

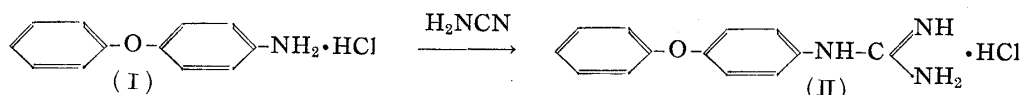
68. Genzo Ito : Synthese von Guanidinverbindungen des Diphenyläthers. I.

(Pharmazeutische Hochschule Meiji*)

Hauptsächlich um neue Chemotherapeutica für Tuberkulose auszufinden, hat der Verfasser eine Reihe von Guanidinverbindungen synthetisiert, die Diphenyläther als Kern enthalten. Da diese Verbindungen in der Literatur noch nicht erschienen sind, sollen sie zusammen mit ihren Zwischenprodukten berichtet werden.

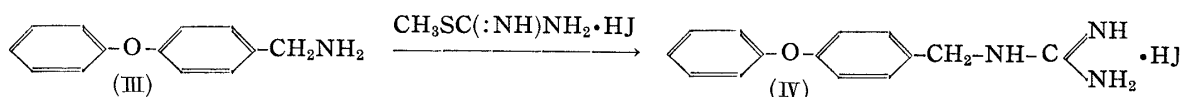
Erstens hat der Verfasser die folgenden acht Substanzen synthetisiert, in denen sich die Guanidinogruppe mit dem Kern direkt verbindet: 2-, 3- und 4-Guanidinodiphenyläther; 4'-Methyl-, 4'-Chlor-, 4'-Brom- und 4'-Hydroxy-4-guanidinodiphenyläther, 4,4'-Diguanidinodiphenyläther.

Diese Verbindungen wurden dadurch dargestellt, dass man die entsprechenden Aminodiphenyläther-hydrochlorid (I) mit Cyanamid in absolutem Äthanol erhitzte.



Zweitens wurden die folgenden drei Substanzen synthetisiert, die eine Methylengruppe zwischen der Guanidinogruppe und dem Kern enthalten: 2-, 4-Guanidinomethyl- und 4'-Hydroxy-4-guanidinomethyldiphenyläther.

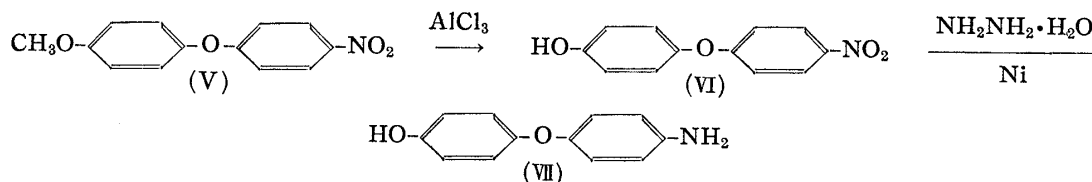
Diese wurden dadurch erhalten, dass man die entsprechenden Aminomethyldiphenyläther (III) mit S-Methylisothioharnstoff-hydrojodid gleicherweise in absolutem Äthanol reagieren liess.



Die Sakaguchi-Reaktion, eine Violettfärbung, die bei der Umsetzung von Guanidinverbindungen mit 2-Naphtol und Natriumhypobromit eintritt, fällt mit diesen Verbindungen positiv aus. Freie Basen ziehen an der Luft leicht Kohlendioxyd an. Hydrochloride sind meist zerfliesslich und schwer krystallinisch zu erhalten.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Aminodiphenyläther, bisher noch unbekannt, wurden folgenderweise hergestellt.

4'-Hydroxy-4-aminodiphenyläther (VII)—Über diese Verbindung und ihren Vorgänger, den Nitrokörper (VI), befindet sich eine Mitteilung von Barry,¹⁾ der aber nur die Entmethylierung der Methoxyverbindung (V)²⁾ andeutete. Der Verfasser versuchte es mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in Nitrobenzol und reduzierte die hier entstandene Hydroxy-nitro-verbindung mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel.³⁾



2- und 4-Aminomethyldiphenyläther (III)—Diese Substanzen wurden aus 2- bzw.

