

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 754-759 (1984)

Synthese und trichomonazide Wirkung von Di(isopropylamino)-1,3,5-triazinen

Alfred Kreutzberger^{*)***)*****)*****} und Evelyn Esser^{*****}

<sup>**) Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und <sup>*****) Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 1. Juni 1983</sup></sup>

Aus der Umsetzung von 2-Chlor-4,6-di(isopropylamino)-1,3,5-triazin (**1**) mit Anilin (**2a**) und seinen Fluorderivaten **2b-d** gehen die Di(isopropylamino)-1,3,5-triazine **3a-d** hervor, deren auffallendste Arzneimittelwirkung die trichomonazide darstellt. Besonders ausgeprägt ist diese Wirkung in **3a** gegenüber *Trichomonas vaginalis*.

Synthesis and Trichomonacidal Activity of Di(isopropylamino)-1,3,5-triazines

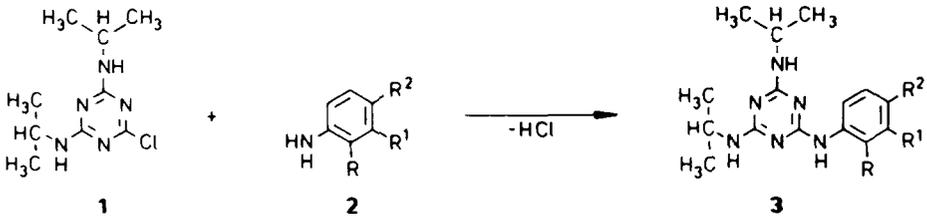
Reactions of 2-chloro-4,6-di(isopropylamino)-1,3,5-triazine (**1**) with aniline (**2a**) and its fluoro derivatives **2b-d** yield the di(isopropylamino)-1,3,5-triazines **3a-d**. Among the drug activities of compounds of type **3** trichomonacidal activity is most pronounced. Particularly marked activity is shown by **3a** towards *trichomonas vaginalis*.

Im Vergleich zu dem gegen *Trichomonas* wirksamen Metronidazol weisen die meisten anderen Nitroheterocyclen eine geringere Verträglichkeit auf^{1,2)}. Da in früheren Untersuchungen^{3,4)} über Strukturabwandlungen dieses Verbindungstyps festgestellt worden ist, daß die Wirksamkeit durch die Verteilungskoeffizienten und sterische Faktoren wesentlich beeinflußt wird, ist in den vorliegenden Studien der Versuch unternommen worden, den bei jüngsten Entwicklungen antimykotischer⁵⁾ und antidiabetischer⁶⁾ Wirkstoffe erfolgreich eingesetzten 1,3,5-Triazinring mit geeigneten Substituenten zwecks Erzielung trichomonazider Wirkungskomponenten zu kombinieren.

Diese Zielvorstellung hat durch Umsetzung des 2-Chlor-4,6-di(isopropylamino)-1,3,5-triazins (**1**) mit Anilin (**2a**), 2-Fluoranilin (**2b**), 3-Fluoranilin (**2c**) und 4-Fluoranilin (**2d**) realisiert werden können. Da diese Umsetzung prinzipiell die nucleophile Substitution des dritten Chloratoms in Cyanurchlorid beinhaltet, erwies sich bei der Erarbeitung optimaler Reaktionsbedingungen die Wahl geeigneter Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen und Katalysatoren als entscheidend für das Gelingen der Reaktion. So wurden die besten Ausbeuten an **3a** in Aceton bei 45°, an **3c** in Tetrahydrofuran unter Rückfluß und an **3d** in Dimethylformamid bei Raumtemperatur erzielt. Lediglich **3b** konnte nur im Schmelzverfahren bei 150-200° in Gegenwart von Kupferpulver gewonnen werden.

^{***)} Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. *Horst Böhme*, Marburg, mit besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

^{*****) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Pharmazeutischen Fakultät, Universität Kairo/Ägypten, Oktober 1982.}



