

# KONDENSATIONEN MIT HYDRAZIN-N,N'-DICARBONSÄURE-DIAMIDIN – XVII<sup>1</sup>

## 4,5-DIALKYLDERIVATE DES 2,7-DIAMINO-IMIDAZO[5,1-f]-AS-TRIAZINS

A. KREUTZBERGER\* und R. SCHÜCKER†

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 5 December 1972; Received in the UK for publication 2 January 1973)

**Zusammenfassung**—Bei Umsetzungen von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen (2) mit Azodicarbonyldiamidin (1) erfolgt im Primärschritt Anlagerung der aktiven Methylengruppe von 2 an die N=N-Doppelbindung von 1. Über das entstehende Additionsprodukt 3 bilden sich durch Kondensation die 2,7-Diamino-4,5-dialkyl-imidazo[5,1-f]-as-triazine (4). Als  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen wurden Heptandion-(3,5) (2a), Nonandion-(4,6) (2b) und 2,6-Dimethyl-heptandion-(3,5) (2c) eingesetzt.

**Abstract**—In interactions of  $\beta$ -dicarbonyl compounds (2) with azodicarboxamide (1), the primary reaction step consists of the addition of the active methylene group in 2 to the N=N double bond in 1. Via the addition product 3 thus formed, 2,7-diamino-4,5-dialkyl-imidazo[5,1-f]-as-triazines (4) are produced through condensation. 3,5-Heptanedione (2a), 4,6-nonanedione (2b), and 2,6-dimethyl-3,5-heptanedione (2c) have been used as  $\beta$ -dicarbonyl compounds.

Aus der Perspektive der Erzielung günstigerer chemotherapeutischer Eigenschaften an Hydrazin-N,N'-dicarbonylverbindungen (2) durchgeführte Cyclisierungsversuche resultierten in der Synthese der 2,2'-Hydrazopyrimidine.<sup>2,3</sup> Kondensationen des Hydrazin-N,N'-dicarbonyl-diamidins mit Benzoinen hingegen führten zu den 2,2'-Azoimidazolen.<sup>4</sup> Als jedoch im Zusammenhang mit Versuchen<sup>5</sup> zur Virusemmung und speziell im Hinblick auf Stickstoffatome mit benachbarter Doppelbindung als Partialstrukturen in verschiedenen Virustatika<sup>6,7</sup> die Substanzklasse der 2,2'-Azopyrimidine durch Kondensation des Azodicarbonyldiamidins (1) mit 2 angestrebt wurde, nahm die Reaktion einen völlig anderen Verlauf.

Als  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen wurden in den Kreis der vorliegenden Untersuchungen das Heptandion-(3,5) (2a), Nonandion-(4,6) (2b) und 2,6-Dimethyl-heptandion-(3,5) (2c) einbezogen. Bereits die ersten Versuche zeigten, dass unter den bekannten<sup>2,3</sup> Reaktionsbedingungen der Cyclisierung an Amidinen keine Pyrimidinringbildung eintrat. Statt im erwarteten Umsetzungsverhältnis 2:1 reagierten die Reaktionspartner 2 mit 1 analog der Umsetzung von 1 mit Malondialdehyd-bisdiäthylacetal<sup>1</sup> oder Pentandion-(2,4)<sup>8</sup> im Molverhältnis 1:1. Die nähere Untersuchung wies diese

Produkte als 2,7-Diamino-4,5-dialkylimidazo[5,1-f]-as-triazine (4) aus.

Wesentliche Anhaltspunkte für die Strukturzuordnung ergaben sich aus den spektroskopischen Daten. So weist die Analogie der IR-Spektren des 2,7-Diamino-4,5-diäthyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4a) (Abb. 4), 2,7-Diamino-4,5-dipropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4b) (Abb. 1) und 2,7-Diamino-4,5-diisopropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4c) (Abb. 6) mit denjenigen des 2,7-Diamino-4,5-dimethyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins<sup>8</sup> und des 2,7-Diamino-imidazo[5,1-f]-as-triazins<sup>1</sup> auf eine homologe Reihe desselben Strukturtyps hin. Da sich mit zunehmender Grösse des Substituenten, also von R = H hin zu R = CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, erwartungsgemäss eine Abnahme der Wasserlöslichkeit und eine Zunahme der Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln feststellen liess, wurde von der Dipropylverbindung (4b) ein IR-Spektrum auch in Chloroform (Abb. 1) aufgenommen. In diesem weisen Doppelbanden bei 3525/3495 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{as}}$ ) und 3420/3400 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{s}}$ ) auf das Vorliegen zweier primärer Aminogruppen hin,<sup>9-11</sup> die in Festsubstanz (KBr-Pressling) bathochrom verschoben sind und breiter absorbieren. Umgekehrt werden die in Lösung nahe 1600 cm<sup>-1</sup> erscheinenden und daher mit der höchsten Ringschwingung überlappenden NH<sub>2</sub>-Deformationschwingungsfrequenzen beim Übergang zum Festspektrum erwartungsgemäss hypsochrom verschoben (1645 cm<sup>-1</sup>).

