

KONDENSATIONEN MIT HYDRAZIN-N,N'-DICARBONSÄUREDIAMIDIN,  
XXIII [1]  
FLUORIERTE  $\beta$ -DIKETONE ALS REAKTIONSPARTNER

Alfred Kreutzberger und Gisa Riße

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

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Verwendung von 30prozentiger wäßriger Kaliumcarbonatlösung als Reaktionsmedium gehen aus der Kondensation des Hydrazin-N,N'-dicarbonsäurediamidins mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion das 4,4'-Dimethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin, mit 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion das 4,4'-Diethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin, hervor. Hierbei kann das auf der Intermediärstufe dieser Reaktion gebildete 2-Guanidinoamino-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin isoliert werden, während das 4-Ethyl-2-guanidinoamino-6-trifluormethylpyrimidin Cyclisierung zum 2-Amino-5-ethyl-7-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin eingeht.

SUMMARY

Application of a 30% aqueous potassium carbonate solution for the condensation of 1,2-hydrazinedicarboxamide with 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione leads to the formation of 4,4'-dimethyl-6,6'-bis-(trifluoromethyl)-2,2'-hydrazopyrimidine, with 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanedione to 4,4'-diethyl-6,6'-bis-(trifluoromethyl)-2,2'-hydrazopyrimidine. 2-Guanidinoamino-4-methyl-6-trifluoromethylpyrimidine formed as an intermediate in this reaction may be isolated, while 4-ethyl-

2-guanidinoamino-6-trifluoromethylpyrimidine undergoes cyclization to yield 2-amino-5-ethyl-7-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

## EINLEITUNG

Als nach der ersten Synthese der 2,2'-Hydrazopyrimidine [2] in dieser Strukturklasse Vertreter mit antineoplastischer Wirksamkeit bekannt wurden [3,4], setzte besonders aufgrund dieser Befunde eine intensive Untersuchung des reaktiven Verhaltens des Hydrazin-N,N'-dicarbonsäurediamidins (1) ein. Eines der markantesten Ergebnisse beinhaltet die Überführbarkeit von 1 in das System der s-Triazolo[1,5-a]-pyrimidine [3,5], in dem sich ebenfalls tumorhemmende Wirksamkeit angedeutet findet [4]. Es war jedoch auffallend, daß einige  $\beta$ -Diketone, wie 1,3-Diphenyl-1,3-propan-dion und 3-Phenylazo-2,4-pentandion, selbst bei erhöhter Reaktionstemperatur nicht mit 1 zur Reaktion gebracht werden konnten [1]. Unter dem Aspekt der Möglichkeit einer Aktivierung des eingesetzten  $\beta$ -Diketons durch Beeinflussung der Stärke der in diesem Strukturtyp vorliegenden Wasserstoffbrückenbindung [6-8] wurde die Untersuchung von Beziehungen zwischen Substituenten und Reaktivität von  $\beta$ -Diketonen gegenüber 1 in den Mittelpunkt der vorliegenden Studie gestellt. Insbesondere sollte die Einbeziehung der durch einen stark negativen induktiven Effekt ausgezeichneten Trifluormethylgruppe angestrebt werden. Auch aus therapeutischer Sicht erschien in Anlehnung an bekannte fluorierte Tumorhemmer, wie das 5-Fluoruracil [9] und 5-Trifluormethyluracil [10], die Einführung von Fluor in das Wirkstoffmolekül anstrebenswert.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Erste Verwirklichung hat diese Konzeption in der analog zu früheren Untersuchungen [1,2] in 30proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung bei Raumtemperatur durchgeführten und 4,4'-Dimethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin (4a) liefernden Umsetzung von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) im Molverhältnis 1:2 gefunden. Unter denselben Reakti-

