

Antidiabetische Wirkstoffe. III [1]. 4,5,6-Trisubstituierte 2-(4-Toluidino)pyrimidine [2]

Alfred Kreuzberger* [3] und Jutta Gillissen**

*Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland und

**Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

Berlin, Deutschland Eingegangen am 10. Januar 1984

Aus der Kondensation von 4-Tolylguanidin (**1**) mit den β -Diketonen **2a-b** gehen die 2-(4-Toluidino)pyrimidine **3a-b** hervor.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1639 (1984).

Auf der Suche nach neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen sind in Anlehnung an bekannte Wirkstoffe, die den sechsgliedrigen Heterocyclus als markantes Strukturmerkmal tragen, wie den Pyrimidinring in Glymidin [4] die blutzuckersenkenden 2-Chlor-4-diethylamino-1,3,5-triazine [5] entwickelt worden. Aus der Einbeziehung der Tolylgruppe als der Strukturcharakteristik einer weiteren Gruppe antidiabetischer Wirkstoffe, wie dem Tolbutamid [6], in unsere Untersuchungen über Kondensationen an Amidinstrukturen [7-9] sind nunmehr die glucosesenkenden 2-(4-Toluidino)pyrimidine [1] hervorgegangen. Im Hinblick auf den Versuch einer Verstärkung der antidiabetischen Wirksamkeit dieses Strukturtyps erschien unter Berücksichtigung der häufig praktizierten Einführung von Alkylsubstituenten in den Heterocyclus von Alkylsubstituenten in den Heterocyclus von Antidiabetika, wie Glisoxepid [10] oder Glysobuzol [11], die zusätzliche Einbeziehung solcher Strukturelemente in das vorliegende Grundgerüst als ein anstrebenwertes Syntheseziel.

Diese Konzeption hat in der zu den 4,5,6-trisubstituierten 2-(4-Toluidino)pyrimidinen **3** führenden Kondensation von 4-tolylguanidin (**1**) mit β -Diketonen **2** Verwirklichung gefunden. So wird durch Umsetzung von **1** mit 3-Methyl-2,4-pentandion (**2a**) das 4,5,6-Trimethyl-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3a**), mit 3-Ethyl-2,4-pentandion (**2b**) das 5-Ethyl-4,6-dimethyl-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3b**), erhalten. Auf der Suche nach optimalen Reaktionsbedingungen zeigte sich, daß die besten Ausbeuten im Schmelzverfahren bei

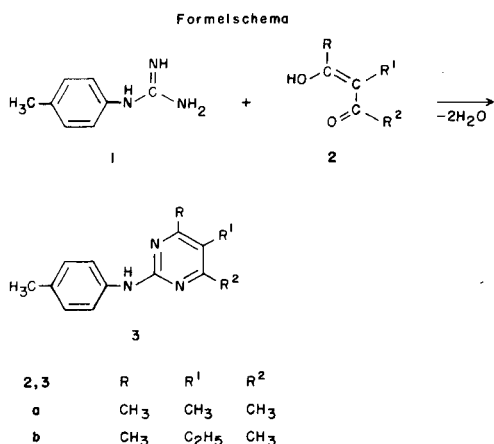
Reaktionstemperaturen von 90-100° in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat erhalten werden. Die Säulenchromatographie erwies sich als günstigste Verfahrensweise zur Isolierung und Reindarstellung der neuen Verbindungen. Hierbei wurden als Extraktionsmittel Petroläther/Ether-Gemische und als stationäre Phase basisches Aluminiumoxid eingesetzt.

Zur Charakterisierung des Strukturtyps **3** lassen sich die spektroskopischen Daten heranziehen. So findet sich in den IR-Spektren bei 3260 cm^{-1} die charakteristische scharfe Absorptionsbande der NH-Valenzschwingung der sekundären Aminogruppe, während die entsprechende Deformationsschwingung bei 1605 cm^{-1} registriert wird, wo sie mit den C=C- und C=N-Valenzschwingungen des Tolylrestes und des Pyrimidinrings zusammenfällt. Bei 3020 cm^{-1} liegt ein durch die Valenzschwingung der aromatischen CH-Bindung hervorgerufenes Signal. Die Absorptionsbande der symmetrischen und asymmetrischen Valenzschwingung der aliphatischen CH-Bindungen läßt sich bei 2960-2955 cm^{-1} identifizieren. Im Bereich von 2000-1650 cm^{-1} treten einige schwache Banden von Ober- und Kombinationsschwingungen auf. Die Banden bei 840 und 800 cm^{-1} lassen sich der CH-Deformationsschwingung (out-of-plane) zuordnen.

