

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

Darstellung der Grundkörper

Von

Helmut Egg

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

Mit 1 Abbildung

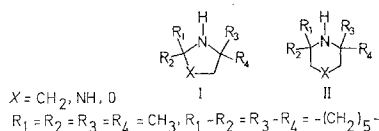
(Eingegangen am 16. Mai 1975)

7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane and Derivatives, I: Synthesis of the Parent Compounds

As starting materials for theoretical and pharmacological studies 7,15-diazadispiro[5.1.5.3]hexadecane (**1**), its 14-imino- (**2**) and 14-oxo-derivative (**3**) were prepared. Reduction of bis-(1-cyanoethyl)-amine (**4**) with *LAH* leads to a mixture of **1** and **2**. For the exclusive preparation of **1**, **4** is treated with conc. H_2SO_4 to yield the corresponding 14,16-dioxohexadecane, which is reduced to **1** with *LAH*. The preparation of **3** is effected by acid hydrolysis of acetylated **2**.

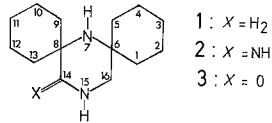
1. Einleitung und Zielsetzung

Ogleich im Zusammenhang mit der Gewinnung von Radikalen des Nitroxytyps^{1, 2} sekundäre cyclische Amine der allgemeinen Formeln I und II mit sterisch gehinderter NH-Funktion eine gewisse Bedeutung erlangten, gibt es, abgesehen von einer Untersuchung über den Zusam-



menhang zwischen Basenstärke und sterischer Hinderung, wonach mit steigender sterischer Hinderung die Basizität sekundärer Amine abnimmt³, nur spärliche Angaben über Eigenschaften und Reaktivität dieser Basen.

Ein Beitrag zur besseren Kenntnis sterisch gehinderter Amine soll mit der vorliegenden Studie über 7,15-Diazadispiro[5.1.5.3]hexadecan (**1**), dessen 14-Imino- (**2**) und 14-Oxoderivat (**3**) geleistet werden.



2. Konformation der Basen

Vergleiche der sterischen Verhältnisse stickstoffhaltiger Ringsysteme mit jenen von Carbocyclen sind berechtigt, da sich Bindungslängen und Bindungswinkel dieser Substanzklassen nur wenig unterscheiden. Auf Grund der sterischen Äquivalenz von NH und CH₂ liegt der Piperazin-

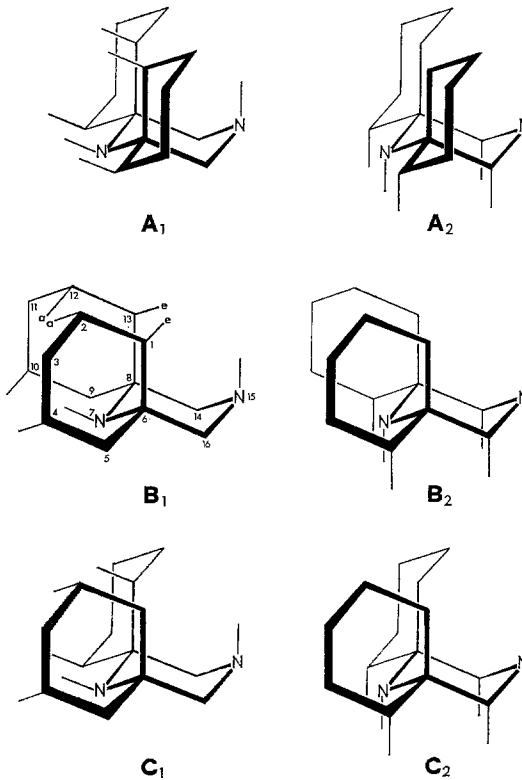


Abb. 1

ring so wie der Cyclohexanring als starrer Sessel vor⁴. Die Anordnung der an die Stickstoffe gebundenen Wasserstoffatome kann sowohl axial als auch äquatorial sein, die äquatoriale Anordnung ist in geringem Maße energetisch günstiger als die axiale.

