# Aufbau von Dehydro-*N*-Mannich-Basen durch Piperidin- und Piperazinring

*Alfred Kreutzberger und Elfriede Kreutzberger*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland

Eingegangen am 26. Mai 1978

Aus einer die Umsetzung von Cyanamid (**1**) und *s*-Triazin (**2**) mit einem sekundären Amin (**5**) beinhaltenden Dreikomponentenreaktion gehen die Dehydro-*N*-Mannich-Basen (**6**), unter denen **6a, b** und **c** antimykotische Wirksamkeit aufweisen, hervor.

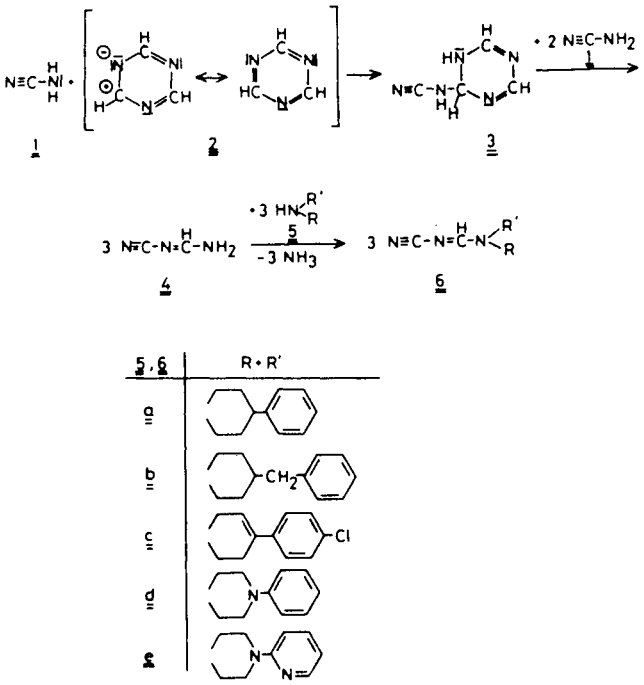
*J. Heterocyclic Chem.*, 16, 175 (1979).

Als auffallendes Strukturcharakteristikum findet sich in einer Reihe antimykotischer Wirkstoffe ein vollständig oder partiell hydrierter Heterocyclus, wie im 2-Heptadecyl-2-imidazolinacetat (2), 2,6-Dimethyl-4-tridecylmorpholin (3) oder Blasticidin S (4). Für solche Ringe als Partialstrukturen enthaltenden Antimykotika hat sich nunmehr ein neuer Zugang durch die Aminomethinylierungsreaktion ergeben.

Dieses durch den elektrophilen Eingriff des *s*-Triazins (**2**) in eine *H*-aktive Reaktionskomponente initiierte Reaktionsprinzip liefert primär ein Aminomethinylierungsprodukt, das, wie die Umsetzung mit Barbitursäurederivaten zeigt, genügend stabil und damit isolierbar sein kann (5). Ist das Primärprodukt jedoch selbst noch reaktiv, so kann es sich in Sekundärreaktionen stabilisieren, wobei es Ausgangsbasis weiterer Folgeprodukte wird, wie bei der Umsetzung von **2** mit Aminen (6), Pyrazolonen (7), Guanidinen (8), Acetonitrilen (9) und Biguaniden (10).

In Gegenwart eines sekundären Amins stabilisiert sich das Primärprodukt jedoch nach dem Prinzip einer Dreikomponentenreaktion. So geht aus der Umsetzung von Cyanamid (**1**) mit *s*-Triazin (**2**) und 4-Phenylpiperidin (**5a**) das 1-Cyanaminomethylen-4-phenylpiperidin (**6a**), mit 4-Benzylpiperidin (**5b**) das 4-Benzyl-1-cyanaminomethylenpiperidin (**6b**), hervor. Die Anwendbarkeit dieser Reaktionsweise auch auf partiell hydrierte heterocyclische Reaktionskomponenten ergibt sich aus der zu 4-(4-Chlorphenyl)-1-cyanaminomethylen-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**6c**) führenden Umsetzung von **1** mit **2** und 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**5c**). Schliesslich sind diesem Reaktionstyp auch hydrierte, mehr als 1 Heteroatom enthaltende Heterocyclen zugänglich; aus der Umsetzung von **1** mit **2** und 1-Phenylpiperazin (**5d**) resultiert das 1-Cyanaminomethylen-4-phenylpiperazin (**6d**). Das gleichzeitige Auftreten mehrerer Heterocyclen verschiedenen Sättigungsgrades in antimykotischen Wirkstoffen, wie in 4-Phenyl-4-(3-pyridyl)-3-oxatricyclononan (11), motivierte die 1-Cyanaminomethylen-4-(2-pyridyl)-piperazin (**6e**) liefernde Reaktion von **1** mit **2** und 1-(2-Pyridyl)piperazin (**5e**).

