

Über substituierte 1,6-Dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamine, 1',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'H)-imine und das 6-Phenyl-2,4-pyrimidindiamin**

Über Heterocyclen, 62. Mitteilung

Winfried Wendelin*, Ilse Zmölzig
und Hans-Wolfgang Schramm

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

(Eingegangen 2. August 1978. Angenommen 14. November 1978.
Von den Autoren zur Veröffentlichung freigegeben 23. März 1980)

Preparation and Properties of Substituted 1,6-Dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamines, 1',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentane-1,4'-cyclopentapyrimidine]-2'(3'H)-imines and 6-Phenyl-2,4-pyrimidindiamine

Guanidine reacts with cyclohexanone, cycloheptanone, acetone and 3-pentanone, resp., in a molar ratio 2:1 to give the 1,3,5-triazaspiro[5.5]undeca- and [5.6]dodeca-1,3-dien-2,4-diamines **3a** and **3b** resp. and the 6,6-dimethyl-resp. diethyl-1,6-dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamines **3d** and **3e** resp. On the contrary, action of guanidine on cyclopentanone yields not **3c**, but the 1',5',7'-tetrahydrospiro[cyclopentane-1,4'-cyclopentapyrimidine]-2'(3'H)-imines **2c**, **5c** and **6c** resp., which are 1:2- and 1:3-condensates. Phenylacetone is transformed by guanidine (1:2) to give 6-phenyl-2,4-pyrimidindiamine (**8f**).

The structure of the compounds cited is proved by NMR-, IR-, and (partially) mass spectra. The different courses of the formation of **3a**, **b**, **d**, **e**, **2c**, **5c** and **6c** resp. and **8f** are also discussed.

The structural formulae of some additional bases, which were synthesized from guanidine and cyclopentanone, 3-pentanone and phenylacetone resp. could not be established.

(Keywords: Guanidine, reactions with ketones; Ketones, reactions with guanidine; 2,4-Pyrimidindiamine, 6-phenyl; Spiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'H)-imine, 1',5',6',7'-tetrahydro; 1,3,5-Triazaspiro[5.5]undeca- and [5.6]dodeca-1,3-dien-2,4-diamine; 1,3,5-Triazine-2,4-diamines, 1,6-dihydro-6,6-dialkyl, and salts)

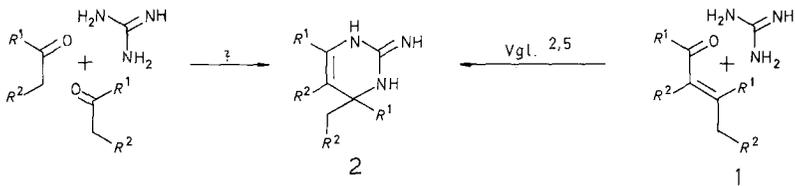
** Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner zum 60. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

In einer Reihe von Publikationen¹⁻⁶ befaßten wir uns mit den Reaktionen von Guanidin und α,β -ungesättigten Aldehyden¹ bzw. Ketonen²⁻⁶.

In der vorliegenden Arbeit wird nun untersucht, welche Verbindungen sich bei Einwirkung von Guanidin auf acyclische und cyclische gesättigte Ketone bilden.

Dabei interessierte besonders, ob die Ketone mit Guanidin zu 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimininen (**2**), die wir schon durch Umsetzung von Guanidin mit entsprechenden Aldolkondensaten **1** erhalten hatten^{2,5}, reagieren würden*:



Ergebnisse und Diskussion

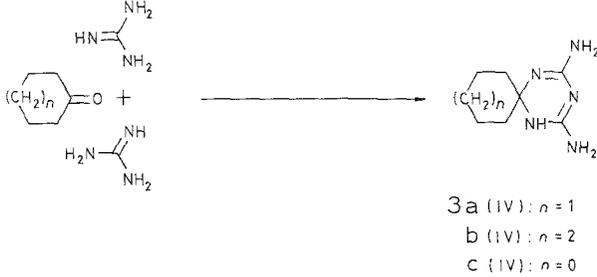
Über die Reaktionen von Cyclohexanon und Cycloheptanon mit Guanidin

Im ersten Experiment der Reihe setzten wir — zuerst bei Zimmer-temperatur und ohne Lösungsmittel — Guanidin mit Cyclohexanon im Molverhältnis 1:2 um. Dabei bildete sich eine Base, die laut Dünnschichtchromatogramm, IR- und NMR-Spektrum nicht mit dem nach⁵ aus 2-Cyclohexylidencyclohexanon [**1 a**, R¹ + R² = (CH₂)₄] dargestellten Spiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-imin [**2 a**, R¹ + R² = (CH₂)₄] identisch ist.

Die Summenformel der dargestellten Base ist auf Grund der Analyse (Pikrat) und des Massenspektrums C₈H₁₅N₅, die gebildete Base mußte daher durch Kondensation aus 2 Molekülen Guanidin mit einem Molekül Cyclohexanon unter Ammoniak- und Wasserabspaltung entstanden sein. Da im NMR-Spektrum der Base neben einem breiten Signal für 10 Methylenprotonen nur ein weiteres Signal für die 5 NH-Protonen und im IR-Spektrum keine Bande für eine Nitrilgruppe aufscheint, muß das Produkt als 1,3,5-Triazaspiro[5.5]undeca-1,3-dien-2,4-diamin **3 a** (IV) (oder als tautomere Base) vorliegen. Alternativ

