

**Effektive Synthese von 3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-  
[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol] cyclo- bzw.  
benzocycloalkanen sowie ihrer Thia-Analogen  
Über Spirane, 23. Mitt.**

**Stefan Smoliński\*, Agnieszka Czarny, Michalina Kozička  
und Aldona Babik**

Stereochemisches Laboratorium, Institut für Chemie,  
Jagellonische Universität, Kraków, Polen

*(Eingegangen 27. Januar 1982. Angenommen 18. Februar 1982)*

*Spirans-XXIII: Effective Synthesis of 3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-  
[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazole]cyclo- resp. benzocycloalkanes and Their  
Thia Analogues*

Ten new constitutionally unsymmetrical azaspiran systems were synthesized upon condensation of Na-derivatives of 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one and 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-thione, respectively, with 1,1-bis(bromomethyl)- and 1,1-bis(iodomethyl)- and ditosylate of 1,1-bis(hydroxymethyl)cycloalkanes.

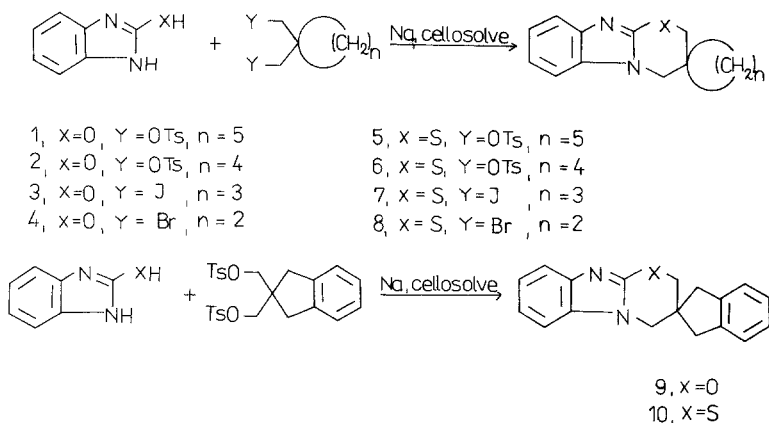
*(Keywords: Oxaazaspirans; Thiaazaspirans)*

Im Rahmen unserer Studien über Azaspirane<sup>1</sup> haben wir nun die Synthese neuer, konstitutionell unsymmetrischer Azaspiransysteme entwickelt. Um solche Systeme zu erhalten, wurden Na-Derivate des 2,3-Dihydro-1H-benzimidazol-2-on, bzw. 2,3-Dihydro-1H-benzimidazol-2-thion, mit 1,1-bis(Bromomethyl)- sowie 1,1-bis(Jodomethyl)

\* Vorgetragen auf dem 28. IUPAC-Kongreß in Vancouver (August 1981).

und Ditosylat der 1,1-bis(Hydroxymethyl)cycloalkanen kondensiert, was zur Bildung folgender Spirane führte:

Schema 1



Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte trotz der Spiroannulation verschiedener Cycloalkan-Ringe mit dem heterocyclischen Teil des Spirans fast identische Verschiebungen für entsprechende  $-\text{CH}_2-\text{N}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}$  und  $-\text{CH}_2-\text{S}$  Protonen. Dies bedeutet, daß die starren Spirane keine konformative Transmission, die wir früher<sup>2</sup> an den gänzlich hydrogenisierten und damit flexiblen Thiaspiranen beobachtet haben, aufweisen. Der Unterschied zwischen den chemischen Verschiebungen von  $-\text{CH}_2-\text{S}$  Protonen der beiden Cyclobutan- und Cyclohexan-Ringe enthaltenden Thia-Spirane betrug 0,3 ppm nach schwächerem Feld<sup>2</sup>. Dieses Verhalten weist auf die sterische Natur der konformativen Transmission in Spiranen hin<sup>3</sup>.

