

O GUANIDYNOWYCH POCHODNYCH CHINAZOLINY*)

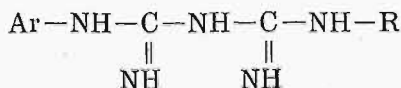
Barbara SKOWROŃSKA-SERAFINOWA i Tadeusz URBAŃSKI

Otrzymano 2-guanylo- oraz 2-cyjanamino-4-hydroksychinazolinę i kilka ich pochodnych.

Получены 2-цианил- и 2-цианамин-4-гидроксихиназолин и несколько их производных.

A preparation of 2-guanyl and 2-cyanamide-4-hydroxy-quinazoline and some of their derivatives is given.

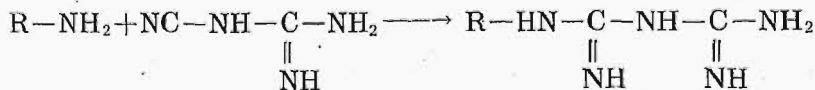
Zainteresowanie pochodnymi guanidyny do leczenia gruźlicy wiąże się z obecnością dwóch reszt guanidynowych w cząsteczce streptomycyny. Próby stosowania pochodnych syntetycznych guanidyny przeciw *Mycobacterium tuberculosis* były nieliczne. W 1948 r. poddano badaniom na działanie przeciwgruźlicze szereg leków antymalarycznych m.i. także pochodne aryloguanidynowe pirymidyny i dwuguanidy typu



Próby te jednak nie dały pozytywnych wyników¹⁾.

Również pochodne guanidynowe cukrów typu guanidyno-arylotetra-acetyloglikozydów i -trójacetyloglikozamidów okazały się nieaktywne in vitro przeciw *Mycob. tbc.*²⁾.

Celem niniejszej pracy była synteza nowych dwuguanidowych pochodnych aromatycznych i zbadanie ich działania na prątki gruźlicy. Stosując ogólną metodę otrzymywania dwuguanidów, polegającą na kondensacji odpowiedniej aminy z dwucyjanamidem wg schematu:

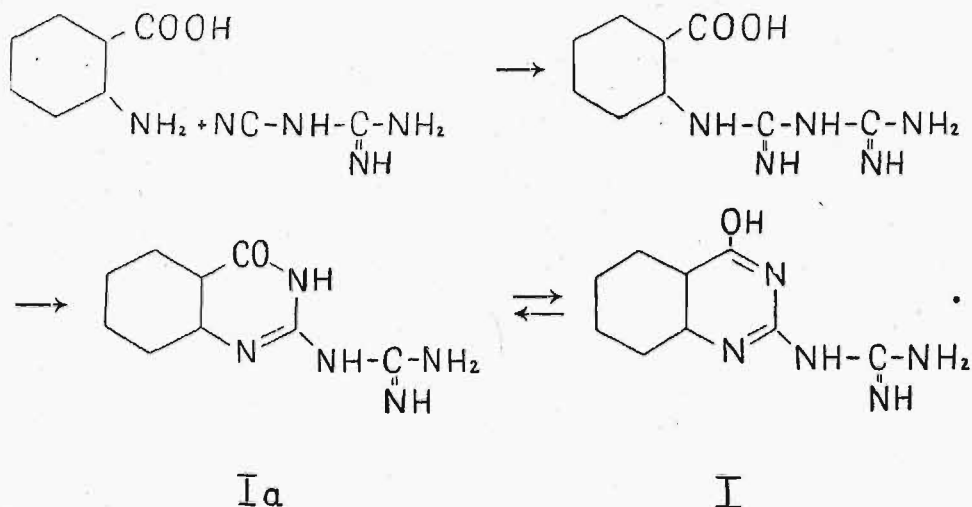


*) Publikacja. V z cyklu: „Poszukiwanie chemoterapeutyków gruźlicy“. Publikacje poprzednie: III — T. Urbański, S. Ślopek, J. Venulet, *Nature* 168, 29 (1951); IV — T. Urbański, *Nature*, 168, 562 (1951).

zbadano reakcję między dwucyjandwuamidem a kwasem antranilowym. Kwas ten wybrano dlatego, że znane są pochodne kwasu antranilowego o działaniu przeciwcukrzycym³).

