9-(β-Diäthylamino-äthyl)-1-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-γ-carbolin (XVII): Behandelt man 8,16 g der oben beschriebenen sekundären Base in 13 ml Eisessig mit 2,7 ml 40-proz. Formalinlösung und arbeitet wie im Beispiel von XV beschrieben auf, so erhält man 7,8 g XVII als farbloses, im Kugelrohr bei 135–140°/0,01 Torr destillierendes Öl.

$C_{19}H_{29}N_3O$ (315,45) Ber. C 72,34 H 9,27 N 13,32% Gef. C 72,13 H 9,04 N 13,33%

Das Hydrochlorid von XVII schmilzt bei 205°.

$C_{19}H_{31}N_3OCl_2$ (388,40) Ber. C 58,76 H 8,04 Cl 18,26% Gef. C 58,49 H 7,74 Cl 18,07%

SUMMARY

A new synthesis of γ-carbolines is described. Starting from 2-lithium 1-alkylindoles, reaction with an α-dialkylaminoketone yields 2-indolylethanolamines, which are aminomethylated with formaldehyde and dimethylamine in the 3-position of the indole nucleus. The dimethylaminomethyl nitrogen of this gramine derivative may be selectively quaternized with methyl iodide and the quaternary gramine derivative cyclized to N(b)-quaternized 1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-γ-carboline derivatives by heating. The latter products may be aromatized at higher temperatures to quaternary γ-carboline derivatives. The generality of the new method is verified by numerous examples.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

---

102. Über Azetidin-2,4-dione (Malonimide)

von **A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreier, R. Steiner, R. Süess** und **A. Vogel**

Herrn Professor Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Einleitung

Imide von Dicarbonsäuren mit 5- und 6-gliedrigen Ringen sind schon lange bekannt und auch eingehend untersucht worden. Besonders stark wurde diese Verbindungsklasse in den letzten Jahren ausgebaut, da sich mehrere Succinimide und Glutarimide als gute Anticonvulsiva und Sedativa in der Medizin bewährt haben. Demgegenüber sind Imide von Malonsäuren bis heute fast unbekannt geblieben.

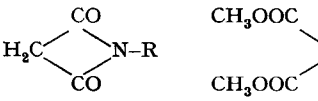
In der Literatur sind ungefähr 20 Verbindungen aufgeführt[1]), denen die Malonimid-Struktur zugeschrieben wird. Wie aber KING und Mitarbeiter[2]) in mehreren Arbeiten zeigen konnten, besitzt die Mehrzahl dieser Verbindungen ganz andere Strukturen. Für einige weitere ist die Malonimid-Struktur recht ungewiss. So wird der Grundkörper I dieser Reihe in einer vorläufigen Notiz von MATHEWS[3]) erwähnt. Er soll sich durch Umlagerung der Cyanessigsäure in Benzol bei 190° in schlechter

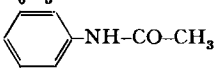
[1]) Zusammenstellung: R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 1, S. 111, John Wiley and Sons, New York 1950.

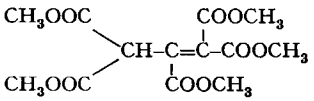
[2]) F. E. KING, J. chem. Soc. **1949**, 1318; F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS & C. R. P. MORGAN, *ibid.* **1951**, 3074; F. E. KING & J. W. CLARK-LEWIS, *ibid.* **1951**, 3077, 3080.

[3]) J. A. MATHEWS, J. Amer. chem. Soc. **20**, 649 (1898).

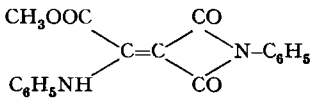
Ausbeute bilden. Auch die von WARREN & BRIGGS[4]) beim Behandeln von Malonsäure-halb-anilid mit Thionylchlorid erhaltene Verbindung vom Smp. 249° besitzt sicher nicht die von ihnen angegebene Struktur II, wie schon die schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und die aussergewöhnliche Beständigkeit gegen Säuren zeigt. Ebenfalls mit Vorbehalt aufzunehmen ist das von MEKTA & THOSAR[5]) beschriebene, aber nicht näher charakterisierte p-Acetylamino-phenyl-malonimid (III), das sich neben anderen Produkten bei der Kondensation von Malonsäure-diäthylester mit p-Phenylendiamin bilden soll. Zu erwähnen ist noch eine Verbindung, die RUHEMANN[6]) beim Erwärmen von α,γ-Dicarboxy-aconitsäure-pentamethylester (IV) mit Anilin erhielt und der er auf Grund der Bruttoformel die (nicht bewiesene!) Konstitution V zuschrieb.



I R = H
II R = C_6H_5
III R = 



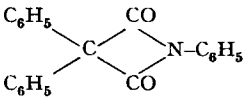
IV



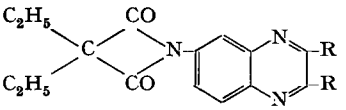
V

Das erste Malonimid, dessen Struktur als Vierring gesichert ist, wurde von STAUDINGER, GÖHRING & SCHÖLLER[7]) hergestellt. Bei der Einwirkung von Diphenylketen auf Phenylisocyanat bildet sich in einer Ausbeute von ca. 20% 1,3,3-Triphenyl-azetidin-2,4-dion (VI). Seine Konstitution wurde durch Aufspaltung des Rings mit kochendem Anilin zum Diphenylmalonsäure-dianilid bewiesen.

LANDQUIST & STACEY[8]) haben in jüngster Zeit durch Acylierung von 6-Amino-chinoxalin und 2,3-Dimethyl-6-amino-chinoxalin mit Diäthylmalonyldichlorid in Pyridin die beiden Malonimide VII und VIII erhalten, denen sie jedoch, wie es scheint, keine besondere Beachtung geschenkt haben. Auf Grund der eigenen Kenntnisse über die Bildung und Eigenschaften der Malonimide kann angenommen werden, dass VII und VIII wirklich den viergliedrigen Imidring enthalten.



VI



VII R = H
VIII R = CH_3

Synthesen von Malonimiden

Wir haben nun festgestellt, dass sich Malonimide aus disubstituierten Malonsäuredichloriden und primären Aminen oder Hydrazin-Derivaten herstellen lassen. Über die Synthese und die Eigenschaften dieser Verbindungen wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

[4]) W. H. WARREN & R. A. BRIGGS, Ber. deutsch. chem. Ges. **64**, 26 (1931).

[5]) T. N. MEHTA & V. B. THOSAR, J. Indian chem. Soc. **15**, 629 (1938); Ref. Chem. Abstr. **33**, 5834[2] (1939).

[6]) S. RUHEMANN, J. chem. Soc. **91**, 1359 (1907).

[7]) H. STAUDINGER, O. GÖHRING & M. SCHÖLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 40 (1914).

[8]) J. K. LANDQUIST & G. J. STACEY, J. chem. Soc. **1953**, 2826.

