

Alfred Kreutzberger und Bernd Meyer¹⁾

Synthesen bicyclisch-heterocyclischer Ringsysteme, I

Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazole

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 7. Februar 1972)

■
Während bei der Umsetzung von 3.5-Diamino-*s*-triazol (**1**) mit Acyloinen (**2**) in basischem Medium nur Acylierung unter Bildung von **4** eintritt, erfolgt unter sauren Reaktionsbedingungen Kondensation zu Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazolen (**3**). Diese können über die 2-Aminogruppe als Schiff'sche Basen (**3c** und **f**) charakterisiert werden. Eine Gegensynthese von **3** ist die Reaktion von **1** mit den entsprechenden α -Chlor-carbonylverbindungen **5**.

Syntheses of Bicyclic Heterocyclic Ring Systems, I

Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazoles

Whereas in basic media treatment of 3.5-diamino-*s*-triazole (**1**) with acyloins (**2**) merely results in acylation with formation of **4**, under acidic reaction conditions condensation takes place to yield imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazoles (**3**). The latter can be characterized via the 2-amino-group as Schiff's bases (**3c** and **f**). An independent synthesis of **3** is the reaction of **1** with the corresponding α -chlorocarbonyl compounds **5**.

■
Eine durch Cyclisierung von Amidinen angestrebte Verbesserung chemotherapeutischer Eigenschaften von Wirkstoffen²⁾ hat bei Einsatz von Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamidin zu der Substanzklasse der *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidine^{3,4)} geführt, in der sich Vertreter mit tumorhemmender Wirksamkeit finden⁵⁾. Die in einer weiteren Untersuchungsreihe unter Einsatz von Acyloinen aufgefundenen Cyclisierungsbedingungen⁶⁾ haben nunmehr bei der Übertragung auf das sich ebenfalls durch Amidincharakter auszeichnende 3.5-Diamino-*s*-triazol (**1**) zu dem bicyclisch-heterocyclischen Ringsystem der Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazole (**3**) geführt.

Für das Gelingen dieser Cyclisierungsreaktion erwies sich ein saures Reaktionsmedium als entscheidend. So geht aus der Umsetzung von **1** mit Acetoin (**2a**) in Eisessig die Acetylverbindung **3a** hervor, aus der das korrespondierende 2-Amino-5.6-dimethyl-imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazol (**3b**) durch saure Hydrolyse gewonnen werden

¹⁾ Teil der Dissertation B. Meyer, Univ. Münster 1971.

²⁾ A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. **11**, 431 (1968).

³⁾ A. Kreutzberger, Chem. Ber. **99**, 2237 (1966).

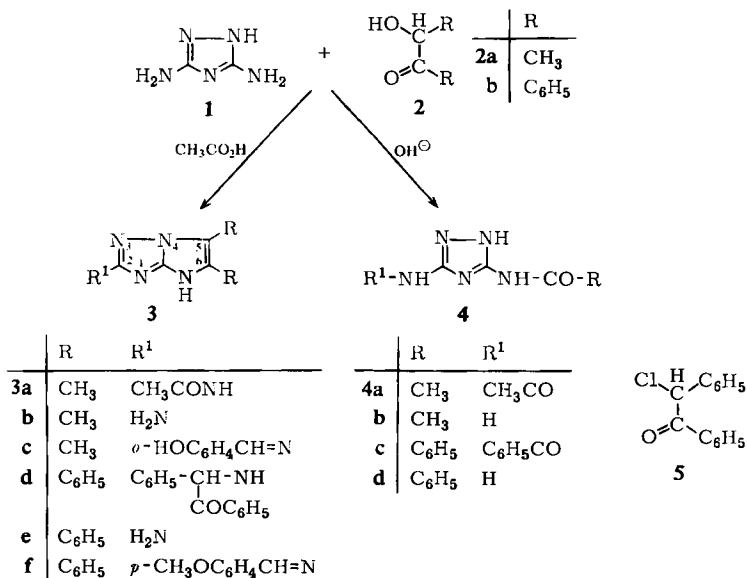
⁴⁾ A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharmaz. **304**, 856 (1971).

⁵⁾ T. Iwaki, Kobe Ika Daigaku Kyo **20**, 217 (1961), C. A. **61**, 3584c (1964).

