

Über die Reaktionen von Guanidin bzw. Harnstoff mit Cyanhydrinen**

Über Heterocyclen, 64. Mitteilung

Winfried Wendelin*, Hans-Wolfgang Schramm
und Ilse Zmölnig

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 11. Dezember 1975. Angenommen 17. Dezember 1975.
Von den Autoren zur Veröffentlichung freigegeben 23. März 1980)

The Reactions of Guanidine and Urea with Cyanohydrines

Action of guanidine or urea on cyclohexanone-, cyclopentanone-, cycloheptanone- and acetonecyanohydrine **3a–3d** generates very different products:

3a reacts with guanidine in *DMF* to yield 1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-diimine (**5a**). Heating the components without solvent affords 7,14-diazadispiro[5.1.5.2]pentadecan-15-one(**7**)^{15–17}, the guanidine not participating in the reaction; similarly **3b** is transformed by guanidine to a pentacyclic dispirocompound (possible formulae **19** and **20**), whereas **3d** reacts to give 3,3,5,5-tetramethylpiperazine-2,6-dione(**21**)¹⁹. In 3-pentanone guanidine-cyanide condensates itself to give 2,4-diamino-triazine (**22**)^{21, 22}.

Action of urea on **3a–3d** yields the 4-imino-1,3-diazaspiroalkan-2-ones **6a–6c** and the 4-imino-5,5-dimethylimidazolidin-2-one **6d**^{6–8} resp. If the reaction of urea and **3d** is carried out in *DMF*, however, 5,5-dimethyl-4-ureido-3-imidazolin-2-one (**28**) (or the tautomeric carbamoyliminoimidazolidinone **27**) is produced.

The structures of the compounds prepared are proved by NMR-, IR- and mass spectra.

(*Keywords: 1,3-Diazaspiroalkan-2-ones, 4-imino; 1,3-Diazaspiro[4.5]decane-2,4-diimine; Guanidine-cyanide, reactions with ketones; Guanidine, reactions with cyanohydrines; 2-Imidazolidinones, 4-imino-5,5-disubstituted; Urea, reactions with cyanohydrines*)

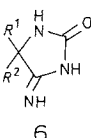
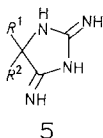
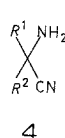
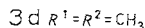
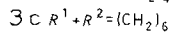
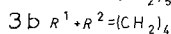
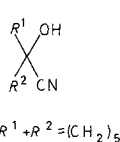
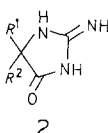
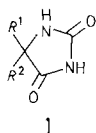
Einleitung

Imidazolidin-2,4-dione **1** und 2-Iminoimidazolidin-4-one **2** sind wohlbekannte Körperklassen^{1–5}; die Dione **1** lassen sich z. B. durch Umsetzung von Cyanhydrinen **3** bzw. Aminonitrilen **4** mit Ammoncarbonat darstellen^{1, 2},

** Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner zum 60. Geburtstag gewidmet.

Iminoimidazolidinone **2** sind durch Umsetzung von 2-Aminocarbonsäuren mit *S*-Alkylisothiuroniumsalzen³ oder Cyanamid⁴ oder Guanidincarbonat⁵ zu 2-Guanidinocarbonsäuren und nachfolgende Cyclisierung^{3, 4} derselben leicht zugänglich.

Im Gegensatz dazu ist über Imidazolidin-2,4-diimine **5** und über 4-Iminoimidazolidin-2-one **6**, die an den Stickstoffen keine Substituenten tragen, wenig bekannt: im Rahmen unserer Literaturrecherche fanden wir lediglich Angaben über das 4-Imino-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on **6d**⁶⁻⁸.

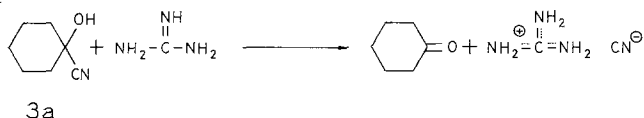


In Fortführung von Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen mit Guanidin⁹ bzw. Harnstoff¹⁰ versuchten wir nun, derartige Diimino- bzw. Iminooxoimidazolidine **5** bzw. **6** durch Einwirkung von Guanidin bzw. Harnstoff auf Cyanhydrine — im Sinne einer *Strecker-Tiemann*-Synthese¹¹⁻¹³ mit nachfolgender Cyclisierung — darzustellen (vgl. dazu auch¹⁴).

Ergebnisse und Diskussion

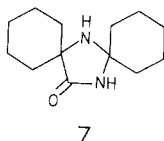
Über die Reaktionen von Cyanhydrinen mit Guanidin

In ersten Experimenten brachten wir 1-Hydroxy-1-cyclohexanecarbonitril (**3a**) mit Guanidin in Cyclohexanon zur Reaktion und beobachteten dabei, daß sich die beiden Komponenten schon bei Zimmertemperatur in wenigen Sekunden zu einem weißen Kristallbrei umsetzen, der laut Dünnschichtchromatogramm (DC) bzw. analytischen Nachweisreaktionen aus Guanidinyanid und Cyclohexanon besteht; diese Beobachtung wurde zum Anlaß genommen, Guanidinyanid darzustellen und im weiteren auch direkt mit Ketonen umzusetzen (siehe unten). Das Guanidin entreißt also dem Cyanhydrin **3a** schon in der Kälte ein Proton, was zum Zerfall des aus **3a** gebildeten Anions in ein Cyanidion und Cyclohexanon führt:

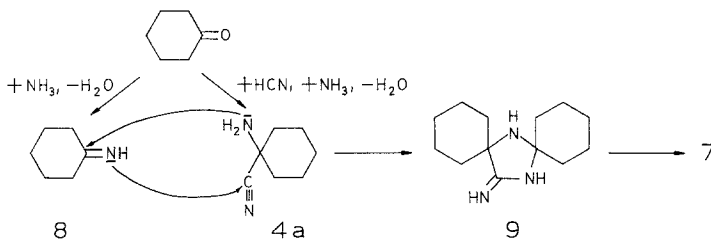


Erwärmt man das Gemisch von Guanidincyanid und Cyclohexanon weiter, so reagieren die Komponenten schließlich zu einer amorphen Masse. Aus dieser erhält man beim Anreiben ein Produkt **A** vom Schmelzpunkt 219° , dessen Summenformel laut Analyse und Massenspektrum $C_{13}H_{22}N_2O$ ist. Auf Grund weiterer chemischer und spektroskopischer Befunde (vgl. exper. Teil) stellten wir fest, daß **A** als 7,14-Diazadispiro[5.1.5.2]pentadecan-15-on (**7**) vorliegt.

