

Alfred Kreutzberger und Bernd Meyer¹⁾

Synthesen bicyclisch-heterocyclischer Ringsysteme, II²⁾

Notiz über 5.6-Dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazole

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 12. Juni 1972)

Die im Hinblick auf die Erzielung günstiger chemotherapeutischer Effekte durch Ringschlußreaktionen an Amidinen³⁻⁵⁾ durchgeführten Kondensationsversuche mit 3.5-Diamino-*s*-triazol haben zu Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazolen geführt²⁾. In Fortführung dieser Untersuchungen erschien die Einführung einer α -Dicarbonylgruppierung in dieses Ringsystem aus der Perspektive der Arzneistoffsynthese als erstrebenswert. So treten Heterocyclen mit α -Dicarbonylstruktur als Träger chemotherapeutischer Eigenschaften, beispielsweise tumorhemmender Wirksamkeit⁶⁾, auf. Andererseits werden sie vielfach zur Synthese spezieller Wirkstoffe, wie Virushemmer, herangezogen^{7,8)}.

Bei der Umsetzung von 3-Amino-*s*-triazol (**1a**) mit Oxalsäure-diäthylester (**2a**) trat Ringschluß ein, jedoch wurde eine Abhängigkeit dieses Cyclisierungsschrittes von den Reaktionsbedingungen beobachtet. In systematischen Untersuchungen wurde gezeigt, daß unterhalb 50° sowohl in Eisessig als auch in basischem Medium der erwartete Ringschluß völlig ausblieb. Unter diesen Bedingungen erwies sich das Produkt als 3-Äthoxalylamino-*s*-triazol (**3a**). In analoger Weise führte die Reaktion des 3.5-Diamino-*s*-triazols (**1b**) mit **2a** zu 5-Amino-3-äthoxalylamino-*s*-triazol (**3b**).

Selbst mit dem wesentlich aktiveren Oxalsäure-dichlorid (**2b**) kam es bei 3-Amino-*s*-triazol (**1a**) und 3-[4-Methoxy-benzylidenamino]-*s*-triazol (**5**) nicht zur Cyclisierung, sondern nach Hydrolyse zur Bildung von 3-Oxalylamino-*s*-triazol (**3c**). Die Struktur von **3c** und die des analog aus **1b** und **2b** hervorgegangenen 5-Amino-3-oxalylamino-*s*-triazols (**3d**) wurden durch Synthese aus **1a** bzw. **1b** und Oxalsäure (**2c**) gestützt.

Bei Temperaturen oberhalb 50° erfolgte neben **3** in geringerem Umfang die Bildung des Ringschlußproduktes **4**. Außer aus **1a** und **2a** kann das 5.6-Dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazol (**4a**) auch durch Cyclisierung von **3a** mittels Phosphoroxidchlorids oder thermisch erhalten werden. In entsprechender Weise bildet sich aus **1b** und **2a** in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen neben **3b** das 2-Amino-5.6-dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazol (**4b**), das seinerseits ebenfalls durch Cyclisierung von **3b** zugänglich ist.

Während die feinkristallinen offenkettigen Verbindungen **3a** bis **3d** in polaren organischen Solventien wie Eisessig oder Alkohol/Wasser noch löslich waren, ließen sich die gelben bicyclischen Produkte **4a** und **4b** nur durch Alkalilaugen oder hochkonzentrierte Mineralsäuren bei Raumtemperatur in Lösung bringen.

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

²⁾ I. Mitteil.: A. Kreutzberger und B. Meyer, Chem. Ber. 105, 1810 (1972).