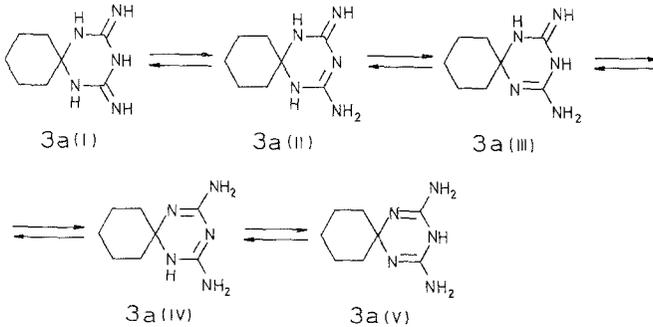
* Für den skizzierten Reaktionsverlauf sprachen insbesondere Untersuchungen von Zigeuner et al.^{7,8}: Bei Einwirkung von Harnstoff auf aliphatische Aldehyde⁷ bzw. Cycloalkanone⁸ im sauren Milieu wurden Tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. Dihydroverbindungen des Typs **2** erhalten, was zeigt, daß sich die eingesetzten Carbonylverbindungen primär zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen umsetzten und erst dann mit Harnstoff reagierten.

mögliche Strukturformeln wie die eines 1-(1-Cyclohexenyl)biguanids bzw. [1-(Cyanamino)cyclohexyl]guanidins können (NMR- und IR-Spektrum) ausgeschlossen werden.



3 a könnte in mehreren tautomeren Formen, nämlich als 1,3,5-Triazaspiro-[5.5]undecan-2,4-diimin **3 a** (I) oder als 4-Aminotriazaspiro-3- bzw. 4-undecen-2-imin **3 a** (II) bzw. (III) oder als Triazaspiro-1,3- bzw. 1,4-undecadien-2,4-diamin **3 a** (IV) bzw. (V) oder als Gemisch aus **3 a** (I)–(V), vorliegen. Da im NMR-Spektrum der Base **3 a** für die 5NH-Protonen jeweils nur ein breites Singulett erscheint, muß die Frage, ob eine der tautomeren Formen in *DMSO-d₆*-Lösung bevorzugt auftritt, offengelassen werden.

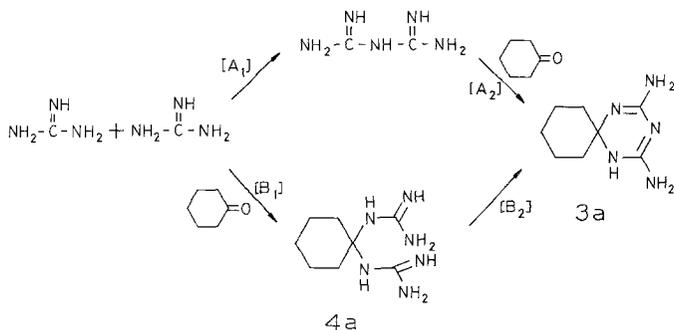
Wir benennen die Triazine **3** als 1,6-Dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamine [**3**, Form (IV)]; dies ist auch die in der Literatur (siehe unten) übliche Formulierung.



Das Triazaspiroundecan **3 a** ist sehr hygroskopisch, reagiert in wäßr. Lösung stark alkalisch, nimmt begierig Kohlensäure auf und neigt beim Umkristallisieren zur Zersetzung; aus diesem Grunde stellten wir, um zuverlässige Analysenwerte zu erhalten, ein Pikrat dar.

Für die Bildung von **3 a** können folgende Reaktionswege in Betracht gezogen werden: (A) 2 Moleküle Guanidin reagieren zu Biguanid und kondensieren mit Cyclohexanon zum cyclischen Aminal **3 a**; als Alternative (B) könnte sich in umgekehrter Reihenfolge zuerst das Cyclo-

hexyldenbisguanidin **4 a** bilden, welches sich unter Verdrängung von NH_3 aus einem Guanidinrest durch die Aminogruppe des zweiten Guanidins zum Triazindiamin **4 a** umsetzt. Hinweise für eine parallel laufende Aldolreaktion des Cyclohexanon zum 2-Cyclohexylidencyclohexanon (**1 a**) wurden nicht gefunden (laut DC keine Bildung von **2 a**):



In einem weiteren Experiment setzten wir Guanidin mit einem Überschuß an Cyclohexanon (1:4) bei hoher Temperatur ($130\text{--}140^\circ$) um. Dabei konnten wir **3 a** in 51proz. Ausbeute erhalten.

Bei den Versuchen zur Umsetzung von Cycloheptanon bzw. Cyclopentanon mit Guanidin erwarteten wir einen analogen Reaktionsverlauf wie beim Cyclohexanon.

Guanidin reagiert aber nur mit Cycloheptanon analog, wobei sich 1,3,5-Triazaspiro[5.6]dodeca-1,3-dien-2,4-diamin [**3 b** (IV)] bzw. die Tautomeren **3 b** (I)—(III), (V) bilden.

Mit Cyclopentanon hingegen setzt sich Guanidin in völlig anderer Weise um (siehe unten).

Nach Isolierung der Körper **3 a** bzw. **b** und der 6,6-Dialkyldihydrotriazine **3 d** und **e** stellte sich die Frage, ob diese Verbindungen nicht bereits durch Kondensation von Ketonen mit Biguanid dargestellt worden seien. Überraschenderweise fanden wir aber in der uns zugänglichen Literatur über die Triazine **3 a**, **b**, **d** und **e** keine Angaben.

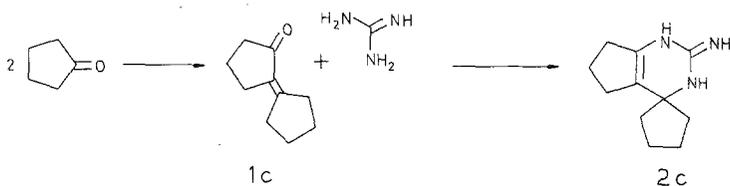
Dagegen ist über die Synthese N-substituierter Dihydrotriazindiamine aus Biguanidderivaten und Ketonen bereits mehrfach berichtet worden, vergleiche z. B. ⁹⁻¹².