Die UV-Absorptionspektren sämtlicher Spirane **1**–**8** sind fast identisch mit dem UV-Spektrum der heterocyclischen Komponenten<sup>1</sup>. Somit übt der spiroannulierte Cycloalkan-Ring keinen Einfluß auf den Verlauf und die Extinktion der UV-Absorptionskurve aus (Spirane **9** und **10** sind Benzo-Analoga).

Das beschriebene Herstellungsverfahren ist besonders für die Thia-Serien effektiv.

Die höheren Schmelztemperaturen der Verbindungen **1**–**4** sind wahrscheinlich auf das Vorhandensein von stärkeren H-Bindungen, im Vergleich zu **5**–**8** zurückzuführen. Das Maximum in der Reihe **1**–**8** liegt bei Verbindung **3**.

Das Herabsinken der Schmelztemperatur in **7** ist wahrscheinlich mit der Anwesenheit von optisch aktiven Konformeren im Kristall verbunden, was schon früher mittels Röntgenanalyse in dem, einen Cyclobutan-Ring enthaltenden Spiran **10** beobachtet wurde<sup>4</sup>.

### Experimenteller Teil

Die Schmelztemperatur wurde mit einem Büchi-SMP-20-Gerät bestimmt und ist unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Zeiss-UR-10, die UV-Spektren mit Unicam SP-1800, die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit einem Tesla BS 487 bei 80 MHz um TMS als Standard und die Massenspektren mit einem LKB-9000 S-Spektrometer bei 70 eV bestimmt. Für Verbindungen **1**—**10** wurden die berechneten C,H,N-Werte experimentell von den Analysenwerten voll bestätigt.

#### *3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol]cyclohexan (1)*

1,4 g (0,06 g · atom) metallischen Natriums wurden zu 150 cm<sup>3</sup> Cellosolv in einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Rührer gegeben. Daraufhin wurden 4,02 g (0,03 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-on und 15 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)cyclohexans eingeführt. Der Kolbeninhalt wurde 70 h unter Rückfluß erwärmt. Das Cellosolv wurde abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter (2:1) Salzsäure behandelt. Nach Abfiltrieren des verbliebenen Tosylats wurde das Spiran aus dem sauren Filtrat durch Zugabe von Ammoniak gefällt. Das rohe Produkt wurde in Benzen an einer Alox-Kolonnen chromatographisch gereinigt und kristallisiert um farblose Kristalle (aus Ethanol-Wasser 2:1) zu erhalten, 1,04 g (14,3% d. Th.), Schmp. 177—178°.

IR (KBr): 1 005, 1 025 (C—O—C), 1 625 (C=N), 2 870, 2 930 (C—H aliph.), 760, 3 000, 3 060 cm<sup>-1</sup> (C—H arom.).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 (s, Cyclohexan, 10 H), 3,80 (s, CH<sub>2</sub>—N, 2 H), 4,22 (s, CH<sub>2</sub>—O, 2 H), 7,00—7,70 ppm (m, arom. 4 H).

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) λ<sub>max</sub> (log ε): 248 (4,12), 281 (3,93), 287 nm (3,94).

MS: M<sup>+</sup> (m/e) = 242.

#### *3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol]cyclopentan (2)*

**2** wurde nach demselben Verfahren wie oben erhalten. 2,01 g (0,015 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-on wurden mit 8 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)cyclopentans zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde wie oben gereinigt. Farblose Kristalle (aus Ethanol-Wasser 2:1), 0,43 g (12,6% d. Th.), Schmp. 168—170°.

IR (KBr): 1 005, 1 030 (C—O—C), 1 625 (C=N), 2 880, 2 950 (C—H aliph.), 765, 3 000, 3 060 cm<sup>-1</sup> (C—H arom.).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,75 (s, Cyclopentan, 8 H), 3,82 (s, CH<sub>2</sub>—N, 2 H), 4,17 (s, CH<sub>2</sub>—O, 2 H), 7,00—7,75 ppm (m, arom. 4 H).

