

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 704–709 (1978)

Gerwalt Zinner und Volker Kleinau

Cycloacylierung monosubstituierter Cyanamide mit Oxalylchlorid

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 30. August 1977)

An 4 Beispielen monosubstituierter Cyanamide werden die Cycloacylierung mit Oxalylchlorid und einige Folgereaktionen mit Äthylenglykol und nach HCl-Eliminierung mit Aminen (zu 12–14), Alkoholen (zu 15, 16, 18) und einem Phenol (zu 17) beschrieben. Die durch Hydrolyse erhaltenen Parabansäuren 3 und die Spirocyclen 9 wurden aminoalkyliert; 15a zeigt 1,3-(O→N)-Umlagerung zu 19a.

Cycloacylation of Monosubstituted Cyanamides with Oxalyl Chloride

Monosubstituted cyanamides were cycloacylated with oxalyl chloride. The products were reacted with ethylene glycol and, after elimination of HCl, with amines (to yield 12–14), alcohols (to yield 15, 16, 18) and a phenol (to yield 17). The parabanic acids 3 obtained by hydrolysis and the spirocycles 9 were aminomethylated; 15a undergoes thermal rearrangement to 19a by 1,3-(O→N)-migration.

Unsere früheren Untersuchungen über die Cycloacylierung von 1-Adamantylcyanamid (1a)¹⁾ wurden auf einige weitere monosubstituierte Cyanamide ausgedehnt, die wir entsprechend der bequem handzuhabenden Synthese von 1a²⁾ herstellten: 2-Adamantylcyanamid (1b)³⁾, *tert*-Butylcyanamid (1c) und Cyclohexylcyanamid (1d).

Bei der Umsetzung mit Oxalchlorid waren die 1-substituierten 2,2-Dichlor-4,5-imidazolidindione 2 wegen der stark ausgeprägten Hydrolyseanfälligkeit nicht in analysenreinem Zustand isolierbar; beim Routine-Aufarbeiten wurden die Parabansäuren 3 in praktisch quantitativer Ausbeute gewonnen. Als (NH)-acide Verbindungen ließen sie sich in 3-Position zu 4 und 6^{4a)} aminomethylieren; die so gewonnenen Produkte zeigten im Massenspektrum außer dem Molekül-Ion jeweils auch als Ergebnis einer hierfür charakteristischen Fragmentierung das Carbenium-Iminium-Ion 5 bzw. 7.

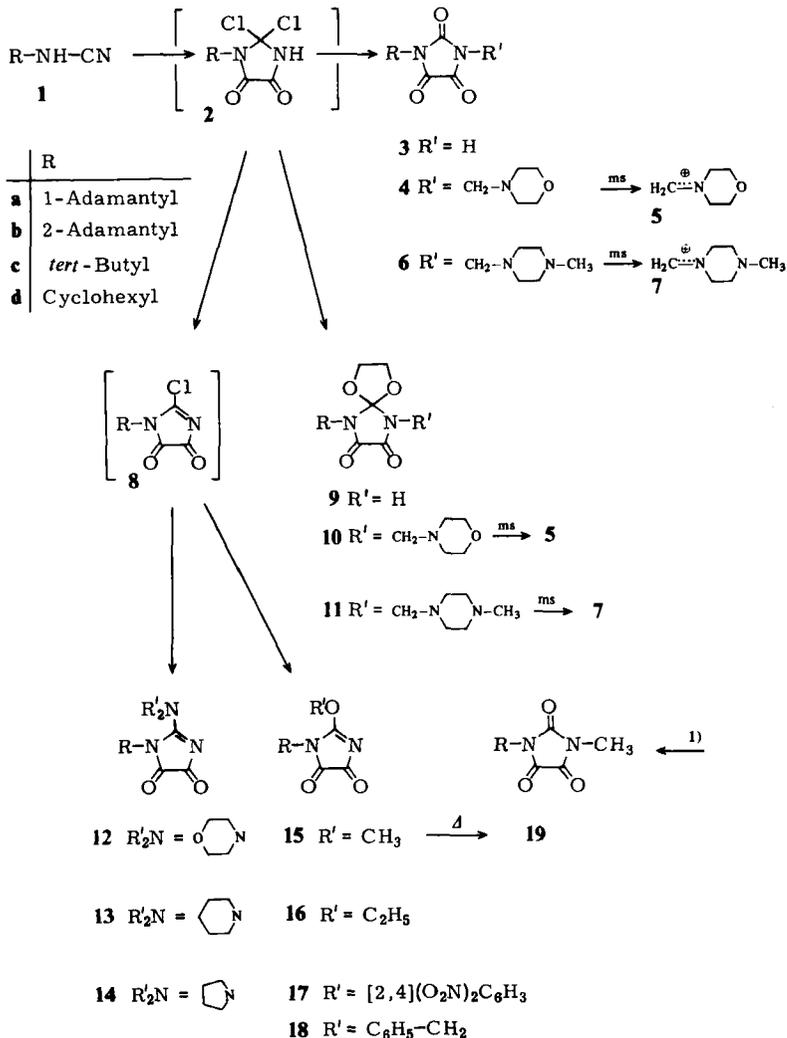
1 G. Zinner und H. Gross, Chem. Ber. 105, 1714 (1972).

