

Summary

Application of *Gibberella soubinetii* to various steroid showed the formation of 15 α -hydroxylated compound from progesterone and deoxycorticosterone, and 6 β -hydroxylated compound from Reichstein's compound S and 17 α -hydroxyprogesterone. Corticosterone afforded, by this reaction, 15 α -hydroxycorticosterone derivative with one tertiary hydroxyl, whose structure has not been determined. *Fusarium lycopersici* also showed the same reaction as *Gibberella soubinetii*.

(Received March 16, 1960)

UDC 547.495.9.07

Genzo Ito : Über die Synthese von N¹-substituierten N³-Acylguanidinen
(Vorläufige Mitt.). Benzoylverbindungen.

(Pharmazeutische Hochschule Meiji*¹)

Unter den vielen, bisher in der Literatur erschienenen N¹,N³-disubstituierten Guanidinen sind diejenigen, die eine Acylgruppe als einen Substituenten enthalten, nicht so zahlreich,¹⁻⁵⁾ mit Ausnahme von N¹-(*p*-Aminobenzolsulfo)-N³-acylguanidinen.⁶⁾

Vom Gesichtspunkt der Arzneimittelforschung aus hat der Verfasser eine allgemeine Methode entwickelt, aliphatische und aromatische Amine durch einstufige Reaktion in die entsprechenden Monoacylguanidin-derivate mit schwacher Basizität und luftbeständigen Eigenschaften zu verwandeln.

Die vorliegende Abhandlung beschreibt solche Synthesen von einigen Benzoylverbindungen.

A. Reaktion der aliphatischen Amine

Traube und Gorniak¹⁾ stellten N¹-Methyl-N³-benzoylguanidin durch Einwirkung von Benzoesäure-äthylester auf Methylguanidin dar. Dieselbe Substanz ist auch aus Methylguanidin-hydrochlorid und Benzoylchlorid durch Erhitzen im Rohr erhalten worden.²⁾ Der Verfasser versuchte Monobenzoylierung des Benzylguanidins :

Durch Umsetzung von Benzylguanidin mit äquimolaren Mengen von Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann wurde das N²,N³-Dibenzoyl-derivat erhalten, das sich mit dem Reaktionsprodukt von Benzylamin und 2-Methyl-1,3-dibenzoylisothioharnstoff^{7,8)} identifizierte.

Eine Synthese des N¹-Benzyl-N³-benzoylguanidins (II) gelang dem Verfasser durch

*¹ 1 Nozawa-cho, Setagaya-ku, Tokio (伊藤源藏).

1) W. Traube, K. Gorniak : *Angew. Chem.*, **42**, 381 (1929).

2) I. Greenwald : *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1446 (1925).

3) A. F. Crowther, F. H. S. Curd, F. L. Rose : *J. Chem. Soc.*, **1948**, 590.

4) F. Arndt, B. Rosenau : *Ber.*, **50**, 1261 (1917); *Beilstein*, Bd. XII, Erstes Ergänzt., 236.

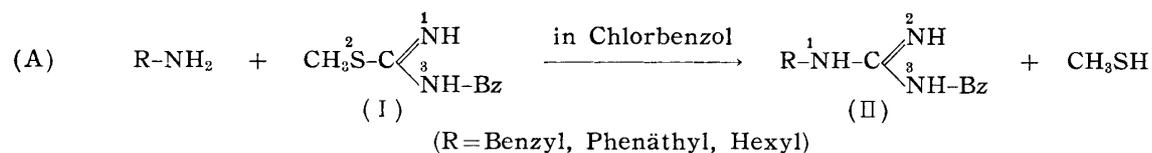
5) H. L. Wheeler, T. B. Johnson : *Am. Chem. J.*, **26**, 408 (1901) (*Chem. Zentr.*, **1901**, II, 1337).

6) P. R. Carter, D. H. Hey, D. S. Morris : *J. Chem. Soc.*, **1948**, 144; R. Perrot, A. Barghon : *Bull. soc. chim. France*, **1951**, 278.

7) H. Schotte : *D. R. P.* 456,098 (*Frdl.*, **16**, 2511 (1931)).

8) T. B. Johnson, G. S. Jamieson : *Am. Chem. J.*, **35**, 297 (1906) (*Chem. Zentr.*, **1906**, I, 1544).

Erhitzen von Benzylamin mit freiem 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff (I) in Chlorbenzol unter Rückfluss (Formel (A)).