⁶⁾ A. Kreutzberger, J. org. Chemistry **27**, 886 (1962).

kann. Die bei der Kondensation von **1** mit **2a** beobachtete Temperaturabhängigkeit der Ausbeute läßt sich darauf zurückführen, daß das in festem Zustand in der Dioxolanform^{7,8)} vorliegende **2a** durch Energiezufuhr erst in den reaktionsbereiten, monomeren Zustand übergeführt werden muß. In alkalischem Medium reagierte **2a** mit **1** bei niedrigen Temperaturen überhaupt nicht, bei höheren Temperaturen hingegen überwiegend unter Bildung der Acetamino-*s*-triazole **4a** und **b**. Zur Erklärung dieser Bildungsweise läßt sich eine vorausgehende Oxydation von **2a** zu Essigsäure nach Art der Glykolspaltung heranziehen^{9,10)}. Die bei der Kondensation von **1** mit **2a** anfänglich beobachtete unbefriedigende Ausbeute von **3a** läßt sich weitgehend auf die konkurrierende Acetylierung von **1** durch das Lösungsmittel zurückführen. Durch Zusatz einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure wird die Bildung von **3a** begünstigt.

Außer der Charakterisierung von **3b** auf spektroskopischem Wege (siehe Beschreibung der Versuche) wurde die mit Salicylaldehyd auffallend leicht zu **3c** führende Azomethinbildung herangezogen.



Die Umsetzung von **1** mit **2b** vollzog sich im Molverhältnis 1:2, selbst bei Einsatz eines Überschusses an **1**, unter Bildung von 2-[α -Benzoyl-benzylamino]-5,6-diphenylimidazo[1,2-*b*]-*s*-triazol (**3d**). Hydrolysebedingungen gegenüber verhielt sich **3d** wesentlich resistenter als **3a**. Erst nach mehrstündigem Erhitzen mit starken Mineral-säuren konnte das 2-Amino-Derivat **3e** erhalten werden. Dessen Struktur konnte durch

⁷⁾ W. Dirschel und E. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 416 (1930).

⁸⁾ F. Petuely und N. Meixner, Mh. Chem. **84**, 1061 (1953).

⁹⁾ R. Criegee, Angew. Chem. **50**, 153 (1937).

¹⁰⁾ W. Treibs, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1194 (1939).

spektroskopische Messungen (siehe Versuchsteil), durch sein mit Anisaldehyd gebildetes Azomethinderivat **3f** und durch eine Gegensynthese aus **1** und Desylchlorid (**5**) gesichert werden.

Auch für die Bildung von **3d** ist das Einhalten saurer Reaktionsbedingungen wesentlich, da in alkalischem Medium die Reaktion unter Bildung der Benzamino-triazole **4c** und **d** verläuft.

Die IR-Spektren der Verbindungen vom Strukturtyp **3** weisen durch die langwellig verschobenen Bandengruppen der NH-Valenzschwingung auf eine starke Assoziation durch Wasserstoffbrücken im Kristall hin. Eine Bandenverbreiterung und Verschiebung durch den raschen Platzwechsel des NH-Protons in der Wasserstoffbrücke des Imidazols ist bekannt¹¹⁾.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in KBr mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 457, die NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät A 60 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard und die Massenspektren mit einem Hitachi-Perkin-Elmer-Gerät RMU-6 D aufgenommen.

2-Acetamino-5.6-dimethyl-imidazo[1.2-b]-s-triazol (3a): Eine Lösung von 4.95 g (0.05 Mol) **3.5-Diamino-s-triazol (1)** und 8.8 g (0.1 Mol) geschmolzenem *Acetoin (2a)* in 30 ccm *Eisessig* wurde unter Zusatz von 0.1 g *p-Toluolsulfonsäure* zum Sieden erhitzt. Bereits nach 10 Min. setzte eine sich im Laufe der Zeit vertiefende Rotfärbung ein. Nach 3 Stdn. wurde die jetzt dunkelrote Lösung abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden auf der Nutsche mit Wasser gewaschen und die als Nebenprodukte entstandenen Acetaminotriazole **4a, b** mit heißem Wasser aus dem Kristallgemisch herausgelöst. Die zurückbleibenden farblosen Nadeln zeigten nach Umkristallisieren aus Äthanol und Trocknen i. Vak. den Schmp. 293–294°; Ausb. 3.5 g (36%).