Die Bildung des Verbindungstyps **6** lässt sich als eine Dreikomponentenreaktion im Sinne einer Mannich-Kondensation, die durch den elektrophilen Eingriff des *s*-Triazines (**2**) in die Aminogruppe des Cyanamids (**1**) eingeleitet wird, auffassen. Unter Durchschreiten von Zwischenstufen des Strukturtyps **3** und simultan erfolgender Ringspaltung bildet sich das aminomethinylierte Cyanamid (**4**), das sich im Finalschritt durch Reaktion mit dem sekundären Amin (**5**) zu **6** stabilisiert. Da in der hier vorliegenden Dreikomponentenreaktion das *s*-Triazin (**2**) an die Stelle der in einer Mannich-Kondensation normalerweise als Mittelkomponente fungierenden Carbonylverbindung getreten ist, weist das Endprodukt (**6**) gegenüber der korrespondierenden Mannich-Base 2 H-Atome weniger auf und ist daher der Strukturklasse der Dehydro-*N*-Mannich-Basen zuzuordnen.




Innerhalb des Verbindungstyps **6** finden sich Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit. Einen Hemmeffekt gegen die folgenden Pilze üben aus: **6a** gegen *Alternaria consortiale* (stärkste Wirkung), *Corticium solani, Fusarium nivale, Pythium ultimum, Septoria nodorum* und *Tilletia tritici;* **6b** gegen *Fusarium nivale, Pythium ultimum* und *Tilletia tritici;* **6c** gegen *Aspergillus niger, Aureobasidium*

*0022-152X/79/010175-02$02.25*

*© HeteroCorporation*

*pullulans*, *Chaetomium globosum*, *Corticium solani*, *Penicillium funiculosum*, *Poria monticola*, *Pythium ultimum* und *Ulocladium consortiale*.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 237 und 421 an Kalium-bromid-Presslingen.

1-Cyanaminomethylen-4-phenylpiperidin (**6a**).

Zu einer durch 2 stündiges Erhitzen von 4 g. (0,05 mol) *s*-Triazin (**2**) und 6,3 g. (0,15 mol) Cyanamid (**1**) in 40 ml. absolutem Äthanol hergestellten klaren Lösung werden nach Zusatz von 3 Tropfen Piperidin, 24,2 g. (0,15 mol) 4-Phenylpiperidin (**5a**) hinzugefügt. Unter Ammoniakentwicklung erfolgt sofortige Gelbfärbung der Lösung. Nach 7 stündigem Erhitzen unter Rückfluss bildet sich beim Stehen unter Kühlung ein Niederschlag, der abgesaugt und über Calcium-chlorid i. Vak. getrocknet wird. Aus Methanol wurden farblose Nadeln vom Schmp. 108-109° erhalten, Ausbeute 24,8 g. (79% d. Th.).

*Anal.* Ber. für $C_{13}H_{15}N_3$ (213,3): C, 73,21; H, 7,09; N, 19,70. Gef.: C, 73,21; H, 7,02; N, 19,99.

4-Benzyl-1-cyanaminomethylenpiperidin (**6b**).

In eine Suspension von 1,35 g. (0,0166 mol) *s*-Triazin (**2**) und 2,1 g. (0,05 mol) Cyanamid (**1**) in 30 ml. Triäthylamin werden 8,65 g. (0,05 mol) 4-Benzylpiperidin (**5b**) eingetragen. Nach 2 stündigem Erhitzen unter Rückfluss erfolgt unter Freisetzung von Ammoniak Abscheidung von Öltropfen. Weiteres 7 stündiges Erhitzen liefert ein bräunliches Öl, das nach 2 tägigen Stehen unter Kühlung beginnende Kristallisation zeigt und nach weiterem 6 wöchigem Stehen unter Kühlung vollständig durchkristallisiert ist. Nach Absaugen, Trocknen i. Vak. und Umkristallisation aus Äthanol wurden feine farblose Nadeln vom Schmp. 120-121° erhalten, Ausbeute 9,87 g. (87% d. Th.); IR: 3025 (=CH-Valenz), 2925, 2915, 2865, 2845 ($CH_2$-Valenz), 2225, 2180 (C≡N-Valenz), 1630 (C=C-Valenz), 1615 (C=N-Valenz), 1465 ($CH_2$-Deformation), 1170 (C-N-Valenz), 1040, 740 $cm^{-1}$ (CH-Wagging).

*Anal.* Ber. für $C_{14}H_{17}N_3$ (227,3): C, 73,97; H, 7,54; N, 18,49. Gef.: C, 73,68; H, 7,66; N, 18,57.

4-(4-Chlorophenyl)-1-cyanaminomethylen-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**6c**).

Eine Lösung von 2,1 g. (0,05 mol) Cyanamid (**1**) und 1,35 g. (0,0166 mol) *s*-Triazin (**2**) in 30 ml. absolutem Äthanol wird nach Zugabe von 3 Tropfen Piperidin und 11,5 g. (0,05 mol) 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**5c**) 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei Ammoniak in Freiheit gesetzt wird und nach 3 stündigem Erhitzen eine leichte Trübung der Lösung auftritt. Nach Abkühlen bildet sich während 3 tägigen Stehens bei Raumtemperatur ein leicht gelb gefärbter Niederschlag, der abgesaugt und i. Vak. getrocknet wird. Aus Dimethylsulfoxid wurden feine farblose Nadeln vom Schmp. 125-126° erhalten, Ausbeute 10,4 g. (84% d. Th.); IR: 2920 ($CH_2$-Valenz), 2870, 2840 (CH-Valenz), 2200 (C≡N-Valenz), 1630 (C=C-Valenz), 1480 ($CH_2$-Deformation), 1370, 1350 (CH-Deformation), 840, 800 $cm^{-1}$ (CH-Wagging).

