

**REAKCJE AMIN AROMATYCZNYCH Z CYJANOGUANIDYNĄ. VI.
DALSZE POCHODNE AMIDYNO-FENYLO-MOCZNIKA
I ICH REAKCJE Z ANILINĄ *)**

Tadeusz URBĄŃSKI, Barbara SKOWROŃSKA-SERAFINOWA,
Halina DĄBROWSKA

*Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa
Instytut Gruźlicy, Warszawa*

Otrzymano szereg dalszych pochodnych amidyno-fenylo-mocznika z chlorodorków odpowiednich pochodnych aniliny i cyjanoguanidyny. Stwierdzono, że końcowym produktem reakcji między pochodnymi amidynomocznika a aniliną w temperaturze jej wrzenia jest karbanilid i odpowiednia amina. W niektórych przypadkach można wyodrębnić tworzącą się przejściowo niesymetryczną pochodną dwufenylomocznika.

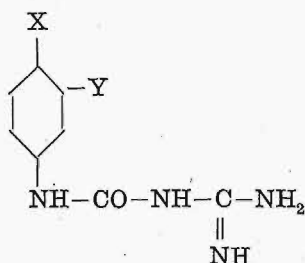
Получено ряд новых производных амидинфенилмочевины исходя из хлоргидратов соответственных производных анилина и циангуанидина. Найдено, что кипячение производных амидинфенилмочевины с анилином ведет к образованию дифенилмочевины и соответствующих амин, как окончательных продуктов реакции. В некоторых случаях можно изолировать промежуточный продукт — несимметрические производные дифенилмочевины.

Some further derivatives of amidinephenylurea from cyanguanidine and hydrochlorides of corresponding derivatives of aniline have been obtained. It has been found that derivatives of amidinephenylurea when reacted with aniline at boiling temperature of the latter produced carbanilide and the corresponding amine as end products. In some cases intermediate product of this reaction, namely asym. derivative of diphenylurea can be isolated.

W dalszym ciągu prac nad otrzymywaniem i własnościami pochodnych N¹-amidyno-N²-fenylo-mocznika ¹⁾ przyrzadziliśmy następujące związki:

- | | |
|---|-------|
| N ¹ -amidyno-N ² -(p-sulfamidofenylo)-mocznik | (I) |
| N ¹ -amidyno-N ² -(p-bromofenylo)-mocznik | (II) |
| N ¹ -amidyno-N ² -(p-hydroksyfenylo)-mocznik | (III) |
| N ¹ -amidyno-N ² -(m-hydroksyfenylo)-mocznik | (IV) |

*) Publikacja XXVIII z cyklu: Poszukiwania nowych środków przeciwgruźliczych.



	X	Y	T. t.
I	SO ₂ NH ₂	H	212 — 213°
II	Br	H	171 — 172°
III	OH	H	214 — 215°(siarczan)
IV	H	OH	220 — 222°(siarczan)

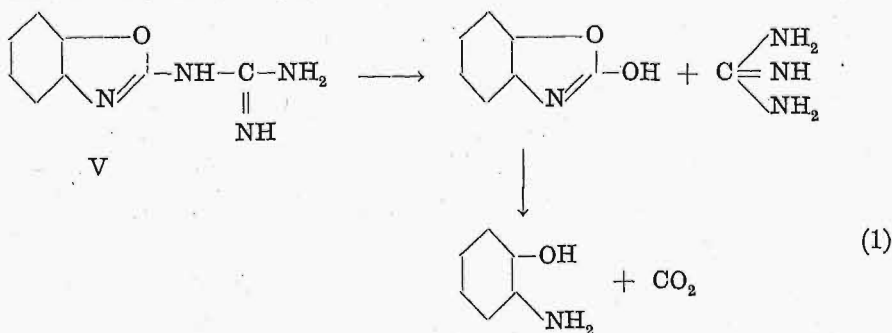
Związek (I) otrzymaliśmy dwiema drogami: z *p*-sulfamido-fenilo-biguanidu ²⁾ i wprost z *p*-sulfanilamidu. Na uwagę zasługuje przy tym zaobserwowany po raz pierwszy fakt, że związek (I) powstaje już przy gotowaniu chlorowodoru *p*-sulfanilamidu z cyjanoguanidyną w roztworze wodnym bez nadmiaru kwasu solnego, a więc w warunkach syntezy biguanidów. Wydajność związku (I) w tej reakcji jest niewielka, głównym produktem jest *p*-sulfamidofenylbiguanid i mała ilość niezmienionego *p*-sulfanilamidu. Stosunek tych trzech produktów jest mniej więcej stały i nie ulega zmianie przy różnych czasach trwania reakcji (1—5 godzin).