2, 3	R	R ¹	R ²	2, 3	R	R ¹	R ²
a	H	H	H	c	H	F	H
b	F	H	H	d	H	H	F

Strukturtyp **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. Im Vergleich zur Ausgangsverbindung tritt in den IR-Spektren der hier dargestellten Verbindungen **3a–d** zusätzlich eine schwache Bande bei 3425–3390 cm^{-1} auf, die den Einfluß des Aromaten auf die NH-Valenzschwingung der Arylaminogruppe erkennen läßt. Die Banden der NH-Deformationsschwingung verschieben sich von 1545 cm^{-1} in **1** zu 1580–1550 cm^{-1} in **3a–d**. Hingegen bleiben die Banden der CN-Valenzschwingung konstant bei 1360 cm^{-1} in **3a–d**, werden aber durch charakteristische mittelstarke Banden bei 1310–1210 cm^{-1} ergänzt. Die starken Banden bei 1510–1490 cm^{-1} lassen sich der C=C Valenzschwingung des aromatischen Ringes von **3a–d** zuordnen. Die Isopropylgruppe⁷⁾ wird durch starke bis mittelstarke Banden im Bereich von 1380–1370 cm^{-1} und mittelstarke Banden in den Bereichen von 1190–1170 cm^{-1} und 1150–1120 cm^{-1} charakterisiert. Die starken Banden im Bereich 890–810 cm^{-1} charakterisieren die 1,3,5-Trisubstitution am Heteroaromaten. Ferner lassen sich die für die o-, m- und p-disubstituierten und den monosubstituierten Aromaten erwarteten Banden bei 830–680 cm^{-1} identifizieren.

Im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO zeigt Strukturtyp **3** ein charakteristisches Dublett bei $\delta = 1,7$ ppm für die Methylprotonen und ein Multipllett 1. Ordnung (Methinseptett) für das Methinproton bei $\delta = 4,1$ ppm. Das Proton der sekundären Aminogruppe am Isopropylamin tritt in **1** als breite Resonanzlinie bei $\delta = 7,7$ ppm auf und ist mit D₂O austauschbar. Durch Einführung des Arylaminrestes resultiert bei den Verbindungen **3a–d** eine Tieffeldverschiebung zu $\delta = 8,53$ – $8,88$ ppm. Ein zweites breites Resonanzsignal bei $\delta = 10,2$ ppm wird durch die sekundäre Aminogruppe des Arylamins registriert und ist ebenfalls mit D₂O austauschbar. Die Substitution des Aromaten durch Fluor beeinflusst die sekundäre Aminogruppe nicht nennenswert. Die Protonen am Phenylring^{8,9)} erscheinen als Multipllett bei $\delta = 6,84$ – $7,84$ ppm.

Das massenspektroskopische Verhalten des Strukturtyps **3** sei anhand des Zerfalls von **3c** im Massenspektrometer aufgezeigt. Bei diesem Zerfall lassen sich fünf dominierende Zerfallswege erkennen, deren einer (I) mit der Abspaltung der Anilino-Gruppe beginnt. Im anschließenden stufenweisen Abbau wird zunächst ein Wasserstoffradikal abgespalten. Hierauf folgt eine intermediäre Ringerweiterung zum Azepiniumkation m/z 110 und die Abspaltung des Neutralmoleküls HCN unter Bildung des Cyclopentadienylikations $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}^+$ m/z 83. Für diesen Fragmentierungsweg gibt es bekannte Parallelen^{10,11)}. Weg II beinhaltet einen stufenweisen Abbau der Isopropylaminogruppen. Durch Abspaltung eines Methylradikals entsteht das quartäre Ammoniumion¹²⁾ m/z 289, das durch *McLafferty*-Umlagerung unter Abspaltung von C_3H_6 zum Ion m/z 247 fragmentiert wird. Auf einem weiteren Fragmentierungsweg (III) der Isopropylaminogruppen tritt zunächst eine *McLafferty*-Umlagerung zum Radikalkation m/z 262 unter Abspaltung des Olefins C_3H_6 ein. Die zweite

Isopropylaminogruppe wird entweder sofort (IIIa) durch die *McLafferty*-Umlagerung abgespalten unter anschließender Abspaltung eines Wasserstoffradikals zum Kation m/z 220, oder es wird zuerst das Wasserstoffradikal abgespalten und dann das Kation m/z 261 durch *McLafferty*-Umlagerung unter Verlust des Neutralsmoleküls C_3H_6 zum Kation m/z 219 abgebaut (IIIb). Die nach bekannten Abbauprozessen^{12,13} zu erwartenden Ionen, die aus dem Zerfall des Triazinrings resultieren, wurden auch bei der vorliegenden Verbindung gefunden. Sie zeigt beim Abbau IV einen intensiven Peak bei m/z 162. Durch Abspaltung des Radikals $C_7H_{16}N_3$ entsteht ein quartäres Ammoniumion, das durch Abspaltung der Neutralsmoleküle C_2H_5 und HF zum Kation m/z 75 abgebaut wird. Beim V. Zerfallsweg entsteht durch Abspaltung des Radikals $C_8H_{15}N_4$ das quartäre Ammoniumion m/z 137, das sich im Massenspektrum durch einen intensiven Peak manifestiert.