Für das Dispirohexadecanringsystem sind formal die 6 in Schema 1 dargestellten Konformationen in Betracht zu ziehen, wobei sich die Konformeren **A**₁, **B**₁ und **C**₁ von **A**₂, **B**₂ und **C**₂ nur durch die Lage der Substituenten am N-7 unterscheiden. Über ihre relative Stabilität kann auf Grund von Modellbetrachtungen nur wenig ausgesagt werden. Vermutlich sind die Konformeren **B** am wenigsten stabil, da die beiden Cyclohexanringe so angeordnet sind, daß sich die Wirkungsradien der äquatorialen Wasserstoffatome an C-1 und C-13 und der axialen Wasserstoffatome an C-2 und C-12 stark überschneiden.

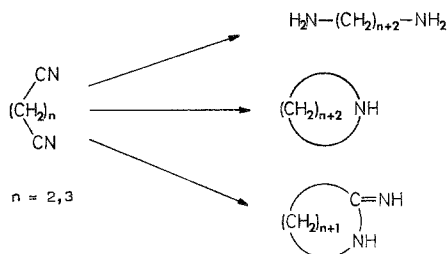
Die sterische Hinderung am N-7 durch die beiden Spirocyclohexanringe ist aus Molekülmodellen klar ersichtlich: Bei **A**₁—**A**₂ ist ein Substituent am N-7, gleichgültig ob in axialer oder äquatorialer Lage, von 4 ekliptischen H-Atomen in 3-Stellung umgeben. Bei **B**₁—**B**₂ bilden die beiden Cyclohexanringe zusammen mit den 4 axialen H-Atomen an C-2, C-4, C-10 und C-12 einen Käfig, in den ein äquatorialer Substituent am N-7 eingeschlossen ist. Ein axialer Substituent ragt zwar aus diesem Käfig heraus, ist dafür aber wieder von 4 ekliptischen H-Atomen in 3-Stellung umgeben. Auch **C**₁—**C**₂ weisen eine ähnlich ungünstige, sterische Anordnung auf.

3. Reaktionen

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von **1** und **2** diente das von *Snessarew*⁵ erstmals beschriebene Dinitril **4**, welches nach einer literaturbekannten Vorschrift⁶ aus Cyclohexanon über das 1-Cyanocyclohexylamin dargestellt wurde (Schema 2, Seite 1171).

Die Reduktion von 1,2- und 1,3-Dinitrilen kann je nach Reaktionsart zur Synthese von 1,4- bzw. 1,5-Diaminen, 5- bzw. 6gliedrigen Stickstoffheterocyclen oder cyclischen Amidinen verwendet werden (Schema 1).

Schema 1



In saurer Lösung entstehen bei der Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren die Diamine. Die Druckhydrierung mit Kobalt- oder Nickelskelettkatalysatoren in ammoniakalischer Lösung führt über eine intramolekulare Amin—Imin-Kondensation unter Ammoniakverlust zu den Heterocyclen. Erst in neuerer Zeit wiesen *Sieveking* und *Lüttke*⁷ darauf hin, daß bei der Reduktion mit *LAH* aus den Dinitrilen neben den Diaminen und Heterocyclen auch cyclische Amidine entstehen.

In Übereinstimmung mit diesem an aliphatischen und aromatischen Dinitrilen erhobenen Befund wurde bei der Reduktion von **4**, einem substituierten 3-Aza-glutarsäuredinitril, mit überschüssigem *LAH* in Äther ein 1 : 2-Gemisch der Basen **1** und **2** in hoher Ausbeute erhalten (Vers. 1*). Die Bildung des entsprechenden Diamins wurde nicht festgestellt. Base **1** wurde bereits von *Yoshioka* und Mitarbeitern⁸ beschrieben, die zu ihrer Darstellung folgenden Weg wählten: **4** wurde nach *Sudo* und *Ichihara*⁶ mittels konz. Schwefelsäure in das Piperazindion **5** übergeführt, welches mit *LAH* zu **1** reduziert wurde. Derselbe Weg wurde auch hier, bereits vor Erscheinen der japanischen Arbeit, beschritten, um von **4** ausschließlich zu **1** zu gelangen (Vers. 2).

Das Piperazinon **3** konnte nicht, wie ursprünglich geplant, durch Hydrolyse von **2** gewonnen werden. Im Gegensatz zu nichtcyclischen Amidinen ist **2** äußerst stabil gegenüber dem Angriff hydrolysierender Reagentien. Mehrtägiges Rückflußerhitzen mit konz. Salzsäure bewirkt keine Veränderung der Substanz, Rückflußkochen mit 20proz. alkohol. KOH führt neben partieller Hydrolyse zu einer langsamen Zersetzung. Die hohe Stabilität halbcyclischer Amidine gegenüber Säuren und Alkalien wurde bereits von *Bretschneider* und Mitarb.⁹ an 2-Aminopyrrolinen festgestellt. Diese Verbindungen konnten jedoch nach Acetylierung ohne Schwierigkeiten durch Behandlung mit Mineralsäure in die entsprechenden Pyrrolidone übergeführt werden.