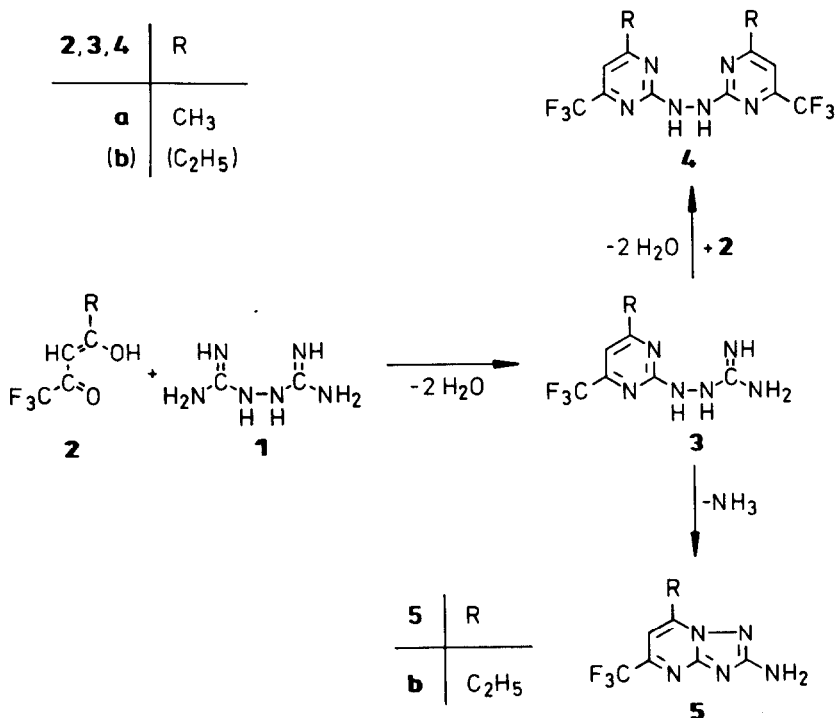
onsbedingungen ist aus der Umsetzung von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (2b) das 4,4'-Diethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin (4b) hervorgegangen.

Da die Reaktion durch Einführung der Trifluormethylgruppe stark beschleunigt worden war, ergab sich hier die allgemeine Frage nach dem Reaktionsverlauf unter variierten Reaktionsbedingungen. Unter dieser Problemstellung wurde 2a mit 1 in ethanolischer Natronlauge unter Rückfluß erhitzt. Im Gegensatz zur Reaktion mit unfluorierten  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen trat dabei keine Ammoniakentwicklung auf. Aus dieser Beobachtung mußte gefolgert werden, daß ein Triazolopyrimidinderivat nicht gebildet worden war. Die nach 20stg. Reaktionszeit erhaltene Substanz erwies sich als identisch mit der bei Raumtemperatur gewonnenen Verbindung (4a).

Neben Verbindung 4a konnte eine weitere Substanz isoliert werden, die als 2-Guanidinoamino-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin (3a) identifiziert wurde. In der Isolierung von 3a liegt ein weiterer Beweis dafür, daß die Cyclisierung zuerst an einer Seite des Diamidins (1) erfolgt; der sich anschließende weitere Reaktionsschritt unter Bildung von 4a verläuft unter den gegebenen Bedingungen jedoch nicht quantitativ. Durch Verdoppelung der Diketonkomponente (2a) kann die Ausbeute an 4a von 34% auf 76% erhöht werden. 3a kann ferner nachträglich durch erneutes Erhitzen mit 2a in 4a übergeführt werden.

Im Gegensatz hierzu ließ sich bei der unter Rückfluß durchgeführten Umsetzung von 1 mit 2b außer 4b das ebenfalls zu erwarten gewesene 4-Ethyl-2-guanidinoamino-6-trifluormethylpyrimidin (3b) nicht isolieren. Statt dessen fiel 2-Amino-5-ethyl-7-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin (5b) in Substanz an. Zur Erklärung der Bildungsweise von 5b muß davon ausgegangen werden, daß 3b auch hier als Zwischenprodukt auftritt, sich jedoch unter  $\text{NH}_3$ -Abspaltung und Cyclisierung zu 5b stabilisiert. Bedingt durch den negativen induktiven Effekt der Trifluormethylgruppe liegt an dem dieser Gruppe benachbarten N-Atom in 3b eine verringerte Elektronendichte vor, so daß das der Ethylgruppe in 3b am nächsten stehende N-Atom bei der Cyclisierung Vorrang gewinnt.

