

Nadeln aus. Man nimmt alles in Benzol auf und wäscht mit 30proz. Natronlauge, bis eine Probe mit Silbernitrat keine Reaktion mehr zeigt. Die org. Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und i. Vak. destilliert. 10: Schmp. 37°, Sdp.<sub>0,005</sub> 92°, Ausb. 80 %. 11: Schmp. 57,5°, Hydrochlorid: Schmp. 237° (Zers.), Pikrat: Schmp. 186° (Zers.), Ausb. 80 %.

Die Elementaranalysen (C, H, O, N, Br) stimmen gut mit den berechneten Werten überein.

---

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 533]

A. Kreutzberger

Antimykotische Wirkstoffe, 3. Mitt.<sup>1)2)</sup>

### Fungistatische Wirksamkeit in der Reihe der Dehydro-N-Mannich-Basen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 14. Januar 1975)

---

Aus der die Umsetzung von Cyanamid (1) mit s-Triazin (2) und einem sekundären Amin 5, hier N-Methyl-4-chlor-anilin (5a), Bis-[2-hydroxy-äthyl]-amin (5b), Bis-[2-äthyl-hexyl]-amin (5c), 4-Methyl-piperidin (5d) und 1-Methyl-piperazin (5e), beinhaltenden Dreikomponentenreaktion sind die entsprechenden Dehydro-N-Mannich-Basen 6a, 6b, 6c, 6d und 6e hervorgegangen. 6a, 6b und 6e weisen auffallende phytofungistatische Wirksamkeit auf.

#### Fungistatic Activity in the Series of Dehydro-N-Mannich-Bases

The dehydro-N-Mannich-bases 6a, 6b, 6c, 6d, and 6e are the result of a three component reaction comprising the interaction of cyanamide (1) with s-triazine (2) and a secondary amine (5), here N-methyl-4-chloroaniline (5a), bis-[2-hydroxyethyl]-amine (5b), bis-[2-ethylhexyl]-amine (5c), 4-methyl-piperidine (5d), and 1-methyl-piperazine (5e). 6a, 6b, and 6e exhibit pronounced phytofungistatic activity.

---

Es hat in jüngster Zeit gezeigt werden können, daß die unter Einwirkung von s-Triazin (2) auf H-aktive Verbindungen erfolgende Aminomethylierungsreaktion zur Entwicklung analgetischer Wirkstoffe herangezogen werden kann<sup>3)</sup>. In analoger

---

1 1. Mitt. A. Kreutzberger, Tetrahedron (London) 28, 4877 (1972).

2 2. Mitt. A. Kreutzberger, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 80, 255 (1973).

3 A. Kreutzberger und F. Kreutzberger, Tetrahedron (London) 31, 93 (1975).

Weise läßt sich durch Cyclisierung von Biguaniden mit Hilfe von *s*-Triazin (2) die Synthese bestimmter Diuretikastrukturen realisieren<sup>4)</sup>.

Während der elektrophile Eingriff des *s*-Triazins (2) in verschiedene NH-aktive Verbindungen, wie 1-Amino-adamantan<sup>5)</sup>, 2-Amino-4-methyl-thiazol<sup>6)</sup> und 4-Amino antipyrin<sup>7)</sup>, einen glatten Verlauf nahm, blieb in anderen Fällen eine Umsetzung aus. Als jedoch solche Reaktionsgemische zusätzlich mit einem sekundären Amin wie Piperidin oder Morpholin versetzt wurden, setzte eine ungewöhnlichen Verlauf nehmende Reaktion ein. Die dabei resultierenden Endprodukte erwiesen sich als das Ergebnis einer nach dem Prinzip einer Mannich-Kondensation ablaufenden Dreikomponentenreaktion und waren als Dehydro-N-Mannich-Basen anzusprechen. Innerhalb dieser Strukturklasse verdienen Vertreter Interesse, die aus Cyanamid (1) als der NH-aktiven Komponente hervorgegangen sind<sup>1)</sup> und die phytofungistatische Effekte auszulösen vermögen<sup>2)</sup>.