Bei der Kondensation von primären Aminen oder Hydrazinen mit Malonsäuredichloriden sind in erster Linie die entsprechenden Diamide oder Dihydrazide und Dioxopyrazolidine als Reaktionsprodukte zu erwarten. Das Entstehen von Malonimiden liegt nicht ohne weiteres auf der Hand. Wenn vorausgesetzt wird, dass die Kondensation über die monoacylierte Zwischenstufe verläuft, so verlangt die Bildung des Vierrings, dass die zweite Säurechloridgruppe intramolekular mit der bereits acylierten Gruppe zum sicher gespannten Vierring reagiert. Für die Bildung der Malonimide sind neben der Basizität des eingesetzten Amins oder Hydrazins auch die sterischen Verhältnisse von ausschlaggebender Bedeutung. So wurden nur mit disubstituierten Malonsäurechloriden Malonimide erhalten, während es bisher in keinem Fall gelang, aus monosubstituierten Malonsäuredichloriden entsprechende viergliedrige Ringe darzustellen. Diphenylmalonylchlorid gab in den meisten Fällen bessere Ausbeuten als Diäthyl- oder Dipropylmalonylchlorid, während mit Dimethylmalonylchlorid die gewünschten Malonimide nur in wenigen Prozenten oder überhaupt nicht gebildet wurden. Es ist denkbar, dass durch genügend grosse Substituenten an der Methylengruppe der Malonsäure ein Abschirmeffekt hervorgerufen wird, der den Zutritt von nicht acyliertem Amin oder Hydrazin erschwert und dadurch die intramolekulare Diacylierung erleichtert. Die relativ leichte Bildung von Malonimiden im Falle von Hydrazinen, wo durch intramolekulare Diacylierung als wahrscheinliches Produkt das Pyrazolidindion-System erwartet werden könnte, deutet aber darauf hin, dass dieser Abschirmeffekt nicht entscheidend ist. Es scheint uns wahrscheinlich, dass als wesentlicher Faktor eine bedeutende Änderung der Valenzwinkel in disubstituierten Malonsäuren die Bildung desgespannteren Systems erleichtert[9]).

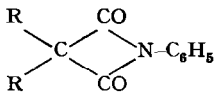
Die Kondensationen wurden in Pyridin oder in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Tetrahydro-furan unter Zusatz der zur Bindung des entstehenden Chlorwasserstoffs nötigen Menge Triäthylamin oder auch nach SCHOTTEN-BAUMANN durchgeführt. Die letzte Methode gab dabei fast immer bedeutend schlechtere Ausbeuten. Als Ausnahme ist das 2-Aminoindol zu erwähnen, das bei der Acylierung in Pyridin überhaupt kein kristallisiertes, identifizierbares Reaktionsprodukt lieferte, dagegen bei der Kondensation nach SCHOTTEN-BAUMANN die entsprechenden Malonimide bildete.

Malonimide aus primären Aminen

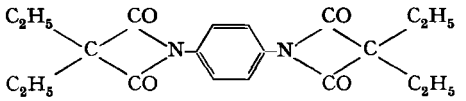
Setzt man disubstituierte Malonsäuredichloride mit stark basischen Aminen um, dann bilden sich nur Diamide. Arbeitet man aber mit aromatischen oder heterocyclisch-aromatischen Aminen, dann lassen sich neben den Diamiden, die oft das Hauptprodukt darstellen, Malonimide isolieren. So entsteht aus Diphenylmalonylchlorid und Anilin das schon von STAUDINGER[7]) auf einem andern Weg hergestellte 1,3,3-Triphenyl-azetidin-2,4-dion (VI). Es war in allen Eigenschaften identisch mit einem nach der Vorschrift von STAUDINGER hergestellten Präparat. Diäthylmalonylchlorid lieferte die entsprechende Diäthylverbindung IX. Ganz analog wie Anilin verhielt sich p-Dimethylamino-anilin. Bei der Kondensation von p-Phenylendiamin

[9]) Sog. «gem. Dimethyleffekt», vgl. C. K. INGOLD, J. chem. Soc. **119**, 305 (1921), und M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York 1956, S. 464 und 468.

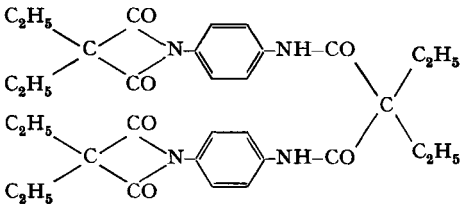
mit überschüssigem Diäthylmalonylchlorid wurden, neben beträchtlichen Anteilen von amorphen, schwerlöslichen Polykondensationsprodukten, in kleiner Menge zwei kristallisierte Verbindungen isoliert, denen auf Grund der Bruttozusammensetzung und der IR.-Spektren die Konstitution X und XI von Malonimiden zugeschrieben werden muss.



VI R = C_6H_5
IX R = C_2H_5

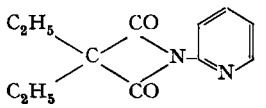


X

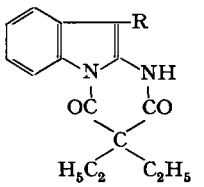


XI

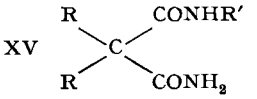
Von heterocyclisch-aromatischen Aminen wurden die drei Monoaminopyridine, 2-Aminothiazol, 2-Amino-indol und 2-Aminoskatol[10]) mit disubstituierten Malonsäuredichloriden umgesetzt. In allen Fällen wurden die entsprechenden Malonimide erhalten. Schon CRIPPA & SCEVOLA[11]) haben 2-Aminopyridin mit Diäthylmalonylchlorid in Pyridin kondensiert und dabei Diäthylmalonsäure-bis-N-pyridyl-(2)-amid in guter Ausbeute erhalten. Unsere Ergebnisse weichen hiervon wesentlich ab. Neben dem in kleiner Menge gebildeten Diamid, das bei 126–127° und nicht wie in der zitierten Arbeit angegeben bei 115° schmolz, isolierten wir Diäthylessigsäure-N-pyridyl-(2)-amid und das gesuchte 1-Pyridyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion(XII). Bei der Reaktion von Diäthylmalonylchlorid mit 2-Aminoindol nach SCHOTTEN-BAUMANN und mit 2-Aminoskatol in Pyridin bildeten sich ausser den Malonimiden und Diamiden auch noch die tricyclischen Verbindungen XIII und XIV.



XII



XIII R = H
XIV R = CH_3



XV

R = C_2H_5 R' = a) 3-Pyridyl; b) 2-Indolyl
R = C_6H_5 R' = c) Methyl; d) Phenyl;
e) Cyclohexyl; f) 2-Pyridyl

Da aus primären aliphatischen Aminen keine Malonimide zugänglich waren, wurde versucht, am Stickstoff mit aliphatischen Resten substituierte Malonimide nach der Methode von STAUDINGER durch Anlagerung von Isocyanaten an Ketene

[10]) Wir werden auf diese Verbindung, deren Herstellung im experimentellen Teil erstmals beschrieben ist, gelegentlich in einem andern Zusammenhang zurückkommen.

