

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 816–822 (1979)

Kondensationen mit Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäurediamidin, 21. Mitt.¹⁾

β -Ketocarbonsäureester als Reaktionspartner

Alfred Kreutzberger* und Gisa Riße

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem).

Eingegangen am 11. Dezember 1978

In vorhergehenden Arbeiten ist das Postulat aufgestellt worden, daß die Guanidinoaminopyrimidinstruktur als gemeinsames Intermediärprodukt bei der Bildung der 2,2'-Hydrazo- und der Triazolopyrimidine aus Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäurediamidin (**1**) in Betracht zu ziehen sei. Dieses Postulat findet nunmehr eine Stütze in der Isolierung des bei der Umsetzung von **1** mit Acetessigsäureethylester (**2**) entstehenden 2-Guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-ons (**3**), dessen Überführung in 2-Amino-7-methyl-5,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-on (**8a**) und dem Nachweis der Bildung von 6,6'-Dimethyl-2,2'-hydrazo-1,4-dihydropyrimidin-4-on (**4**) aus **3**.

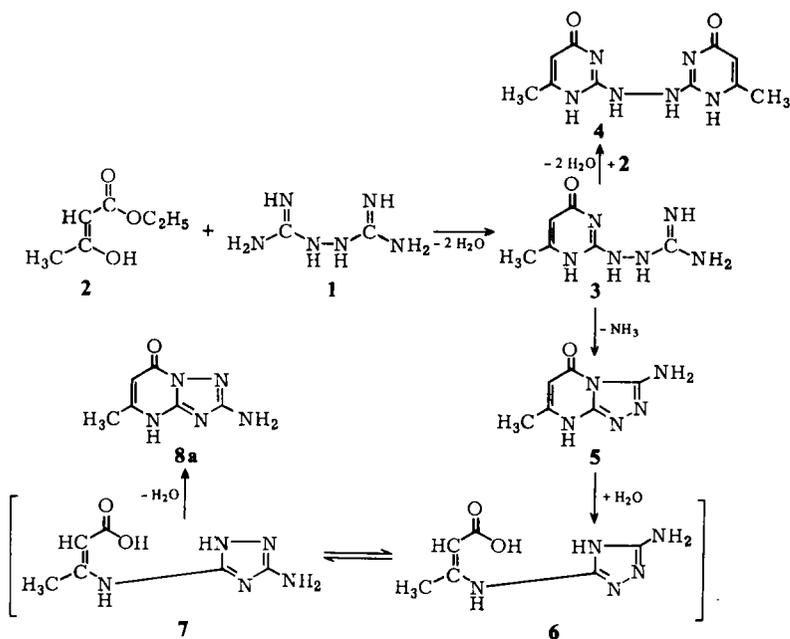
Condensations with 1,2-Hydrazinedicarboxamide, XXI: β -Ketocarboxylic Esters as Reactants

In preceding investigations it was assumed that the guanidinoaminopyrimidine structure is a common intermediate in the formation of hydrazo- and the triazolopyrimidines from 1,2-hydrazinedicarboxamide (**1**). This postulate is now supported by the isolation of 2-guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-one (**3**) formed by the reaction of **1** with ethyl acetoacetate (**2**) and by the conversion of **3** into 2-amino-7-methyl-5,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-one (**8a**). In the course of this conversion 6,6'-dimethyl-2,2'-hydrazo-1,4-dihydropyrimidin-4-one (**4**) is formed from **3**.

Durch Kondensation von Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäurediamidin (**1**) mit β -Diketonen hat die Verbindungsklasse der 2,2'-Hydrazopyrimidine erschlossen werden können²⁾. Der Befund, daß mit alkylsubstituierten 2,2'-Hydrazopyrimidinen chemotherapeutisch verwendbare Eigenschaften verknüpft sind^{3,4)}, rückte die systematische Untersuchung weiterer Substituenten in den Mittelpunkt des vorliegenden Problemkreises. Insbesondere wurde im Hinblick auf cytostatisch wirksame O-funktionelle Pyrimidinderivate, wie das als Tumorchemmer klinisch eingesetzte⁵⁾ 5-Fluoruracil oder das verschiedene Transplantationstumoren hemmende⁶⁾ Cytosinarabinosid, die Einbeziehung entsprechender Substituenten in den vorliegenden Strukturtyp angestrebt.

