

# Kurzmitteilungen

A. Kreutzberger

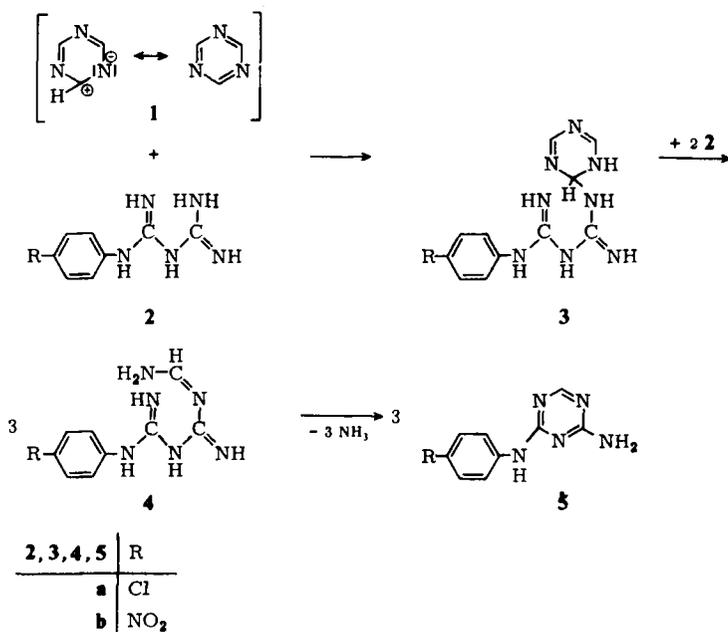
## Diuretika der s-Triazinreihe durch Cyclisierung von Biguaniden

Innerhalb der Gruppe diuretischer Wirkstoffe zeichnet sich durch auffallende Wirksamkeit der Strukturtyp stickstoffhaltiger Einringsysteme aus. So lassen sich als typische Vertreter der Pyridinreihe das Esidron<sup>1)</sup>, der Pyrimidine das Aminometradin<sup>2)</sup>, des Pyrazinsystems das Amilorid<sup>3)</sup> und der s-Triazinderivate das Amanozin<sup>4)</sup> anführen. Ein zu Diuretika auf der Grundlage N-substituierter 2,4-Diamino-s-triazine führender neuer Weg erschien nunmehr durch Cyclisierung von Biguaniden mit Hilfe der durch das unsubstituierte s-Triazin (1) realisierbaren Aminomethinylierungsreaktion konzipierbar.

Die bei der Einwirkung von s-Triazin (1) auf Reaktionskomponenten mit aktivem Wasserstoff im Primärschritt gebildeten Aminomethinylierungsprodukte können als solche stabil sein und haben sich in dieser Form bei Versuchen zur Strukturabwandlung von Analgetika als Verbindungen mit besonderen Wirkungseffekten herausgestellt<sup>5)</sup>. In anderen Fällen, wie bei bestimmten 2-Aminothiazolen, stabilisiert sich das intermediär auftretende Aminomethinylierungsprodukt unter Bildung N,N'-disubstituierter Formamidine<sup>6)</sup>, während hier<sup>7)</sup>, wie auch bei Cyanamid<sup>8)</sup>, in Gegenwart sekundärer Amine nach dem Prinzip einer Dreikomponentenreaktion Dehydro-N-Mannich-Basen gebildet werden. Schließlich können, wie bei Anthranilsäurederivaten<sup>9)</sup> und substituierten Acetonitrilen<sup>10)</sup>, die Intermediärprodukte sich durch Ringbildung stabilisieren, und es war speziell diese Reaktionsweise des s-Triazins (1), die Cyclisierungsversuche an Biguaniden nahelegte.

