

auflöste. Der Rückstand wurde über Kieselgel (3 cm dick, 40 cm hoch) mit Dichlormethan chromatographiert, wobei überschüssiges **1b**, dann 2.73 g (53 %) **7b** und schließlich 0.67 g (14 %) **13** eluiert wurden.

1-(N-Benzoyl-2-aminoethyl)-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-pyrrolidon (13)

Schmp. 77–78°. IR (KBr): 3390 (NH), 1745, 1740 (beides Ester-C-O), 1692 sh (Pyrrolidon), 1680 sh, 1668 (Amid I), 1535 cm⁻¹ (Amid II). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.14 (t, J = 7.2 Hz, O-C-Me), 1.37 (s, C-C-Me), 1.70–2.70 (m, C-CH₂-C), 2.30–3.85 (m, N-CH₂, N-CH₂-CH₂-N), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, O-CH₂), 7.20–8.03 (m, Ph, darin bei 7.67 ein breites t für NH mit J ca. 5.5 Hz). C₁₇H₂₂N₂O₄ (318.4) Ber. C 64.1 H 6.97 N 8.8 Gef. C 64.5 H 7.11 N 8.9.

Literatur

- 1 23. Mitt.: H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 967 (1980).
- 2 22. Mitt.: H. Stamm, A. Woderer und W. Wiesert, Chem. Ber., im Druck
- 3 H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. 108, 500 (1975); H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 69 (1979); H. Stamm und J. Budny, Chem. Ztg. 103, 156 (1979).
- 4 H. Stamm, L. Schneider und J. Budny, Chem. Ber. 109, 2005 (1976).
- 5 H. Stamm und J. Budny, J. Chem. Res. (S) 1979, 368, (M) 4501.
- 6 Der zu **7a** analoge Methylester wurde früher durch Michael-Addition von **1a** an Nitroethen und anschließende katalytische Hydrierung hergestellt: A.A. Smirnova, V.V. Perekalin und V.A. Shcherbakov, Zh. Org. Khim. 4, 2245 (1968); C.A. 70, 68039v (1969).
- 7 O.C. Dermer und G.E. Ham, Ethylenimine and Other Aziridines, p. 253, Academic Press, New York 1969.
- 8 C. Vermesse-Jacquinet, T. Schaal und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 2030.
- 9 „Beilstein“, Bd. 12, p. 615.

[Ph 327]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 664–668 (1981)

Melaminderivate aus N'-Cyano-S,S'-dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat

Rainer Barzen** und Walter Schunack*

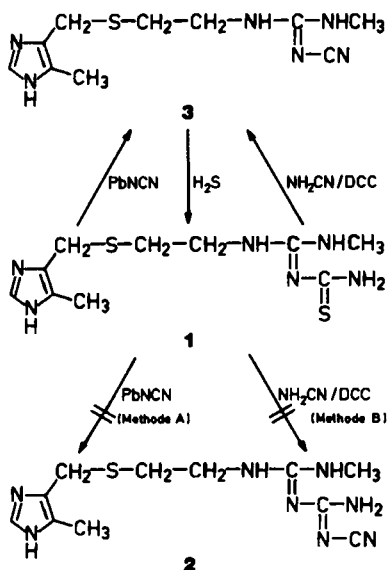
Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1
Eingegangen am 24. Oktober 1980.

Bei der Umsetzung von N'-Cyano-S,S'-dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat mit primären Aminen werden anstelle der erwarteten Cyanobiguanide durch spontane Zyklisierung gebildete Melaminderivate erhalten. Die Substanzen **9a–c** zeigten keine H₂-antihistaminische Wirksamkeit.