7 wurde von anderen Autoren¹⁵⁻¹⁷ bereits aus dem 1-Amino-1-cyclohexan-carbonitril (**4a**) bzw. aus dem 1,1'-Iminodi(cyclohexan-1-carbonitril) dargestellt. Wir haben die von uns synthetisierte Verbindung **7** mit einem nach *Noland, Sundberg* und *Michaelson*¹⁶ dargestellten Produkt **7** IR-spektroskopisch verglichen und für identisch befunden.



Die Bildung des Diazaspiropentadecanons **7** aus Guanidincyanid und Cyclohexanon kann etwa wie folgt erklärt werden: Das Guanidincyanid zersetzt sich beim Erwärmen zu HCN , NH_3 und Cyanamid bzw. Harnstoff; das gebildete NH_3 bzw. HCN und NH_3 setzen sich mit Cyclohexanon unter Wasserabspaltung zum Cyclohexylidenimin **8** bzw. zum 1-Amino-1-cyclohexan-carbonitril (**4a**) um; **8** und **4a** cyclisieren zum Imin **9** und dieses wird im alkalischen Milieu zum Endprodukt **7** verseift:

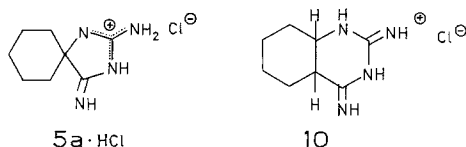


Mit wäßr. HCl läßt sich **7** in das Hydrochlorid $7 \cdot HCl$ überführen, welches in wäßr. Lösung schwach sauer reagiert.

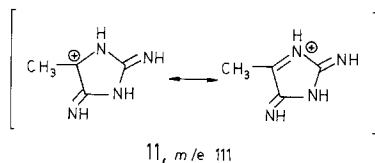
Um die Bildung von **7** bzw. die Zersetzung des Guanidins zu vermeiden, haben wir in weiteren Experimenten **3a** und Guanidin ohne Zusatz von Cyclohexanon auch bei tieferen Temperaturen bzw. in Ethanol als Lösungsmittel und unter Zugabe von Trockenmitteln umgesetzt. Wir konnten aber auch unter diesen Bedingungen außer dem Diazadispiropentadecanon **7** kein weiteres Reaktionsprodukt erhalten bzw. isolieren.

Im Gegensatz dazu bildet sich bei der Einwirkung von Guanidin auf das Cyanhydrin **3a** in *DMF* neben wenig **7** eine neue Substanz, das 1,3-

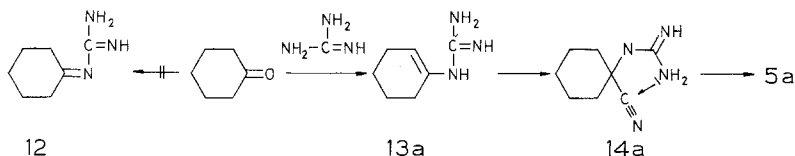
Diazaspiro[4.5]decan-2,4-diimin (**5a**) als Hauptprodukt. **5a** konnte nach Abdampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen in wäßr.-alkoholischer HCl mit Aceton als Hydrochlorid **5a** · HCl gefällt werden. Für die Strukturformel **5a** · HCl und gegen — prinzipiell mögliche — andere Formeln wie z. B. **10** spricht das NMR-Spektrum (in *DMSO-d₆*), in dem für die 10 Methylenprotonen ein breites Multiplett bei $\delta = 1,0\text{--}2,0$ ppm erscheint (keine Signale für tert. Protonen bei tieferem Feld).



Die Lage der NH-Protonen in **5a** · HCl kann nicht eindeutig fixiert werden. Das Kation in **5a** · HCl dürfte aber, wie im Formelbild gezeigt, als 2-Amino-4-imino-2-imidazolidinyliumion vorliegen, weil in diesem die positive Ladung besser als in den zahlreichen möglichen tautomeren Kationen stabilisiert ist. Die im NMR-Spektrum beobachteten Signale bei $\delta = 9,80$; $8,90$; $8,20$ und $7,45$ ppm im Intensitätsverhältnis 1:2:1:1 können gut den Protonen der NH- bzw. NH_2 -Gruppe in Position 4 und 2 bzw. den NH-Protonen in 3- und 1-Stellung von **5a** · HCl zugeordnet werden. Bei der Ionisierung im Massenspektrographen erweist sich **5a** als stabile Verbindung: Der Molekülpeak bei m/e 166 besitzt die relative Intensität (R.I.) 99. M^+ dürfte aus dem Cyclohexanring das Fragment $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\cdot$ verlieren, wobei Ionen der Masse 111 (base peak, wahrscheinlich **11**) entstehen. Daneben fragmentiert das Molekülion unter Abspaltung von HCN und $\text{H}\cdot$ bzw. von Cyanamid zu Kationen der Masse 138 (R.I. = 45) bzw. 124 (R.I. = 52).



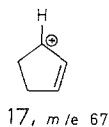
Die Bildung des Diimins **5a** dürfte zunächst ähnlich wie eine *Strecker*-synthese^{11–13} ablaufen, wobei jedoch nicht die *Schiffsche* Base **12**, sondern — wegen der Säureamidstruktur des Guanidins — das Enamin **13a** als Zwischenprodukt auftritt. **13a** addiert unter Bildung des Canecyclohexylguanidins **14a** HCN und cyclisiert zum Imidazolderivat **5a**:



Parallel mit den obengen. Versuchen studierten wir auch die Einwirkung von Guanidin auf das 1-Hydroxy-1-cyclopentancarbonitril (**3b**): Laut DC reagierten dabei die eingesetzten Komponenten stets zu 4—5 Produkten, von denen wir nur die schwerlösliche Verbindung **B** isolieren konnten. Die Summenformel von **B** ergibt sich aus dem Massenspektrum und der Analyse mit $C_{17}H_{24}N_2O_2$. Dementsprechend ist **B** unter Beteiligung von drei Molekülen Cyclopentanon entstanden, also weder ein Homologes des Diazadispiropentadecanons **7** noch ein Diazaspiro[4.4]nonandiimin **5b**.