2 H. W. Geluk, J. Schut und J. L. M. A. Schlatmann, J. Med. Chem. 12, 712 (1969).

3 G. Zinner und V. Kleinau, Chem.-Ztg. 101, 451 (1977).

4 Über die Reaktionen der 2-Adamantyl-Derivate a) 3b mit Formaldehyd und Methylpiperazin, b) 9b mit Formaldehyd und Morpholin berichteten wir in anderem Zusammenhang.

Umsetzung der Oxalylierungsprodukte **2** in situ mit Äthylenglykol führte erwartungsgemäß zu den 6-substituierten 1,4-Dioxa-6,9-diazaspiro[4.4]nonan-7,8-dionen **9**, von denen wir **9c** und **9d** mit Formaldehyd und Morpholin zu **10^{4b)}** bzw. mit Methylpiperazin zu **11** aminomethylierten. Auch hier zeigte die ms-Fragmentierung das Carbenium-Iminium-Ion **5** bzw. **7**.

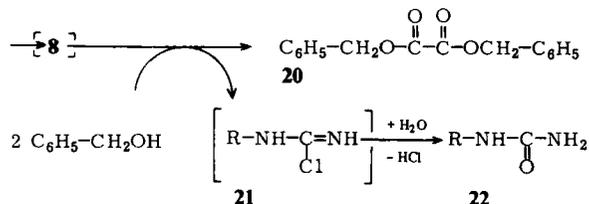


Um zu in 2-Stellung mit Aminen, Alkoholen und Phenolen substituierten 2-Imidazol-4,5-dionen **12**–**18** zu gelangen, wurde mittels Triäthylamins Hydrogenchlorid ab-

gespalten und das nicht isolierte **8** in Gegenwart eines weiteren Mols Triäthylamin mit Morpholin zu **12**, Piperidin zu **13**, Pyrrolidin zu **14**, Methanol zu **15**, Äthanol zu **16**, 1,4-Dinitrophenol zu **17** und Benzylalkohol zu **18** umgesetzt. **17b** und **17d** erscheinen besonders stark hydrolyseanfällig; die Rohprodukte zeigten zwar die dafür charakteristischen IR-Banden bei 1795, 1740 und 1540 (1550) cm^{-1} , gaben jedoch nach dem Aufarbeiten die Analysendaten der zugehörigen Parabansäuren **3**.

15a (Schmp. 142–143°; IR 1780, 1760, 1560 cm^{-1}) ergab bei thermischer Belastung, und zwar schon bei normalem Umkristallisieren aus Cyclohexan (Sdp. 80–81°), eine 1,3-(O→N)-Umlagerung⁵ der Methylgruppe zu **19a** (Schmp. 135–136°; IR 1800, 1760, 1720 cm^{-1} , identisch mit authentischer Substanz¹).

Keine Umlagerung fanden wir bei der Benzyl-Verbindung **18a**, die selbst auch nur in geringer Ausbeute entstanden war. **18c** und **18d** wurden indes überhaupt nicht erhalten: man isolierte in 30- bzw. 20proz. Ausbeute Oxalsäuredibenzylester (**20**) und in 5proz. Ausbeute den betreffenden Harnstoff **22c** bzw. **22d**, den wir als Hydrolyseprodukt des bei der Bildung von **22** gleichzeitig entstanden zu denkenden Chlorformamidins **21c** bzw. **21d** ansehen.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig-Stöckheim (insbesondere Herrn Dr. L. Grotjahn) für die Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström nicht corr., Adamantyl-Derivate im geschloss. Kapillarröhrchen. *Elementaranalysen* in der Analyt. Abt. unseres Instituts, alle nachstehend aufgeführten Substanzen gaben zutreffende C,H,N-Werte.