Weitere Schlussfolgerungen hinsichtlich des Strukturtyps 4 ergaben sich aus den NMR-

\* Als Teil eines Referats vorgetragen auf der Tagung der Fachgruppe "Medizinische Chemie" der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Bad Nauheim (November 1972).

† Teil der Dissertation R. Schücker, Münster (1970).

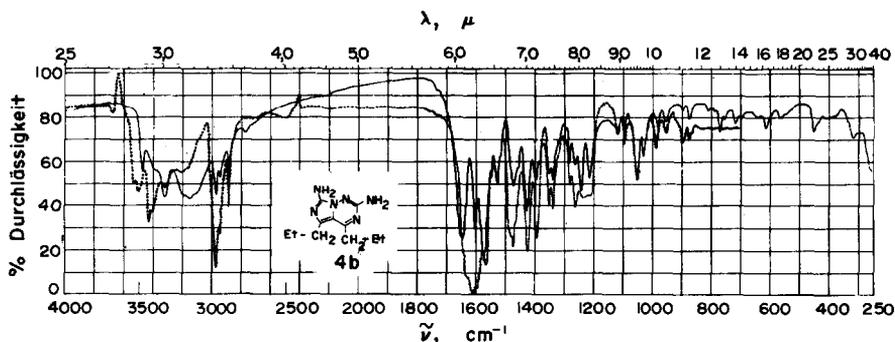


Abb. 1. IR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-dipropyl-imidazo-[5,1-f]-as-triazins (4b) (— = 1,0 mg/150 mg fest in KBr, ..... = gesättigte Lösung in  $\text{CHCl}_3/0,2$  mm Schichtdicke).

Spektren von 4a (Abb. 2), 4b (Abb. 5) und 4c (Abb. 3). Sie weisen als Charakteristika zwei um 0,2–0,3 ppm auseinanderliegende Singulets im Bereich  $\delta = 5\text{--}6$  ppm für zwei Aminogruppen und bei höherem Feld die je nach den Substituenten R zu erwartenden Signale der Alkylprotonen in der errechneten Intensität (2 Aminogruppen:2 Alkylgruppen) auf.

Obwohl die Substituenten R an verschiedenen Ringen stehen, ist der Unterschied der chemischen Verschiebungen nur sehr gering. Diese Beobachtung wurde auch bereits hinsichtlich der Lage der Methylsignale des 2,7-Diamino-4,5-dimethyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins<sup>8</sup> gemacht. Die beiden Äthylgruppen von 4a (Abb. 2) ergeben nur ein Triplett ( $\delta = 1,14$  ppm bzw. 2,75 ppm), und auch bei den Isopropylgruppen von 4c (Abb. 3) tritt keine Signalverdopplung auf.

Zur Erklärung der Bildung des Strukturtyps 4 lässt sich in Anlehnung an die bekannte Additions-

fähigkeit verschiedener Azoverbindungen<sup>12–15</sup> als Primärschritt die Anlagerung der aktiven Methylengruppe der Dicarbonylverbindung (2) an die durch die beidseitigen Amidiniumgruppierungen aktivierte N=N-Doppelbindung von  $1 \cdot 2 \text{HNO}_3$  heranziehen. Über das entstehende Additionsprodukt 3 vollzieht sich anschließend durch Kondensation der Carbonyl- mit den Amidin- gruppen die Cyclisierung zu 4. Der hier postulierte Bildungsmechanismus findet eine Stütze in dem Auftreten von Intermediärprodukten, die bei den korrespondierenden Kondensationen mit Malondialdehyd-bis-diäthylacetal<sup>1</sup> oder Pentandion-(2,4)<sup>16</sup> isoliert und nachträglich in das System der 2,7-Diamino-imidazo[5,1-f]-as-triazine übergeführt wurden. Dieses bicyclisch-heterocyclische Ring-system gewinnt ebenso wie das der Imidazo-[1,2-b]-s-triazole<sup>17</sup> beachtliche Bedeutung aus chemotherapeutischer Sicht.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frank-

