

miniumoxyd (Akt. II/III). Mit 75 cm³ Petroläther konnten 38 mg eines kristallinen Produktes eluiert werden. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die derben Nadeln bei 127–128°. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umkristallisiert und 18 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 128–129°.

$$[\alpha]_D = -33^{\circ} \quad (c = 1,580 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Subst. gaben 10,425 mg CO₂ und 3,498 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₄ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. C 76,90 H 10,58%

Eine Mischprobe mit dem früher, auf einem anderen Wege bereiteten $\Delta^{22,23}$ -3 β ,11 α -Diacetoxy-ergosten¹⁾ zeigte keine Erniedrigung des Smp.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von 11-Keto-Steroiden mit Natrium in Alkohol in guter Ausbeute zu 11 α -Oxy-Verbindungen führt. Im Endeffekt nimmt diese Reaktion einen ganz anderen sterischen Verlauf als sämtliche bis heute beschriebenen Reduktionsverfahren von 11-Keto-Steroiden.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

195. Über Alkylenimin-Derivate.

2. Mitteilung²⁾

von **E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann.**

(11. VI. 52.)

In unserer 1. Mitteilung²⁾ über Alkylenimin-Derivate haben wir die Herstellung von in 3-Stellung basisch substituierten Pyrrolidin-, Piperidin- und Hexamethylenimin-Derivaten beschrieben. Einige dieser Verbindungen zeichneten sich durch ihre ausgesprochene parasympathicolytische Wirkung aus. In engem Zusammenhang mit diesen Arbeiten stand auch die Darstellung von solchen 2,6-Dioxopiperidinen, die in der 3-Stellung anstatt eines basischen Substituenten insbesondere eine Alkylgruppe tragen. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen 3-Phenyl-3-alkyl-2,6-dioxo-piperidine, die auch als α -Phenyl- α -alkyl-glutarsäureimide bezeichnet werden können, im speziellen das 3-Phenyl-3-äthyl-2,6-dioxo-piperidin, weisen nun bei niederer Toxizität gute anticonvulsive Eigenschaften auf³⁾.

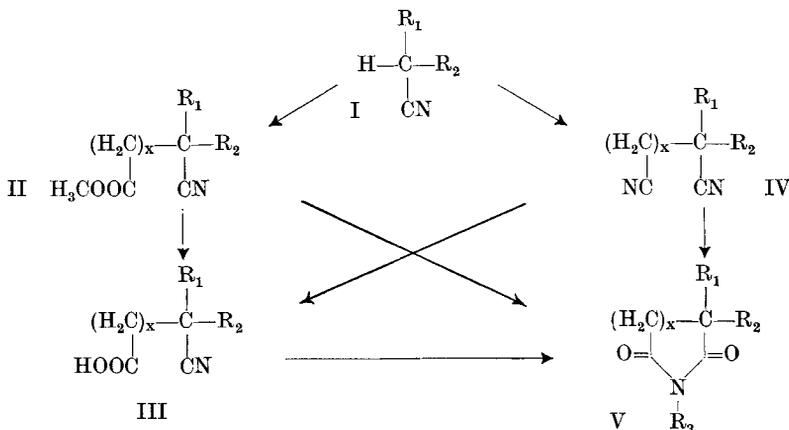
¹⁾ *H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. 35, 936 (1952).*

²⁾ *Helv. 35, 1235 (1952).*

³⁾ Die pharmakologische Prüfung dieser Verbindungen wurde in den biologischen Laboratorien der wissenschaftlichen Abteilung durch *F. Gross* und *J. Tripod* ausgeführt. Eine ausführliche Mitteilung hierüber erfolgt andernorts.

Zur Herstellung dieser Imide bedienen wir uns der in unserer 1. Mitteilung bereits ausführlich beschriebenen Methoden¹⁾²⁾. Ausgehend von α -Alkyl-benzylcyaniden (I) haben wir durch *Michael*-Kondensation mit Acrylsäurenitril bzw. Acrylsäure-methylester die entsprechenden Glutarsäure-dinitrile (IV, $x = 2$) bzw. Glutarsäure-nitrilester (II, $x = 2$) erhalten, welche wir in alkalischem Milieu zu den Nitrilcarbonsäuren (III, $x = 2$) verseiften. Diese Säuren und in einzelnen Fällen auch die Dinitrile bzw. Nitrilcarbonsäuremethylester wurden hierauf mittels Schwefelsäure in Eisessig in einer Stufe in die α -Aryl- α -alkylglutarsäureimide³⁾ übergeführt (V, $x = 2$, $R_3 = H$).

