

Semicyclische Carbamidinoamidine¹ als potentielle Antidiabetica

Über die Synthese von substituierten 2-Amino-1-pyrrolinen, 5. Mitt.²

Von

W. Klötzer, B. Schmidt und R. Franzmair

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck, Innrain 52a

(Eingegangen am 15. Juli 1970; endgültige Fassung am 8. Januar 1971)

Carbamidino Amidines as Potential Antidiabetics

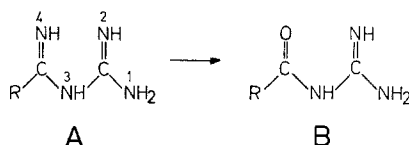
Stable carbamidine derivatives of 2-amino-1-pyrrolines have been prepared using known reactions.

The addition of bis-benzhydrylcarbodiimide to 2-amino-1-pyrrolines followed by acid cleavage of the benzhydryl moieties provides an improved method for the preparation of nor-derivatives of this class of compounds (Table 2). N²-Alkyl- and arylsulfonyl derivatives of this series have been selectively obtained from 1-(N²-sulfonylcarbamidino)-3,5-dimethylpyrazoles.

Aus 2-Amino-1-pyrrolinen können durch bekannte Reaktionen stabile Carbamidinoderivate dargestellt werden. Die Addition von Bisbenzhydrylcarbodiimid an 2-Amino-1-pyrroline, gefolgt von saurer Abspaltung der Benzhydrylreste, stellt eine neue vorteilhafte Methode zur Herstellung der nor-Derivate dieser Verbindungsklasse (Tab. 2) vor.

Einheitliche N²-Alkyl- und Arylsulfonylderivate dieser Reihe erhält man mit den 1-(N²-Sulfonylcarbamidino)-3,5-dimethylpyrazolen.

Carbamidinonamidine der allgemeinen Formel A

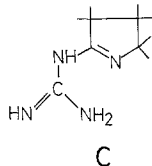


¹ Teile dieser Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen.

² 4. Mitt.: W. Klötzer, B. Schmidt, R. Franzmair und G. Bader, Mh. Chem. 102, 627 (1971).

scheinen in der Literatur selten^{3, 4} auf und sind wegen der außerordentlich leichten Hydrolysierbarkeit zu Acylguanidinen (**B**) als instabil zu bezeichnen.

Ist aber das N⁴-Atom Glied eines 5-Ringes, erhält man gegen Alkali- und Säurehydrolyse sehr beständige Analoge dieser Basen der allgemeinen Formel **C**⁵.



Die N³-Carbamidinoderivate von Halbcycloamidinen (oder 2-Guanidino-1-pyrroline) geben ähnlich den verwandten Biguaniden (mit 5 N-Atomen) mit Schwermetallionen (z. B. Cu⁺⁺, Co⁺⁺) farbige Komplexe (Vers. 5).

Zur Synthese der nor-Derivate dieser Verbindungsklasse wurde das 2-Amino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin⁶ und das 2-Amino-3.3-diphenylpyrrolin⁶ mit den zur Einführung der Carbamidgruppe üblichen Reagentien, wie Cyanamid, S-Methylisothioharnstoff · HCl (Vers. 1) und 2-Carbamidino-3.5-dimethylpyrazol⁷ umgesetzt, wobei im allgemeinen nur mäßige Ausbeuten an **6** und **7** (Tab. 2) erhalten wurden.

Mit Erfolg gelang jedoch die Addition von 2-Amino-1-pyrrolinen an verschiedene Carbodiimide, wobei die in Tab. 1 angegebenen substituierten 2-Guanidino-1-pyrroline entstanden.

Von den in Tab. 1 angegebenen Verbindungen konnten die N¹,N²-Bisbenzhydrylderivate **1**, **4** und **5** mit HCOOH/HBr unter genauer Beachtung von Reaktionszeit und Temperatur entalkyliert werden. Diese Reaktion stellt die zweite Stufe einer neuen Carbamidinylierungs-

³ P. B. Russel und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4922 (1950); dort als Imidoguanidin bezeichnet.

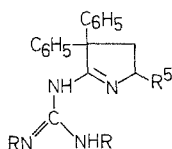
⁴ St. Birtwell, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 2561; dort als Guanylamidin bezeichnet.