Nachdem bereits in früheren Arbeiten die 2-Guanidinoaminopyrimidinstruktur als gemeinsame Intermediärstufe bei der Synthese der 2,2'-Hydrazo- und der Triazolopyrimidine postuliert worden ist [3,11,12], konnte in jüngster Zeit durch Isolierung des 2-Guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-ons [13] und nunmehr auch von **3a** die Richtigkeit des früher aufgestellten Postulats bewiesen werden.



Durch spektroskopische Daten lassen sich die vorstehend getroffenen Strukturzuordnungen untermauern. Am Beispiel des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von **4a**, gemessen in CDCl<sub>3</sub>, seien die typischen Signale des Strukturtyps **4** aufgezeigt. Die Resonanz der beiden NH-Protonen erscheint als etwas breiteres Singulett bei δ = 7,66 ppm. Der Befund, daß durch Austausch mit D<sub>2</sub>O dieses Signal nicht vollständig verschwindet, steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen, die auch an verschiedenen

anderen NH-Strukturen gemacht worden sind [14]. Die ringständigen Protonen an C-5 und C-5' absorbieren als Singulett bei  $\delta = 6,84$  ppm, und die Methylgruppen ergeben ein Signal bei  $\delta = 2,42$  ppm. Das Verhältnis der Integrale beträgt von tieferem zu höherem Feld 2 : 2 : 6. Andererseits zeigt das in  $[D_6]$ DMSO aufgenommene  $^1H$ -NMR-Spektrum von 3a-nitrat für die NH-NH-Gruppierung getrennte Signale, da die beiden Protonen nicht mehr magnetisch äquivalent sind. Es werden zwei Singulett bei  $\delta = 9,62$  und  $9,43$  ppm registriert. Das Singulett bei  $\delta = 7,43$  ppm entspricht den beiden Aminogruppen, während das H-5 des Pyrimidinringes als scharfes Signal bei  $\delta = 7,23$  ppm erscheint. Die Absorption der Methylgruppe wird durch das Resonanzsignal des Lösungsmittels überdeckt. Von tiefem zu höherem Feld fortschreitend, beträgt das Verhältnis der Integrale ohne die Methylgruppe 1 : 1 : 4 : 1.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert. - IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421. -  $^1H$ -NMR: Varian A-60 A und T 60,  $\delta$ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: Varian-Massenspektrometer CH 7. - Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck).

#### 4,4'-Dimethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin (4a)

##### a) Aus 1 bei Raumtemperatur

Zu einer Lösung von 1,2 g (0,005 mol) 1 in 20 ml Wasser wurden 1,6 g (0,01 mol) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) hinzugefügt. Unter Rühren wurde das Zweiphasengemisch mit 4,6 g (0,01 mol) einer 30proz. wäsr.  $K_2CO_3$ -Lösung versetzt. Die Reaktion setzte sofort ein, und es bildete sich eine gelbliche Suspension. Nach 6täg. Reaktionszeit bei Raumtemp. wurde mit Ether extrahiert und die nach dem Eindampfen zurückbleibende Festsubstanz aus 70proz. Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp.  $155^\circ C$ , Ausbeute 400 mg (23%).