Umsetzung der monosubstituierten Cyanamide mit Oxalylchlorid

erfolgte äquimol. in wasserfr. Tetrahydrofuran; beim Aufarbeiten wurden die *Parabansäuren* isoliert:

1-(2-Adamantyl)-2,4,5-imidazolidintrion (**3b**)

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (248,3), 96 % Ausb. Zers. ab 193° (Äthanol).

5 Über 1,3-Alkyl-Umlagerungen siehe P. S. Landis in *Mechanisms of Molecular Migrations* (hrsg. v. B. S. Thyagarajan), Band 2, S. 43–72, Interscience Publishers, New York 1969.

1-(tert-Butyl)-2,4,5-imidazolidintrion (3c)

$C_7H_{10}N_2O_3$ (170,2), 95 % Ausb. Schmp. 129–130° (Wasser), Lit.⁶⁾ 119–120°.

1-Cyclohexyl-2,4,5-imidazolidintrion (3d)

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196,2), 98 % Ausb. Schmp. 185° (Äthanol), Lit. ⁷⁾ 186°

Aminomethylierung von 3 mit wäßriger Formaldehydlösung und Morpholin bzw. 1-Methylpiperazin erfolgte äquimol. in Äthanol:

1-(2-Adamantyl)-3-morpholinomethyl-2,4,5-imidazolidintrion (4b)

$C_{18}H_{25}N_3O_4$ (347,4), 66 % Ausb. Schmp. 179–180° (Zers.) (Äthanol), MS (70eV) m/e 347 (M^+), m/e 100 (5).

1-(2-Adamantyl)-3-(4-methylpiperazinomethyl)-2,4,5-imidazolidintrion (6b)

$C_{19}H_{28}N_4O_3$ (360,4), 44 % Ausb. Schmp. 154–156° unter Bräunung (Benzol), MS (70eV) m/e 360 (M^+), m/e 113 (7).

1-(tert-Butyl)-3-morpholinomethyl-2,4,5-imidazolidintrion (4c)

$C_{12}H_{15}N_3O_4$ (269,3), 63 % Ausb. Schmp. 140–141° (Methanol), MS (70 eV) m/e 269 (M^+), m/e 100 (5).

1-(tert-Butyl)-3-(4-methylpiperazinomethyl)-2,4,5-imidazolidintrion (6c)

$C_{13}H_{22}N_4O_3$ (282,3), 50 % Ausb. Schmp. 165–166° unter Bräunung (Cyclohexan/Isopropanol), MS (70 eV) m/e 282 (M^+), m/e 113 (7).

1-Cyclohexyl-3-morpholinomethyl-2,4,5-imidazolidintrion (4d)

$C_{14}H_{21}N_3O_4$ (295,3), 82 % Ausb. Schmp. 174–175° (Methanol), MS (70eV) m/e 295 (M^+), m/e 100 (5).

1-Cyclohexyl-3-(4-methylpiperazinomethyl)-2,4,5-imidazolidintrion (6d)

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (308,4), 55 % Ausb. Schmp. 174–176° unter Bräunung (Cyclohexan/Isopropanol), MS (70eV) m/e 308 (M^+), m/e 113 (7).

Umsetzung der monosubstituierten Cyanamide mit Oxalylchlorid und Äthylenglykol erfolgte äquimol. in Dioxan bei Raumtemp.; man erhielt

6-substituierte 1,4-Dioxa-6,9-diazaspiro[4.4]nonan-7,8-dione (9):

6-(2-Adamantyl)- (9b) $C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292,3), 62 % Ausb. Schmp. 188–189° (Äthanol)

6-(tert-Butyl)- (9c) $C_9H_{14}N_2O_4$ (214,2), 28 % Ausb. Schmp. 188–189° (Äthanol)

6-Cyclohexyl- (9d) $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240,3), 12 % Ausb. Schmp. 198–201° (Zers.) (Cyclohexan/1,2-Dichloräthan)

Aminomethylierung von 9 mit wäßriger Formaldehydlösung und Morpholin bzw. 1-Methylpiperazin erfolgte äquimol. in Äthanol; man erhielt *6,9-disubstituierte 1,4-Dioxa-6,9-diazaspiro[4.4]nonan-7,8-dione:*

6-(tert-Butyl)-9-morpholinomethyl- (10c) $C_{14}H_{23}N_3O_5$ (313,3), 86 % Ausb. Schmp. 138° (Isopropanol/Petroläther), MS (70eV) m/e 313 (M^+), m/e 100 (5).

