

Walter Liebenow

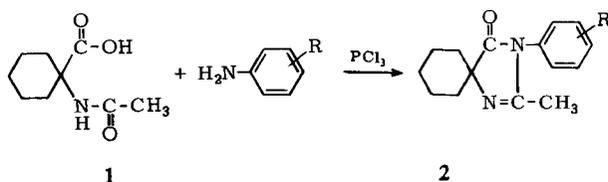
## Über 1.3-Diaza-spiro[4.5]decen-Derivate

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)-Verbindungen<sup>1)</sup>, die wir aus Benzilsäure und Alkylcyanid durch erweiterte Ritter-Reaktion<sup>2)</sup> 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)<sup>3)</sup> (**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.<sup>4)</sup> 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*<sup>5)</sup> beschrieben worden, z. B. durch Kondensation von 1-Methylamino-cyclohexan-carbonsäure-(1)-amid mit

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

<sup>2)</sup> *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **93**, 639 (1962).

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

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

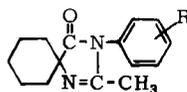
<sup>5)</sup> *E. Schipper* und *E. Chinery*, J. org. Chemistry **26**, 3597 (1961).

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*<sup>6)</sup> durchgeführten UV-Messungen an 1-Alkyl- $\Delta^2$ -imidazolinon-Derivaten haben die hier synthetisierten 1-Aryl- $\Delta^2$ -imidazolinon-Derivate auch ein Absorptionsmaximum in der Nähe von 230 m $\mu$ , z. B.:

	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	log $\epsilon$
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 <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	242.3	Ber. 74.24 Gef. 73.96	7.49 7.22	11.56 11.32
( <i>o</i> )Cl	126–128°	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	276.8	Ber. 65.09 Gef. 65.06	6.19 6.25	
( <i>m</i> )Cl	279–281° *)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> 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 <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O]Cl	313.2	Ber. 57.51 Gef. 57.51	5.79 5.88	8.94 8.89
( <i>p</i> )CH <sub>3</sub>	116°	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	256.4	Ber. 74.96 Gef. 74.81	7.87 8.02	O 6.24 O 6.29
( <i>m</i> )CH <sub>3</sub>	275° *)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O]Cl	292.8	Ber. 65.63 Gef. 65.66	7.23 7.13	9.57 9.60
( <i>o</i> )CH <sub>3</sub>	264° *)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O]Cl	292.8	Ber. 65.63 Gef. 65.52	7.23 7.31	9.57 9.68
( <i>o</i> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	242° *)	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O]Cl	306.9	Ber. 66.55 Gef. 66.54	7.55 7.45	
( <i>p</i> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	267° *)	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O]Cl	306.9	Ber. 66.55 Gef. 66.45	7.55 7.45	9.13 9.35
( <i>p</i> )OCH <sub>3</sub>	123°	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	272.4	Ber. 70.56 Gef. 70.99	7.40 7.72	
( <i>o</i> )CH <sub>3</sub> , ( <i>p</i> )Cl	124°	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> 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)-Verbindungen<sup>7)</sup> 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*<sup>3)</sup>: 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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.

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