Zur Erstellung der Strukturformel von **B** stehen weiters folgende Befunde zur Verfügung: **B** ist weder in Säuren noch in Laugen löslich; Strukturformeln mit basischem Stickstoff bzw. mit isolierter Amidin-Gruppierung dürften daher nicht zutreffen. **B** ist ferner stabil gegen Br_2 bzw. gegen $KMnO_4$ in Eisessig, dürfte also keine $C=C$ -Doppelbindung aufweisen. Im NMR-Spektrum (in CF_3COOD) wurde kein Proton bei tiefem Feld gefunden, die Resonanzen für alle Methylen- bzw. ev. auch Methinprotonen liegen in einem breiten Signal bei $\delta = 1,8—2,2$ ppm. Im IR-Spektrum (KBr) treten Banden u. a. bei $3\,190$ (m), $3\,060$ (w), $1\,710$ (m) und $1\,670\text{ cm}^{-1}$ (s) auf, die für eine Laktamgruppierung im Sechs- (oder ev. im Fünf)ring sprechen.

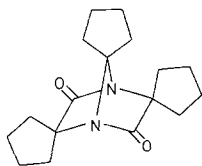
Eine Analyse des Massenspektrums von **B** ($M = 288$) zeigt, daß die wichtigsten kleineren Fragmente, die aus M^+ entstehen, zugleich typische Fragmente des Cyclopentanon- bzw. des 2-Cyclopentylidencyclopentanonkations sind; dies deutet darauf hin, daß sowohl das Cyclopentan- als auch das Cyclopentylcyclopentanringsystem in **B** vorkommen, vgl. die Formel **19**. Im einzelnen treten z. B. **15** (m/e 41, bei **B**: base peak) und **16** (m/e 55, R.I. = 33) auch im Massenspektrum des Cyclopentanons¹⁸ als besonders starke Peaks auf, während die Kationen der Masse 67 (vermutlich **17**, R.I. bei **B**: 66), 79 (R.I. = 30) und 91 (R.I. = 18) besonders wichtige Fragmente auch des Cyclopentylidencyclopentanonmoleküls sind (vgl. Tab. exp. Teil).



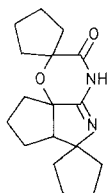
M^+ fragmentiert andererseits bevorzugt zu $M^+ - 41$ (R.I. = 55) bzw. zu $M^+ - (67 + 2)$, ev. auch $M^+ - (41 + 28)$ usw., vgl. exper. Teil. Nicht klar ist, wie das — notwendigerweise hochkondensierte — Fragment der Masse 103 (R.I. = 62) entsteht (C_8H_7 oder C_8H_5N ?).

Versuche zur Erstellung der Strukturformel von **B** zeigten, daß die drei Cyclopentanringe in **B** nicht — wie z. B. in der Trispiroverbindung **18** — voneinander getrennt auftreten. In Verbindungen wie **18** gibt es nämlich — da alle 24 Protonen an den drei Cyclopentylidenresten

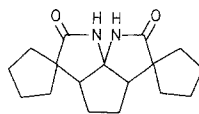
sitzen — keine NH-Gruppen. Am ehesten vereinbar mit den genannten Befunden sind Formeln bzw. Verbindungen, die zwei oder drei miteinander (durch Aldolreaktion) direkt verknüpfte Cyclopentanringe aufweisen und die als pentacyclische Dispiroverbindungen vorliegen. So könnte **B** z. B. ein 7,7'-Dihydrodispiro[cyclopentan-1,2'-(cyclopenta[3,4]pyrrolo[3,2-b][1,3]oxazin)-6',1''-cyclopentan]-3'(4'*H*)-on (**19**) oder ein Perhydrodispiro[cyclopentan-1,3'-(cyclopenta[1,2-b:1,5-b]dipyrrol)-6',1''-cyclopentan]-2',7'-dion (**20**) sein. Die Bildung von **19** bzw. **20** (oder ähnlich gebauter Verbindungen) durch Kondensation von Cyclopentanon und Cyclopentylidencyclopentanon bzw. von 2,5-Dicyclopentylidencyclopentanon mit Blausäure wäre durchaus denkbar, doch sind endgültige Aussagen über die Struktur von **B** auf Grund der vorliegenden Befunde noch nicht möglich.



18



19



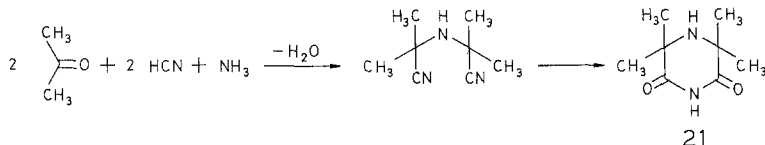
20

1-Hydroxy-1-cycloheptancarbonitril (**3c**) und Guanidin reagieren zunächst — analog wie **3a** und Guanidin — zu einem Gemisch von Guanidincyanid und Cycloheptanon, das sich bei weiterem Erhitzen zu einer Schmelze, die laut DC fünf Substanzen enthält, umsetzt. Die Isolierung eines definierten Produktes gelang nicht.

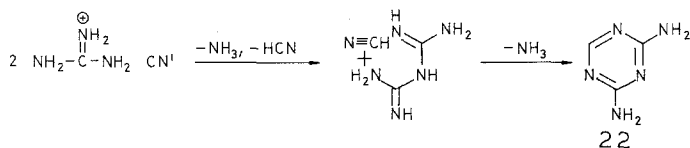
Außer den cyclischen Cyanhydrinen **3a**—**3c** setzten wir auch das 2-Hydroxy-2-methylpropionitril (**3d**) mit Guanidin um: **3d** und Guanidin reagieren aber sowohl beim Erhitzen der Komponenten als auch in DMF als Lösungsmittel bevorzugt zum 3,3,5,5-Tetramethylpiperazin-2,6-dion (**21**) als Hauptprodukt; 5,5-Dimethylimidazolidin-2,4-diimin (**5d**)¹⁴ konnte nicht nachgewiesen bzw. isoliert werden. Die Strukturformel von **21** bzw. **21** · HCl ergab sich aus der Analyse, dem NMR- und dem IR-Spektrum, vgl. exper. Teil.