Bei der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen zeigte sich als auffallendste Eigenschaft des Strukturtyps **3** Wirksamkeit gegen Trichomonas. Die markanteste Wirkung übt **3a** in der Minimalhemmkonzentration von 62,5 $\mu\text{g/ml}$ gegen *Trichomonas vaginalis* aus. Stark ausgeprägt in **3a** ist ferner antimykotische Wirksamkeit, indem es Hemmeffekte gegen *Candida albicans* (Dosis 125 $\mu\text{g/ml}$) und *Plasmopara viticola* auszulösen vermag. Darüber hinaus zeigt **3a** in der Konzentration 165 $\mu\text{g/ml}$ Wirksamkeit gegen *Vaccinia*- und Influenza A-Virus. In der Prüfung auf analgetische Wirksamkeit erweist sich **3a** als fähig, im Writhing-Test die Anzahl von Streckungen um 58 % herabzusetzen (Dosis 160 mg/kg). An der Maus wird durch **3a** bei oraler Applikation eine Temperatursenkung um 1.4° beobachtet (Dosis 1000 mg/kg). Schließlich läßt sich am Meerschweinchen durch **3a** nach Applikation einer Dosis von 50 mg/kg in Stärkesuspension innerhalb 3 Std. eine Blutglucosesenkung um 8 % nachweisen. Mit **3d** wird sowohl an Monokotyledonen als auch an Dikotyledonen im Voraufverfahren herbizide Wirkung erreicht. Zusätzlich übt **3d** gegen *Chlorella vulgaris* algizide Wirkung aus.

Besonders hervorgehoben seien hier die sich in dem Einfluß kettenverzweigter und aromatischer Substituenten auf die antimykotische und antivirale Wirksamkeit ergebenden Struktur-Wirkungsbeziehungen, die in früheren Beobachtungen, wie an dem gegen *Alternaria consortiale*, *Corticium solani*, *Fusarium nivale*, *Pythium ultimum*, *Septoria nodorum* und *Tilletia tritici* wirksamen 1-Cyanaminomethylen-4-phenylpiperidin¹⁴) oder dem gegen *Vaccinia*-Virus effektiven 4-Isopentyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin¹⁵), Parallelen finden.

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 Cyanurchloridbasis.

Experimenteller Teil

Schmp: Schmelzpunktapparatur nach Linström, uncorr. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *¹H-NMR*: Varian A-60A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian-CH 7. – *DC* und *SC* an Kieselgel (Merck).

2-Anilino-4,6-di(isopropylamino)-1,3,5-triazin (**3a**)

Einer unter Erwärmen hergestellten Lösung von 2,29 g (10 mmol) 2-Chlor-4,6-di(isopropylamino)-1,3,5-triazin (**1**) in 250 ml Aceton werden 1,86 g (20 mmol) Anilin (**2a**) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 45° gerührt, in Eiswasser gegossen und mehrere Std. bei weniger als 10° sich selbst

überlassen. Die entstandene Fällung wird mehrmals mit Eiswasser gewaschen und in Eiswasser suspendiert. Es wird mit 5proz. Natronlauge alkalisiert und durch Ausschütteln mit Ether ein Produkt erhalten, das in farblosen Nadeln aus Ether/Petrolether (45°) (2:3) kristallisiert. Ausb. 1,90 g (66 % d. Th.); Schmp. 106°. – IR (KBr): 3400 w, 3260 m, 1575 s, 1360 m, 1300 m, 1260 w, 1240 m (NH); 3150 m, 2960 m, 2920 m, 2860 w, 1600 s, 1500 m (C=C, C=N); 1440 s, 1420 m, 1370 m, 1330 m, 1175 m, 1125 w (-CH-(CH₃)₂); 895 w, 865 w, 840 w (2,4,6-trisubstituiertes Triazin); 810 s, 750 m-w, 690 w (monosubstituierter Aromat). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,21 (d; 12H, 4,6-CH-(CH₃)₂); 3,80–4,50 (m; 2H, 4,6-CH-(CH₃)₂); 8,87 (m_{breit}; 2H, NH am Isopropylaminrest); 7,4–7,74 (m; 2H, ortho- am Phenylring); 7,00–7,30 (m; 3H, meta- und para- am Phenylring); 10,20 (m_{breit}; H, NH des Anilins). – MS (70 eV): m/z = 286 (100 %, M⁺); 271 (48 %, M-CH₃); 244 (41 %, M-C₃H₆); 243 (45 %, 244-H); 229 (81 %, 271-C₃H₆); 202 (31 %, 244-C₃H₆); 201 (30 %, 202-H und 243-C₃H₆); 144 (44 %); 119 (29 %); 93 (29 %); 92 (16 %, 92-H); 77 (52 %, 144-C₃H₆). – C₁₅H₂₂N₆ (286,3) Ber. C 62,9 H 7,7 N 26,3 Gef. C 62,9 H 8,0 N 26,6.

