

7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecan und Derivate, 3. Mitt.¹:

Carbamidino- und Thiocarbamoylderivate von 14-Imino-7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecan

Von

Helmut Egg

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck, Österreich

(Eingegangen am 16. Mai 1975)

*7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane and Derivatives
Carbamidino- and Thiocarbamoyl Derivatives
of 14-Imino-7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane*

14-Imino-7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane reacts with carbodiimides and isothiocyanates to form 1:1 adducts. The assumption, that additions take place at the 14-imino group, is supported by spectroscopic data.

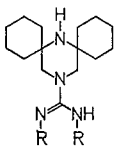
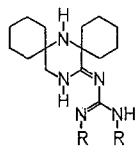

Das bei der *LAH*-Reduktion von Bis-(1-cyanocyclohexyl)-amin als Hauptprodukt gebildete 14-Imino-7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecan (**1**)² bildet bei der Umsetzung mit Carbodiimiden und Isothiocyanaten, unabhängig von den Reaktionsbedingungen und vom molaren Verhältnis der Reaktionspartner, ausschließlich die 1:1-Additionsprodukte.

Von den drei Stickstoffatomen des Tricyclus scheidet das N-7-Atom wegen sterischer Hinderung durch die beiden benachbarten Spiro-C-Atome als Angriffspunkt aus. Bei der Halbcyclo-amingruppierung kann der Angriff formal am *endo*- oder *exocyclischen* N-Atom erfolgen. Vergleiche mit den von Klötzer et al.³ mitgeteilten, aus der Aminopyrrolidinreihe stammenden Befunden und den UV-Spektren der entsprechenden Derivate des 7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecans führten zu der Annahme, daß die 14-Iminogruppe Ziel der Carbamidinoxylierung bzw. Thiocarbamoylierung darstellt.

1. Carbamidinoxylierung

Da die direkte Darstellung der nichtsubstituierten Guanidinoverbindung mittels der zum Aufbau von Guanidinen üblichen Standardmethoden nicht gelang, wurde die Synthese nach der von Klötzer, Schmidt und Franzmair⁴ entwickelten Carbodiimidmethode versucht.

1 wurde in quantitativer Reaktion mit Bisbenzhydrylcarbodiimid⁵ zu 2 umgesetzt (Vers. 1), das bei Behandlung mit 63proz. HBr in Ameisensäure bei 40° unter Abspaltung nur eines Benzhydrylrestes in 3 überging (Vers. 2). Weitere HBr-Einwirkung auf 3 unter verschärften Bedingungen bewirkte die Abspaltung des Benzhydrylguanidinoestes unter Bildung des bekannten 7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecan-14-ons² (Vers. 3).

R		
-CH(C ₆ H ₅) ₂	Keine Bande über 220 nm	$\lambda_{\max} = 250 \text{ nm}$, $\epsilon = 10\,000$
	$\lambda_{\max} = 266 \text{ nm}$, $\epsilon = 18\,600$	$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$, $\epsilon = 20\,200$