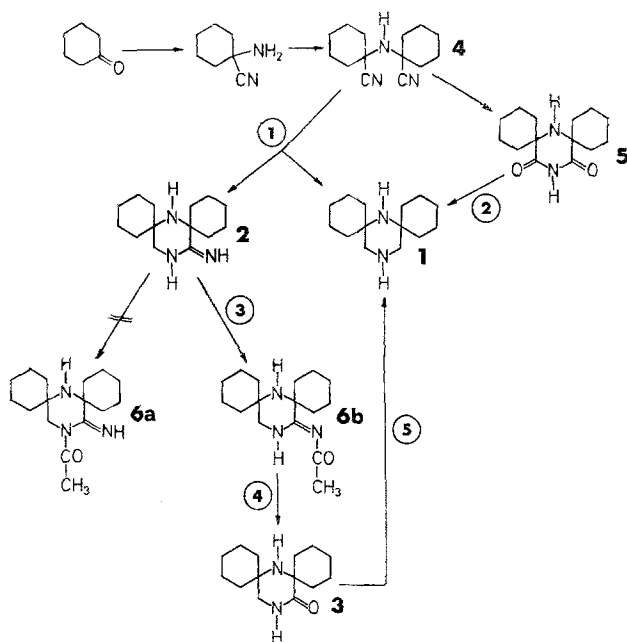
Ganz analog zeigte das durch Behandlung von **2** mit Essigsäureanhydrid hergestellte Acetylderivat **6** nur eine geringe Resistenz gegenüber Mineralsäure und ging bereits nach kurzem Erwärmen in **2 N**-Salzsäure in **3** über (Vers. 3 und 4).

Für das Acetylderivat **6** sind formal die beiden Strukturen **6 a** und **6 b** in Betracht zu ziehen, je nachdem, ob der Angriff des Acylierungsmittels am *endo*- oder *exocyclischen* Stickstoffatom der Amidin-Gruppierung von **2** erfolgt. Nach den von *Klötzer* et al. an 2-Aminopyrrolinen¹⁰ und *Kuzmina* et al. an 2-Aminothiazolinen¹¹ ermittelten Befunden ist eine Acylierung am *endocyclischen* N-Atom auszuschließen. Für die Acylierung am *exocyclischen* Stickstoff sprechen vor allem spektroskopische Daten, wie die auf Konjugation mit der CN-Doppelbindung zurückzuführende bathochrome Verschiebung der C=O-Valenzschwin-

* Im Schema 3 stehen die Versuchsnummern in einem Kreis.

gung und die Lage der Maxima der UV-Spektren. Nach Klötzer zeigen *endo*-N-Acylderivate keine Absorption über 240 nm, während bei den *exo*-N-Acylderivaten Banden zwischen 240 und 260 nm mit Extinktionskoeffizienten um 10 000 auftreten. Diese Befunde werden zum Teil auch durch chemische Beweisführungen erhärtet.

Schema 2



Die Molekülspektren von **6** zeigen eine starke Bande bei 261 nm und eine C=O-Valenzschwingung bei 1585 cm^{-1} , so daß auch in diesem Fall eine Acylierung am *exocyclischen* Stickstoff anzunehmen ist.

Die überaus leichte Hydrolysierbarkeit von **6** durch verd. Salzsäure dürfte darauf zurückzuführen sein, daß durch eine vermutlich am Carbonylsauerstoffatom von **6**, welches als azavinyliges Säureamid betrachtet werden kann, erfolgende Protonaddition der elektrophile Charakter des C-14 stark erhöht und somit die Attacke des hydrolysisierenden Nucleophils an dieser Stelle wesentlich erleichtert wird.

Die Reduktion von **3** mit LAH in Äther führte schließlich wieder zur Base **1** (Vers. 5).

