

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1143–1145 (1986)

Trichomonazide Wirkstoffe, 5. Mitt.¹⁾

(Dichloranilino)ethentricarbonitrile

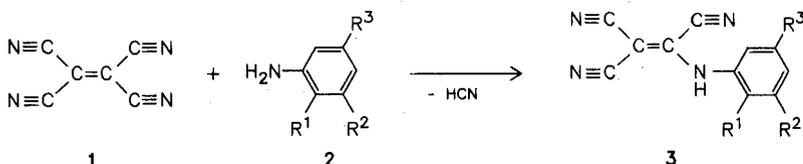
Trichomonacidal Agents, V: (Dichloroanilino)ethentricarbonitriles

Alfred Kreutzberger^{*)} und Silva Daus^{***)}

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz
Eingegangen am 4. Juni 1986

Bei unseren Untersuchungen über den Einfluß verschiedenartiger Substitutionsmuster auf die Wirksamkeit gegen Trichomonaden²⁾ fielen die besonderen diesbezüglichen Eigenschaften der Nitrilgruppe auf. Sehr markant erschien in dieser Hinsicht die Wirksamkeit des 2-Cyanamino-4,6-di-tert.butylpyrimidins gegen *Trichomonas vaginalis*³⁾. Um einen tieferen Einblick in die allgemeine Einsatzfähigkeit von Nitrilen zu gewinnen, wurde Ethentetracarbonitril (**1**) in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen.

Als jedoch in Fortsetzung unserer Untersuchungen über chemotherapeutisch anwendbare Amidinstrukturen⁴⁾ **1** mit Halogenanilinen **2** umgesetzt wurde, konnte die Beobachtung gemacht werden, daß eine Cyangruppe in **1** durch das Halogenamin **2** substituiert wird, obwohl durchaus die Addition verschiedener Reaktionspartner an **1** bekannt ist^{5,6)}. So führt die Umsetzung von **1** mit 2,5-Dichloranilin (**2a**) zu **3a**, von **1** mit 3,5-Dichloranilin (**2b**) zu **3b**.



2, 3	R ¹	R ²	R ³
a	Cl	H	Cl
b	H	Cl	Cl

Fo. 1

^{**) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of British Columbia, Vancouver/Kanada.}

^{***) Aus der geplanten Dissertation S. Daus, Mainz.}

Zur Charakterisierung des Strukturtyps **3** sind die IR-, massen- und kernresonanzspektroskopischen Daten herangezogen worden. Aus dem symmetrischen Substitutionsmuster des aromatischen Ringes von **3b** geht hervor, daß unter den vorgegebenen Reaktionsbedingungen die entspr. Substitutionsreaktion eingetreten ist. Hierfür ist die CH-Waggingschwingungsbande bei 875 cm^{-1} , allgemein typisch für ein freies aromatisches Wasserstoffatom^{7,8)}, sehr bezeichnend.

¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten die 1,3,5-Substitution von **3b**. Da die Messungen in [D₄]Methanol vorgenommen worden sind, ist bei der Berechnung der chem. Verschiebung für die aromatischen C-Atome des Benzolringes eine für dieses Lösungsmittel ermittelte chem. Verschiebung von 129.2 ppm zugrunde gelegt worden. Der Einfluß des Tricyanvinylaminsubstituenten konnte mit Hilfe des Spektrums von Anilinoethencarbonitril ermittelt werden, während der Einfluß der Halogensubstituenten auf den aromatischen Ring gemäß der Bezeichnung $\delta = 129.2 + Z_i^{(9)}$ mit den für CDCl₃ bekannten Z_i-Werten¹⁰⁾ berechnet wurde. Die Abweichung der ermittelten von den theoretischen Werten beträgt für die einzelnen aromatischen Kohlenstoffatome jeweils weniger als 1.4 ppm.

Tab. 1: ¹³C-NMR-Daten der aromatischen Kohlenstoffatome von **3b** (δ -Werte in ppm); Lösungsmittel [D₄]Methanol.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
ermittelte Werte bezogen auf TMS = 0	140.3	124.4	136.9	129.3	136.9	124.4
Differenzen zwischen theoretischen und gemessenen Werten	-1.2	0.9	-1.4	-1.2	1.4	0.9

Bei der Prüfung auf Arzneistoffwirkungen erwiesen sich Vertreter des Strukturtyps **3** als trichomonazid wirksam. So vermag insbesondere **3b** in der Dosis 125 µg/ml starke Wirksamkeit gegen *Trichomonas vaginalis* zu entfalten. Sehr markant ist ferner die anthelminthische Wirksamkeit. 100 ppm **3b** lösen sehr starke Wirksamkeit gegen *Caenorhabditis elegans* aus. Antimykotische Wirksamkeit zeigen **3a** und **3b** in der Dosis 125 µg/ml gegen *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis*; darüber hinaus fällt die starke fungizide Wirkung von **3a** gegen *Pellicularia sasakii* und von **3a** und **3b** gegen *Venturia inaequalis* auf. Antibakterielle Effekte vermag **3a** in der Minimalhemmkonzentration 100 µg/ml gegen *Streptococcus pyogenes* auszulösen. Bemerkenswert ist ferner die herbizide Wirkung von **3a** gegen Dikotyledonen; **3b** wirkt speziell im Vor- und Nachauflaufverfahren gegen Dikotyledonen, im Vorauflaufverfahren gegen Monokotyledonen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Forschungsmittel, der SKW Trostberg AG., Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

