

Walter Liebenow

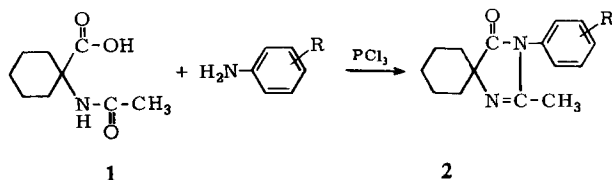
Über 1.3-Diaza-spiro[4.5]decen-Derivate

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der P. Beiersdorf & Co. A.-G.

(Eingegangen am 13. August 1965)

Umsetzung von 1-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1) mit einem aromatischen Amin in Gegenwart von Phosphortrichlorid führt zu 2-Methyl-3-aryl-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4)-Verbindungen, die gut kristallisierte Hydrochloride bilden. Das Ausgangsmaterial gewinnt man durch Verseifung von 1-Acetamino-cyclohexylcyanid.

Im Rahmen von Untersuchungen über 2-Alkyl-4.4-diphenyl-1-aryl-imidazolinon-(5)-Verbindungen¹⁾, die wir aus Benzilsäure und Alkylcyanid durch erweiterte Ritter-Reaktion²⁾ und anschließende Kondensation mit einem aromatischen Amin in Gegenwart von Phosphortrichlorid synthetisierten, versuchten wir, Imidazolinon-Derivate darzustellen, in denen die beiden Substituenten in 4-Stellung des Moleküls ringförmig miteinander verbunden sind. Analog wie bei den 4.4-disubstituierten Imidazolinonen benötigten wir für die Darstellung der bisher nicht beschriebenen 1.3-Diaza-spiro[4.5]decenon-Verbindungen **2** die 1-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1)³⁾ (**1**), die dann mit einem aromatischen Amin in Gegenwart von Phosphortrichlorid zu **2** kondensiert werden konnte.



1 ließ sich nicht aus Cyclohexanol-(1)-carbonsäure und Acetonitril unter den Bedingungen der erweiterten Ritter-Reaktion gewinnen, sondern konnte nur durch Verseifung des Acetamino-nitrils mit 20-proz. Salzsäure gewonnen werden. Versuchte man das Aminonitril zu verseifen, so ließ sich nur Cyclohexanon isolieren. Bereits *Reihlen* und Mitarbb.⁴⁾ fanden bei ihren Hydrierungen, daß die Cyan-Gruppe in den Acetamino-nitrilen fester gebunden ist als in den Amino-nitrilen.

1.3-Diaza-spiro[4.5]decenon-Derivate mit einem aliphatischen Substituenten an einem Ring-Stickstoffatom sind von *Schipper* und *Chinery*⁵⁾ beschrieben worden, z. B. durch Kondensation von 1-Methylamino-cyclohexan-carbonsäure-(1)-amid mit

¹⁾ Beiersdorf A.-G. (Erf. *W. Liebenow*), Dtsch. Bundes-Pat. 1 176 660, C. A. **61**, 12009 d (1964).

²⁾ *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **93**, 639 (1962).

³⁾ *R. Granger, H. Teicher* und *A. Massiau*, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **250**, 4378 (1960).

⁴⁾ *H. Reihlen, V. v. Hessling, W. Hühn* und *E. Weinbrenner*, Liebigs Ann. Chem. **493**, 20 (1932).

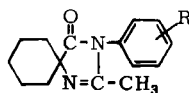
⁵⁾ *E. Schipper* und *E. Chinery*, J. org. Chemistry **26**, 3597 (1961).

Benzoylchlorid in Pyridin/Chloroform oder durch Ringschluß mit Orthoameisensäure-triäthylester. Bei beiden Kondensationen zu 1.3-Diaza-spiro[4.5]decen-Derivaten wird der Ringschluß durch Säure-Derivate erreicht. In unseren Versuchen wird ein aromatisches Amin zur Ringschlußreaktion benötigt; der aromatische Substituent erscheint dann in 3-Stellung der 1.3-Diaza-spirodecen-Verbindung. In Übereinstimmung mit den von *Schipper* und *Chinery*⁶⁾ durchgeführten UV-Messungen an 1-Alkyl- Δ^2 -imidazolinon-Derivaten haben die hier synthetisierten 1-Aryl- Δ^2 -imidazolinon-Derivate auch ein Absorptionsmaximum in der Nähe von 230 m μ , z. B.:

	λ_{\max} (m μ)	log ϵ
2-Methyl-3-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4)	229	4.26
2-Methyl-3-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4)	226	4.26

Auf dieses kurzwellige Absorptionsmaximum hat also der Substituent am Ringstickstoffatom keinen Einfluß, er kann sowohl aliphatischer als auch aromatischer Natur sein.