N¹-Amidyno-N²-(*p*-bromofenilo)-mocznik (II), otrzymany z *p*-bromoaniliny i cyjanoguanidyny a także z *p*-bromofenylbiguanidu, ma własności zgodne z opisanymi przez Passerinię ³⁾, który otrzymał (II) inną drogą.

Przez gotowanie odpowiednich biguanidów z kwasem solnym przyrządzono N¹-amidyno-N²-(*m*-hydroksyfenilo)-mocznik (IV) oraz prawdopodobnie N¹-amidyno-N²-(*p*-hydroksyfenilo)-mocznik (III).

Jak wiadomo, *o*-aminofenol reaguje w roztworze alkoholowym wobec HCl z cyjanoguanidyną tworząc 2-guanylbenzoksazol (V) ⁴⁾.

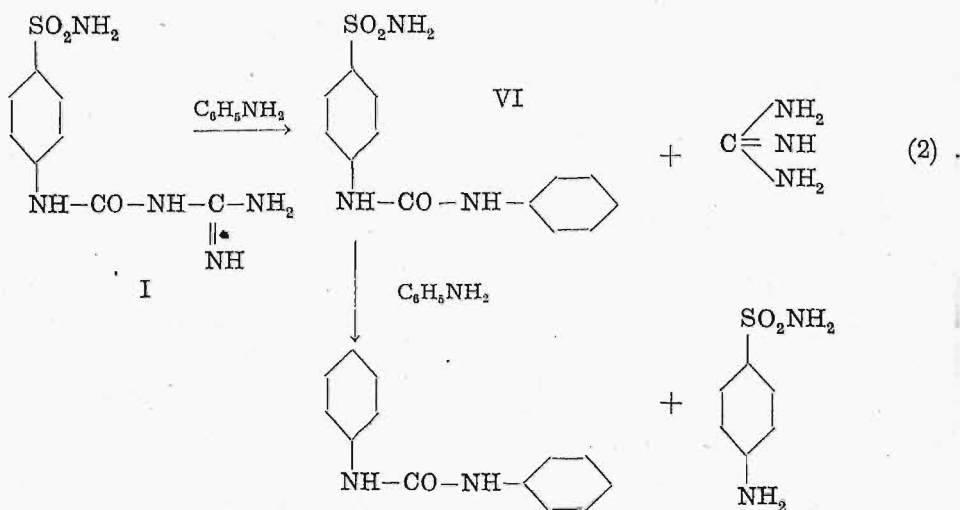
Stwierdziliśmy, że kondensacja ta zachodzi również w roztworze wodnym; otrzymany produkt (V) poddany hydrolizie kwasem solnym przechodzi w pierwszym stadium w guanidynę i 2-hydroksybenzoksazol, który dalej rozkłada się na *o*-aminofenol i CO₂. Reakcja ta udowadnia ostatecznie budowę związku (V):