(2,5-Dichloranilino)ethentricarbonitril (3a)

Unter Eiskühlung und Rühren werden zu 16,2 g (100 mmol) 2,5-Dichloranilin (**2a**) 12,8 g (100 mmol) **1**, beide jeweils gelöst in 50 ml Dimethylformamid, getropft. Das Gemisch wird 10 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 15 min auf 40° erwärmt. Nach Abkühlen wird es auf 500 ml Eiswasser gegossen, wobei sich ein dunkelbraunes Öl bildet, aus dem sich durch tropfenweises Zusetzen von Eisessig rötlichbraune Kristalle abscheiden. Diese werden wiederholt aus Methanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Leuchtendgelbe Würfel vom Schmp. 110° (Zers.). Ausb. 18,0 g (68 % d. Th.). – IR (KBr): 3240, 3140 (NH), 3040 (aromat. CH), 2240 (CN), 1600, 1585 (NH, C=C-Valenzschw., C=C-Ringschw.), 1490 (C=C-Ringschw.), 900, 820 cm⁻¹ (CH-Waggingschw.). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.45 (s; 2 H, aromat. H-3, H-4), 7.53 (s; 1 H, aromat. H-6). – MS (106 eV, 120°, ³⁵Cl): m/z = 262 (100 %, M⁺), 235 (46, M-HCN), 227 (39, M-Cl), 200 (15, 235-Cl; 227-HCN), 197 (27, M-C₃HN₂), 192 (21, 227-Cl), 165 (4, 200-Cl; 192-HCN), 160 (1, M-C₅N₃), 148 (4, 200-(CN)₂), 145 (39, 197-(CN)₂), 139 (5, 165-CN), 133 (10, 160-HCN), 113 (3, 165-(CN)₂; 139-CN), 110 (7, 148-C₂N; 145-Cl), 109 (27, 148-C₂H₂N; 145-HCl), 75 (21, 113-C₂N; 110-Cl), 74 (24, 110-HCl; 109-Cl). – C₁₁H₄Cl₂N₄ (263.1) Ber. C 50.22 H 1.53 N 21.30 Gef. C 50.25 H 1.63 N 21.19.

(3,5-Dichloranilino)ethentricarbonitril (3b)

Es werden bei 0° 8,1 g (50 mmol) 3,5-Dichloranilin (**2b**), gelöst in 30 ml Dimethylformamid, mit 6,4 g (50 mmol) **1** in 50 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 30min Rühren des Gemisches bei Raumtemp. wird dieses 15 min auf 40 °C erwärmt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 500 ml Eiswasser, wobei sich gelbe Kristalle abscheiden, die zur Reinigung mehrmals in kaltem Methanol gelöst und durch Zutropfen von Wasser als blasse grünlichgelbe Nadelchen vom Schmp. 133° (Zers.) erhalten werden. Ausb. 11,0 g (84 % d. Th.). – IR (KBr): 3240, 3160 (NH), 3030 (aromat. CH), 2250 (CN), 1610, 1590, 1570 (NH, C=C-Valenzschw., C=C-Ringschw.), 1480 (C=C-Ringschw.), 875 cm⁻¹ (CH-Waggingschw.). – ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.40 (s; 3H, aromat. H-2, H-4, H-6). – MS (106 eV, 120°, ³⁵Cl): m/z = 262 (100, M⁺), 235 (47, M-HCN), 227 (5, M-Cl), 200 (8, 235-Cl; 227-HCN), 197 (12, M-C₃HN₂), 192 (5, 227-Cl), 165 (3, 200-Cl; 192-HCN), 148 (3, 200-(CN)₂), 145 (20, 197-(CN)₂), 139 (2, 165-CN), 133 (6, 160-HCN), 113 (2, 165-(CN)₂; 139-CN), 110 (5, 148-C₂N; 145-Cl), 109 (17, 148-C₂HN; 145-HCl), 75 (14, 113-C₂N; 110-Cl), 74 (12, 110-HCl; 109-Cl). – C₁₁H₄Cl₂N₄ (263.1) Ber. C 50.22 H 1.53 N 21.30 Gef. C 50.50 H 1.54 N 21.48.

Literatur

4. Mitt. A. Kreuzberger und I. Schläfer, Chem.-Ztg. (im Druck).
- A. Kreuzberger und E. Esser, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 754 (1984).
- A. Kreuzberger und M. Sellheim, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 801 (1985).
- A. Kreuzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 356 (1968).
- M. Brown und R. E. Benson, J. Org. Chem. 31, 3849 (1966).
- H. D. Hartzler, J. Org. Chem. 29, 1194 (1964).
- N. B. Colthup, J. Opt. Soc. Am. 40, 397 (1950).
- L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 52, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.
- J. T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, 1. Aufl., S. 101, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973.
- D. F. Ewing, Org. Magn. Reson. 12, 499 (1979).