

trocknet und das Benzol i. Vak. abgezogen. Ausbeute: 2.6 g = 75 % d. Th. farblose Kristalle, Schmp. 269–270°.

C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> (348.4) Ber.: C 79.29 H 4.63 N 16.08; Gef.: C 79.66 H 4.95 N 16.25.

*4-(Dicyanomethylen)-2,6-diphenyl-2-cyclohexen-1,1-dinitril (10)*

6.6 g Malondinitril und 23.4 g 5 werden in Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 1 g KOH in 10 ml Wasser 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Abtrennen von 8 wird die dunkelrote Mutterlauge einige Tage an der Luft stehen gelassen, wobei sich rote Kristalle abscheiden. Diese werden getrocknet und der Mikrosublimation im liegenden Rohr unterworfen. Neben 10 wird dabei auch noch 8 und 9 erhalten. Ausbeute: einige mg dunkelrote, glänzende Kristalle, Schmp. 270°.

C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> (346.4) Ber.: C 79.75 H 4.07 N 16.17; Gef.: C 79.47 H 4.06 N 16.08.

Anschrift: Prof. Dr. H.-H. Otto, 3550 Marburg 1, Marbacher Weg 6

[Ph 646]

Alfred Kreutzberger

Antimykotische Wirkstoffe, 4. Mitt.<sup>1)</sup>

## Derivate tricyclischer Systeme durch Aminomethinylierung

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 8. Dezember 1975).

Durch Einwirkung von *s*-Triazin (1) wird Benzthiazolyl-(2)-guanidin (2) unter Durchlaufen der Intermediärstufen 3 und 4 aminomethinyliert und in 2-Imino-2*H*-*s*-triazino[2,1-*b*]benzthiazol (5) überführt. In entsprechender Weise bildet sich bei der Umsetzung von 1 mit Benzimidazolyl-(2)-guanidin (6) das mit der Iminoform 7a in Tautomerie stehende 2-Amino-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazol (7).

### Synthesis of Derivatives of Tricyclic Systems by Aminomethynylation

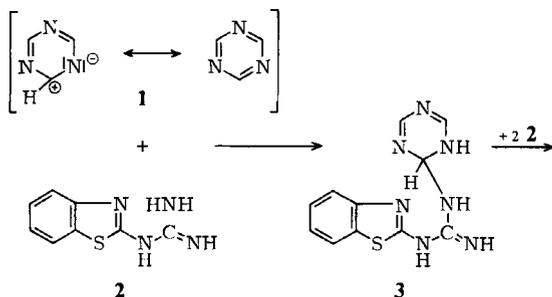
The reaction of *s*-triazine (1) with 2-benzothiazolylguanidine (2) leads to 2-imino-2*H*-*s*-triazino-[2,1-*b*]benzothiazole (5) through 3 and 4 as intermediates. Analogously, 1 reacts with 2-benzimidazolylguanidine (6) to yield 2-amino-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazole (7), which is a tautomer of the imino form 7a.

1 3. Mitt. A. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 950 (1975).

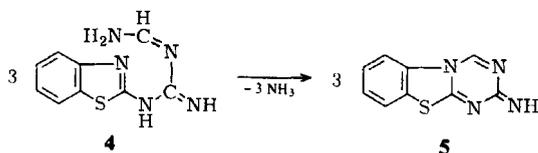
In einigen tricyclischen Systemen finden sich Vertreter mit fungistatischen Eigenschaften, wie das Phenazin-5-oxid<sup>2)</sup>, 6-Methyl-chinoxalin-2,3-cycl.-dithiolcarbonat<sup>3)</sup> und 2,3-Dicyan-1,4-dithia-anthrachinon<sup>4)</sup>. Das in jüngster Zeit weiterentwickelte Aminomethinylierungsverfahren hat nunmehr einen neuen in das Gebiet der tricyclischen Systeme führenden Weg erschlossen.

Den Anstoß zu diesen Untersuchungen gab die die Verknüpfung einer primären Aminogruppe und eines sekundärenamins mittels der Methingruppierung beinhaltende Dreikomponentenreaktion<sup>5-8)</sup>. Gezielte Anwendung dieses Reaktionsprinzips hat zu neuen analgetische<sup>9)</sup> und antivirale<sup>10)</sup> Effekte auslösenden Wirkstoffen geführt. Der in Weiterführung dieser Untersuchungen realisierte und s-Triazine der Diuretika-reihe liefernde Einbau einer Methingruppe in Biguanide legte die Cyclisierung geeigneter Guanidinoheterocyklen nahe.