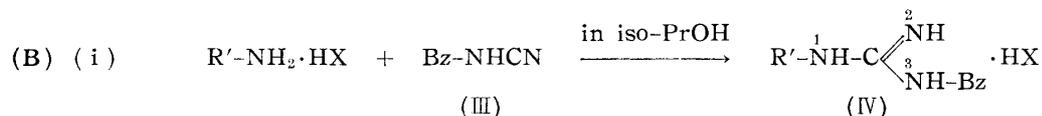
In diesem Falle war es erforderlich, 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff als freie Base in die Reaktion zu bringen. Als Salz reagierte es überhaupt nicht, im Gegenteil zu dem bisher wohlbekannten, einfachen 2-Methyl- oder dem 2,3-Dimethylisothioharnstoff,⁹⁾ und zwar sicherlich wegen seiner verminderten Basizität.

Der hier verwendete 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff wurde aus Benzoylthioharnstoff und Methyljodid in Aceton synthetisiert, das aber von Wheeler und Merriam¹⁰⁾ aus N-Bis(methylthio)methylen-benzamid (d. h. Dithiokohlensäure-dimethylester-benzoylimid) und Ammoniak dargestellt worden ist.

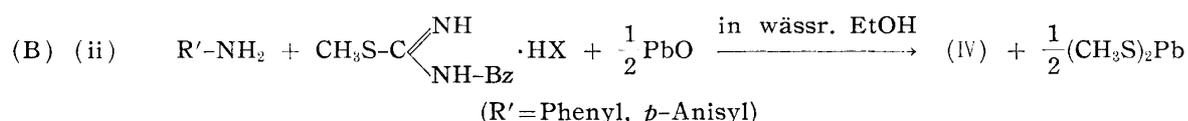
Phenäthylamin und Hexylamin wurden gleicherweise behandelt und die entsprechenden Monobenzoylguanidin-derivate abgeleitet. Diese neuen Verbindungen sind luftbeständig und löslich in Säuren; die Sakaguchi-Reaktion fällt mit diesen gänzlich negativ aus.

B. Reaktion der aromatischen Amine

N¹-Aryl-N³-benzoylguanidine (IV) sind bereits durch Umsetzung von Benzoylcyanamid (III) auf Amin-hydrochloride in Äthanol erhalten worden.^{3,4)} Der Verfasser prüfte diese Reaktion nach und erhielt N¹-Phenyl-N³-benzoylguanidin aus Anilin-hydrochlorid und Benzoylcyanamid in Isopropanol in guter Ausbeute (Formel (B) (i)).



Der Verfasser versuchte gleichzeitig eine neue Synthese derselben Verbindung aus Anilin und 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff-hydrojodid in Gegenwart von frisch bereitetem Blei(II)-oxid,¹¹⁾ welche ebenfalls zu befriedigender Ausbeute führte (Formel (B) (ii)).



Bei diesen Reaktionen war Anwesenheit eines Säureradikals erforderlich. Als Entschwefelungsmittel ist auch Quecksilber(II)-oxid¹²⁾ vielfach beschrieben worden. Für die oben genannte Reaktion aber war es nicht geeignet, weil das Produkt durch Spuren Methylthioquecksilberjodid verunreinigt wurde.

Aus *p*-Anisidin wurde das entsprechende Monobenzoylguanidin-derivat gleicherweise nach Methode (ii) dargestellt. Die chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind denen der vorstehenden aliphatischen ähnlich.

Es wurde bemerkt, dass Phenylguanidin, wie beim Benzylguanidin, mittels äquimolaren Mengen von Benzoylchlorid Dibenzoyl-derivat¹³⁾ lieferte.

9) A. Lespagnol, E. Cuingnet, M. Debaert : Bull. soc. chim. France, **1960**, 388.

10) H. L. Wheeler, H. F. Merriam : J. Am. Chem. Soc., **23**, 283 (1901) (Chem. Zentr., **1901**, II, 275).

11) Houben-Weyl : "Methoden der organischen Chemie," Bd. VIII, 184 (1952). Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

12) *Ibid.*, 176.

13) A. Kämpf : Ber., **37**, 1683 (1904).

Die Schmelzpunkte und die Analysenzahlen der dargestellten N¹-substituierten N³-Benzoylguanidine seien hier zusammengestellt (Tabelle I).