[11]) G. B. CRIPPA & E. SCEVOLA, Gazz. chim. ital. **67**, 327 (1937).

herzustellen. Diese Methode wird in ihrer Anwendungsmöglichkeit vor allem dadurch eingeschränkt, dass sich Isocyanate und besonders Ketene leicht polymerisieren. Es gelang uns aber, aus Diphenylketen und Methylisocyanat bzw. Cyclohexylisocyanat 1-Methyl- und 1-Cyclohexyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in Ausbeuten von 20–25% herzustellen.

Die Diäthylmalonimide der einfachen aromatischen und heterocyclischen Amine sind in der Regel tiefschmelzende oder flüssige, leicht lösliche Verbindungen, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren oder sublimieren lassen. Die Diphenylmalonimide sind durchwegs kristallisiert. Beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd werden die Malonimide leicht mit Petroläther oder Benzol eluiert. Sie lassen sich daher in den meisten Fällen ohne Schwierigkeiten von den übrigen Kondensationsprodukten trennen.

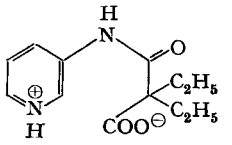
Die Konstitution der Malonimide ergibt sich aus der Bruttoformel, den charakteristischen IR.-Spektren, die später ausführlich behandelt werden, und den Hydrolyseprodukten. Gegen hydrolytischen Angriff sind die Malonimide recht empfindlich. Dabei wird der Vierring aufgespalten, und es entstehen primär Halbamide der Malonsäure, die in der Regel unter Decarboxylierung in die entsprechenden Dialkyl- oder Diarylessigsäureamide übergehen. Sehr rasch und schon bei Zimmertemperatur wird der Imidring durch eine gesättigte Lösung von Ammoniak in Methanol geöffnet. Die dabei gebildeten gemischten Amide XV, z. B. a–f, sind gut kristallisiert und wurden zur Charakterisierung der Malonimide herangezogen.

Die Malonimidgruppierung vermindert die Basizität anderer in der Molekel vorhandener basischer Gruppen. So bilden die aus p-Dimethylaminoanilin und 2-Aminopyridin mit Diäthyl- und Diphenylmalonsäuredichlorid und ferner die aus 3-Amino- und 4-Aminopyridin mit Diphenylmalonsäuredichlorid hergestellten Malonimide (Tab. 3, Nr. 1–4, 6 und 8) nur noch mit Chlorwasserstoff in Äther Hydrochloride, die in Wasser aber wieder in freie Base und Salzsäure zerfallen. Dagegen liefern das 1-Pyridyl-(3')- und das 1-Pyridyl-(4')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 5 und 7) wasserlösliche Hydrochloride. Die wässerige Lösung der Hydrochloride ist jedoch sauer genug, um den Vierring hydrolytisch aufzuspalten.

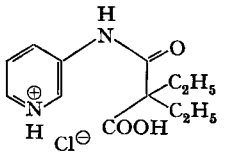
Die Verminderung der Basizität des tertiären Ringstickstoffs in der Reihe der N-Pyridylmalonimide ist am stärksten ausgeprägt bei den Verbindungen aus 2-Aminopyridin. Diese lassen sich, im Gegensatz zu den Malonimiden aus 3- und 4-Aminopyridin, mit Methyljodid nicht quaternisieren.

Am Beispiel des 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dions (Tab. 3, Nr. 5) soll die besondere Empfindlichkeit der N-Pyridylmalonimide gegen hydrolytischen Angriff beschrieben werden. Beim Versuch, aus dem Malonimid mit Weinsäure das Tartrat herzustellen, wurde vorerst kein kristallisiertes Salz erhalten. Erst nach längerem Stehen (ca. 1 Woche) hatten sich aus der wässerig-methanolischen Lösung Kristalle abgeschieden. Das kristallisierte Produkt war aber nicht das gewünschte Tartrat, sondern auf Grund von Analyse und Spektren musste ihm die Struktur des inneren Salzes XVI zugeschrieben werden. Mit methanolischer Salzsäure wurde dieses in das Hydrochlorid XVII übergeführt, das auch erhalten wurde beim Erhitzen der wässerigen Lösung des Hydrochlorids von 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion. Durch Aufnahme des UV.-Spektrums der wässerigen Lösung des Hydrochlorids in verschiedenen Zeitabständen konnte festgestellt werden, dass schon bei

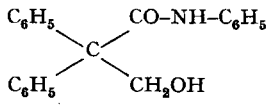
Zimmertemperatur nach 6 Stunden eine merkliche Änderung im Kurvenverlauf eintrat. Das Spektrum des vollständig hydrolysierten Malonimids, d. h. des Hydrochlorids XVII, wurde nach ungefähr einer Woche erreicht.



XVI



XVII



XVIII

Die besondere Empfindlichkeit der N-Pyridylmalonimide gegen Hydrolyse erklärt auch das Ausbleiben der Malonimid-Bildung bei der Acylierung der Aminopyridine nach der SCHOTTEN-BAUMANN-Methode. Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Reaktionsprodukte waren die entsprechenden Pyridylamide der Diäthyl- und Diphenylessigsäure.

Durch die Empfindlichkeit der Vierringimide gegen hydrolysierende Reagenzien werden die Möglichkeiten, mit Malonimiden chemische Reaktionen durchzuführen, bei denen die Ringstruktur erhalten bleiben soll, stark verringert. So entsteht z. B. bei der Einwirkung von Lithium-alanat auf 1,3,3-Triphenyl-azetidin-2,4-dion (VI) unter Aufspaltung des Vierrings fast quantitativ Hydroxymethyl-diphenylessigsäureanilid (XVIII).

Katalytische Hydrierungen, bei denen der Vierring erhalten blieb, liessen sich jedoch durchführen. So wurden die Hydrochloride der Diäthylmalonimide (Tab. 3, Nr. 5 und 7) und die Methojodide der Diäthyl- und Diphenyl-malonimide (Tab. 3, Nr. 5–8) aus 3-Amino- und 4-Aminopyridin in Alkohol, Aceton oder Dioxan mit Platinoxyd als Katalysator unter Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff in die entsprechenden Piperidyl-Derivate (Tab. 4) übergeführt. Die auf diese Weise erhaltenen Piperidylmalonimide liessen sich nicht durch Acylierung der entsprechenden Aminopiperidine mit Diäthyl- und Diphenylmalonsäuredichlorid herstellen.

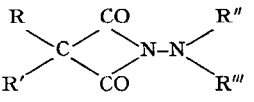
Die Salze organischer und anorganischer Säuren der Piperidylmalonimide sind im Gegensatz zu den Salzen der entsprechenden Pyridylmalonimide in Wasser und Alkohol bei Zimmertemperatur beständig.