⁵ Die Bezifferung der N-Atome der Carbamidinoamide erfolgt analog zu den IUPAC-Regeln 951.3 und 962.1; von allen in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen sind mehrere Tautomere möglich. Im Interesse einer einfachen Nomenklatur werden sie von uns einheitlich als Derivate des 2-Amino-1-pyrrolins bezeichnet. Bezüglich der Feinstruktur von Verbindungen ähnlichen Typs vgl. J. E. Banfield, J. Chem. Soc. **1960**, 2108.

⁶ H. Bretschneider, H. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander, Mh. Chem. **89**, 303 (1958).

⁷ F. L. Scott, D. G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4053 (1953).

Tabelle 1. Bis-substituierte-2-guanidino-1-pyrroline (Versuch 2)



Nr.	R	R ⁵	Schmp./°C (HCl-Salz)	UV (EtOH) ^a		
				max mμ	ε · 10 ³	
1	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	256—258	255	8.55	C ₄₃ H ₃₈ N ₄ (Base; Schmp. 144°) Ber. N 9.14. Gef. N 9.25
2	Cyclohexyl	CH ₃	290—292	275	7.05	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ (Base; Schmp. 123°) Ber. N 12.27. Gef. N 12.21
3	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	280—281	260	7.90	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ · HCl Ber. Cl 8.58. Gef. Cl 8.57
4	CH(C ₆ H ₅) ₂	CH ₃	219—221	268	8.70	C ₄₄ H ₄₀ N ₄ · HCl Ber. N 8.43. Gef. N 8.53
5	CH(C ₆ H ₅) ₂	COOC ₂ H ₅	209—211	268	10.9	C ₄₆ H ₄₂ N ₄ O ₂ · HCl ^b Ber. N 7.79. Gef. N 7.76

^a Als Base.^b Base: Schmp. 62°.

reaktion vor. Die in Tab. 2 angeführten 2-Guanidino-1-pyrroline **6**, **7**, **8** und **9** wurden auch auf diese Weise erhalten.

Die prolongierte Einwirkung von HBr/HCOOH auf **7** führte teils zum 2-Ureido-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin¹ (NH₃-Abspaltung), teils unter Eliminierung des ganzen Guanidinrestes zum 3.3-Diphenyl-5-methyl-2-pyrrolidon⁶ (Vers. 6).

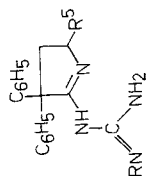
Die semicyclischen 2-Carbamidinoamidine **6**, **7** konnten, allerdings mit schlechteren Ausbeuten, auch mit einem an anderen Verbindungen erprobten Verfahren, nämlich durch Umsetzung der 2-Amino-1-pyrroline mit 1-(Nitrocarbamidino)-3.5-dimethylpyrazol⁸ zu den Nitrocarbamidino-pyrrolinen **10** und **11** (Vers. 7) und deren katalytische Reduktion⁹ erhalten werden (Vers. 8).

In ähnlicher Weise wie die Nitrocarbamidinylierung gelingt auch die Umsetzung von N²-Alkyl- und Arylsulfonylcarbamidinopyrazolen mit 2-Amino-1-pyrrolinen zu den einheitlichen N²-Sulfonylcarbamidinoamidinderivaten **12** und **13** (Vers. 9, 10 und 11). Abweichend von den

⁸ F. L. Scott, M. T. Kennedy und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1294 (1953).

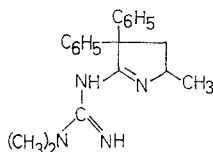
⁹ R. A. Boissonnas, St. Guttmann und P. A. Jaquenoud, Helv. chim. Acta **43**, 1349 (1960).

Tabelle 2. 2-Guanidino-1-pyrroline (N-2-Nitro- und Sulfonylderivate)