Die von N-Methyl-N-phenyl-N'-cyan-formamidin<sup>1)</sup> gegen Erysiphe graminis und Colletotrichum ausgeübte Wirkung<sup>2)</sup> legte weitere Versuche zur Wirkungsverstärkung durch Strukturabwandlung nahe. Bei dem Vorhaben, diesem Ziel durch Einführung geeigneter funktioneller Gruppen näherzukommen, gelang die Synthese des N-Methyl-N-(4-chlor-phenyl)-N'-cyan-formamidins (6a) durch Umsetzung von Cyanamid (1) mit *s*-Triazin (2) und N-Methyl-4-chlor-anilin (5a).

Ebenfalls zur Einführung funktioneller Gruppen, wie der in anderen Fungiziden bewährten OH-Gruppe<sup>8)</sup>, regte das gegen Cercospora wirksame<sup>2)</sup> N,N-Diäthyl-N'-cyan-Formamidin<sup>1)</sup> an. Aus diesen Untersuchungen ist das durch Umsetzung von Bis-[2-hydroxy-äthyl]-amin (5b) mit 1 und 2 erhaltliche N,N-Bis-[2-hydroxy-äthyl]-N'-cyan-formamidin (6b) hervorgegangen.

Im Hinblick auf die fungizide Wirksamkeit verschiedener, langkettige Alkylgruppen tragender Strukturen<sup>9)</sup> erschien eine weitere Kettenverlängerung der bisher dargestellten<sup>1)</sup> und als phytofungistatisch wirksam befundenen N, N-Bis-alkyl-N'-cyan-formamidine erstrebenswert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen hat in der durch Reaktion des Bis-[2-äthyl-hexyl]-amins (5c) mit 1 und 2 realisierten Synthese des N,N-Bis-[2-äthyl-hexyl]-N'-cyan-formamidins (6c) seinen Niederschlag gefunden.

Im 1-Cyanformimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin liegt eine Verbindung vor, die gegen Erysiphe graminis, Pythium debaryanum und Fusicladium Wirksamkeit entfaltet. Die Gegenwart von Methylgruppen an Heteroalkan-Teilstrukturen in fun-

4 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 308, 148 (1975).

5 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Tetrahedron Letters (London) 1971, 3635.

6 A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, Chemiker-Ztg. 98, 160 (1974).

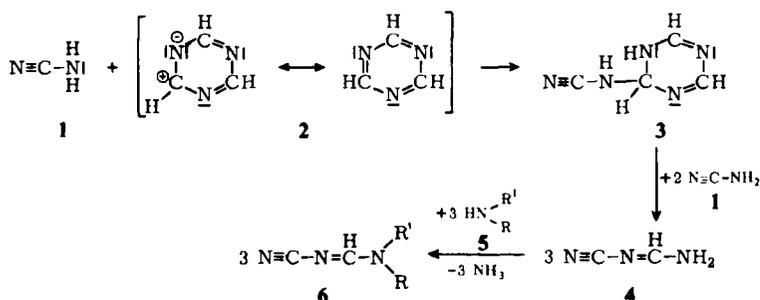
7 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 307, 836 (1974).

8 E. M. Stoddard und A. E. Dimond, Phytopathology 41, 337 (1951).

9 K.-H. König, E.-H. Pommer und W. Sanne, Angew. Chem. 77, 327 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 336 (1965).

giziden Wirkstoffen<sup>10)11)</sup> inspirierte die Inkorporation entsprechender Gruppierungen in Dehydro-N-Mannich-Basen **6**. So hat sich durch Umsetzung von 4-Methyl-piperidin (**5d**) mit **1** und **2** die Synthese des 4-Methyl-1-cyanformimidoyl-piperidins (**6d**), durch Reaktion von 1-Methyl-piperazin (**5e**) mit **1** und **2** die des 1-Methyl-4-cyanformimidoyl-piperazins (**6e**), verwirklichen lassen.