Die Einführung von Hydroxygruppen in 2,2'-Hydrazopyrimidine wurde durch Umsetzung von **1** mit β -Ketocarbonsäureestern konzipiert. Bereits früher ist aus dem bei der

Reaktion von Acetessigester (**2**) mit **1** resultierenden Substanzgemisch das 1,2-Bis-(acetoacetylaminidino)hydrazin in geringer Ausbeute isoliert worden²⁾. Nunmehr konnte als weiteres Produkt eine Substanz isoliert werden, deren Mol.-Masse 182 beträgt und deren Elementaranalyse die Zusammensetzung $C_6H_{11}N_7O_4$ ergibt. Dieses Ergebnis läßt sich so interpretieren, daß **1** und **2** bei Raumtemperatur nicht im erwarteten Molverhältnis 1 : 2 unter Bildung des entsprechenden 2,2'-Hydrazopyrimidinderivates miteinander reagiert hatten. Vielmehr war Cyclisierung nur mit einer Amidingruppierung von **1** eingetreten. Der gebildeten Verbindung ist aufgrund weiterer Untersuchungen die Struktur des 2-Guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-on-nitrats (**3**) zugeordnet worden.



Dieselbe Verbindung wurde sowohl in wäßriger Natronlauge als auch in wäßriger Kaliumcarbonatlösung erhalten. Das Ergebnis wurde weder durch Erhöhen der Ketoesterkomponente **2** noch durch Arbeiten in ethanolischer Natronlauge – wegen der besseren Löslichkeit von **2** – verändert. Ebensovienig ließ sich auch eine nachträgliche Cyclisierung durch Umsetzung von **2** mit der isolierten Verbindung **3** erreichen; nach dreiwöchiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur hatte keine weitere Reaktion stattgefunden. Der im Massenspektrum des Rohproduktes von **3** registrierte Peak bei m/e 248, der dem 6,6'-Dimethyl-2,2'-hydrazo-1,4-dihydropyrimidin-4-on (**4**) entsprechen würde, läßt darauf schließen, daß die Cyclisierung an beiden Seiten von **1** zwar möglich ist, aber ausgesprochen langsam abläuft. Eine Beschleunigung der Reaktion durch Temperaturerhöhung war nicht möglich, da bereits bei 50° Ammoniakentwicklung auftrat.

Hinsichtlich der Struktur des Pyrimidinringes in **3** kann eine Formulierung als Hydroxypyrimidin aufgrund zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen⁷⁻¹⁰⁾ weitgehend ausgeschlossen werden. Zur Klärung der Frage, ob es sich bei Struktur **3** um ein 1,4- oder 3,4-Dihydropyrimidinderivat handelt, wurden zunächst spektroskopische Daten herangezogen.

Anhaltspunkte zur Strukturfestlegung von **3** ergeben sich insbesondere aus den Massenfragmentierungsreaktionen (Abb. 1). Das Ion mit der größten Mol.-Masse m/e 182 stellt zugleich den Basispeak dar und entspricht der freien Base. Aus ihm geht nach Weg A das Ion m/e 140 hervor (Übergangssignal 107,69), das durch Abspaltung des Neutralteilchens C_3H_4 und durch Verlust eines Wasserstoffradikals das Ion m/e 99 bildet. Über den Zerfallsweg B wird die Fragmentierung zu m/e