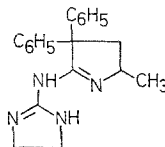


Nr.	R	R ⁵	Schmp./°C (Base)	UV (EtOH) max mμ	ε · 10 ³	Ber.	Gef.	Versuch
6	H	H	189—191	255	8.25	N 20.13	N 20.02	3, 8
7	H	CH ₃	160—161	255	8.2	vgl. Vers. 1		1, 3, 8
8	H	COOC ₂ H ₅	182—184	255	8.05	vgl. Vers. 4		4
9	H	COOH	161—163	257	3.2	vgl. Vers. 4		4
10	NO ₂	H	195	296	13.3	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	N 21.66	7
11	NO ₂	CH ₃	188.5	287	14.3	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	N 20.66	7
12	CH ₃ SO ₂	CH ₃	172—174	263	14.2	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	S 8.65	9, 10
13	C ₆ H ₅ SO ₂	CH ₃	192—195	272	12.9	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	S 7.18	11

vorstehend beschriebenen Darstellungsverfahren wurde das N¹.N¹-Dimethylderivat **14** durch Umsetzung des entsprechenden Aminopyrrolins mit N-Dimethyl-O-methylisoharnstoff (Vers. 12) und das eine cyclisierte Guanidinogruppe aufweisende **15** durch Schmelze mit 2-Nitroaminoimidazolin erhalten (Vers. 13).



14



15

Die N³-Exostruktur aller beschriebenen Verbindungen ergibt sich aus den UV-Spektren, die eine der Erweiterung des Resonanzbereiches entsprechende längerwellige Absorption ($> 250 \text{ m}\mu$) aufweisen¹⁰. Im Falle des 2-Guanidinopyrrolins **7** konnte mit einem Übergang zur strukturell gesicherten N³-Carbamoylverbindung¹⁰ (Vers. 6) auch eine chemische Beweisführung erbracht werden.

N⁴-endosubstituierte Isomere wurden in dieser Reihe nicht beobachtet.

Den Firmen Hoffmann-La Roche, Wien und Basel, danken wir für vielfältige Unterstützungen verbindlichst.

Experimenteller Teil

Versuch 1

12.5 g 2-Amino-3,3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin⁶, 10 g S-Methylisoharnstoff-HCl-Salz — (2 Stdn. bei 90° getrocknet) und 450 ml Benzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß 23 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die im Lösungsmittel suspendierten Kristalle werden zusammen mit diesem vom ölig-zähen Bodenkörper dekantiert und dann filtriert. Die erhaltenen Kristalle (9.5 g) werden in 100 ml heißem Wasser gelöst und mit 20 ml 2*n*-HCl versetzt. Das nach dem Erkalten isolierte Hydrochlorid (7.5 g) wird aus 75 ml Wasser umgelöst, wobei man 5.6 g 2-Guanidino-3,3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin-HCl-Salz (**7**), Schmp. 268°, erhält.

C₁₈H₂₀N₄ · HCl. Ber. N 17.04, Cl 10.78. Gef. N 17.09, Cl 10.71.

Versuch 2 (allgemeine Vorschrift für **1**—**5**, vgl. Tab. 1)

0.1 Mol des substituierten 2-Aminopyrrolins⁶, ¹¹ werden in 10 ml absol. Benzol mit 0.1 Mol des Carbodiimids^{12, 13} versetzt und 3 Stdn. unter H₂O-

¹⁰ Vgl. 2. und 4. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **101**, 1841 (1970); **102**, 627 (1971).

¹¹ Vgl. 1. und 3. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **101**, 1263 (1970); **102**, 180 (1971).

¹² E. Schmidt und W. Striewsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1285 (1941).

¹³ J. C. Jochims, Chem. Ber. **98**, 2132 (1965).

Ausschluß unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 30 ml 2*n*-HCl 30 Min. geschüttelt, wobei das HCl-Salz kristallisiert (Ausb. 80 bis 90% d. Th.).

Für 5 geänderte Aufarbeitung: es wird eingedampft und der Rückstand in äther. Lösung in das HCl-Salz übergeführt.

Versuch 3 [allgemeine Vorschrift für 6 und 7 (vgl. Tab. 2)]

0.1 Mol des 2-(N¹.N¹-Bisbenzhydrylguanidino)-1-pyrrolin-HCl-Salzes werden mit 50 ml 99—100proz. HCOOH und 15 ml 64proz. HBr versetzt. Die Lösung wird unter Rückfluß auf eine Innentemp. von 88—92° gebracht, wobei sich bald öliges Benzhydrylbromid abscheidet. Nach 90 Min. wird abgekühlt und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 200 ml *n*-HCl und 100 ml Äther verteilt. (Die Ätherlösung enthält Benzhydrylbromid, 80—90% d. Th.)