Aus α -Äthyl-benzylcyanid erhielten wir in analoger Weise durch Umsetzung mit γ -Chlor-buttersäurenitril in Gegenwart von Natriumamid das α -Phenyl- α -äthyl-adipinsäure-dinitril (IV, $x = 3$), welches durch Verseifung in die entsprechende Nitrilcarbonsäure (III, $x = 3$) überging. Durch Erhitzen ihres Ammoniumsalzes konnte der Ringchluss zum Imid (V, $x = 3$, $R_3 = H$) erzwungen werden; daneben entstand das entsprechende Diamid.



$R_1 =$ z. B. Alkyl, Aryl, heterocyclischer Substituent.

$R_3 =$ Alkyl, Aralkyl, basischer Substituent.

$R_2 =$ Aryl.

$x = 1-3$.

In analoger Weise wurde auch eine Reihe von Dioxo-alkylenimininen dargestellt, in welchen der Alkylrest durch einen Aryl- bzw. einen heterocyclischen Rest ersetzt ist. Nähere Angaben über die von uns erhaltenen Dioxo-alkylen-imine sind aus der Tab. 1 ersichtlich.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Es sei auch darauf verwiesen, dass die vorliegende Arbeit auszugsweise von *K. Hoffmann* am XIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, 10-13. IX. 51, New York (vgl. Abstracts of papers, p. 324) und an der Winterversammlung der Schweiz. chem. Gesellschaft vom 24. II. 52, *Fribourg* [vgl. *Chimia* **6**, 91 (1952)], vorgetragen wurde.

³⁾ *F. Salmon-Legagneur* hat vor kurzem ebenfalls über die Darstellung solcher Glutarsäureimide, die er durch Umsetzung von α -Alkylbenzylcyaniden mit β -Brompropionsäure-äthylester und nachfolgende Verseifung erhielt, berichtet [*C. r.* **234**, 1060 (1952)].

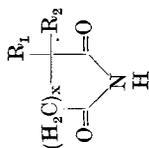


Tabelle 1.

Nr.	x	R ₁	R ₂	Smp.	Sdp. (mm)	umkrist. aus	Bruttoformel	Analysen ¹⁾					
								Berechnet			Gefunden		
								C%	H%	N%	C%	H%	N%
a	1		C ₆ H ₅	128°		Methanol	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₂	71,41	4,80	11,11	71,63	4,62	11,17
b	1		C ₆ H ₅	208–209°		Methanol-Essigester	C ₁₇ H ₁₈ O ₆ N ₂ S	53,96	4,80		53,99	4,90	
c	2		C ₆ H ₅	82–86°		Essigester-Petroläther	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	71,86	6,96	6,45	71,93	6,78	6,56
d	2		C ₆ H ₅	115–118°		Essigester-Ligroin	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	72,70	7,41		72,81	7,36	
e	2		C ₆ H ₅	78–81°		Essigester-Ligroin	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N	73,44	7,81		72,93	7,64	
f	2		C ₆ H ₅	43–45°	181–186° (0,3)	Essigester-Ligroin	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	74,10	8,16		74,08	8,02	

¹⁾ Analysenpräparate 6 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ bei 65–70° getrocknet.

Tabelle 1. (Fortsetzung).

Nr.	x	R ₁	R ₂	Smp.	Sdp. (mm)	umkrist. aus	Bruttoformel	Analysen					
								Berechnet			Gefunden		
								C%	H%	N%	C%	H%	N%
g	2		C ₆ H ₅	65-68°		Essigester-Ligroin	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	74,10	8,16		73,94	8,05	
h	2		C ₆ H ₅	140-144°		Essigester-Ligroin	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N	75,24	7,80		75,25	8,07	
i	2		C ₆ H ₅	167-170°	215-225° (0,3)	Essigester-Ligroin	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N	75,81	7,11		76,02	6,89	
k	2		C ₆ H ₅	155-157°		Essigester-Ligroin	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ NCl	68,11	4,71		68,29	4,95	
l	2		C ₆ H ₅	182-184°	205-210° (0,35)	Aceton-Ligroin	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₂	72,16	5,30		72,21	5,29	
m	2		-p-Cl-C ₆ H ₄	185-187°		Methanol	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	63,90	4,36		64,15	4,50	
n	2		C ₆ H ₅	185-190°		Essigester-Ligroin	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ NS	66,40	4,83		66,56	5,08	
o	3	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	198-204° (0,05)		Alkohol	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	72,70	7,41		72,69	7,25	
p	3	-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	184-185°		Aceton-Petroläther	C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N	77,39	6,13	5,01	77,16	6,26	
q	3		C ₆ H ₅	146-147°			C ₁₇ H ₁₀ O ₂ N ₂	72,84	5,75		72,91	5,85	

Experimenteller Teil.