21 wurde bereits früher von *Yoshioka, Mori* und *Murayama*¹⁹ aus 2-Amino-2-methylpropionitril (**4d**) durch Einwirkung von KOH dargestellt. Die Bildung von **21** aus Guanidin und **3d** dürfte — analog wie die von **7** — mit der Zersetzung von **3d** zu Aceton und HCN bzw. von Guanidin zu NH₃ beginnen. Vermutlich reagieren dann zwei Moleküle Aceton mit zwei Molekülen HCN und einem NH₃ unter Wasserabspaltung zum 2,2'-Iminodi(2-methylpropionitril), welches bei der Verseifung zu **21** cyclisiert:

Guanidin und die Cyanhydrine **3a—d** setzen sich also zu sehr verschiedenartigen Produkten um, vgl. die Basen **5a**, **7**, **21** (und **19** bzw. **20**). Lediglich bei der Umsetzung des 1-Hydroxycyclohexancarbonitrils (**3a**) mit Guanidin reagiert Guanidin im Sinne einer *Strecker-Tiemann-Synthese*^{11–13} als Amin mit dem Cyanhydrin zum gewünschten Produkt, dem Imidazolidindimin **5a**. Erfolgreicher verliefen Versuche, Imidazolidin-2,4-diimine **5** aus Aminonitrilen **4** und Guanidin darzustellen; über diese Experimente wird in der folgenden Mitteilung¹⁴ berichtet.



Guanidin wirkt, wie oben festgehalten wurde, auf die Cyanhydrine **3a—d** primär unter Bildung von Guanidincyanid und jeweiligem Keton ein, die dann zu den Endprodukten weiterreagieren. Aus diesem Grunde versuchten wir — parallel zu obigen Versuchen — Guanidincyanid auch direkt im Sinne der Aminonitrilsynthese nach *Zelinsky* und *Stadnikoff*²⁰ mit Ketonen umzusetzen*: Aus dem Reaktionsgemisch der Umsetzung von Guanidincyanid mit Cyclopentanon konnte aber — ebenso wie bei der Reaktion des Cyanhydrins **3b** mit Guanidin — lediglich die Verbindung **B** (ev. **19** oder **20**) isoliert werden. In einem weiteren Experiment ließen wir Guanidincyanid auf 3-Pentanon einwirken; dabei trat aber Selbstkondensation des Guanidincyanids zum Biguanidcyanid und Ringschluß desselben zum 2,4-Diaminotriazin (**22**) ein, das Keton beteiligte sich nicht an der Reaktion. **22** ist bereits bekannt und kann z. B. durch Umsetzung von Guanidincarbonat mit Ameisensäure²¹ oder durch Einwirkung von Ameisensäureester auf Biguanid²² dargestellt werden.

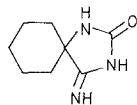


Über die Reaktionen von Cyanhydrinen mit Harnstoff

1-Hydroxycyclohexancarbonitril (**3a**) und Harnstoff reagieren in DMF glatt unter Bildung des 4-Imino-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ons

* Um derartige Reaktionen durchführen zu können, war die Darstellung des bislang in der Literatur nicht beschriebenen Guanidincyanids erforderlich; wir erhielten Guanidincyanid aus KCN und Guanidinsulfat in Form zerfließlicher Kristalle, die äußerst hygroskopisch und stark basisch, aber geruchlos sind. Beim Stehen bei Zimmertemperatur zersetzt sich Guanidincyanid allmählich unter Grünfärbung.

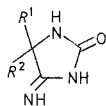
(**6a**), dessen Struktur sich aus dem NMR-, IR- und Massenspektrum ergibt.



6a

Im NMR-Spektrum von **6a** ($DMSO-d_6$) tritt für die 10 Methylenprotonen ein breites Signal bei $\delta = 1,2\text{--}1,9$ ppm auf, für die NH-Protonen findet man Signale der Intensität 1 bzw. 2 bei $\delta = 7,4^b$ bzw. $5,5\text{--}6,2$ ppm. Im IR-Spektrum von **6a** erscheinen für das 4-Iminoimidazolidinon-System typische NH- bzw. Amidbanden bei 3300 (s), 3200 (s), 1705 (m), 1665 (s) und 1570 (s) cm^{-1} . Im Massenspektrum von **6a** ($M = 167$) tritt der M^+ -Peak mit der relativen Intensität (R.I.) 32,5 auf. M^+ verliert (wie das Molekölion von **5a**) bevorzugt $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\cdot$, wobei 4-Imino-5-methyl-2-oxo-5-imidazolidinylkationen bzw. Imidazolinkationen **23** (m/e 112, base peak) entstehen. In geringerem Maße spaltet M^+ auch CO bzw. HCN unter Bildung von Fragmenten der Masse 138 bzw. 139 ab, die als 3-Imino-1,2-diaza- bzw. 2-Oxo-1,3-diazaspiro[3.5]nonanradikalkationen **24a** bzw. **25a** (R.I. = 23 bzw. 17) vorliegen könnten.

Im Gegensatz zu Guanidin reagiert Harnstoff mit dem 1-Hydroxycyclopentancarbonitril (**3b**) bzw. mit dem 1-Hydroxycycloheptancarbonitril (**3c**) analog wie mit **3a**, wobei sich das 4-Imino-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2-on (**6b**) bzw. das entsprechende Spiro[4.6]undecanon **6c** bilden. Die Strukturformeln von **6b** und **6c** ergeben sich in analoger Weise wie die von **6a** aus den NMR- bzw. IR-Spektren, vgl. exper. Teil.