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

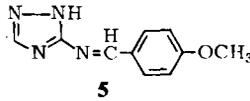
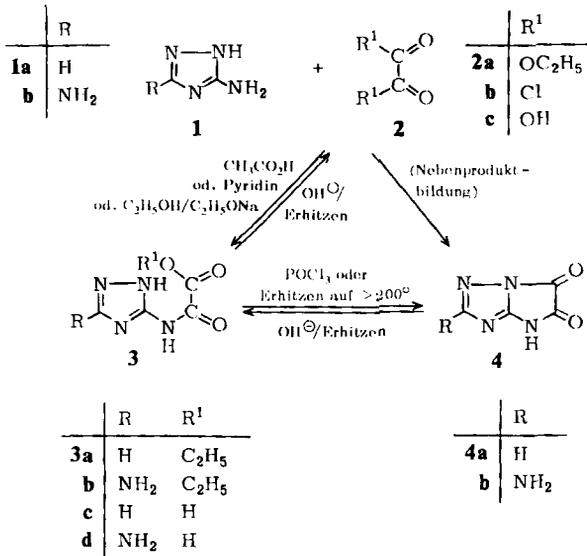
⁴⁾ A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 431 (1968).

⁵⁾ A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharmaz. 304, 856 (1971).

⁶⁾ R. C. Elderfield und J. R. Wood, J. org. Chemistry 27, 2463 (1962).

⁷⁾ D. J. Bauer, Brit. J. exp. Pathol. 36, 105 (1955).

⁸⁾ P. W. Sadler, J. chem. Soc. [London] 1961, 243.



In ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften gleichen die bicyclischen Verbindungen **4a** und **4b** weitgehend den aus *o*-Phenylendiamin und Oxalsäurederivaten zugänglichen 2,3-Dioxo-tetrahydrochinoxalinen⁹⁾. Beim Erwärmen mit Alkali erfolgt in Umkehrung ihrer Bildung Hydrolyse zu **3c** und **3d** bzw. zu den Ausgangsverbindungen. Acylierungs- und Alkylierungsversuche an **3** und **4** blieben ohne Erfolg. Wie die 2,3-Dioxo-tetrahydrochinoxaline haben **4a** und **4b** Schmelzpunkte über 360°. Die Substanzen verdampften selbst im Hochvakuum des Massenspektrometers nicht meßbar. Hingegen erfolgte bei den offenkettigen Äthoxalylverbindungen die Fragmentierung unter Elektronenbeschuß bereits bei Raumtemperatur.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* gilt unser besonderer Dank für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

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

3-Äthoxalylamino-*s*-triazol (**3a**)

a) Ein aus 8.4 g (0.1 Mol) 3-Amino-*s*-triazol (**1a**) und 45 g (0.31 Mol) Oxalsäure-diäthylester (**2a**) bestehendes Gemisch wurde unter Rühren 5 Stdn. zum Sieden erhitzt und das bei der Reaktion gebildete Äthanol abdestilliert. Der bereits während des Erhitzens ausgefallene

⁹⁾ R. Meyer und A. Seeliger, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2640 (1896).

gelbe Festkörper wurde nach dem Abfiltrieren wiederholt mit Eisessig extrahiert. Einengen des Essigsäureextraktes i. Vak. und Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol ergab **3a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 246–247°. Ausb. 10.2 g (55%).

b) 4.2 g (0.05 Mol) **1a** und 7.3 g (0.05 Mol) **2a** wurden in 50 ccm Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallene weiße, kristalline Masse wurde mit Wasser gründlich gewaschen und aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 246–247°; Ausb. 7.4 g (80%). Die sowohl ohne Verwendung eines Lösungsmittels als auch die in Eisessig, Pyridin oder Äthanol/Natriumalkoholat erhaltenen Substanzproben erwiesen sich als identisch.

IR (KBr): NH 3400, NH_{asso.}¹⁰⁾ breit 3250–3050, C=O (Ester) 1730, Amid I 1685, C–O 1240, 1045/cm.

MS: *m/e* 184 (5%; M⁺); 111 (51%; M⁺ – CO und C₂H₅O⁺)¹¹⁾; 84 (100%; Aminotriazol-Kation); 43 (48%)¹²⁾; 29 (45%; HC≡O⁺).

C₆H₈N₄O₃ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43

Gef. C 39.42 H 4.50 N 30.23 Mol.-Gew. 184 (massenspektroskop.)