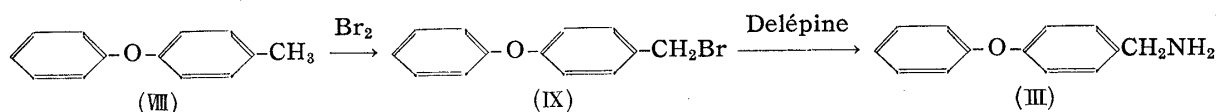
* Setagaya, Tokyo (伊藤源蔵).

1) V. C. Barry : Proc. Roy. Irish Acad., **53B**, 68 bzw. 66(1950).

2) M. Oesterlin : Monatsh. Chem., **57**, 31(1931) (Chem. Zentr., **1931**, I, 1908).

3) D. Balcom, A. Furst : J. Am. Chem. Soc., **75**, 4334(1953).

4-Bromomethylverbindung (IX),⁴⁾ erhalten aus den entsprechenden Methylderivaten (VIII) und Brom in Äthylenbromid unter Sonnenbeleuchtung, nach Delépine⁵⁾ dargestellt :



4'-Hydroxy-4-aminomethyldiphenyläther (XIV)—Diese Verbindung wurde, von 4'-Nitro-4-chlormethyldiphenyläther (X)⁶⁾ ausgehend, in folgender Weise dargestellt :

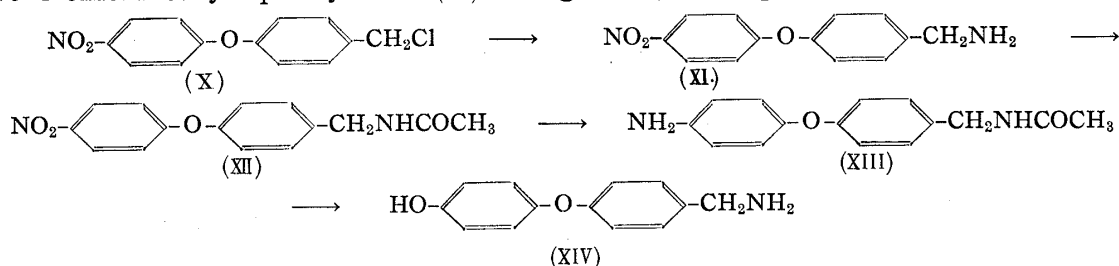


TABELLE I. Übersicht über die Guanidinverbindungen

R'-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -R		G : -NH-C $\begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$		Analysezahl (%)						
R'	R	Base Salz	Schmp. od. Zers. Pkt.	Formel	C		H		N	
					Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
H	4-G	Base	137°	C ₁₃ H ₁₃ ON ₃	68.7	66.68	5.8	5.87	18.5	18.25
		Nitrat	173°	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₄	53.8	54.37	4.9	5.01	19.3	19.12
		Pikrat	205°	C ₁₉ H ₁₆ O ₈ N ₆	50.0	50.10	3.5	3.53	18.4	18.27
H	2-G	Nitrat	139°	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₄	53.8	54.54	4.9	4.96	19.3	18.89
H	3-G	Nitrat	173°	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₄	53.8	53.52	4.9	5.02	—	—
CH ₃	4-G	Nitrat	162°	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	55.3	55.29	5.3	5.19	—	—
Cl	4-G	Nitrat	186°	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₄ Cl	48.1	48.28	4.0	4.14	17.3	16.94
Br	4-G	Nitrat	189°	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₄ Br	43.5	42.54	3.7	3.73	15.6	14.48
OH	4-G	Base	223°	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₃	64.2	64.44	5.4	5.57	17.3	17.36
		Hydrochlorid	242°	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	55.8	56.59	5.0	5.11	15.0	14.96
		Flavianat	200°	C ₂₃ H ₁₉ O ₁₀ N ₅ S	49.6	49.65	3.4	3.71	12.6	12.35
G	4-G	Nitrat	223°	C ₁₄ H ₁₈ O ₇ N ₅	41.0	41.22	4.4	4.45	—	—
H	4-CH ₂ -G	Nitrat	157°	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	55.3	55.11	5.3	5.59	18.4	18.66
H	2-CH ₂ -G	Nitrat	132°	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	55.3	55.27	5.3	5.01	18.4	17.46
OH	4-CH ₂ -G	Hydrojodid	227°	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₃ J	43.7	43.62	4.2	4.53	—	—
		Pikrolonat	265~270°	C ₂₄ H ₂₃ O ₇ N ₇	55.3	55.17	4.5	4.57	—	—

TABELLE II.