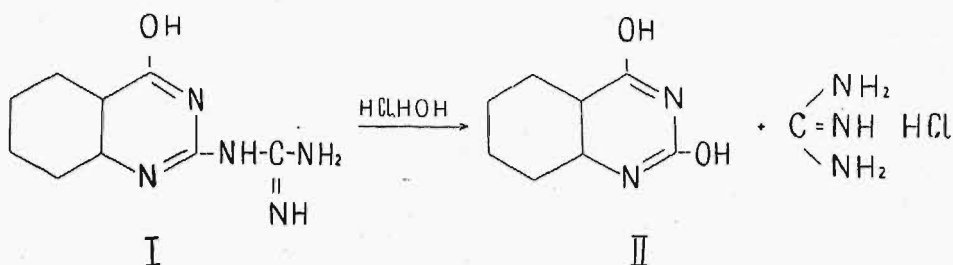
Produktem kondensacji kwasu antranilowego z dwucyjandwuamidem nie jest jednak o-karboksyfenyldwuguanid ale 2-guanylo-4-keto-3,4-dwuhydrochinazolina (Ia), tautomeryczna z 2-guanylo-4-hydroksychinazoliną (I).

Mechanizm tej cyklizacji tłumaczyć można przyłączeniem w pierwszym stadium reakcji cząsteczki dwucyjandwuamidu do grupy aminowej kwasu antranilowego i wytworzeniem dwuguanidowej pochodnej, która następnie wydziela samorzutnie cząsteczkę wody zamykając pierścień chinazolinowy:



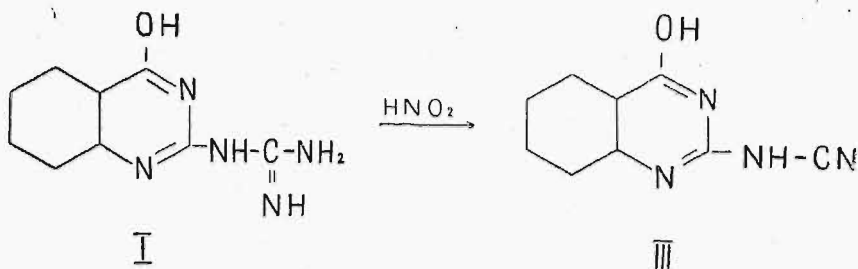
2-Guanylo-4-hydroksychinazolina (I) jest bezbarwną substancją, nierozpuszczalną w rozpuszczalnikach organicznych. Posiada własności zasadowe, rozpuszcza się na gorąco w rozcieńczonych kwasach tworząc krystaliczne sole; ogrzana krótko z rozcieńczonym kwasem solnym przechodzi najpierw do roztworu (jako chlorowodorek), przy dalszym ogrzewaniu rozpoczyna się wydzielanie nierozpuszczalnego ciężkiego krystalicznego osadu, który został zidentyfikowany jako 2,4-dwuhydroksychinazolina (II)⁴). W roztworze stwierdzono obecność chlorowodoru guanidyny.

Reakcja hydrolizy 2-guanylo-4-hydroksychinazoliny na dwuhydroksypochodną i guanidynę jest ilościowa i zachodzi tym szybciej im wyższe jest stężenie kwasu solnego:



Związek (II) zidentyfikowano na podstawie zgodnej z literaturą t. t. 358⁰, charakterystycznej fluorescencji jego roztworów w alkaliach oraz analizy ilościowej na azot.