IR (KBr): 3280 und 3175 (NH-Valenz); 3100–2575 (assoziierte NH-Valenz des Imidazolringes); 2975 und 2875 (CH₃-Valenz); 1692, 1520 und 1255/cm (Amid-Banden I, II und III).

NMR (CF₃CO₂H): δ 2.46 (s; 6H; CH₃); 2.54 (s; 3H; CH₃CO).

Massenspektrum: *m/e* 193 (37%; M⁺); 151 (100%; M⁺–H₂C=CO; *m** 118); 109 (32%; 151–H₂NCN; *m** 79); 68 (80%; 109–CH₃CN; *m** 42).

C₈H₁₁N₅O (193.2) Ber. C 49.73 H 5.74 N 36.25 Gef. C 49.63 H 6.03 N 36.31

2-Amino-5.6-dimethyl-imidazo[1.2-b]-s-triazol-hydrochlorid (3b·HCl): 1.93 g (0.01 Mol) **3a** wurden in einer Mischung von 10 ccm Äthanol und 5 ccm konz. *Salzsäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Nadeln ab; nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol und Trocknen bei 100° i. Vak. Schmp. 246–247°, Ausb. 1.6 g (85%).

IR (KBr): 3310 und 3190 (NH-Valenz); 3100–2575 (assoziierte NH-Valenz des Imidazolringes); 1660 (NH₂-Deformation); 1540, 1470, 1169 und 710 (*s*-Triazolring); 1440, 1200 und 1000/cm (Gerüst).

NMR (CF₃CO₂H): δ 2.46 (s; CH₃).

C₆H₁₀N₅]Cl (187.6) Ber. C 38.38 H 5.37 N 37.33 Gef. C 38.26 H 5.26 N 37.07

¹¹⁾ H. Zimmermann, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **65**, 821 (1961).

2-[2-Hydroxy-benzylidenamino]-5.6-dimethyl-imidazo[1.2-b]-s-triazol (**3c**): 1.5 g (0.01 Mol) **3b** wurden in 10 ccm absol. Äthanol heiß gelöst und nach Zusatz von 1.2 g (0.01 Mol) frisch dest. *Salicylaldehyd* und 2 Tropfen *Pyridin* auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die zunächst klare Lösung färbte sich innerhalb weniger Min. intensiv gelb und war nach 0.5 Stdn. bereits deutlich trüb, nach weiteren 1.5 Stdn. hatte sich ein feinkristalliner gelber Niederschlag gebildet. Er wurde abgesaugt, aus Eisessig umkristallisiert und i. Vak. über Kaliumhydroxid getrocknet. Schmp. 270–272° (Zers.), Ausb. 1.2 g (47%).

$C_{13}H_{13}N_5O$ (255.3) Ber. C 61.16 H 5.13 Gef. C 60.89 H 5.14

IR: Breite OH-Valenzbande durch Wasserstoffbrückenbildung bei 3200, teilweise von der assoziierten NH-Valenzbande, die auch die Feinstrukturierung zwischen 3000 und 2500 hervorruft; starke C=N-Valenzbande der Azomethingruppe nahe 1600, verbreitert durch Überlappung mit der C=C-Valenzschwingung (Schulter bei 1630) der isolierten Doppelbindung im Imidazolring; Aromatenbanden bei 1580, 1500 und 1430; s-Triazolring bei 750/cm.

2-[α -Benzoyl-benzylamino]-5.6-diphenyl-imidazo[1.2-b]-s-triazol (**3d**): Aus der zum Sieden erhitzten Lösung von 4.95 g (0.05 Mol) *Guanazol* (**1**), 21.2 g (0.1 Mol) *Benzoin* (**2b**) und 0.1 g *p-Toluolsulfonsäure* in 50 ccm *Eisessig* schied sich im Verlauf von 5 Stdn. ein weißer, feinkristalliner Niederschlag (3 g) der Acetylverbindungen **4a** und **b** ab. Das Gemisch wurde heiß filtriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Abtrennung weiterer Anteile **4a** bzw. **b** mit kalter verd. Salzsäure sowie des nicht umgesetzten Benzoins mit Äthanol wurde der gelbe Rückstand in siedendem Eisessig gelöst. Während 3 tägigen Stehenlassens bildete sich ein weißes, feinnadelig-verfilztes Kristallinat, das sich beim Trocknen im Exsiccator über pulverisiertem Natriumhydroxid langsam braun färbte. Wiederholtes Umkristallisieren aus Eisessig lieferte schließlich ein rein weißes, Kristalleisessig enthaltendes Produkt. Zur Entfernung des Eisessigs wurde i. Vak. bei 100° getrocknet, wobei die nadelartigen Kristalle „alterten“. Die so gewonnene Substanz schmolz bei 228–229°. Ausb. 6.8 g (29%).