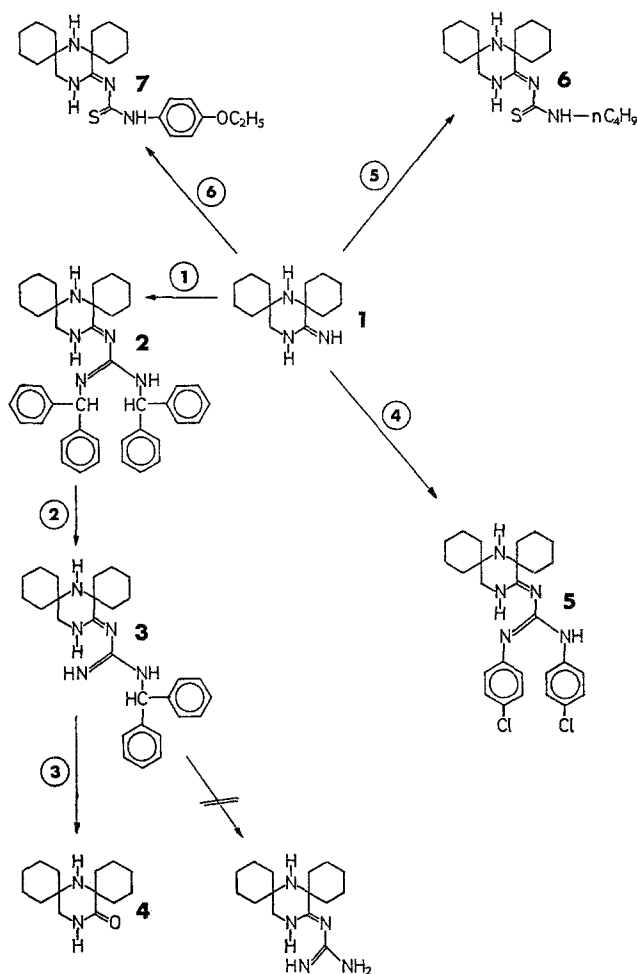
Ein weiteres Guanidinderivat (5) wurde durch Addition von Bis-p-chlorphenylcarbodiimid⁶ an 1 in quantitativer Ausbeute hergestellt (Vers. 4).

Als Indiz für das Vorliegen der *exocarbamidino*lyierten Derivate wurden die UV-Spektren herangezogen. Die bei *endocyclischer* Addition der Carbodiimide resultierenden Verbindungen sollten wegen des Fehlens einer Konjugation mit der 14-Iminogruppe ähnliche UV-Spektren wie die entsprechenden 15-Guanyl-7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane aufweisen. Bei einer *exocyclischen* Addition dagegen sollten die Guanidinbanden wegen der nun möglichen Konjugation eine bathochrome Verschiebung erfahren. Während dies bei den Bisbenzhydrylderivaten zutrifft, ist dieser Effekt bei den Bis-p-chlorphenylderivaten, wohl wegen der noch zusätzlichen Konjugation mit den beiden Phenylkernen, nicht so ausgeprägt (s. Tabelle). Die Lage der Absorptionsmaxima steht in Einklang mit den von Klötzer et al.⁴ an bis-substituierten 2-Guanidinopyrrolidinen gemessenen Werten.

2. Thiocarbamoylierung

Klötzer und Franzmair³ haben gezeigt, daß die Addition von aliphatischen Isothiocyanaten an 2-Aminopyrrolone bei 20° zu den 1-Thiocarbamoylderivaten führt, die beim Kochen in Benzol in die 2-Thiocar-

bamoylaminopyrroline übergehen. Letztere können zum Teil auch direkt durch Reaktion mit Isothiocyanaten bei höheren Temperaturen hergestellt werden. Aromatische Isothiocyanate addieren sich dagegen nur an das *exocyclische* Stickstoffatom.



1 wurde mit *n*-Butyl- und *p*-Äthoxyphenylisothiocyanat sowohl in Alkohol bei Raumtemperatur, als auch in sied. Benzol zur Reaktion gebracht. Unabhängig von den Reaktionsbedingungen entstanden jeweils die gleichen Produkte, denen die *exocyclische* Struktur zugeschrieben wird (Vers. 5 und 6).

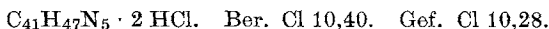
Der *n*-Butylthioharnstoff (6) weist eine C=N-Valenzschwingung bei 1605 cm^{-1} , der *p*-Äthoxyphenyl-thioharnstoff (7) bei 1580 cm^{-1} auf.

Diese Werte stimmen mit den von Klötzer für die entsprechenden 2-Thiocarbamoylaminopyrroline angegebenen Daten überein. Die UV-Spektren sind nicht typisch und gestatten, im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten, keine Rückschlüsse auf die Struktur.