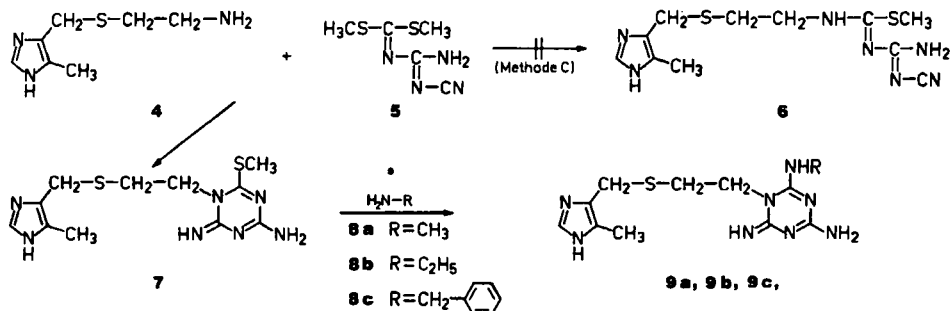
Melamine Derivatives from S,S'-Dimethyl N'-Cyanoguanidinodithioimidocarbonate

The reaction of S,S'-dimethyl N'-cyanoguanidinodithioimidocarbonate with primary amines yields melamine derivatives by spontaneous cyclization instead of the expected cyanobiguanides. The compounds **9a–c** showed no H₂-antihistaminic activity.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über H_2 -antagonistisch wirksame Substanzen planten wir die Darstellung des Cyanobiguanids **2**. Dazu wurde zunächst das durch Addition von H_2S an Cimetidin(**3**) erhältliche **1**¹⁾ mit Bleicyanamid analog dem in ²⁾ beschriebenen Verfahren (Reaktionsweg A) umgesetzt. In einem zweiten Ansatz (Reaktionsweg B) wurde **1** mit Cyanamid und N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid analog³⁾ in Acetonitril unter Rückfluß gekocht. Auf beiden Wegen bildete sich nicht das erwartete **2** sondern ausschließlich **3**, was durch IR-Spektrum, Mischschmelzpunkt und Elementaranalyse gesichert werden konnte.

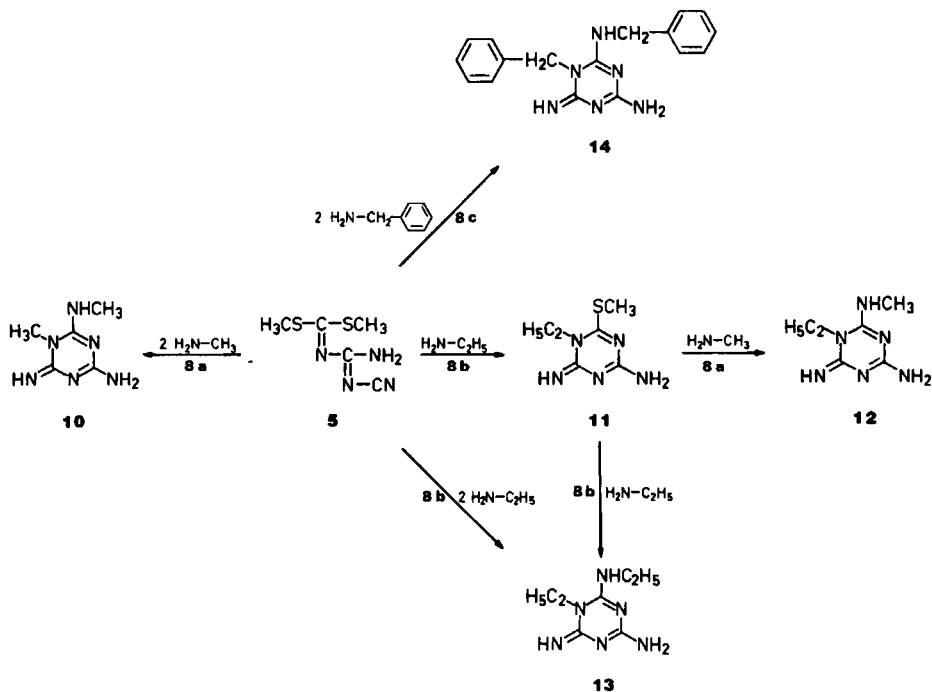


Als weitere Möglichkeit zur Darstellung von **2** bot sich die Umsetzung von 4(5)-[(2-Amino-ethylmercapto)-methyl]-5(4)-methyl-imidazol (**4**) mit N' -Cyano- S,S' -dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat (**5**) an (Reaktionsweg C). Anstelle des dabei erwarteten Isothioharnstoffs **6** bildete sich jedoch durch Kondensation und intramolekulare Zyklisierung das 1,3,5-Triazinderivat **7**, das sich mit den primären Aminen **8a-c** in die Melaminderivate **9a-c** überführen läßt.