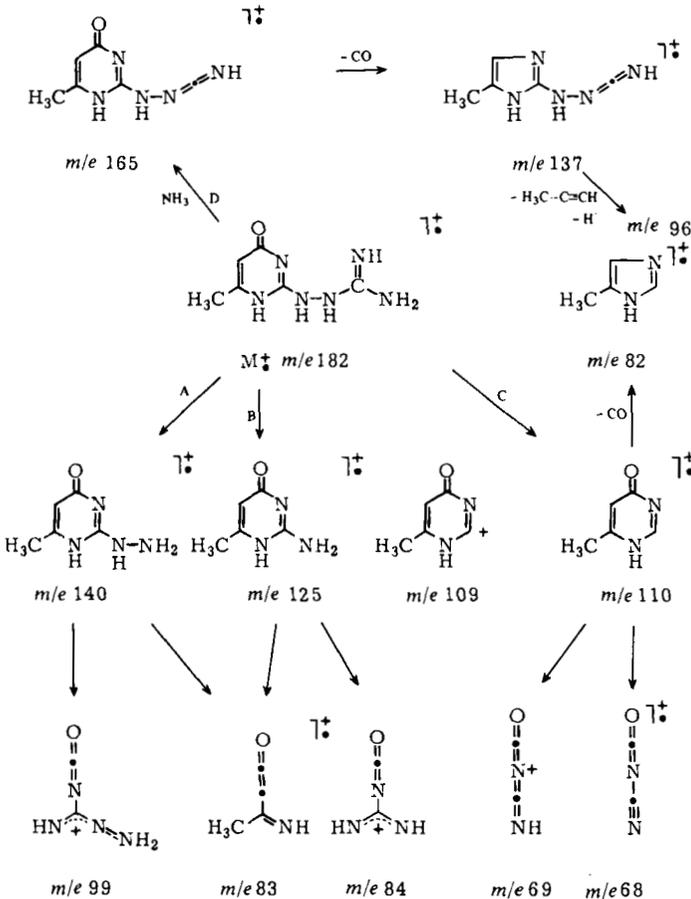


Abb. 1: Massenfragmentierungsschema von 2-Guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-on-nitrat (**3**)

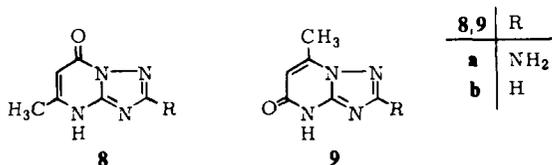
125 erklärbar. Hieraus ergibt sich nach Abspaltung von C_3H_4 und eines Wasserstoffradikals das Ion m/e 84 und außerdem durch Abspaltung des Fragmentes $H_2N-C \equiv N$ das Radikation m/e 83, das andererseits auch aus m/e 140 gebildet werden kann. Die über die Ionen m/e 109 und m/e 110 ablaufende Fragmentierung nach C erklärt durch Eliminierung von C_3H_4 und H einerseits die Bildung der Ionen m/e 68 und 69, andererseits durch CO-Abspaltung aus m/e 110 die Bildung des Imidazolbruchstücks m/e 82. NH_3 -Abspaltung führt auf dem Wege D zum Fragmention m/e 165 (Übergangssignal 149,5), das unter CO-Verlust das Ion m/e 137 ergibt, welches durch weitere Abspaltung des Neutralteilchens C_3H_4 und eines Wasserstoffradikals zu m/e 96 abgebaut wird.

Durch die Ergebnisse der massenspektrometrischen Untersuchungen hat Struktur **3** untermauert werden können. Eine Bestätigung dieser Strukturzuordnung wurde in einer Untersuchung des chemischen Reaktionsverhaltens von **3** und von Varianten der Reaktionsbedingungen der Umsetzung **1** + **2** gesucht. Werden **1** und **2** in wäßriger Natronlauge unter Rückfluß umgesetzt, so entsteht unter Ammoniakentwicklung ein Produkt der Mol.-Masse 165. Die Elementaranalyse ergibt für das Reaktionsprodukt die Zusammensetzung $C_6H_7N_5O$. In Anlehnung an die bereits früher beobachtete Bildung des *s*-Triazolol[1,5-*a*]pyrimidinsystems^{1,3,11}) bei der Umsetzung von **1** mit β -Diketonen ist dem aus der Umsetzung **1** + **2** bei erhöhter Reaktionstemperatur resultierenden Produkt die Struktur des 2-Amino-7-methyl-5,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-ons (**8a**) zugeordnet worden. Unter Berücksichtigung der verschiedenen hier in Betracht zu ziehenden Anellierungsmöglichkeiten von *s*-Triazolopyrimidinen^{1,3,11-14}) findet die Bildung von **8a** aus **1** und **2** durch die Intermediärstufe des *s*-Triazolol[4,3-*a*]pyrimidinsystems (**5**) und anschließende über die Zwischenstufen **6** und **7** verlaufende Molekularumlagerung ihre Erklärung.

Die Richtigkeit des früher aufgestellten Postulats, demzufolge die 2-Guanidinoaminopyrimidinstruktur als gemeinsames Zwischenprodukt bei der Synthese der 2,2'-Hydrazo- und der Triazolopyrimidine anzusehen ist^{1,3,11}), wird nunmehr durch die Isolierung von **3** einerseits und die hieraus durch Erhitzen in wäßriger Lösung mit einem mol Alkali mögliche Überführung in **8a** andererseits bestätigt.