Experimenteller Teil

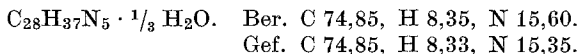
Versuch 1

10,6 g **1** und 16,9 g Bisbenzhydrylcarbodiimid werden in 250 ml absol. Benzol 4 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 100 ml 2N-HCl geschüttelt, wobei das *Di-hydrochlorid* von **2** in ölicher Form zur Abscheidung gelangt. Die Mutterlauge wird abgossen und das ölige Salz durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht: 31,2 g (100%). Nach Umkristallisation aus verd. salzsaurem Äthanol: Schmp. 212—219° (Zers.).



Versuch 2

7 g **2** werden in 60 ml wasserfr. Ameisensäure gelöst und nach Zugabe von 4,4 ml 63proz. HBr 20 Stdn. bei 40° gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgezogen, der ölige Eindampfrückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, Ungelöstes abfiltriert. **3** wird durch Alkalisieren der wäßr. Phase mit konz. KOH ausgefällt: 3,08 g (70%), Schmp. 72—76° (aus Äthanol/Wasser).



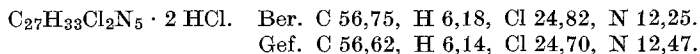
Versuch 3

3,25 g **3** werden in 10 ml wasserfr. Ameisensäure und 7 ml 63proz. HBr 40 Min. am sied. Wasserbad erwärmt. Es wird im Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt und **4** durch Alkalisieren mit konz. KOH ausgefällt: 1,66 g (97%), Schmp. 165—169° (aus Äthanol/Wasser).

4 ist ident mit authent. Material anderer Herkunft².

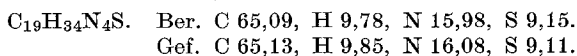
Versuch 4

Eine Lösung von 2,42 g **1** und 2,84 g Bis-p-chlorphenylcarbodiimid in 30 ml absol. Benzol wird 4 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die klare Lösung mit 15 ml halbkonz. HCl geschüttelt, wobei sich das *Di-hydrochlorid* von **5** kristallin abscheidet: 5,83 g (99%), Schmp. 215—230° (aus Äthanol/verd. HCl).



Versuch 5

Eine Lösung von 9,4 g **1** und 4,7 g n-Butylisothiocyanat in 250 ml Benzol wird 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach Filtration vom Ungelösten wird die Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand aus 40 ml Methanol umkristallisiert: 12 g **6** (86%), Schmp. 94—97°.



UV: $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm } \epsilon = 14940$ (Äthanol).

Versuch 6

9,4 g **1** und 7,2 g p-Äthoxyphenyl-isothiocyanat werden in 225 ml Benzol gelöst und 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird in der Siedehitze Petroläther zugegeben, bis Kristallisation einsetzt. Nach 12stdgm. Stehen bei 0° wird **7** abfiltriert: 15,73 g (95%); Schmp. 147—149° (aus Methanol).

$C_{23}H_{24}N_4OS$. Ber. C 66,62, H 8,27, N 13,51, S 7,74.

Gef. C 66,55, H 8,30, N 13,40, S 7,71.

UV: $\lambda_{max} = 303 \text{ nm}$ $\epsilon = 20000$ (Äthanol).

Für die Anregung zu dieser Arbeit und sein förderndes Interesse möchte ich Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* meinen herzlichen Dank aussprechen, desgleichen der Firma Hoffmann — La Roche AG, Basel, für die sachliche Unterstützung.

Literatur

- ¹ *H. Egg*, 2. Mitt., Mh. Chem. **106**, 1175 (1975)
- ² *H. Egg*, Mh. Chem. **106**, 1167 (1975)
- ³ *W. Klötzer* und *R. Franzmair*, Mh. Chem. **102**, 724 (1971).
- ⁴ *W. Klötzer*, *B. Schmidt* und *R. Franzmair*, Mh. Chem. **102**, 635 (1971).
- ⁵ *J. C. Jochims*, Chem. Ber. **98**, 2128 (1965).
- ⁶ *S. Hünig*, *H. Lehmann* und *G. Grimmer*, Ann. **579**, 77 (1953).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. H. Egg
Institut für Organische
und Pharmazeutische Chemie
Universität Innsbruck
Innrain 52 a
A-6020 Innsbruck
Österreich