A. Die *Michael*-Kondensation der mit einem Alkyl- bzw. heterocyclischen Rest substituierten Phenylacetonitrile¹⁾ mit Acrylsäurenitril bzw. Acrylsäure-methylester wurde in der gleichen Weise durchgeführt, wie wir sie in der 1. Mitteilung²⁾ beschrieben haben. Analog gestaltete sich auch die Kondensation der substituierten Acetonitrile mit Bromessigester bzw. γ -Chlorbutyronitril mit Natriumamid als Kondensationsmittel.

Tabelle 2.

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ (\text{H}_2\text{C})_x - \text{C} - \text{R}_2 \text{ } ^3) \\ | \\ \text{Y} \quad \text{CN} \end{array}$$

Nr.	x	Y	Sdp. (mm) ⁴⁾	Smp. ⁴⁾
a	1	—COOC ₂ H ₅ —COOH	180—183° (0,1)	87—88° 97—108° (Zers.)
c	2	—COOCH ₃ —COOH	180—186° (14)	72—76° ⁵⁾
d	2	—COOCH ₃ —COOH	174—185° (12)	80—82° ⁵⁾
e	2	—COOCH ₃ —COOH	144—153° (0,08)	67—70°
f	2	—COOCH ₃ —COOH	145—160° (0,1)	ölig
g	2	—COOCH ₃ —COOH	140—156° (0,1)	65—71°
h	2	—COOCH ₃ —COOH	151—160° (0,6)	76—79° 174—176° ⁶⁾
i	2	—CN	173—177° (0,2)	
k	2	—COOCH ₃ —COOH	183—190° (0,7)	124—126° ⁴⁾
l	2	—COOCH ₃ —COOH	187—190° (0,4)	70° ⁴⁾
m	2	—COOCH ₃ —COOH	187—192° (0,8)	ölig
n	2	—CN	201° (0,2)	
o	3	—CN —COOH	165—170° (0,1)	ölig
p	3	—CN —COOH	182—183° (0,05)	182—183°
q	3	—CN —COOH	220—225° (0,1)	40—42° 116—118°

¹⁾ Letztere wurden auf übliche Weise so hergestellt, dass man auf Benzylcyanid in Äther in Gegenwart von Natriumamid als Kondensationsmittel das entsprechende Alkylhalogenid oder beispielsweise 2-Brompyridin einwirken liess. ²⁾ Loc. cit.

³⁾ R₁ und R₂ entsprechen in ihrer Bedeutung den in Tab. 1 aufgeführten Substituenten.

⁴⁾ Die Siedepunkte und Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

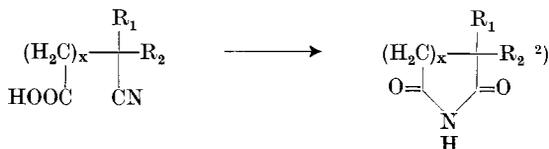
⁵⁾ Aus Essigester-Ligroin umkristallisiert.

⁶⁾ Aus Aceton umkristallisiert.

B. Die Verseifung der Nitrilester wurde im allgemeinen durch einstündiges Kochen in methanolischer Kalilauge durchgeführt. Die Dinitrile, sofern sie nicht direkt in die entsprechenden Imide übergeführt wurden, verseifte man durch mehrstündiges Kochen mit Kalilauge in Alkohol oder Glykol. Die so hergestellten Nitrilester, Dinitrile und Nitrilcarbonsäuren sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

C. Der Ringschluss der Nitrilcarbonsäuren zu den in der Tab. 1 aufgeführten Imiden erfolgte in der in der 1. Mitteilung¹⁾ beschriebenen Weise. Über die Reaktionsbedingungen gibt die folgende Tab. 3 Auskunft, während die Eigenschaften und Analysenergebnisse bereits in der Tab. 1 enthalten sind.

Tabelle 3.



Nr.	Lösungsmittel	Reagens	Temperatur	Dauer (Minuten)
a	³⁾		180—220°	20
c	Eisessig	H ₂ SO ₄	100°	10 ⁵⁾
d	Eisessig	H ₂ SO ₄	100°	10
e	Eisessig	H ₂ SO ₄	95—100°	10
f	Eisessig	H ₂ SO ₄	95—100°	10
g	Eisessig	H ₂ SO ₄	100°	10
h	Eisessig + Ac ₂ O	SnCl ₄	100—110°	10
i	Eisessig	H ₂ SO ₄	100°	10
k	Eisessig + Ac ₂ O	SnCl ₄	100—110°	10
l	Eisessig + Ac ₂ O	SnCl ₄	Rückfluss	20
m	Eisessig + Ac ₂ O	SnCl ₄	Rückfluss	20
n	⁴⁾			
o	³⁾		200—260°	10
p	³⁾		200—240°	15

D. Über Herstellung und Eigenschaften einiger am Ringstickstoff substituierter 2,6-Dioxo-piperidinderivate gibt die Tab. 4 Auskunft.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ x, R₁ und R₂ entsprechen in ihrer Bedeutung den in Tab. 1 aufgeführten Substituenten.