Reakcje amidynomoczników (I) — (IV) z aniliną

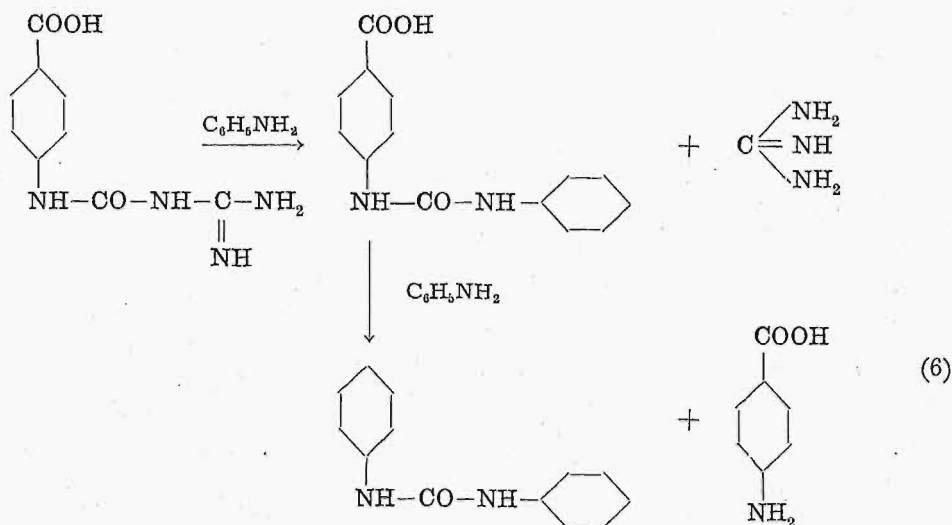
Reakcje związków (I) — (IV) z aniliną potwierdzają wyniki doświadczeń poprzednich ¹⁾. Ostatecznym produktem tej reakcji jest karbanilid i odpowiednia amina; w przypadku związków (I) i (II) udało się wyosobnić tworzące się przejściowo niesymetryczne pochodne dwufenylo-mocznika.

Produkt (I) daje z aniliną w pierwszym stadium guanidynę i *p*-sulfa-midokarbanilid (VI), który przechodzi dalej w karbanilid i *p*-sulfanilamid:



Podobnie N^1 -amidyno- N^2 -(*p*-bromofenylo)-mocznik (II) reaguje b. szybko z aniliną (kilkadziesiąt sekund) i przechodzi w *p*-bromokarbanilid i guanidynę. Przy dłuższym ogrzewaniu otrzymuje się głównie karbanilid.

W reakcji *m*- i *p*-hydroksyfenyloamidynomocznika (III) i (IV) z aniliną otrzymuje się od razu karbanilid i odpowiedni aminofenol; niesymetrycznego karbanilidu nie wyodrębniono. W uzupełnieniu poprzednich doświadczeń ¹⁾ przestudiowano ponownie reakcję N^1 -amidyno- N^2 -(*p*-karboksyfenylo)-mocznika z aniliną. Okazało się, że przy ostrożnym prowadzeniu reakcji można wyodrębnić i wzorzący się przejściowo *p*-karboksykarbanilid i kwas *p*-aminobenzoesowy. Należy więc sprostować poprzedni schemat reakcji ¹⁾, w którym podano dekarboksylację produktu w czasie gotowania z aniliną i zastąpić go schematem następującym:



Otrzymane substancje zbadał prof. S. Ślopek (Śląska Akademia Medyczna) pod względem działania wobec *Mycobacterium*. Wyniki zawiera poniższa tabela:

Związek	Symbol	Stężenie w mg % wobec		
		<i>Myc.</i> 279	<i>Myc. smegm.</i>	H ₃₇ Rv
I	T 285	62	125	62
II	T 259	1	1	31
III	T 171	31	31	—
IV	T 325	125	125	125

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

p-Sulfanilamidofenylbiguanid i N¹-amidyno-N²-(*p*-sulfamidofenyl)-mocznik (I) z chlorowodorku sulfanilamidu i cyjanoguanidyny

6,3 g chlorowodorku sulfanilamidu i 2,4 g cyjanoguanidyny gotuje się w 15 ml wody w ciągu 1½ godziny. Po oziębieniu zadaje się roztworem 10%-owego NaOH do pH około 7, przy czym wydziela się niewielka ilość niezmienionego sulfanilamidu. Przesącz alkalizuje się do pH około 8 i odsącza wydzielony N¹-amidyno-N²-(*p*-sulfamidofenyl)-mocznik (I), który po krystalizacji z wody ma t. t. 212—213° z rozkładem (zgodna z podaną w literaturze ²⁾); wydajność 1,6 g (około 20% teoretycznej).