Cyclopentanon—Guanidin-Kondensate

Cyclopentanon reagierte mit Guanidin (Molverhältnis 2:1) bei Zimmertemperatur zu einem Kristallbrei, der laut DC aus mehreren Produkten bestand. Die Isolierung und Trennung der enthaltenen Basen gelang durch Fällung mit Pikrinsäure und fraktionierte Kristallisation des erhaltenen Pikratgemisches:

Das erste Kristallisat war laut Schmp. und IR-Spektrum Guanidin-pikrat.

Die zweite Fällung erwies sich auf Grund der Analyse und des NMR-Spektrums als Pikrat des 1',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'*H*)-imins (**2c**), einer Base, die nach⁵ bereits durch Reaktion von Cyclopentylidencyclopentanon **1c** (Aldolkondensat zweier Moleküle Cyclopentanon) mit Guanidin dargestellt worden war*. Es ist daher anzunehmen, daß das ungesättigte Keton **1c** auch bei der von uns durchgeführten Reaktion als Zwischenprodukt auftritt:



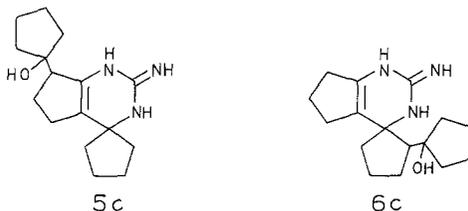
Ein drittes Kristallisat ist laut Analyse das Pikrat einer Base **X1** mit der Summenformel $C_{16}H_{25}N_3O$. Die Base ist augenscheinlich das Kondensationsprodukt von drei Molekülen Cyclopentanon und einem Molekül Guanidin. Für diese Verbindung **X1** kommen insbesondere Strukturformeln in Frage, die sich durch Kondensation der Aldolreaktionsprodukte dreier Moleküle Cyclopentanon mit Guanidin ergeben. Derartige 3:1-Kondensate sind die im Formelbild wiedergegebenen 1',5',6',7'-Tetrahydro-7'- bzw. 2-(1-hydroxycyclopentyl)spiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'*H*)imine **5c** bzw. **6c**. Die Bildung der tetracyclischen Verbindung **5c** könnte alternativ auch durch Aldolreaktion eines dritten Moleküls Cyclopentanon mit der reaktiven Methylengruppe in 7-Stellung des 2:1-Kondensates **2c** erfolgen. Das NMR-Spektrum (vgl. exper. Teil) ist mit beiden genannten Strukturformeln **5c** bzw. **6c** gut vereinbar. Das IR-Spektrum des Pikrates von **5c** bzw. **6c** weist in mehreren Bereichen starke Ähnlichkeit mit jenem von **2c**-Pikrat auf.

Bei der Umsetzung von Guanidin mit Cyclopentanon tritt also die Aldolreaktion des Ketons in den Vordergrund; anders als bei den Reaktionen von Cyclohexanon bzw. Cycloheptanon mit Guanidin wird die Bildung von Biguanid bzw. eines Triazins **3c** nicht beobachtet.

Bei einem anderen Versuch zur Umsetzung von Cyclopentanon mit Guanidin isolierten wir eine kleine Menge einer weiteren Base **X2** vom Schmp. 229°.

* Die beiden breiten Resonanzen für die Methylenprotonen des spiroverknüpften Cyclopentanringes und für die Methylenprotonen des ankondensierten Cyclopentanringes (vgl. exper. Teil) stimmen — bei Berücksichtigung der erwarteten kleinen Verschiebung von 0,2 ppm zwischen Salz und Base — in den NMR-Spektren des Pikrates von **2c** bzw. der freien Base⁵ **2c** überein.

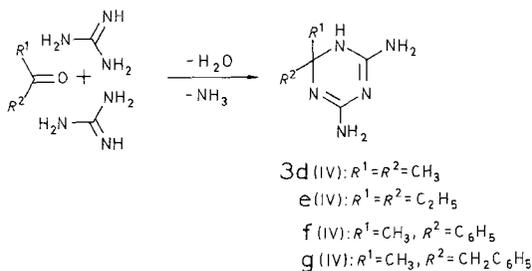
X2 besitzt laut Analyse und Massenspektrum die Summenformel $C_{11}H_{17}N_3O$, also um ein O-Atom mehr als **2c** (Summenformel: $C_{11}H_{17}N_3$). Die Struktur dieser Verbindung konnte auf Grund der vorliegenden Daten nicht geklärt werden.



Über die Reaktionen von acyclischen und araliphatischen Ketonen mit Guanidin

Die oben beschriebenen Befunde, wonach Cycloalkanone mit Guanidin einerseits zu Dihydrotriazindiaminen **3** und andererseits zu Abkömmlingen des Dihydropyrimidins **2** reagieren, ließen auch bei Einwirkung von Guanidin auf acyclische bzw. araliphatische Ketone keinen einheitlichen Reaktionsverlauf erwarten.

Die Umsetzung von Aceton mit Guanidin (2:1) ergab ein Produktengemisch. Nach Fällung der enthaltenen Basen mit Pikrinsäure und mehrfachem Umkristallisieren des gebildeten Pikratgemisches erhielten wir ein einheitliches Salz, welches laut IR- und NMR-Spektrum (vgl. exper. Teil) als 1,6-Dihydro-6,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin-pikrat (**3d** · *Pi*) (*Pi* für Pikrat) vorliegt:

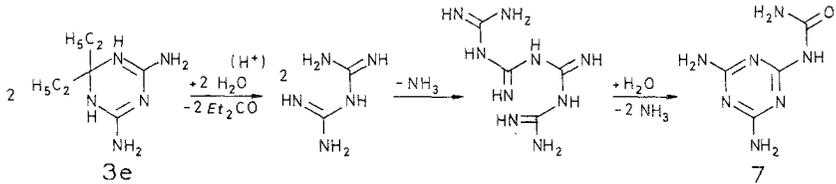


Bei einem weiteren Versuch zur Umsetzung von Aceton mit Guanidin (4:1) erhielten wir zwar ein orangefarbenes Kristallinat mit viel **3d**, konnten die Base jedoch nicht reinigen (vgl. exper. Teil).