Minimale wachstumshemmende Konzentration (Mol/L) gegen humane Tuberkelbazillen H₃₇Rv. Bakterienkultur : 21 Tage bei 37° auf Nährboden nach Kirchnem (mit 10%igem Serum) gezüchtet.

R'-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₄ -R			G : -NH-C $\begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$		
R'	R	Mol/L	R'	R	Mol/L
H	2-G	1:2,900	Br	4-G	1:12,500
H	3-G	5,800	OH	4-G	2,000
H	4-G	62,500	G	4-G	5,680
CH ₃	4-G	4,820	H	4-CH ₂ -G	3,040
Cl	4-G	2,500	OH	4-CH ₂ -G	3,850

Die Schmelzpunkte und die Analysen der dargestellten Guanidinverbindungen sind in der Tabelle I zusammengefasst.

4) Nach A. Brunner, D. R. P. 569570 (Chem. Zentr., 1933, II, 609), wurde das 4-Isomer aus Diphenyläther, Formaldehyd und Bromwasserstoff dargestellt, Sdp₃ 155°.

5) A. Galat, G. Elion : J. Am. Chem. Soc., 61, 3585 (1939).

6) P. L. Southwick, G. E. Foltz, W. E. McIntyre, Jr. : *Ibid.*, 75, 5878 (1953).

Tuberkulostatische Wirkung dieser Verbindungen *in vitro*⁷⁾ ist auch zusammengestellt. Wie man aus diesen Ergebnissen ersieht, entfaltet keine dieser neuen Verbindungen eine bedeutend starke Wirkung.

Herrn Prof. M. Tomita danke ich herzlichst für seine freundliche Leitung in vorliegender Arbeit. Herrn Rektor K. Onda dieser Hochschule danke ich für die Unterstützung der Arbeit. Für die Unterstützung des Kultursministeriums zur Entwicklung der wissenschaftlichen Versuche ist der Verfasser zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. H. Nishimura und Herrn K. Nakajima der Mikrobiologischen Abteilung des Shionogi-Forschungslaboratoriums möchte ich auch für die Ausführung der *in vitro*-Versuche meinen Dank aussprechen. Herrn K. Imaeda im Mikroanalysezentrum der Universität Kyoto bin ich sehr dankbar für die Durchführung der Analyse. Herrn S. Mizuyoshi und Fräulein T. Yamanouchi danke ich für ihre experimentelle Mitarbeit.

Experimental*

4-Guanidinodiphenyläther (II)—5.5 g (0.025 Mol) 4-Aminodiphenyläther-hydrochlorid (I) und 1.6 g Cyanamid werden in 35 ccm abs. EtOH 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Kondensationsprodukt, das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels sirupös bleibt, wird in Wasser gelöst und mit Natronlauge alkalisch gemacht; die freie Base wird als weisser Niederschlag erhalten. Nadelchen aus Benzol, Schmp. 137°. Die Ausbeute: 5.9 g (65% d. Theorie). Leicht löslich in EtOH, schwer in Et₂O. Die analogen Guanidinverbindungen werden gleicherweise dargestellt.

4'-Hydroxy-4-nitrodiphenyläther (VI)—2.7 g AlCl₃ werden in 20 ccm Nitrobenzol warm gelöst und 2.5 g (0.01 Mol) Methoxyverbindung (V) werden zugesetzt. Nach 2 Stunden lang-Erhitzen auf 50~55° wird das Reaktionsgemisch ins Wasser mit 10 ccm konz. HCl und wenig Eis allmählich gegossen. Die Nitrobenzolschicht wird aufgenommen und der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis alles Nitrobenzol abgetrieben wird. Der Rückstand wird wiederholt mit heisser 5%iger Natronlauge ausgezogen und dieser Auszug warm abfiltriert. Das unveränderte Ausgangsmaterial bleibt ungelöst, 1.0 g (40%). Das Filtrat wird mit Tierkohle behandelt, mit HCl angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Aus Benzol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 172°. Die Ausbeute: 1.0 g (43% d. Theorie). Leicht löslich in EtOH und Et₂O, ziemlich leicht in Benzol. C₁₂H₉O₄N—Ber.: C, 62.3; H, 3.9; N, 6.1. Gef.: C, 62.43; H, 3.96; N, 6.02.