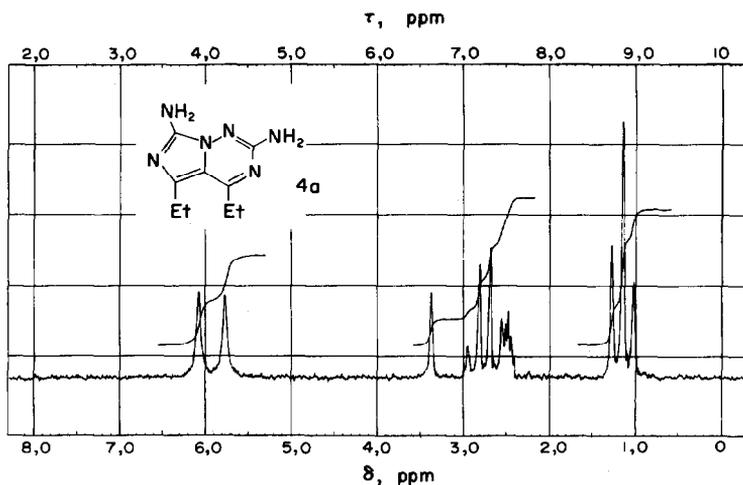


Abb. 2. NMR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-diäthyl-imidazo-[5,1-f]-as-triazins (4a) (in Deuterio-dimethylsulfoxyd).

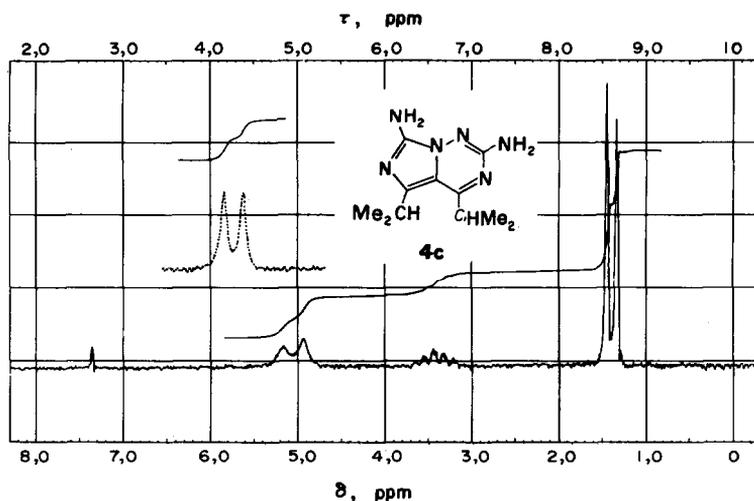
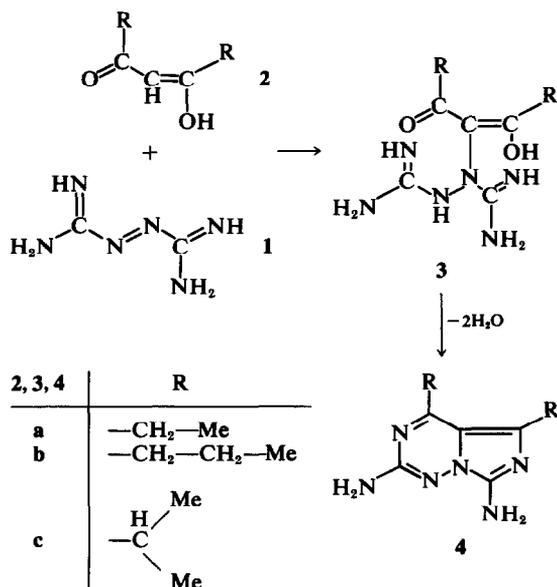


Abb. 3. NMR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-diisopropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4c) (— = in Deuteriochloroform, ..... = NH-Signale in Deuteriodimethylsulfoxy [andere Konzentration]).



furt am Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Physikalische Messungen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Presslingen mit einem Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Spektrometer A 60 unter Verwendung von TMS als äusserem Standard aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

2,7-Diamino-4,5-diäthyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin (4a). 4.8 g (0.02 Mol) 1 · 2 HNO<sub>3</sub> und 2.8 g (0.022 Mol) Hep-

tandion-(3,5) (2a) wurden in 40 ml H<sub>2</sub>O 2.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann in Anteilen mit insgesamt 18.4 g 30 proz. Kaliumcarbonatlösung (0.04 Mol) versetzt. Dabei fiel während der Zugabe des ersten Viertels der Carbonatlösung unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung ein Zwischenprodukt als farblose kristalline Substanz aus, die sich erwartungsgemäss mit weiterem Carbonat wieder auflöste. Die so erhaltene, klare, orangerote Lösung begann wenige Min. nach Beendigung der Alkalizugabe rasch zu kristallisieren. Das goldgelbe, feinnadelige Kristallisat (winzige Prismen) wurde nach 4 Std. abgesaugt, mit viel H<sub>2</sub>O, in welchem es schwer löslich war, gewaschen und aus ÄtOH umkristallisiert. Es wurden goldgelbe Kristallnadeln (kleine sechskantige Prismen) erhalten, die ab 210° zu sublimieren begannen und bei 228–231° schmolzen. Ausbeute: 3.0 (73% d.Th.). (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub> (206.3) Ber: C, 52.41; H, 6.84; N, 40.75. Gef: C, 52.64; H, 6.84; N, 40.47%).