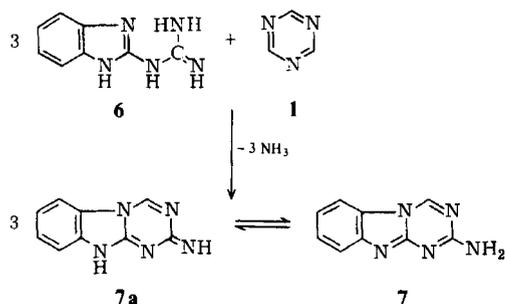
Diese Vorstellung hat nunmehr in der zu 2-Imino-2H-s-triazino[2,1-b]benzthiazol (**5**) führenden Umsetzung von Benzthiazolyl-(2)-guanidin (**2**) mit s-Triazin (**1**) Verwirklichung gefunden. Die Bildung von **5** findet ihre Erklärung in dem elektrophilen Eingriff von **1** in **2**. Dieser zu dem Intermediärprodukt **3** führende Vorgang kann sich wegen der 3 gleichen in **1** vorhandenen Partialstrukturen zweimal wiederholen, während simultan Spaltung des ursprünglichen s-Triazinringes (**1**) und Bildung des Aminomethinylierungsproduktes **4** erfolgt. Unter Eliminierung von Ammoniak findet schließlich Stabilisierung von **4** durch Cyclisierung zu **5** statt.



- 2 J.C. Overeem und J.D. Bijloo, Dtsch. Bundes-Pat. 1094036 (1960); C.A. 55, 27758i (1961).
- 3 F. Grewe, K. Sasse und R. Wegler, Dtsch. Bundes-Pat. 1100372 (1961); C.A. 55, 26353g (1961).
- 4 A. v. Schoor, E. Jacobi, S. Lust und H. Flemming, Dtsch. Bundes-Pat. 1060655 (1959); C.A. 55, 7748f (1961).
- 5 A. Kreutzberger und M.F.G. Stevens, J. Chem. Soc. C 1969, 1282.
- 6 A. Kreutzberger, Z. Pflanzenkr. Pflanzenschutz 80, 255 (1973).
- 7 A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, Chem.-Ztg. 98, 160 (1974).
- 8 A. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 161 (1975).
- 9 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Tetrahedron 31, 93 (1975).
- 10 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Tetrahedron, (im Druck).



In analoger Weise geht aus der Umsetzung des *s*-Triazins (1) mit Benzimidazolyl-(2)-guanidin (6) das mit der Iminoform 7a in Tautomerie stehende 2-Amino-*s*-triazino[1,2-*a*]benzimidazol (7) hervor. Der Strukturbeweis der neuen tricyclischen Derivate 5 und 7 liegt in ihrer Identität mit den durch Gegensynthese aus 2 bzw. 6 und Ameisensäureäthylester erhaltenen Produkte.



5 weist einen auffallenden Hemmeffekt gegen *Botrytis cinerea*, 7 einen solchen gegen *Phytophthora infestans* und *Puccinia triticina* auf.

Dem Fond der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., gilt mein Dank für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke A.G., Trostberg, speziell für die Überlassung der Guanidine.

### Beschreibung der Versuche

*Schmp.*: Linström-Messingblock (nicht korr.); *IR-Spektren*: Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457, in KBr.

#### 2-Imino-2*H*-*s*-triazino[2,1-*b*]benzthiazol (5)

##### a) Aus *s*-Triazin (1)

Zu der mit einigen Tropfen absol. Piperidin versetzten Lösung von 19,2 g (0,1 Mol) Benzthiazolyl-(2)-guanidin<sup>11,12)</sup> (2) in 60 ml absol. Äthanol wurden 4,1 g (0,05 Mol) *s*-Triazin (1) hinzugefügt. Während des 6stdg. Siedens unter Rückfluß begann nach 30 Min. die Abscheidung einer

11 G.B.L. Smith, C.W. Mason und R.H. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* 53, 4103 (1931).

12 T. Takahashi und A. Niino, *J. Pharm. Soc. Japan* 63, 249 (1943).

farblosen Festschubstanz, begleitet von starker Ammoniakentwicklung. Nach 48stdg. Stehen unter Eis/Kochsalz-Kühlung wurde der farblose Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Umkristallisation aus Dimethylformamid führte zu farblosen Nadeln vom Schmp. 265–266°. Ausbeute 16,1 g (79,7 % d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S (202,2) Ber.: C 53,45 H 2,99 N 27,71 S 15,85; Gef.: C 53,16 H 2,99 N 27,99 S 15,74.