4'-Hydroxy-4-aminodiphenyläther (VII)—2.3 g (0.01 Mol) Nitrokörper werden in 20 ccm abs. EtOH gelöst, 3.0 g Hydrazinhydrat (100%) zugesetzt und ein wenig Raney-Nickel hinzugefügt unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade. Die Reaktion verläuft langsam mit Aufschäumung; nach dem Verschwinden der gelben Farbe und der Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch 10 Minuten lang gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Nickels und dem Abdampfen des EtOH erstarrt sich das Amin. Umkrystallisiert aus Benzol, Nadeln vom Schmp. 152°. Die Ausbeute: 1.8 g (90% d. Theorie). Ziemlich löslich in heissem Wasser. C₁₂H₁₁O₂N—Ber.: C, 71.6; H, 5.5; N, 7.0. Gef.: C, 71.76; H, 5.47; N, 6.93. Hydrochlorid: Nadeln aus 5%igem HCl, Zers. Pkt. 230~232°.

4-Brommethyldiphenyläther (IX)—In einem Dreihalskolben, mit Rührer, Scheidetrichter und Rückflusskühler versehen, erhitzt man 92 g (0.5 Mol) 4-Methyldiphenyläther und 200 g Äthylenbromid unter gelindem Sieden auf dem Ölbade. Dazu tropft man ein Gemisch von 80 g (0.5 Mol) Brom und 50 g Äthylenbromid unter Rühren und Sonnenbeleuchtung allmählich ein. Das Eintropfen wird so reguliert, dass das Bromgas nicht in die Ablassflasche gerät. In etwa 1 Stunde ist das Eintropfen beendet und das Rühren wird noch 1 Stunde lang unter Beleuchtung fortgesetzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit festem K₂CO₃ neutralisiert, abgesaugt mit einem Glasfilter. Nach dem Abtreiben des Lösungsmittels in Vakuum destilliert man den Rückstand; Sdp₆ 157~160°. Die Ausbeute: 97 g (73% d. Theorie).

2-Brommethyldiphenyläther—Dargestellt ganz analog wie oben beschriebenes 4-Isomer. Sdp₆ 135~140°.

4-Aminomethyldiphenyläther (III)—In ein Gemisch von 68 g (0.25 Mol) 4-Brommethyldiphenyläther, 35 g Hexamethylentetramin, 42 g Natriumjodid und 350 ccm 95%igem EtOH wird getrocknetes HCl eingeblasen. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wird abfiltriert und die rote EtOH-Lösung wird ausgetrocknet in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade. Ausgewaschen mit Et₂O bleibt das fast farblose Aminhydrochlorid zurück. Schuppen aus 5%iger HCl; die Ausbeute: 25 g (42% d. Theorie). Eine konzentrierte Lösung dieses Hydrochlorids wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit CHCl₃ ausgezogen. Nach dem Trocknen mit K₂CO₃ wird CHCl₃ in Vakuum abdestilliert; hier verbleibt ein zähes Öl vom Benzylamingeruch, das sogar unter vermindertem Druck

7) Über die Prüfungsbedingungen vgl. M. Tomita, W. Watanabe: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1198(1951).

* Alle Schmelz- und Siedepunkte unkorrigiert.

von 5 mm nicht destilliert werden kann. Nitrat : Nadeln aus Wasser, Zers. Pkt. 170°. $C_{13}H_{14}O_4N_2$ —Ber. : C, 59.5; H, 5.4; N, 10.7. Gef. : C, 59.26; H, 5.23; N, 10.49. Benzoat : Nadeln aus MeOH, Schmp. 127° $C_{20}H_{17}O_2N$ —Ber. : C, 79.2; H, 5.7; N, 4.6. Gef. : C, 79.51; H, 5.49; N, 4.49.

2-Aminomethyldiphenyläther—Dargestellt gleicherweise wie das 4-Isomer. Nitrat : Nadeln aus Wasser, Zers. Pkt. 153°. $C_{13}H_{14}O_4N_2$ —Ber. : C, 59.5; H, 5.4; N, 10.7. Gef. : C, 59.27; H, 5.24; N, 10.81.

