

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLÉNMEYER & F. E. LEHMANN, *Experientia* **12**, 472 (1949); F. E. LEHMANN, A. BRETCHEER, H. KÜHNE, E. SORKIN, M. ERNE & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **33**, 1217 (1950).  
 [2] F. E. LEHMANN, R. WEBER, H. AEBI, J. BÄUMLER & H. ERLÉNMEYER, *Helv. physiol. Acta* **12**, 147 (1954).  
 [3] R. ZELL, H. BRINTZINGER, B. PRIJS & H. ERLÉNMEYER, *Experientia* **20**, 117 (1964).  
 [4] H. ERLÉNMEYER, R. ZELL, H. BRINTZINGER & B. PRIJS, *Helv.* **47**, 792 (1964).  
 [5] R. ZELL, Diss. Basel 1965.  
 [6] P. STRÄULI, *Oncologia* **12**, 143 (1959).  
 [7] G. T. NEWBOLD & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1947**, 373.  
 [8] K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Experientia* **19**, 132 (1963); K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, P. ZELLER, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Helv.* **46**, 2157 (1963).  
 [9] H. ERLÉNMEYER, R. ZELL, H. BRINTZINGER & B. PRIJS, *Helv.* **47**, 876 (1964); H. BRINTZINGER, R. ZELL & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **47**, 1642 (1964).  
 [10] J. R. VAUGHAN JR., *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 6137 (1952).

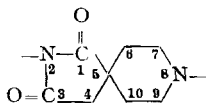
## 127. Substituierte 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 16. Mitteilung [1]

von E. Jucker und R. Süess

(12. II. 66)

**1. Einleitung.** – In der 6. Mitteilung dieser Reihe [2] beschrieben wir die Synthese und die Eigenschaften einer Gruppe neuartiger Spiropiperidinsuccinimide:



Da einige ihrer Vertreter interessante physiologische Wirkungen besitzen, führten wir diese Untersuchungen weiter und haben seither eine Anzahl von Verbindungen synthetisiert, die an C-4, C-6 und C-7 substituiert sind. In der vorliegenden Arbeit wird über diese Untersuchungen und über einige unerwartete Reaktionen berichtet.

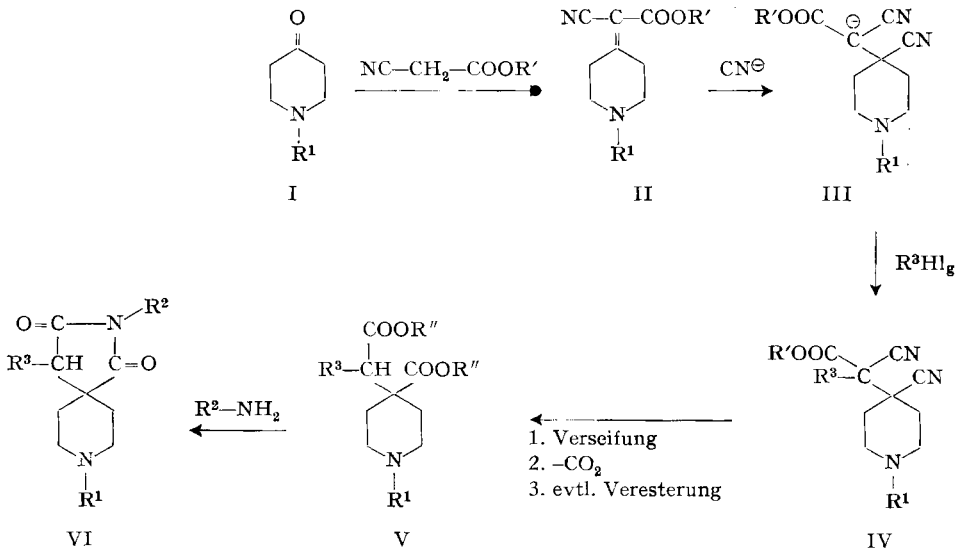
**2. (C-4)-substituierte 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione.** – 2.1. *4-Alkyl- und 4-Aralkyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione.* Das Formelschema 1 zeigt den Weg, auf welchem wir unsere 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione mit Alkyl- oder Aralkyl-Substituenten in Stellung 4 herstellten. Diese Synthese lehnt sich eng an den früher beschrittenen Weg an, auf dem man die unsubstituierten Succinimide VI,  $R^3 = H$ , nach Formelschema 1 – sinngemäss unter Auslassung der Alkylierungsstufe III  $\rightarrow$  IV – erhalten hatte.

Da die Synthese der am C-4 substituierten Spiroverbindungen nach Schema 1 eine Alkylierung mit Alkylhalogeniden in sich schliesst, wählten wir als Ausgangsprodukt N-Benzoylpiperidon-(4) (I,  $R^1 = COC_6H_5$ ). Basische Ketone wie N-Methyl- oder N-Benzyl-piperidon-(4) schienen uns als Ausgangsmaterial wenig geeignet, da damit zu rechnen ist, dass das basische Stickstoffatom des Piperidins bei der Behandlung mit Alkylhalogeniden ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen wird.

In früheren Untersuchungen [2] hatten wir die durch saure Hydrolyse erhaltenen substituierten Bernsteinsäuren V,  $R'' = H$ , in Form ihrer Diester V,  $R'' = C_2H_5$ , isoliert und diese im Druckgefäß mit primären Aminen  $R^2-NH_2$  in die spirocyclischen Verbindungen der Formel VI übergeführt. In der Folge erwies es sich im allgemeinen als vorteilhaft, auf eine Veresterung zu verzichten, das rohe Hydrolysat V ( $R'' = H$ ) mit einem primären Amin  $R^2-NH_2$  in das bis-Ammoniumsalz überzuführen und dieses durch Erhitzen auf höhere Temperatur im offenen Gefäß zu cyclisieren.