IR (KBr): 3420 (NH-Valenz); 3080–2600 (assoziierte NH-Valenz des Imidazolringes); 1685 (C=O-Valenz); 1620, 1605, 1500 und 1450 (Aromatenbanden); 710/cm (s-Triazolring).

NMR (CF₃CO₂H): δ 8.1 und 7.5 (m; 2 und 18H; C₆H₅); 6.56 (s; 1H; Methinproton).

Massenspektrum: m/e 469 (1%; M⁺); 364 (100%; 469–C₆H₅CO); 105 (19%; C₆H₅CO⁺); 77 (27%; C₆H₅⁺; m* 56.5).

$C_{30}H_{23}N_5O$ (469.5) Ber. C 76.74 H 4.94 N 14.92 Gef. C 76.63 H 4.90 N 14.66

2-Amino-5.6-diphenyl-imidazo[1.2-b]-s-triazol-hydrochlorid (**3e**·HCl)

a) Aus **3d**: 4.7 g (0.01 Mol) **3d** wurden in einer Mischung von 10 ccm Äthanol und 25 ccm konz. *Salzsäure* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen farblosen Nadeln wurden aus absol. Äthanol umkristallisiert und schmolzen nach Trocknen i. Vak. bei 271–272°; Ausb. 2.7 g (85%).

IR (KBr): NH-Valenz 3380; typische breite Ammoniumbande zwischen 3100 und 2500; starke NH₂-Deformationsbande bei 1680; Aromatenbande der Phenylringe, überlappend mit Schwingungen des heterocyclischen Systems bei 1650, 1600, 1550 und 1450; intensive nichtplanare CH-Deformationsschwingungsbande der Phenylkerne bei 700/cm.

$C_{16}H_{14}N_5]Cl$ (311.8) Ber. C 61.63 H 4.56 N 22.44 Cl 11.37
Gef. C 61.58 H 4.72 N 22.20 Cl 11.62

b) Aus *Guanazol* (**1**) und *Desylchlorid* (**5**): Eine Lösung von 11.5 g (0.05 Mol) **5** und 4.95 g (0.05 Mol) **1** in 100 ccm Dioxan färbte sich in der Siedehitze dunkelrot. Nach 5 Stdn. wurde

auf etwa 50 ccm eingeeengt. Beim Abkühlen fiel eine rötliche Festsubstanz aus, die nach Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 271–272° lieferte. Misch-Schmp. mit dem Hydrochlorid nach a) ohne Depression, deckungsgleiche IR-Spektren. Ausb. 6.0 g (38%).

2-[4-Methoxy-benzylidenamino]-5,6-diphenyl-imidazo[1,2-b]-s-triazol (**3f**): In der siedenden Lösung von 2.7 g (0.01 Mol) der freien Base **3e** und 1.4 g (0.01 Mol) *Anisaldehyd* in 20 ccm absol. Äthanol unter Zusatz von 2 Tropfen *Pyridin* trat bereits nach 10 Min. intensive Gelbfärbung auf. Es wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und über Nacht zur Kristallisation stehengelassen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten *Anisaldehyds* wurde der gelbe Kristallbrei auf einer Tonplatte abgepreßt, mit Äther gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Nach Trocknen i. Vak. über pulverisiertem Natriumhydroxid zeigten die feinen gelben Nadeln den Schmp. 279–280°. Ausb. 3.0 g (75%).

IR (KBr): Gegenüber der freien Base **3e** fehlen die NH-Valenzbanden bei 3490 und 3320; bei 3060 aromatische CH-Valenzbande; Bandengruppe geringer Intensität der assoziierten NH-Valenz von 3000 bis 2600, daraus herausragend aldehydische CH-Valenz bei 2830; typische Aromaten- und C=N-Valenzbanden bei 1620, 1600, 1580, 1510 und 1450/cm.

C₂₄H₁₉N₅O (393.4) Ber. C 72.26 H 4.87 N 17.80 Gef. C 72.10 H 4.92 N 17.93

[38/72]