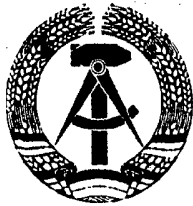


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 874

Int.Cl.³

3(51) C 07 D239/84

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2370 790

(22) 01.02.82

(44) 05.10.83

(71) ADW DER DDR, BERLIN, DD

(72) BURKHARDT, UDO, DR. DIPL.-CHEM.; JOHNE, SIEGFRIED, PROF. DR. SC. DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, INST. F. BIOCHEMIE DER PFLANZEN BFS 4020 HALLE (SAALE) WEINBERG

3

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-HYDRAZINOPERIMIDINEN

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel III und deren Salze zu synthetisieren. Erfindungsgemäß wird ein Salz eines Alkylthiooperimidins oder dieses selbst mit einem Hydrazin in Lösung oder Suspension bei 0 bis 150°C und unter Schutzgas zu Hydrazinoperimidinen der allgemeinen Formel IIIa umgesetzt. Diese können unter der Bedingung, daß $R^7 = R^8 = H$ ist, mit Aldehyden und Ketonen der allgemeinen Formel R^9-CO-R^{10} in Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb überführt werden. Durch Zusatz von Säuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III werden die gewünschten Salze hergestellt. Die synthetisierten Verbindungen sind für die Medizin von Interesse, können aber auch in der Landwirtschaft Verwendung finden. Sie werden durch das erfindungsgemäße Verfahren in großer Reinheit und hoher Ausbeute gewonnen. Formel III

237079 0

Verfahren zur Herstellung von 2-Hydrazinoperimidinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Hydrazinoperimidinen der allgemeinen Formel III und deren Salzen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die Landwirtschaft von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß eine Reihe 2-substituierter Derivate des Perimidins Wirkungen auf lebende Objekte ausübt. Zum einen werden 2-Hydrazino-3a,4,5,6-tetrahydroperimidine beschrieben, die bei normotonen und hypertonen Tieren Blutdruck senken (DE 28 16 123, C 07 D 239/70; DE 28 39 137, C 07 D 403/04). Zum anderen gibt es 2-Carbaminsäureester des Perimidins, die Bedeutung bei der Bekämpfung von Pilzen, besonders von *Phytophthora infestans* haben (DD 137 713, C 07 D 239/84).

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel III und deren Salze für den Einsatz als Wirkstoffe in Pharmaka bzw. in bioziden Mitteln zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, technisch gut durchführbares Verfahren zur Herstellung von 2-Hydrazinoperimidinen und pharmazeutisch unbedenklichen bzw. für biozide Zwecke anwendbaren Salzen in guten Ausbeuten auszuarbeiten.

Erfindungsgemäß setzt man ein 2-Alkylthioperimidin der allgemeinen Formel I oder dessen Salz mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel II in Lösung oder Suspension, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C unter Inertgasatmosphäre zu einem 2-Hydrazinoperimidin der allgemeinen Formel IIIa um. Im Falle $R^7=R^8=H$ kann diese Verbindung mit Aldehyden oder Ketonen der allgemeinen Formel R^9-CO-R^{10} in polar protischen Lösungsmitteln mit oder ohne Säurezusatz in 2-Hydrazinoperimidine der allgemeinen Formel IIIb überführt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden als solche oder in Form ihrer Salze isoliert. Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel III stellt man die gewünschten Salze durch Zusatz der entsprechenden Säuren her.

In den Formeln stehen R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Nitro, R^5 für niederes Alkyl (C_1-C_5), R^6 für Wasserstoff, Alkyl (C_1-C_3), unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hetaryl (z.B. Furyl) und R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl (C_1-C_3), unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hetaryl (z.B. Furyl) (in den Formeln II und III bzw. IIIa) oder gemeinsam für eine Alkylengruppe $=C \begin{matrix} R^9 \\ \diagdown \\ R^{10} \end{matrix}$ (in Formel III bzw. IIIb). Dabei bedeuten R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Aryl oder Hetaryl.