Überschüssiges 3-Pentanone setzt sich mit Guanidin in Benzol am Wasserabscheider analog zum 6,6-Diethyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin **3e** um, welches wegen seiner Zersetzlichkeit nur schwer zu reinigen ist. Die Strukturformel von **3e** ergibt sich aus der Analyse und dem IR-Spektrum. Letzteres weist im Bereich zwischen 1500 und 1700 cm^{-1} drei starke, für Triazindiamine **3** charakteristische Banden ($1500, 1655$ und 1695 cm^{-1}) auf, die besonders mit den entsprechenden Banden im

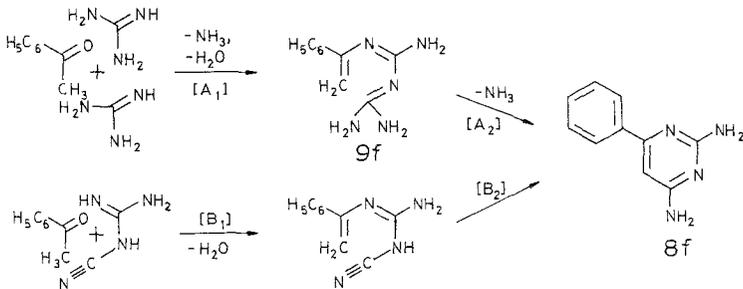
IR-Spektrum des Triazaspiroundecandiamins **3a** fast genau übereinstimmen. Dasselbe gilt für eine starke, durch NH-Valenzschwingungen verursachte Bande bei 3480 cm^{-1} .

Beim Versuch, aus **3e** ein Pikrat darzustellen, tritt, ebenso wie beim Erhitzen bzw. Umkristallisieren von **3e**, Zersetzung ein; dabei bildet sich unter anderem etwas Biguanidpikrat* (DC) und das Pikrat einer Verbindung $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_7\text{O}$, die durch Kondensation von 2 Molekülen Biguanid und partielle Verseifung des Reaktionsproduktes entstanden sein dürfte. Auf Grund der vorhandenen Daten (vgl. exper. Teil) könnte die zugrunde liegende Base **X3** als Diaminotriazinylharnstoff **7** (oder isomeres Kondensat) vorliegen:



Im Gegensatz zu Aceton bzw. Diethylketon reagiert Acetophenon mit Guanidin nicht zum entsprechenden Methylphenyltriazindiamin **3f**, sondern zu einer Base, die laut Analyse und NMR-Spektrum als 6-Phenylpyrimidin-2,4-diamin **8f** vorliegt. **8f** wurde wiederum als Pikrat isoliert. Der Schmelzpunkt von **8f**·*Pi* stimmt mit dem Schmelzpunkt des Pikrates eines authentischen Präparates **8f** überein, welches japanische Autoren¹⁴ aus Guanidin und α -Bromzimtsäurenitril erhalten haben.

Die Bildung von **8f** dürfte — völlig anders als die bisher beschriebenen Reaktionen von Ketonen mit Guanidin — über das Enamin **9f** und eine (der *Dieckmannschen* Esterkondensation ähnliche) Additions-Eliminierungs-Reaktion zwischen der Methylengruppe und der endständigen Carboxamidgruppe von **9f**, bei der NH_3 abgespalten wird, ablaufen ($\text{A}_{1,2}$). Es sei erwähnt, daß 6-Phenylpyrimidin-2,4-diamin **8f** bereits von anderen Autoren¹⁵ auf einem ähnlichen Wege, nämlich



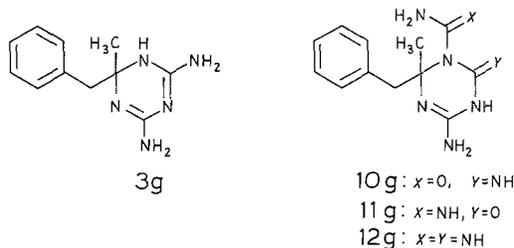
* Die Zersetzung von 1,6-Dihydrotriazinen zu Biguanidderivaten im sauren Milieu ist schon von anderen Autoren beobachtet worden¹³.

durch Umsetzung von Dicyandiamid mit Acetophenon, dargestellt wurde ($B_{1,2}$).

Die Einwirkung von Guanidin auf Phenylacetone (1:2) führt laut DC zur Bildung mehrerer Reaktionsprodukte; nach Fällung der gelösten Basen mit Pikrinsäure erhielten wir durch mehrfaches Umkristallisieren das Pikrat einer unbekanntenen Base **X4** in reiner Form.

