

Formaldehyd-[N-(diphenylmethyl)aminomethyl]-methylacetal (10a)

Analog **5a** ausgehend von 4.03 g (50 mmol) Chlormethyl-methylether. Farblose Flüssigkeit, Sdp. $125^{\circ}/10^{-2}$ Torr, Ausb.: 8.6 g (68 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

Formaldehyd-[N-(diphenylmethyl)aminomethyl]-ethyl-acetal (10b)

Analog **5a** ausgehend von 4.73 g (50 mmol) Chlormethyl-ethylether. Farblose Flüssigkeit, Sdp. $125\text{--}126^{\circ}/10^{-2}$ Torr, Ausb.: 7.7 g (57 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

N-(Diphenylmethyl)aminomethoxy-trimethylsilan (11)

Analog **5a** ausgehend von 5.43 g (50 mmol) Chlortrimethylsilan. Hellgelbe Flüssigkeit, Sdp. $103\text{--}105^{\circ}/10^{-2}$ Torr, Ausb.: 11.8 g (83 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

Literatur

- 1 H. Böhme und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1928.
- 2 J. E. Banfield, G. M. Brown, F. H. Davey, W. Davies und T. H. Ramsay, Aust. J. Sci. Res. Ser. A **1**, 330 (1948); C.A. **46**, 5558 (1952).
- 3 H. Böhme und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. 1978, 381.
- 4 Vgl. E.-U. Würthwein, Angew. Chem. **93**, 110 (1981); H. Böhme, G. Braun und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. 1983, 717.
- 5 M.J.O.'Donnell und T.M. Eckrich, Tetrahedron Lett. 1978, 4625.

[Ph 751]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 417–420 (1984)

Antimykotische Wirkstoffe, 16. Mitt.¹⁾**Halogenierte Cyanaminomethylenpiperidine und -piperazine⁺**

Alfred Kreutzberger^{*)}⁺⁺⁾ und Elfriede Kreutzberger

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz,
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
Eingegangen am 25. Februar 1983

Die in Gegenwart der sekundären Amine **5a–e** mit Hilfe von s-Triazin (**2**) als Dreikomponentenreaktion durchgeführte Aminomethylierung von Cyanamid (**1**) liefert die korrespondierenden als Dehydro-N-Mannich-Basen aufzufassenden Cyanaminomethylenheterocyclen **6a–e**. Insbesondere **6a** und **6e** besitzen antimykotische Wirksamkeit.

^{*)} Herrn Prof. Dr. Felix Zymalkowski, Universität Bonn, mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

⁺⁺⁾ Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Instituts für Pharmazie der Universität Alexandrien/Ägypten, Oktober 1982.

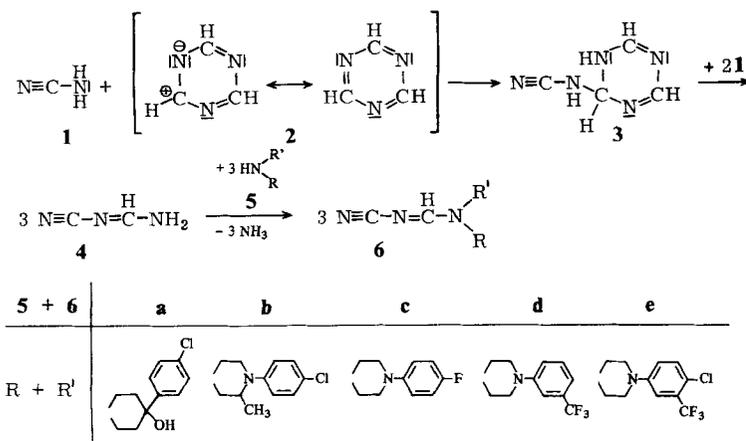
Antimycotic Agents, XVI: Halogenated (Cyanaminomethylene)piperidines and -piperazines

The aminomethinylation of cyanamide (**1**) by means of *s*-triazine (**2**), carried out as three-component reaction in the presence of the secondary amines **5a–e**, yields the cyanaminomethylene heterocycles **6a–e**, which are to be classed as dehydro-*N*-Mannich bases. Compounds **6a** and **6e** in particular show antimycotic activity.

In Fortsetzung unserer Arbeiten zur Entwicklung neuer antimykotischer Wirkstoffe auf heterocyclischer Basis¹⁻³ sind im Hinblick auf N≡C-Gruppen^{4,5}, aromatische Strukturelemente^{6,7} und Halogenatome^{8,9} enthaltende, bekannte antimykotische Wirkstoffe entsprechende Partialstrukturen in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden. Zur Entwicklung solcher Strukturen erschien die in jüngerer Zeit auch zur Darstellung muskelrelaxierender Wirkstoffe eingesetzte Aminomethinylierungsreaktion¹⁰ geeignet.