N-Aminomalonimide aus Hydrazin-Derivaten

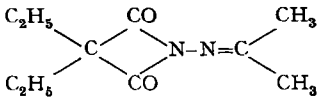
1-Amino-azetidin-2,4-dione XIX bilden sich leicht aus disubstituierten Malonylchloriden und 1,1-disubstituierten Hydrazinen. Dabei kann das eine Stickstoffatom des Hydrazins Glied eines heterocyclischen Rings sein, wie z. B. im N-Aminopiperidin. Ferner kann einer der Substituenten des Hydrazins eine Acylgruppe sein, wie z. B. im 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-hydrazin[12]). Auch Hydrazone eignen sich zur Darstellung von Malonimiden. So bildet sich aus Acetonhydrazon und Diäthylmalonylchlorid die Verbindung XX. Auch in dieser Reihe geben schwach basische, z. B. aromatische Hydrazin-Derivate oder Hydrazide, die besten Ausbeuten an Azetidin-dionen, oft 60–80%. Als Nebenprodukte entstanden stets die entsprechen-

[12]) A. EBNÖTHER, E. JUCKER, A. LINDENMANN, E. RISSI, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, Helv. **42**, 533 (1959).

den Malonsäure-dihydrazide und, wenn Diphenylmalonylchlorid verwendet wurde, auch Diphenylessigsäurehydrazide.



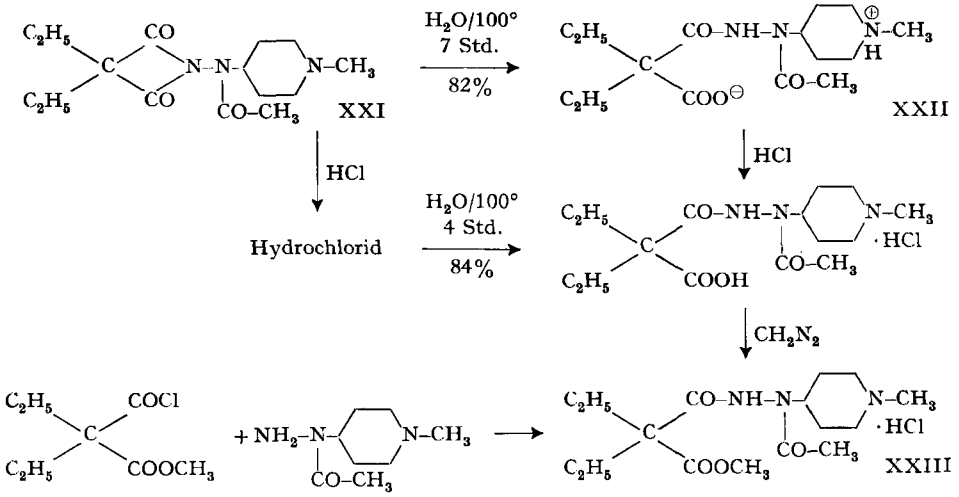
XIX



XX

Die Konstitution dieser Verbindungen ergibt sich aus den Analysen, den Molekulargewichtsbestimmungen, der Synthese, den charakteristischen IR.-Spektren und den bei vorsichtiger Hydrolyse entstehenden Produkten mit geöffnetem Ring. Bei den Verbindungen, die an der Aminogruppe in 1-Stellung einen basischen Substituenten tragen und daher mit Säuren wasserlösliche Salze bilden, erfolgt die hydrolytische Spaltung des Malonimidrings schon beim Stehen der wässerigen Lösung der Salze bei Zimmertemperatur.

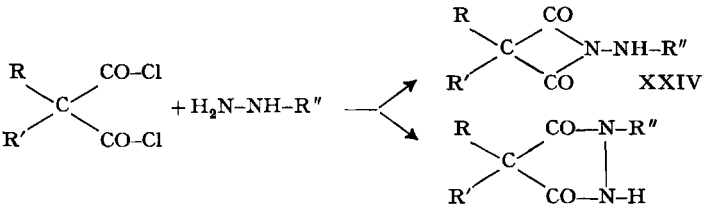
Am Beispiel des Hydrochlorids von 1{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (XXI) haben wir durch titrimetrische Beobachtung der Hydrolyse gefunden, dass der Vierring durch Wasser bei Zimmertemperatur in 24 Std. zu ca. 30% und in 5 Tagen zu ca. 80% geöffnet wird. Bei der Hydrolyse entsteht unter den im folgenden Reaktionsschema zusammengestellten Bedingungen die Hydrazidsäure XXII bzw. deren Hydrochlorid. Das Hydrochlorid von XXII wurde mit Diazomethan in den Methylester XXIII übergeführt, der auch durch Kondensation von Diäthylmalonsäure-methylester-chlorid mit 1-Acetyl-1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-hydrazin erhalten wurde.



Überraschenderweise bilden nicht nur 1,1-disubstituierte, sondern auch monosubstituierte Hydrazine bei der Kondensation mit disubstituierten Malonylchloriden 1-Amino-azetidin-2,4-dione XXIV[13]). Daneben entstehen Pyrazolidin-3,5-dione, Dihydrazide und andere Produkte.

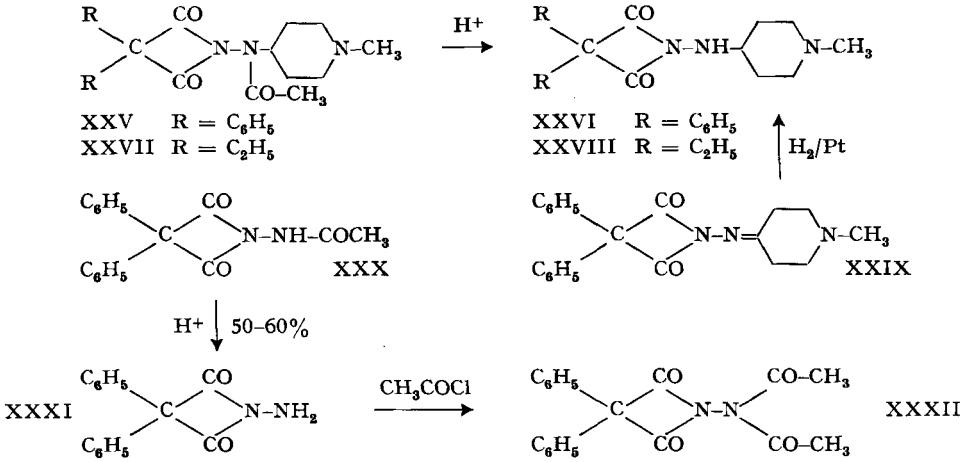
[13]) Wir verweisen auf die auf S. 920 angegebene Begründung dieses Befundes.

Die Ausbeute an Malonimid hängt hier u. a. wiederum von der Basizität des Hydrazins ab. Das stark basische [N-Methylpiperidyl-(4)]-hydrazin gab bescheidene Ausbeuten; Phenylhydrazin, Hydrazide und Semicarbazide lieferten dagegen die entsprechenden Azetidindione in Ausbeuten von 30–60%.



Da sich die Malonimide in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, vor allem auch in ihren charakteristischen IR.-Spektren, deutlich von den übrigen Kondensationsprodukten, insbesondere von den isomeren Pyrazolidin-3,5-dionen, unterscheiden, war es verhältnismässig leicht, sie aus dem Reaktionsgemisch rein zu gewinnen und ihre Konstitution zu erkennen.

