

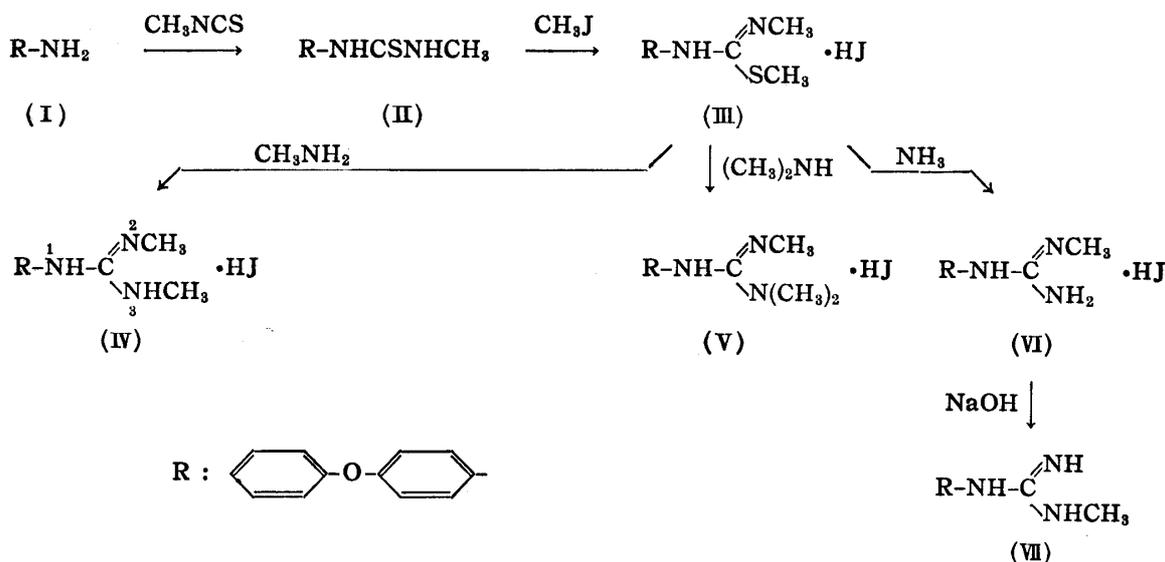
111. Genzo Ito und Yoshihisa Shibamura : Synthese von Guanidinverbindungen des Diphenyläthers. III.¹⁾ Versuche mit Methylguanidinderivaten. (2). Pyrimidinverbindungen.

(Pharmazeutische Hochschule Meiji*¹⁾)

In den vorstehenden Mitteilungen^{1,2)} hatte der eine von uns (G.I.) über die Guanidinierung von Amino-diphenyläthern und die tuberkulostatische Wirkung deren Reaktionsprodukte berichtet.

Wir haben Interesse dafür gehabt, eine weitere Synthese und biologische Untersuchung von Verbindungen durchzuführen, in denen die Iminogruppe methyliert ist bzw. die ganze Guanidinogruppe gegen 2-Aminopyrimidin ausgetauscht ist. Die Ergebnisse seien hier zusammen mit den zum Vergleich dargestellten einigen Guanidinen beschrieben.

Die methylierten Guanidinabkömmlinge wurden wiederum nach dem von King³⁾ eingeführten Verfahren synthetisiert. Das durch Umsetzung von 4-Aminodiphenyläther (I) mit Methylisothiocyanat hergestellte Methylthioharnstoffderivat (II) wurde mittels Methyljodids ins N,S-Dimethylisothioharnstoff-hydrojodid (III) übergeführt; das letztere wurde mit Methylamin oder Dimethylamin in die 2,3-Dimethyl- (IV) bzw. 2,3,3-Trimethyl-guanidinverbindung (V) verwandelt. Umsetzung von N,S-Dimethylisothioharnstoff-hydrojodid mit Ammoniak jedoch führte nicht zum erwarteten 2-Methyl-, Iminostickstoff-allein-methylierten (VI), sondern zum 3-Methylguanidinderivat (VII), das sich mit der schon in der II. Mitteilung¹⁾ beschriebenen, auf anderem Wege dargestellten Substanz als identisch erwies. Möglicherweise handelte es sich hier um eine Umlagerung, in der die Methylgruppe sich in Gegenwart von Alkali von der ursprünglichen 2- in die stabile 3-Stellung verschob.