Die zum Strukturtyp der Dehydro-N-Mannich-Basen (**6**) führende Bildungsweise beinhaltet eine mit dem elektrophilen Eingriff des s-Triazins (**2**) in die Aminogruppe des Cyanamids (**1**) über das Intermediärprodukt **3** einhergehende Ringspaltung von **2**, gefolgt von einer Umsetzung des entstandenen Cyanformamidins **4** mit dem jeweils gegenwärtigen sekundären Amin **5**. Diese Interpretation des Bildungsmechanismus wird gestützt durch die Isolierung des Zwischenproduktes **4** und dessen nachträgliche Umsetzung mit **5** zu **6**.



<b>5, 6</b>	R	R'
<b>a</b>	-CH <sub>3</sub>	
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> --CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> --CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
<b>d</b>	R + R' =	
<b>e</b>	R + R' =	

Bei der Prüfung auf antimykotische Wirksamkeit fiel **6a** besonders durch seine Effektivität gegen *Piricularia oryzae* und *Erysiphe graminis* auf. **6b** erwies sich als wirksam gegen *Puccinia*, **6e** gegen *Botrytis*.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, sei für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Cyanamid, gedankt.

10 K. Bodendorf, J. prakt. Chem. 126, 233 (1930).

11 G. Schmidt-Kastner, Liebigs Ann. Chem. 668, 122 (1963).

## Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Messingblock (unkorr.).

### *N*-Methyl-*N*-(4-chlor-phenyl)-*N'*-cyan-formamidin (6a)

Die durch 2stdg. Erhitzen von 5,4 g (0,066 Mol) *s*-Triazin (2) und 8,4 g (0,2 Mol) Cyanamid (1) in 80 ml absol. Äthanol unter Rückfluß bereitete Lösung wird mit 28,2 g (0,2 Mol) *N*-Methyl-4-chlor-anilin (5a) versetzt. Während des anschließenden 24stdg. Erhitzens vollzieht sich die Reaktion unter NH<sub>3</sub>-Entwicklung. Der nach Beendigung der Reaktion vom Lösungsmittel i. Vak. befreite dickflüssige Rückstand wird durch Kühlung auf -20° zur Kristallisation gebracht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf Tonplatten abgepreßt. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (2 : 1) fallen farblose, quaderförmige Kristalle vom Schmp. 100–101° an. Ausbeute: 30,6 g (79 % d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub> (193,6) Ber.: C 55,80 H 4,17 Cl 18,32 N 21,71; Gef.: C 55,67 H 4,27 Cl 18,24 N 21,59.

### *N,N*-Bis-[2-hydroxy-äthyl]-*N'*-cyan-formamidin (6b)

In die durch 2stdg. Erhitzen von 4 g (0,05 Mol) 2 und 6,3 g (0,15 Mol) 1 in 40 ml absol. Äthanol hergestellte klare Lösung werden 15,8 g (0,15 Mol) 5b eingetragen. Beim Erhitzen des Reaktionsgemisches zum Sieden setzt Reaktion unter starker Ammoniakentwicklung ein. Nach 12stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der viskose Rückstand durch Verreiben mit Äther unter Eiskühlung zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Äthanol führt zu farblosen, drusenartig ausgebildeten Nadeln vom Schmp. 64–65°. Ausbeute: 14,4 g (61 % d. Th.).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (157,2) Ber.: C 45,85 H 7,05 N 26,74; Gef.: C 45,57 H 7,12 N 26,71.

### *N,N*-Bis-[2-äthyl-hexyl]-*N'*-cyan-formamidin (6c)

Durch 2stdg. Erhitzen von 2,7 g (0,033 Mol) 2 und 4,2 g (0,01 Mol) 1 in 30 ml absol. Äthanol entsteht eine klare Lösung, in die 24,1 g (0,1 Mol) 5c<sup>(12)13</sup> eingetragen werden. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung erhitzt (60 Std.). Beim Abkühlen auf Raumtemp. entsteht eine trübe Lösung, die durch Einengen eine hellgelbe Suspension ergibt. Das nach Absaugen geklärte dickflüssige Filtrat liefert nach wiederholtem Fraktionieren i. Vak. ein viskoses, farbloses Öl; Sdp.<sub>0,88</sub> = 208–209°, n<sub>D</sub><sup>22</sup> = 1.4900. Ausbeute: 6,8 g (23,1 % d. Th.).