Eine weitere Untermauerung erfährt Strukturtyp **3** durch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Hier erscheint das Proton der sekundären Aminogruppe aufgrund des dem Stickstoffisotop ^{14}N zuzuordnenden Kernspins $I = 1$ als breite Bande und ist mit Deuteriumoxid austauschbar. Die entsprechenden Resonanzlinien liegen für **3a** und **3b** bei 9,02 und 9,04 ppm. Das Singulett der Methylgruppe am Phenylring liegt bei 2,22 und 2,24 ppm. Da die Aminogruppe die aromatischen Ringprotonen nach höherem Feld verschiebt, wurden den in ortho-Stellung zur Aminogruppe befindlichen Protonen die in höherem und den meta-ständigen die in tieferem Feld registrierten Signale zugeordnet.

Strukturtyp **3** wird ferner durch die Massenspektren gestützt. Die hier auftretenden Peaks stehen in guter Übereinstimmung mit den typischen Zerfallsionen [12-14] korrespondierender Pyrimidinderivate.

Die Massenspektren zeigen einen ausgeprägten Mol-



peak [15]. Als Basispeak fungiert das (M-H)-Bruchstück **3a** oder das (M-HCN)-Fragment **3b**. Das durch Abspaltung eines Wasserstoffradikals aus dem Molekülion gebildete Bruchstück M-1 läßt sich durch ein metastabiles Ion belegen. Da unsubstituiertes Pyrimidin ebenfalls einen (M-H)-Peak aufweist [15], das Massenspektrum des 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidins jedoch keinen (M-1)-Peak zeigt [16], läßt sich schließen, daß das H-Radikal aus dem Tolyrest in 2-Stellung stammt, denn auch die Verbindungen **3a** und **3b** weisen (M-H)-Peaks auf, so daß der Ursprung des H-Radikals auch nicht an C-5 des Pyrimidinrings zu suchen ist. Diese Folgerung wird auch durch Untersuchungen an deuteriertem 2-Amino-6-methyl-4-phenylpyrimidin [17] und 2-Anilino-4,6-dimethylpyrimidin [18-19] gestützt. Ein weiterer gemeinsamer Abbauschritt von **3a-b** ist die Abspaltung eines Methylradikals. Da dieser Schritt auch beim 4,6-Diethyl- und 4,6-Dipropyl-2-(4-toluidino)pyrimidin [1] beobachtet wird, ist der Schluß zulässig, daß auch das Methylradikal seinen Ursprung in dem Tolyrest hat.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwandt: für die IR-Spektren das Perkin-Elmer Spektralphotometer Modell 297 nd 421, für die ¹H-NMR Spektren das Bruker-Gerät WP-60 (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian CH-7A. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben.

4,5,6-Trimethyl-2-(4-toluidino)pyrimidin-nitrat (**3a**).

Ein aus 2,12 g (10 mmol) 4-Tolylguanidin (**1**), 1,14 g (10 mmol) 3-Methyl-2,4-pentandion (**2a**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) bestehendes Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 100° unter Rückfluß erhitzt und geschmolzen. Nach dem Abkühlen wurde der Schmelzkuchen pulverisiert und auf eine Aluminiumoxid-Säule gebracht. Als Extraktionsmittel diente ein Gemisch aus Petrolether und Diethylether (50:50). Das Eluat wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft, das erhaltene Öl in Ethanol aufgenommen, mit 25% iger Salpetersäure als Nitrat gefällt und getrocknet. Aus Tetrachlorkohlenstoff wurden 0,5 g (22% d. Th.) farblose Plättchen von Schmp. 139° erhalten; IR (Kaliumbromid): 3260 (NH), 3020 (aromatisches CH), 2955, 2920 (CH₃), 1605, 1570, 1530, 1510 cm⁻¹ (NH-Deformation, C=C/C=N); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2,07 (s, 3H, 5-CH₃), 2,22 (s, 3H, CH₃ an C₆H₄), 2,31 (s, 6H, 4,6-CH₃), 6,94-7,08 (dd*, 2H, H-2 und H-6 von C₆H₄), 7,57-7,71 (dd*, 2H, H-3 und H-5 von C₆H₄), 9,02 (s**, 1H, NH), + = angespalten; ++ = austauschbar mit Deuteriumoxid; MS: (70 eV/35°) m/e = 227 (90%, M⁺), 226 (100%, M-H), 212 (37,3%, M-CH₃, m*ber. 197,9, m*gef. 196), 171 (7,4%, 212-MeCN), 113,5 (3,5%, M⁺).