Experimenteller Teil

Versuch 1

23,1 g **4** werden aus einem Thielepape-Aufsatz in eine Lösung/Suspension von 7,6 g *LAH* in 400 ml absol. Äther extrahiert, was etwa 1½ Stdn. in Anspruch nimmt. Nach Beendigung der Extraktion wird noch weitere 5 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, anschließend durch vorsichtiges Zutropfen von 5 ml Wasser, 4 ml 20proz. NaOH und weiteren 15 ml Wasser zersetzt (NH₃-Entwicklung). Nach dem Abkühlen wird filtriert und eingedampft. Es resultieren 6,7 g **1** (30%), die durch Destillation bei 0,05 Torr/100—110° gereinigt werden; Schmp. 87—89°.

C₁₄H₂₆N₂. Ber. C 75,62, H 11,79, N 12,60.
Gef. C 75,56, H 11,71, N 12,74.

Der nach Abtrennung der Ätherlösung verbleibende Filterkuchen wird in einem Soxhlet-Extraktor mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Eindampfen erhält man 15 g **2** (64%); Schmp. 188—192° (aus CH₂Cl₂/Petroläther).

C₁₄H₂₅N₃. Ber. C 71,44, H 10,70, N 17,86.
Gef. C 71,47, H 10,39, N 17,72.

Versuch 2

15 g **5** werden aus einem Thielepape-Aufsatz in eine Lösung/Suspension von 7,2 g *LAH* in 500 ml absol. Äther extrahiert. Nach Beendigung der Extraktion wird noch weitere 5 Stdn. zum Rückflußsieden erhitzt, anschließend durch vorsichtiges Zutropfen von 25 ml Wasser zersetzt, filtriert eingedampft: 11,8 g **1** (89%).

Versuch 3

Eine Lösung von 4,7 g **2** in 20 ml absol. Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung mit 2,1 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12stdg. Stehen bei R.T. wird im Vak. eingedampft und der größtenteils ölige, leicht gelb gefärbte Eindampfrückstand zwischen 2*N*-NaOH und CHCl₃ verteilt. Die CHCl₃-Phase wird neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: 4,48 g **6** (80%); Schmp. 148—150° (aus Äther).

C₁₆H₂₇N₃O. Ber. C 69,27, H 9,81, N 15,15.
Gef. C 69,38, H 9,75, N 15,25.

Versuch 4

2,8 g **6** werden in 25 ml 2*N*-HCl gelöst und 10 Min. am sied. Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird **3** durch Alkalisieren mit 5*N*-NaOH ausgefällt: 2,2 g **3** (93%); Schmp. 168—169° (aus Äthanol/Wasser).

C₁₄H₂₄N₂O. Ber. C 71,14, H 10,24, N 11,85.
Gef. C 71,31, H 10,12, N 11,80.

Versuch 5

0,7 g **3** werden in der in Vers. 1 bzw. 2 beschriebenen Weise mit 0,34 g *LAH* in 100 ml absol. Äther reduziert: 0,56 g **1** (85%).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* für die Anregung zu dieser Arbeit sowie der Fa. Hoffmann — La Roche AG, Basel, für die sachliche Unterstützung.

Literatur

- ¹ *A. R. Forrester, J. M. Hay und R. H. Thomson*, Organic Chemistry of Stable Free Radicals. Academic Press. 1968.
- ² *E. G. Rozantsev*, Free Nitroxyl Radicals. Plenum Press. 1970.
- ³ *H. K. Hall*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5444 (1957).
- ⁴ *E. L. Eliel*, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen. Verlag Chemie. 1966.
- ⁵ *A. Snessarew*, J. prakt. Chem. **89**, 369 (1914).
- ⁶ *R. Sudo und S. Ichihara*, Bull. Chem. Soc. Japan **36**, 34 (1963).
- ⁷ *H. U. Sieveking und W. Lüttke*, Angew. **81**, 431 (1969).
- ⁸ *T. Yoshioka, E. Mori und K. Murayama*, Bull. Chem. Soc. Japan **45**, 1855 (1972).
- ⁹ *H. Bretschneider, H. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander*, Mh. Chem. **89**, 305 (1958).
- ¹⁰ *W. Klötzer, B. Schmidt, R. Franzmair und G. Bader*, Mh. Chem. **102**, 627 (1971).
- ¹¹ *K. K. Kuzmina, N. G. Ostroumova, Yu. N. Markova und M. N. Shchukina*, J. Obshch. Khim. [russ.] **32**, 3390 (1962); Chem. Abstr. **58**, 13932e (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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