## Formelschema 1

2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione mit Alkyl- oder Aralkyl-Substituenten in Stellung 4

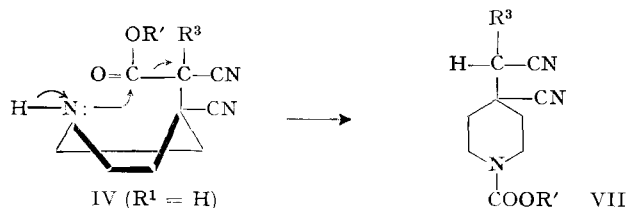


Wenn  $R^3$  für einen einfachen Alkylrest steht, verläuft die Darstellung der Spiroverbindungen der Formel VI in der geschilderten Weise mit guten Ausbeuten (50–70% über alle Stufen genommen). Wenn  $R^3$  einen raumbeanspruchenden Substituenten wie Isopropyl, Benzyl usw. darstellt, so lässt sich der entsprechend substituierte «Dinitrilester» IV – welcher in jedem Fall leicht erhältlich ist – sauer nicht mehr verseifen. Kochen mit 5N Salzsäure führt dabei zur Abspaltung der N-Benzoylgruppe ( $R^1$ ); die beiden Nitrilgruppen und die Esterfunktion bleiben jedoch unangegriffen und widerstehen sogar dem Einfluss konzentrierter Salzsäure<sup>1)</sup>.

Bei der Einwirkung von Alkali sowie bereits beim Kochen mit 50-proz. wässrigem Äthanol erleiden die disubstituierten Cyanessigester der Formel IV mit  $R^1 = H$  eine interessante Veränderung, auf die wir am Beispiel des  $\alpha$ -(4-Nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigesters (IV,  $R^1 = H$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ) näher eintreten möchten: Dieser verliert beim Kochen in 50-proz. wässrigem Äthanol allmählich seinen basischen Charakter, und gleichzeitig verschiebt sich die durch die  $COOC_2H_5$ -Gruppe bedingte

<sup>1)</sup> Verbindung IV mit  $R^1 = H$  und  $R^3 = CH_2C_6H_5$  wurde nach 48stdg. Kochen in konz. Salzsäure zu 55% unverändert zurückgewonnen, während der Rest eine tiefgreifende Veränderung erfuhr die sich unserer Kontrolle entzog.

intensive IR.-Absorptionsbande von  $1735\text{ cm}^{-1}$  nach  $1695\text{ cm}^{-1}$ , wobei der Schmelzpunkt von  $105^\circ$  auf  $139^\circ$  steigt. Die Bruttozusammensetzung der Substanz ändert sich nicht.



Es handelt sich um die Wanderung der Äthoxycarbonylgruppe an den sekundären Stickstoff des Piperidinringes unter Ausbildung des Urethans VII. Damit ist der Verlust der Basizität der Verbindung IV, ebenso wie die Verschiebung der IR.-Absorptionsbande der Estergruppe erklärt<sup>2)</sup>. – In der Literatur finden sich Beispiele dafür, dass bei disubstituierten Malon- und Cyanessigestern in Alkohol unter dem katalytischen Einfluss von Natriumalkoholat die Neigung zur Abspaltung einer Säureestergruppe besteht, wobei diese unter Bildung von Kohlensäure-äthylester austritt [3]. Wir glauben, dass in unserem Fall das Kohlenstoffatom der Estercarbonylgruppe direkt vom freien Elektronenpaar des Piperidinstickstoffes intramolekular angegriffen wird, was voraussetzt, dass die Molekel in der Bootsform vorliegt. Wir sehen darin auch die Erklärung für die Leichtigkeit, mit welcher diese Wanderung eintritt.

Um die Möglichkeit eines intermolekularen Überganges von IV nach VII sicher auszuschliessen, haben wir  $\alpha$ -(1-Cyan-1-cyclohexyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester mit Piperidin in Äthanol/Wasser gekocht. Spielte sich die Reaktion der Estergruppe mit der sekundären Aminogruppe zwischen verschiedenen Molekeln ab, so dürfte in dem angegebenen Modellsystem mit der Bildung von Äthoxycarbonylpiperidin gerechnet werden. Aus dem vollständigen Ausbleiben jeglicher Reaktion schliessen wir, dass sich die Bildung von VII aus IV tatsächlich intramolekular und in der Bootsform vollzieht, wie wir es oben skizziert haben.

An den Isopropyl-, *n*-Butyl- und Methyl-Homologen IV, mit  $R^1 = H$ ,  $R^3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , bzw.  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ , bzw.  $\text{CH}_3$ , konnten wir eine analoge Estergruppenwanderung beobachten, so dass wir annehmen, dass sie unabhängig von der Grösse des Substituenten  $R^3$  erfolgt.

Der Übergang der Verbindungen vom Typus IV,  $R = H$ , in solche des Typus VII ist mit einer Verminderung der räumlichen Beladung und damit der sterischen Hinderung in der Umgebung der zu verseifenden Gruppen verbunden. Man darf deshalb erwarten, dass sich unverseifbare Verbindungen der Formel IV mit voluminösem Rest  $R^3$  wie Benzyl, Isopropyl usw. *via* die Urethane vom Typ VII verseifen lassen sollten. Tatsächlich lassen sich auf diese Weise die sonst hydrolysenresistenten Verbindungen nach erfolgter Äthoxycarbonylwanderung verseifen, jedoch macht sich auch hier noch der hindernde Einfluss der voluminösen Gruppe stark bemerkbar<sup>3)</sup>, so dass die Ausbeuten bei der Hydrolyse immer noch bedeutend geringer sind, als wenn  $R^3$  ein einfaches, unverzweigtes Alkyl oder gar H bedeutet. Beim praktischen