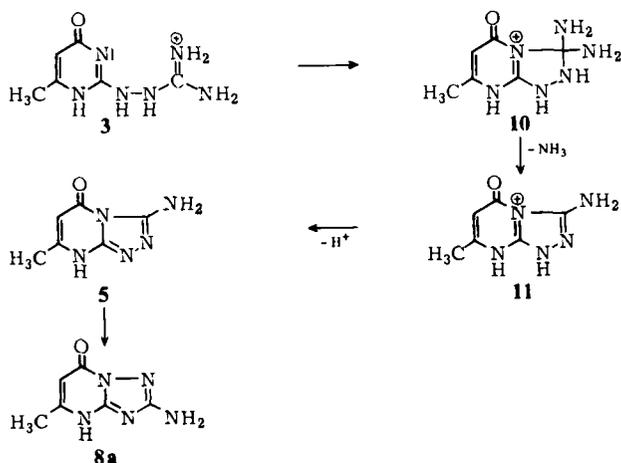
Ein weiteres Problem bei der Strukturzuordnung des aus der Umsetzung **1** + **2** bei erhöhter Reaktionstemperatur hervorgegangenen Endproduktes lag in der Unterscheidung zwischen **8a** und seinem Stellungsisomer 2-Amino-5-methyl-7,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-on (**9a**). Zur Klärung dieser Frage bot sich zunächst ein Analogievergleich der spektroskopischen Daten des korrespondierenden aminfreien Stellungsisomerenpaares 7-Methyl-5,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-on (**8b**) und 5-Methyl-7,8-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-on (**9b**) an. In den 1H -NMR-Spektren wird die Methylgruppe von **8b** bei $\delta = 2,31$ ppm, die von **9b** bei $\delta = 2,43$ ppm registriert. Durch die größere Nähe des Triazolringes zur Methylgruppe tritt verminderte Abschirmung auf, so daß das Signal nach tieferem Feld verschoben wird¹⁵). Das in der vorliegenden Arbeit dargestellte bicyclische Endprodukt zeigt für die Methylgruppe ein Resonanzsignal bei $\delta = 2,25$ ppm, also bei höherem Feld, wodurch die Zuordnung zu Struktur **8a** erhärtet wird.

Ein sehr informativer Befund zur Strukturzuordnung des aus **1** + **2** bei erhöhter Reaktionstemperatur hervorgegangenen Endproduktes wurde durch Substanzvergleich



erhalten. So hatte es sich vorher als möglich erwiesen, durch Umsetzung von 3,5-Diamino-s-triazol mit geeigneten Ringschlußreagenzien und Auswahl spezifischer Reaktionsbedingungen sowohl **8a** als auch **9a** darzustellen^{13,15}. Beim Vergleich erwies sich nun das aus **1** + **2** bei höherer Umsetzungstemperatur gewonnene Produkt in allen Eigenschaften mit einer aus 3,5-Diamino-s-triazol hervorgegangenen Substanzprobe **8a** als identisch.

Nachdem Struktur **8a** in der beschriebenen Weise hatte festgelegt werden können, wurden aus ihrer Bildungsweise weitere Rückschlüsse auf Struktur **3** möglich. Der zu **8a** führende Ringschluß wird initiiert durch einen nucleophilen Angriff des N-3 des Pyrimidinringes auf das Guanidinkohlenstoffatom unter Bildung der Zwischenstufe **10**. Durch NH₃-Abspaltung erfolgt über **11** und anschließenden Protonenentzug Stabilisierung zum Triazolo[4,3-a]pyrimidinsystem **5**. Hieraus resultiert nach Umlagerung das Triazolo[1,5-a]pyrimidinderivat **8a**. Das N-1 in **3** ist im vinylogenen Säureamid an der Mesomerie beteiligt und steht daher nicht mehr vollständig zu einem Ringschluß zur Verfügung.



Ein weiteres Argument für die Strukturfestlegung liefern vergleichende UV-Messungen. So zeigen beide Verbindungen **3** und **8a** gleiche, den C=O-Chromophoren zuzuordnende Absorptionstypen (Tab. 1). Hieraus erwächst der Strukturzuordnung **3** eine weitere Stütze.

Tab. 1: Vergleich der UV-Spektren von 2-Guanidino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-on-nitrat (**3**) und 2-Amino-7-methyl-5,8-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-on (**8a**).

	pH 1	pH 10
3	λ_{\max} 261, $\log \epsilon = 4,02$	λ_{\max} 282, $\log \epsilon = 4,01$
8a	λ_{\max} 265, $\log \epsilon = 4,02$	λ_{\max} 280, $\log \epsilon = 4,30$

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, uncorr. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *UV-Spektren*: Varian Techtron 635. – *¹H-NMR-Spektren*: Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian CH-7 und CH-7A. – DC oder SC an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2-Guanidinoamino-6-methyl-1,4-dihydropyrimidin-4-on-nitrat (**3**)

1,2 g (5 mmol) Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäurediamidin-dinitrat (**1**) werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 1,3 g (0,01 mol) **2** versetzt. Nach Hinzufügen von 5 ml (0,01 mol) 2N-NaOH wird bei Raumtemp. gerührt, wobei innerhalb 1 h Kristallisation einsetzt. Nach 6täg. Reaktionszeit wird das Kristallisat aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Rhomben, die bei 85° sintern, wieder fest werden und dann bei 192° schmelzen. Ausb. 200 mg (16 %).