Inwieweit sich die obenbeschriebenen Reaktionen auch bei den analogen Acylthioharnstoffen durchführen lassen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

TABELLE I. $R-NH-C \begin{matrix} \swarrow NH \\ \searrow NH-Bz \end{matrix}$

R	Bruttoformel	Aussehen (Lösungsmittel)	Schmp. (°C) (Zers.)	Analyse (%)			
				C	H	N	
Benzyl	Base	Prismen	86	Ber.	71.12	5.97	16.59
	C ₁₅ H ₁₅ ON ₃	(CCl ₄)		Gef.	71.33	5.95	16.31
	Hydrochlorid	Nadeln	215~218	Ber.	62.13	5.56	14.49
Phenäthyl	Base	Blättchen	121	Ber.	71.88	6.41	15.72
	C ₁₆ H ₁₇ ON ₃	(Benzol/Benzin)		Gef.	71.62	6.68	15.43
Hexyl	Base	Blättchen	81	Ber.	67.98	8.56	16.99
	C ₁₄ H ₂₁ ON ₃	(Benzol/Benzin)		Gef.	67.96	8.62	16.71
Phenyl	Base	Blättchen	91	Ber.	70.27	5.48	17.56
	C ₁₄ H ₁₃ ON ₃	(Benzol/Benzin)		Gef.	70.23	5.74	17.46
	Hydrochlorid	Prismen	210~212 ^{a)}	Ber.	60.97	5.12	15.24
	C ₁₄ H ₁₄ ON ₃ Cl	(H ₂ O)		Gef.	60.87	5.35	15.02
	Hydrojodid	Prismen	200~205	Ber.	45.78	3.84	11.44
p-Anisyl	Base	Blätter	136~137	Ber.	66.90	5.61	15.61
	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃	(Benzol)		Gef.	66.88	5.68	15.31
	Hydrojodid	Schuppen	180~185	Ber.	45.35	4.06	10.58
	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₃ J	(EtOH)		Gef.	45.19	4.28	10.43

a) Berichten⁴⁾ 205°.

Experimentelles*²

N¹-Benzyl-N²,N³-dibenzoylguanidin—1) Schotten-Baumann'sch Methode: 4.24 g (0.02 Mol) Benzylguanidin-nitrat werden in NaOH-Lösung (3.2 g NaOH und 30 ccm H₂O) suspendiert und mit 2.82 g (0.02 Mol) BzCl unter Kühlung versetzt. Ausbeute: 3.5 g (43% d. Th., bez. auf Benzylguanidin). Umkristallisiert aus EtOH, lange, seidengänzende Nadeln vom Schmp. 160~161°.

2) 2-Methyl-1,3-dibenzoylisothioharnstoff-Methode: 2-Methyl-1,3-dibenzoylisothioharnstoff wird nach Schotte⁷⁾ dargestellt, Nadeln (aus Me₂CO), Schmp. 147°. C₁₆H₁₄O₂N₂S—Ber.: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39. Gef.: C, 64.14; H, 4.89; N, 9.34.

5.96 g (0.02 Mol) dieser Substanz und 2.35 g (0.022 Mol) Benzylamin werden in 20 ccm Xylol¹⁴⁾ gelöst und 8 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich lange Nadeln aus. Ausbeute: 6.5 g. Umkristallisiert aus MeCOEt, Schmp. 161°. C₂₂H₁₉O₂N₃—Ber.: C, 73.93; H, 5.36; N, 11.76. Gef.: C, 73.69; H, 5.50; N, 11.75. Der Misch-Schmp. mit der obigen Substanz: 160~161°. Unlöslich in Säuren.

2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff (I)—Hydrojodid: 18.0 g (0.1 Mol) Benzoylthioharnstoff¹⁵⁾ werden in 200 ccm Me₂CO warm gelöst und dazu werden 15.6 g (0.11 Mol) MeJ portionsweise zugegeben. Die Lösung wird während 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit kaltem Me₂CO ausgewaschen. Prismen (aus Me₂CO), Schmp. 186~190° (Zers.). Ausbeute: 27.0 g (84%). C₉H₁₁ON₂JS—Ber.: C, 33.57; H, 3.44; N, 8.70. Gef.: C, 33.69; H, 3.52; N, 8.73.

Base: 32.2 g (0.1 Mol) der Hydrojodid werden in 1 L H₂O bei 60° gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 5.3 g (0.05 Mol) Na₂CO₃ in Freiheit gesetzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag aufgenommen und aus Benzol-Benzin umkristallisiert. Blättchen, Schmp. 112~113°. Ausbeute: 17.5 g (90%). C₉H₁₀ON₂S—Ber.: C, 55.66; H, 5.19; N, 14.43. Gef.: C, 55.45; H, 5.41; N, 14.28.

*² Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

14) M. J. S. Dewar: J. Chem. Soc., 1944, 534.

15) A. E. Dixon: *Ibid.*, 91, 139 (1907).

N¹-Benzyl-N³-benzoylguanidin (II)—Eine Lösung von 2.35 g (0.022 Mol) Benzylamin und 3.88 g (0.02 Mol) 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff in 30 ccm Chlorbenzol wird 4 Std. lang unter Rückfluss und Thiol-abspaltung erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand erstarrt nach einigen Tagen zu kristallinischer Masse. Diese wird auf Ton getrocknet und aus CCl₄ umkristallisiert. Prismen, Schmp. 86°. Ausbeute: 3.2 g (63%). Unlöslich in H₂O, löslich in Säuren.

N¹-Phenäthyl-N³-benzoylguanidin und N¹-Hexyl-N³-benzoylguanidin—Analog dem Vorstehenden aus Phenäthylamin bzw. Hexylamin dargestellt. Ausbeute: 72% und 52%.

N¹-Phenyl-N³-benzoylguanidin (IV)—1) Benzoylcyanamid-Methode: Hydrochlorid: Eine Lösung von 2.60 g (0.02 Mol) Anilin-hydrochlorid und 3.22 g (0.022 Mol) Benzoylcyanamid^{3,16)} in 30 ccm iso-PrOH wird 4 Std. lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Nadelchen abgesaugt, mit kaltem H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5.2 g (94%). Prismen (aus H₂O), Schmp. 210~212°. Leicht löslich in EtOH und in heissem H₂O.

Base: Aus heisser, wässriger Lösung des Hydrochlorids mit NH₄OH freigemacht. Blättchen (aus Benzol-Benzin), Schmp. 91°. Leicht löslich in EtOH und in Benzol, wenig in heissem H₂O.

Hydrojodid: Prismen (aus H₂O), Schmp. 200~205° (Zers.).

2) 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff-Methode: Hydrojodid: 2.05 g (0.022 Mol) Anilin und 6.44 g (0.02 Mol) 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoff-hydrojodid werden in 30 ccm 60-proz. EtOH gelöst; nach Zugabe von 2.23 g (0.01 Mol) frisch gefälltem, fein pulverisiertem PbO (rot) wird die gesamte Mischung 4 Std. lang unter Rückfluss und stetem Schütteln erhitzt. Das PbO verwandelt sich in braungelbes Bleimethylmercaptid, das heiss abfiltriert und mit ein wenig 60-proz. EtOH gewaschen wird. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade möglichst eingeeengt und wieder abfiltriert, um eine kleine Menge ungelösten Materials zu entfernen. Beim Abkühlen scheiden sich Nadeln aus dem Filtrat aus. Ausbeute: 6.1 g (83%). Prismen (aus Wasser), Schmp. und Misch-Schmp. mit der obigen Substanz: 200~205°.

N¹-p-Anisyl-N³-benzoylguanidin—Analog dem Vorstehenden aus p-Anisidin dargestellt. Ausbeute: 85%.

N¹-Phenyl-N²,N³-dibenzoylguanidin—Durch Einwirkung von Äquivalenten Gew. BzCl auf Phenylguanidin nach Schotten-Baumann wie beim Benzylguanidin. Lange, seidenglänzende Nadeln aus MeCOEt, Schmp. 185° (Berichten¹³⁾ 187°). C₂₁H₁₇O₂N₃—Ber.: C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24. Gef.: C, 73.27; H, 5.04; N, 12.40.

Herrn Prof. M. Tomita drücken der Verfasser für seine lebenswürdige Hilfe bei vorliegender Arbeit zu grossem Dank verpflichtet. Für die Ausführung der Analyse möchte er den Mitgliedern im Mikroanalysezentrum der Universität Kioto auch an dieser Stelle herzlich danken.

Zusammenfassung

Es wird eine allgemeine Methode beschrieben, nach der aliphatische und aromatische Amine durch einstufige Reaktion mittels 2-Methyl-3-benzoylisothioharnstoffs in die entsprechenden Monobenzoylguanidin-derivate übergeführt werden können.

(Eingegangen am 19. Dezember, 1960)

16) O. Diels, A. Wagner: Ber., 45, 876 (1912).