Analiza:

dla wzoru C₈H₁₁O₃N₅ — Obliczono: 27,2%N;
otrzymano: 27,3%N.

Przesącz po osadzie (I) alkalizuje się do $\text{pH} > 9$ i otrzymuje *p*-sulfamidofenylobiguanid o t. t. 190° z rozkładem (zgodna z podaną w literaturze ^{2, 5)}). Wydajność 3,9 g (50% teoretycznej).

Analiza:

dla wzoru $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_6$ — Obliczono: 32,8%N;

otrzymano: 32,8%N.

***N*¹-Amidyno-*N*²-(*p*-sulfamidofenylo)-mocznik (I) z *p*-sulfamidofenylobiguanidu**

5 g *p*-sulfamidofenylobiguanidu gotuje się 30 minut z 20 ml 10%-owego HCl. Po oziębieniu odsącza się osad o t. t. ok. 220° . Działaniem NaOH otrzymuje się z niego wolną zasadę (I) o t. t. $212\text{—}213^\circ$ z rozkładem ²⁾ Wydajność 3 g (60% teoretycznej).

***N*¹-Amidyno-*N*²-(*p*-bromofenylo)-mocznik (II) z *p*-bromofenylobiguanidu**

3 g chlorowodorku *p*-bromofenylobiguanidu zadaje się 6 ml 10%-owego HCl i gotuje w ciągu 45 minut pod chłodnicą. Po oziębieniu odsącza się bezbarwny osad, rozpuszcza go w wodzie i alkalizuje 10%-wym NaOH. Otrzymany produkt (II) przekrystalizowany z wody lub rozc. dioksanu ma t. t. $171\text{—}172^\circ$ (zgodnie z literaturą ³⁾). Wydajność 1,5 g (70% teoretycznej).

Chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie zasady w rozc. HCl; t. t. $218\text{—}220^\circ$.

***N*¹-Amidyno-*N*²-(*p*-bromofenylo)-mocznik (II) z *p*-bromoaniliny**

2,5 g *p*-bromoaniliny rozpuszcza się w 5 ml HCl (1:1), dodaje 1,7 g cyjanoguanidyny i gotuje pod chłodnicą. W toku reakcji wydziela się krystaliczny osad. Po 45 minutach dodaje się 6 ml 10%-owego HCl i gotuje jeszcze 30 minut. Po oziębieniu wydziela się osad chlorowodorku (II) o t. t. około 200° . Ogrzany z 10%-owym NaOH przechodzi w wolną zasadę (II) o t. t. $171\text{—}172^\circ$. Wydajność ok. 1 g (20% teoretycznej).

***N*¹-Amidyno-*N*²-(*p*-hydroksyfenylo)-mocznik (III) z *p*-hydroksyfenylobiguanidu**

5 g chlorowodorku *p*-hydroksyfenylobiguanidu gotuje się w 5 ml 10%-owego HCl przez $1\text{—}1\frac{1}{4}$ godziny; otrzymany po oziębieniu osad (III) odsącza się i rozpuszcza w 10%-owym H_2SO_4 . Produkt przekrystalizowa-

ny z wody ma postać bezbarwnych igieł o t. t. 214—215° z rozkładem. Wydajność 0,5 g (ok. 10% teoretycznej).

Analiza:

dla wzoru $C_8H_{10}O_2N_4 \cdot 1/2H_2SO_4 \cdot H_2O$ —

Obliczono: 36,8% C, 5,0% H, 21,45% N;

otrzymano: 36,5% C, 5,45% H, 21,8% N.