6b $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_4$

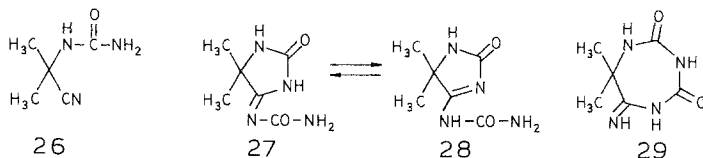
6c $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_6$

6d $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$

Für die Darstellung des 4-Imino-5,5-dimethyl-4-imidazolidinons **6d** wurden bereits mehrere Methoden beschrieben⁶⁻⁸. Beim Versuch, **6d** nach⁸ ausgehend vom 2-Hydroxy-2-methylpropionitril (**3d**) über das Aminonitril **4d** und dessen Umsetzung mit KOCN zu synthetisieren, bildete sich jedoch nicht, wie angegeben⁸, das Imidazolidinon **6d**, sondern lediglich der (1-Cyan-1-methyl-ethyl)harnstoff (**26**)²³. Dagegen erhielten wir **6d** aus dem Cyanhydrin **3d** und Harnstoff im Autoklaven⁸ ohne Schwierigkeiten.

Bei Normaldruck reagiert **3d** mit Harnstoff nicht zu **6d**, sondern zu einem Produkt **C** mit der Summenformel $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, welches augenscheinlich durch Kondensation von 2 Molekülen Harnstoff mit einem

Molekül **3d** entsteht. **C** ist laut NMR-, IR- und Massenspektrum ein 4-Carbamoylimino-5,5-dimethyl-2-imidazolidinon (**27**) bzw. das tautomere 5,5-Dimethyl-4-ureido-3-imidazolin-2-on (**28**).



Im NMR-Spektrum von **27** bzw. **28** (in $DMSO-d_6$) erscheint für die 6 Methylprotonen ein Singulett bei $\delta = 1,6$ ppm ($I=6$); die NH_2 - bzw. die beiden NH -Protonen geben Resonanzen bei $\delta = 8,4^b$ ($I=2$), $8,0^o$ und $6,95^b$ ppm (I je 1). Im Massenspektrum von **C** ($M = 170$) tritt der M^+ -Peak mit der R.I. = 68 auf; M^+ fragmentiert unter Abspaltung von $HNCO$ bzw. $HNCO$ und $H\cdot$ aus dem Ureidorest zu Ionen der Masse 127 bzw. 126 (R.I. = 53 bzw. 50), die in bekannter Weise (vgl. die Massenspektren von **5a** bzw. **6a**) $CH_3\cdot$ verlieren, wobei auch in diesem Falle Iminomethyloxoimidazolkationen **23** (m/e 112, base peak) entstehen.

Gegen andere, prinzipiell ebenfalls mögliche Strukturformeln für **C**, wie z. B. **29** sprechen das NMR-Spektrum (NH -Signale), das Auftreten der Imidazolkationen **23** im Massenspektrum und die Tatsache, daß laut DC das Iminodimethylimidazolidinon **6d** als Zwischenprodukt der Synthese von **C** gebildet wird. **27** bzw. **28** dürfte demnach durch einfache Kondensation von **6d** mit Harnstoff entstehen. Über die Reaktionen von Aminonitrilen mit Guanidin bzw. Harnstoff wird in der folgenden Mitteilung berichtet¹⁴.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die mit (Fus.) gekennzeichneten Schmelzpunkte wurden mit einem Heraeus-Fusomat, die übrigen Schmelzpunkte auf dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt; die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme (DC) erfolgte auf Fertigplatten Polygram Sil 6 UV 254 der Fa. Macherey Nagel & Co. unter Verwendung eines Gemisches von $CHCl_3$ - $MeOH$ -Eisessig 90:30:5 (LM 1) bzw. von $CHCl_3$ - $MeOH$ 90:10 (LM 2) als Fließmittel; die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl_2 im UV-Licht betrachtet und schließlich mit Benzidin in Eisessig²⁴ besprüht (blaue Flecken).

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 225, die NMR-Spektren mit einem Perkin-Elmer R 12 B aufgenommen. Die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen der IR-Spektren (in cm^{-1}) bedeuten wie üblich: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv; die chemical shifts der NMR-Spektren sind als δ -Werte in ppm bezogen auf trimethylsilylpropan-sulfonsaures Na als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel für die NMR-Spektren wurde — wenn nicht anders angegeben — $DMSO-d_6$ verwendet.

Für die Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak, Physikalisch-chemisches Institut der Universität Wien.

1,3-Diazaspiro[4.5]decan-2,4-diiminhydrochlorid (5a · HCl)

3 g Guanidin und 6,25 g **3a** werden mit 4 g Na₂SO₄ sicc. und 20 ml DMF unter Rühren 30 h auf 75° erhitzt; man filtriert das Na₂SO₄ ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum bei < 60°, reibt den Rückstand mit 15 ml EtOH an und erhält 0,6 g **7**. Das Filtrat von **7** wird mit konz. wäßr. HCl auf pH = 4 eingestellt, mit ca. 150 ml Aceton versetzt und nach einigem Stehen das ausgefallene **5a · HCl** abgesaugt. AB: 2,0 g. Farblose Stäbchen aus MeOH-Dioxan, die sich bei 290° braun färben und bei 305° unter Zersetzung schmelzen. DC (LM 1): $hR_f = 55$. **5a · HCl** reagiert in wäßr. Lösung neutral; weitere chem. Befunde im allgem. Teil.

C₈H₁₄N₄ · HCl. Ber. C 47,41, H 7,46, N 27,64, Cl 17,49.
Gef. C 47,42, H 7,68, N 25,77, Cl 15,93.

Die Analyse stimmt bei Einrechnung von 0,2 mol Dioxan, die auch im NMR-Spektrum quantitativ bestimmt werden konnten (Singulett bei $\delta = 3,50$ ppm, I = 1,6), gut mit den ber. Werten überein. Das Dioxan ließ sich auch bei 110°/0,01 Torr nicht völlig entfernen. Summenformel und Molekulargewicht von **5a · HCl** sind aber durch das Massenspektrum gesichert.

NMR- und Massenspektrum: vgl. allgem. Teil.

IR: 3 000—3 450 (s, breit); 1 700 (w), 1 660 (s), 1 570 (m), 1 480 (s), 1 420 (m) und 1 130 (s) cm⁻¹.