Die Synthese von 2-Aminopyrimidinderivaten des Diphenyläthers wurde geplant, um den Einfluss von Abänderung der Konstitution auf die biologische Wirkung zu prüfen.

Im Falle der Verbindungen vom 2-Anilinopyrimidin-Typus (VIII) wurde 2-Chlorpyrimi-

*¹⁾ Setagaya, Tokyo (伊藤源藏, 柴沼由久).

1) II. Mitt. G. Ito : Dieses Bulletin, 5, 401(1957).

2) I. Mitt. G. Ito : *Ibid.*, 5, 397(1957).

3) H. King, I. M. Tonkin : J. Chem. Soc., 1946, 1067.

din nach den Angaben von Banks⁴⁾ und von Maggiolo⁵⁾ mit Aminhydrochloriden kondensiert. Im Falle vom 2-Benzylamino- (X) und 2-(2-Phenyläthyl)aminopyrimidin-Typus dagegen wurde die Kondensation mit freien Aminen⁶⁾ und zugesetztem Pyridin ausgeführt. Zwei Verbindungen mit 4,6-Dimethyl-2-pyrimidylaminogruppe (XII) wurden derart dargestellt, dass man die entsprechenden Guanidinverbindungen (XI) mit Acetylaceton in Eisessig reagieren liess.

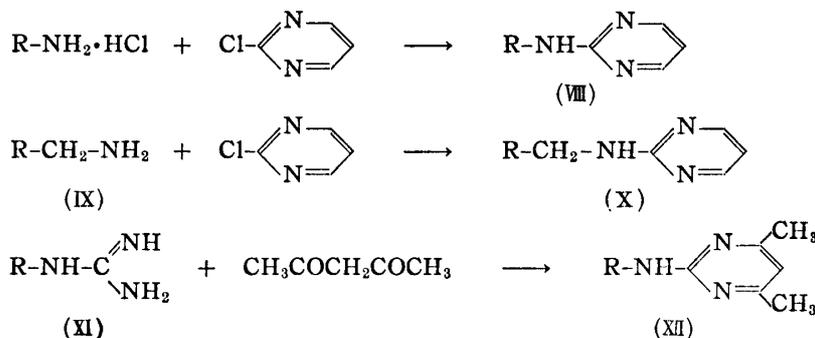


TABELLE I.

				Analysezahl (%)					
				C		H		N	
R'	Schmp. (°C)	Formel	Umkrist. aus	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
4-(2-Pyrimidylamino)-diphenyläther									
H	147	C ₁₆ H ₁₃ ON ₃	EtOH	72.98	72.85	4.98	4.92	15.96	16.28
CH ₃	155	C ₁₇ H ₁₅ ON ₃	EtOH	73.63	73.73	5.45	5.19	15.15	15.00
Cl	157	C ₁₆ H ₁₂ ON ₃ Cl	EtOH	64.54	64.56	4.06	4.36	14.11	14.24
Br	158	C ₁₆ H ₁₂ ON ₃ Br	EtOH	56.15	56.08	3.53	3.50	12.28	12.01
CH ₃ O	150	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₃	EtOH	69.61	69.65	5.15	5.22	14.33	14.53
OH	165~167	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₃	EtOH-Benzol	68.80	69.12	4.69	4.84	15.05	15.25
SO ₂ NH ₂	196~197	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	abs. EtOH	56.13	55.86	4.12	4.23	16.37	16.31
4-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidylamino)-diphenyläther									
H	126	C ₁₈ H ₁₇ ON ₃	MeOH	74.20	73.54	5.88	5.83	14.42	14.36
OH	167~169	C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N ₃	EtOH-Benzol	70.34	70.36	5.58	5.61	13.67	13.49

TABELLE II. Minimale Wachstumshemmende Konzentration (M) gegen humane Tuberkelbazillen H₃₇Rv

Bakterienkultur: 21 Tage bei 37° auf Nährboden nach Kirchner (mit 10-proz. Serum) gezüchtet.

