

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 289–295 (1986)

Muskelrelaxantien, 4. Mitt.¹⁾

Monoacylbutyroguanamine⁺)

Alfred Kreuzberger^{*)++)} und Michael Loch⁺⁺⁺⁾

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz

Eingegangen am 22. Februar 1985

Die Umsetzung von Butyroguanamin (**1**) mit den Carbonsäureanhydriden **2a–f** bei 80–120° führt zu den Monoacylbutyroguanaminen **3a–f**, deren Struktur durch IR-, ¹H-NMR- und MS-Spektren untermauert wird. Unter den hier beschriebenen Verbindungen weisen insbesondere **3e** muskelrelaxierende und antidiabetische und **3a** trichomonazide und antivirale Wirksamkeit auf, während mit **3b–d** herbizide Wirkungen beobachtet werden.

Muscle Relaxants, IV: Monoacylbutyroguanamines

Reaction of butyroguanamine (**1**) with the carboxylic acid anhydrides **2a–f** at 80–120 °C leads to the monoacylbutyroguanamines **3a–f**, the structure of which is supported by IR, ¹H-NMR, and mass spectra. Among the compounds described here, particularly **3e** exhibits muscle relaxing and antidiabetic activity, while **3a** displays trichomonacidal and antiviral activity. With **3b–d**, marked herbicidal activity is observed.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über muskelrelaxierende Wirkstoffe^{1,2)} haben wir unter Einbeziehung weiterer Partialstrukturen die Umsetzung von Butyroguanamin (**1**) mit Carbonsäureanhydriden (**2**) untersucht.

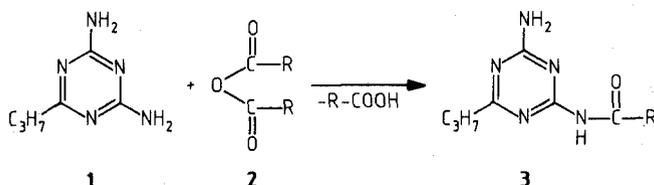
Das Gelingen der Reaktion ist stark abhängig von der Einhaltung der experimentell ermittelten Reaktionsbedingungen. So hat es sich als optimal erwiesen, **2** im Überschuß anzuwenden, so daß es sowohl die Funktion des Agens als auch die des Lösungsmittels

¹⁾ Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. *Josef Goubeau*, Universität Stuttgart, mit herzlichen Wünschen zum 85. Geburtstag gewidmet.

⁺⁺⁾ Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 45. Internationalen Kongreß der *Fédération Internationale Pharmaceutique*, Montreal/Canada, September 1985.

⁺⁺⁺⁾ Aus der Dissertation *M. Loch*, Mainz 1985.

übernimmt. Im Temperaturbereich 80–100° werden mit Acet- (**2a**), Propionsäure- (**2b**), Buttersäure- (**2c**) und Valeriansäureanhydrid (**2d**) die Monoacylbutyroguanamine (**3a–d**) erhalten. Die Kettenverzweigung in den Muskelrelaxantien Meprobamat und Carisoprodol³⁾ motivierte die zu 2-Amino-4-isobutyrylamino- (**3e**) und 2-Amino-4-pivaloylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (**3f**) führenden Umsetzungen von **1** mit Isobuttersäureanhydrid (**2e**) und Pivalinsäureanhydrid (**2f**).



