

Zur Anlagerung von Aminoverbindungen an Dicyandiamid

Alfred Kreuzberger* und Atif Tantawy

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2 + 4, D-1000 Berlin 33 (Dahlem)

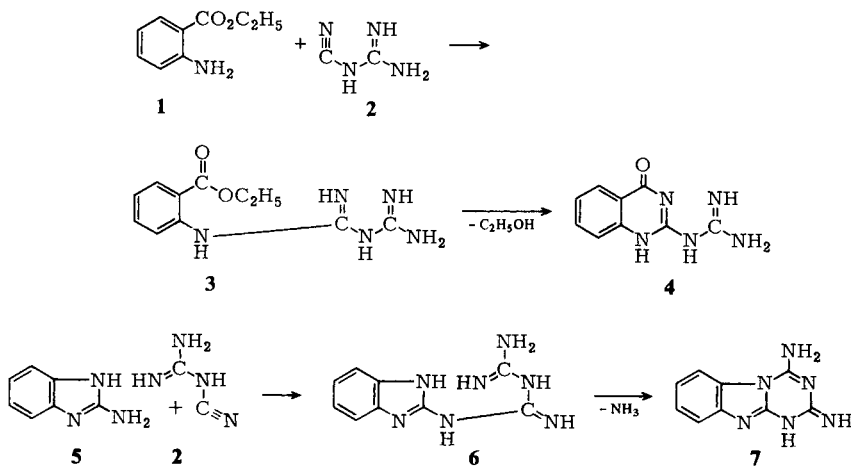
Eingegangen am 24. Februar 1978

About the Addition of Amino Compounds to Dicyandiamide

The reaction of ethyl anthranilate (1) with cyanoguanidine (dicyandiamide, 2) leads to 2-guanidino-4-quinazolinone (4). 2-Aminobenzimidazole (5) reacts with 2 to yield 4-amino-2-imino-1,2-dihydro-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazole (7).

Die im Hinblick auf die antivirale Wirksamkeit bestimmter Biguanide, z. B. des 1,1-Anhydrobis(β -hydroxyethyl)biguanids¹⁾, ausgebaute Synthese fluorierter 1-Arylbiguanide²⁾ hat durch Variation der Substituenten zu Verbindungen geführt, die auffallende virustatische Effekte auszulösen vermögen, wie die die Vermehrung von *Herpes simplex*-Virus hemmenden 1-[3-(Ethoxycarbonyl)phenyl]- und 1-[4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]biguanide³⁾.

Bei dem Versuch jedoch, auch das 1-[2-(Ethoxycarbonyl)phenyl]biguanid (3) durch Anlagerung von Anthranilsäure-ethylester (1) an Cyanguanidin (Dicyandiamid, 2) darzustellen, wurde ein anderes Reaktionsprodukt erhalten. Zwar darf hier 3 als Intermediärprodukt angesehen werden, doch stabilisiert sich dieses, selbst unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, wie Wechsel des Lösungsmittels (Methanol; Pyridin; Ethanol) oder Zusammenschmelzen der Reaktionsteilnehmer, durch Ringschluß und Bildung von 2-Guanidino-4-chinazolon (4).



¹⁾ B. Melander, *Arzneim.-Forsch.* **10**, 319 (1960).

²⁾ A. Kreuzberger und A. Tantawy, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1625.

³⁾ A. Kreuzberger und A. Tantawy, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (im Druck).

Im Rahmen der Entwicklung virustatischer Biguanide^{1,2)} wurde ferner in Anlehnung an die Funktion des Imidazolrings als Partialstruktur in bekannten Virushemmern, wie dem die virale RNA-Synthese hemmenden⁴⁾ 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazol, die Kombination dieses Ring-systems mit dem Biguanidgerüst angestrebt. Realisierung dieser Konzeption wurde in der Addition des 2-Aminobenzimidazols (5) an 2 gesucht. Jedoch ist auch hier das Anlagerungsprodukt (6) als Zwischenstufe zu betrachten, aus der durch Cyclisierung als Endprodukt dieser Reaktion das 4-Amino-2-imino-1,2-dihydro-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazol (7) hervorgeht. Dieser Cyclisierungsschritt steht in Analogie zu intramolekularen Ringschlüssen anderer Verbindungstypen mit Amidgruppierungen, wie den 2-Amidinohydrazinopyrimidinen⁵⁾.