2,4-Di(isopropylamino)-6-(2-fluoranilino)-1,3,5-triazin (**3b**)

Eine aus 2,29 g (10 mmol) **1**, 2,22 g (20 mmol) 2-Fluoranilin (**2b**) und 0,63 g (10 mmol) Kupferpulver bestehende Mischung wird i. Vak. (1–20 mbar) langsam auf 80–90° erhitzt, bis der Feststoff zu einer homogenen Masse verschmolzen ist. Nach weiterem Erhitzen auf 150–200° wird die Wärmezufuhr so lange fortgesetzt, bis das überschüssige 2-Fluoranilin abdestilliert ist. Die heiße Schmelze wird mit Eiswasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der sirupartige Rückstand mit Eiswasser versetzt, mit 5proz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit Ether behandelt und der erhaltene weiße Niederschlag getrocknet. Aus Aceton farblose Nadeln. Ausb. 1,76 g (58 % d. Th.); Schmp. 135°. – IR (KBr): 3425 w, 3260 m, 1575 s, 1360 m, 1290 m, 1240 w (NH); 3140 m, 2960 m, 2920 m, 2860 w, 1620 m, 1600 m, 1500 s (C=C, C=N); 1445 s, 1420 s, 1370 m, 1330 m, 1185 m, 1120 w (CH-(CH₃)₂); 810 s, 840 w (1,3,5-trisubstituiertes Triazin); 780 w, 740 s (ortho-disubstituierter Aromat). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,19 (d; 12H, 2,4-CH-(CH₃)₂); 4,10 (m; 2H, 2,4-CH-(CH₃)₂); 8,57 (m_{breit}; 2H, NH-Isopropylaminrest); 7,84 (m; H, ortho- am Phenylring); 7,26 (m; 3H, meta- und para- am Phenylring); 10,07 (m_{breit}; H, NH des 2-Fluoranilins). – MS (70 eV): m/z = 304 (28 %, M⁺); 289 (47 %, M-CH₃); 262 (15 %, M-C₃H₆); 261 (11 %, 262-H); 247 (55 %, 289-C₃H₆); 220 (13 %, 262-C₃H₆); 219 (1 %, 220-H und 261-C₃H₆); 162 (33 %); 137 (70 %); 111 (23 %); 110 (12 %, 111-H); 95 (8,5 %); 75 (6 %, 95-HF). – C₁₅H₂₁FN₆ (304,3) Ber. C 59,2 H 7,0 N 27,6 Gef. C 59,2 H 7,1 N 27,6.

2,4-Di(isopropylamino)-6-(3-fluoranilino)-1,3,5-triazin (**3c**)

Zu einer Lösung von 2,29 g (10 mmol) **1** in 50 ml THF werden 2,22 g (20 mmol) 3-Fluoranilin (**2c**) zugesetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Konzentrieren i. Vak. wird der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in Eiswasser mit 5proz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether übergossen, die entstandene weiße Fällung durch Übergießen mit kleinen Mengen Ether gereinigt und getrocknet. Ausb. 1,92 g (63 % d. Th.); Schmp. 104°. – IR (KBr): 3390 w, 3230 m, 1550 s, 1525 m, 1365 m, 1300 m, 1255 m, 1245 m (NH); 3100 m, 2965 m, 2930 w, 2870 w, 1640 s, 1600 s, 1490 m (C=C, C=N); 1435 w, 1425 w, 1380 m, 1335 m, 1190 m, 1120 m (CH-(CH₃)₂); 930 m, 860 m, (1,3,5-trisubstituiertes Triazin); 780 m, 770 m, 710 w, 680 m (meta-disubstituierter Aromat). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,16 (d; 12H, 2,4-CH-(CH₃)₂); 3,94 (m; 2H, 2,4-CH-(CH₃)₂); 8,88 (m_{breit}; 2H, NH am Isopropylaminrest); 7,37 (m; 2H, ortho- am Phenylring); 6,84 (m; 2H, meta- und para- am Phenylring); 10,50 (m_{breit}; H, NH am 3-Fluoranilin). – MS (70 eV): m/z = 304 (100 %,