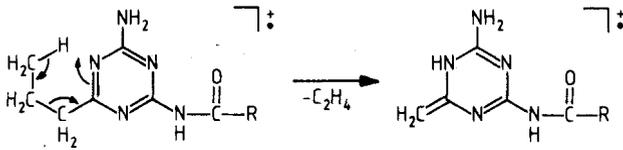
2,3	a	b	c	d	e	f
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ (n)	C ₄ H ₉ (n)	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃

[Ph 49.1]

Strukturtyp **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. Die Verbindungen **3a–e** weisen im Bereich zwischen 3140–3320 cm⁻¹ drei sich überlappende breite Banden auf, die durch die NH₂- und Amid-NH-Valenzschwingungen verursacht werden. Austausch dieser Protonen am Stickstoffatom durch Chlor in 2-Amino-4-isobutyrylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (**3e**) führt zum Verlust dieser Absorptionsbanden. Die Erniedrigung und Breite dieser Banden deutet auf Wasserstoffbrückenbindungen hin, die sowohl von den Wasserstoffatomen der primären Aminogruppe als auch der Amidgruppe ausgehen⁴⁾. Zwischen 2865–2980 cm⁻¹ liegen die Absorptionsbanden der CH-Valenzschwingungen der aliphatischen H-Atome. Weiter erscheint eine breite Bande zwischen 1675–1690 cm⁻¹, die der Amid-I-Bande zuzuordnen ist. Eine weitere starke Bande tritt zwischen 1600–1620 cm⁻¹ auf. Diese verschwindet beim Ersatz aller Protonen am Stickstoffatom durch Chlor bei **3e**. Da das unsubstituierte Butyroguanamin diese Bande nicht aufweist, ist diese nicht der NH₂-Deformationsschwingung, sondern der Amid-II-Bande zuzuordnen. Hierauf weist auch das Auftreten einer Bande zwischen 1590–1615 cm⁻¹ nach Acylierung oder Chlorierung der einen freien Aminogruppe hin. Eine weitere Bestätigung ist das Auftreten der NH₂-Deformationsschwingungsbanden in Butyroguanamin bei höheren Frequenzen (1675–1640 cm⁻¹); auch diese Banden werden durch Austausch aller Protonen am Stickstoffatom durch Chlor gelöscht. Alle in dieser Arbeit synthetisierten Triazin-Derivate mit freier Aminogruppe zeigen diese Bande zwischen 1650–1680 cm⁻¹. Das offensichtliche Fehlen der NH₂-Deformationsschwingungsbande findet in der Überlappung durch die Amid-I-Bande eine Erklärung. Die im Bereich zwischen 1530–1550 cm⁻¹ erscheinende Bande läßt sich der C=N-Valenzschwingung des Triazinringes zuordnen. Hinweise dafür sind, daß nach Austausch aller Protonen an den Stickstoffatomen durch Chlor in **3e** im Bereich zwischen 1500–2000 cm⁻¹ außer der C=O-Valenzschwingungsbande bei 1730 cm⁻¹ nur eine Bande bei 1530 cm⁻¹ erscheint; hingegen werden in Butyroguanamin nach dem Austausch aller Protonen an