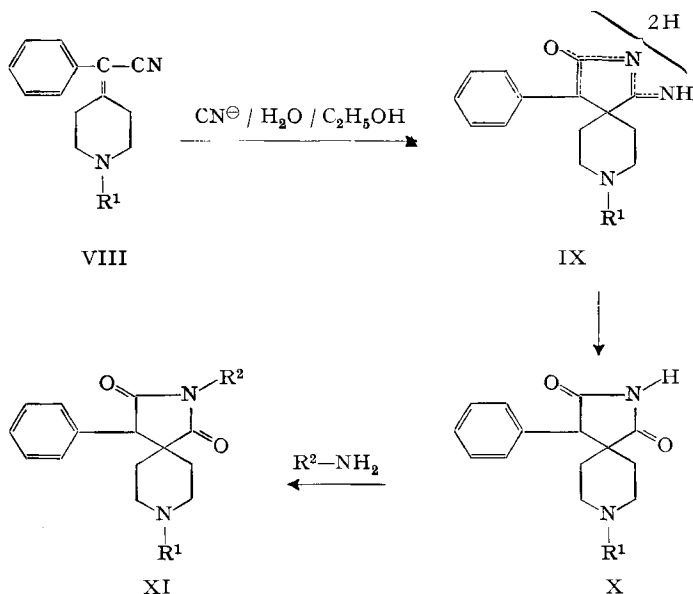
<sup>2)</sup> Die  $\nu(\text{CO})$ -Schwingungen verschiedener in anderem Zusammenhang hergestellter *N*-Äthoxycarbonylverbindungen liegen ebenfalls zwischen  $1690$  und  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

<sup>3)</sup> Vgl.: «The Rule of Six», in NEWMAN [4], S. 206.

Arbeiten sind wir so vorgegangen, dass wir die Verbindungen IV mit  $R^1 = H$  und voluminösem  $R^3$  in einem ersten Schritt mit 20-proz. Kalilauge behandelten und anschliessend die Hydrolyse mit konz. Salzsäure beendeten.

2.2. *4-Phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione*. Für die Einführung des Phenylringes in den Succinimid-Teil unseres 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion-Ringsystems gingen wir von [1-Methyl- und 1-Benzyl-piperidyliden-(4)]-phenylacetonitril (VIII,  $R^1 = CH_3$  bzw.  $CH_2C_6H_5$ ) aus (s. Formelschema 2).

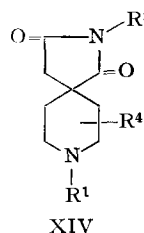
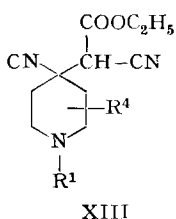
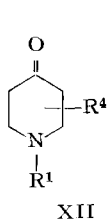
Formelschema 2



Durch 15stündiges Kochen von [1-Methylpiperidyliden-(4)]-phenylacetonitril (VIII,  $R^1 = CH_3$ ) mit Kaliumcyanid in wässrigem Alkohol wird das Cyanid-Ion an die Doppelbindung angelagert, und gleichzeitig wird eine Nitrilgruppe zum Amid hydratisiert, wobei wir offen lassen, welche der beiden Nitrilgruppen umgewandelt wird. Aus dem IR.-Spektrum der erhaltenen Verbindung schliessen wir, dass sie nicht als offenes Nitrilamid, sondern als cyclisches Iminopyrrolidon IX,  $R^1 = CH_3$ , vorliegt. Im Hinblick auf die zahlreichen tautomeren Formen, welche in Betracht gezogen werden müssen, verzichten wir darauf, der Verbindung IX eine der möglichen Formeln zuzuweisen, da diese Frage für den weiteren Verlauf der Synthese belanglos ist.

Beim Kochen des Iminopyrrolidons IX mit verdünnter Salzsäure entsteht das Succinimid X. Wir versuchten, durch energische Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure zur entsprechenden Bernsteinsäure zu gelangen, was uns in Analogie zum Formelschema 1 ermöglicht hätte, Spiropiperidin-succinimide VI mit  $R^3 = Phenyl$  und verschiedenen Resten  $R^2$  aufzubauen. Eine Öffnung des Succinimidringes durch saure Hydrolyse gelang uns jedoch nicht. Eine Variation des Substituenten  $R^2$  am Succinimidstickstoff erzielt man jedoch leicht durch direkte Aminolyse mit einem primären Amin  $R^2-NH_2$  im Autoklaven bei 200–220°.

**3. 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione mit einem Substituenten in Stellung 6 oder 7.** – Bei der Herstellung von Spirosuccinimiden, die an einem C-Atom des Piperidinringes einen Substituenten tragen, ist die Möglichkeit für das Auftreten von zwei Racematen gegeben. Ausgehend von den entsprechend substituierten Piperidonen XII haben wir über die Kaliumcyanid-Anlagerungsprodukte XIII in Anlehnung an Schema 1 die im Piperidinring substituierten Spirosuccinimide XIV hergestellt.



a) Bei der Herstellung von 2,6,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (XIV,  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = 6\text{-CH}_3$ ), ausgehend von 1,3-Dimethylpiperidon-(4), entstand nur *ein* Isomeres. Entsprechende Beobachtungen machten wir an mehreren, hier nicht angeführten Beispielen mit in 6-Stellung verschieden substituierten 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dionen, wo ebenfalls nur eine Form gebildet wurde.

b) Im Fall von 2,7,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (XIV,  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = 7\text{-CH}_3$ ), hergestellt aus 1,2-Dimethylpiperidon-(4), resultierten jedoch beide Stereoisomeren, und zwar im Verhältnis 83:17; wir trennten sie auf Grund der stark voneinander abweichenden Löslichkeiten ihrer sauren Fumarate.

Das zweite Asymmetriezentrum wird auf der Stufe der Cyanidanlagerung eingeführt<sup>4)</sup>. Aus Modellbetrachtungen schliessen wir, indem man Sesselform des Piperidinringes und äquatoriale Lage von  $R^4$  voraussetzt, dass der Eintritt im Falle a) aus axialer Richtung erfolgt. Somit liegen in XIII  $R^4$  und die eingetretene Nitrilgruppe, welche in der Formel XIV der mit dem quartären C-Atom verbundenen Carbonylgruppe entspricht, in *cis*-Stellung zueinander. Im Falle b) erfolgt der Eintritt der Nitrilgruppe nicht mehr selektiv aus einer Richtung, so dass man Gemische der *cis*- und *trans*-Isomeren erhält.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillaren im Ölbad (Apparat nach Dr. TOTTOLI) bestimmt und sind korrigiert. Die Sdp. sind nicht korrigiert.