Die klare wäßr. Phase wird unter Kühlung mit 10proz. NaOH alkalisiert, wobei das 2-Guanidino-1-pyrrolin kristallisiert (Ausb. an Reinprodukt 70—80% d. Th.).

Versuch 4

5.12 g 5 HCl-Salz werden, wie in Vers. 3 angegeben, mit 40 ml HCOOH und 12 ml 64proz. HBr behandelt und aufgearbeitet. Die kongosaure wäßr. Lösung wird mit Na-Acetat auf pH 4.5 eingestellt, wobei 0.8 g der Carbonsäure 9 kristallisieren. Schmp. 161—163° (aus Wasser). IR: COOH 5.89 μ , C=N 6.10 μ .

C₁₈H₁₈N₄O₂. Ber. C 67.10, H 5.63, N 17.38.

Gef. C 67.52, H 5.84, N 17.50.

Durch Alkalisieren des Filtrates mit K₂CO₃ erhält man 0.8 g Ester 8, Schmp. 182—184° (aus 50proz. Alkohol). IR: COOC₂H₅ 5.8 μ , C=N 6.10 μ .

C₂₀H₂₂N₄O₂. Ber. N 15.99, C₂H₅O 12.86. Gef. N 15.78, C₂H₅O 12.81.

Die Carbonsäure 9 kann auf übliche Weise mit C₂H₅OH/H₂SO₄ in den Ester 8 verwandelt werden.

Versuch 5

Die in Tab. 2 zusammengefaßten 2-Guanidinopyrroline geben Cu-Komplexe: etwa 20 mg des 2-Guanidinopyrrolins werden in 1 ml Aceton gelöst, mit 1 ml 0.1*n*-ammoniakal. CuSO₄-Lösung versetzt und mit Äther (oder CHCl₃) geschüttelt. Die tiefblaue Farbe der wäßr. Phase verschwindet, die gebildeten Cu-Komplexe lösen sich mit rosa Farbton im org. Solvens.

Versuch 6

3 g 7 werden mit 60 ml 99proz. HCOOH und 9 ml 64proz. HBr 47 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Der Eindampfrest wird mit 100 ml Wasser versetzt, alkalisiert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird 3mal mit je 10 ml *n*-HCl extrahiert, getrocknet und abdestilliert.

Der Ätherrückstand ergibt, aus verd. Alkohol umgelöst, 0.6 g 3.3-Diphenyl-5-methyl-2-pyrrolidon⁶. Der salzsaure Extrakt wird alkalisiert, die entstandene Fällung filtriert und mit wenig Äther gewaschen.

Die so erhaltene Base wird über ihr HCl-Salz gereinigt und wieder in die Base zurückverwandelt. Man erhält so 0.5 g 2-Carbamoylamino-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin¹, Schmp. 160° (aus verd. Alkohol).

Versuch 7 (allgemeine Vorschrift für **10** und **11**)

0.01 Mol des substituierten 2-Aminopyrrolins⁶ werden mit 0.01 Mol 1-Nitrocarbamidino-3.5-dimethyl-pyrazol⁸ 2 Stdn. in 25 ml Alkohol gekocht. Beim Abkühlen auf 0° erhält man die Nitroguanidino-1-pyrroline, die zur Analyse aus Alkohol umgelöst werden. Die, wie in Vers. 8 angegeben, erhältlichen Cu⁺⁺-Komplexe sind in Äther (CHCl₃) mit rosa Färbung löslich.

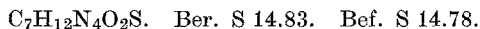
Versuch 8 (allgemeine Vorschrift für **6** und **7**)

0.01 Mol der Nitroguanidino-pyrroline werden in 50 ml Alkohol suspendiert, konz. HCl bis zur Lösung zugefügt und an 0.5 g 5proz. Pd/Kohle bei 20° und Normaldruck hydriert. Die H₂-Aufnahme beträgt etwa 0.03 Mol und ist nach 8—10 Stdn. beendet. Der Eindampfstoff wird in Äther gelöst und die basischen Anteile daraus mit 2proz. Essigsäure extrahiert. Durch Alkalisieren der essigsauren Extrakte erhält man die rohen 2-Guanidino-1-pyrroline, die durch Umfällen aus verd. Essigsäure—NaOH und 2maliges Umlösen aus verd. Alkohol gereinigt werden. Die Rohausbeuten betragen 40—60% d. Th., die Reinausbeuten nicht über 40% d. Th.