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 248 (4,14), 281 (3,94), 287 nm (3,94).

MS: M<sup>+</sup> (m/e) = 228.

#### *3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol]cyclobutan (3)*

1,34 g (0,01 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-on und 4 g (Überschuß) des 1,1-bis(Jodmethyl)cyclobutans wurden bei 80° über 50 h erwärmt.

Farblose Kristalle (aus Benzen-Hexan 2:1); 0,46 g (21,3% d.Th.), Schmp. 187—188°.

IR (KBr): 1 010, 1 030 (C—O—C), 1 625 (C=N), 2 870, 2 930 (C—H aliph.), 760, 3 000, 3 060  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,05 (s, Cyclobutan, 6 H), 3,90 (s,  $\text{CH}_2\text{—N}$ , 2 H), 4,25 (s,  $\text{CH}_2\text{—O}$ , 2 H), 7,00—7,70 ppm (m, arom. 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 248 (4,13), 281 (3,94), 287 nm (3,94).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 214.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol]cyclopropan (4)*

0,67 g (0,005 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-on und 1,5 g (Überschuß) des 1,1-bis(Brommethyl)cyclopropan wurden bei 70° über 30 h erwärmt. Farblose Kristalle (aus Benzen-Hexan 2:1); 0,46 g (46,0% d.Th.), Schmp. 165—166°.

IR (KBr): 1 010, 1 035 (C—O—C), 1 620 (C=N), 2 860, 2 930 (C—H aliph.), 760, 3 000, 3 070  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,80 (s, Cyclopropan, 4 H), 3,80 (s,  $\text{CH}_2\text{—N}$ , 2 H), 4,15 (s,  $\text{CH}_2\text{—O}$ , 2 H), 6,95—7,70 ppm (m, arom. 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 248 (4,08), 281 (3,89), 287 nm (3,91).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 200.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol]cyclohexan (5)*

4,5 g (0,03 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-thion und 15 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)cyclohexans wurden über 40 h unter Rückfluß erwärmt. Farblose Kristalle (aus Ethanol-Wasser 2:1); 4,71 g (60,7% d.Th.), Schmp. 136—138°.

IR (KBr): 1 605 (C=N), 2 860, 2 930 (C—Haliph.), 770, 3 060  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,55 (s, Cyclohexan, 10 H), 2,98 (s,  $\text{CH}_2\text{—S}$ , 2 H), 3,77 (s,  $\text{CH}_2\text{—N}$ , 2 H), 7,00—7,75 ppm (m, arom., 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 260 (4,16), 267 (4,13), 291 (4,29), 298 nm (4,34).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 258.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol]cyclopentan (6)*

2,5 g (0,015 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-thion und 8 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)cyclopentans wurden über 40 h unter Rückfluß erwärmt. Farblose Kristalle (aus Ethanol-Wasser 2:1); 1,64 g (44,8% d.Th.), Schmp. 131—133°.

IR (KBr): 1 610 (C=N), 2 870, 2 950 (C—H aliph.), 770, 3 060  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,75 (s, Cyclopentan, 8 H), 2,98 (s,  $\text{CH}_2\text{—S}$ , 2 H), 3,77 (s,  $\text{CH}_2\text{—N}$ , 2 H), 7,00—7,70 ppm (m, arom. 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 260 (4,12), 267 (4,10), 291 (4,26), 298 nm (4,32).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 244.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol]cyclobutan (7)*

1,5 g (0,01 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-thion und 4 g (Überschuß) des 1,1-bis(Jodmethyl)cyclobutans wurden bei 80° über 30 h erwärmt. Farblose Kristalle (aus Benzen-Hexan 2:1); 1,70 g (73,8% d.Th.), Schmp. 105—106°.