Im NMR-Spektrum dieses Pikrates findet man für die Methylprotonen einer tertiären Methylgruppe ein Singulett der Intensität 3 bei $\delta = 1,15$ ppm, für die nicht äquivalenten Methylenprotonen eines Benzylrestes die 4 Linien eines AB-Systems ($J = 7$ Hz, $I = 2$) bei 3,5 ppm und für den zugehörigen Phenylrest ein breites Signal der Intensität 5 bei 7,55 ppm. Weiters tritt noch bei 8,65 ppm ein scharfes Singulett der Intensität 4 für die Protonen von Pikrinsäure auf, woraus hervorgeht, daß pro Molekül Base **X4** 2 Moleküle Pikrinsäure gebunden sind. Die breiten Signale für die NH-Protonen (6,8—9,9 ppm) schließlich besitzen die Intensität 8.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß das isolierte Reaktionsprodukt augenscheinlich das Dipikrat eines Phenylacetone—Guanidin-Kondensates ist, erhält man aus den gefundenen C,H,N-Werten für das Dipikrat die Summenformel $C_{24}H_{22}N_{12}O_{15}$, entsprechend dem Salz einer Base $C_{12}H_{16}N_6O$ mit zwei Molekülen Pikrinsäure. Die Erstellung von passenden Strukturformeln für diese Base ist, ausgehend vom erwarteten 6-Benzyl-6-methyl-1,6-dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamin (**3g**, $C_{11}H_{14}N_5$), durch Hinzufügen eines Carbamoylrestes (z. B. \rightarrow **10g**) bzw. — nach Verseifung einer Aminogruppe von **3g** — durch Anfügen eines Amidinorestes an das gebildete Triazinon (z. B. \rightarrow **11g**) leicht möglich. Die Bildung von Verbindungen wie **10g** und **11g** könnte auch durch Kondensation von Triguanid (Entstehung aus Biguanid und Guanidin analog wie jene von Biguanid aus Guanidin) mit Phenylacetone zu **12g** und Verseifung einer Aminogruppe im Ring oder an der Amidinogruppe von **12g** erfolgen.



Eine Unterscheidung der im Formelbild gezeigten Basen **10g** bzw. **11g** (bzw. möglicher Isomerer) ist auf Grund der vorliegenden Daten nicht möglich.

Aus den Reaktionsgemischen der Umsetzungen von 4-Methyl-2-pentanon (Isobutylmethylketon) bzw. 3-Methyl-2-butanon (Isopropylmethylketon) bzw. Benzophenon mit Guanidin konnten wir die laut DC in geringer Menge gebildeten neuen Basen nicht abtrennen bzw. als Salze fällen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt; die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme (DC) erfolgte auf Fertigplatten Polygram Sil 6 UV 254 der Fa. Machery Nagel & Co. unter Verwendung von Gemischen von CHCl_3 -*MeOH*-Eisessig 90:30:5 (FM I), 90:60:10 (FM II) und CHCl_3 -*MeOH* 90:30 (FM III) als Fließmittel; die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl_2 im UV-Licht betrachtet und schließlich mit Benzidin in Eisessig (blaue Flecken) bzw. besser mit Leukomalachitgrün in Ethanol (grünblaue Flecken) besprüht^{6,16}.

Bei den IR-Spektren (alle in KBr) bedeuten die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen (in cm^{-1}): s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv. Die chemical shifts der ^1H -NMR-Spektren sind als δ -Werte in ppm bezogen auf trimethylsilylpropansäures Na als inneren Standard angegeben; als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders angegeben, *DMSO-d*₆ verwendet.

1. 1,3,5-Triazaspiro[5.5]undeca-1,3-dien-2,4-diamin (**3a**)

a) 49 g (0,5 mol) Cyclohexanon und 14,75 g (0,25 mol) Guanidin werden in einem Erlenmeyer mit aufgesetztem Natronkalkrohr 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zunächst bildet sich eine Emulsion, aus der sich nach einiger Zeit Kristalle von **3a** absetzen, die laut DC ziemlich rein sind. Beim Umkristallisieren aus *EtOH*— H_2O nimmt **3a** begierig CO_2 auf und geht in **3a**-Carbonat über. Zugleich zersetzt sich **3a** in geringem Maße, weshalb keine analysenreine Probe erhalten werden konnte. Die Summenformel der Base **3a** ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_5$, $M = 181, 248$) ist aber durch das Massenspektrum (siehe unten) bzw. die Analyse des Pikrates, vgl. sub 1c) gesichert.

Schmp. des rohen Carbonats: 233—236 °C; AB 6 g. DC (FM I): $hR_f = 23$.

IR (**3a**-Carbonat): 3470 (m), 2920 (m), 1695 (m), 1645 (m), 1625 (m), 1580 (m), 1415 (m), 1350 (m), 1325 (m), 1180 cm^{-1} (s).

MS: *m/e* 43 44 68 85 125 138 139 152 181

R.I. 91 36 14 18 73 100 24 13 33

b) In einem Rundkolben mit Rückflußkühler und Natronkalkrohr werden 31,3 g (0,4 mol) Cyclohexanon und 5,9 g (0,1 mol) Guanidin bei einer Ölbadtemperatur von 140° 24 h unter Rühren erhitzt. Es bildet sich zunächst ein Zweiphasengemisch, aus dem sich allmählich Kristalle von **3a** absetzen ($\text{NH}_3\uparrow$); beim Abkühlen fallen noch weitere Kristalle von **3a** aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, aus *EtOH*— H_2O umkristallisiert und ist laut DC, Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem sub 1a) dargestellten **3a**-Carbonat. AB 5,5 g.

c) **3a**-Pikrat: Man vereinigt die Lösungen von 1,81 g (10 mmol) **3b** in 50 ml *EtOH*— H_2O 1:1 und von 2,29 g (10 mmol) Pikrinsäure in 10 ml *EtOH*, erwärmt unter Rühren auf 50° und erhält 2 g **3a**-*Pi*. Gelbe Nadeln aus *EtOH*— H_2O vom Schmp. 223—225°.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (410, 357). Ber. C 40,98, H 4,42, N 27,31.
Gef. C 40,71, H 4,54, N 27,10.

IR: 3450 (m), 3350 (m), 3310 (m), 2920 (w), 1670 (m), 1630 (s), 1560 (s), 1470 (m), 1420 (m), 1350 (m), 1325 cm^{-1} (s).

NMR (90 MHz): 5 CH_2 1,3—1,9^{s,b}; 6 NH 5,0—8,0; 2 $A_{\text{r}}\text{H}$ (Pikrinsäure) 8,67^s ppm.