C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub> (293,5) Ber.: C 73,66 H 12,02 N 14,32; Gef.: C 73,50 H 12,00 N 14,27.

### 4-Methyl-1-cyanformimidoyl-piperidin (6d)

14,9 g (0,15 Mol) 5d wurden in eine durch 2stdg. Erhitzen von 4 g (0,05 Mol) 2 und 6,3 g (0,15 Mol) 1 in 40 ml absol. Äthanol hergestellte Lösung eingetragen. Hierbei erwärmte sich das Reaktionsgemisch und setzte Ammoniak frei. Nach 12stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der ölartige Rückstand wiederholt i. Vak. fraktioniert. Farblose viskose Flüssigkeit, Sdp.<sub>0,4</sub> = 170–171°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.5421; Ausbeute: 17,8 g (78 % d. Th.).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (151,2) Ber.: C 63,54 H 8,67 N 27,79; Gef.: C 63,35 H 8,66 N 27,71.

12 W. M. Quattlebaum und D. M. Young, Amer. Pat. 2265312 (1941); C. A. 36, 1956<sup>6</sup> (1942).

13 J. W. Clark und A. L. Wilson, Amer. Pat. 2319848 (1939); C. A. 37, 6275<sup>6</sup> (1943).

*1-Methyl-4-cyanformimidoyl-piperazin (6e)*

Zu der durch 2stdg. Erhitzen von 2,7 g (0,033 Mol) **2** und 4,2 g (0,1 Mol) **1** in 40 ml absol. Äthanol unter Rückfluß hergestellten Lösung werden 10,0 g (0,1 Mol) **5e**<sup>14)</sup> hinzugefügt. Das anschließende 24stdg. Erhitzen des Reaktionsgemisches zum Sieden ist von mäßiger Ammoniakentwicklung begleitet. Nach dem Abkühlen wird der vom Lösungsmittel befreite sirupartige Rückstand durch Auftragen auf eine gekühlte Tonplatte zur Kristallisation gebracht. Durch Umkristallisieren aus Benzol/niedrigsiedendem Petroläther (1 : 4) werden feine hellgelbe Nadeln vom Schmp. 48–49° erhalten. Ausbeute: 10,2 g (67 % d. Th.). Um einer Zersetzung vorzubeugen, muß die Substanz vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

$C_7H_{12}N_4$  (152,2) Ber.: C 55,24 H 7,95 N 36,81; Gef.: C 55,00 H 8,10 N 36,55.

14 H. W. Stewart, R. J. Turner, J. J. Denton, S. Kushner, L. M. Brancone, W. L. McEwen, R. I. Hewitt und Y. Subbarow, *J. org. Chemistry* **13**, 134 (1948).

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2–4

[Ph 535]

## B. Unterhalt und D. Thamer

Nitramine<sup>1)</sup>, 7. Mitt.

## Nitraza-alkansäuren und ihre Derivate\*

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn. (Eingegangen am 15. Januar 1975).

Primäre Nitramine **1** addieren Acrylnitril zu 4-Nitraza-alkansäurenitrilen **3**, die mit konz. Salzsäure die Titelverbindungen **4** liefern. Diese werden in die Ester **5** und die Amide **7–10** übergeführt.

## Nitraza-alkanoic Acids and Their Derivatives

Primary nitramines **1** add acrylonitrile to 4-nitraza-alkanonitriles **3**, which are hydrolysed to the title compounds **4** by hydrochloric acid. **4** are changed into the esters **5** and the amides **7–10**.

Wie wir bereits berichteten, werden Nitramine **1** in Gegenwart von Triton B an Vinylsulfone addiert und liefern u. a. Alkylsulfonyläthylnitramine **2**<sup>2)</sup>.

\* Aus der Dissertation *D. Thamer*, Marburg 1972.

1 6. Mitt.: B. Unterhalt und D. Thamer, *Arch. Pharmaz.* **307**, 731 (1974).

2 B. Unterhalt und D. Thamer, *Arch. Pharmaz.* **307**, 466 (1974).