b) Aus 1 bei erhöhter Reaktionstemperatur

Ein aus 1,2 g (0,005 mol) 1, 1,6 g (0,01 mol) 2a, 5 ml (0,01 mol NaOH) 2N NaOH und 30 ml Ethanol bestehendes Gemisch wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wird das gebildete Kristallisat abfiltriert (Filtrat G) und aus 70proz. Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 600 mg (34%). Die Substanz erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit einer nach a) erhaltenen Substanzprobe. IR (KBr): 3245 (NH), 3030 (CH), 1585-1550 (NH, C=C, C=N), 1180  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CF}_3$ ). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,66 (s; 2H, NH-NH)<sup>+</sup>, 6,84 (s; 2H, H-5,5'), 2,42 (s; 6H, 6,6'- $\text{CH}_3$ ); <sup>+</sup>tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus. - MS (70 eV/100 °C): m/e = 352 (M<sup>+</sup>, 100%), 333 (9%; M - F), 323 (2%; M -  $\text{N}_2\text{H}$ ), 283 (8%; M -  $\text{CF}_3$ ), 177 (5,5%; Pyr-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 163 (40%; M -  $\text{N}_2\text{Pyr}$ ). -  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_6$  (352,3) Ber. C 40,92 H 2,86 N 23,86; Gef. C 40,92 H 3,00 N 24,86.

2-Guanidinoamino-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin-nitrat  
(3a)

Durch Eindampfen des bei der Darstellung von 4a nach Verfahren b) erhaltenen Filtrats G fiel eine weitere kristalline Substanz an, die aus Wasser/Ethanol (6 : 4) umkristallisiert wurde. Farblose glänzende Nadeln, Schmp. 191 °C, Ausbeute 240 mg (16%). IR (KBr): 3430, 3350, 3175 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 2925 ( $\text{CH}_3$ ), 1670, 1635, 1570 (NH,  $\text{NH}_2$ -Deform., C=C, C=N), 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CF}_3$ ). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9,70 (s; 1H, NH)<sup>+</sup>, 9,54 (s; 1H, NH)<sup>+</sup>, 7,73 (s; 4H, 2  $\text{NH}_2$ )<sup>+</sup>, 7,30 (s; 1H, H-5), 2,54 ( $\text{CH}_3$  vom Lösungsmittel überdeckt); <sup>+</sup>tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus. - MS (70 eV/150 °C): m/e = 234 (M<sup>+</sup>, 96%), 217 (18%; M -  $\text{NH}_3$ , m<sup>\*</sup>), 203 (19%; M -  $\text{N}_2\text{H}_3$ ), 192 (100%; M -  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , m<sup>\*</sup>), 163 (82%; 192 -  $\text{N}_2\text{H}$ , m<sup>\*</sup>), 143 (22%; 163 - HF, m<sup>\*</sup>), 43 (49%, HN=C-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). -  $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6 \cdot \text{HNO}_3$  (297,2) Ber. C 28,29 H 3,39 N 32,99; Gef. C 28,41 H 3,44 N 32,90.

4,4'-Diethyl-6,6'-bis-(trifluormethyl)-2,2'-hydrazopyrimidin  
(4b)

a) Aus 1 bei Raumtemperatur

Einem Gemisch aus 2,4 g (0,01 mol) 1 und 3,3 g (0,02 mol) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (2b) in 20 ml Wasser wird

unter Rühren bei Raumtemp. 9,2 g (0,02 mol) einer 30proz. wäbr.  $K_2CO_3$ -Lösung. zugetropft. Nach kurzer Zeit setzt Trübung ein, die sich nach beendeter Laugenzugabe zu einer zähen Masse verdichtet, sich aber nach mehrstg. Rühren gleichförmig suspendieren läßt. Nach 6täg. Reaktionszeit bei Raumtemp. wird mit Ether extrahiert und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der gelbliche zähflüssige Rückstand wird durch Verreiben mit Wasser zur Kristallisation gebracht und durch Sublimation gereinigt. Farblose Nadeln, Schmp.  $131^\circ C$ , Ausbeute 870 mg (23%).