- 1 M. Hartmann und L. Panizzon, Amer. Pat. 2136501 (1938); C.A. 33, 1882<sup>2</sup> (1939).
- 2 V. Papesch und E.F. Schroeder, Amer. Pat. 2650922 (1953); C.A. 48, 10785d (1954).
- 3 E.J. Cragoe, Jr., O.W. Woltersdorf, Jr., J.B. Bicking, S.F. Kwong und J.H. Jones, J. med. Chem. 10, 66 (1967).
- 4 O. Clauder, B. Zemlén und G. Bulscu, Österr. Pat. 168063 (1951); C.A. 47, 8097h (1953).
- 5 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 307, 836 (1974).
- 6 A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, Arch. Pharmaz. 305, 502 (1972).
- 7 A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, Chemiker-Ztg. 98, 160 (1974).
- 8 A. Kreutzberger, Tetrahedron (London) 28, 4877 (1972).
- 9 A. Kreutzberger und M.F.G. Stevens, J. chem. Soc. C (London) 1969, 1282.
- 10 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 303, 715 (1970).

Diese Versuche basierten auf dem Befund, daß sowohl das unsubstituierte Biguanid als auch 1-Alkyl-, 1-Heteroalkyl- und 1-Aryl-biguanide durch *s*-Triazin (1) in die korrespondierenden 2,4-Diamino-*s*-triazine übergeführt werden können<sup>11)</sup>. Es ist nunmehr gefunden worden, daß dieser Reaktionsweise auch im aromatischen Kern funktionelle Gruppen tragende 1-Aryl-biguanide zugänglich sind. So geht aus der Umsetzung von *s*-Triazin (1) mit 1-(4-Chlor-phenyl)-biguanid (2a) das 2-Amino-4-(4-chlor-anilino)-*s*-triazin (5a) hervor, das als diuretisch wirkender Arzneistoff unter der Bezeichnung Chlorazanyl bekanntgeworden ist<sup>12, 13)</sup>. In analoger Weise resultiert aus der Umsetzung von 1 mit 1-(4-Nitro-phenyl)-biguanid (2b) das 2-Amino-4-(4-nitro-anilino)-*s*-triazin (5b), das ebenfalls als diuretischer Wirkstoff in Betracht gezogen worden ist<sup>14, 15)</sup>.



11 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz., im Druck (1975).

12 O. Clauder und G. Bulscu, Magyar Kémiai Folyóirat, [Ung. Z. Chem.] 57, 68 (1951).

13 A. Lueg und W. Hess, Med. Klin. 50, 2113 (1955).

14 L. Szabó, L. Szporny und O. Clauder, Acta pharmac. hung. 31, 163 (1961).

15 T.W. Skulan und F.E. Shideman, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 148, 356 (1965).

Die Bildung von **5** wird initiiert durch einen zu dem Intermediärprodukt **3** führenden elektrophilen Eingriff eines positivierten C-Atoms des *s*-Triazins (**1**) in eine Aminogruppe des Biguanidderivates **2**. Infolge des Vorhandenseins dreier gleichwertiger Partialstrukturen in **1** kann sich dieser Schritt noch zweimal wiederholen. Unter Aufspaltung des ursprünglichen *s*-Triazinringes wird das Aminomethylierungsprodukt **4** gebildet, aus dem durch Cyclisierung auf dem Wege der Eliminierung von Ammoniak **5** hervorgeht.

Das die Synthese von 2,4-Diamino-*s*-triazinen beinhaltende neue Ringschlußverfahren ist durch die Leichtigkeit seiner Durchführbarkeit charakterisiert. Die Reaktion setzt bereits bei Raumtemperatur ein, wird jedoch zwecks Verbesserung der Ausbeute durch kurzzeitiges Erhitzen vervollständigt. Da das als einziges Nebenprodukt der Reaktion gebildete Ammoniak entweicht, liegt das unter den eingesetzten schonenden Reaktionsbedingungen gebildete Endprodukt bereits in reiner Form vor.

Eine mit Bezug auf die insektizide Wirksamkeit verschiedener *s*-Triazinderivate<sup>16)</sup> durchgeführte Prüfung ergab, daß **5b** gegen *Epilachna varivestis*, **5a** sowohl gegen diesen tierischen Schädling als auch gegen *Calandra granaria* wirksam ist.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, gilt mein Dank für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke A.G., Trostberg, speziell für die Überlassung der Biguanide.

## Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Messingblock (unkorr.).

