

Gerwalt Zinner und Helmut Gross

Über die Cycloacylierung von Adamantyl-(1)-cyanamid mit bifunktionellen Carbonsäurechloriden und einige Folgereaktionen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 26. Januar 1972)

Durch Addition von Oxalylchlorid an Adamantyl-(1)-cyanamid (**1**) wurde die Dichlorverbindung **2** erhalten, die hydrolytisch in 1-[Adamantyl-(1)]-parabansäure (**3**) sowie mit bifunktionellen nucleophilen Reaktionspartnern in die Spiro-Verbindungen **6–9** übergeführt wurde. Durch Dehydrohalogenierung und Umsetzung mit sek. Aminen wurden aus **2** die 2-Amino-1-[adamantyl-(1)]- Δ^2 -imidazolindione-(4.5) **11a–e** erhalten. Nach Addition von Cyclobutan-dicarbon säure-(1.1)-dichlorid an **1** und Hydrolyse wurde das Barbitursäurederivat **13** isoliert.

Cycloacylation of 1-(Cyanoamino)adamantane with Bifunctional Acyl Chlorides and some Subsequent Reactions

Addition of oxalyl chloride to 1-(cyanoamino)adamantane (**1**) gave the dichloro compound **2**. Hydrolysis of **2** yielded 1-(1-adamantyl)parabanic acid (**3**), and reaction of **2** with bifunctional nucleophilic agents afforded the spiro-compounds **6–9**. Elimination of HCl from **2** followed by treatment with sec. amines gave 1-(1-adamantyl)-2-amino-2-imidazoline-4.5-diones **11a–e**. Reaction of 1.1-cyclobutanedicarboxylic acid dichloride with **1** and subsequent hydrolysis led to the formation of the barbituric acid derivative **13**.

Wie schon beschrieben, läßt sich Oxalylchlorid in glatter Reaktion an Cyanamid zu 2.2-Dichlor-imidazolidindion-(4.5)¹⁾ bzw. an Carbodiimide zu deren 1.3-disubstituierten Derivaten^{2,3)} addieren. Diese Cycloacylierungsreaktion wurde nunmehr auf monosubstituierte Cyanamide übertragen, und wir berichten im folgenden über einige Ergebnisse mit Adamantyl-(1)-cyanamid (**1**).

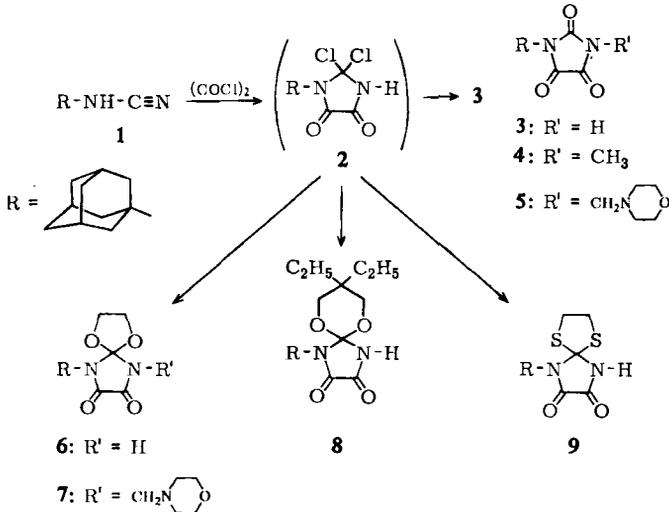
Die in Dioxan unter schwacher Erwärmung verlaufende Addition von Oxalylchlorid an **1** wurde IR-spektrophotometrisch verfolgt: Bereits nach 30 Min. ist die $C\equiv N$ -Bande des Ausgangsstoffs bei 2230/cm verschwunden, und im gesamten Bereich bis 1400/cm treten neben einer N–H-Schwingung (3100/cm) nur zwei Banden bei 1780 und 1740/cm auf; hierauf stützt sich die Formulierung des Reaktionsprodukts als 2.2-Dichlor-1-[adamantyl-(1)]-imidazolidindion-(4.5) (**2**), das zum Parabansäure-Derivat **3** hydrolysierte. **3** wurde mit Diazomethan in **4** und mit Formaldehyd und Morpholin in **5** übergeführt.

¹⁾ G. Zinner und R. Vollrath, Chem. Ber. 103, 2006 (1970).

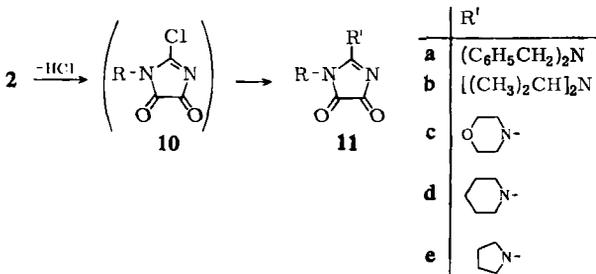
²⁾ H. D. Stachel, Angew. Chem. 71, 246 (1959); H. Ulrich und A. A. R. Sayigh, J. org. Chemistry 30, 2781 (1965).