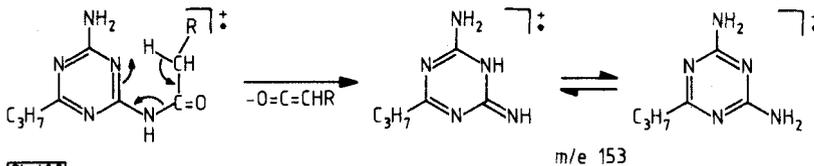
den Stickstoffatomen durch Chlor zwischen $1500\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ zwei sich überlappende Banden bei 1550 und 1525 cm^{-1} beobachtet. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß diese Bande weder der NH_2 -Deformationsschwingung noch der Amid-II-Schwingung zuzuordnen ist. Banden im Bereich zwischen $1370\text{--}1490\text{ cm}^{-1}$ lassen sich auf CH-Deformationsschwingungen zurückführen. Auffallend in allen Spektren ist eine Bande bei $810\text{--}825\text{ cm}^{-1}$, die dem Triazinring zugeordnet werden kann⁹. Die Verbindung **3f** stellt eine Ausnahme dar. Sie hat bei 3500 cm^{-1} eine zusätzliche Bande, die auf das Vorliegen einer freien NH_2 -Valenzschwingung schließen läßt. Im darunterliegenden Bereich bis 3000 cm^{-1} sind 2 verbreiterte Banden der ass. NH_2 - und ass. Amid-NH-Valenzschwingung vorhanden. Weiterhin ist die Amid-I-Bande nach höheren Frequenzen verschoben und tritt bei 1710 cm^{-1} auf. Bei 1640 und 1660 cm^{-1} treten zusätzliche Banden auf, die auch beim unsubstituierten Butyroguanamin (**1**) auftreten. Diese können der NH_2 -Deformationsschwingung zugeordnet werden, die hier nicht von der Amid-I-Bande überdeckt werden. Die Verschiebung nach kleineren Frequenzen ist mit dem Auftreten von freien NH_2 -Deformationsschwingungen zu erklären. Ansonsten stimmt das Spektrum in seinen wichtigsten Banden mit den anderen überein. Die Struktur der Monoacylverbindungen **3** läßt sich ferner durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten charakterisieren. Das in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** zeigt ein Triplett bei $\delta = 0,9$ ppm, das durch die Absorption der Methylprotonen der Propylgruppe am s-Triazinring hervorgerufen wird. Die Integration entspricht drei Protonen. Bei den Verbindungen **3c-d** mit längerer Alkylkette im Acylteil entspricht das Integral des Triplets 6 Protonen, da bei $\delta = 0,9$ ppm auch die Protonen der Methylgruppe des Acylteils als Triplett auftreten. In **3b** mit einem Multipllett zwischen $\delta = 0,8\text{--}1,17$ ppm und einem Integral von ebenfalls 6 Protonen besitzen die Protonen der beiden Methylgruppen verschiedene chemische Verschiebungen, da die Methylprotonen der Propionamidogruppe aufgrund der größeren Nähe zur Carbonylgruppe verstärkt einem (-I)-Effekt ausgesetzt sind und dadurch eine Tieffeldverschiebung erfahren. Bei **3e** verdeckt das Dublett der Methylprotonen der Isopropylgruppe bei $\delta = 1,1$ ppm den ersten Peak des Triplets bei $\delta = 0,9$ ppm. Das Singulett der Methylprotonen der Pivaloylaminogruppe in **3f** erscheint bei $\delta = 1,2$ ppm. Die Protonen der mittelständigen Methylengruppe des Propylrestes am Triazinring erscheinen bei **3a**, **3e** und **3f** als Multipllett bei $\delta = 1,7$ ppm. Das Integral entspricht 2 Protonen, die Kopplungskonstante J beträgt 7 Hz . Bei den Amidinen der länger-kettigen Carbonsäuren **3c-d** entspricht das Integral des Multiplets zwischen $\delta = 1,1$ ppm und $\delta = 2,0$ ppm 4 bzw. 6 Protonen. Die Erklärung hierfür liegt in dem zusätzlichen Auftreten der Resonanzsignale der Protonen aller Methylengruppen des Acylteils in diesem Bereich. Eine Ausnahme machen lediglich die Signale der Methylengruppe in α -Stellung zur Carbonylgruppe, die nach tieferem Feld verschoben auftreten. Das Triplett, das in **3a**, **3e** und **3f** bei $\delta = 2,5$ ppm auftritt, wird von den Protonen der ringständigen Methylengruppe verursacht, die dem Einfluß des eine Tieffeldverschiebung verursachenden Triazinringes ausgesetzt ist. Das Integral des Triplets entspricht 2 Protonen, die Kopplungskonstante beträgt $J = 7\text{ Hz}$. Bei den Verbindungen **3b-d**, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe eine Methylengruppe tragen, erscheint zwischen $\delta = 2,23\text{--}2,8$ ppm ein Multipllett, dessen Integral 4 Protonen entspricht. Dieses Resonanzsignal stammt von den Protonen der in Nachbarstellung zum Triazinring und zur Carbonylgruppe stehenden Methylengruppen. Das Multipllett, das in **3e** bei $\delta = 3,0$ ppm auftritt, ist auf das Resonanzsignal des Methinprotons zurückzuführen. Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** auftretende scharfe Singulett bei $\delta = 3,33$ ppm ist den Protonen der Acylgruppe zuzuordnen.