### 2-Amino-4-(4-chlor-anilino)-*s*-triazin (**5a**)

Erhitzen eines aus 12,7 g (0,06 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-biguanid (**2a**), 1,6 g (0,02 Mol) *s*-Triazin (**1**), 35 ml absol. Äthanol und 2 Tropfen Piperidin bestehenden Gemisches führte bei Erreichen des Siedepunktes zu einer klaren Lösung, aus der sofort eine farblose Festsubstanz unter gleichzeitiger starker Ammoniakentwicklung auszufallen begann. Nach 0,5stdg. Erhitzen wurde abgekühlt und der Niederschlag getrocknet. Aus Methanol farblose Plättchen vom Schmp. 260–261°, die sich als identisch mit authentischer<sup>17,18)</sup> Substanz erwiesen. Ausbeute: 12,7 g (95 % d. Th.).

### 2-Amino-4-(4-nitro-anilino)-*s*-triazin (**5b**)

Ein aus 13,3 g (0,06 Mol) 1-(4-Nitro-phenyl)-biguanid (**2b**), 1,6 g (0,02 Mol) *s*-Triazin (**1**), 160 ml absol. Äthanol und einer katalytischen Menge Piperidin bestehendes Reaktionsgemisch

16 C.N. Smith, G.C. La Bresque und A.B. Bořkovec, Ann. Rev. Entomol. 9, 269 (1964).

17 S. L. Shapiro, V.A. Parrino, K. Geiger, S. Kobrin und L. Freedman, J. Amer. chem. Soc. 79, 5064 (1957).

18 K. Takagi und T. Ueda, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 17, 1061 (1969).

ging beim Erhitzen zum Sieden in eine gelbe Lösung über. Das insgesamt 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß war von Ammoniakentwicklung begleitet. Die beim Abkühlen ausgefallene Festsubstanz lieferte durch Umkristallisation aus Äthanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 327–328° (Zers.). Ausbeute: 11,2 g (80 % d. Th.). Die Substanz erwies sich als identisch mit einer auf anderem Wege<sup>19)</sup> dargestellten Substanzprobe 5b.

(Eingegangen am 28. Oktober 1974).

---

19 J.T. Thurston und D.W. Kaiser, Amer. Pat. 2493703 (1950); C.A. 44, 2574d (1950).

---

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Institut für Pharmazie der F.U., Königin-Luise-Str. 2–4. [K-Ph 29]

J. Knabe und G. Link

Dihydroisochinolinumlagerung, 23. Mitt.<sup>1)</sup>

### Synthese eines 1-(N-Oxid-picoly)-isochinolins und einiger Derivate

Die Synthese von 6,7-Dimethoxy-1-(2'-picoly)-N-oxid-isochinolin (5) gelingt nicht durch Oxidation der *Reisert*-Verbindung 1 mit Benzoeperensäure. 5 läßt sich jedoch durch Alkylierung der *Reisert*-Verbindung 2 mit 2-Chlormethyl-pyridin-N-oxid(3) über die *Reisert*-Verbindung 4 und deren Verseifung mit Triton B in sehr guter Ausbeute gewinnen. 3 wird durch Oxidation von 2-Chlormethylpyridin<sup>2)</sup> mit Benzoeperensäure in quantitativer Ausbeute erhalten. 2 ist nach einem Verfahren von *Popp* und *Blount*<sup>3)</sup> aus 6,7-Dimethoxyisochinolin, KCN und Benzoylchlorid zugänglich.

Bei der Methylierung von 5 mit Methyljodid entstand ein Gemisch der O,N-Dimethylverbindung 6 und der O-Monomethylverbindung 7, das durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt werden konnte. Die Methylierung von 5 mit Dimethylsulfat in Chloroform ergab in 30 proz. Ausbeute 6, das als Di-Perchlorat

---

1 22. Mitt.: J. Knabe und G. Link, Arch. Pharmaz., im Druck Ph 493.

2 W. Baker, K.M. Buggle, J.F.W. Mc Omie und D.A.M. Watkins, J. chem. Soc. (London) 1958, 3594.

3 F.D. Popp und W. Blount, Chem. and Ind. (London) 1961, 550.