*Anal.* Ber. für $C_{13}H_{12}ClN_3$ (245,7): C, 63,55; H, 4,92; Cl, 14,43; N, 17,10. Gef.: C, 63,38; H, 4,98; Cl, 14,59; N, 17,05.

1-Cyanaminomethylen-4-phenylpiperazin (**6d**).

Eine durch Erwärmung von 2,7 g. (0,033 mol) *s*-Triazin (**2**), 4,2 g. (0,1 mol) Cyanamid (**1**) und 100 ml. absolutem Äthanol hergestellte klare Lösung wird mit 3 Tropfen Piperidin und 16,8 g. (0,1 mol) 1-Phenylpiperazin (**5d**) versetzt. Während 7 stündigen Erhitzens unter Rückfluss wird Ammoniak in Freiheit gesetzt. Aus dem farblosen Reaktionsgemisch scheiden sich nach Abkühlen auf Raumtemperatur farblose Kristalle ab. Nach Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Äthanol wurden farblose Rhomben vom Schmp. 152-153° erhalten, Ausbeute 13,5 g. (63% d. Th.); IR: 2910, 2830 (CH-Valenz), 2180 (C≡N-Valenz), 1610 (C=C-Valenz), 1580 (C=N-Valenz), 1490, 1430 ($CH_2$-Deformation), 1380, 1350, 1270 (CH-Deformation), 1150 (C-N-Valenz), 1010, 910, 750, 680 $cm^{-1}$ (CH-Wagging).

*Anal.* Ber. für $C_{12}H_{14}N_4$ (249,3): C, 67,26; H, 6,59; N, 26,15. Gef.: C, 67,11; H, 6,58; N, 25,90.

1-Cyanaminomethylen-4-(2-pyridyl)piperazin (**6e**).

In die durch Erwärmen von 2,1 g. (0,05 mol) Cyanamid (**1**) und 1,35 g. (0,0166 mol) *s*-Triazin (**2**) in 40 ml. absolutem Äthanol erhaltene klare Lösung werden 8,16 g. (0,05 mol) 1-(2-Pyridyl)-piperazin (**5e**) eingetragen. Während 7 stündigen Erhitzens dieses Reaktionsgemisches unter Rückfluss wird Ammoniak in Freiheit gesetzt. Aus der klaren Lösung setzt sich beim Abkühlen ein Niederschlag ab, der abgesaugt, i. Vak. getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert wird. Farblose Prismen vom Schmp. 128-129° wurden erhalten; IR: 2910 ($CH_2$-Valenz), 2850 (CH-Valenz), 2180 (C≡N-Valenz), 1620 (C=C-Valenz), 1580, 1550 (C=N-Valenz), 1470, 1435, 1425 ($CH_2$-Deformation), 1270, 1225 (CH-Deformation), 1190, 1150, 1010 (Pyridinringschwingungen), 770, 730 $cm^{-1}$ (CH-Wagging).

*Anal.* Ber. für $C_{11}H_{13}N_5$ (215,3): C, 61,38; H, 6,09; N, 32,53. Gef.: C, 61,31; H, 6,09; N, 32,58.

Danksagung.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/-Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

## LITERATURVERZEICHNIS

(1) VII: A. Kreutzberger und A. Tantawy, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **311**, 770 (1978).

(2) Union Carbide and Carbon Corp.; Erf. G. H. Law, R. H. Wellman und B. W. Kiff, US-Pat. 2540170 (6. Feb. 1951); *Chem. Abstr.*, 45, 4872b (1951).

(3) Farbenfabriken Bayer AG; Erf. K. Schwarzer, J. George, H. Hausweiler und V. Flück, German Offen. 1134243 (8. Sept. 1960); *Chem. Abstr.*, 57, 14235b (1962).

(4) H. Seto, I. Yamaguchi, N. Otake und H. Yonehara, *Tetrahedron Letters*, 3793 (1966).

(5) A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* (im Druck).

(6) A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron*, **32**, 1073 (1976).

(7) A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *ibid.*, **31**, 93 (1975).

(8) A. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **309**, 794 (1976).

(9) A. Kreutzberger und D. Wiedemann, *Ann. Chem.*, 537 (1977).

(10) A. Kreutzberger und A. Tantawy, *ibid.*, 1625 (1977).

(11) A. A. Sousa, H. W. Spurr, Jr. und D. R. Arnold, *Phytopathology*, **58**, 108 (1968).

English Summary.

The three component reactions comprising the interaction of cyanamide (**1**) and *s*-triazine (**2**) with a secondary amine (**5**) leads to dehydro-*N*-Mannich bases (**6**). Of this compound class, **6a**, **b**, and **c** exhibit antimycotic activity.