Dargestellte 1.3-Diaza-spiroverbindungen



R	Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen		
				C	H	N
H	94–95°	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O	242.3	Ber. 74.24 Gef. 73.96	7.49 7.22	11.56 11.32
(<i>o</i>)Cl	126–128°	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O	276.8	Ber. 65.09 Gef. 65.06	6.19 6.25	
(<i>m</i>)Cl	279–281° *)	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₂ O]Cl	313.2	Ber. 57.51 Gef. 57.68	5.79 5.79	8.94 9.00
(<i>p</i>)Cl	285–287° *)	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₂ O]Cl	313.2	Ber. 57.51 Gef. 57.51	5.79 5.88	8.94 8.89
(<i>p</i>)CH ₃	116°	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O	256.4	Ber. 74.96 Gef. 74.81	7.87 8.02	O 6.24 O 6.29
(<i>m</i>)CH ₃	275° *)	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O]Cl	292.8	Ber. 65.63 Gef. 65.66	7.23 7.13	9.57 9.60
(<i>o</i>)CH ₃	264° *)	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O]Cl	292.8	Ber. 65.63 Gef. 65.52	7.23 7.31	9.57 9.68
(<i>o</i>)C ₂ H ₅	242° *)	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O]Cl	306.9	Ber. 66.55 Gef. 66.54	7.55 7.45	
(<i>p</i>)C ₂ H ₅	267° *)	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O]Cl	306.9	Ber. 66.55 Gef. 66.45	7.55 7.45	9.13 9.35
(<i>p</i>)OCH ₃	123°	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	272.4	Ber. 70.56 Gef. 70.99	7.40 7.72	
(<i>o</i>)CH ₃ , (<i>p</i>)Cl	124°	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O	290.8	Ber. 66.08 Gef. 66.27	6.59 6.33	9.63 9.57

*) Als Hydrochlorid.

6) E. Schipper und E. Chinery, J. org. Chemistry 26, 4480 (1961).

In 8-Stellung substituierte 1.3.8-Triaza-spiro[4.5]decanon-(4)-Verbindungen⁷⁾ sind neuerdings als pharmakologisch gut wirksam beschrieben worden. Die von uns synthetisierten 1.3-Diaza-spiro-Verbindungen (Tab.) zeigten im pharmakologischen Screening keine besonders hervorstechenden Eigenschaften.

Beschreibung der Versuche

*1-Acetamino-cyclohexylcyanid*³⁾: 15.8 g (0.10 Mol) *1-Amino-cyclohexylcyanid-hydrochlorid* werden zu 40 ccm *Acetanhydrid* und 20 ccm Pyridin gegeben. Nach 48stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit 2 *n* HCl auf pH 3–4 eingestellt und die klare Lösung mit Methylencchlorid ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird beim Behandeln mit Wasser kristallin. Aus Wasser Schmp. 87–89°. Ausb. 10.9 g (66%).

1-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1) (**1**): 16.6 g (0.10 Mol) *1-Acetamino-cyclohexylcyanid* werden unter Kühlung und Schütteln zu 250 ccm 20-proz. *Salzsäure* gegeben. Nach einer Stde. tritt klare Lösung ein, und nach weiteren 4 Tagen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit wenig Wasser Schmp. 192°. Ausb. 13.2 g (71%).

2-Methyl-3-phenyl-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4) (**2**, R = H): Zu 5.5 g (0.03 Mol) *1-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1)* (**1**) und 2.8 g (0.03 Mol) *Anilin* in 90 ccm Chlorbenzol werden unter Eiskühlung und Rühren langsam 0.9 ccm (0.01 Mol) *Phosphortrichlorid* in 10 ccm Chlorbenzol getropft. Nach erfolgter Zugabe wird noch 1 Stde. bei Raumtemperatur weitergerührt, 45 Min. bei 60° erwärmt und anschließend 3.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, mit 2 *n* NaOH bei 40–50° behandelt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 94–95°, Ausb. 36%.

2-Methyl-3-[p-chlor-phenyl]-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4)-hydrochlorid (**2·HCl**, R = Cl(*p*)): Wie vorstehend mit 3.8 g (0.03 Mol) *p-Chlor-anilin*. Nach Beendigung der Reaktion wird der Niederschlag mit 2 *n* NaOH versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformschicht über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und das zurückbleibende Öl mit äthanol. *Salzsäure* versetzt. Aus äthanol. *Salzsäure* Schmp. des *Hydrochlorids* 285–287°. Ausb. 42%.

2-Methyl-3-[o-chlor-phenyl]-1.3-diaza-spiro[4.5]decen-(1)-on-(4) (**2**, R = Cl(*o*)): Zu der Suspension von 11.1 g (0.06 Mol) **1** und 7.6 g (0.06 Mol) *o-Chlor-anilin* in 100 ccm Chlorbenzol tropft man unter Rühren 1.8 ccm (0.02 Mol) *Phosphortrichlorid* in 20 ccm Chlorbenzol langsam zu (90 Min. Dauer). Man rührt 15 Min. bei Raumtemperatur weiter und erhitzt dann 4 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, der Niederschlag mit 2 *n* NaOH alkalisch gemacht, mit Chloroform (insgesamt 120 ccm) ausgeschüttelt, der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Öl wird beim Anreiben kristallin. Aus Wasser/Äthanol Schmp. 125–126°. Ausb. 6 g (36%).

Aus dem Chlorbenzolfiltrat können weitere geringe Mengen des Umsetzungsproduktes isoliert werden.

Analog erhielten wir alle übrigen in der Tab. aufgeführten Verbindungen.

⁷⁾ N. V. Research Laboratorium, Dr. C. Janssen, Belg. Pat. 633914, C. A. 60, 15880 f (1964), und Franz. Pat. 3043 M.