Als Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel I sind sowohl im Ringsystem unsubstituierte Alkylthioperimidine, beispielsweise 2-Methylthioperimidin oder 2-Ethylthioperimidin, als auch

ringsubstituierte Alkylthioperimidine, z.B. 4-Halogen-, 4-Nitro-, 6-Halogen-, 6-Nitro-, 4,6-Dihalogen- oder 4,6-Dinitro-2-alkylthioperimidine bzw. deren Salze geeignet. Die verwendeten Salze sind vorzugsweise Hydrohalogenide, z.B. Hydroiodide, oder Methosulfate.

Setzt man zur Reaktion ein festes Hydrazin ein, so ist es manchmal zweckmäßig, die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels ablaufen zu lassen. Verwendet man flüssige Hydrazine, so kommt man im allgemeinen ohne säurebindendes Mittel aus, arbeitet jedoch mit einem großen Hydrazinüberschuß (Molverhältnis 1:2 bis 1:150).

Die gewonnenen 2-Hydrazinoperimidine der allgemeinen Formel IIIa sind ohne Reinigung für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb einsetzbar. Zur Umsetzung sind jedoch nur solche Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa geeignet, bei denen $R^7=R^8=H$ ist. Als Reaktionspartner kommen sowohl Aldehyde als auch Ketone der allgemeinen Formel R^9-CO-R^{10} zur Anwendung, wobei R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben. Man arbeitet in polar-protischen Lösungsmitteln mit oder ohne Säurezusatz bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen (auf höchstens $150^\circ C$) und erhält die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb meist schon innerhalb weniger Minuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach und technisch gut durchführbar und liefert die Verbindungen der allgemeinen Formel III in hohen Ausbeuten und in ausgezeichneter Reinheit. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind neu. Unter ihnen befinden sich solche, die potentiell als Hypertonikum eingesetzt werden können bzw. fungizide Wirkung aufweisen, so daß sie für die Medizin und die Landwirtschaft von Interesse sind. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind aber auch als Ausgangsstoffe für weitere Synthesen verwendbar.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Beispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

2-Hydrazinoperimidin

3 g (8,77 Millimol) 2-Methylthiooperimidinhydroiodid werden in 30 ml 85 %igem Hydrazinhydrat 30 Minuten unter Stickstoff bei 140-150 °C Badtemperatur unter Rückfluß gehalten. Dann läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, saugt schnell und scharf ab, wäscht mit wenig eiskaltem Methanol und trocknet bei 40 °C nach mehrmaligem Sekurieren mit Stickstoff im Vakuum. Im trockenen Zustand läßt sich die Substanz mehrere Monate unter Stickstoff unzersetzt halten.

Hellgelbe, grobe Kristalle

Ausbeute: 2,0 g (72,2 % d. Th.)

Fp: 181-186 °C Zers. (Methanol)

$C_{11}H_{10}N_4$ 198,1

MS (m/z) 198 (M^+)

Die Substanz kann ohne weitere Reinigung als Ausgangsstoff für die Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen eingesetzt werden.

Beispiel 2:

2-(2-Phenylhydrazino)-perimidin

6,84 g (20 Millimol) 2-Methylthiooperimidinhydroiodid werden in 40 ml Methanol suspendiert und langsam 10 ml frisch destilliertes Phenylhydrazin zugetropft. Anschließend erhitzt man die Reaktionsmischung 1,5 Stunden unter Rückfluß, läßt langsam erkalten, saugt ab und wäscht mit wenig eiskaltem Methanol nach. Der Feststoff besteht aus 0,97 g 2-Mercaptoperimidin. Die Mutterlauge wird eingeeengt, über Nacht stehengelassen und die ausgefallenen Kristalle mit Methanol ausgekocht.

Gelbliche Kristallfitterchen

237079 0

5

Ausbeute: 1,679 g (30,6 % d. Th.)

Fp: 348 °C Zers.