Pikrynian otrzymuje się z siarczanu (III) i kwasu pikrynowego w środowisku wodnym. Żółte igły o t. t. 230—231° (ciemnieje w 227°).

Analiza:

Dla wzoru $C_8H_{10}O_2N_4 \cdot C_6H_3O_7N_3$ — Obliczono: 23,2% N;

otrzymano: 23,4% N.

N¹-Amidyno-N²-(*m*-hydroksyfenylo)-mocznik (IV) z *m*-hydroksyfenylobiguanidu

Otrzymuje się jak (III) z 10 g chlorowodorku *m*-hydroksyfenylobiguanidu i 10 ml 10%-owego HCl. Produkt przeprowadza się w siarczan, który po przekrystalizowaniu z wody ma postać bezbarwnych płatków o t. t. 220—222°. Wydajność czystego (IV) 1,5 g (około 14% wydajności teoretycznej).

Analiza:

Dla wzoru $C_8H_{10}O_2N_4 \cdot 1/2H_2SO_4$ — Obliczono: 39,5% C, 4,5% H, 23,0% N;

otrzymano: 39,3% C, 4,8% H, 22,9% N.

Węglan o t. t. 134—136° otrzymuje się przez rozpuszczenie siarczanu (IV) w nasyconym roztworze $NaHCO_3$.

Analiza:

dla wzoru $C_8H_{10}O_2N_4 \cdot 1/2H_2CO_3$ — Obliczono: 24,9% N;

otrzymano: 24,7% N.

Pikrynian otrzymany z siarczanu (IV) i kwasu pikrynowego w roztworze wodnym ma t. t. 176—178°.

Analiza:

dla wzoru $C_8H_{10}O_2N_4 \cdot C_6H_3O_7N_3$ — Obliczono: 23,2% N;

otrzymano: 23,0% N.

2-Guanylobenzoksazol (V) z *o*-aminofenolu i cyjanoguanidyny

22 g *o*-aminofenolu rozpuszcza się w 40 ml HCl (1:1), do ogrzanego roztworu wprowadza 17 g cyjanoguanidyny i mieszaninę gotuje pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Następnie alkalizuje się zawartość kolby węglanem sodu, rozcieńcza wodą do objętości 600 ml, gotuje roztwór z węglem aktywowanym i sączy na gorąco; krzepnący na lejku olej

wygotowuje się dwukrotnie z wodą, przesącze łączy i oziębia. Związek (V) krystalizuje w postaci kremowobrunatnych blaszek; po krystalizacji z wody z dodatkiem węgla aktywowanego otrzymuje się bezbarwny produkt o t. t. 186—187° (zgodna z podaną przez Smitha⁴⁾). Wydajność ok. 10 g (26% teoretycznej).

Analiza:

dla wzoru $C_8H_8ON_4 \cdot H_2O$ — Obliczono: 48,4% C, 5,2% H, 28,8% N;
otrzymano: 48,0% C, 5,5% H, 29,2% N.

Hydroliza 2-guanylobenzoksazolu (V) kwasem solnym

a) 1 g (V) zadaje się 3 ml stęż. HCl i ogrzewa szybko pod chłodnicą zwrotną do otrzymania klarownego roztworu (ok. 5 minut). Zawartość kolbki przelewa się do zlewki, odsącza wydzielony osad, przemywa go 5 ml bezwodnego alkoholu i suszy. Następnie rozpuszcza się go w 10 ml zimnej wody, odsącza od części stałych, ogrzewa do wrzenia, gotuje i odparowuje do objętości ok. 3 ml. Roztwór zobojętnia się roztworem Na_2HPO_4 , gotuje kilka minut i po oziębieniu odsącza kremowy osad o t. t. 100—130°. Po 2-3-krotnej krystalizacji z wody otrzymuje się bezbarwne, krystaliczne blaszki o t. t. 141—143°; produkt zidentyfikowano jako 2-hydroksybenzoksazol.