2. 1,3,5-Triazaspiro[5.6]dodeca-1,3-dien-2,4-diamin (**3b**)

a) 89,6 g (0,8 mol) Cyclopentanon werden mit 11,8 g (0,2 mol) Guanidin 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die zunächst gebildete Emulsion geht in eine Lösung über, aus der sich beim Erkalten Kristalle von **3b** absetzen, die laut DC nur schwach verunreinigt sind. Beim Umkristallisieren aus *EtOH* nimmt **3b** CO_2 auf und geht in **3b**-Carbonat über. Farblose Nadeln aus *EtOH*, die sich ab 170° zu Kristalldrüsen umwandeln und bei 225—227° schmelzen, AB 3 g. DC (FMI): $hRf = 34$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_{10} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 49,93, H 8,05, N 30,65.
Gef. C 50,01, H 8,00, N 30,30.

M (Carbonat) 452, 562.

M (Base $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_5$) = 195, 275.

IR: 3970 (m), 2910 (s), 2850 (m), 1670 (m), 1635 (s), 1570 (s), 1480 (m), 1450 (m), 1380 cm^{-1} (s).

NMR (90 MHz): 6 CH_2 1,4—1,8^b ($I = 12$); 6 NH 4,8—5,2^b ppm ($I = 6$).

b) **3b**-Pikrat: Die warmen ethanolischen Lösungen von 0,5 g (1,1 mmol) **3b** und 0,25 g (1,1 mmol) Pikrinsäure werden unter Rühren vereinigt. Durch Umkristallisieren des ausgefallenen Niederschlages aus *EtOH* erhält man 0,5 g gelbe Prismen von **3b**-Pi, Schmp. 212—214° (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (424, 379). Ber. C 41,57, H 4,88, N 25,86.
Gef. C 40,78, H 4,91, N 25,67.

IR: 3460 (m), 1665 (m), 1625 (s), 1550 (s), 1245 (s), 1150 cm^{-1} (m).

NMR (90 MHz): 4 CH_2 (Pos. 8—11) 1,4—1,7^b, 2 CH_2 (Pos. 7, 12) 1,7—2,0^b; 2 NH_2 6,9—7,3^b ($I = 4$), 2 NH 7,0—9,7; 2 $A_{\text{r}}\text{H}$ (Pikrinsäure) 8,67^s ppm ($I = 2$).

c) Aus den roten Reaktionslösungen der Umsetzungen von 11,2 g Cycloheptanon mit 5,9 g Guanidin bzw. von 22,4 g Cycloheptanon mit 5,9 g Guanidin bei Zimmertemperatur bzw. bei 100° konnte weder die Base **3b** noch, nach Fällung mit Pikrinsäure, **3b**-Pi abgetrennt werden.

3. 1',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2' (3'H)-iminipikrat (**2c**-Pi)

16,6 g Cyclopentanon (0,2 mol) und 5,9 g Guanidin (0,1 mol) werden in einem Kolben mit aufgesetztem Natronkalkrohr 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich unter vorübergehender Wärmeentwicklung auf etwa 40° eine schwach violett gefärbte Lösung, aus der sich nach kurzer Zeit Kristalle absetzen. Das gebildete Kristallisat wird in wenig *EtOH* aufgenommen und mit einer warmen ethanolischen Pikrinsäurelösung bis zu einem *pH* von 6 versetzt. Man erhält einen Niederschlag, der sich aus drei Produkten zusammensetzt: Geringe Mengen Guanidinipikrat, viel **2c**-Pi und geringe Mengen **5c**- bzw. **6c**-Pi. Beim Umkristallisieren aus *EtOH*— H_2O bleibt das Guanidinipikrat ungelöst und wird abfiltriert, aus der Mutterlauge fällt 15 g **2c**-Pi aus, **5c**- bzw. **6c**-Pi bleibt gelöst (vgl. sub 4.).

2c-Pi: Orangerote Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 201—204°, AB 15 g. DC (FMI): $hRf = 80$ (Base).

$C_{11}H_{17}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (420, 388). Ber. C 48,57, H 4,80, N 19,99.
Gef. C 48,54, H 4,81, N 19,74.

M (Base) = 191, 281.

IR: 3 400 (s), 2 950 (s), 1 710 (s), 1 665 (s), 1 640 (s), 1 600 (s), 1 575 (s), 1 520 cm^{-1} (s).

NMR (90 MHz): 5 CH_2 (Pos. 2—5 und 6') 1,5—2,0^b, 2 CH_2 (Pos. 5' und 7') 2,2—2,7^b; 4 NH 7,8—8,3^b; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,65^s ppm.

4. **X1**, *ev. 1',5',6',7'-Tetrahydro-7'-(oder 2-)(1-hydroxycyclopentyl)-spiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'H)-iminpikrat 5c-Pi (oder 6c-Pi)*

Das sub 3. erhaltene Filtrat von **2c-Pi** wird am Rotavapor eingeeengt und der erhaltene Niederschlag aus *MeOH* umkristallisiert. Rotbraune, uncharakteristische Kristalle, die sich bei Temperaturen von 200—210° zersetzen, AB 1 g. DC (FMI): $hRf = 76$ (Base).

$C_{16}H_{25}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (504, 506). Ber. C 52,38, H 5,59, N 16,66.
Gef. C 52,22, H 5,41, N 16,47.

M (Base) = 275, 399.

IR: 3 350 (m), 2 950 (m), 1 670 (s), 1 630 (s), 1 605 (s), 1 560 (s), 1 360 (s), 1 315 (s), 1 265 cm^{-1} (s).