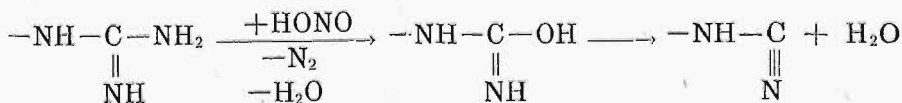
Związek (I) reaguje w obecności kwasów mineralnych z kwasem azotowym w ten sposób, że grupa guanidynowa przechodzi w cyjanaminową i powstaje 2-cyjanamino-4-hydroksychinazolina (III):



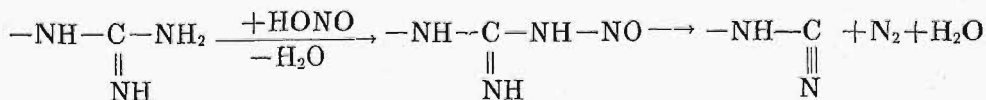
Reakcja ta jest analogiczna do przemiany guanidyny w cyjanamid pod wpływem kwasu azotowego wobec kwasów⁵⁾.

Mechanizm tej reakcji można tłumaczyć dwojako:

- a) działaniem HNO_2 I-rzędowa grupa aminowa reszty guanidynowej ulega zamianie na hydroksyl, który w następnym stadium odrywa się wraz z wodorem grupy aminowej:

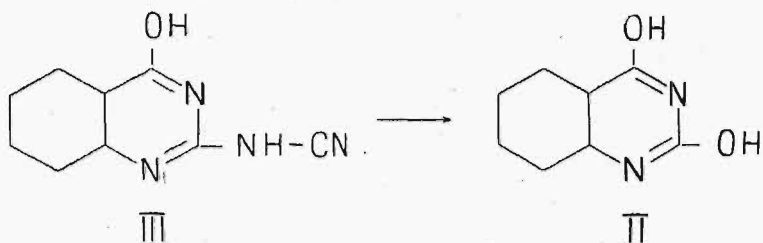


- b) tworzy się najpierw nietrwała grupa nitrozoguanidynowa, rozkładająca się następnie z wydzieleniem azotu i wody:



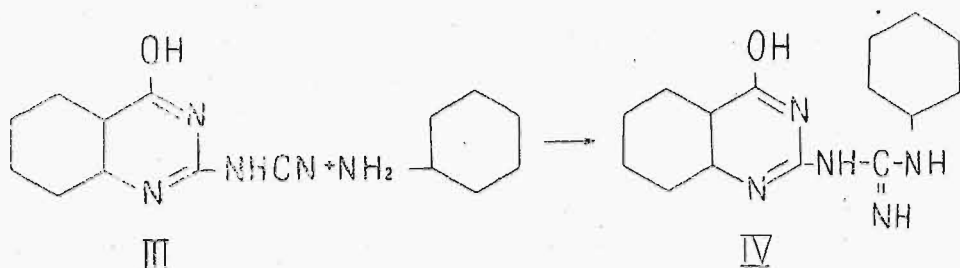
2-Cyjanamino-4-hydroksychinazolina jest związkiem o t. t. 306—307⁰, trudno rozpuszczalnym w rozpuszczalnikach organicznych, łatwo w roz-

cieńczonych alkaliach. Gotowana z kwasami daje podobnie jak związek (I) 2,4-dwuhydroksychinazolinę (II):



Przemiana ta zachodzi tu jednak trudniej, powstają obok (II) jeszcze inne produkty o nieznanym na razie budowie.

Związek (III) reaguje z aminami w sposób charakterystyczny dla grupy cyjanaminowej tzn. przechodzi w pochodne guanidyny; np. z aniliną daje 2-fenyloguanylo-4-hydroksychinazolinę (IV):



Związek ten powstaje przy gotowaniu (III) z nadmiarem aniliny w postaci bezbarwnych igieł o t. t. 243°.

2-Guanylo-4-hydroksychinazolinę (I) i 2-cyjanamino-4-hydroksychinazolinę (III) poddano próbom działania ich na *Mycob. tbc*. Badania zostały wykonane w Pracowni Bakteriologicznej Instytutu Gruźlicy przy Zakładzie Mikrobiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Rokitnicy pod kierunkiem prof. dr S. Ślopka.