³⁾ G. Zinner und R. Vollrath, Chem. Ber. 103, 766 (1970).

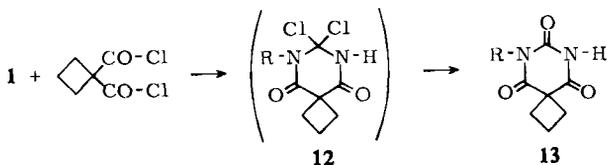
Wegen seiner Neigung zur Hydrolyse wurde **2** für weitere Umsetzungen nicht isoliert, sondern sogleich in Lösung mit dem Reaktionspartner versetzt: So entstanden mit den bifunktionellen Nucleophilen Äthylenglykol, 2,2-Diäthyl-propandiol-(1.3) und Äthandithiol-(1.2) die Spiro-Verbindungen **6**, **8** und **9**, von denen **6** als NH-acide Verbindung mit Formaldehyd und Morpholin zu **7** aminomethyliert wurde.



Nach Abspaltung von HCl mittels Triäthylamin in Dioxan ließen sich aus **2** über nicht isoliertes **10** durch Umsetzung mit sek. Aminen die 2-Amino-1-[adamantyl-(1)]-imidazolindione-(4.5) **11 a – e** herstellen:



Eine Cycloacylierung von **1** ließ sich auch mit Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.1)-dichlorid als Beispiel eines disubstituierten Malonylchlorids durchführen. Auch hier wurde das Reaktionsprodukt **12** nicht isoliert, sondern neben nicht umgesetztem **1** in bescheidener Ausbeute von 7% das nach Zusatz von Wasser gewonnene Hydrolyseprodukt 1-[Adamantyl-(1)]-5.5-trimethylen-barbitursäure (**13**).



Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Modell 700 aufgenommen.

Addition von Oxalylchlorid an Adamantyl-(1)-cyanamid (1) zu 2,2-Dichlor-1-[adamantyl-(1)]-imidazolidindion-(4.5) (2). Hydrolyse zu 1-[Adamantyl-(1)]-parabansäure (3), Umsetzung mit Glykolen zu 6-[Adamantyl-(1)]-1,4-dioxa-6,9-diaza-spiro[4.4]nonandion-(7.8) (6) und 1-[Adamantyl-(1)]-8,8-diäthyl-6,10-dioxa-1,4-diaza-spiro[4.5]decandion-(2.3) (8), mit Äthandithiol zu 6-[Adamantyl-(1)]-1,4-dithia-6,9-diaza-spiro[4.4]nonandion-(7.8) (9) (vgl. Tab. 1): Die Lösung von 5 mMol *Adamantyl-(1)-cyanamid (1)*⁴⁾ in 15 ccm absol. Dioxan wird unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit tropfenweise mit 5 mMol *Oxalylchlorid* in 10 ccm absol. Dioxan versetzt und 40 Min. auf 55° erwärmt. a) Nach dem Erkalten hydrolysiert man mit 5 mMol *Wasser* und gewinnt **3** durch Einengen. b) Nach Zutropfen von 5 mMol *Äthylenglykol* bzw. *2,2-Diäthyl-propandiol-(1.3)* bzw. *Äthandithiol-(1.2)* in 8 ccm absol. Dioxan rührt man noch 1 Stde. bei 65° und erhält nach Einengen jeweils neben **3** die Substanzen **6**, **8** und **9**.

1-Methyl-3-[adamantyl-(1)]-imidazolidintrion-(2.4.5) (4) erhält man in Methanol/Wasser (10:1) aus **3** mit äther. *Diazomethan*-Lösung (Tab. 1).

1-Morpholinomethyl-3-[adamantyl-(1)]-imidazolidintrion-(2.4.5) (5) und 6-Morpholinomethyl-9-[adamantyl-(1)]-1,4-dioxa-6,9-diaza-spiro[4.4]nonandion-(7.8) (7) wird aus je 2.5 mMol **3** bzw. **6** in 10 ccm Äthanol mit wäBr. *Formaldehyd*-Lösung und *Morpholin* nach Erwärmen (30 Min.) auf etwa 80° durch Einengen erhalten (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Verbindungen 3–9

Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR (KBr) (cm ⁻¹)
			C	H	N	
3 97	235–236° (Äthanol/Wasser)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ (248.3)	Ber. 62.89 Gef. 62.86	6.49 6.49	11.28 11.25	3200 (NH); 1790, 1720 (C=O)
4 62	135–136° (Äthanol/Wasser)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ (262.3)	Ber. 64.11 Gef. 64.01	6.92 6.59	10.68 10.49	1800, 1760, 1720 (C=O)
5 92	190° (Äthanol)	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄ (347.4)	Ber. 62.23 Gef. 62.59	7.25 6.93	12.10 12.10	1800, 1760, 1720 (C=O)
6 48	220–223° (Äthylacetat/Äthanol)	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ (292.3)	Ber. 61.63 Gef. 61.61	6.89 6.88	9.58 9.52	3130 (NH); 1750 (C=O)
7 77	161–162° (Benzol/Petroläther)	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ (391.5)	Ber. 61.36 Gef. 61.12	7.46 7.02	10.73 10.74	1750 (C=O)
8 11	202–203° (Äthanol)	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₄ (362.5)	Ber. 66.27 Gef. 66.20	8.35 8.57	7.69 7.75	3170 (NH); 1750 (C=O)
9 4	180–182° (Äthanol/Wasser)	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂ (324.5)	Ber. 55.53 Gef. 55.30	6.21 6.20	8.63 8.66	3170 (NH); 1745, 1720 (C=O)

Umsetzung von 2 nach HCl-Abspaltung über 10 mit sek. Aminen zu 2-Dibenzylamino- (11a), 2-Diisopropylamino- (11b), 2-Morpholino- (11c), 2-Piperidino- (11d) bzw. 2-Pyrrolidino-1-[adamantyl-(1)]-Δ²-imidazolidindion-(4.5) (11e) (Tab. 2): Die Lösung von 5 mMol **14**) in 15 ccm absol. Dioxan wird unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit tropfenweise mit 5 mMol *Oxalylchlorid* in 10 ccm absol. Dioxan versetzt und 40 Min. auf etwa 55° erwärmt. Nach Kühlen mit Eiswasser läßt man 5 mMol absol. Triäthylamin in 10 ccm absol. Dioxan zutropfen, rührt 30 Min. bei 10 bis 15°, läßt nach erneuter Kühlung eine Lösung von je 5 mMol sek. Amin (*Dibenzylamin*, *Diisopropylamin*, *Morpholin*, *Piperidin*, *Pyrrolidin*) und absol. *Triäthylamin* in 10 mMol absol. Dioxan zutropfen und rührt noch 30 Min. bei 50°.

⁴⁾ H. W. Geluk, J. Schut und J. L. M. A. Schlatmann, J. med. Chem. **12**, 712 (1969).

Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt, zum Entfernen von Triäthylamin-hydrochlorid mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Bleibt das gewünschte Produkt in Dioxan gelöst, so gewinnt man es durch Einengen der filtrierten Reaktionslösung.

Tab. 2. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der 2-Amino-1-[adamantyl-(1)]- Δ^2 -imidazolindione-(4.5)

	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR (KBr) (cm^{-1})
				C	H	N	
11a	86	194–196° (Benzol/Petroläther)	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (427.6)	Ber. 75.85 Gef. 76.30	6.84 6.84	9.83 9.80	1760, 1730 (C=O); 1530 (C=N)
b	65	261–263° (Benzol/Petroläther)	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (331.5)	Ber. 68.85 Gef. 68.92	8.82 8.84	12.68 12.75	1760, 1720 (C=O); 1535 (C=N)
c	90	246–249° (Benzol/Petroläther)	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (317.4)	Ber. 64.34 Gef. 64.60	7.30 7.27	13.24 13.26	1760, 1720 (C=O); 1550 (C=N)
d	73	190° (Benzol/Petroläther)	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (315.4)	Ber. 68.55 Gef. 68.80	7.99 7.83	13.32 13.22	1760, 1720 (C=O); 1540 (C=N)
e	69	208–210° (Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (301.4)	Ber. 67.75 Gef. 68.40	7.69 7.81	13.94 13.89	1760, 1715 (C=O); 1560 (C=N)

1-[Adamantyl-(1)]-5.5-trimethylen-barbitursäure (13): Zu einer Lösung von 5 mMol 1 in 15 ccm absol. Dioxan tropft man unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit 5 mMol Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.1)-dichlorid in 10 ccm absol. Dioxan, erwärmt 2 Stdn. auf etwa 55°, gibt Wasser hinzu und engt die Reaktionslösung ein. Die erste Umkristallisation des Rohproduktes aus Äthanol/Wasser liefert nicht umgesetztes 1; aus der Mutterlauge gewinnt man die Substanz 13. Ausb. 7%, Schmp. 198–199° (Benzol/Petroläther).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (302.4) Ber. C 67.53 H 7.33 N 9.27 Gef. C 67.82 H 7.32 N 9.31

IR (KBr): 3210 (NH); 1745, 1700/ cm^{-1} (C=O).

[28/72]