#### 1. 4-Alkyl- und 4-Aralkyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione

$\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -methyl-cyanessigsäure-äthylester (IV,  $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ). In einer Natriumäthylatlösung aus 76 g Natrium in 5000 ml abs. Äthanol löst man unter Rühren 1000 g  $\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)-cyanessigsäure-äthylester [5]. Dann kocht man auf, kühlt auf 10° ab, tropft im Verlaufe von 90 Min. 880 g Methyljodid zu und kocht noch 18 Std. unter Rückfluss. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird zur Trockne verdampft und der Rückstand zwischen 4 l Benzol und 2 l 2N Salzsäure verteilt. Man wäscht die organische Schicht nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit

<sup>4)</sup> Das Cyanid-Anlagerungsprodukt XIII enthält drei asymmetrische Kohlenstoffatome; eines geht jedoch bei der Decarboxylierung verloren.

Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und verdampft das Benzol. Es verbleiben 1045 g (100% d. Th.) rotbraunes, zähes Öl. Aus Äthanol Kristalle vom Smp. 132–134°.

$C_{19}H_{21}O_3N_3$ (339,40)	Ber. C 67,2 Gef. „ 67,3	H 6,2 „ 6,4	O 14,1 „ 14,3	N 12,4% „ 12,7%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

2,4-Dimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (VI,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = CH_3$ ). 1215 g  $\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -methyl-cyanessigsäure-äthylester werden in 5 l konz. Salzsäure 24 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei – vor allem am Anfang – eine intensive Kohlendioxidentwicklung zu beobachten ist. Nun kühlt man ab und entfernt die abgespaltene Benzoesäure durch Filtration und anschließende Extraktion mit Benzol. Die salzsaure Lösung wird unter reduziertem Druck abgedampft und der Rückstand in 5 l 35-proz. wässriger Monomethylaminlösung aufgenommen. Diese Lösung verdampft man unter Normaldruck und unter allmählicher Erhöhung der Badtemperatur, bis keine Flüssigkeit mehr überdestilliert, und erhitzt zum Schluss den Kolbeninhalt  $\frac{1}{2}$  Std. auf 220°. Nach Abkühlen auf 60° kocht man in 3 l Methanol unter Rückfluss, bis vollständige Lösung eingetreten ist, destilliert 1 l Methanol ab und säuert mit abs. äthanolischer Salzsäure auf Kongorot an. Die beim Abkühlen eintretende reichliche Kristallisation wird durch Zusatz von Äther vervollständigt. Man erhält 1300 g eines Gemisches aus Ammoniumchlorid, den Hydrochloriden von Monomethylamin und dem gewünschten 2,4-Dimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion. Zur Freisetzung der Base feuchtet man das Gemisch der Hydrochloride mit 200 ml Wasser an, vermengt den entstandenen Brei mit 1300 g festem Kaliumcarbonat, rührt dreimal mit je 1,5 l Chloroform aus und trocknet die abdekantierten und vereinigten Chloroformlösungen über Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels destilliert man den öligen Extrakt im HICKMAN-Kolben. 2,4-Dimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion destilliert als farbloses Öl bei 112–115°/0,2 Torr; Ausbeute 386 g (55%). Leicht hygroskopisch, nimmt an der Luft Kohlendioxid auf.

Hydrochlorid von VI ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = CH_3$ ): Smp. 260° (Methanol).

$C_{10}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$ (232,71)	Ber. C 51,6 Gef. „ 51,7	H 7,4 „ 7,1	O 13,8 „ 13,6	N 12,1 „ 12,0	Cl 15,2% „ 15,2%
--	----------------------------	----------------	------------------	------------------	---------------------

$\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester (IV,  $R^1 = COC_6H_5$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ). Man versetzt die Lösung von 6,8 g Natrium in 500 ml abs. Äthanol mit 89,0 g  $\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)-cyanessigsäure-äthylester, kocht kurz auf und tropft zu der abgekühlten Lösung 52,0 g Benzylchlorid. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird 2 Std. lang unter Rückfluss erhitzt, dann verdampft man zur Trockne. Den Rückstand verteilt man zwischen Benzol und Wasser und wäscht die Benzolphase mit 2N Natronlauge, Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser. Durch Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Lösung erhält man 69 g (60,9%)  $\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester. Aus Äthanol Kristalle vom Smp. 146–148°.

$C_{25}H_{25}O_3N_3$ (415,49)	Ber. C 72,3 Gef. „ 72,6	H 6,1 „ 6,1	O 11,6 „ 11,5	N 10,1% „ 9,9%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	-------------------

$\alpha$ -(4-Nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester (IV,  $R^1 = H$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ). 108,0 g  $\alpha$ -(1-Benzoyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester werden mit 1200 ml 5N Salzsäure und 300 ml Äthanol 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Die beim Abkühlen zum Teil auskristallisierende Benzoesäure wird durch Filtration und Extraktion des Filtrates mit Benzol entfernt (isoliert: 31,0 g, entspr. 97%). Die wässrige Phase wird eingengt, bis die Kristallisation einsetzt. Dann stellt man mit Kaliumcarbonat unter Kühlung alkalisch und nimmt das ausgefallene Öl in Benzol auf. Man wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Benzol: 77,0 g (94,8%)  $\alpha$ -(4-Nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester; Smp. 106–107° (Äther-Petroläther),  $\nu$  (C=O) 1735  $cm^{-1}$ .