Monosubstituierte 1-Amino-azetidin-2,4-dione XXIV können auch durch milde Hydrolyse aus den entsprechenden N-Acetyl-Verbindungen gewonnen werden. Besonders bei den Diphenylmalonimiden ist der Vierring gegen hydrolytischen Angriff relativ beständig. So bildet sich aus XXV beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure 1-[N′-Methylpiperidyl-(4′)-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (XXVI) in ca. 70-proz. Ausbeute. Dagegen wurde aus XXVII die entsprechende Diäthyl-Verbindung XXVIII nur in ca. 20-proz. Ausbeute erhalten, weil in diesem Fall die Hydrolyse des Vierrings rascher verläuft als die Abspaltung der Acetylgruppe.



Es gelang uns auch, ein N-Aminomalonimid mit freier Aminogruppe darzustellen. Aus 1-Acetylamino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (XXX) liess sich die Acetylgruppe mit verdünnter Salzsäure hydrolytisch abspalten, wobei 1-Amino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion XXXI entstand. Die in 1-Stellung am Azetidindion haftende Aminogruppe in XXXI, wie auch in allen an diesem Stickstoffatom mono- und disubsti-

tuierten N-Aminomalonimiden, ist nicht mehr basisch. Sie gibt auch mit starken Säuren keine Salze. Ist sie mit einer Acetylgruppe substituiert, so ist die Azidität des verbliebenen Wasserstoffatoms sogar so weit erhöht, dass z. B. die Verbindung XXX in verdünntem Alkali löslich ist. XXXI lässt sich wieder acetylieren, wobei mit überschüssigem Acetylchlorid die Diacetyl-Verbindung XXXII entsteht. Mit Ketonen bildet XXXI Hydrazone, so mit N-Methyl-4-piperidon das Hydrazon XXIX. Die Hydrierung dieser Hydrazone, die sich mit Platin in Alkohol durchführen lässt, bietet eine weitere Möglichkeit, zu den an der Aminogruppe monosubstituierten N-Aminomalonimiden der Formel XXIV zu gelangen. So liefert XXIX die schon auf zwei andern Wegen erhaltene Verbindung XXVI.

Die meisten N-Amino-malonimide sind kristallisiert, andere sind flüssig. Es sind beständige Verbindungen, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren oder sublimieren lassen. An Aluminiumoxyd chromatographieren, ohne dass der Vierring dabei geöffnet wird, lassen sich nur solche, die keine basischen Gruppen mehr besitzen.

IR.-Spektren

Alle synthetisierten Malonimide zeigen im Infrarot-Spektrum Banden, die dem gespannten viergliedrigen Imidring zugeordnet werden müssen. Für den Imidring charakteristisch ist eine starke Bande bei 1725–1770 cm^{-1}, die oft von einer, zwei oder manchmal auch drei schwachen Banden im Bereich von 1800–1900 cm^{-1} begleitet wird. Die starke Carbonylbande ist in Nujol, Methylenchlorid oder Chloroform ziemlich scharf, in Kaliumbromid meistens recht breit. Ihre genaue Lage hängt von der Substitution ab. So absorbieren alle Malonimide, die sich von primären Aminen ableiten, bei 1725–1750 cm^{-1} (Fig. 1). Bei den N-Aminomalonimiden erscheint die Carbonylbande bei 1735–1750 cm^{-1} (Fig. 2) oder, wenn die Aminogruppe mit aromatischen Resten oder Acylgruppen substituiert ist, bei 1750–1770 cm^{-1}.

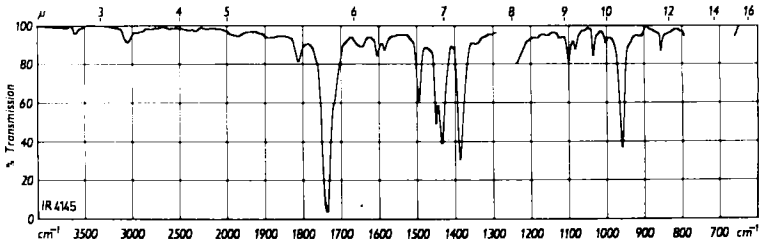


Fig. 1. *IR.-Spektrum von 1-Methyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in Methylenchlorid*

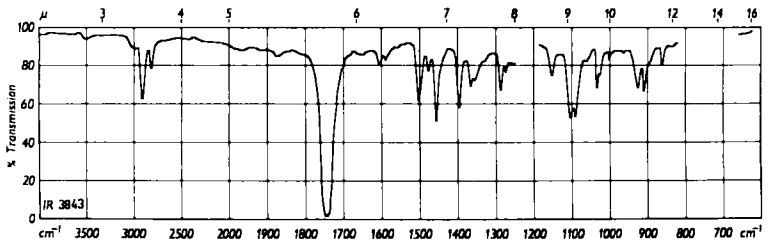
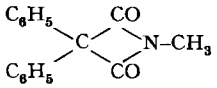
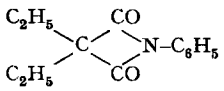
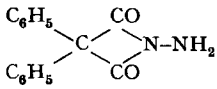
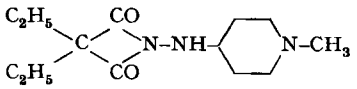
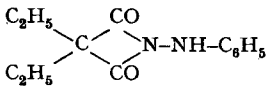
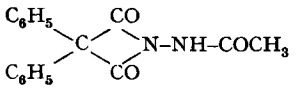
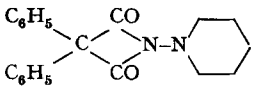
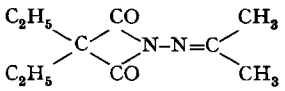
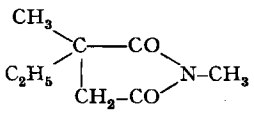
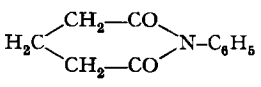
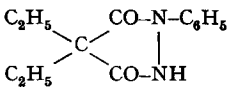
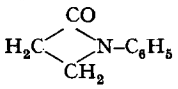
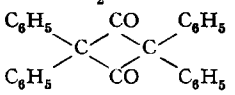


Fig. 2. *IR.-Spektrum von 1-Piperidyl-(1')-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in Chloroform*

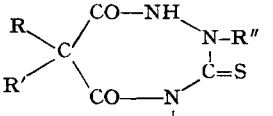
Tabelle 1. *Vergleich von charakteristischen IR.-Banden*

Substanz	Banden-Frequenz cm^{-1} stark	schwach
	1735	1810 1890
	1745	1845
	1745	–
	1740	1865
	1750	1820 1865 1885
	1765 (1725 NH–CO–CH_3)	–
	1745	1875
	1735 (1635 C=N)	1860
	1703	1775
	1680	1730
	1691	1740
	1760–1748[14])	
	1750	1810 1885

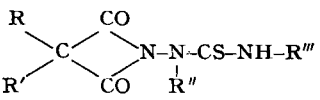
[14]) J. C. SHEEHAN & A. K. BOSE, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5158 (1950).