Die in allen Massenspektren des Verbindungstyps **3** auftretenden Fragmentierungen beinhalten die Eliminierung von Wasserstoff, Ethylen und Methylradikalen aus dem Molekülion. Das Methylradikal kann sowohl aus der direkt am Triazinring befindlichen Propylgruppe als auch aus der Acylgruppe abgespalten werden. Die Eliminierung von Ethylen, die vielfach durch einen metastabilen Übergang belegbar ist, erfolgt aus der Propylgruppe in 4-Stellung des Triazinringes. Sie geschieht im Zuge einer *McLafferty*-Umlagerung, in deren Verlauf ein Proton der Methylgruppe zu einem Ringstickstoffatom wandert.



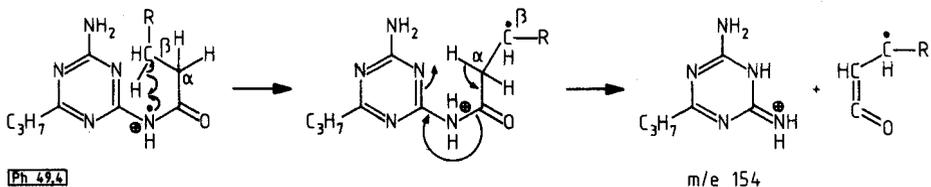
Ph 492

Die Spitzen, die durch die Spaltung der Amidbindung des Moleküliions auftreten, liegen bei m/e 152, m/e 153 oder m/e 154 und entsprechen dem Ion des Aminteils. Sie liegen ferner bei Massenzahlen, die dem jeweiligen Acyliumion entsprechen. Das bei allen Verbindungen auftretende Signal bei m/e 153 resultiert aus der Wanderung eines Protons der zur Carbonylgruppe α -ständigen Methyl- oder Methylengruppe zum nächstgelegenen Ringstickstoffatom im Zuge einer *McLafferty*-Umlagerung unter Abspaltung eines Ketens als Neutralteilchen. Bei **3f** verläuft die Bildung von m/e 153 über einen anderen Weg.



Ph 493

Die Bildung des Fragmentes m/e 152 findet ihre Erklärung in der Spaltung der Amidbindung ohne Wasserstoffverschiebung unter Abspaltung des Acylteils als Radikal. Bei **3b–e** tritt zusätzlich ein Signal bei m/e 154 auf, das durch eine doppelte Wasserstoffverschiebung wie bei den N-Alkylderivaten des Succinimids erklärbar ist⁶⁾, für die außer einem zur Carbonylgruppe α -ständigen noch ein β -ständiges H-Atom verantwortlich ist. Zuerst nimmt der ionisierte Stickstoff der Säureamidgruppe ein H-Atom vom β -ständigen Kohlenstoffatom auf, und anschließend bindet das Ringstickstoffatom im Zuge einer *McLafferty*-Umlagerung das Proton des zur Carbonylgruppe α -ständigen Kohlenstoffatoms unter Abspaltung eines Ketens als Radikal.



Ph 494

Die Verbindungen, die nur eines der beiden H-Atome besitzen, bilden dieses Fragment entweder überhaupt nicht (**3a**) oder mit einer rel. Spitzenintensität von nur 2% (**3f**). Bei **3f** verläuft die Bildung über einen anderen Weg. Amidspaltungen unter Verbleib der positiven Ladung auf der Carbonylgruppe führen zu Acyliumionen mit schwachen bis mittleren Intensitäten.