6 Ciba-Geigy AG (Erf. T. Bärlocher und E. Ebert), D. O. S. 2214448 (12. 10. 1972).

7 Farbwerke Hoechst AG, Niederl. Pat. 6503606 (22. 9. 1965); C. A. 64, 5000 (1966).

6-(tert-Butyl)-9-(4-methylpiperazinomethyl)- (11c)

$C_{15}H_{26}N_4O_4$ (326,4), 46 % Ausb. an Rohprodukt, Schmp. 116–120° (Rohprodukt; beim Umkrist. wurde 9c isoliert), MS (70eV) m/e 326 (M^+), m/e 113 (7).

6-Cyclohexyl-9-morpholinomethyl- (10d) $C_{16}H_{25}N_3O_5$ (339,4), 88 % Ausb. Schmp. 118–120° (Cyclohexan/Isopropanol), MS (70eV) m/e 339 (M^+), m/e 100 (5).

6-Cyclohexyl-9-(1-methylpiperazinomethyl)- (11d)

$C_{17}H_{28}N_4O_4$ (352,4), 80 % Ausb. Schmp. 137° (Cyclohexan/Benzol), MS (70eV) m/e 352 (M^+), m/e 113 (7).

Umsetzung der monosubstituierten Cyanamide mit Oxalylchlorid unter nachfolgender HCl-Abspaltung (zu 6) und weiterer Reaktion mit Nucleophilen

Nach Umsetzung mit 1 mol Oxalylchlorid in wasserfr. Tetrahydrofuran gibt man 1 mol Triäthylamin und nach 30 min Rühren bei Raumtemp. 1 weiteres mol Triäthylamin und 1 mol des jeweiligen Nucleophils hinzu. Übliches Aufarbeiten nach Entfernen des Triäthylaminhydrochlorids; man erhielt *1,2-disubstituierte 2-Imidazolin-4,5-dione*:

– mit Morpholin

1-(2-Adamantyl)-2-morpholino- (12b) $C_{17}H_{23}N_3O_3$ (317,4), 56 % Ausb. Schmp. 240–241° (Zers.) (Äthylacetat/Äthanol).

1-(tert-Butyl)-2-morpholino- (12c) $C_{11}H_{17}N_3O_3$ (239,3) 44 % Ausb. Schmp. (nach Sublimation bei 170–176°) 266–268° (Zers.) (Petroläther/Äthylacetat).

1-Cyclohexyl-2-morpholino- (12d) $C_{13}H_{19}N_3O_3$ (265,3), 43 % Ausb. Schmp. 204–208° (Zers.) (Cyclohexan/Benzol).

– mit Piperidin

1-(2-Adamantyl)-2-piperidino- (13b) $C_{18}H_{25}N_3O_2$ (315,4), 25 % Ausb. Schmp. 231–233° (Zers.) (Äthylacetat/Äthanol).

1-(tert-Butyl)-2-piperidino- (13c) $C_{12}H_{19}N_3O_2$ (237,2), 44 % Ausb. Schmp. 270–271° unter Bräunung (Isopropanol).

1-Cyclohexyl-2-piperidino- (13d) $C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263,3), 23 % Ausb. Schmp. 131–132° (Isopropanol/Petroläther).

– mit Pyrrolidin

1-(2-Adamantyl)-2-pyrrolidino- (14b) $C_{17}H_{23}N_3O_2$ (301,4), 33 % Ausb. Schmp. 237–240° unter Bräunung (Äthanol).

1-(tert-Butyl)-2-pyrrolidino- (14c) $C_{11}H_{17}N_3O_2$ (223,1), 22 % Ausb. Schmp. (nach Sublimation bei 135–140°) 290–299° unter Bräunung (Isopropanol).

1-Cyclohexyl-2-pyrrolidino- (14d) $C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249,3), 19 % Ausb. Schmp. 220–222° (Isopropanol/Petroläther).

– mit Äthanol

1-(1-Adamantyl)-2-äthoxy- (16a) $C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,3), 27 % Ausb. Schmp. 159–161° (Cyclohexan).

1-(2-Adamantyl)-2-äthoxy- (16b) $C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,3), 16 % Ausb. Schmp. 122–123° (Petroläther/Isopropanol).