Die zum Vergleich aufgenommenen Spektren des α-Methyl-α-äthyl-N-methyl-succinimids, des 1-Phenyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dions und des N-Phenyl-glutarimids zeigen ein ähnliches Bild, jedoch sind die charakteristischen Banden mit zunehmender Ringgrösse nach kleineren Frequenzen verschoben. Dagegen absorbieren andere viergliedrige Carbonylverbindungen, wie 1-Phenyl-azetidin-2-on (β-Lactam) oder 1,1,3,3-Tetraphenyl-cyclobutandion, wie Malonimide. Tabelle 1 gibt Aufschluss über diese Verhältnisse.

Als unsere Arbeiten schon weit fortgeschritten waren, berichteten Losse und Mitarbeiter[15]) über die Reaktion von Thiosemicarbaziden mit disubstituierten Malonylchloriden. Für die Konstitution der dabei entstehenden Verbindungen nehmen sie einen siebengliedrigen Heterocyclus XXXIII an. Nach unseren Erfahrungen sollten sich auch aus Thiosemicarbaziden und disubstituierten Malonylchloriden 1-Amino-azetidin-2,4-dione der Formel XXXIV herstellen lassen. Da Losse und Mitarbeiter keine IR.-Spektren publizierten, haben wir nach ihrer Vorschrift einige Substanzen hergestellt (Tab. 7, Nr. 8–11). Obwohl unsere Präparate bis zu 10° tiefere Smp. besitzen, glauben wir, da es sich um Zersetzungspunkte handelt, dass wir die gleichen Verbindungen erhalten haben. Diese besitzen nun alle im IR.-Spektrum eine starke Carbonylbande bei ca. 1755 cm^{-1} und eine schwache Bande bei ca. 1880 cm^{-1}, d. h. sie absorbieren so, wie man es von N-Aminomalonimiden der Formel XXXIV erwarten kann.

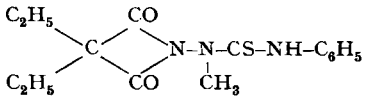


XXXIII

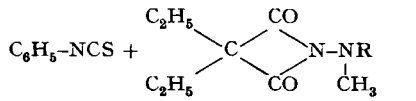


XXXIV

Dass diese Verbindungen mit grosser Wahrscheinlichkeit 1-Amino-azetidin-2,4-dione sind, zeigt auch folgendes Experiment: Erhitzt man die aus 2-Methyl-4-phenyl-thiosemicarbazid und Diäthylmalonylchlorid hergestellte Verbindung (wahrscheinlich XXXV) über den Schmelzpunkt, so zersetzt sie sich. Es entstehen dabei in guter Ausbeute Phenylisothiocyanat, das sich schon durch seinen charakteristischen Geruch bemerkbar macht und als Diphenylthioharnstoff gefasst wurde, und ein farbloses Öl, das im IR.-Spektrum eine starke Carbonylbande bei 1733 cm^{-1} besitzt. Dieses gab mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin ein kristallisiertes Tosyl-Derivat, das auf Grund der Elementaranalyse und des IR.-Spektrums (Fig. 3) als 1-(Methyl-p-toluolsulfonyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (XXXVIb) angesprochen werden muss. Die gleiche Reaktion gibt auch die entsprechende Dipropylverbindung. Ähnliche Spaltungen von Harnstoffderivaten und Urethanen sind in der Literatur[16]) beschrieben. So wird z. B. Methylisocyanat technisch durch thermische Spaltung von 1,1-Diphenyl-3-methyl-harnstoff hergestellt.



XXXV



XXXVI a) R = H b) R = p-Tosyl

[15]) G. Losse & H. Uhlig, Ber. deutsch. chem. Ges. **90**, 257 (1957); G. Losse, E. Wottgen & H. Just, J. prakt. Chem. **7**, 28 (1958).

[16]) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Auflage, Band **8**, Seite 127.

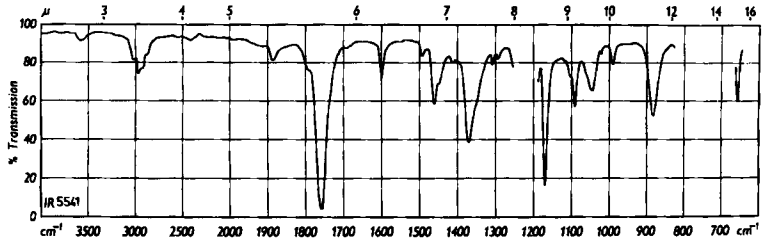


Fig. 3. *IR.-Spektrum von 1-(Methyl-p-toluolsulfonyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin2,4-dion (XXXVI b) in Chloroform*

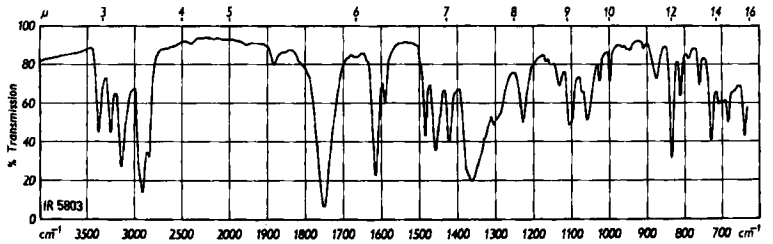


Fig. 4. *IR.-Spektrum von 1-(N-Phenyl-N-thiocarbamoyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (XXXVII) in Nujol*

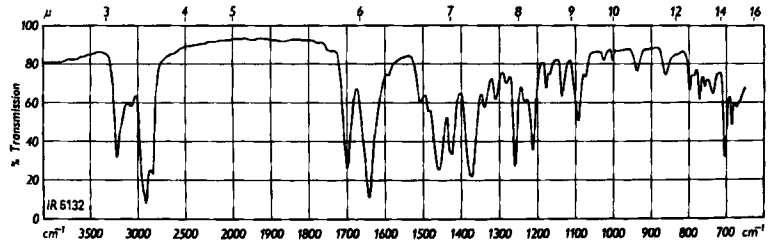


Fig. 5. *IR.-Spektrum von 2-Phenyl-6,6-diäthyl-5,7-dioxo-1,2,4-triaza-cycloheptan-3-thion (XXXVIII) in Nujol*

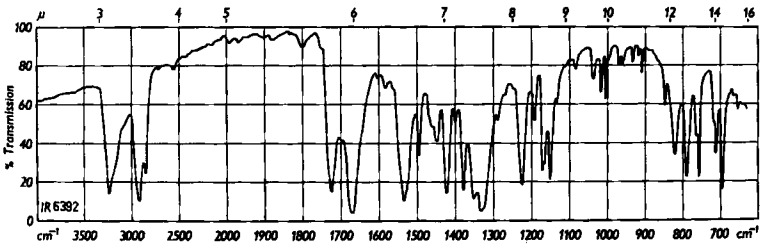
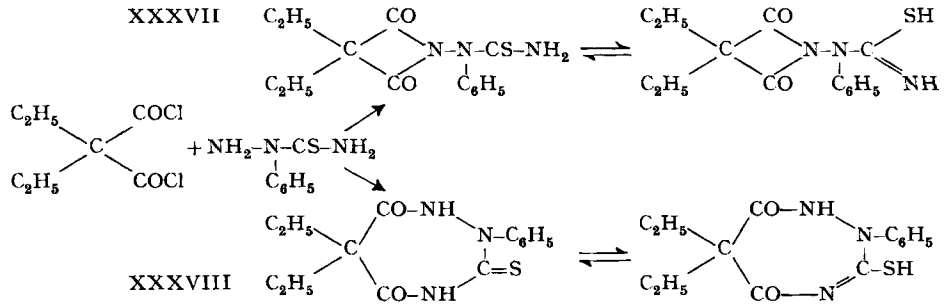