2,7-Diamino-4,5-dipropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin (4b). Die Suspension von 4.8 g (0.02 Mol) 1 · 2 HNO<sub>3</sub> und 3.2 g (0.02 Mol) Nonandion-(4,6) (2b) in 40 ml H<sub>2</sub>O ergab nach 3 stdg. Rühren bei Raumtemperatur eine fast klare, gelbliche, stark saure Lösung, die filtriert wurde. Auf anteilweisen Zusatz von insgesamt 18.4 g 30 proz. Kaliumcarbonatlösung (0.04 Mol) schied sich zunächst unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung eine farblose, kristalline Substanz ab, die mit weiterer Carbonatzugabe wieder in Lösung ging; die resultierende orangefarbene Lösung begann noch vor Beendigung der Carbonatzugabe erneut einen, jetzt gelben, Feststoff abzuschneiden, der zunächst flockig-harzig anfiel, sich aber nach Zugabe der gesamten Kaliumcarbonatmenge und kräftigem Durchschütteln zunehmend verfestigte und zum Schluss eindeutig kristallin vorlag. Der Ansatz wurde zur Vervollständigung der Reaktion über Nacht stehengelassen, das Rohprodukt danach gesammelt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und wiederholt aus ÄtOH umkristallisiert. Es wurden orangefarbene, grosse, flache Nadeln vom Schmp. 174–175° erhalten. Ausbeute: 4.0 g (85% d. Th.). (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (234.3) Ber: C, 56.39; H, 7.74; N, 35.87. Gef: C, 56.47; H, 7.82; N, 36.16%).

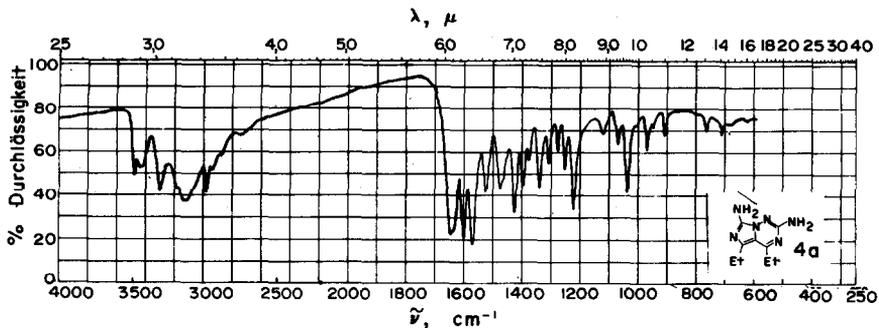


Abb. 4. IR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-diäthyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4a) (0,7 mg/150 mg fest in KBr).

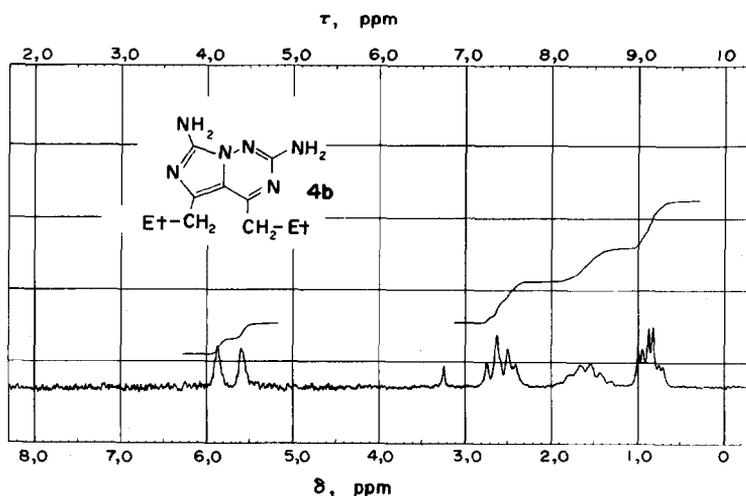


Abb. 5. NMR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-dipropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4b) (in Deuterio-dimethylsulfoxyd).