³⁾ Trockenes Erhitzen des Ammoniumsalzes der Nitrilcarbonsäure.

⁴⁾ Beim Verseifen des entsprechenden Dinitrils mit Glykol-KOH zur Nitrilcarbonsäure bildete sich direkt das gewünschte Imid.

⁵⁾ Das gleiche Endprodukt wird erhalten beim Kochen des entsprechenden Dinitrils bzw. Nitrilcarbonsäuremethylesters in Eisessig in Gegenwart von Schwefelsäure.

Tabelle 4.



Nr.	R ₁	R ₃	Kondensation		Sdp. (mm)	Bruttoformel	Analysen						
			Lösungs- mittel	Temp.			Dauer Std.	Berechnet		Gefunden			
							C%	H%	N%	C%	H%	N%	
r	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Toluol	120—130° (Rohr)	6	138—142° (0,4)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	72,70	7,41	6,06	72,64	7,25	6,31
s	-C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	Toluol	120—130° (Rohr)	6	119—122° (0,05)	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	74,10	8,16	5,40	74,25	8,18	5,30
t	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	Toluol	120—130° (Rohr)	6	173—176° (0,07)	C ₂₀ H ₂₁ O ₂ N	78,14	6,89		77,93	6,81	
u	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Toluol	70—80°	4	148—153° (0,1)	C ₁₉ H ₂₈ O ₂ N ₂	72,11	8,92	8,85	71,96	8,89	9,06

Deutsche Akademie der Wissenschaften
zu Berlin

Institut organ. Chemie

Prof. Dr. H. Markovitz

Berlin-Adlonstr. 11

Berlin-Adlonstr. 11, Berlin-Adlonstr. 11

SUMMARY.

Dioxo-alkylene-imides containing in α -position besides a phenyl radical an alkyl, aryl or heterocyclic substituent have been prepared. The described 3-phenyl-3-alkyl-2,6-dioxo-piperidines, especially the 3-ethyl compound, have specific anticonvulsive properties.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

196. Reaktionen mit ^{15}N .

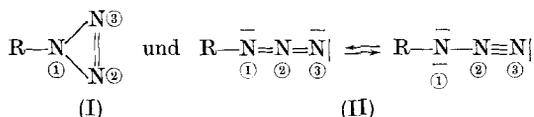
VI. Zur Struktur des Phenylazids

von Klaus Clusius und Hermann Rolf Weisser.

(11. VI. 52.)

Stand des Problems.

Für Verbindungen, die die Azidgruppe an einen organischen Rest R gebunden enthalten, sind auf Grund der bisher bekannten Tatsachen zwei Strukturen diskutiert worden, eine ringförmige und eine lineare:



I. Für die Ringformel (I) entschieden sich:

- Autoren. Begründung ihrer Ansicht (und dagegen erhobene Einwände).
- Th. Curtius*¹⁾. Bildung von Phenylazid aus α -Nitrosophenylhydrazin. (Die Umlagerung von α -substituierten Arylhydrazinen in β -substituierte ist bei verschiedenen Reaktionen beobachtet worden²⁾.)
- O. Dimroth & G. Fester*³⁾. Addition von Acetessigester an Phenylazid zu 1-Phenyl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure und von Acetylen an Phenylazid zu 1-Phenyl-2,3-triazol. (Nach der von den Verfassern gegebenen Formulierung des Reaktionsverlaufes müsste die N-N-Bindung leichter gesprengt werden als die N=N-Bindung. Siehe *J. Thiele*, l. c.)
- H. Wieland*⁴⁾. Die Beständigkeit von Phenylazid weist auf eine von den Diazoniumsalzen verschiedene Struktur hin. (Es existieren recht beständige Diazoniumsalze.)

¹⁾ *Th. Curtius*, B. **23**, 3023 (1890).

²⁾ Siehe z. B. *H. Wieland*, „Die Hydrazine“, S. 23, Verlag F. Enke, Stuttgart (1913).

³⁾ *O. Dimroth & G. Fester*, B. **35**, 1029 (1902); B. **43**, 2219 (1910).

⁴⁾ *H. Wieland*, „Die Hydrazine“, S. 116 (l. c.).