5. *Verbindung X2*

16,8 g Cyclopentanon (0,2 mol) und 5,9 g Guanidin (0,1 mol) werden 24 h bei Zimmertemperatur unter CO_2 -Ausschluß gerührt. Nach kurzer Zeit fallen aus der schwach violett gefärbten Lösung Kristalle von **X2** aus. Farblose Stäbchen aus *EtOH*, Schmp. 227—229°, AB 1 g. DC (FMI): $hRf = 29$.

$C_{11}H_{17}N_3O$ (207, 280). Ber. C 63,74, H 8,27, N 20,27.
Gef. C 63,25, H 8,50, N 20,04.

IR: 3 450 (s), 3 280 (s), 2 950 (s), 2 860 (s), 1 630 (s), 1 575 (s), 1 550 (s), 1 445 (m), 1 385 (s), 1 320 (m), 1 260 (m), 1 165 (m), 1 060 cm^{-1} (m).

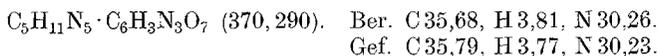
NMR (90 MHz): 5 CH_2 1,2—2,1; 1 (*ev. auch* 2) CH_2 2,1—2,8^m; 3 NH bzw. OH? 3,8—4,6^b; 1 H 4,5—4,8^m ppm.

MS: m/e 43 60 67 84 151 164 179 190 207
R.I. 20 25 16 100 14 9 7 6 76

6. *1,6-Dihydro-6,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4-diaminpikrat (3d-Pi)*

a) 11,6 g (0,2 mol) Aceton und 5,9 g (0,1 mol) Guanidin werden unter CO_2 -Ausschluß 60 h bei Zimmertemperatur gerührt, wobei sich eine rotgefärbte Emulsion bildet. Da Anreibeversuche nicht zur Kristallisation von **3d** führen, wird das Reaktionsgemisch in 50 ml *EtOH* aufgenommen, leicht erwärmt und unter Rühren mit einer warmen Pikrinsäurelösung versetzt, bis der *pH*-Wert der Lösung 6 beträgt. Es bildet sich zunächst eine flockige Fällung, die sich aber wieder löst; nach 24 h Stehen erhält man einen feinkristallinen Niederschlag, der laut DC mit Guanidinpikrat verunreinigt ist. Beim Umkristallisieren aus *EtOH*— H_2O bleibt das Guanidinpikrat ungelöst und wird abfiltriert; aus dem Filtrat fallen 2 g rotbraune, feine Kristalle von **3d-Pi** aus, die nach

Umkristallisieren aus *EtOH* bei 202—204° schmelzen. DC (FMI): *hRf* (Base) = 27.



M (Base) = 141, 183.

IR: 3460 (s), 3390 (s), 3360 (s), 3320 (s), 3240 (s), 1680 (s), 1640 (s), 1580 (s), 1550 (s), 1480 (s), 1430 (s), 1360 cm^{-1} (s).

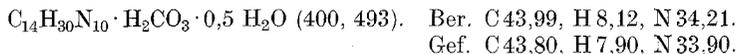
NMR (90 MHz): 2 CH_3 1,45^s (I = 6); 6 NH 6,6—7,7; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,63^s ppm.

b) Durch 28 h dauernde Umsetzung von 23,2 g (0,4 mol) Aceton mit 5,9 g (0,1 mol) Guanidin bei 60° konnte **3d** nicht dargestellt werden. Nach dem Abkühlen fiel zwar ein orangerotes Kristallisat aus, konnte aber durch Umkristallisieren aus *EtOH*— H_2O bzw. durch Rühren der methanolischen Lösung mit Carboraffin bei mäßiger Wärme nicht von den anhaftenden Verunreinigungen befreit werden. Auch Anreibeversuche blieben ohne Erfolg.

7. 6,6-Diethyl-1,6-dihydro-1,3,5-triazin-2,4-diamin (**3e**)

34,4 g (0,4 mol) 3-Pentanon und 5,9 g Guanidin (0,1 mol) werden mit 50 ml Benzol am Wasserabscheider 24 h erhitzt. Bereits nach 4 h setzt sich ein Niederschlag von **3e** ab. Beim Erkalten fallen weitere Kristalle von **3e** aus. Die Niederschläge werden abgesaugt und mehrmals aus *EtOH*— H_2O (mit Carboraffin) umkristallisiert. Dabei nimmt **3e** Kohlensäure auf und geht in das Carbonat über.

3e-Carbonat: Farblose Würfel aus *EtOH*— H_2O , Schmp. 239—240°, AB 5 g. DC (FMII): *hRf* = 40. **3e** zersetzt sich bei 2 h Erhitzen auf 80° zu 3-Pentanon und Guanidin (DC).



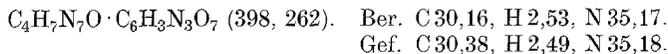
M (Base, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_5$) = 169, 237.

IR: 3495 (m), 2960 (s), 2930 (s), 1695 (s), 1655 (s), 1600 (s), 1500 (s), 1455 (s), 1395 (s), 1210 (m), 1185 cm^{-1} (m).

b) Der Versuch, 17,2 g 3-Pentanon mit 5,9 g Guanidin bei Zimmertemperatur umzusetzen, schlug fehl (keine Phasenvermischung); auch nach Zusatz von 10 ml Isopropanol und Erwärmen auf 50° setzten sich die Komponenten nicht zufriedenstellend um.

8. X3-Pikrat

Die Lösung von 2 g (4,9 mmol) **3e** in 40 ml *EtOH*— H_2O (1:1) wird mit der Lösung von 1,1 g (4,9 mmol) Pikrinsäure in 10 ml *EtOH* unter Rühren erwärmt. Bereits in der Hitze bildet sich ein flockiger Niederschlag, der nach dem Erkalten abgesaugt wird. Durch Umkristallisieren aus H_2O —*EtOH* erhält man 1,5 g gelbe Nadeln, die sich ab 140° in Kristalldrüsen umwandeln und bei 314° unter Zersetzung schmelzen. DC (FMI): *hRf* = 52 (Base).