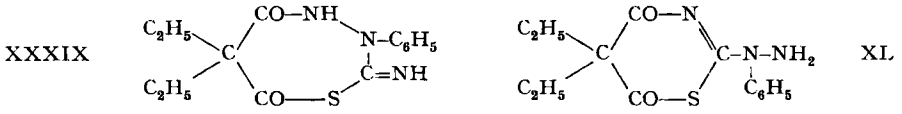
Fig. 6. *IR.-Spektrum von 5,5-Diphenylthiobarbitursäure in Nujol*

Bei der Kondensation von 2-Phenyl-thiosemicarbazid und Diäthylmalonylchlorid nach der Vorschrift von LOSSE & UHLIG isolierten wir in einer Ausbeute von 59% eine Verbindung vom Smp. 183–185°, die wahrscheinlich mit der von LOSSE & UHLIG beschriebenen Verbindung vom Smp. 186–187° identisch ist, und daneben in einer Ausbeute von ca. 2% eine Verbindung vom Smp. 208–209°. Beide Verbindungen

besitzen die gleiche Bruttoformel und sind in verdünntem Alkali löslich. Ihre IR.-Spektren (Fig. 4, 5) sind jedoch sehr verschieden. Die Verbindung vom Smp. 183–185° besitzt ein typisches Malonimid-Spektrum (Banden bei 1753 und 1885 cm^{-1}) und die Banden einer primären Aminogruppe bei 3140, 3250, 3380 und 1618 cm^{-1}. Sie besitzt daher die Konstitution XXXVII. Ganz anders absorbiert die Verbindung vom Smp. 208–209°. Ihr Spektrum besitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit dem der 5,5-Diphenylthiobarbitursäure (Fig. 6). Wir glauben, dass es sich um 2-Phenyl-6,6-diäthyl-5,7-dioxo-1,2,4-triaza-cycloheptan-3-thion (XXXVIII) handelt.



Andere in Betracht zu ziehende Formeln, wie XXXIX und XL, fallen weg, da sie die Löslichkeit in Alkalien nicht erklären würden.



Pharmakologische Eigenschaften einiger Azetidin-2,4-dione[17]).

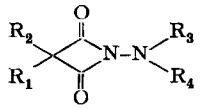
Da es sich bei den beschriebenen Malonimiden um eine neuartige Substanzgruppe handelt, ist eine kurze Erwähnung ihrer physiologischen Eigenschaften auch an dieser Stelle vielleicht von Interesse.

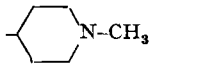
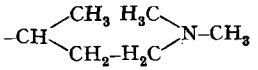
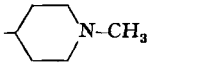
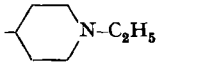
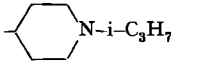
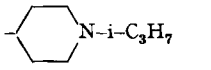
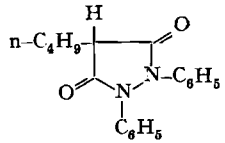
Die hergestellten neuen Azetidin-2,4-dione sind im Tierversuch auf antiphlogistische bzw. entzündungshemmende Wirkung geprüft worden. Als Entzündungsmodell diente die Formalinarthritis an der Rattenpfote, eine Methode, die heute einen der meist verwendeten Standardteste für Antiphlogistica darstellt, da die Entzündung unspezifisch und ausserordentlich intensiv ist.

Inzuchtratten werden mit der zu prüfenden Verbindung in der betreffenden Dosierung s. c. vorbehandelt, während eine gleiche Anzahl Tiere zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung erhält. Nach 30 Min. wird bei jedem Tier durch Injektion einer bestimmten Formalinmenge in eine der beiden Hinterpfoten die Entzündung erzeugt; in die zweite Hinterpfote erfolgt zur Kontrolle eine entsprechende Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. 3 Std. später werden beide Hinterpfoten eines jeden Tieres im Sprunggelenk exartikuliert und gewogen, wobei die Gewichtsdifferenz das Gewicht bzw. Volumen des entzündlichen Ödems direkt angibt. Bei Tieren, welche mit einem Präparat vorbehandelt wurden, ist diese Gewichtsdifferenz beider Pfoten geringer als bei den unbehandelten Kontrolltieren, wodurch die Hemmung der Ödembildung bzw. der erzielte antiphlogistische Effekt zum Ausdruck kommt. Bei Bezugnahme auf das Ergebnis der Ödemmessung an den unbehandelten Kontrolltieren lässt sich die Ödemhemmung in % darstellen, wie dies in der nachfolgenden Tab. geschehen ist. Als Vergleichspräparat ist Phenylbutazon verwendet worden.

[17]) Diese Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der SANDOZ AG., Basel, durchgeführt. Herrn Dr. A. CERLETTI und seinen Mitarbeitern sei dafür auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Antiphlogistische Wirkung einiger Azetidin-2,4-dion-Derivate
Formalinarthritis-Methode



R_1	R_2	R_3	R_4	Dosis in mg/kg Hemmung der Ödembildung in %						Approx. Wirkungsverhältnis zu Phenylbutazon*
				6,25	12,5	25	50	100	200	
Äthy-	Äthyl	Acetyl		0	0	– 5,2	– 16,6	– 22,5	– 32,0	260
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	0	– 6,9	– 11,9	– 23,7	– 31,5	250
n-Butyl	n-Butyl	Acetyl		– 5,0	– 10,2	– 21,8	– 17,7	– 21,0	– 30,9	700
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	0	– 6,8	– 17,4	– 28,6	– 40,7	300
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	– 9,2	– 19,2	– 23,5	– 30,5	– 37,7	730
n-Propyl	n-Propyl	Acetyl		– 4,6	– 16,9	– 25,9	– 28,1	– 28,4	–	1000
Phenylbutazon				0	0	0	– 1,9	– 12,1	– 28,0	100

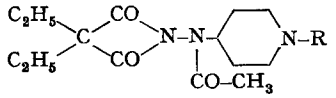
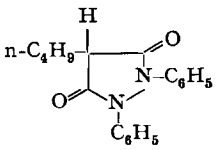
* Zur quantitativen Auswertung wurden jeweils die Nennwerte von 25 und 50 mg/kg Präparat mit denjenigen von 50 und 100 mg/kg Phenylbutazon verglichen und die Wirksamkeit der Präparate nach der im 4-Point-Verfahren angewandten Methode in % berechnet (Phenylbutazon = 100%).

Ferner sind die Substanzen auch zum Teil an der Ratte mittels der Granulombeutelmethode (Pouch-Test) geprüft worden.