Die Zyklisierung steht im Einklang mit ⁴⁾, worin die Bildung von 2,4-Diamino-6-methylmercapto-1,3,5-triazin aus **5** und Ammoniak beschrieben ist.

Für spektroskopische Zwecke wurden auch die Melaminderivate **10**, **13** und **14** dargestellt. Sie sind aus 2 mol primärem Amin und **5** bei höheren Temperaturen direkt erhältlich. Das unsymmetrisch substituierte **12** läßt sich aus **5** durch Umsetzung mit 1 mol **8b** bei 8° und nachfolgend mit **8a** (Erhitzen unter Rückfluß) darstellen.



9a-c zeigten keine H_2 -antihistaminische Aktivität.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

*Dikalium-N'-cyano-guanidinodithioimidocarbonat*⁵⁾

Zu einer Suspension von 8,4 g Dicyandiamid in 60 ml Aceton werden 13,2 g Kaliumhydroxid bei 3° unter kräftigem Rühren hinzugefügt und danach 8,1 g Schwefelkohlenstoff während 1 h eingetropft. Man hält die Temp. eine weitere h bei 3°, läßt dann langsam auf Raumtemp. erwärmen, wäscht das Rohprodukt mit Aceton und trocknet. Ausb.: 97 % d. Th.; Schmp. 186° (Lit.⁵⁾ 168–174°).

N'-Cyano-*S,S'*-dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat (**5**)⁴

Eine Suspension von 11,8 g Dikalium-*N'*-cyano-guanidinodithioimidocarbonat in 80 ml Aceton wird auf -60° gekühlt und mit 10 ml Dimethylsulfat versetzt. Nach 30 min wird auf Raumtemp. erwärmt, das abgeschiedene Kaliummethylsulfat abfiltriert, das gelbe Filtrat zur Trockne eingengt und der Rückstand 2mal aus Wasser kristallisiert. Ausb.: 49 % d. Th.; Schmp. $140-141^{\circ}$ (Lit.⁴) 137° .

4-Amino-1-{2-[(5(4)-methyl-4(5)-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-imino-6-methylmercapto-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**7**)

Aus 6,0 g **4** · 2HCl, dargestellt nach⁶), wird **4** durch Umsetzung mit Natriummethylat in 50 ml Ethanol freigesetzt. Nach Filtration des ausgefallenen Natriumchlorids wird die Lösung bei Raumtemp. langsam unter Rühren zu einer Lösung von 4,6 g **5** in 70 ml Ethanol getropft und das Gemisch 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Aus.: 66 % d. Th.; Schmp. 272° (Ethanol). $C_{11}H_{17}N_7S_2$ (311,4) Ber.: C 42,4 H 5,50 N 31,5; Gef.: C 42,1 H 5,45 N 31,9.

4-Amino-1-{2-[(5(4)-methyl-4(5)-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-imino-6-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**9a**)

2 g **7** werden in 50 ml Ethanol aufgeschlämmt und unter Rühren mit 30 ml einer 33proz. Methylaminlösung in Ethanol versetzt. Nach 3 d wird eingengt. Ausb.: 53 % d. Th.; Schmp. $220-223^{\circ}$ (Ethanol). $C_{11}H_{18}N_8S$ (294,4); Ber.: C 44,9 H 6,16 N 38,1; Gef.: C 44,8 H 6,21 N 38,3.

4-Amino-6-ethylamino-1-{2-[(5(4)-methyl-4(5)-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-imino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**9b**)

Darstellung analog **9a** aus 2 g **7** und 30 ml 40proz. Ethylaminlösung in Ethanol. Ausb.: 66 % d. Th.; Schmp. 224° (Ethanol). $C_{12}H_{20}N_8S$ (308,4) Ber.: C 46,7 H 6,54 N 36,3; Gef.: C 46,6 H 6,59 N 36,1.