Analiza:

dla wzoru $C_7H_5O_2N$ — Obliczono: 10,3% N;
otrzymano: 10,1% N.

Z przesączu fosforanowego wytrąca się kwasem pikrynowym pikrynian guanidyny o t. t. 330° z rozkładem.

b) 1 g (V) gotuje się z 3 ml stęż. HCl przez 1 godz. pod chłodnicą zwrotną, połączoną rurką z probówką zawierającą roztwór $Ba(OH)_2$; zmętnienie i osad $BaCO_3$ wskazują na wydzielanie się w reakcji CO_2 . Po oziębieniu zobojętnia się zawartość kolbki roztworem Na_2HPO_4 przy czym wydziela się kremowobrunatny osad o t. t. 169—172° identyczny z o-aminofenolem. W przesączu stwierdzono obecność guanidyny (jako pikrynian).

Reakcja N^1 -amidyno- N^2 -(p-sulfamidofenylo)-mocznika (I) z aniliną

a) 1 g chlorowodorku (I) gotuje się z 15 ml aniliny do uzyskania klarownego roztworu (ok. 20 minut). Po oziębieniu wydziela się osad (VI) (1,5 g), który po krystalizacji z alkoholu ma t. t. 228—230° (zgodna z literaturą⁶⁾).

Analiza:

dla wzoru $C_{18}H_{13}O_3N_3S$ — Obliczono: 14,4% N;
otrzymano: 14,1% N.

b) 2 g chlorowodorku (I) gotuje się z 20 ml aniliny przez 1 godz. Roztwór odparowuje się do sucha na łaźni wodnej, pozostałość wygotowuje z wodą i sączy na gorąco. Po oziębieniu przesącza krystalizuje sulfanilamid (t. t. 158—160°) w ilości 0,5 g. Osad nierozpuszczalny w wodzie (1 g) jest identyczny z karbanilidem (t. t. 238—240°). W przesączu po sulfanilamidzie stwierdzono obecność guanidyny (pikrynian t. t. 328—330° z rozkł.).

Reakcja N¹-amidyno-N²-(p-bromofenylo)-mocznika (II) z aniliną

0,5 g chlorowodorku (II) zadaje się 3 ml aniliny, ogrzewa i gotuje przez 1 minutę. Po oziębieniu odsącza się osad, przemywa benzenem i suszy. Następnie gotuje się go z 30 ml wody, odsącza na gorąco i krystalizuje dwukrotnie z alkoholu. Bezbarwne płytki o t. t. 243—245° (zgodna z podaną w literaturze ⁷⁾); wydajność p-bromokarbanilidu 0,1 g.

Analiza:

dla wzoru C₁₃H₁₁ON₂Br — Obliczono: 9,6% N;
otrzymano: 9,4% N.

Przesącz wodny zawiera guanidynę (pikrynian o t. t. 330°). Przesącz pierwotny (anilinowy) ogrzewa się na łaźni wodnej i odparowuje; pozostałość wygotowuje się z wodą i krystalizuje z alkoholu. Produkt o t. t. 240° jest identyczny z karbanilidem.

Jeżeli opisaną wyżej reakcję prowadzi się dłużej (ok. 1 godz.), wówczas głównym produktem jest karbanilid.

Reakcja N¹-amidyno-N²-(p-hydroksyfenylo)-mocznika (III) z aniliną

0,5 g siarczanu (IV) gotuje się z 4 ml aniliny przez 45 minut. Po oziębieniu odsącza się osad, zadaje go małą ilością wody i sączy. Część nierozpuszczalną stanowi karbanilid (t. t. 238—240°); przesącz zawiera guanidynę (pikrynian o t. t. 330° z rozkł.). p-Aminofenolu nie udało się wyodrębnić (rozkład w temp. prowadzenia reakcji).