Bei der Prüfung auf biologische Wirkungen zeigten sich innerhalb des Strukturtyps 3 Vertreter mit muskelrelaxierender Wirksamkeit. Insbesondere werden solche Wirkungen, begleitet von sedierenden und temperatursenkenden Effekten, von **3e** nach intraperitonealer Applikation von 300 mg/kg an der Maus ausgelöst. Dieselbe Substanz zeigt im Essigsäure-Strecktest in der Dosis 16 mg/kg per os an der Maus analgetische Wirksamkeit. In derselben Dosierung erweist sich **3e** an der Ratte als antipyretisch, in der Dosis 300 mg/kg an der Maus als diuretisch wirksam. Ein bei Versuchsbeginn auf 100 % Blutglucose festgelegter Wert läßt sich in einer Dosis von 200 mg/kg an der Ratte innerhalb 1 Std. mit **3c** um 45 %, mit **3e** um 86 %, senken. Im Cardiazolkrampftest löst **3f** bei Applikation von 100 mg/kg per os an der Maus antikonvulsive Wirkung aus. In der Dosierung 125 µg/ml vermag **3a** Wirksamkeit gegen *Trichomonas vaginalis*, **3b** gegen *Candida albicans* zu entfalten. In der Prüfung auf Antiviruseffekte stellte sich heraus, daß **3a** in der Dosis $5 \times 0,5$ mg/kg Maus subkutan Hemmwirkung gegen Influenza A, in der Dosis 5×5 mg/kg per os gegen Herpes simplex, auslöst; ferner zeigte sich bei Verwendung von **3a** als Interferon-Induktor mit einer Dosis von 2,5 mg per os bei Encephalomyocarditis-Virus ein Verlängerungseffekt der Überlebenszeit von Mäusen. Herbizide Wirkung vermögen **3b** und **3c** gegen Dikotyledonen im Nachauflaufverfahren, **3d** gegen Monokotyledonen, zu entfalten.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli, uncorr. – IR: Beckman Spektralphotometer IR-33 und IR-4220. – ¹H-NMR: Varian EM 360 A, TMS inn. Stand. – MS: CH 7A Varian MAT Bremen.

2-Acetylamino-4-amino-6-propyl-1,3,5-triazin (**3a**)

Eine Suspension von 7,65 g (50 mmol) Butyroguanamin (**1**) in 30,65 g (300 mmol) Acetanhydrid wird unter Rühren auf 90° erhitzt. Bei der Reaktion erfolgt Wärmeentwicklung. Nach 1stdg. Rühren bei 90° wird der farblose Niederschlag abgesaugt. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 244°. Ausb. 2 g (21 % d. Th.). – IR (KBr): 3310, 3240, 3150 (NH₂, Amid-NH), 2980, 2950, 2890 (CH₃, CH₂), 1675 (Amid I, NH₂), 1600 (Amid II), 1540, 820 cm⁻¹ (Triazin C=N), 1485, 1425, 1370 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,9 (t; 3H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 1,7 (m; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 2,33 (s; 3H, 2-NH(C=O)CH₃), 2,5 (t; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 7,33 (s_{breit}⁺; 2H, 4-NH₂), 10,25 (s_{breit}⁺; 1H, 2-NH). + = austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 195 (12 %, M⁺), 194 (3 %, M-H), 180 (30 %, M-CH₃, M* ber. 166,15 m* gef. 166), 167 (88 %, M-C₂H₄, m* ber. 143,02 m* gef. 143), 153 (9 %, M-C₂H₂O), 152 (18 %, M-C₂H₃O), 138 (50 %, 153-CH₃, m* ber. 124,47 m* gef. 125), 125 (100 %, 167-C₂H₂O, m* ber. 93,56 m* gef. 93,5), 111 (15 %, 153-H₂NCN), 98 (9 %, 125-HCN), 83 (21 %, 125-H₂NCN), 69 (18 %, C₂H₃N₃⁺), 68 (34 %, C₃H₄N₂⁺). – C₈H₁₃N₅O (195,2) Ber. C 49,2 H 6,71 N 35,9 Gef. C 49,4 H 6,66 N 36,1.