Anal. Ber. für C₁₄H₁₇N₃·HNO₃ (290,2): C, 57,93; H, 6,20; N, 19,31. Gef.: C, 58,23; H, 6,03; N, 19,34.

5-Ethyl-4,6-dimethyl-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3b**).

Analog der Vorschrift von **3a** wurde ein Gemenge aus 2,12 g (10 mmol) **1**, 1,28 g (10 mmol) 3-Ethyl-2,4-pentandion (**2b**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) 10 h bei einer Temperatur von 90° zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Extraktionsmittel: Petrolether. Nach 24-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank (5°) kristallisierte **3b** als farblose Plättchen vom Schmp. 55° aus. Ausb. 0,4 g (16,6% d. Th.); IR

(Kaliumbromid): 3260 (NH), 3020 (aromatisches CH), 2960, 2920 (CH₃, CH₂), 1605, 1565, 1530, 1510 cm⁻¹ (NH-Deformation, C=C/C=N); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1,08 (t, 3H, J = 6 Hz, 5-CH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃ an C₆H₄), 2,35 (s, 6H, 4,6-CH₃), 2,53 (q, 2H, J = 6 Hz, 5-CH₂CH₃), 6,95-7,18 (dd*, 2H, H-2 und H-6 von C₆H₄), 9,04 (s**, 1H, NH), + = angespalten; ++ = austauschbar mit Deuteriumoxid; MS: (70 eV/35°) m/e = 241 (58,7%, M⁺), 240 (46%, M-H, m*ber. 239, m*gef. 239), 226 (55%, M-CH₃, m*ber. 211,9, m*gef. 212).

Anal. Ber. für C₁₅H₁₉N₃ (241,2): C, 74,68; H, 7,88; N, 17,42. Gef.: C, 74,13; H, 7,93; N, 17,45.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg-Deutschland, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR UND NOTEN

- [1] 2. Mitteilung: A. Kreutzberger und J. Gillissen, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **317**, 749 (1984).
- [2] Die vorliegende Arbeit ist Herrn Prof. Dr. O. Dann, Universität Erlangen-Nürnberg, mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.
- [3] Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 43. Internationalen Kongreß der Fédération Internationale Pharmaceutique, Montreux, Schweiz, September 1983.
- [4] K. Gutsche, A. Harwart, H. Horstmann, H. Prieue, G. Raspé, E. Schraufstätter, S. Wirtz und U. Wörfel, *Arzneim.-Forsch.*, **14**, 373 (1964).
- [5] A. Kreutzberger und B. Richter, *Chem. Z.*, **107**, 67 (1983).
- [6] H. Ruschig, G. Korgner, W. Aumüller, H. Wagner, R. Weyer, A. Bänder und J. Scholz, *Arzneim.-Forsch.*, **8**, 448 (1958).
- [7] A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.*, **11**, 356 (1968).
- [8] A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, *Ann. Chem.*, 532 (1981).
- [9] A. Kreutzberger und M. Leger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **315**, 651 (1982).
- [10] Farbenfabriken Bayer A.-G. (Erf. Plumpe, Hans und Puls, Walter), D.B.P. 1670952 (25. November 1969); *Chem. Abstr.*, **77**, 75204t (1972).
- [11] F. L. Chubb and J. Nissenbaum, *Can. J. Chem.*, **37**, 1121 (1959).
- [12] J. Seibl, "Massenspektrometrie", Seite 58, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. 1970.
- [13] F. W. McLafferty, "Interpretation of Mass Spectra", W. A. Benjamin Inc., London, 1973.
- [14] Q. N. Porter and J. Baldas, "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", 2. Auflage, Seite 468, Wiley Interscience, New York, London, Sydney, Toronto, 1971.
- [15] J. M. Rice, G. C. Dudek und M. Barber, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4569 (1965).
- [16] T. Nishiwaki, *Tetrahedron*, **22**, 3117 (1966).
- [17] T. Nishiwaki, *ibid.*, **23**, 1153 (1967).
- [18] Ch. Kashima, A. Katho, Y. Yokota und Y. Omote, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2516 (1981).
- [19] R. A. Abramovitch, R. B. Rogers und G. H. Singer, *J. Org. Chem.*, **40**, 41 (1975).

English Summary.

The condensation of 4-tolylguanidine (**1**) with the β-diketones **2a-b** yields the 2-(4-toluidino)pyrimidines **3a-b**.