Die in Tab. 2 angeführten Verbindungen **6** und **7** wurden auch nach dieser Methode erhalten.

Versuch 9

19 g 1-Carbamidino-3.5-dimethylpyrazol · HCl⁷ in 30 ml Wasser werden mit einer kalten konz. Lösung von 40 g K₂CO₃ versetzt. Der getrocknete Benzolextrakt hinterläßt 13.2 g freie Base, die in 30 ml Pyridin gelöst und bei + 5° unter Rühren mit 12 g Methansulfonsäurechlorid tropfenweise versetzt wird. Nach 12 Stdn. Stehen bei 20° wird bei 40° das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit 100 ml Eiswasser digeriert und das so erhaltene 1-(N²-Mesylcarbamidino)-3.5-dimethylpyrazol aus verd. Alkohol umgelöst; Schmp. 98—100°.

*Versuch 10*

8 g N²-Mesylverbindung aus Vers. 9 werden mit 8 g 2-Amino-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin 11 Stdn. auf 130° (Bad) erhitzt, wobei 3.5-Dimethylpyrazol absublimiert. Die Schmelze wird in 50 ml Alkohol gelöst, mit 15 ml 10proz. Essigsäure und dann mit Wasser versetzt, bis eben Kristallisation eintritt. Nach Filtration wird aus verd. Alkohol umgelöst: 5.7 g 2-(N²-Mesylguanidino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**12**). IR: C=N 6.28 μ . Die direkte Mesylierung von **7** führt zu einem Gemisch aus **12** und einem Dimesylderivat.

Versuch 11

Wie in Vers. 10 angegeben, werden 1.5 g 1-(N-p-Tosylcarbamidino)-3.5-dimethylpyrazol¹⁴ mit 1.5 g 2-Amino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolin unter Zusatz von 0.5 ml Anisol erhitzt. Durch Digerieren der Schmelze mit Alkohol erhält man 1.3 g 2-(N²-p-Tosylguanidino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**13**). IR: C=N 6.25 μ .

¹⁴ H. Fletcher und H. E. Alburn, Chem. Abstr. **65**, P 3885 d (1966). US-Pat. 3 252 989 (1966).

Versuch 12

25 g 3.3-Diphenyl-5-methyl-2-aminopyrrolin⁶ und 25 g N-Dimethyl-O-methyl-isoharnstoff¹⁵ werden unter Wasserausschluß 23 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Darauf wird der überschüss. Methylisoharnstoff im Vak. bei 100° abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Äther digeriert und filtriert. Das Ätherfiltrat wird abgedampft, der Rückstand in 100 ml 2*n*-HCl warm gelöst und von einer Trübung filtriert. Nach längerem Stehen erhält man 12.7 g HCl-Salz, welches, aus Alkohol/Äther umgefällt, bei 235° (Umwandlung bei 140°) schmilzt (11.5 g).

Das auf übliche Weise daraus erhältliche freie 2-(N²-Dimethylguanidino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**14**) schmilzt bei 129—130°. UV_{max} 259 mμ, ε = 6.5 · 10³.

C₂₀H₂₄N₄. Ber. N 17.49. Gef. N 17.42.

Versuch 13

Eine Mischung von 15 g 2-Amino-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin⁶ und 8 g 2-Nitraminoimidazolin¹⁶ wird langsam auf 165—170° (Badtemp.) erhitzt und 40 Min. belassen. Nach dem Erkalten wird in 50 ml 10proz. CH₃COOH gelöst und mit 10 ml konz. HCl versetzt, wobei das 2-(Imidazolin-2-ylamino)-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**15**) als HCl-Salz kristallisiert; 8.5 g, Zers. 255—261° (aus Alkohol/Äther). UV_{max} 256 mμ, ε = 13.1 · 10³ (Base, in C₂H₅OH).

C₂₀H₂₃N₄Cl. Ber. N 15.79, Cl 9.99. Gef. N 15.81, Cl 10.07.

¹⁵ F. H. S. Curd, D. G. Davy und D. N. Richardson, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1737.

¹⁶ A. F. McKay und G. F. Wright, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 429 (1948); A. F. McKay, M. N. Buchanan und G. A. Grant, *ibid.* **71**, 766 (1949).