5-Amino-3-äthoxalylamino-s-triazol (3b): 4.95 g (0.05 Mol) 3,5-Diamino-*s*-triazol (**1b**) und 14.6 g (0.1 Mol) Oxalsäure-diäthylester (**2a**) wurden unter Rühren und simultanem Abdestillieren des gebildeten Äthanol 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die breiige Masse mit 50proz. Äthanol extrahiert, der Extrakt eingengt und die erhaltenen Nadeln nochmals aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 250–251°. Beim Schmelzen zeigten die farblosen Nadeln ab 220° Feuchtigkeitsverlust. Nach Trocknen bei 100° über P₂O₅ i. Vak. wies die Substanz 1/2 Mol Kristallwasser auf. Ausb. 5.3 g (51%).

IR (KBr): NH 3450, 3380 und 3300, C=O (Ester) 1730, Amid I 1690/cm.

MS: *m/e* 199 (6%; M⁺); 126 (14%; M⁺ – CO und C₂H₅O⁺)¹¹⁾; 99 (100%; Guanazol-Kation)¹³⁾; 29 (67%; C₂H₅⁺).

C₆H₉N₅O₃ · 1/2 H₂O (208.2) Ber. C 34.62 H 4.81 N 33.65

Gef. C 34.64 H 5.07 N 33.54

Ber. Mol.-Gew. 199.2 (ohne Kristallwasser)

Gef. Mol.-Gew. 199 (massenspektroskop.)

3-Oxalylamino-s-triazol (3c)

a) Aus **2b**: 4.2 g (0.05 Mol) 3-Amino-*s*-triazol (**1a**) wurden durch Erwärmen in 100 ccm absol. Pyridin klar gelöst und nach dem Abkühlen in einer Kältemischung unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 6.5 g (0.05 Mol) Oxalsäure-dichlorid (**2b**) versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 1 Sde. im Wasserbad erhitzt und anschließend auf Eis gegossen. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure bildete sich ein farbloser kristalliner Niederschlag, aus dem **3c** durch Extraktion mit Äthanol gewonnen wurde. Die nach dem Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol erhaltenen quaderförmigen Kristalle schmolzen bei 242–243° und verfestigten sich wieder beim weiteren Erhitzen über den Schmp. hinaus unter Gelbfärbung. Die Elementaranalyse der bei Raumtemp. im Vak.-Exsikkator über KOH/P₂O₅ getrockneten Substanz ergab 1 Mol Kristallwasser. Ausb. 7.5 g (86%).

IR (KBr): NH 3400, Carboxyl-OH 3000–2500, C=O (Carboxyl) 1730, Amid I 1685, C–O¹⁴⁾ 1390, OH-Wagging 955/cm.

¹⁰⁾ W. Otting und H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. **622**, 23 (1959).

¹¹⁾ E. M. Emery, Analytic. Chem. **32**, 1495 (1960).

¹²⁾ A. L. Jannings und J. E. Boggs, J. org. Chemistry **29**, 2065 (1964).

¹³⁾ A. M. Duffield und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4554 (1965).

¹⁴⁾ M. S. C. Flett, J. chem. Soc. [London] **1951**, 962.

MS: m/e 156 (5.5%; M^+); 111 (65%; $M^+ - CO_2$ und H^+ ; $m^* 79$, entsprechend $156 \rightarrow 111$; berechnet 78.99); 84 (84%; Aminotriazol-Kation); 57 (25%; Aminotriazol-Kation $- HCN$; $m^* 39$; berechnet: 38.68); 44 (89%; CO_2^+); 28 (100%; CNH_2^+)¹²⁾.

$C_4H_4N_4O_3 \cdot H_2O$ (174.1) Ber. C 27.59 H 3.47 N 32.18

Gef. C 27.50 H 3.61 N 32.17

Ber. Mol.-Gew. 156.1 (ohne Kristallwasser)

Gef. Mol.-Gew. 156 (massenspektroskop.)