4-Amino-6-benzylamino-1-{2-[(5(4)-methyl-4(5)-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-imino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**9c**)

Darstellung analog **9a** aus 2 g **7** mit 30 ml Benzylamin. Nach vollständigem Einengen wird das erhaltene Öl mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf **9c** langsam kristallisiert. Ausb.: 31 % d. Th.; Schmp. $202-204^{\circ}$ (Ethanol/ H_2O). $C_{17}H_{22}N_8S$ (370,5); Ber.: C 55,1 H 5,99 N 30,3; Gef.: C 55,4 H 6,19 N 30,0.

4-Amino-2-imino-1-methyl-6-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**10**)

1 g **5** wird in 20 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml 33proz. Methylaminlösung in Ethanol versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und bei -18° kristallisiert. Ausb.: 55 % d. Th.; Schmp. 218° (Ethanol). $C_5H_{10}N_6$ (154,2) Ber.: C 39,0 H 6,54 N 54,5; Gef.: C 39,0 H 6,54 N 54,4.

4-Amino-1-ethyl-2-imino-6-methylmercapto-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (**11**)

Zu einer Lösung von 1 g **5** in 20 ml Ethanol tropft man bei 8° 10 ml 40proz. Ethylaminlösung in

Ethanol. Der Niederschlag wird mit Aceton gewaschen. Ausb.: 73 % d.Th.; Schmp. 198° (Ethanol). $C_6H_{11}N_5S$ (185,3) Ber.: C 38,9 H 5,99 N 37,8; Gef.: C 38,7 H 5,79 N 38,0.

4-Amino-1-ethyl-2-imino-6-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (12)

Darstellung analog **10** aus 700 mg **11** und 10 ml 33proz. Methylaminlösung in Ethanol. Ausb.: 80 % d.Th.; Schmp. 211° (Ethanol). $C_6H_{12}N_6$ (168,2) Ber.: C 42,8 H 7,19 N 50,0; Gef.: C 42,9 H 6,98 N 50,2.

4-Amino-1-ethyl-6-ethylamino-2-imino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (13)

a) Darstellung analog **10** aus 1 g **5** und 20 ml 70proz. Ethylaminlösung in Wasser. Nach Einengen des Ansatzes wird mit wasserfreiem Ether versetzt. Ausb.: 69 % d.Th.; Schmp. 195–197° (Isopropanol/Ether). $C_7H_{14}N_6$ (182,2) Ber.: C 46,1 H 7,74 N 46,1; Gef.: C 46,0 H 7,94 N 45,9.

b) Darstellung analog **10** aus 0,5 g **11** und 20 ml 70proz. Ethylaminlösung in Wasser. Die erhaltene Substanz erwies sich in allen Eigenschaften mit der nach a) hergestellten **13** als identisch.

4-Amino-1-benzyl-6-benzylamino-2-imino-1,2-dihydro-1,3,5-triazin (14)

Darstellung analog **10** aus 1 g **5** und 10 ml Benzylamin. Ansatz i. Vak. vollständig einengen, mit etwas Ethanol aufnehmen und mit Wasser versetzen. Ausb.: 56 % d.Th.; Schmp. 230° (Ethanol/ H_2O). $C_{17}H_{18}N_6$ (306,4) Ber.: C 66,7 H 5,92 N 27,4; Gef.: C 67,0 H 5,94 N 27,3.

Literatur

** Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation R. Barzen, Mainz.

- 1 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G.J. Durant, J.C. Emmett und C.R. Ganellin), D.O.S. 2344833 (5.9.1973); C.A. 80, P146 167h (1974).
- 2 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G.J. Durant, J.C. Emmett und C.R. Ganellin), D.O.S. 2344779 (5.9.1973); C.A. 80, P146 168j (1974).
- 3 H.J. Petersen, C.K. Nielsen und E. Arrigoni-Martelli, J. Med. Chem. 21, 773 (1978).
- 4 H. Bieling und A. Pogadl, Z. Chem. 7, 106 (1967).
- 5 American Cyanamid Company, New York (Erf. R.L. Sperry), U.S. 2368894 (6.2.1945); C.A. 40, 356 (1946).
- 6 K. Wegner, E. Fritschi und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 98 (1978).

[Ph 330]