2-Amino-4-propionylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (**3b**)

2,03 g (15 mmol) **1** werden in 3,90 g (30 mmol) Propionsäureanhydrid (**2b**) eingebracht, anschließend wird die Suspension unter Rühren auf 97° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 97° gerührt.

Farbloser Niederschlag, Reinigung durch Umkristallisieren aus Aceton: 1,39 g (44 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 219°. – IR (KBr): 3310, 3240, 3150 (NH₂, Amid-NH), 2970, 2945, 2880 (CH₃, CH₂), 1685 (Amid I, NH₂), 1605 (Amid II), 1535, 815 (Triazin C=N), 1490, 1415, 1365 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,8–1,17 (m; 6H, 6-CH₂CH₂CH₃ und 4-NH(C=O)CH₂CH₃), 1,7 (m; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 2,2–2,77 (m; 4H, 6-CH₂CH₂CH₃ und 4-NHC(=O)CH₂CH₃), 7,3 (s_{breit}⁺; 2H, 2-NH₂), 10,17 (s_{breit}⁺; 1H, 4-NH). + = austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 209 (41 %, M⁺), 208 (8 %, M-H), 194 (53 %, M-CH₃), 181 (100 %, M-C₂H₄), 180 (8 %, M-C₂H₅), 167 (8 %, M-H₂NCN), 166 (7 %, 181-CH₃), 154 (28 %, M-C₃H₃O), 153 (45 %, M-C₃H₄O), 152 (25 %, M-C₃H₅O), 138 (87 %, 153-CH₃), 125 (94 %, 153-C₂H₄), 111 (17 %, 153-H₂NCN), 98 (10 %, 125-HCN), 83 (16 %, 125-H₂NCN), 69 (29 %, C₂H₃N₃⁺), 68 (28 %, C₃H₄N₂⁺), 57 (25 %, C₃H₅O⁺). – C₉H₁₅N₅O (209,3) Ber. C 51,7 H 7,23 N 33,5 Gef. C 51,5 H 6,96 N 33,4.

2-Amino-4-butyrylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (3c)

Nach dem Erhitzen einer Suspension von 3,06 g (20 mmol) **1** in 6,32 g (40 mmol) Buttersäureanhydrid (**2c**) auf 97° setzt unter Wärmeentwicklung Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 97° gerührt. Farbloser Niederschlag, Reinigung durch Umkristallisation aus Aceton: 1,26 g (28 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 213°. – IR (KBr): 3310, 3235, 3160 (NH₂, Amid-NH), 2975, 2940, 2880 (CH₃, CH₂), 1675 (Amid I, NH₂), 1600 (Amid II), 1530, 820 (Triazin C=N), 1480, 1410, 1365 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,9 [m; 6H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃ und 4-NH(C=O)(CH₂)₂CH₃], 1,63 (m; 4H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃ und 4-NH(C=O)CH₂CH₂CH₃), 2,33–2,7 (m; 4H, 6-CH₂CH₂CH₃ und 4-NH(C=O)(CH₂), 7,3 (s⁺; 2H, 2-NH₂), 10,2 (s⁺; 1H, 4-NH). + = breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e 223 (25 %, M⁺), 222 (5 %, M-H), 208 (100 %, M-CH₃ m* ber. 194,01 m* gef. 194), 195 (61 %, M-C₂H₄), 194 (1 %, M-C₂H₅), 180 (14 %, M-C₃H₇), 167 (3 %, 195-C₂H₄), 166 (6 %, 194-C₂H₄), 154 (39 %, M-C₄H₅O), 153 (17 %, M-C₄H₆O), 152 (11 %, M-C₄H₇O), 138 (42 %, 153-CH₃), 125 (83 %, 153-C₂H₄), 111 (11 %, 153-H₂NCN), 98 (6 %, 125-HCN), 83 (11 %, 125-H₂NCN), 71 (17 %, C₄H₇O⁺), 69 (20 %, C₂H₃N₃⁺), 68 (39 %, C₃H₄N₂⁺). – C₁₀H₁₇N₅O (223,3) Ber. C 53,8 H 7,67 N 31,4 Gef. C 53,9 H 7,73 N 31,4.