7,14-Diazadispiro[5.1.5.2]pentadecan-15-on (7)

a) 3 g Guanidin, 6,25 g Cyclohexanoncyanhydrin **3a** und 4 g Cyclohexanon werden in einem *Erlenmeyer*-kolben mit Natronkalkrohr unter Rühren erhitzt: Die Komponenten reagieren bereits bei Zimmertemperatur zu einem Kristallbrei (laut DC und analyt. Nachweisreaktionen: Guanidincyanid + Cyclohexanon), der sich bei etwa 80° wieder zu einer Schmelze löst, bei 105° (Badtemperatur) Wasserdampf entwickelt und nach etwa 30 min Erhitzen auf 105° neuerlich erstarrt. Die Schmelze wird zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 h bei 100—110° belassen, dann bei 60° mit 10 ml H₂O digeriert und gekühlt. Den ungelösten Rückstand behandelt man in gleicher Weise mit 10 ml Cyclohexanon und reibt **7** schließlich mit 5 ml EtOH an. Farblose Nadeln aus EtOH, Schmp. 219° (Fus.), Ausb. 3,4 g. DC (LM 1 bzw. LM 2): $hR_f = 95$ bzw. 55.

NMR: 10 CH₂ 1,0—2,0; NH-7 2,5—3,5 (verdeckt); H-14 8,8 ppm (s, I = 1); mit D₂O keine Signale für tert. H.

MS: m/e 41 54 81 98 123 151 166 179 180 193 222 (M^+).
R.I. 10 10 8 26 7 9 8 100 16 9 16.

IR¹⁵: 3 180, 3 060 (NH); 1 680 cm⁻¹ (Amid im Ring).

7 ist laut IR-Spektrum, hR_f -Werten in der DC, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach *Noland*, *Sundberg* und *Michaelson*¹⁶ dargestellten **7** identisch.

b) **7** fällt ferner in 11% Ausb. neben **5a · HCl** nach Experiment 1. an.

c) Hydrochlorid von **7**: Man setzt 3 g Guanidin, 6,25 g **3a** und 4 g Cyclohexanon nach 1 a) um, nimmt die Schmelze mit 20 ml verd. wäßr. HCl auf und saugt das gebildete Hydrochlorid von **7** ab. Farblose Nadeln aus EtOH, Schmp. 308—310°, Ausb. 4 g.

NMR: 10 CH₂ und NH-7 1,1—2,2; NH-14 9,05 ppm (s).

Verbindung B (19 oder 20)

a) Man erhitzt 3 g Guanidin, 5,55 g **3b** und 4,2 g Cyclopentanone unter Rühren 3 h auf 110°, reibt die Schmelze nach dem Erkalten mit 10 ml EtOH

durch und erhält nach Umkristallisieren des ausgefallenen Niederschlages aus Essigester sechseckige oder lanzettförmige, stark doppelbrechende farblose Kristalle von **B**, die sich ab 300° dunkel färben und bei 340° verkohlen. Ausb. 1 g. DC (LM 1): $hR_f = 55$. **B** ist in H_2O und verd. HCl unlöslich, in *EtOH*, *BuOH*, Dioxan und *DMF* wenig löslich; weitere chem. Eigenschaften: vgl. allgem. Teil.

$C_{17}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 70,80, H 8,39, N 9,71.
Gef. C 70,78, H 8,42, N 9,73.

NMR (in CF_3COOD): αCH_2 , ev. γH (tert.) 1,8—2,2 ppm.

IR: 3 190 (m), 3 060 (w), 1 710 (m), 1 670 (s), 1 460 (m), 1 370 (m), 1 260 (m) cm^{-1} .

MS:

m/e 39 41 43 53 55 67 79 103 109 123 152 165 202 219 247 260 288
(M^+)

R.I. 39 100 24 33 33 67 30 61 17 21 24 21 4 24 54 2 6

b) 6,45 g Guanidincyanid und 6,3 g Cyclopentanon werden unter Rühren 12 h auf 75° erwärmt; nach Aufarbeitung, entsprechend obiger Vorschrift a) erhält man 2 g **B**, laut DC und IR-Spektrum identisch mit dem nach a) dargestellten Produkt.

3,3,5,5-Tetramethylpiperazin-2,6-dion (**21**)¹⁹

a) 6 g Guanidin und 8,5 g **3 d** werden in 37 ml *DMF* 6 h auf 50° erwärmt, das *DMF* im Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand nach Aufnehmen in 22 ml absol. *EtOH* mit konz. HCl auf $pH = 4$ eingestellt. Nach Zugabe von Essigester fällt ein brauner Niederschlag aus, der sich beim Umfällen aus Dioxan-*MeOH* laut DC und IR-Spektrum zu Guanidin·HCl zersetzt. Aus dem Filtrat des Niederschlages kristallisiert nach längerem Stehen **21** aus. Farblose Nadeln aus Essigester, die ab 150° sublimieren, Schmp. 220°. Ausb. 1,0 g; DC (LM 1): $hR_f = 80$. **21** ist laut NMR- und IR-Spektrum identisch mit dem nach *Yoshioka* und Mitarb.¹⁹ dargestellten Produkt vom Schmp. 238° (*DMF*).

MS: m/e 31 41 42 43 55 57 58 69 71 84 98 99 105 127 170 (M^+).

R.I. 73 76 93 100 40 60 80 26 27 43 22 43 4 11 18.

b) Man erhitzt 2,95 g Guanidin und 4,25 g Acetoncyanhydrin (**3 d**) 24 h unter Rückfluß auf 55°, verdünnt mit 10 ml *EtOH* und leitet bei —20° HCl-Gas ein, wobei **21**·HCl¹⁹ ausfällt. Ausb. 1,0 g. Nadeln aus H_2O , die ab 150° sublimieren.

Zur Freisetzung der Base **21** werden 1,05 g **21**·HCl in absol. *EtOH* gelöst und mit einer aus 128 mg Na bereiteten Lösung von NaOEt in *EtOH* versetzt, wobei ein Gemisch von **21** und NaCl ausfällt. Man digeriert den Niederschlag mit H_2O -Ether, trennt den Ether ab, trocknet über Na_2SO_4 , dampft ein und kristallisiert **21** aus H_2O um. Ausb. 0,25 g. Die dargestellte Substanz **21** ist laut IR-Spektrum und hR_f (DC) identisch mit dem nach Vorschrift a) dargestellten Produkt.