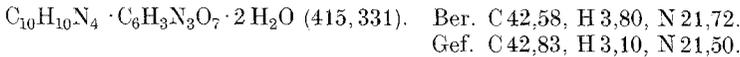


M (Base) = 169, 155.

IR: 3580 (m), 3480 (m), 3410 (m), 3370 (m), 3130 (m), 1715 (m), 1685 (s), 1645 (s), 1600 (s), 1565 (s), 1545 (s), 1360 cm^{-1} (s).

9. 6-Phenyl-2,4-pyrimidindiaminpicrat (8f-Pi)

24,03 g (0,2 mol) Acetophenon und 5,9 g (0,1 mol) Guanidin werden in einem Erlenmeyerkolben mit aufgesetztem Natronkalkrohr 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Aus der gebildeten gelben Lösung kann durch Ausfrieren bzw. Anreiben kein Produkt isoliert werden; daher wird die Lösung in wenig *EtOH* aufgenommen und mit warmer ethanolischer Pikrinsäurelösung versetzt, bis ein *pH*-Wert von 6 erreicht ist. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und aus *EtOH*— H_2O umkristallisiert, wobei das in großer Menge anfallende Guanidinpicrat ungelöst bleibt, während 8f-Pi aus dem Filtrat ausfällt. Gelbe Rhomben aus *MeOH*, Schmp. 268°, AB 2 g. DC (FM I): *hRf* = 58 (Base).



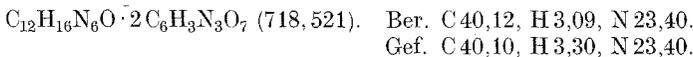
M (Base) = 186, 122.

IR: 3 425 (s), 3 330 (s), 1 710 (s), 1 695 (s), 1 610 (s), 1 560 (s), 1 475 (m), 1 450 (m), 1 420 (m), 1 360 (s), 1 330 (s), 1 260 cm^{-1} (s).

NMR (90 MHz): C_6H_5 , H-5 7,2—8,2 (I = 6); 5 NH 8,0—9,0^b (I = 5); 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,65^s ppm.

10. X4-Dipikrat

26,84 g (0,2 mol) 1-Phenyl-2-propanon (Phenylacetone) und 5,9 g (0,1 mol) Guanidin werden 20 h bei 20° gerührt. Es bildet sich eine rote trübe Lösung, die laut DC drei neue Umsetzungsprodukte enthält. Man versetzt die Lösung mit 15 ml Isopropanol und saugt den gebildeten Niederschlag (laut DC einheitliches Produkt, dessen Struktur aber nicht aufgeklärt werden konnte) ab; das Filtrat wird am Rotavapor eingeeengt, in *EtOH* aufgenommen und mit ethanolischer Pikrinsäure bis *pH* 6 versetzt. Der Niederschlag enthält viel Guanidinpicrat und X4-Pikrat. Beim Umkristallisieren aus H_2O —*EtOH* bleibt das Guanidinpicrat ungelöst, X4-Pi fällt aus dem Filtrat aus. Gelbe Prismen aus *EtOH*, die bei 143° zerfließen, ab 170° wieder zu Nadeln kristallisieren und bei 275—278° schmelzen. AB 2 g. DC (FM II): *hRf* = 32.



M (Base) = 234, 228.

IR: 3 350 (m), 3 260 (m), 1 685 (s), 1 635 (s), 1 605 (s), 1 560 (s), 1 365 (s), 1 335 (s), 1 315 (s), 1 265 (s), 1 160 cm^{-1} (m).

NMR (90 MHz): 1 CH_3 1,15^s; CH_2 : AB-System mit Resonanzen bei 3,43 und 3,55, *J* = 7 Hz (die 4 Linien liegen bei 3,37, 3,45, 3,52 und 3,60 ppm); 5 *ArH* (Phenylrest) 7,55^b; 4 *ArH* (Pikrinsäure) 8,67^s; 8 NH 6,8—9,9 ppm.

Literatur

- 1 W. Wendelin, Mh. Chem. **105**, 382 (1974).
- 2 W. Wendelin und W. Harler, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- 3 W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **106**, 1479 (1975).
- 4 W. Wendelin und W. Harler, Mh. Chem. **107**, 133 (1976).
- 5 W. Wendelin, A. Harler und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **107**, 141 (1976).
- 6 W. Wendelin und W. Kern, Mh. Chem. **110**, 861 (1979).
- 7 G. Zigeuner und W. Rauter, Mh. Chem. **96**, 1950 (1965).
- 8 G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1731 (1970).

- ⁹ *H. Newman* und *E. L. Moon*, *J. Med. Chem.* **8**, 702 (1965).
- ¹⁰ *P. Mamalis*, *J. Green*, *D. J. Outred* und *M. Riz*, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3915.
- ¹¹ *Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd.*, *Jap. Pat.* 4856692-Q.
- ¹² *M. Furukawa*, *Y. Fujino* und *S. Hayashi*, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2284 (1971).
- ¹³ *D. H. Szulczewski*, *C. M. Shearer* und *A. J. Agular*, *J. Pharm. Sci.* **53**, 1156 (1964).
- ¹⁴ *I. Iwai*, *N. Nakamura* und *K. Shinozaki* (*Sankyo Co., Ltd.*), *Jap. Pat.* 11749 ('67); *Chem. Abstr.* **68**, P 69035 (1968).
- ¹⁵ *E. J. Modest*, *S. Chatterjee* und *H. Kangur*, *J. Org. Chem.* **27**, 2708 (1962).
- ¹⁶ *W. Kern*, *Dissertation*, Graz, 1977.