

Kurzmitteilungen

Antibakterielle Wirkstoffe, 7. Mitt.¹⁾

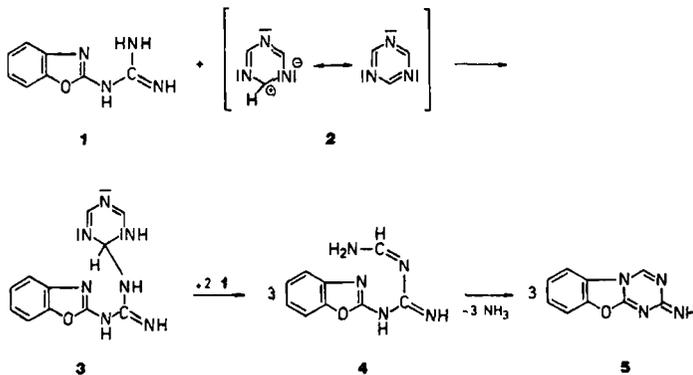
Die Aminomethinylierung im System der Guanidinoheterocyclen

Alfred Kreutzberger* und Atif Tantawy

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz
Eingegangen am 29. Mai 1981

Die durch *s*-Triazin (**2**) realisierbare Aminomethinylierungsreaktion^{2,3)} ist in jüngerer Zeit zur Entwicklung von Virustatika⁴⁾, Tumورهemmern⁵⁾ und Muskelrelaxantien⁶⁾ herangezogen worden. Nachdem auch hatte gezeigt werden können, daß durch dasselbe Verfahren bestimmte Guanidinoheterocyclen in antimykotisch wirksame kondensierte *s*-Triazinoverbindungen überführbar sind⁷⁾, ergab sich speziell im Hinblick auf das Vorkommen entsprechender anellierter Heterocyclen, wie Phenazin⁸⁾, Phenoxazin⁹⁾, Phenothiazin¹⁰⁾ und Phenanthrotriazin¹¹⁾ in antibakteriellen Wirkstoffen die Frage nach dem Anwendungsbereich der aufgefundenen Reaktion.

Unter diesem Aspekt konnte nunmehr nachgewiesen werden, daß auch 2-Guanidinobenzoxazol (**1**)^{4,12,13)} der Aminomethinylierung zugänglich ist und bei der Umsetzung mit **2** das 2-Imino-*s*-triazino[2,1-*b*]benzoxazol (**5**) liefert. Die Zuordnung der durch Umsetzung von **1** mit **2** erhaltenen Substanz zu Struktur **5** wird gestützt durch die Identität dieser Verbindung mit einer durch Umsetzung von **1** mit Ameisensäure erhaltenen Substanzprobe **5**. Die Bildung von **5** erklärt sich primär aus einem elektrophilen Angriff von **2** auf die Aminogruppe von **1**. Von den darauf durchschrittenen Intermediärstufen sind hier **3** und **4** wiedergegeben.



Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften erwies sich **5** als wirksam gegen *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis*.

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾.

2-Imino-s-triazino[2,1-b]benzoxazol-dihydrat (5 · 2H₂O)

a) Aus s-Triazin (2)

Zu einer aus 2,64 g (15 mmol) 2-Guanidinobenzoxazol (1), 20 ml absol. Ethanol und 1,8 ml Piperidin bestehenden Lösung werden 0,57 g (7 mmol) 2 bei Raumtemp. hinzugefügt. Nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird der Überschuß an Ethanol abdestilliert und das gebildete Produkt durch Versetzen mit 40 ml kaltem Wasser ausgefällt. Das gelbe Rohprodukt wird mehrmals mit heißem Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser oder Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Große glänzende Prismen vom Schmp. 189–190°. Ausb. 2,0 g (68 % d.Th.). IR (KBr): 3300 (Iminogruppe, =NH-Valenz¹⁴), 3000 (=CH-Valenz), 1630 (C=N-Valenz), 1580, 1545 (NH-Deformation), 1455 (C=C-Valenz), 1380, 1330 (C-N-Valenz), 1245, 1190, 830, 755 (CH-Deformation), 1000, 1190 cm⁻¹ (C-O-Valenz). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8,50–9,70 (m; 1H, H an der Imino-Gruppe des s-Triazinringes), 6,90–7,50 (m; 4H, H arom. am Benzolring), – MS: m/e = 186 (2 %, M⁺); 133 (86 %); 176 (100 %). C₉H₆N₄O · 2H₂O (222,2) Ber. C 48,7 H 4,54 N 25,2 Gef. C 48,6 H 4,62 N 25,4.

b) Aus Ameisensäure

Eine aus 2,64 g (15 mmol) 1, 25 ml absol. Methanol und 1,38 g (15 mmol) (+ 4,5 g Überschuß) Ameisensäure bestehende Mischung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die beim Stehen unter Kühlung gebildeten Kristalle werden mit kaltem Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (1:1) liefert große farblose glänzende Prismen, die bei 189–190° schmelzen. Ausb. 1,9 g (64 % d.Th.).

Literatur

6. Mitt.: A. Kreutzberger und M. Leger, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- A. Kreutzberger, Fortschr. Chem. Forsch. 4, 273 (1963).
- A. Kreutzberger, E. Kreutzberger, H.-J. Sattler, H. Amal und A. Gürsoy, J. Heterocycl. Chem., im Druck.
- A. Kreutzberger und A. Tantawy, Chem. Ztg. 102, 106 (1978).
- A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim), 312, 115 (1979).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arzneim. Forsch. 30, 232 (1980).
- A. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 794 (1976).
- V.C. Barry und M.L. Conalty, Am. Rev. Tuberc. 78, 62 (1958).
- L. Birkofer und A. Widmann, Chem. Ber. 85, 286 (1952).
- K. Konno, H. Nagayama und S. Oka, Am. Rev. Tuberc. 81, 550 (1960).
- W.-H. Wagner, H. Loewe und A. Häussler, Arzneim. Forsch. 13, 3 (1963).
- T. Takahashi und A. Niio, J. Pharm. Soc. Jpn. 63, 249 (1943).
- General Aniline & Film Corporation (Erf. F. Dersch und M.R. De Angelus) US-Pat. 3023 103 (2. Aug. 1960); C.A. 57, 325 h (1962).
- P.L. Pickard und G.W. Polly, J. Am. Chem. Soc. 76, 5169 (1954).

[KPh 214]