R'	R	M	R'	R	M
H	$-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NCH}_3 \\ \text{NHCH}_3 \end{array}$	1/2,000	H	P	1/5,000
H	$-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NCH}_3 \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	1/10,000	CH ₃ O	P(CH ₃) ₂	1/2,000
CH ₃ O	G	1/5,000	CH ₃	P	1/5,000
CONH ₂	G	1/2,000	Cl	P	1/2,000
SO ₂ NH ₂	G	1/2,000	Br	P	1/2,000
			OH	P	1/2,000
			OH	P(CH ₃) ₂	1/2,000
			SO ₂ NH ₂	P	1/2,000
			H	CH ₂ -P	1/2,000
			H	CH ₂ -CH ₂ -P	1/20,000

4) C. K. Banks: J. Am. Chem. Soc., **66**, 1129; 1131(1944).5) A. Maggiolo, A. P. Phillips: J. Org. Chem., **16**, 380(1951).6) I. C. Kogon: *Ibid.*, **21**, 1027(1956).

Als funktionelle Gruppen wurden ausser der bisherigen Hydroxyl- auch Carboxy-amino- und Sulfonamido-gruppe zum Vergleich eingeführt.

Die Schmelzpunkte und die Analysen der dargestellten Pyrimidinverbindungen sind in der Tabelle I, und die tuberkulostatische Wirkung der neuen Verbindungen *in vitro* sind in der Tabelle II zusammengefasst. Ein Versuch, die Guanidinogruppe gegen 2-Aminopyrimidin auszutauschen, brachte keine bemerkenswerte Verbesserung in der bakterio-statischen Wirkung.

Die Untersuchungen werden weitergeführt.

Herrn Prof. M. Tomita danken wir herzlich für seine Ratschläge in dieser Arbeit. Herrn Dr. H. Nishimura und K. Nakajima der Mikrobiologischen Abteilung des Shionogi-Forschungslaboratoriums möchten wir für die Ausführung der *in vitro*-Versuche unseren Dank aussprechen. Herrn Dr. K. Hozumi im Mikroanalysezentrum der Universität Kyoto sind wir sehr dankbar für die Durchführung eines Teils der Analyse. Der Firma Mitsubishi-Kaseikogyo AG., Tokio, danken wir für die Überlassung von 2-Aminopyrimidin.

Experimental*2

1-(4-Phenoxyphenyl)-3-methylthioharnstoff (II)—Eine Lösung von 37.0 g (0.2 Mol) 4-Aminodiphenyläther (I) in 40 ccm EtOH wird mit 14.6 g (0.2 Mol) Methylisothiocyanat im gleichen Volumen EtOH versetzt. Nach dem Abschluss der spontanen, exothermen Reaktion wird die Lösung 1 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich Kristalle aus. Umkristallisiert aus Benzol, Schuppen vom Schmp. 120°. Die Ausbeute: 42 g (81% d. Theorie). $C_{14}H_{14}ON_2S$ —Ber.: C, 65.10; H, 5.46; N, 10.85. Gef.: C, 64.71; H, 5.46; N, 10.61.

1-(4-Phenoxyphenyl)-2,3-dimethylisothioharnstoff-hydrojodid (III)—Eine MeOH-Lösung von 27.7 g (0.175 Mol) MeJ wird in eine Lösung von 38.7 g (0.15 Mol) Thioharnstoffderivat (II) in 100 ccm MeOH unter Umrühren eingetragen. Nach einstündigem Verkochen wird die Flüssigkeit konzentriert, über Nacht stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus abs. EtOH-AcOEt umkristallisiert; Prismen vom Schmp. 140~142°(Zers.). Die Ausbeute: 48 g (80% d. Theorie). $C_{15}H_{17}ON_2J$ —Ber.: C, 45.00; H, 4.28; N, 7.00. Gef.: C, 45.14; H, 4.36; N, 7.31.