Auch die Umsetzung des 3-[4-Methoxy-benzylidenamino]-*s*-triazols¹⁵⁾ (**5**) mit **2b** in Pyridin führte zu **3c**. Das Säurechlorid wurde bei 5° zu der Suspension von **5** in 50 ccm Pyridin zugetropft und nachfolgend noch 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Identität wurde durch Mischprobe bestätigt. Schmp. 242–243°. Ausb. 80%.

b) Aus **2c**: 4.2 g (0.05 Mol) **1a** und 4.5 g (0.05 Mol) Oxalsäure (**2c**) wurden 3 Stdn. in 100 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt. Bereits in der Hitze schieden sich farblose Kristalle aus der Lösung ab. Nach dem Abkühlen wurde das Kristallisat abgesaugt, aus 50proz. Äthanol umkristallisiert und über P_2O_5 und pulverisiertem KOH i. Vak. getrocknet. Schmp. 242–243°. Ausb. 2.2 g (25%).

5-Amino-3-oxalylamino-*s*-triazol (**3d**)

a) Aus **2b**: 4.95 g (0.05 Mol) 3,5-Diamino-*s*-triazol (**1b**) wurden in 100 ccm heißem Pyridin gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0° wurden 6.5 g (0.05 Mol) Oxalsäure-dichlorid (**2b**) tropfenweise eingerührt. Danach wurde auf dem Wasserbad noch ca. 3 Stdn. erhitzt, nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich grobe, farblose, quaderförmige Kristalle abschieden. Nach dem Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol und mehrtägigem Trocknen über P_2O_5 i. Vak. Schmp. 247–248°. Ausb. 7.0 g (82%).

IR (KBr): NH 3410, 3370 und 3280; zwischen 3230 und 2550/cm starke, breite Bande durch Überlagerung von $NH_{\text{assoz.}}$ und Carboxyl-OH; C=O (Carboxyl) 1730, Amid I 1690, C—O 1400/cm.

$C_4H_5N_5O_3$ (171.1) Ber. C 28.07 H 2.95 N 40.93 Gef. C 27.91 H 3.24 N 40.90

b) Aus **2c**: 4.95 g (0.05 Mol) 3,5-Diamino-*s*-triazol (**1b**) und 4.5 g (0.05 Mol) Oxalsäure (**2c**) wurden in 100 ccm Äthanol gelöst. Während 3stdg. Siedens bildete sich ein farbloser kristalliner Niederschlag. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 247–248°. Ausb. 3.3 g (38%). Die Identität mit einer nach a) dargestellten Probe ergab sich aus IR-Vergleich und Mischprobe.

5,6-Dioxo-5,6-dihydro-imidazo[1,2-*b*]-*s*-triazol (**4a**)

a) Aus **1a**: Das bei der Darstellung von **3a** aus **1a** und **2a** erhaltene, in Eisessig unlösliche Produkt wurde zuerst mit heißem Wasser, dann nacheinander mit siedendem Äthanol, Dioxan, Benzol und Chloroform von Verunreinigungen befreit. Nach dem Trocknen i. Vak. über P_2O_5 ließ sich die Substanz zwar durch Erhitzen bis 350° nicht schmelzen, gab aber oberhalb 250° Feuchtigkeit ab. Die Elementaranalyse zeigte nach mehrtägigem Erhitzen der Substanz auf 100° i. Vak. 1 Mol Kristallwasser an. Nur in starken Mineralsäuren und in Alkalilaugen löslich. Ausb. 5.5 g (35%).

IR (KBr): NH 3450, $NH_{\text{assoz.}}$ und $OH_{\text{assoz.}}$ 3400–3100, 3000–2700; 1700/cm (s) C=O-Valenzbande, verbreitert¹⁶⁾ durch zwei C=O-Gruppen in Nachbarstellung.

NMR (NaOD/D₂O) (TMS als äußerer Standard): δ 7.9 ppm (s): Methinproton des Triazolringes.

$C_4H_2N_4O_2 \cdot H_2O$ (156.1) Ber. C 30.78 H 2.58 N 35.89 Gef. C 30.48 H 2.91 N 35.60

¹⁵⁾ E. I. du Pont de Nemours & Co., Niederländ. Pat.-Appl. 301 383 (Cl. C 07d) (1965), C. A. **64**, 8196f (1966).