IR (KBr): 3480–3120 (NH, NH₂), 1750–1520 cm⁻¹ (NH, C=C, C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6,5 (s; 2H, NH-NH)⁺, 5,45 (s; 5H, 2 NH₂⁺, H-5), 3,38 (s; NH, H₂O), 1,96 (s; 3H, CH₃); ⁺tauscht mit D₂O aus. C₆H₁₀N₆O · HNO₃ (245,2); Base (182,2) Ber.: C 29,3 H 4,52 N 40,0; Gef.: C 29,4 H 4,24 N 39,7.

2-Amino-7-methyl-5,8-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-on (**8a**)

Ein aus 2,4 g (0,01 mol) **1**, 2,6 g (0,02 mol) **2**, 3,3 ml (0,02 mol) 6N-NaOH und 20 ml Ethanol bestehendes Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Abkühlen gebildete Kristallisat wird aus Wasser umkristallisiert. Farblose glänzende Plättchen, Schmp. >350°, Ausb. 430 mg (26 %). Keine Depression des Mischschmp. mit einer nach¹³⁾ hergestellten Substanzprobe.

IR (KBr): 3400, 3280 (NH₂, NH), 1670 (C=O), 1615–1495, 1440/1400, 1335 cm⁻¹ (C=C, C=N, NH). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = ca. 12 (1H, NH)⁺, 5,94 (s; 2H, NH₂)⁺, 5,64 (s; 1H, H-6), 2,25 (s; 3H, CH₃); ⁺tauscht mit D₂O aus. – MS (70 eV): m/e = 165 (100 %, M⁺), 137 (22), 110 (8), 109 (7), 83 (7), 82 (5). C₆H₇N₅O (165,2) Ber.: C 43,6 H 4,27 N 42,4; Gef.: C 43,6 H 4,26 N 42,7.

Literatur

- 1 20. Mitt.: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 148 (1976).
- 2 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 3 A. Kreutzberger, Chem. Ber. 99, 2237 (1966).
- 4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115 (1979).
- 5 F. J. Ansfield, M. J. M. Schroeder und A. R. Curren, J. Ann. Med. Assoc. 181, 295 (1962).
- 6 J. S. Evans, E. A. Musser, L. Bostwick und G. D. Mengel, Cancer Res. 24, 1285 (1964).
- 7 D. J. Brown, Earl Hoerger und S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1955, 211.
- 8 D. J. Brown und S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1957, 682.
- 9 C. L. Angell, J. Chem. Soc. 1961, 504.
- 10 R. Wagner und W. von Philipsborn, Helv. Chim. Acta 53, 299 (1970).
- 11 A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 856 (1971).
- 12 C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. van Allan, J. Org. Chem. 24, 779 (1959).
- 13 J. A. Bee und F. L. Rose, J. Chem. Soc. 1966, 2031.
- 14 T. Novinson, T. Okabe, R. K. Robins und P. Dea, J. Heterocycl. Chem. 12, 1187 (1975).
- 15 L. A. Williams, J. Chem. Soc. 1961, 3046.

[Ph 65]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 822–831 (1979)

Michael-Additionen mit Acylaminosäureestern, 6. Mitt.*****Substituenteneinfluß bei der Synthese von Pyrrolidon-5- bzw. Pyrrolidon-4-derivaten**

Klaus Gottschalk** und Peter Pachaly*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1.
Eingegangen am 12. Dezember 1978.

Acylaminosäureester lassen sich mit substituierten Acrylsäureestern zu Pyrrolidonen umsetzen, wobei sich je nach Substitution der Reaktionspartner α - bzw. β -Pyrrolidone **3** bzw. **4** bilden. Der Substituenteneinfluß auf den Reaktionsablauf dieser Michael-Addition wird untersucht.

**Michael Additions with Acylamino Acid Esters, VI:
The Influence of Substituents on the Synthesis of 4- and 5-Pyrrolidones**

Acylamino acid esters react with substituted ethyl acrylates to yield pyrrolidones. Depending on the nature of the substituents α -pyrrolidones **3** or β -pyrrolidones **4** are formed. The influence of the substituents on the course of these Michael additions has been studied.