Wir danken dem Fonds der *Chemischen Industrie*, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der *Süddeutschen Kalkstickstoff-Werke AG*, Trostberg, speziell für die Überlassung von Dicyandiamid.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert. — ¹H-NMR: Varian A-60 A und T 60, TMS als innerer Standard. — Massenspektren: Varian-CH 7. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 237 und 421. — Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2-Guanidino-4-chinazolon-hydrochlorid (4 · HCl): Zu einer Lösung von 4.95 g (0.03 mol) Antranilsäure-ethylester (1), 3.3 g konz. Salzsäure und 12.5 ml Wasser wurden 3.3 g (0.03 mol) Cyanguanidin (Dicyandiamid, 2) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt. Hierbei schied sich aus der anfangs gebildeten klaren Lösung eine farblose Festsubstanz ab. Nach 1 stdg. Erhitzen und Abkühlen wurde abgesaugt und das Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 3.0 g (65%) farblose Prismen, Schmp. 267–268°C. Mischprobe erwies die Identität mit einer authentischen⁶⁾ Substanzprobe.

C₉H₉N₅O · HCl (239.6) Ber. C 45.10 H 4.21 N 29.22 Gef. C 45.40 H 4.24 N 28.99

*4-Amino-2-imino-1,2-dihydro-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazol-hydrochlorid* (7 · HCl): 6.93 g (0.03 mol) 2-Aminobenzimidazol-monosulfat (5) und 3.3 g (0.03 mol) 2 wurden durch Zusammenschmelzen bei 180–200°C zur Reaktion gebracht. Es entstand eine klare Schmelze, aus der sich Ammoniak entwickelte und die innerhalb von ca. 5 min zu einem festen hellgelben Produkt erstarrte. Die Gesamterhitzungsdauer betrug 30 min. Nach Abkühlen wurde das Produkt mit 30 ml Wasser versetzt, abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 3.3 g konz. Salzsäure und 30 ml Wasser erwärmt. Nach Entfernen des Wassers i. Vak. wurde das Produkt getrocknet und anschließend aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 5.0 g (70%) farblose Prismen mit Zers.-P. 304–306°C, löslich in heißem Wasser und Methanol.

IR (KBr): 3190 (=NH-Valenz, Imino-Gruppe⁷⁾), 1670, 1620, 1570 (C=C/C=N-Valenz, *s*-Triazinring), 755 cm⁻¹ (CH-Deformation, Benzolring). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.0–9.5 (m; 2H, NH₂ am *s*-Triazinring), 8.25–8.65 (m; 6H, 4H arom. und 2H des =NH₂⁺-Iminiumions am *s*-Triazinring). Die Protonen am *s*-Triazinring, an der Iminiumgruppierung und an der NH₂-Gruppe sind mit CD₃CO₂D austauschbar. — MS (50°C): *m/e* = 200 (100%, M⁺).

C₉H₈N₆ · HCl (236.7) Ber. C 45.67 H 3.83 N 35.51 Cl 14.99 Molmasse 200.2 (freie Base)
Gef. C 45.45 H 3.85 N 35.65 Cl 14.62 Molmasse 200 (MS)

⁴⁾ H.-J. Eggers und J. Tamm, *Virology* **18**, 426 (1962).

⁵⁾ A. Kreuzberger, *Chem. Ber.* **99**, 2237 (1966).

⁶⁾ T. Takahashi und A. Niio, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **63**, 249 (1943).

⁷⁾ P. L. Pickard und G. W. Polly, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5169 (1954).