b) Aus 1 bei erhöhter Temperatur

Dieselbe Verbindung läßt sich aus 1,2 g (0,005 mol) 1, 1,6 g (0,01 mol) 2b, 5 ml (0,01 mol NaOH) 2N NaOH und 30 ml Ethanol durch 20stdg. Erhitzen unter Rückfluß gewinnen. Das beim Einengen des Reaktionsgemisches anfallende Kristallisat wird abgesaugt (Filtrat E) und liefert beim Umkristallisieren aus Ethanol farblose Nadeln; Schmp.  $131^\circ C$ , Ausbeute 720 mg (38%). IR (KBr): 3250 (NH), 3050 (CH), 2980 ( $C_2H_5$ ), 1590, 1570, 1525 (NH-Deform., C=C, C=N),  $1180\text{ cm}^{-1}$  ( $CF_3$ ). -  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,6 (s; 2H, NH-NH)<sup>+</sup>, 6,85 (s; 2H, H-5,5'), 2,65 (q; 4H, J = 7 Hz, 6,6'- $CH_2CH_3$ ), 1,16 (t; 6H, J = 9 Hz, 6,6'- $CH_2CH_3$ ); <sup>+</sup>tauscht mit  $D_2O$  aus. - MS (70 eV/ $35^\circ C$ ): m/e = 380 ( $M^+$ , 100%), 381 (9,6%; M - F), 351 (8,1%; M -  $N_2H$ ), 311 (5,1%; M -  $CF_3$ ), 190 (16%; M - Pyr-NH), 177 (31%; M -  $N_2Pyr$ ). -  $C_{14}H_{14}F_6N_6$  (380,3) Ber. C 44,23 H 3,71 N 22,09; Gef. C 44,29 H 3,80 N 21,84.

2-Amino-5-ethyl-7-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin  
(5b)

Bei der Aufarbeitung durch Einengen des bei der Synthese von 4b nach Verfahren b) erhaltenen Filtrats E ließ sich aus dem Filtrat ein kristallines Produkt isolieren, das aus Wasser/Ethanol (3 : 2) umkristallisiert wurde. Farblose glänzende Plättchen, Schmp.  $232^\circ C$ , Ausbeute 180 mg (16%). IR (KBr): 3350, 3175 ( $NH_2$ ), 2990, 2945, 2880 ( $C_2H_5$ ), 1645, 1600, 1570, 1535 ( $NH_2$ , C=C, C=N),  $1170\text{ cm}^{-1}$  ( $CF_3$ ). -  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,37 (s; 1H, H-6), 6,79 (s; 2H,  $NH_2$ )<sup>+</sup>, 3,11 (q; 2H, J = 7 Hz, 5- $CH_2-CH_3$ ), 1,38 (t; 3H, J = 7 Hz, 5- $CH_2CH_3$ ); <sup>+</sup>tauscht mit  $D_2O$  aus. - MS (70 eV/ $80^\circ C$ ): m/e =

231 ( $M^+$ , 100%), 230 (91%; M - H), 212 (4,4%; M - F), 210 (6,7%; 230 - HF,  $m^*$ ), 203 (2,2%; M -  $C_2H_4$ ), 189 (4,4%; M -  $CH_2N_2$ ,  $m^*$ ), 188 (4,4%; 189 - H). -  $C_8H_8F_3N_5$  (231,2) Ber. C 41,56 H 3,48 N 30,29; Gef. C 41,85 H 3,57 N 30,03.

## DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg Aktiengesellschaft, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

## LITERATUR

- 1 XXII: A. Kreutzberger und G. Riße, Arch. Pharm. (Weinheim) (im Druck).
- 2 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 3 A. Kreutzberger, Chem. Ber. 99, 2237 (1966).
- 4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, (im Druck) (1979).
- 5 A. Kreutzberger und R. Schücker, Tetrahedron 27, 3247 (1971).
- 6 G. Allen und R.A. Dwek, J. Chem. Soc. B 1966, 161.
- 7 D.C. Nonhebel, Tetrahedron 24, 1869 (1968).
- 8 D.J. Sardello, D.H. Heinert und B.L. Shapiro, J. Org. Chem. 34, 2817 (1969).
- 9 F.J. Ansfield, J.M. Schroeder und A.R. Curren, J. Am. Med. Assoc. 181, 295 (1962).
- 10 C. Heidelberger, D. Parsons und D.C. Remy, J. Am. Chem. Soc. 84, 3597 (1962).
- 11 A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 856 (1971).
- 12 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 148 (1976).
- 13 A. Kreutzberger und G. Riße, Arch. Pharm. (Weinheim) (im Druck).
- 14 D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 90, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.