$C_{18}H_{21}O_2N_3$ (311,39)	Ber. C 69,4 Gef. „ 69,1	H 6,8 „ 7,0	O 10,3 „ 10,6	N 13,5% „ 13,7%
----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

2-Methyl-4-benzyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (VI,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ). 61,0 g  $\alpha$ -(4-Nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester werden 2 Tage in 600 ml 20-proz. wässriger Kalilauge, der 60 ml Äthanol beigemischt sind, bei 130° gehalten. Das anfänglich aus-

kristallisierende, farblose Produkt geht allmählich wieder in Lösung<sup>5)</sup>. Nun fügt man 5N Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zu und dampft ein, bis ein dicker Brei vorliegt. Diesen verdünnt man mit Äthanol und filtriert von den anorganischen Salzen ab. Das Filtrat wird eingedampft und anschliessend mit 500 ml konz. Salzsäure 36 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdampft zur Trockne, löst den farblos kristallisierenden Rückstand in 500 ml wässriger Monomethylaminlösung (ca. 35-proz.) und verdampft unter kontinuierlicher Steigerung der Ölbadtemperatur erneut zur Trockne. Wenn der Kolbeninhalt 220° erreicht hat, belässt man  $\frac{1}{4}$  Std. auf dieser Temperatur. Dann nimmt man in 250 ml Wasser auf, sättigt mit festem Kaliumcarbonat und extrahiert mit Benzol. Man wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und erhält nach Verdampfen des Lösungsmittels ein viskoses Öl, das im HICKMAN-Kolben im Hochvakuum destilliert wird: Sdp. = 157°/0,05 Torr. Ausbeute 22 g (41,4%).

Hydrochlorid von VI ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ): Smp. 194° (Äthanol/Äther); deutlich hygroskopisch.

$C_{16}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$	Ber. C 62,2	H 6,9	N 9,1	Cl 11,5%
(308,81)	Gef. „ 61,7	„ 7,0	„ 9,0	„ 11,4%

$\alpha$ -(1-Äthoxycarbonyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-acetonitril (VII,  $R' = COOC_2H_5$ ,  $R^3 = CH_2C_6H_5$ ) (Wanderung der  $COOC_2H_5$ -Gruppe). 5,0 g  $\alpha$ -(4-Nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-cyanessigsäure-äthylester vom Smp. 106–107° werden in 100 ml 50-proz. wässrigem Äthanol 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Substanz, die anfänglich als ölige Schicht auf der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt, kristallisiert allmählich hart durch. Man filtriert ab, verdampft das Filtrat zur Trockne und kristallisiert den Rückstand zusammen mit dem Abfiltrierten aus Äthanol um: 4,1 g farblose Kristalle vom Smp. 139–141°;  $\nu$  (C=O) 1695  $cm^{-1}$ .

$C_{18}H_{21}O_2N_3$	Ber. C 69,4	H 6,8	O 10,3	N 13,5%
(311,39)	Gef. „ 69,6	„ 7,0	„ 10,4	„ 13,6%

Versuch zur Umsetzung von  $\alpha$ -Benzyl- $\alpha$ -(1-nitrilo-cyclohexyl)-cyanessigsäure-äthylester mit Piperidin in Wasser-Alkohol. 135 mg  $\alpha$ -Benzyl- $\alpha$ -(1-nitrilo-1-cyclohexyl)-cyanessigsäure-äthylester<sup>6)</sup> werden zusammen mit 35 mg Piperidin in 5 ml 50-proz. Äthanol 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Abdampfen erhält man 129 mg farblose Substanz vom Smp. 104–106° (Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ohne Depression); Ausgangsmaterial und regenerierte Substanz zeigen ein vollkommen identisches IR.-Spektrum.

## 2. 4-Phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione

4-Phenyl-8-methyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion ( $X$ ,  $R^1 = CH_3$ ). Eine Lösung von 485 g [1-Methylpiperidyliden-(4)]-phenylacetonitril (VIII,  $R^1 = CH_3$ ) [6] in 1800 ml Äthanol wird mit einer Aufschlemmung von 150 g Kaliumcyanid in 150 ml Wasser versetzt. Man kocht über Nacht unter Rückfluss und dampft den Alkohol ab. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt enthält 42 g (8,7%) Ausgangsmaterial. Die wässrige Lösung wird mit 1140 ml 2N äthanolischer Salzsäure versetzt, worauf ein farbloser Niederschlag von 435 g, Smp. 255–265° (Zers.), erhalten wird. Diesen übergiesst man mit 3500 ml Wasser und kocht 20 Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlen filtriert man und erhält so das «*Iminopyrrolidon*» IX ( $R^1 = CH_3$ ) als in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslichen Niederschlag vom Smp. 284–286° (Zers.). IR.-Spektrum (in  $CH_2Cl_2$ ):  $\nu$  (C=O)-Bande bei 1720  $cm^{-1}$ .

$C_{15}H_{19}ON_3$	Ber. C 70,0	H 7,5	O 6,2	N 16,3%
(257,34)	Gef. „ 69,8	„ 7,5	„ 6,8	„ 16,1%

353 g der Substanz vom Smp. 284–286° (Zers.) werden in 1100 ml 5N Salzsäure 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann verdampft man die Salzsäure, löst den Rückstand unter Erwärmen in

<sup>5)</sup> Es handelt sich offenbar um das schwerlösliche  $\alpha$ -(1-Äthoxycarbonyl-4-nitrilo-4-piperidyl)- $\alpha$ -benzyl-acetonitril, vgl. nächstes Beispiel. Bei längerer Einwirkung des Alkalis dürfte Verseifung der N-Äthoxycarbonylgruppe erfolgen, wobei die Substanz wieder in Lösung geht.

<sup>6)</sup> Hergestellt durch Kondensation von Cyclohexanon mit Cyanessigestern (mittels Eisessig und Ammoniumacetat als Wasserabspaltungskatalysatoren), Anlagerung von KCN an das Kondensationsprodukt und Benzylierung desselben mit Benzylchlorid. Smp. des analysenreinen Produktes 109–111° (Benzol/Petroläther).

Wasser und versetzt mit Kaliumcarbonatlösung. Der dabei entstehende Niederschlag von X ( $R^1 = CH_3$ ) wiegt 305 g. Aus Äthanol Kristalle vom Smp. 224–226°.

$C_{15}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 69,7	H 7,0	O 12,4	N 10,9%
(258,31)	Gef. „ 69,9	„ 7,1	„ 12,9	„ 10,7%

*Hydrochlorid von X* ( $R^1 = CH_3$ ): Smp. 302° (Zers.) (aus Methanol).