2-Amino-4-propyl-6-valerylamino-1,3,5-triazin (3d)

3,75 g (20 mmol) Valeriansäureanhydrid (**2d**) werden mit 1,53 g (10 mmol) **1** versetzt und auf 100° erhitzt. Nach 1stdg. Rühren bei 100° wird der farblose Niederschlag aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 1,33 g (28 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 215°. – IR (KBr): 3310, 3240, 3160 (NH₂, Amid-NH), 2975, 2940, 2880 (CH₃, CH₂), 1680 (Amid I, NH₂), 1610 (Amid II), 1540, 820 (Triazin C=N), 1490, 1415, 1370 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,9 [t; 6H, J = 7 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃ und 6-NH(C=O)(CH₂)₃CH₃], 1,1–1,93 [m; 6H, 6-NH(C=O)CH₂(CH₂)₂CH₃ und 4-CH₂CH₂CH₃], 2,25–2,77 [m; 4H, 6-NH(C=O)CH₂ und 4-CH₂CH₂CH₃], 7,30 (s_{breit}⁺; 2H, 2-NH₂), 10,15 (s_{breit}⁺; 1H, 6-NH). + = austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e 237 (12 %, M⁺), 236 (2 %, M-H), 222 (15 %, M-CH₃, m* ber. 207,95 m* gef. 208), 209 (51 %, M-C₂H₄), 208 (100 %, M-C₂H₅, m* ber. 182,55 m* gef. 182), 195 (21 %, M-C₃H₆), 194 (2 %, M-C₃H₇), 180 (10 %, M-C₄H₉), 167 (8 %, 195-C₂H₄, m* ber. 143,02 m* gef. 143), 166 (7 %, 194-C₂H₄), 154 (38 %, M-C₅H₇O), 153 (13 %, M-C₅H₈O), 152 (10 %, M-C₅H₉O), 138 (26 %, 153-CH₃), 125 (54 %, 153-C₂H₄, m* ber. 102,12 m* gef. 102), 209-C₅H₈O, m* ber. 74,76 m* gef. 75), 111 (6 %, 153-H₂NCN), 98 (3 %, 125-HCN), 85 (12 %, C₃H₉O⁺), 83 (6 %, 125-H₂NCN), 69 (8 %, C₂H₃N₃⁺), 68 (39 %, C₃H₄N₂⁺), 57 (19 %, 85-C=O). – C₁₁H₁₉N₅O (237,3) Ber. C 55,7 H 8,07 N 29,5 Gef. C 55,9 H 8,10 N 29,3.

2-Amino-4-isobutyrylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (3e)

Es werden 4,59 g (30 mmol) **1** und 14,22 g (90 mmol) Isobuttersäureanhydrid (**2e**) auf 90° erhitzt. Farbloser Niederschlag, Umkristallisation aus Ethanol: Ausb. 3,33 g (50 % d. Th.) farblose,