Nach diesem Reaktionsprinzip sind aus der Umsetzung von Cyanamid (**1**) mit *s*-Triazin (**2**) und 4-(*p*-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin (**5a**) das 4-(*p*-Chlorphenyl)-1-cyanaminomethylen-4-hydroxypiperidin (**6a**), mit 1-(*p*-Chlorphenyl)-2-methylpiperazin (**5b**) das 1-(*p*-Chlorphenyl)-4-cyanaminomethylen-2-methylpiperazin (**6b**), hervorgegangen. Der wirkungsverstärkende Einfluß von Fluorgruppierungen, wie in dem gegen *Cladosporium fulvum* und *Fusicladium dendriticum* gerichteten 2-Methylthio-4,6-bis(trifluormethyl)pyrimidin⁸ oder dem gegen *Botrytis cinerea* effektiven *N,N*-Dimethyl-*N'*-phenyl-(*N'*-fluordichlormethylthio)sulfamid¹¹), motivierte die zu 1-Cyanaminomethylen-4-(*p*-fluorphenyl)piperazin (**6c**) führende Umsetzung von **1** und **2** mit 1-(*p*-Fluorphenyl)piperazin (**5c**) und die in 1-Cyanaminomethylen-4-[*m*-(trifluormethyl)phenyl]piperazin (**6d**) resultierende Reaktion von **1** und **2** mit 1-[*m*-(Trifluormethyl)phenyl]piperazin (**5d**). Das gemischt-halogenierte 6-Derivat 1-[*p*-Chlor-*m*-(trifluormethyl)phenyl]-4-cyanaminomethylenpiperazin (**6e**) wird durch Umsetzung von **1** und **2** mit 1-[*p*-Chlor-*m*-(trifluormethyl)phenyl]piperazin (**5e**) erhalten.

Die Bildung des Strukturtyps **6** erklärt sich als eine Dreikomponentenreaktion im Sinne einer *Mannich*-Kondensation, indem durch den elektrophilen Eingriff des *s*-Triazins (**2**) in die Aminogruppe des Cyanamids (**1**) verschiedene Intermediärstufen **3** durchlaufen



werden. Simultan tritt Ringspaltung unter Bildung von aminomethylierem Cyanamid **4** ein. Letzteres stabilisiert sich im Finalschrift durch Reaktion mit dem sekundären Amin **5** und dadurch Bildung der Dehydro-N-Mannich-Base **6**.

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften stellten sich innerhalb des Strukturtyps **6** Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit heraus. So vermag **6a** einen Hemmeffekt auszuüben gegen *Septoria nodorum*, *Fusarium nivale*, *Phoma betae* und *Pythium ultimum*. Ferner erwies sich **6e** im Reihenverdünnungstest als wirksam gegen *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis*.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparatur nach Linström, unkorrt. – IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer 237 und 421.

4-(p-Chlorphenyl)-1-cyanaminomethylen-4-hydroxypiperidin (**6a**)

In die durch Erhitzen von 2,1 g (50 mmol) Cyanamid (**1**) und 1,35 g (16,6 mmol) s-Triazin (**2**) in 50 ml Ethanol erhaltene klare Lösung werden nach Zugabe einer katalytischen Menge Piperidin 10,6 g (50 mmol) 4-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin (**5a**) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 7 h unter Rückfluß erhitzt, wobei unter Ammoniakentwicklung Braunfärbung eintritt. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird i. Vak. getrocknet. Aus Ethanol feine farblose Nadeln vom Schmp. 202–203°. Ausb. 11,8 g (99 % d. Th.). – IR: 3330 (OH-Valenz); 2940, 2910 (CH-Valenz); 2165 (C≡N-Valenz); 1600 (C=N-Valenz); 1360 (OH-Deformation); 1270, 1240, 1190, 1090 (CH-Deformation, 1,4-subst. Aromaten); 960 (OH-Wagging); 900, 810 cm⁻¹ (CH-Wagging). C₁₃H₁₄ClN₃O (263,7) Ber. C 59,2 H 5,35 N 15,9 Gef. C 59,0 H 5,43 N 15,7.