$C_{15}H_{18}O_2N_2, HCl$	Ber. C 61,1	H 6,5	O 10,9	N 9,5	Cl 12,0%
(294,79)	Gef. „ 61,5	„ 6,5	„ 10,7	„ 9,6	„ 12,0%

2,8-Dimethyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (*XI*,  $R^1 = R^2 = CH_3$ ). 35 g 4-Phenyl-8-methyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion werden mit 35 ml Monomethylamin und 35 ml Methanol 24 Std. im Druckgefäß auf 220–240° erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 31 g 2,8-Dimethyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion vom Smp. 132°.

$C_{16}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 70,6	H 7,4	O 11,7	N 10,3%
(272,35)	Gef. „ 70,8	„ 7,3	„ 11,7	„ 10,6%

[1-Benzylpiperidyliden-(4)]-phenylacetonitril (*VIII*,  $R^1 = CH_2C_6H_5$ ). Zu einer Lösung von 66,0 g Natrium in 2400 ml abs. Äthanol werden unter Kühlung und Rühren 339 g Benzylcyanid getropft. Anschliessend fügt man 271,0 g 1-Benzylpiperidon-(4) zu und kocht 2 Std. lang unter Rückfluss. Jetzt verdampft man den Alkohol und giesst den Rückstand auf Eis-Salzsäure. Das sich abscheidende Öl kristallisiert und wird abfiltriert: 363 g [1-Benzylpiperidyliden-(4)]-phenylacetonitril-hydrochlorid; aus Äthanol-Methanol Kristalle vom Smp. 214°.

$C_{20}H_{30}N_2, HCl$	Ber. C 74,0	H 6,5	N 8,6	Cl 10,9%
(324,74)	Gef. „ 73,6	„ 6,7	„ 8,7	„ 10,8%

Auf übliche Weise erhält man daraus die *freie Base*: Sdp. 180°/0,2 Torr, Smp. 81° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{20}H_{26}N_2$ (288,38)	Ber. C 83,3	H 7,0	N 9,7%	Gef. C 83,0	H 6,8	N 9,7%
----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

4-Phenyl-8-benzyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (*X*,  $R^1 = CH_2C_6H_5$ ). 294,0 g [1-Benzylpiperidyliden-(4)]-phenylacetonitril werden in 1000 ml Äthanol gelöst und mit einer Aufschlemmung von 65 g Kaliumcyanid in 100 ml Wasser 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdampft zur Trockne, nimmt den Rückstand in 1500 ml Wasser auf und extrahiert mit Äther zur Entfernung des unveränderten Ausgangsmaterials. Man gibt 1300 ml konz. Salzsäure zu, kocht 18 Std. unter Rückfluss, verdampft zur Trockne, löst bzw. schwemmt den Rückstand in Wasser auf und versetzt mit Kaliumcarbonatlösung bis zur starken alkalischen Reaktion. Dabei fällt ein Öl aus, das bald kristallisiert. Die abgetrennten Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 233 g, Smp. 188°.

$C_{21}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 75,4	H 6,6	O 9,6	N 8,4%
(334,42)	Gef. „ 75,3	„ 7,0	„ 10,0	„ 8,2%

2-Methyl-4-phenyl-8-benzyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (*XI*,  $R^1 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^2 = CH_3$ ). 27,0 g 4-Phenyl-8-benzyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion werden mit 20 g Monomethylamin und 50 ml Methanol 60 Std. im Druckgefäß auf 220° erhitzt. Man verdampft das überschüssige Amin und das Methanol und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol: 15 g vom Smp. 131°.

$C_{22}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 75,8	H 6,9	O 9,2	N 8,0%
(348,45)	Gef. „ 75,7	„ 7,0	„ 9,5	„ 7,8%

2-Methyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (*XI*,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ) (*Debenzylierung*). 31,0 g 2-Methyl-4-phenyl-8-benzyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion, in 43 ml 2N Salzsäure und 500 ml 50-proz. wässrigem Äthanol gelöst, werden in Gegenwart von 750 mg 10-proz. Palladium auf Aktivkohle unter Schütteln bei Normalbedingungen hydriert. Nach  $\frac{3}{4}$  Std. sind 2,22 l Wasserstoff (98%) aufgenommen. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 20,0 g 2-Methyl-4-phenyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion-hydrochlorid; Smp. des aus Methanol/Äthanol umkristallisierten Produktes 302° (Zers.).

$C_{16}H_{18}O_2N_2, HCl$	Ber. C 61,1	H 6,5	O 10,9	N 9,5	Cl 12,0%
(294,79)	Gef. „ 61,4	„ 6,7	„ 11,2	„ 9,5	„ 12,0%

Die *freie Base* ist ein farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp. 163°/0,07 Torr.



**3. 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione mit einem Substituenten in Stellung 6**

(1,3-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester. 256 g 1,3-Dimethylpiperidon-(4) [7], 240 g Cyanessigsäure-äthylester, 10 g Ammoniumacetat und 10 ml Eisessig werden zusammen in 1,2 l Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach 6 Std. sind 38 ml Wasser abgespalten (Theorie: 36,2 ml). Die benzolische Lösung wird mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser durchgeschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat, engt auf die Hälfte des Volumens ein und neutralisiert nach Verdünnen mit 600 ml Äther unter Kühlung mit 800 ml 2,5 N äthanolischer Salzsäure. Man erhält 346 g (66%) (1,3-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester-hydrochlorid; Smp. 160° (Zers.) (aus Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{18}O_3N_2, HCl$	Ber. C 55,7	H 7,4	O 12,4	N 10,8	Cl 13,7%
(258,75)	Gef. „ 55,4	„ 7,5	„ 12,6	„ 10,5	„ 13,8%

Sdp. der freien Base: 97–100°/0,05 Torr.