Reakcja N¹-amidyno-N²-(m-hydroksyfenylo)-mocznika (IV) z aniliną

1 g siarczanu (IV) gotuje się z 15 ml aniliny przez 2 godziny. Nadmiar aniliny oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje się benzenem, ogrzewa i sączy na gorąco. W przesączu krystalizuje m-aminofenol. Osad nierozpuszczalny w benzenie zadaje się alkoholem, ogrzewa i odsącza nierozpuszczalny siarczan guanidyny. W roztworze alkoholowym krystalizuje karbanilid o t. t. 238—240° w ilości 0,6 g (80% wydajności teoretycznej).

Otrzymano 15.X.1954.

LITERATURA CYTOWANA

1. Skowrońska-Serafinowa B., Urbański T., *Roczniki Chem.*, **26**, 51 (1952); Urbański T., Skowrońska-Serafinowa B., Gacówna J., *Roczniki Chem.*, **27**, 167 (1953); Urbański T., Skowrońska-Serafinowa B., Dąbrowska H., *Roczniki Chem.*, **27**, 65 (1953); Urbański T., Skowrońska-Serafinowa B., Dąbrowska H., Janowska J. *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, **1**, 74 (1953); Urbański T., Skowrońska-Serafinowa B., Dąbrowska H., *Roczniki Chem.*, **28**, 423 (1954).
2. Nakuleswar Kundu, *Sci. a. Culture* **15**, 449 (1950); *C. A.*, **44**, 9367 (1950); Nakuleswar Kundu, Priyadarajan Rây, *J. Indian Chem. Soc.*, **29**, 811 (1952); *C. A.*, **48**, 2600 (1954).
3. Passerini R., *Boll. sci. facolta chim. ind. Bologna*, **9**, 27 (1951); *C. A.*, **45**, 10208 (1951).
4. Smith G. B., Kane J. H., Massan W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2522 (1929).
5. D'Alelio G. F., U.S. Pat. 2,331,375 (1943); *C. A.*, **38**, 1534 (1944).
6. Roth J. S., Degering E. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 126 (1945).
7. Goldschmidt, Molinari, *Ber.*, **21**, 2569 (1888).

**REACTIONS OF AROMATIC AMINES WITH CYANOGUANIDINE.
PART VI. ON SOME NEW DERIVATIVES OF AMIDINE-PHENYL-
UREA AND THEIR REACTIONS WITH ANILINE**

by T. URBAŃSKI, B. SKOWROŃSKA-SERAFIN and H. DĄBROWSKA

*Department of Organic Technology, Institute of Technology, Warszawa
Institute of Tuberculosis, Warszawa*

Continuing experiments on reactions between aromatic primary amines and cyanoguanidine the following derivatives of N¹-amidine-N²-phenylurea have been prepared:

N¹-amidine-N²-(*p*-sulphamidophenyl)-urea (I) m. p. 212—213°

N¹-amidine-N²-(*p*-bromophenyl)-urea (II) m. p. 171—172°

N¹-amidine-N²-(*p*-hydroxyphenyl)-urea (III) m. p. 214—215° (sulphate)

N¹-amidine- $\dot{C}^2$ -(*m*-hydroxyphenyl)-urea (IV) m. p. 220—222° (sulphate).

The product (I) was obtained from *p*-sulphamidophenyl-biguanide²⁾ or directly from *p*-sulphanilamide.

It has been found that the simple boiling of an aqueous solution of *p*-sulphanilamide hydrochloride without an excess of hydrochloric acid suffices to form N¹-amidine-N²-(*p*-sulphamidophenyl)-urea (I) as a by-product, the main product being *p*-sulphamidophenyl-biguanide. A certain quantity of *p*-sulphanilamide remains unchanged. The time of boi-

ling the reacting solutions (1-5 hours) remains practically without influence upon the yield of the products.

The product (II) was prepared by boiling *p*-bromophenyl-biguanide hydrochloride with 10% HCl for 45 min. The yield was 70%. The same product was prepared by boiling *p*-bromoaniline with cyanoguanidine in 20% hydrochloric acid for 45 min. (here the biguanide was formed) and then for a further 30 min., after adding 10% hydrochloric acid. The yield was 20%. The product (II) is identical with the compound obtained by Passerini in another way³⁾.

