

Literatur

- 1 G. J. Durant, C. R. Ganellin, D. W. Hills, P. D. Miles, M. E. Parsons, E. S. Pepper und G. R. White, *J. Med. Chem.* **28**, 1414 (1985).
- 2 G. J. Sterk, H. van der Goot und H. Timmerman, Structure Activity Relationships of Impromidine Analogues, *Frontiers in Histamine Research, An International Symposium, Jouy-en-Josas (Frankreich)*, Juli 1984.
- 3 G. J. Durant, W. A. M. Duncan, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, R. C. Blakemore und A. C. Rasmussen, *Nature (London)* **276**, 403 (1978).
- 4 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. J. W. Black, G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), DOS 2 053 175 (8. 7. 1971), ref.: CA 75, 118317k (1971).
- 5 R. L. Webb und C. S. Labaw, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1205 (1982).
- 6 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. D. W. Hills und G. R. White), EP 41 359 (27. 5. 1981), ref.: CA 96, 162689r (1982).
- 7 H. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **13**, 229 (1978).
- 8 S. Elz und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 185 (1987).

[KPh 416]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 185–188 (1987)

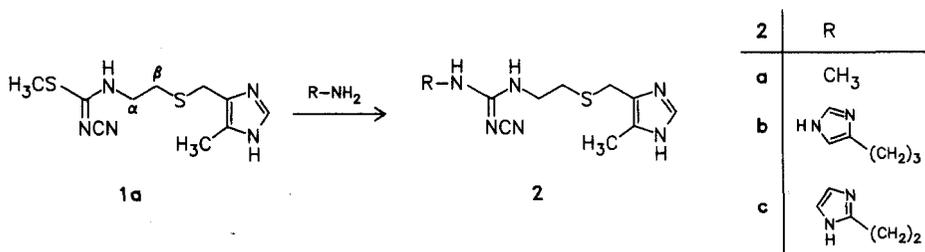
S-Methylisothioharnstoffe, Bausteine kettenverzweigter Cimetidin-Derivate

S-Methylisothioureas, Synthons for Chain-Branched Cimetidine Derivates

Sigurd Elz⁺ und Walter Schunack^{*}

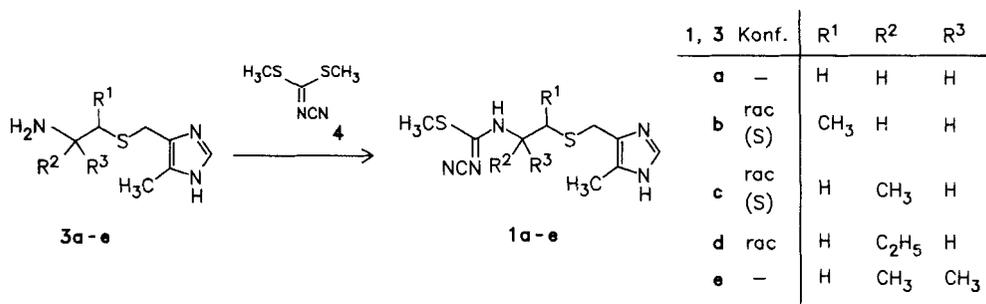
⁺ Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und Institut für Pharmazie, Freie Universität, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 24. September 1986

1a ist ein zentrales Synthon zur Darstellung H₂-antagonistisch wirksamer N-Cyanoguanidine wie Cimetidin¹⁾ (**2a**), N-Cyanoimpromidin²⁾ (**2b**) und **2c**³⁾ sowie anderer H₂-Antagonisten.