(1,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester. 342 g (1,3-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester-hydrochlorid, gelöst in 2 l Äthanol, werden mit einer Lösung von 86,2 g Kaliumcyanid in 170 ml Wasser versetzt und 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Nun gibt man unter Kühlung 250 ml konz. Salzsäure zu und entfernt den Alkohol im Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbad. Den Rückstand kocht man 24 Std. unter Rückfluss, destilliert die Salzsäure im Wasserstrahlvakuum ab und dampft den Rückstand dreimal mit je 500 ml Äthanol zur Trockne ab. Dann schlemmt man in 1,8 l Äthanol auf, sättigt unter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff und kocht 48 Std. unter Rückfluss. Anschliessend verdampft man den Alkohol, löst den Rückstand im Eiswasser und fügt viel Kaliumcarbonat zu. Man extrahiert mit Methylchlorid, wäscht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Der ölige Rückstand wird in einem HICKMAN-Kolben destilliert; Sdp. 90–103°/0,05–0,1 Torr, gegen Ende der Destillation Zersetzung. 148 g (41,2%) viskoses Öl. Erneute Destillation in RASCHIG-Ringkolonne: Sdp. 100–102°/0,05 Torr,  $n_D^{20} = 1,4630$ .

$C_{14}H_{25}O_4N$	Ber. C 61,8	H 9,3	O 23,6	N 5,2%
(271,35)	Gef. „ 61,6	„ 9,3	„ 23,4	„ 5,4%

2,6,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion. 14,2 g (1,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester werden mit 20 g Methylamin und 50 ml Methanol im Druckgefäss 24 Std. auf 220° erhitzt. Nach Verdampfen des überschüssigenamins und des Methanols wird der Rückstand  $\frac{1}{2}$  Std. im offenen Gefäss unter Stickstoff auf 220° erhitzt. Dann behandelt man das Produkt mit trockenem Bromwasserstoff. Man erhält 12,1 g einheitliches, farbloses Hydrobromid vom Smp. 268–270° nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser.

$C_{11}H_{18}O_2N_2, HBr$	Ber. C 45,4	H 6,6	O 11,0	N 9,6	Br 27,5%
(291,20)	Gef. „ 45,4	„ 6,8	„ 11,5	„ 9,8	„ 27,0%

**4. 2,7,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione**

(1,2-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester. 15,5 g 1,2-Dimethylpiperidon-(4) [8], 15,5 g Cyanessigsäure-äthylester, 1,0 g Ammoniumacetat und 1 ml Eisessig werden zusammen in 150 ml Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach 3 Std. sind 2,5 ml (Theorie: 2,2 ml) Wasser abgespalten. Die benzolische Lösung wird mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser durchgeschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und engt auf 50 ml ein. Durch Zugabe von 41 ml 3 N äthanolischer Salzsäure und etwas Äther erhält man 25,5 g (81%) (1,2-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester-hydrochlorid. Smp. 160–162° (Zers.) (aus Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{18}O_3N_2, HCl$	Ber. C 55,7	H 7,4	O 12,4	N 10,8	Cl 13,7%
(258,75)	Gef. „ 55,8	„ 7,6	„ 12,5	„ 10,5	„ 13,8%

(1,2-Dimethyl-4-carbäthoxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester. Eine Lösung von 24,6 g (1,2-Dimethyl-4-piperidyliden)-cyanessigsäure-äthylester-hydrochlorid in 100 ml 90-proz. Äthanol wird mit einer Lösung von 6,2 g Kaliumcyanid in 10 ml Wasser versetzt und 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Dann entfernt man den Alkohol im Vakuum und kocht den Rückstand 24 Std. mit 200 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss. Die Salzsäure wird abdestilliert, worauf zweimal mit Äthanol abgedampft wird. Man nimmt in 250 ml abs. Äthanol auf und sättigt unter

Eiswasserkühlung mit trockenem Chlorwasserstoff. Nach 48stdg. Kochen unter Wasserausschluss verdampft man zur Trockne, löst in wenig eiskaltem Wasser und sättigt mit Kaliumcarbonat. Jetzt wird mit Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und nach Verdampfen des Chloroforms im HICKMANN-Kolben im Hochvakuum destilliert: 14,0 g (54,5%), Sdp. 90°/0,04 Torr,  $n_D^{22} = 1,4595$ .

$C_{14}H_{25}O_4N$	Ber. C 62,0	H 9,3	O 23,6	N 5,2%
(271,36)	Gef. ,, 62,2	,, 9,1	,, 24,1	,, 5,4%

Es handelt sich um ein Gemisch der beiden stereoisomeren (1,2-Dimethyl-4-carbäthoxy-4-piperidyl)essigsäure-äthylester A und B im Verhältnis von 82,3% zu 17,1%<sup>7)</sup>.

2,7,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion. 13,5 g (1,2-Dimethyl-4-carbäthoxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester werden mit 50 ml 15-proz. methanolischer Monomethylaminlösung 24 Std. im Druckgefäß auf 220° erhitzt. Nach Entfernen des Methanols und überschüssigen Methylamins wird der Rückstand 1/2 Std. im offenen Gefäß unter Stickstoff auf 220° erhitzt. Dann löst man in Chloroform, filtriert durch Hyflo und verdampft zur Trockne. Den Rückstand destilliert man im Kugelrohr: 9,4 g (91,0%) viskoses Öl, Sdp. 105–115/0,01 Torr.

$C_{11}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 62,8	H 8,6	O 15,2	N 13,3%
(210,28)	Gef. ,, 63,0	,, 9,0	,, 15,6	,, 13,3%

Es handelt sich um ein Gemisch der stereoisomeren 2,7,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione A und B im Verhältnis von 81,3% zu 17,8%<sup>8)</sup>.

5,0 g des Gemisches dieser stereoisomeren 2,7,8-Trimethyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dione werden in 50 ml Äthanol-Methanol 2:1 gelöst und mit 3,0 g Fumarsäure aufgeköcht. Nach Abkühlen filtriert man das Ausgefallene ab: 1,1 g (14,5%) *Isomeres B, saures Fumarat*, Smp. 272–274° (Zers.), aus Methanol.