4'-Nitro-4-aminomethyldiphenyläther (XI)—Aus 26.4 g (0.1 Mol) 4'-Nitro-4-chlormethyldiphenyläther (X) gleicherweise wie 4-Aminomethyl-Verbindung hergestellt. Ausbeute des Hydrochlorids, 10 g (36% d. Theorie). Freie Base : Orangegelbes zähes Öl.

4'-Nitro-4-acetamidomethyldiphenyläther (XII)—Schuppen aus EtOH, Schmp. 120°. $C_{15}H_{14}O_4N_2$ —Ber. : C, 62.9; H, 4.9. Gef. : C, 62.64; H, 4.94.

4'-Amino-4-acetamidomethyldiphenyläther (XIII)—Aus 28.6 g (0.1 Mol) Nitroverbindung, reduziert mit 30 g Hydrazinhydrat und Raney-Nickel, wie die oben beschriebene 4'-Hydroxy-4-nitro-Verbindung; Schuppen aus Wasser, Schmp. 146°. Die Ausbeute : 21 g (82% d. Theorie). Leicht löslich in EtOH und Me_2CO . $C_{15}H_{16}O_2N_2$ —Ber. : C, 70.3; H, 6.3. Gef. : C, 70.00; H, 6.23.

4'-Hydroxy-4-aminomethyldiphenyläther (XIV)—12.8 g (0.05 Mol)(XIII) werden in verd. HCl (25 ccm konz. HCl und 500 ccm Wasser) gelöst und diese Lösung mit einer Lösung von 4.0 g $NaNO_2$ und 50 ccm Wasser unter Rühren diazotiert auf 5~10°. Nach 2 stündigem Umrühren wird das Reaktionsgemisch abfiltriert, 2 g Harnstoff hinzugefügt und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird wieder abfiltriert, um das entstandene Harz zu entfernen, mit Kohle behandelt und konzentriert auf ca. 100 ccm unter vermindertem Druck. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und 2 Stunden lang mit 80 ccm 20%iger HCl gekocht unter Rückfluss. Nach dem Abtreiben der HCl auf dem Wasserbade wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt nach Eiskühlung. Umkrystallisiert aus EtOH, Blättchen vom Schmp. 182°. Die Ausbeute : 3.1 g (30% d. Theorie). $C_{13}H_{13}O_2N$ —Ber. : C, 72.5; H, 6.1. Gef. : C, 71.71; H, 6.06. Pikrolonat : Blättchen aus MeOH und AcOEt, Zers. Pkt. 230~232°. $C_{23}H_{21}O_7N_5$ —Ber. : C, 57.6; H, 4.4. Gef. : C, 57.40; H, 4.65.

4-Guanidinomethyldiphenyläther (IV)—2.0 g (0.01 Mol) 4-Aminomethyldiphenyläther (III) und 2.6 g S-Methylisothioharnstoff-hydrojodid werden in 30 ccm abs. EtOH gelöst und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des EtOH wird das Reaktionsgemisch in wenig Wasser gelöst und diesem NH_4NO_3 zugesetzt, wonach sich das Nitrat des Kondensationsprodukts auskrystallisiert. Nadelchen aus Me_2CO und AcOEt, Schmp. 157°.

2-Guanidinomethyldiphenyläther—Dargestellt wie das 4-Isomer. Nitrat : Schmp. 132°.

4'-Hydroxy-4-guanidinomethyldiphenyläther—1.8 g (0.008 Mol) 4'-Hydroxy-4-aminomethyldiphenyläther (XIV) und 2.2 g S-Methylisothioharnstoff-hydrojodid werden in 20 ccm abs. EtOH 2 Stunden lang versetzt. Beim Abdampfen des EtOH erstarrt sich der Rückstand zu krystallinischer Masse. Auf Ton getrocknet und aus Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute : 2.4 g (78% d. Theorie). Hydrojodid : Schuppen vom Zers. Pkt. 227°. Pikrolonat : Nadelchen aus EtOH, Zers. Pkt. 265~270°.

Zusammenfassung

Durch Kondensation des Cyanamids auf Amino-diphenyläther wurden acht Guanidinodiphenyläther, und durch Kondensation des S-Methylisothioharnstoffs auf Aminomethyldiphenyläther wurden drei Guanidinomethyldiphenyläther dargestellt. Über die Synthese dieser Verbindungen und deren tuberkulostatische Wirkung *in vitro* wurde berichtet.

(Eingegangen am 15. Mai, 1957)