1-(4-Phenoxyphenyl)-2,3-dimethylguanidin (IV)—4.0 g (0.01 Mol) (III) und äthanolisches Methylamin (aus 16.7 g Methylaminhydrochlorid, konz. NaOH und 35 ccm abs. EtOH bereitet) werden in einer Druckflasche 8 Std. lang bei 80° erhitzt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches unter vermindertem Druck erstarrt sich das Produkt zu kristallinischer Masse. Umkristallisiert aus MeOH-AcOEt, Nadeln vom Schmp. 169~170°; die Ausbeute: 3.2 g. Dieses Hydrojodid wird in Wasser gelöst und mit NaOH-Lösung freigemacht. Nadeln aus hydr. MeOH, Schmp. 142°. $C_{15}H_{17}ON_3$ —Ber.: C, 70.56; H, 6.71; N, 16.46. Gef.: C, 69.54; H, 6.53; N, 16.26.

1-(4-Phenoxy)-2,3,3-trimethylguanidin-hydrojodid (V)—Analog vorst. aus (III) und äthanolischer Dimethylaminlösung. Nadeln aus Wasser, Zers. Pkt. 181~182°. $C_{16}H_{20}ON_3J$ —Ber.: C, 48.37; H, 5.07; N, 10.58. Gef.: C, 48.59; H, 5.26; N, 10.61.

1-(4-Phenoxyphenyl)-3-methylguanidin (VII)—Analog vorst. aus (III) und äthanolischer Ammoniaklösung. Freie Base: Blättchen aus wässr. EtOH, Schmp. 171~172°. $C_{14}H_{15}ON_3$ —Ber.: C, 69.69; H, 6.27; N, 17.42. Gef.: C, 69.41; H, 6.00; N, 17.74. Der Misch-Schmp. mit der in der II. Mitt. beschriebenen Substanz (Schmp. 173°) ist nicht erniedrigt.

4'-Methoxy-4-guanidinodiphenyläther—Nitrat: Nadeln aus Wasser, Schmp. 148°. $C_{14}H_{16}O_5N_4$ —Ber.: C, 52.49; H, 5.04; N, 17.49. Gef.: C, 52.80; H, 5.21; N, 17.45.

4'-Carboxyamino-4-aminodiphenyläther—2.6 g (0.01 Mol) 4'-Carboxyamino-4-nitrodiphenyläther⁷⁾ werden in 100 ccm EtOH gelöst und bei Gegenwart von Pd-C (5%) katalytisch reduziert. Gelbliche Nadeln aus heisser 1-proz. NaHSO₃-Lösung, Schmp. 164~165°. Die Ausbeute: 1.8 g. $C_{13}H_{12}O_2N_2$ —Ber.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Gef.: C, 68.22; H, 5.51; N, 12.14.

4'-Carboxyamino-4-guanidinodiphenyläther—Das oben beschriebene Amin wird auf gewöhnliche Weise ins Guanidinderivat übergeführt. Schuppen aus hydr. EtOH, Zers. Pkt. 160~163°. $C_{14}H_{14}O_2N_4$ —Ber.: C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73. Gef.: C, 61.96; H, 5.45; N, 20.04.

4'-(N-Sulfo-acetamido)-4-nitrodiphenyläther⁸⁾ werden in AcOH gelöst und mittels 26 g Ac₂O acetyliert. Nadeln aus EtOH, Schmp. 199~200°. Die Ausbeute: 13.7 g (82% d. Theorie). $C_{14}H_{12}O_6N_2S$ —Ber.: C, 50.00; H, 3.60; N, 8.33. Gef.:

*2 Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

7) C. M. Suter: J. Am. Chem. Soc., **53**, 1568(1931).