Obie substancje okazały się nieaktywne wobec prątków gruźlicy in vitro (stężenie hamujące 250—500 mg/o).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

2-Guanylo-4-hydroksychinazolina (I)

56 g kwasu antranilowego rozpuszcza się w 16 ml stężonego kwasu siarkowego i 200 ml wody. Do gorącego roztworu dodaje się 50 g dwucyjanodwuamidu; w trakcie energicznej reakcji wytrąca się ciężki krystaliczny osad siarczanu (I); ogrzewa się jeszcze 15 minut i alkalizuje NaOH, przy

czym powstaje bezbarwny obfity osad; gotuje się ponownie w ciągu 15 minut, sączy i przemywa dużą ilością wody do zaniku reakcji alkalicznej. Surowy osad przekrystalizowany z rozcieńczonego NaOH ma postać bezbarwnych igieł o t. t. 316—317°.

Analiza:

Dla wzoru $C_9H_9ON_5$ obliczono: 53,2% C; 4,5% H; 34,4% N;
znaleziono: 52,6% C; 4,9% H; 34,25% N.

Siarczan (I) otrzymuje się przez rozpuszczenie na gorąco związku (I) w rozcieńczonym H_2SO_4 ; przy oziębieniu krystalizuje w postaci płytek o t. t. 304—306°.

Analiza:

Dla wzoru $C_9H_9ON_{5,1/2}H_2SO_4$ obliczono: 27,8% N; znaleziono: 27,6%.

Hydroliza związku (I) na (II) i chlorowodórek guanidyny

4 g związku (I) rozpuszcza się w 25 ml 10% HCl i gotuje pod chłodnicą zwrotną; w trakcie reakcji wytrąca się z klarownego początkowo roztworu ciężki bezbarwny osad. Po 3 godzinach reakcja jest ukończona; nierozpuszczalny osad odsąca się na gorąco; przekrystalizowany z dużej ilości wody wykazuje t. t. 355—357°.

Osad ten zidentyfikowano jako 2,4-dwuhydroksychinazolinę (II), na podstawie temperatury topnienia, charakterystycznej fioletowej fluorescencji w roztworze alkalicznym i analizy na azot.

Analiza:

Dla wzoru $C_8H_6O_2N_2$ obliczono: 17,3% N; znaleziono: 17,55% N.

Przesącz po oddzieleniu (II) odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego syropu, który krystalizuje w postaci dużych słupków o t. t. 186—188°, bardzo łatwo rozpuszczalnych w wodzie i alkoholu, nierozpuszczalnych w eterze. Temperatura topnienia mieszaniny z chlorowodorkiem guanidyny nie wykazuje depresji. Otrzymano pikrynian o t. t. 331° (pikrynian guanidyny wg literatury — t. t. 333°).

2-Cyjanamino-4-hydroksychinazolina (III)

10 g 2-guanylo-4-hydroksychinazoliny rozpuszcza się szybko (aby uniknąć hydrolizy na związek (II)) na gorąco w 50 ml stężonego HCl i 100 ml wody, odsąca od nierozpuszczalnej pozostałości i oziębia do 0°. Następnie wkrapla się roztwór 10 g $NaNO_2$ w 20 ml wody silnie wstrząsając kolbą i chłodząc lodem. Po dodaniu całego azotynu zostawia się mieszaninę reakcyjną w lodzie na przeciąg 2 godzin i następnie ogrzewa wolno na łaźni wodnej. W temperaturze ok. 40° zaczyna się wydzielanie azotu; ogrzewa się dalej do zakończenia reakcji a następnie gotuje jeszcze 10 minut. Ko-

niec reakcji poznaje się po tym, że próbka po zalkalizowaniu przechodzi w klarowny roztwór. Po oziębieniu sączy się i przemywa dokładnie wodą; surowy osad przekrystalizowany z pirydyny ma t. t. 306—307°.