1-(p-Chlorphenyl)-4-cyanaminomethylen-2-methylpiperazin (**6b**)

Analog **3a** werden 10,54 g (50 mmol) 1-(p-Chlorphenyl)-2-methylpiperazin (**5b**), 1,35 g (16,6 mmol) **2** und 2,1 g (50 mmol) **1** in 100 ml absol. Ethanol durch 7stdg. Erhitzen zu **6b** umgesetzt. Aus Ethanol feine farblose Nadeln vom Schmp. 146–147°. Ausb. 13,0 g (99 % d. Th.). IR: 2970, 2920 (CH-Valenz); 2180 (C≡N-Valenz); 1610 (C=N-Valenz); 1580, 1490 (C=C-Ringschw.); 1460, 1430 (CH₂-Deformation); 1270, 1215 (CH-Deformation); 860, 810 (CH-Wagging); 730, 710 cm⁻¹ (C-Cl-Valenz). C₁₃H₁₅ClN₄ (262,8) Ber. C 59,4 H 5,75 N 21,3 Gef. C 59,5 H 5,81 N 21,3.

1-Cyanaminomethylen-4-(p-fluorphenyl)piperazin (**6c**)

Wie unter **3a** beschrieben, kondensieren 1,62 g (20 mmol) **2**, 2,52 g (60 mmol) **1** und 10,81 g (60 mmol) 1-(p-Fluorphenyl)piperazin (**5c**) in 100 ml absol. Ethanol während 7stdg. Erhitzens unter Rückfluß. Farblose Nadeln aus Ethanol; Schmp. 122°; Ausb. 12,8 g (92 % d. Th.). IR: 2920, 2830 (CH-Valenz); 2185 (N≡C-Valenz); 1620 (C=N-Valenz); 1510, 1430 (CH₂-Deformation); 1320, 1270 (CH-Deformation); 1160, 1140 (CF-Valenz); 830, 810 cm⁻¹ (CH-Wagging). C₁₂H₁₃FN₄ (232,3) Ber. C 62,1 H 5,64 F 8,2 N 24,1 Gef. C 61,9 H 5,59 F 8,5 N 24,1.

1-Cyanaminomethylen-4-[m-(trifluormethyl)phenyl]piperazin (6d)

Entsprechend **3a** wird ein aus 2,1 g (50 mmol) **1**, 1,35 g (16,6 mmol) **2**, 11,5 g (50 mmol) 1-[m-(Trifluormethyl)phenyl]piperazin (**5d**) und 100 ml absol. Ethanol bestehendes Reaktionsgemisch unter Rückfluß 7 h erhitzt. Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 99–100°. Ausb. 11,5 g (82 % d. Th.). IR: 3020 (C=C-Valenz); 2940, 2930, 2840 (CH-Valenz); 2180 (C≡N-Valenz); 1640 (C=N-Valenz); 1580, 1490 (C=C-Ringschwing.); 1350 (CF₃-Valenz); 950 (CH-Deformation); 890, 780, 690 cm⁻¹ (CH-Wagging). C₁₃H₁₃F₃N₄ (282,3) Ber. C 55,3 H 4,64 N 20,2 Gef. C 55,5 H 4,83 N 20,2.

1-[p-Chlor-m-(trifluormethyl)phenyl]-4-cyanaminomethylenpiperazin (6e)

1,35 g (16,6 mmol) **2**, 2,1 g (50 mmol) **1** und 13,2 g (50 mmol) 1-[p-Chlor-m-(trifluormethyl)phenyl]piperazin (**5e**) in 100 ml absol. Ethanol werden 7 h unter Rückfluß erhitzt. Aus Ethanol farblose Nadeln vom Schmp. 119–120°. Ausb. 14,1 g (89 % d. Th.). IR: 2915, 2840 (CH-Valenz); 2185 (N≡C-Valenz); 1630 (C=N-Valenz); 1490, 1430 (CH₂-Deformation); 1310, 1270 (CH-Deformation); 1230, 1140 (CF₃-Deformation); 860, 800 (CH-Wagging); 730 cm⁻¹ (CCl-Valenz). C₁₃H₁₂ClF₃N₄ (316,7) Ber. C 49,3 H 3,82 Cl 11,2 F 18,0 N 17,7 Gef. C 49,1 H 3,88 Cl 11,2 F 18,2 N 17,7.

Literatur

15. Mitt.: A. Kreutzberger und B. Richter, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 337 (1983).
- A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 532.
- A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 906 (1980).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 175 (1979).
- E. Merck AG (Erf. A. v. Schoor, E. Jacobi, S. Lust und H. Flemming), D.A.S. 1060655 (26. Okt. 1957); C.A. **55**, 7748f (1961).
- A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 486 (1979).
- T. Sabalitschka, H. Marx und U. Scholz, *Arzneim. Forsch.* **5**, 259 (1955).
- A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Arzneim. Forsch.* **28**, 235 (1978).
- J. McLeod und W. O. Nelson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **10**, 259 (1959).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Tetrahedron* **32**, 2603 (1976).
- Bayer AG (Erf. E. Klauke, E. Kühle, F. Grewe und H. Kaspers), D.A.S. 1193498 (3. Nov. 1960); C.A. **58**, 9093b (1963).