Die α - und β -verzweigten Derivate **1b–d** erlauben die Synthese chiraler Analoga von **2**. Wir haben aus kettenverzweigten Thioethern **3**^{4, 5)} und N-Cyano-S,S-dimethylthioimidocarbonat⁶⁾ (**4**) die bisher nicht charakterisierten racemischen Analoga

rac-**1b-d** sowie (S)-**1b** und (S)-**1c** dargestellt. Die Reaktion von **4** mit den freien Basen **3b-e** verläuft im Gegensatz zum unverzweigten **3a** chromatographisch weniger eindeutig und insbesondere bei α -Verzweigung mit erheblich geringerer Ausbeute. Bei der Umsetzung von **3e** entstand **1e** nur in den nachweisbaren Mengen, war jedoch nicht isolierbar. Die methylverzweigten **1b, c** fallen wie **1a**⁷⁾ bei geeignetem Kristallisationsmedium als Monohydrat an.



Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Apparatur nach Dr. Tottoli. ¹H-NMR: Bruker WM-250 (TMS als interner Standard). *Spezifische Drehung*: Polarimeter Perkin-Elmer 241 MC, Angabe des geschätzten Fehlers in Klammern. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Univ. Mainz. *IR*: (KBr) Beckmann IR 4220.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **1a-d**

0,1 mol **3a-d** (freigesetzt aus **3a-d**·2HX mit NaOEt in absol. EtOH oder mit 0,4 mol NEt₃) werden in 400 ml MeOH gelöst, mit 0,1 mol **4** versetzt, 6–24 h bei Raumtemp. i. Vak. gerührt und zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus MeCN (A), MeCN/H₂O (B) oder MeOH/H₂O (C) kristallisiert.

Gemeinsame spektroskopische Daten von **1b-d**:

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ [ppm] = 2.13–2.14 (s; 5-CH₃), 2.60–2.63 (s; S-CH₃), 3.66–3.68 (s; 4-CH₂-S), 7.45 (s; 2-H), 8.26–8.77 (breit; NH-C=NCN), 11–15 (breit; Imidazol-NH). IR [cm⁻¹]: 3510–3560 s (O-H...A bei Monohydraten), 2160–2180 s (C≡N).

Tab. 1: Spezielle ¹H-NMR-Daten von **1b-d** ([D₆]DMSO).

Substanzen	δ (ppm)
rac- 1b	1.18 (d; CH- <u>CH₃</u>), 3.07 (m; S- <u>CH-CH₂</u>), 3.3–3.5 (m; <u>CH₂-NH</u>).
rac- 1c	1.18 (d; CH- <u>CH₃</u>), 2.6–2.75 (d; S- <u>CH₂-CH</u>), 4.12–4.26 (m; <u>CH-NH</u>).
rac- 1d	0.83 (t; <u>CH₃-CH₂</u>), 1.45–1.7 (m; CH- <u>CH₂-CH₃</u>), 2.66 (d; S- <u>CH₂-CH</u>), 4.00–4.16 (m; <u>CH-NH</u>).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Bereitstellung einer Sachbeihilfe.

Tab. 2: Präparative und analytische Daten der N-Cyano-S-methyl-N'-(n-[5-methylimidazol-4-yl]methylthio)-m-alkyl) isothioharnstoffe 1a-d

Substanzen	n	m	alkyl	Summenformel (Mol.-Masse)	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. [°C] (Solvens)	C	H	N
1a	2	1		C ₁₀ H ₁₅ N ₅ S ₂ (269.4)	82	144-145 ^c (A)			
1a · H ₂ O	ethyl			C ₁₀ H ₁₇ N ₅ OS ₂ (287.4)	86	102-103 ^d (C)	Ber.: 41.8 Gef.: 41.6	5.96 6.02	24.4 24.2
rac-1b · H ₂ O	2	1		C ₁₁ H ₁₉ N ₅ OS ₂ (301.4)	67	87 (C)	Gef.: 43.5 Ber.: 43.8	6.31 6.35	22.8 23.2
(S)-1b · H ₂ O ^{a)}	propyl				60	65-67 (B)	Gef.: 44.0	6.25	23.3
rac-1c · H ₂ O	1	2		C ₁₁ H ₁₉ N ₅ OS ₂ (301.4)	33	77-78 (B)	Gef.: 43.7 Ber.: 43.8	6.29 6.35	23.0 23.2
(S)-1c · H ₂ O ^{b)}	propyl				32	68-69 (B)	Gef.: 44.0	6.26	23.1
rac-1d	1	2	butyl	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ S ₂ (297.5)	44	121-123 (B)	Ber.: 54.5 Gef.: 54.5	5.49 5.63	25.4 25.3