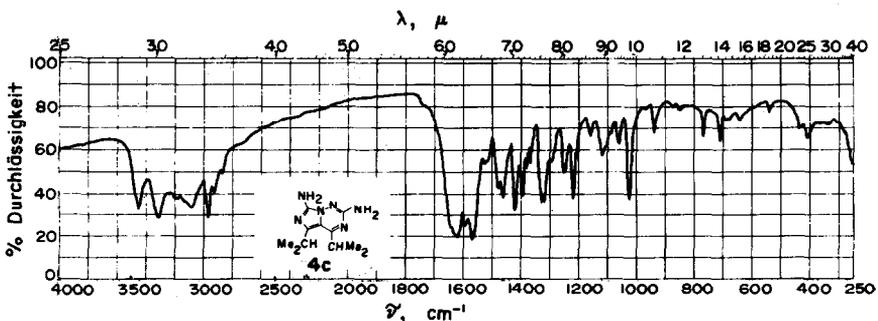


Abb. 6. IR-Spektrum des 2,7-Diamino-4,5-diisopropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazins (4c) (1,0 mg/150 mg fest in KBr).

2,7-Diamino-4,5-diisopropyl-imidazo[5,1-f]-as-triazin (4c). Die aus 4,8 g (0,02 Mol) 1,2  $\text{HNO}_3$  und 3,2 g (0,02 Mol) 2,6-Dimethyl-heptandion-(3-5) (2c) mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  nach 5stdg. Rühren bei Raumtemperatur erhaltene gelbe, trübe, stark saure Lösung wurde nach Filtration in Anteilen mit 18,4 g 30proz. Kaliumkarbonatlösung (0,04 Mol) versetzt. Dabei resultierte am Neutralpunkt eine rotorange klare Lösung, die im alkalischen Milieu rasch

in gelben, flachen Nadeln zu kristallisieren begann. Nach Beendigung der Kristallisation (ca. 2 Std.) wurde das Produkt gesammelt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Zweimalige Umkristallisation aus 50proz. AtOH lieferte 4c in orangefelben, flachen, Kristallsolvens enthaltenden Säulen, die während mehrstündiger Trocknung bei 115° (ohne Vakuum, da bei dieser Temp. i. Vak. bereits merkliche Sublimation erfolgte) zu einem orangefelben Kristall-

pulver vom Schmp. 197–200° verwitterten. Ausbeute 3.1 g (66% d. Th.). (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub> (234.3) Ber: C, 56.39; H, 7.74; N, 35.87. Gef: C, 56.60; H, 7.90; N, 35.63%).

## LITERATUR

<sup>1</sup>XVI. Mitteilung: A. Kreuzberger und R. Schücker, *Arch. Pharmaz.* **306**, im Druck (1973)

<sup>2</sup>A. Kreuzberger, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6019 (1959)

<sup>3</sup>A. Kreuzberger und R. Schücker, *Arch. Pharmaz.* **304**, 674 (1971)

<sup>4</sup>A. Kreuzberger, *J. Org. Chem.* **27**, 886 (1962)

<sup>5</sup>A. Kreuzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* 3635 (1971)

<sup>6</sup>H. G. Woods und J. J. Rusoff, *J. Exp. Medicine* **82**, 297 (1945)

<sup>7</sup>D. Hamre, J. Bernstein und R. Donovick, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **73**, 275 (1950)

<sup>8</sup>A. Kreuzberger und R. Schücker, XIII. Mitt. dieser Reihe, *Arch. Pharmaz.* **306**, im Druck (1973)

<sup>9</sup>C. L. Angyal und R. L. Werner, *J. Chem. Soc.* 2911 (1952)

<sup>10</sup>J. D. S. Goulden, *J. Chem. Soc.* 2939 (1952)

<sup>11</sup>S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 3619 (1958)

<sup>12</sup>O. Diels, *Liebigs Ann. Chem.* **429**, 1 (1922)

<sup>13</sup>O. Diels und H. Behnke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **57**, 653 (1924)

<sup>14</sup>O. Diels, J. H. Blom und W. Koll, *Liebigs Ann. Chem.* **443**, 242 (1925)

<sup>15</sup>R. Huisgen und F. Jakob, *Liebigs Ann. Chem.* **590**, 37 (1954)

<sup>16</sup>A. Kreuzberger und R. Schücker, XIV. Mitt. dieser Reihe, *Arch. Pharmaz.* **306**, im Druck (1973)

<sup>17</sup>A. Kreuzberger und B. Meyer, *Chem. Ber.* **105**, 1810 (1972)