1-(tert-Butyl)-2-äthoxy- (16c) $C_9H_{14}N_2O_3$ (198,2), 5 % Ausb. Schmp. 108–110° (Zers.) (Petroläther/Isopropanol), MS (70 eV) m/e 198 (M^+), m/e 170 ($M^+ - CO$), m*/e 146 (für 198→170),

m/e 155 ($M^+ - CO, CH_3$), m^*/e 141,3 (für 170 → 155), m/e 141 ($M^+ - C_4H_9$), m/e 113 ($M^+ - C_4H_9, CO$), m^*/e 90,5 (für 141 → 113), m/e 127 ($M^+ - CH_3, 2 CO$), m^*/e 104,1 (für 155 → 127).

1-Cyclohexyl-2-äthoxy- (16d) $C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224,8), 11 % Ausb. Schmp. 134–136° (Umfallen aus wasserfr. Äther zur Abtrennung von 3d), MS (70eV) m/e 224 (M^+), m/e 196 ($M^+ - CO$), m^*/e 171,5 (für 224 → 196), m/e 167 ($M^+ - CO, C_2H_5$), m^*/e 142,3 (für 196 → 167).

– mit Methanol

1-(1-Adamantyl)-2-methoxy- (15a) $C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,3), 52 % Ausb. Schmp. 142–143° (mit Cyclohexan/Äther kalt gewaschen), MS (70eV) m/e 262 (M^+), m/e 205 ($M^+ - CH_3NCO$), m/e 177 ($M^+ - CH_3NCO, CO$); beim Umkristallisieren aus Cyclohexan erfolgt Umlagerung zu *1-(1-Adamantyl)-3-methyl-2,4,5-imidazolidintrion* (19a), Schmp. 135–136°, identisch (Schmp., Misch.-Schmp., IR) mit authentischer Substanz¹⁾.

1-(tert-Butyl)-2-methoxy- (15c) $C_8H_{12}N_2O_3$ (184,2), 10 % Ausb. Schmp. 91–93° (Zers.) (Umfallen aus wasserfr. Äther), MS (70eV) m/e 184 (M^+), m/e 169 ($M^+ - CH_3$).

1-Cyclohexyl-2-methoxy- (15d) $C_{10}H_{14}N_2O_3$ (210,2), 19 % Ausb. Schmp. 132–133° (Cyclohexan/Isopropanol).

– mit 2,4-Dinitrophenol

1-(1-Adamantyl)-2-(2,4-dinitrophenoxy)- (17a) $C_{19}H_{18}N_4O_7$ (414,4), 27 % Ausb. Schmp. 164–167° (Zers.) (Cyclohexan/1,2-Dichloräthan).

1-(2-Adamantyl)-2-(2,4-dinitrophenoxy)- (17b), 32 % Rohausb. Schmp. 143–145°, hydrolysiert zu 3b (Schmp. 193°), IR (KBr) des Rohproduktes: 1795, 1740 (C=O), 1540 (C=N), 1350 cm^{-1} (NO_2).

1-(tert-Butyl)-2-(2,4-dinitrophenoxy)- (17c)

$C_{13}H_{12}N_4O_7$ (336,3), 27 % Ausb. Schmp. 153–155° (Cyclohexan/1,2-Dichloräthan).

1-Cyclohexyl-2-(2,4-dinitrophenoxy)- (17d), 39 % Rohausb. Schmp. 130–136°, hydrolysiert zu 3d (Schmp. 185°), IR (KBr) des Rohproduktes: 1795, 1740 (C=O), 1550 (C=N), 1350 cm^{-1} (NO_2).

– mit Benzylalkohol

1-(1-Adamantyl)-2-benzoyloxy- (18a) $C_{20}H_{22}N_2O_3$ (339,4), 12 % Ausb. Schmp. 151–152° (Umfallen aus Petroläther/Methanol).

An Stelle von 18c wurden isoliert: *Oxalsäuredibenzylester* (20) (30 % Ausb.) Schmp. 80° (Hexan), Lit. ⁸⁾ 80,5° und *tert-Butylharnstoff* (22c) (5 % Ausb.) Schmp. 172° (Isopropanol), Lit. ⁹⁾ 172°.

An Stelle von 18d wurden isoliert: *Oxalsäuredibenzylester* (20) (20 % Ausb.) Schmp. wie oben angegeben und *Cyclohexylharnstoff* (22d) (5 % Ausb.) Schmp. 193–195° (Isopropanol), Lit. ¹⁰⁾ 195–196°.

8 C. A. Bischoff und A. v. Hedenström, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 3437 (1902).

9 A. Schneegans, Arch. Pharm. (Weinheim) 231, 677 (1893).

10 O. Wallach, Justus Liebigs Ann. Chem. 343, 47 (1905).