8) V. H. Dermer, O. C. Dermer: *Ibid.*, **64**, 3057(1942).

C, 50.23; H, 3.74; N, 8.06.

4'-Sulfamino-4-aminodiphenyläther — Durch Reduktion des Nitrokörpers mittels Hydrazinhydrats (mit Raney-Ni katalysiert) und nachfolgende Deacetylierung mit verd. HCl gewinnt man das Amin. Blättchen aus abs. EtOH, Schmp. 197°. $C_{12}H_{12}O_3N_2S$ —Ber.: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60. Gef.: C, 54.40; H, 4.40; N, 10.67.

4'-Sulfamino-4-guanidinodiphenyläther—Nadeln aus EtOH, Zers. Pkt. 206°. $C_{13}H_{14}O_3N_4S$ —Ber.: C, 50.97; H, 4.61; N, 18.29. Gef.: C, 51.15; H, 4.84; N, 18.24.

4-(2-Pyrimidylamino)-diphenyläther (VIII)—4.9 g (0.022 Mol) 4-Aminodiphenyläther-hydrochlorid, 2.3 g (0.02 Mol) 2-Chlorpyrimidin und 20 ccm Wasser werden 1 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch abfiltriert und der Rückstand wird mit Wasser gewaschen, aus EtOH umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 147°; die Ausbeute: 4.7 g (90% d. Theorie). Unlöslich in Säuren.

Die Analogen Substanzen werden gleicherweise dargestellt.

4-(2-Pyrimidylaminomethyl)-diphenyläther (X)—Eine wässrige Lösung von 2.9 g (0.011 Mol) 4-Aminomethyl-diphenyläther-nitrat (Nitrat der Subst. (IX)) wird mit NaOH stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Dieser Auszug wird, nach dem Abdestillieren des Äthers, mit 1.1 g (0.01 Mol) 2-Chlorpyrimidin, 1.0 g Pyridin und 10 ccm abs. EtOH 2 Std. lang rückfließend gekocht. Nach dem Abtreiben des EtOH wird das Gemisch mit Wasser erwärmt, umrührt und abgekühlt. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus MeOH umkristallisiert. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 116~117°; die Ausbeute: 2.2 g (80% d. Theorie). Unlöslich in Säuren. $C_{17}H_{15}ON_3$ —Ber.: C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15. Gef.: C, 73.56; H, 5.50; N, 15.31.

4-[2-(2-Pyrimidylamino)äthyl]-diphenyläther—Analog vorst. aus 1.25 g (0.005 Mol) 2-(4-Phenoxyphenyl)äthylamin-hydrochlorid und 0.6 g 2-Chlorpyrimidin dargestellt. Blättchen aus MeOH, Schmp. 99~101°. Die Ausbeute: 1.15 g. $C_{18}H_{17}ON_3$ —Ber.: C, 74.20; H, 5.88; N, 14.42. Gef.: C, 73.95; H, 6.21; N, 14.22.

4-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidylamino)-diphenyläther (XII)—Eine Mischung von 11.4 g (0.05 Mol) 4-Guanidino-diphenyläther (XI), 5.0 g (0.05 Mol) Acetylaceton, 4.1 g AcONa⁹⁾ und 25 ccm AcOH wurden 8 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann in Wasser gegossen; darauf erstarrt sich das Kondensat beim Stehenlassen. Umkristallisiert aus MeOH, hellgelbe Prismen vom Schmp. 126°; die Ausbeute: 10.5 g (72% d. Theorie). Unlöslich in Säuren.

Das analoge 4'-Hydroxyderivat wird gleicherweise dargestellt.

Zusammenfassung

Fünf Guanidin- und elf Pyrimidin-derivate mit Diphenylätherkern wurden synthetisiert und ihre *in vitro*-Wirksamkeit gegen Tuberkelbazillen wurde geprüft.

(Eingegangen am 26. Januar, 1959)

9) F. L. Rose, G. Swain: J. Chem. Soc., 1945, 691.