Analiza:

Dla wzoru $C_9H_8ON_4$ obliczono: 30,1 % N; 58,1% C; 3,2% H;
znaleziono: 30,25% N; 57,6% C; 3,5% H:

2-(N³-fenyloguanylo)-4-hydroksychinazolina (IV)

2 g 2-cyjanamino-4-hydroksychinazoliny zadaje się 10 ml aniliny i ogrzewa do wrzenia; po uzyskaniu klarownego roztworu sączy się na gorąco i oziębia; krystaliczny, bezbarwny osad odsącza się i przemywa alkoholem; otrzymano bezbarwne igły o t. t. 243°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{15}H_{13}ON_5$ obliczono: 25,1% N; znaleziono: 25,3% N.

STRESZCZENIE

W reakcji dwucyjanamidu z kwasem antranilowym otrzymano 2-guanylo-4-hydroksychinazolinę (I); związek ten ogrzewany z kwasem solnym rozkłada się ilościowo na hydroksychinazolinę (II) i chlorowodurek guanidyny.

Związek (I) przechodzi działaniem kwasu azotawego w 2-cyjanamino-4-hydroksychinazolinę (III); daje ona charakterystyczną dla grupy cyjanaminowej reakcję kondensacji z aminami, np. z aniliną przechodzi w 2-guanylofenylo-4-hydroksychinazolinę (IV).

Związki (I) i (III) badane były in vitro na działanie *Mycob. tbc.*; okazały się słabo aktywne (stężenie hamujące 250—500 mg%).

Prof. drowi S. Ślopkowi składamy serdeczne podziękowanie za przeprowadzenie prób bakteriologicznych. Analizy wykonali inż. H. Wierzba i inż. J. Urbański.

Warszawa — Politechnika

Otrzymano 25. V. 1951

Zakład Technologii Organicznej II i

Instytut Gruźlicy (Dyrektor prof. dr Janina Misiewicz)

LITERATURA CYTOWANA

1. Hoggarth E., Martin A. R., *Brit. J. Pharm.* 3, 146, (1948).
2. May E. L., Mossetig E., *J. Org. Chem.* 15, 884, 890 (1950).
3. Bogert M. T., Scatchard G., *J. Am. Chem. Soc.* 41, 2052 (1919).
4. Goldberg A. A., Jefferies H. S., Turner H. S., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 21, 10 (1948).
5. Pellizzari G., *Gazz. Chim. Ital.* 51, I. 224 (1921).

ON GUANYL DERIVATIVES OF QUINAZOLINE

by

B. SKOWROŃSKA-SERAFIN and T. URBANSKI

In order to prepare some new aromatic guanidine derivatives as anti-tubercular agents, the reaction between dicyandiamide and antranilic acid was studied.

Antranilic acid when heated with dicyandiamide in dilute sulphuric acid yields the salt of 2-guanyl-4-hydroxy-quinazoline (I) tautomeric with 2-guanyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline (Ia). The base (I) formed white needles (from dilute sodium hydroxide) m. p. 316—317°C. It is insoluble in organic solvents and gives crystalline salts with acids e. g. sulphate m. p. 305°C.

(I) When boiled with dilute hydrochloric acid it decomposed quantitatively into 2,4-dihydroxy-quinazoline (II) and guanidine hydrochloride.

The hydrochloride of (I) treated with sodium nitrite at 0°C, was then heated slowly until it boiled, 2-cyanamide-4-hydroxy-quinazoline (III) resulted, white needles, m. p. 306—307°C soluble in alkalis and pyridine, insoluble in most organic solvents and acids.

(III) Gave a reaction characteristic for cyanamine group. Thus, it condensed with amines giving disubstituted guanidine: e. g. 2-guanylphenyl-4-hydroxy-quinazoline (IV) was formed with aniline, m. p. 243°C.

(I) And (III) were tested against *Mycob. tb. in vitro* and were found to be of low activity (bacteriostatic concentration 250—500 mg/100 cc).

Department of Organic Technology
Institute of Technology, Warsaw
and

Institute of Tuberculosis — Warsaw