a) $[\alpha]_D^{20} = +5.4$ (0.8)^o (c = 0.13; MeOH). b) $[\alpha]_D^{20} = +124.8$ (1.0)^o (c = 0.2; MeOH). c) 148-150¹⁾. d) 104-106⁷⁾.

Literatur

- 1 G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, P. D. Miles, M. E. Parsons, H. D. Prain und G. R. White, *J. Med. Chem.* **20**, 901 (1977).
- 2 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant und C. R. Ganellin), DOS 2 433 625 (30.01.1975), ref. CA **82**, 156303e (1975).
- 3 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.* **35**, 1025 (1985).
- 4 S. Elz, M. Dräger und W. Schunack, *Z. Naturforsch., Teil B (im Druck)*.
- 5 S. Elz, M. Dräger, H.-J. Sattler und W. Schunack, *Z. Naturforsch., Teil B (im Druck)*.
- 6 A. Hantsch und M. Wolvekamp, *Liebigs Ann. Chem.* **179**, 204 (1875).
- 7 Richter, Gedeon, Vegyészeti Gyár Rt., Gyógyszerkutató Intézet (Erf. O. Fuchs, K. Harsányi, G. Domány, J. Szilbereky, L. Toldy, G. Fekete, E. Kasztreiner, T. Láng, A. Lázár und B. Hegedüs), HU 23 239 (30. 8. 1982), ref. CA **98**, 198223q (1983).

[KPh 417]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 188–189 (1987)**Untersuchungen des Ni(II)-Quercetin-Komplexes****Investigation of the Complex of Ni(II) and Quercetin**

Zorica Radović und Dušan Malešev

Institut für physikalische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät, P.O. Box 146, Belgrad,
SFR Jugoslawien

Eingegangen am 15. September 1986

Bislang wurden viele Komplexverbindungen, die Flavone mit Metallionen bilden, untersucht¹⁻⁸⁾.

Hier wird der Ni(II)-Quercetin-Komplex in 50proz. EtOH bei pH = 5.0, 20° und der Ionenstärke 0.015 untersucht. Es bildet sich ein gelbgrüner Komplex, dessen Absorptionsspektrum ein Maximum bei 436 nm zeigt.

Bestimmung der Zusammensetzung des Komplexes

Das stöchiometrische Verhältnis der Komponenten im Komplex wurde nach der Methode der molaren Verhältnisse⁹⁾ und nach *Nach*¹⁰⁾ bestimmt.

Methode der molaren Verhältnisse: Lösungen konstanter Konzentration an NiCl₂ ($c_{Ni} = 8 \cdot 10^{-4}$ mol/l) und verschiedenen Konzentrationen an Quercetin, ($c_{Qu} = 4 \cdot 10^{-4}$ – $2.8 \cdot 10^{-3}$ mol/l) wurden zubereitet. Die Abhängigkeit der Absorption dieser Lösungen von den Verhältnissen der molaren Konzentrationen von Quercetin und NiCl₂ liefert eine gebrochene Kurve: Der Knickpunkt bei $c_{Qu}/c_{Ni} = 1$ weist auf einen Komplex Ni(II):Quercetin = 1:1 hinzu.

Methode nach *Nach*: Lösungen von konstanter Konzentration an Quercetin ($2 \cdot 10^{-3}$ mol/l) und von verschiedenen Konzentration an NiCl₂ ($4 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l) wurden zubereitet. Die lineare Abhängigkeit zeigt, daß Ni(II) und Quercetin in dem Komplex im molaren Verhältnis 1:1 stehen.