$C_{17}H_{14}N_4$ 274,2

MS (m/z) 274 (M^+)

Beispiel 3:

2-(4-Nitrobenzylidenhydrazino)-perimidin

99 mg (0,5 Millimol) 2-Hydrazinoperimidin und 75 mg (0,5 Millimol) p-Nitrobenzaldehyd werden 5 Minuten in wenig Methanol zum Sieden erhitzt. Ein ziegelrotes Pulver fällt aus, das man absaugt. Zur Reinigung wird aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausbeute: 120 mg (80 % d. Th)

Fp: >360 °C Zers. (DMF)

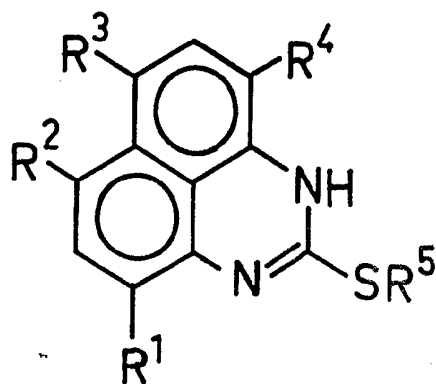
$C_{18}H_{13}O_2N_5$ 331,3

MS (m/z) 331 (M^+)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Hydrazinoperimidinen der allgemeinen Formel III und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-Alkylthioperimidin der allgemeinen Formel I oder dessen Salz mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel II mit oder ohne Zusatz eines säurebindenden Mittels in Lösung oder Suspension unter Inertgasatmosphäre zu einem 2-Hydrazinoperimidin der allgemeinen Formel IIIa umsetzt, das man im Falle $R^7=R^8=H$ mit Aldehyden oder Ketonen der allgemeinen Formel R^9-CO-R^{10} in polar-protischen Lösungsmitteln mit oder ohne Säurezusatz in 2-Hydrazinoperimidine der allgemeinen Formel IIIb überführen kann, und die Verbindungen der allgemeinen Formel III als solche oder nach Zusatz von Säuren in Form ihrer Salze isoliert, wobei in den Formeln R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Nitro, R^5 für niederes Alkyl (C_1-C_5), R^6 für Wasserstoff, Alkyl (C_1-C_3), unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hetaryl, R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl (C_1-C_3), unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hetaryl (in den Formeln II und III bzw. IIIa) oder gemeinsam für eine Alkylengruppe $=C \begin{matrix} R^9 \\ \diagdown \\ R^{10} \end{matrix}$ (in Formel III bzw. IIIb) stehen und R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des 2-Alkylthioperimidins der allgemeinen Formel I bzw. dessen Salzes mit dem Hydrazin der allgemeinen Formel II bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die 2-Alkylthioperimidine der allgemeinen Formel I in Form ihrer Hydrohalogenide oder Methosulfate eingesetzt werden.

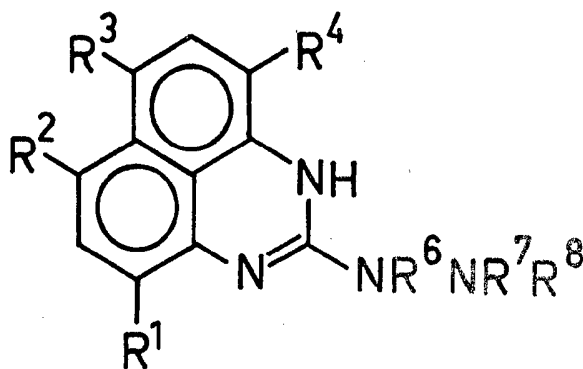
4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß feste Hydrazine eingesetzt und in Gegenwart säurebindender Mittel umgesetzt werden.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß flüssige Hydrazine in hohem molaren Überschuß (bis 150 fach) eingesetzt und ohne Zusatz säurebindender Mittel umgesetzt werden.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Hydrazinoperimidine der allgemeinen Formel IIIa hergestellt werden.
7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellten 2-Hydrazinoperimidine der allgemeinen Formel IIIa im Falle $R^7=R^8=H$ mit Aldehyden oder Ketonen in polar-protischen Lösungsmitteln mit oder ohne Säurezusatz zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb umgesetzt werden.
8. Verfahren nach Punkt 1, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß aus den Verbindungen der allgemeinen Formel III durch Zusatz von Säuren Salze hergestellt werden.



I



II



III

IIIa R⁷: Wasserstoff, Alkyl, unsubst. oder subst. Phenyl, Hetaryl,
R⁸: Wasserstoff, Alkyl, unsubst. oder subst. Phenyl, Hetaryl,

IIIb R⁷+R⁸: =CR⁹R¹⁰