¹⁶⁾ H. Brockmann und H. Musso, Chem. Ber. **89**, 241 (1956).

b) *Durch trockenes Erhitzen von 3a*: 9.2 g (0.05 Mol) **3a** wurden 2 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das braune Reaktionsgemisch in 20proz. Natronlauge gelöst, mit verd. Salzsäure gefällt und mehrfach mit heißem Wasser gewaschen. Die graue, amorphe Substanz zeigte bei der Mischprobe mit dem nach a) dargestellten Produkt keine Depression; die IR-Spektren waren identisch. Ausb. 2.6 g (33%).

c) *Durch Cyclisierung von 3c mit POCl₃*: 5.2 g (0.03 Mol) **3c** wurden mit 20 ccm Phosphoroxidchlorid 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde zur Trockne eingedampft, neutralisiert und der dunkelbraune Festkörper durch abwechselndes Lösen in Natronlauge und Ausfällen mit verd. Salzsäure gereinigt. Die nach a), b) und c) dargestellten Substanzproben erwiesen sich als identisch.

2-Amino-5.6-dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-b]-s-triazol (4b)

a) *Aus 3.5-Diamino-s-triazol (1b)*: 4.95 g (0.05 Mol) **1b** und 7.3 g (0.05 Mol) **2a** wurden in 50 ccm Eisessig 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich ein gelber, amorpher Niederschlag bildete. Dieser Niederschlag wurde nacheinander mit siedendem Wasser, Äthanol, Benzol, Chloroform und Eisessig behandelt und wegen seiner Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf diese Weise gereinigt. Bei der Schmelzprobe veränderte sich die Substanz bis 350° nicht. Ausb. 1.9 g (25%).

Durch Auflösen in Schwefelsäure und Ausfällen mit Wasser bildete sich **4b**·H₂SO₄ als farbloses Salz, das beim Behandeln mit heißem Wasser wieder zur gelben, freien Base **4b** hydrolysiert wurde. Im IR-Spektrum zeigt sich diese Salzbildung in der breiten Ammoniumbande um 3000/cm.

IR (KBr): NH 3430 (m), 3350 (m) und 3260 (s), C=O 1680 (s), s-Triazolring 1620 und 1580/cm (s).

C₄H₃N₅O₂ (153.1) Ber. C 31.38 H 1.98 N 45.75 Gef. C 31.06 H 2.22 N 45.46

b) *Aus 5-Amino-3-äthoxalylamino-s-triazol (3b)*: 9.5 g (0.05 Mol) **3b** wurden ca. 3 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braune amorphe Substanz wiederholt in Natronlauge gelöst und mit verd. Salzsäure wieder ausgefällt. Nach dem Waschen mit heißem Wasser und Trocknen über P₂O₅ i. Vak. ließ sich die gelbe amorphe Substanz durch Erhitzen auf 350° nicht schmelzen. Die Mischprobe mit der nach a) dargestellten Substanz zeigte keine Depression, die IR-Spektren waren identisch. Ausb. 2.3 g (30%).

c) *Durch Cyclisierung von 3d mit POCl₃*: 8.85 g (0.05 Mol) **3d** wurden mit 25 ccm POCl₃ 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das POCl₃ abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, neutralisiert und wie vorstehend aufgearbeitet. IR-Vergleich zeigt Identität mit **4b**.

Einwirkung von Alkali auf 5.6-Dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-b]-s-triazole (4)

a) *Auf 5.6-Dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-b]-s-triazol (4a)*: 1.5 g **4a** wurden in 10 ccm 2*n* NaOH 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Ansäuern mit 2*n* HCl wurden aus dem Reaktionsgemisch 3-Amino-s-triazol (**1a**) und Oxalsäure (**2c**) neben **3c** isoliert. Die Identität der Hydrolyseprodukte ergab sich aus den Mischproben mit den entsprechenden Reinsubstanzen.

b) *Auf 2-Amino-5.6-dioxo-5.6-dihydro-imidazo[1.2-b]-s-triazol (4b)*: 1.5 g **4b** wurden 15 Min. mit 2*n* NaOH im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 2*n* HCl bis zur sauren Reaktion versetzt. Außer einer geringen Menge **3d** konnten Guanazol (**1b**) und Oxalsäure (**2c**) aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Die Identitätsprüfungen erfolgten durch Mischprobe.