kühlt ab und kristallisiert die erhaltene farblose Substanz aus Ethanol um.

Ausb.: 1,11 g (76%) • Reinausbeute: 0,76 (52%) • Schmp.: 226°C

Die erhaltene Substanz ist nach den Analysendaten und ^1H -NMR-Spektren mit dem von A. B. Tomcin, Ju. W. Lepp und T. N. Timofeeva, Zurn. Org. Chim. **12**, 851 (1976) beschriebenen 5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-on identisch.

Diese Substanz wurde nach 7 h Siededauer von Semicarbazidhydrochlorid und Benzil in Ethanol mit 16,8%iger Ausbeute isoliert.

- b) 1,25 g (5 mmol) 5,6-Diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on (1), (2) erhitzt man in 15 ml ethanolischer Salzsäure 4 h unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen erhaltene farblose Substanz ist nach Vergleich der IR-Spektren mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch und beweist deren Struktur.

Ausb.: 1,34 g (91%)

5,6-Diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on

0,49 g (1,7 mmol) 5-Ethoxy-5,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin erhitzt man 20 Min. in 4 ml Eisessig und gießt die Reaktionslösung in 25 ml Wasser. Man erhält eine gelbliche Substanz, die aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausb.: 0,34 g (81%); Schmp. 224–225°C

Die Struktur der Verbindung wurde durch Identität der IR-Spektren mit authentischem Material (2) bewiesen.

Beispiel 2

5,6-Diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion

1,28 g (10 mmol) Thiosemicarbazidhydrochlorid und 2,10 g (10 mmol) Benzil erhitzt man in 30 ml ethanolischer Salzsäure (Konzentration s. Beispiel 1) 1 h unter Rückfluß. Bereits während des Siedens fällt ein gelb-oranger Niederschlag aus, den man nach dem Abkühlen absaugt.

Ausb.: 2,36 (89%); Schmp. 183–185°C

Zur Reinigung behandelt man die Substanz mit 15 ml siedendem Eisessig und erhält eine Reinausbeute von 1,90 g (72%). Diese Verbindung weist nach dem ^1H -NMR-Spektrum (Aufnahme in D_6 -DMSO, TMS als internen Standard) keine NH-Signale des Thiosemicarbazons mehr auf, die bei verunreinigten Substanzen auftreten.

Die Substanz ist mit dem in der Literatur beschriebenen authentischen Material identisch (3), (4).

Beispiel 3

2-Methyl-5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion

1,05 g (10 mmol) 2-Methylthiosemicarbazid und 2,10 g (10 mmol) Benzil werden in 20 ml ethanolischer Salzsäure (Konzentrationsangabe unter Beispiel 1) 2 h unter Rückfluß erhitzt. Während des Siedens fällt ein orange-roter Niederschlag aus. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhält man rote Nadeln.

Ausb.: 2,54 g (91%); Reinausbeute: 2,04 g (73%); Schmp. 177°C

Die Identität der IR-Spektren mit der in der Literatur beschriebenen authentischen Verbindungen (4,5) beweist die Struktur der erhaltenen Substanz.

Beispiel 4

2-Ethyl-5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion

1,20 g (10 mmol) 2-Ethylthiosemicarbazid und 2,10 g (10 mmol) Benzil erhitzt man in 10 ml ethanolischer Salzsäure der Konzentration wie in Beispiel 1 2 h zum Sieden. Der nach dem Abkühlen ausgefallene rote Niederschlag kristallisiert aus Ethanol in Prismen.

Ausb.: 2,66 g (91%); Reinausbeute: 1,85 g (63%); Schmp. 147–148°C

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS int. Standard, δ /ppm): 1,59 (t, 3H, CH_3), 4,70 (q, 2H, N-CH_2), 7,35 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ (293,4)	Ber.	C 69,59	H 5,15	N 14,32
	Gef.	C 69,47	H 5,02	N 14,25

Beispiel 5

2-Ethyl-5,6-di(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thion

1,20 g (10 mmol) 2-Ethylthiosemicarbazid und 2,70 g (10 mmol) Anisil erhitzt man 2 h in 40 ml ethanolischer Salzsäure (Konzentration s. Beispiel 1) zum Sieden. Aus der roten Lösung erhält man nach dem Abkühlen orange Kristalle, die mit warmen Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert werden.

Ausb.: 3,16 g (90%); Reinausbeute: 1,84 g (52%); Schmp. 137–137,5°C

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (353,4)	Ber.	N 11,89	S 9,07
	Gef.	N 11,71	S 8,81

(1) H. Biltz, T. Arnd u. C. Stellbaum, Liebigs Ann. Chem. **339**, 243 (1905), M. Polonovski, M. Pesson u. P. Rajzman, Bull. Soc. Chim. France **1955**, 240

(2) H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 346 (1902)

(3) J. Klosa, Arch. Pharm. **288**, 465 (1955),

(4) G. Pitet, H. Cousse, J.-C. Vezin, Franz. Demande 2477873 vom 18.9.81 (C. A. **96**, 57593 [1982])

(5) P. Fabre, Franz. Pat. 7632162 vom 25.10.1976