M^+); 289 (62 %, M-CH₃); 262 (37 %, M-C₃H₆); 261 (30 %, 262-H); 247 (66 %, 289-C₃H₆); 220 (25 %, 262-C₃H₆); 219 (19 %, 220-H und 261-C₃H₆); 162 (34 %); 137 (62 %); 111 (19 %); 110 (12 %, 111-H); 95 (22 %); 75 (4 %, 95-HF). - C₁₅H₂₁FN₆ (304,3) Ber. C 59,2 H 7,0 N 27,6 Gef. C 59,4 H 7,0, N 26,8.

2,4-Di(isopropylamino)-6-(4-fluoranilino)-1,3,5-triazin (**3d**)

2,29 g (10 mmol) **1** werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, 2,22 g (20 mmol) 4-Fluoranilin (**2d**) zugesetzt und 72 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Eiswasser und 5proz. Na₂CO₃-Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Ether extrahiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Ether/Petrolether (2:3) gereinigt. Farblose Nadeln, Ausb. 2,37 g (78 % d. Th.); Schmp. 164°. - IR (KBr): 3420 w, 3250 m, 1580 m, 1310 m, 1210 m (NH); 3140 m, 3100 m, 2960 m, 2920 m, 2860 w, 1620 m, 1510 s (C=C, C=N), 1415 s, 1380 m, 1360 m, 1335 m, 1185 m, 1150 m (CH-(CH₃)₂); 830 m, 810 m (para-disubstituierter Aromat). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,19 (d; 12H, 2,4-CH-(CH₃)₂); 4,39 (m; 2H, 4,6-CH-(CH₃)₂); 8,53 (m_{breit}; 2H, NH am Isopropylaminrest); 7,01-7,80 (m; 4H, AA'BB', H am C-2,3,5,6 des Phenylrings), 10,20 (m_{breit}; H, NH am 4-Fluoranilin). - MS (70 eV): m/z = 304 (100 %, M⁺); 289 (49 %, M-CH₃), 262 (39 %, M-C₃H₆); 261 (26 %, 262-H); 247 (71 %, 289-C₃H₆); 220 (30 %, 262-C₃H₆); 219 (19 %, 220-H und 261-C₃H₆); 162 (26 %); 137 (33 %), 111 (20 %), 110 (15 %, 111-H); 95 (11 %). - C₁₅H₂₁FN₆ (304,3) Ber. C 59,2 H 7,0 N 27,6 Gef. C 58,2 H 7,0 N 27,0.

Literatur

- 1 R. M. Michaelis und R. E. Strube, J. Pharm. Pharmacol. *13*, 601 (1961).
- 2 A. C. Cuckler, A. B. Kupferberg und N. Millman, Antibiot. Chemother. Washington D. C. *5*, 540 (1955).
- 3 K. Butler, H. L. Howes, J. E. Lynch und D. K. Pirie, J. Med. Chem. *10*, 891 (1967).
- 4 G. C. Lancini, E. Lazzari, V. Arioli und P. Bellani, J. Med. Chem. *12*, 775 (1969).
- 5 A. Kreutzberger und B. Richter, J. Heterocycl. Chem. *20*, 337 (1983).
- 6 A. Kreutzberger und B. Richter, Chem. Ztg. *107*, 67 (1983).
- 7 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970.
- 8 G. Rücker, Spektroskopische Methoden in der Pharmazie, Band I und II, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1976.
- 9 A. Ault und G. O. Dudek, Protonen-Kernresonanz-Spektroskopie, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1976.
- 10 A. V. Robertson und D. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. *90*, 6992 (1968).
- 11 K. L. Rhinehart, Jr., A. C. Buchholz und G. E. van Lear, J. Am. Chem. Soc. *90*, 1073 (1968).
- 12 J. A. Ross und B. G. Tweedy, Org. Mass Spectrom. *3*, 219 (1970).
- 13 P. N. Preston und W. Steedman, Org. Mass Spectrom. *3*, 863 (1970).
- 14 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, J. Heterocycl. Chem. *16*, 175 (1979).
- 15 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, J. Fluorine Chem. *15*, 511 (1980).