Guanidincyanid

21,6 g Guanidinsulfat und 13,1 g KCN werden in 100 ml H_2O gelöst und bei 30°/5 Torr zur Trockene verdampft. Aus dem Rückstand extrahiert man das Guanidincyanid mit 100 ml absol. *EtOH* und erhält nach dem Eindampfen bei 30°/1 Torr 16,8 g Guanidincyanid als feuchte, farblose Kristallmasse. Die

Komponenten des Salzes wurden mit Hilfe von DC (Guanidin) bzw. mit $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ (CN^-) nachgewiesen. Guanidincyanid ist in H_2O und in *EtOH* leichtlöslich, in Aceton unlöslich und reagiert in H_2O stark alkalisch. Beim Stehen bei Zimmertemperatur (langsamer bei -5°) färbt sich Guanidincyanid allmählich grün.

2,4-Diaminotriazin (22)

Man erhitzt 4,25 g Guanidincyanid 3 h in 40 ml Diethylketon am Wasserabscheider; der ausgefallene graugrüne Niederschlag wird aus H_2O -*EtOH* mit wenig Aktivkohle umkristallisiert. 1,5 g farblose Nadeln, Schmp. 265° (Fus.), hR_f (DC) und IR identisch wie bei einem nach Nencki²¹ dargestellten Produkt.

NMR: H-6 8,02 (s); 2NH_2 6,8 ppm.

IR: 3 435 (s), 3 380 (m), 3 120 (s), 1 680, 1 660 (s), 1 590, 1 565, 1 540 (s), 1 470 (m), 1 320 (m), 810 (s) cm^{-1} .

MS: m/e 27 42 43 68 70 84 111 (M^+).

R.I. 16 27 57 17 31 6 100.

4-Imino-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-on (6a)

a) 2,5 g 1-Hydroxycyclohexanarbonitril (**3a**), 1,2 g Harnstoff und 30 ml *DMF* werden unter Rühren mit einem Magnetrührer in einem Kölbchen mit aufgesetzter Halbmikrodestille im Ölbad erhitzt; während die Badtemp. auf 170° gesteigert wird, destilliert man 7 ml *DMF*- H_2O -Gemisch ab, ersetzt dann die Destille bzw. aufgesetzte Brücke durch einen Rückflußkühler und vervollständigt die Reaktion durch weitere 2 h Erhitzen unter Rückfluß. Beim Erkalten fällt aus dem rötlichen Reaktionsgemisch **6a** in Form von verfilzten Nadeln aus. Rohausb. 2,3 g; farblose Würfel aus Ethanol, Schmp. $284-285^\circ$, DC (LM 1): $hR_f = 57$ (Harnstoff: $hR_f = 50$). **6a** ist in H_2O unlöslich, in *EtOH* und *DMF* schwer löslich und entfärbt bzw. reduziert weder KMnO_4 /Eisessig noch $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 55,99, H 7,87, N 24,49.

Gef. C 56,23, H 7,88, N 24,58.

Die bei $80^\circ/5$ Torr getrocknete Substanz enthält noch etwas Kristallwasser; bettet man sie in trockenes Paraffinöl ein, so läßt sich am Kofler-Heiztischmikroskop ab 110° das Entweichen von Dampfbläschen beobachten. Die Summenformel von **6a** ist durch das Massenspektrum gesichert.

NMR: vgl. allgem. Teil.

IR: 3 300/3 200/3 080 (s), 2 920 (s), 2 860 (m), 1 705 (m), 1 680 (s), 1 645 (s), 1 565 (s), 1 455 (m), 1 355 (m), 1 310 (s), 1 245 (s), 1 120 (s).

MS:

m/e 41 42 43 54 55 68 69 81 95 96 111 112 113 124 125 138 139 167 168

R.I. 34 16 17 25 8 10 13 9 14 5 6 100 10 5 6 23 17 32,5 4 (M^+)

b) Man erhitzt 12,5 g **3a**, 6 g Harnstoff, 9,8 g Cyclohexanon und 20 ml absol. Ether in einem 100 ml-Autoklaven unter Rühren 15 min auf 190° (der Druck betrug max. 26 atü), kühlt, filtriert den grünlichen Niederschlag von **6a** ab und wäscht mit wenig Aceton, bis die Kristalle weiß sind. Rohausb. 4 g. Das erhaltene Produkt ist laut DC, IR, Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem gemäß a) dargestellten Imidazolidinon **6a**.

4-Imino-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2-on (6b)

10 g 1-Hydroxycyclopentantarbonitril, 5,6 g Harnstoff und 50 ml *DMF* werden analog zur Darstellung von **6a**, Vorschrift a), in einem Ölbad von 170° erhitzt, bis 5 ml H₂O—*DMF*-Gemisch abdestilliert ist (etwa 30 min) und dann weitere 3 h unter Rückfluß. Nach Einengen der dunkelbraunen Lösung auf ein Volumen von etwa 15 ml bildet sich ein Niederschlag von 2,2 g **6b**. Uncharakteristische farblose Kristalle aus *EtOH*, die sich bei 230° in Prismen verwandeln und bei 258—259° unter Zersetzung schmelzen. Chem. Eigenschaften wie jene von **6a**; DC (LM 1): $hR_f = 50$.

C₇H₁₁N₃O. Ber. C 54,88, H 7,24, N 27,43.

Gef. C 54,86, H 7,33, N 27,63.

NMR: 4 CH₂ 1,6—2,0; 3 NH 7,65 (s, I = 1) und 5,4—6,6 ppm (I = 2).

IR: 3 450 (s), 3 200 (s), 2 960 (s), 1 730 (m), 1 660 (s), 1 630 (s), 1 565 (s), 1 460 (m), 1 390 (m), 1 335 (s), 1 250 (m), 1 220 (m), 1 020 (m), 975 (m).

4-Imino-1,3-diazaspiro[4.6]undecan-2-on (6c)

13,9 g Hydroxycycloheptantarbonitril **3c**, 6 g Harnstoff und 70 ml *DMF* geben nach 3,5 h Erhitzen (siehe Darstellung von **6a**, Vorschrift a), Einengen und Kühlen 6 g **6c**. Farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 285—288° (Zers.) DC (LM 1): $hR_f = 70$.

C₉H₁₅N₃O. Ber. C 59,65, H 8,34, N 23,19.

Gef. C 59,78, H 8,39, N 23,48.