nadelförmige Kristalle vom Schmp. 211°. – IR (KBr): 3300, 3220, 3140, (NH₂, Amid-NH), 2960, 2925, 2865, (CH₃, CH₂, CH), 1680 (Amid I, NH₂), 1600 (Amid II), 1530, 822 (Triazin C=N), 1485, 1410, 1385 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,7–1,2 [m; 9H, 4-NH(C=O)CH(CH₃)₂ und 6-CH₂CH₂CH₃], 1,05 [d; J = 7 Hz, 4-NH(C=O)CH(CH₃)₂], 1,7 (m; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 2,5 (t; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 3,0 [m; 1H, J = 7 Hz, 4-NH(C=O)CH(CH₃)₂], 7,3 (s⁺_{breit}; 2H, 2-NH₂), 10,2 (s⁺_{breit}; 1H, 4-NH). + = austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 223 (77 %, M⁺), 222 (4 %, M-H), 208 (28 %, M-CH₃, m* ber. 194,01 m* gef. 194), 195 (80 %, M-C₂H₄, m* ber. 170,5 m* gef. 171), 180 (14 %, M-C₃H₇), 167 (11 %, 195-C₂H₄, m* ber. 143,02 m* gef. 143), 154 (90 %, M-C₄H₅O), 153 (33 %, M-C₄H₆O), 152 (15 %, M-C₄H₇O), 138 (46 %, 208-C₄H₆O, m* ber. 91,56 m* gef. 92), 125 (100 %, 195-C₄H₇O, m* ber. 80,12 m* gef. 80), 153-C₂H₄, m* ber. 102,12 m* gef. 102), 111 (11 %, 153-H₂NCN), 6 % (125-HCN), 83 (10 %, 125-H₂NCN), 71 (8 %, C₄H₇O⁺), 69 (17 %, C₂H₃N₃⁺). – 68 (28 %, C₃H₄N₂⁺). – C₁₀H₁₇N₅O (223,3) Ber. C 53,8 H 7,67 N 31,4 Gef. C 53,7 H 7,53 N 31,2.

2-Amino-4-pivaloylamino-6-propyl-1,3,5-triazin (3f)

Nach Zugabe von 6,12 g (40 mmol) **1** zu 14,93 g (80 mmol) Pivalinsäureanhydrid (**2f**) wird auf 120° erhitzt und 1 h bei dieser Temp. gerührt. Farbloser Niederschlag, umkristallisiert aus Aceton/Wasser: 4,8 g (51 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 140°. – IR (KBr): 3500, (freie NH₂), 3320, 3180 (ass. NH₂, Amid-NH), 2970, 2940, 2880 (CH₃, CH₂), 1710 (Amid I), 1660, 1640 (NH₂), 1600 (Amid II), 1550, 820 (Triazin C=N), 1490, 1460, 1410 (CH₃, CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0,9 (t; 3H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 1,2 [s; 9H, 4-NH(C=O)C(CH₃)₃], 1,7 (m; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 2,5 (t; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂CH₂CH₃), 7,2 (s⁺_{breit}; 2H, 2-NH₂), 9,53 (s⁺_{breit}; 1H, 4-NH). + = austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 237 (9 %, M⁺), 222 (16 %, M-CH₃), 209 (43 %, M-C₂H₄), 194 (1 %, 209-CH₃), 180 (9 %, M-C₄H₉), 154 (3 %, M-C₅H₇O), 153 (8 %, M-C₅H₈O), 152 (5 %, M-C₅H₉O), 138 (7 %, 153-CH₃), 125 (24 %, 153-C₂H₄), 111 (4 %, 153-H₂NCN), 98 (2 %, 125-HCN), 85 (3 %, C₅H₉O⁺), 83 (3 %, 125-H₂NCN), 69 (5 %, C₂H₃N₃⁺), 68 (15 %, C₃H₄N₂⁺), 57 (100 %, C₄H₉⁺). – C₁₁H₁₉N₅O (237,3) Ber. C 55,7 H 8,07 N 29,5 Gef. C 55,5 H 7,89 N 29,3.

Literatur

3. Mitt.: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arzneim. Forsch.* **30**, 232 (1980).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Tetrahedron* **32**, 2603 (1976).
- G. Stille, *Arzneim. Forsch.* **12**, 340 (1962).
- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen*, 2. Aufl., S. I 100, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
- A. Kreutzberger und B. Richter, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 214 (1983).
- G. Spiteller, *Massenspektrometrische Strukturanalyse Organischer Verbindungen*, S. 140, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1966.