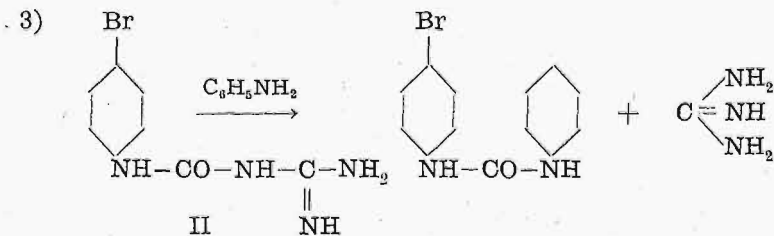
p-Hydroxy- and *m*-hydroxy-derivatives (III) and (IV), respectively have been prepared from the corresponding hydroxyphenyl-biguanides by boiling with 10% HCl for ca 1 hour, with the yields of 10% and 14% respectively.

It is known that *o*-aminophenol reacts with cyanoguanidine in alcohol in the presence of HCl and 2-guanylbenzoxazol (V) results⁴⁾. Now it has been found, that this reaction occurs also in aqueous solution of HCl (yield 26%).

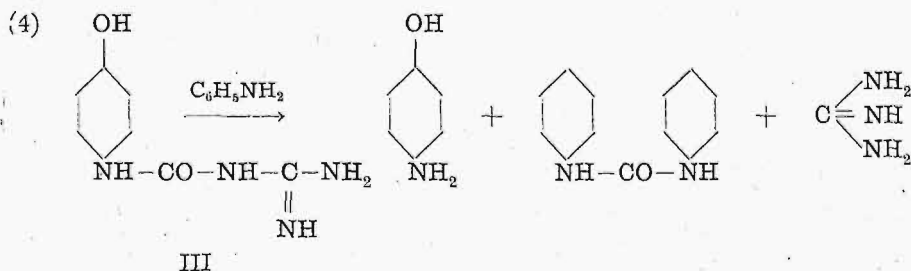
We have confirmed the structure of (V) by the sequence of reactions (1) (see p. 451).

All derivatives *o*-amidine-phenyl-urea have been boiled with aniline. This led to formation of various products, which could be isolated by interrupting the reaction at different stages, according to the diagrams, as follows:

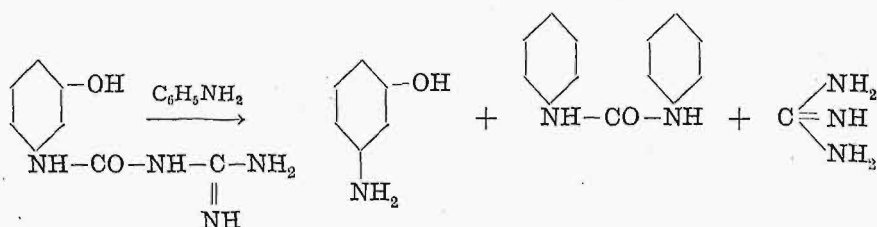
(2) — see p. 452.



A prolonged heating led to formation of a greater quantity of diphenylurea.



(5)



We have not been able to obtain intermediate stages in the reaction (4) and (5).

On the contrary, by repeating one of the previously described reactions of boiling of N¹-amidine-N²-(p-carboxyphenyl)-urea with aniline, we have found now that no decarboxylation takes place and the reaction can be represented diagrammatically as (6) (see p. 453).

The products (I) — (IV) have been examined by prof. S. Š l o p e k from the view point of their bacteriostatic activity against *Mycobacteria*. The product (II) T 259 has been found to be very active *in vitro*, the bacteriostatic concentrations being:

No	Symbol	Bacteriostatic concentrations mg%
(I)	T 285	62 — 125
(II)	T 259	1 — 31
(III)	T 171	31
(IV)	T 325	125