NMR: 6 CH₂ 1,5—2,0; 3 NH 5,7 (s, I = 1) und 3,0—3,8 ppm (I = 2).

IR: 3 320 (s), 3 220 (s), 2 920 (s), 1 705 (m), 1 665 (s), 1 565 (s), 1 460/1 450 (m), 1 400 (m), 1 360 (m), 1 310 (s), 1 275 (s), 1 120 (s).

(1-Cyan-1-methylethyl)harnstoff (26)²³

a) 0,75 mol NH₃ in Form von konz. wäßr. NH₃ und 63,8 g **3d** werden in 75 ml H₂O gelöst und dann entsprechend Lit.⁸ behandelt, wobei man aber das gebildete **4d**·HCl statt mit KCN mit 61 g KOCN umsetzt. Beim Einengen⁸ bilden sich Niederschläge, die aus **26**, KCl (und etwas Harnstoff) bestehen, während das Iminoimidazolidinon **6d** nur im Filtrat nachzuweisen war (DC). Nach mehrfachem Umkristallisieren des Niederschlages aus *EtOH* erhält man 8 g **26** vom Schmp. 137—139°; **26** wurde durch die Analyse (C₅H₉N₃O) und das IR-Spektrum (CN-Bande bei 2 240 cm⁻¹) identifiziert.

b) Bei Durchführung des Versuches mit KCN statt KOCN⁸ konnte außer KCl kein definiertes Produkt isoliert werden.

4-Carbamoylimino-5,5-dimethyl-2-imidazolidinon bzw. 5,5-Dimethyl-4-ureido-3-imidazolin-2-on (27 bzw. 28)

37,4 g **3d** und 24 g Harnstoff werden wie bei **6a**, Vorschrift a) in 150 ml *DMF* 4 h erhitzt. Badtemp.: 140°; abdestillierte H₂O—*DMF*-Menge: 20 ml. Man dampft das dunkelbraune Reaktionsgemisch ein, versetzt das zurückbleibende dickflüssige Öl mit 15 ml Aceton und erhält 6 g eines Gemisches von **27** (bzw. **28**), **6d**, **26** und Harnstoff. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus *EtOH* (mit Carboraffin), zuletzt unter Zugabe von etwas H₂O wird **27** (bzw. **28**)

in farblosen Plättchen vom Schmp. 231—234° erhalten. Ausb. 1,5 g; DC (LM 1): $hR_f = 76$; leicht löslich in H_2O .

$C_6H_{10}N_4O_2$. Ber. C 42,35, H 5,92, N 32,92.

Gef. C 42,54, H 5,88, N 32,61.

NMR: vgl. allgem. Teil.

IR: 3 400/3 350 (s), 3 200 (m), 3 040/2 980 (m), 1 730/1 705 (s), 1 670 (s), 1 550 (s), 1 480 (m), 1 380/1 370/1 360 (m), 1 300 (s), 1 240 (s), 1 180 (s).

MS: m/e 42 43 57 58 69 84 112 126 127 155 170.

R.I. 80 35 14 25 22 25 100 50 53 18 68.

Literatur

- ¹ Bucherer, H., Steiner, W., J. prakt. Chem. **140**, 291 (1934).
- ² Bucherer, H., Lieb, V., J. prakt. Chem. **141**, 5 (1934).
- ³ King, H., J. Chem. Soc. **133**, 2374 (1930).
- ⁴ Strecker, M. A., C. R. hebd. Seanc. Acad. Sci. **52**, 1210 (1861).
- ⁵ Nencki, M., Sieber, M., J. prakt. Chem. **17**, 476 (1878).
- ⁶ Piloty, O., Vogel, W., Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 1292 (1903).
- ⁷ Hazard, R., Cheymol, J., Chabrier, P., Chem. Abstr. **46**, 7587 (1952).
- ⁸ Shell Internationale Research Maatschappij N. V., Chem. Abstr. **63**, 1794 (1965); hier ist wohl irrtümlich KCN statt KOCN als Reaktionspartner angegeben.
- ⁹ Wendelin, W., Mh. Chem. **105**, 382 (1974), vgl. Wendelin, W., Harler, A., Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- ¹⁰ Vgl. z. B. Zigeuner, G., Schramm, H. W., Fuchsgruber, A., Wendelin, W., Mh. Chem. **106**, 407 (1975), dort weitere Literatur.
- ¹¹ Tiemann, F., Ber. dtsh. chem. Ges. **13**, 381 (1880).
- ¹² Tiemann, F., Friedländer, L., Ber. dtsh. chem. Ges. **14**, 1967 (1881).
- ¹³ Exner, L. J., Lusk, L. S., De Benneville, P. L., J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4881 (1953); vgl. auch Clarke, H. T., Bean, H. J., Org. Syntheses, Coll. Vol. **II**, 29 (1943).
- ¹⁴ Wendelin, W., Kern, W., Zmölnig, I., Schramm, H. W., Mh. Chem., im Druck (65. Mitteilung dieser Reihe).
- ¹⁵ Sudo, R., Ichihara, S., Bull. chem. Soc. Japan **36**, 34 (1963).
- ¹⁶ Noland, W. E., Sundberg, R. J., Michaelson, M. L., J. org. Chem. **28**, 3576 (1963).
- ¹⁷ Keisuke, W., Shoji, M., Toshimasa, T., Saburo, A., Tomoyuki, K., Ichiro, W., Chem. Abstr. **71**, 124491 (1967).
- ¹⁸ Karliner, J., Budzikiewicz, H., Djerassi, C., J. Amer. chem. Soc. **87**, 580 (1965); vgl. Natalis, P., Bull. Soc. chim. Belg. **67**, 599 (1958).
- ¹⁹ Yoshioka, T., Mori, E., Murayama, K., Bull. chem. Soc. Japan **45**, 1855 (1972).
- ²⁰ Zelinsky, N., Stadnikoff, G., Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1722 (1906).
- ²¹ Nencki, M., Ber. dtsh. chem. Ges. **7**, 1584 (1874).
- ²² Rackmann, K., Ann. Chem. **376**, 163 (1910).
- ²³ Biltz, H., Slotta, K., J. prakt. Chem. **113**, 243 (1926).
- ²⁴ Jahnel, H., Dissertation, Universität Graz, 1967.