IR: 3240 (Iminogruppe<sup>13</sup>), NH-Valenz); 3070 (=CH-Valenz); 1630, 1625 (C=N-Valenz); 1580, 1540 (NH-Deformation); 1490, 1460 (C=C-Valenz); 1380, 1330, 1310 (C-N-Valenz); 1230, 1160, 1000, 820, 765 (CH-Deformation); 685–630 cm<sup>-1</sup> (C-S-Valenz).

#### b) Aus Ameisensäureäthylester

Zu der klaren Lösung von 19,2 g (0,1 Mol) Benzthiazolyl-(2)-guanidin (2) in 100 ml absol. Methanol wurden 7,4 g (0,1 Mol) Ameisensäureäthylester hinzugefügt. Die während 16stdg. Erhitzens ausgefallene Festschubstanz wurde nach dem Abkühlen getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid wurden farblose Nadeln vom Schmp. 265–266° erhalten, die sich als identisch mit einer nach a) dargestellten Substanzprobe 5 erwiesen. Ausbeute: 4,9 g (24,5 % d. Th.).

#### 2-Amino-s-triazino[1,2-a]benzimidazol (7)

##### a) Aus s-Triazin (1)

Zu der aus 17,5 g (0,1 Mol) Benzimidazolyl-(2)-guanidin<sup>14,15</sup> (6) in 200 ml absol. Äthanol durch Erhitzen unter Rückfluß bereiteten klaren Lösung wurden nach Abkühlung 4,1 g (0,05 Mol) s-Triazin (1) und 2 ml Piperidin hinzugefügt. Die Reaktion vollzog sich unter starker Ammoniakentwicklung, und es schied sich nach 10stdg. Erhitzen zum Sieden ein hellgrauer Niederschlag ab. Nach 12stdg. Stehen unter Eis/Kochsalz-Kühlung wurde der Niederschlag abgesaugt, mit 25 ml Äthanol nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Umkristallisation aus Dimethylformamid führte zu hellgelben feinen Nadeln vom Schmp. 305–306°. Ausbeute 13,5 g (72,7 % d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub> (185,2) Ber.: C 58,37 H 3,81 N 37,82; Gef.: C 58,18 H 3,77 N 37,59.

IR: 3335, 3250 (Amino-<sup>16</sup>) und Iminogruppe<sup>13</sup>), NH-Valenz); 3075 (=CH-Valenz); 1690, 1650 (C=N-Valenz); 1615 (NH-Deformation); 1485, 1460 (C=C-Valenz); 1370, 1350, 1375 (C-N-Valenz); 1250, 1190, 1100, 785, 765, 745 cm<sup>-1</sup> (CH-Deformation).

##### b) Aus Ameisensäureäthylester

Zur Suspension von 17,5 g (0,1 Mol) Benzimidazolyl-(2)-guanidin (6) in 100 ml absol. Methanol wurden 7,4 g (0,1 Mol) Ameisensäureäthylester hinzugefügt. Beim 48stdg. Sieden unter Rückfluß entstand nach 3 Std. eine klare Lösung, aus der während 12stdg. Stehens bei Raumtemp. ein hellgrauer Festkörper auskristallisierte. Nach Trocknen i. Vak. und Umkristallisieren aus Dimethylformamid wurden hellgelbe Nadeln vom Schmp. 305–306° erhalten, die sich als identisch mit einer nach a) dargestellten Substanzprobe 7 erwiesen. Ausbeute 7,8 g (42,2 % d. Th.).

<sup>13</sup> P.L. Pickard und G.W. Polly, J. Am. Chem. Soc. 76, 5169 (1954).

<sup>14</sup> F.E. King, R.M. Acheson und P.C. Spensley, J. Chem. Soc. 1948, 1366.

<sup>15</sup> R.M. Acheson, G.A. Taylor und M.L. Tomlinson, J. Chem. Soc. 1958, 3750.

<sup>16</sup> G.B.B.M. Sutherland, Discuss. Faraday Soc. 9, 274 (1950).