IR (KBr): 1605 (C=N), 2860, 2935 (C—H aliph.), 770, 3000, 3050  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,05 (s, Cyclobutan, 6 H), 3,07 (s,  $\text{CH}_2$ —S, 2 H), 3,90 (s,  $\text{CH}_2$ —N, 2 H), 7,00—7,70 ppm (m, arom. 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 260 (4,13), 267 (4,10), 291 (4,26), 298 nm (4,32).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 230.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol]cyclopropan (8)*

1,5 g (0,01 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-thion und 3 g (Überschuß) des 1,1-bis(Brommethyl)cyclopropan wurden bei 70° über 15 h erwärmt. Farblose Kristalle (aus Benzen-Hexan 2:1); 1,32 g (61,3% d. Th.), Schmp. 147—149°.

IR (KBr): 1605 (C=N), 2930, 2950 (C—Haliph.), 775, 3000, 3080  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 (s, Cyclopropan, 4 H), 3,00 (s,  $\text{CH}_2$ —S, 2 H), 3,90 (s,  $\text{CH}_2$ —N, 2 H), 7,90—7,75 ppm (m, arom. 4 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 260 (4,12), 267 (4,09), 291 (4,27), 298 nm (4,33).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 216.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]benzimidazol]indan (9)*

1,34 g (0,01 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-on und 5,4 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)indans wurden über 60 h unter Rückfluß erwärmt. Farblose Kristalle (aus Ethanol); 0,32 g (11,5% d. Th.), Schmp. 218—220°.

IR (KBr): 1010, 1040 (C—O—C), 1625 (C=N), 2850, 2940 (C—H aliph.), 750, 3030, 3070  $\text{cm}^{-1}$  (C—H arom.).

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 3,20 (s, Indan, 4 H), 4,35 (s,  $\text{CH}_2$ —N, 2 H), 4,85 (s,  $\text{CH}_2$ —O, 2 H), 7,00—7,90 ppm (m, arom. 8 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 248 (3,77), 281 (3,80), 287 nm (3,79).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 276.

*3,1'-Spiro[3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol]indan (10)*

1,5 g (0,01 mol) von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-thion und 5,4 g (Überschuß) Ditosylat des 1,1-bis(Hydroxymethyl)indans wurden über 50 h unter Rückfluß erwärmt. Farblose Kristalle (aus Ethanol); 0,61 g (21,0% d. Th.), Schmp. 222—223°.

IR (KBr): 1610 (C=N), 2850, 2920 (C—H aliph.), 770, 3080 (C—H arom.).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,08 (ABq,  $J_{AB} = 16$  Hz, Indan, 4 H), 3,20 (s,  $\text{CH}_2$ —S, 2 H), 3,95 (s,  $\text{CH}_2$ —N, 2 H), 7,20—7,60 ppm (m, arom. 8 H).

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 260 (4,02), 267 (4,02), 291 (4,14), 298 nm (4,21).

MS:  $M^+$  ( $m/e$ ) = 292.

### Dank

Wir möchten der Maria-Sklodowska-Curie-Stiftung (Stipendium No. J-F5 F042-P) unseren herzlichsten Dank für die durch die Polnische Akademie der Wissenschaften sowie durch die National Science Foundation (Washington) vermittelte Unterstützung aussprechen.

## Literatur

- <sup>1</sup> *Smoliński S., Czarny A.*, Bull. Chem. Soc. Japan **52**, 930 (1979).
- <sup>2</sup> *Smoliński S., Rys B.*, Monatsh. Chem. **110**, 279 (1979).
- <sup>3</sup> *Smoliński S., Nowicka J., Mokrosz J., Jamrozik M., Jaworski M., Wiekiera E.*, Tetrahedron **33**, 1219 (1977); *Smoliński S., Paluchowska M.*, Monatsh. Chem. **111**, 413 (1980).
- <sup>4</sup> *Smoliński S., Mokrosz M., Eilmes J.*, Pol. J. Chem. **52**, 1913 (1978); *Stadnicka K.*, Acta Crystallogr., im Druck.