$C_{11}H_{18}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$	Ber. C 55,2	H 6,8	O 29,4	N 8,6%
(326,35)	Gef. ,, 55,3	,, 6,9	,, 29,3	,, 8,3%

Die *freie Base B* siedet im Kugelrohr bei 110–115°/0,05 Torr.

Aus den konzentrierten Mutterlaugen erhält man 5,7 g des *sauren Fumarates des Isomeren A*, Smp. 191–193° (Zers.), aus Äthanol.

$C_{11}H_{18}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$	Ber. C 55,2	H 6,8	O 29,4	N 8,6%
(326,35)	Gef. ,, 55,6	,, 6,8	,, 29,2	,, 8,7%

Die *freie Base A* siedet im Kugelrohr bei 105–110°/0,01 Torr. Das Destillat erstarrt beim Abkühlen und schmilzt dann bei 38–40°.

Die beiden Isomeren lassen sich im Dünnschichtchromatogramm leicht unterscheiden: Platte: Alox F; mobile Phase: 98% Chloroform, 2% Äthanol; Sichtbarmachung: Jod. Isomeres A läuft langsamer als Isomeres B.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Substitution von 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dionen an den Ringkohlenstoffatomen C-4, C-6 und C-7 beschrieben.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien  
SANDOZ AG., Basel

<sup>7)</sup> Gas-chromatographisch bestimmt: Rohr von 400 cm × 0,2 cm Innendurchmesser (Pyrexglas); Träger: Chromosorb G 80–100 mesh, DMCS treated, acid washed; stationäre Phase: SE 30 (3:97); Temperaturen: Einspritzblock: 270°, Kolonne: 200°, Detektor: 300°; Trägergas: Helium 40 ml/min, Detektor: FID. Komponente A:  $I_{200}^{Se\ 30} = 16,7$ , Komponente B:  $I_{200}^{Se\ 30} = 17,1$ . Wir danken Herrn Dr. WEHRLI und Herrn BLUM für die Ausführung des Gas-Chromatogramms.

<sup>8)</sup> Die Bestimmung erfolgte gas-chromatographisch unter gleichen Bedingungen wie im vorigen Beispiel, siehe <sup>7)</sup>. Komponente A:  $I_{200}^{Se\ 30} = 16,16$ ; Komponente B:  $I_{200}^{Se\ 30} = 16,54$ .

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitteilung: *Helv.* **49**, 214 (1966).  
 [2] E. JUCKER & R. SÜESS, *Arch. Pharmaz.* **294/66**, 210 (1961).  
 [3] A. C. COPE & S. M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 4319 (1932). – Vgl. auch: H. KUGITA & T. OINE, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* **11**, 253 (1963); TH. H. GOSSH & S. DUTTA, *J. indian chem. Soc.* **31**, 316 (1954); W. DIECKMANN & A. WITTMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **55**, 3344 (1922).  
 [4] M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, J. Wiley Sons, Inc., New York 1956.  
 [5] S. M. McELVAIN & R. E. MAHON, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 901 (1949).  
 [6] S. M. McELVAIN & R. E. LYLE, JR., *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 384 (1950); R. M. ANKER & A. H. COOK, *J. chem. Soc.* **1948**, 806.  
 [7] D. R. HOWTON, *J. org. Chemistry* **10**, 277 (1945).  
 [8] J. N. NAZAROV & V. A. RUDENKO, *Jzv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1948**, 610; *Chem. Abstr.* **43**, 2958 (1949).

## 128. Die Reaktion von Isonitrilen und Nitrilen mit Alkali- und Erdalkalimetallen

von W. Büchner<sup>1)</sup> und R. Dufaux

(16. II. 66)

Kohlenmonoxid als Substanz mit «zweiwertigem» Kohlenstoff wird von den blauen Lösungen solvatisierter Elektronen in flüssigem Ammoniak je nach der Art des Kations zu verschiedenen Produkten reduziert. So bilden sich mit Alkalimetallen Substanzgemische, welche im wesentlichen aus den jeweiligen Metallacetyleniolaten,  $\text{MOC}\equiv\text{COM}$  (I) und metallorganischen Verbindungen unbekannter Struktur bestehen [1] ( $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}, \text{Rb}, \text{Cs}$ ). Im Gegensatz dazu entsteht das Acetyleniolat-Dianion nur in untergeordnetem Masse, wenn Kohlenmonoxid mit Erdalkalimetall-Lösungen umgesetzt wird [2]. Es erschien daher von Interesse, das Verhalten anderer Substanzen mit «zweiwertigem» Kohlenstoff gegenüber Alkali- und Erdalkalimetallen zu untersuchen.

Als geeignete Verbindungen wurden die Isonitrile  $\text{R}-\bar{\text{N}}=\text{C}$  gewählt. Diese sind in ihrem Reaktionsverhalten dem Kohlenmonoxid nahe verwandt, wie sich beispielsweise in den sehr ähnlichen komplexchemischen Eigenschaften von Kohlenmonoxid und der Isonitrile zeigt [3]. Es war daher anzunehmen, dass auch Isonitrile mit den blauen Alkali- bzw. Erdalkalimetall-Lösungen in Ammoniak reagieren. Entsprechende Untersuchungen mit Cyclohexylisonitril und *o*-Tolylisonitril bestätigten dies.

Die Reaktionen verlaufen derart, dass ein Isonitril annähernd zwei (1,9) Elektronen verbraucht, wie titrimetrisch durch Zutropfen der Isonitrile zu den Metall-Lösungen ermittelt wurde. Als Reaktionsprodukte entstehen dabei Metallcyanide, Metallamide und die den Substituenten R der Isonitrile RNC zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffe, also Cyclohexan und Toluol. Daneben lassen sich nach der Hydrolyse in geringer Ausbeute (2–5%)<sup>2)</sup> N-Cyclohexyl- bzw. N-*o*-Tolyl-glycin zusammen mit Cyclohexylamin und *o*-Toluidin nachweisen.

<sup>1)</sup> Neue Anschrift: AUER-Gesellschaft GmbH, 1 Berlin 65, Friedrich-Krause-Ufer 24.

<sup>2)</sup> Bezogen auf eingesetztes Isonitril.