Dazu werden unter die Rückenhaut der Ratte am 1. Tag 25 ml Luft und 0,5 ml Crotonöl (0,5-proz.) subcutan injiziert, worauf sich ein Granulombeutel bildet. In diese «Pouch» wird am 4. Tag 0,5 ml Crotonöl (5,0-proz.) injiziert, worauf die entzündeten Wandgewebe mit einer Exsudatbildung reagieren. Die zu prüfenden Verbindungen werden täglich subcutan während der ganzen Versuchsdauer verabreicht. Am 11. Tag werden Kontrolltiere und behandelte Tiere getötet und die Menge des gebildeten Exsudates gemessen. Die Hemmung der Exsudatbildung lässt sich in % ausdrücken.

Proz. Hemmung der Exsudatbildung durch Azetidin-2,4-dione

Granulobeutel-Methode

	R	Dosis in mg/kg 8	16	32	64
	Methyl	0	– 9,8	– 23,0	– 27,0
	Isopropyl	– 1,0	– 11,2	– 37,0	– 46,2
Phenylbutazon 		– 0,5	– 17,0	– 24,0	– 14,9

Aus diesen beiden Tab. geht hervor, dass verschiedene der untersuchten Azetidine im Tierexperiment eine bemerkenswerte antiphlogistische Wirkung entfalten.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. RENZ für zahlreiche wertvolle Diskussionen und Anregungen unsern besten Dank aussprechen. Herr Dr. M. FROSSARD hat uns mit ausgezeichneten Literaturzusammenstellungen wertvolle Hilfe geleistet; auch ihm sei der beste Dank ausgesprochen.

Experimenteller Teil[18])

Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen 2–7 aufgeführten Verbindungen ersichtlich ist. Diese Tab. enthalten die Struktur- und Bruttoformeln sowie Angaben über Smp., Sdp. und Analysendaten.

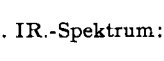
Einige in den Tab. aufgeführte Azetidindione wurden nicht durch Kondensation von Malonsäuredichloriden mit Aminen oder Hydrazinen erhalten. Ihre Darstellung, sowie die mit einigen Azetidin-dionen durchgeführten Umsetzungen, werden ausführlich beschrieben. Wegen der grossen Zahl der beschriebenen Verbindungen hält sich die Reihenfolge des experimentellen Teiles strikte an die der Tabellen 2–7.

Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) und die Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren unserer spektralanalytischen Abteilung (Dres. H. G. LEEMANN und M. KOHLER).

1. Azetidin-2,4-dione durch Addition von Diphenylketen an Isocyanate (Tab. 2, Nr. 1 und 2). – a) *1-Methyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 2, Nr. 1*). Die Mischung von 11 g Diphenylketen[19]) und 3,75 ml Methylisocyanat wurde im zugeschmolzenen Bomben-

[18]) Die Smp. der Verbindungen der Tabellen 2–4 wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt und sind korrigiert.

[19]) Org. Synth. Coll. Vol. III, 356 (1955).

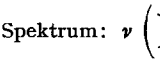
rohr 5 Std. auf 220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rohrinhalt mit 100 ml Äther verdünnt, das schwerlösliche Tetraphenylcyclobutan-2,4-dion[20]) abfiltriert (850 mg; Smp. 245–246°) und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der viskose Rückstand (11,4 g) wurde in Petroläther gelöst und an 200 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther wurden 3,3 g 1-Methyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion vom Smp. 97–98° eluiert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton-Methanol Smp. 100–101°; Ausbeute: 2,55 g bzw. 18%. Mol.-Gew.: ber. 251,3; gef. 235. IR.-Spektrum: ν  1735, 1810 und 1890 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

Aus den Chloroform-Eluaten des Chromatogramms wurden durch Kristallisation aus Benzol 210 mg Trimethylisocyanursäure[21]) vom Smp. 174–175° isoliert.

Ammonolyse von 1-Methyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion: Eine Lösung von 250 mg Azetidin-2,4-dion in 10 ml Methanol wurde nach dem Sättigen mit Ammoniak-Gas über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, hierauf zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

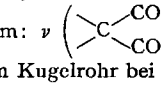
Das Diphenylmalonsäure-amid-methylamid (XVc) schmolz bei 144–145° und wurde zur Analyse 2 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{16}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 71,6	H 6,0	O 11,9	N 10,4%
(268,30)	Gef.	„ 71,8	„ 5,9	„ 12,2	„ 10,5%

b) *1-Cyclohexyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 2, Nr. 2*). Das im Bombenrohr eingeschmolzene Gemisch von 8,3 g Diphenylketen und 5,2 g Cyclohexylisocyanat wurde 5 Std. auf 220° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt in 100 ml Äther aufgenommen, von den schwerlöslichen Dimerisationsprodukten des Diphenylketens abfiltriert, das Filtrat eingeengt und im Wasserstrahlvakuum durch Erwärmen bis 120° das unverbrauchte Cyclohexylisocyanat abdestilliert. Der Rückstand (10 g) wurde in Petroläther durch eine Säule von 200 g Aluminiumoxyd filtriert. Aus dem Filtrat wurden 4,2 g rohes 1-Cyclohexyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion gewonnen, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol bei 78° schmolz. Ausbeute: 3,5 g bzw. 26%. Mol.-Gew.: Ber. 319,4 Gef. 304. IR.-Spektrum: ν  1730, 1820 und 1885 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

Ammonolyse von 1-Cyclohexyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion. Das wie unter 1a) erhaltene Diphenylmalonsäure-amid-cyclohexylamid (XVe) kristallisierte aus Aceton-Äther, schmolz bei 124–125° und wurde zur Analyse 2 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$	Ber.	C 75,0	H 7,2	O 9,5	N 8,3%
(336,42)	Gef.	„ 75,2	„ 7,3	„ 9,8	„ 8,4%

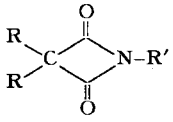
2. Azetidin-2,4-dione durch Kondensation von Malonsäuredichloriden mit primären aromatischen Aminen (Tab. 2, Nr. 3–8). – a) *1-Phenyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 2, Nr. 4*). Zur gerührten Lösung von 6 g Diphenylmalonsäuredichlorid (20,5 mMol) in 20 ml abs. Pyridin wurde unter Kühlen mit Eis eine Lösung von 1,9 g Anilin (20,5 mMol) in 10 ml abs. Pyridin getropft und über Nacht bei Zimmertemperatur weiter gerührt. Durch Zugabe von 5 ml Wasser wurde hierauf unter Kühlen das überschüssige Säurechlorid zersetzt und die Reaktionslösung in ca. 300 ml Eis-Wasser eingegossen. Dieses Gemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Auszüge wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand (7,0 g) wurde in möglichst wenig Benzol gelöst und an einer Säule von 150 g Aluminiumoxyd (mit Petroläther eingefüllt) chromatographiert. Aus den Petroläther-Eluaten wurde durch Kristallisation aus Aceton-Methanol das 1-Phenyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion vom Smp. 124–125° gewonnen. Ausbeute: 2,54 g bzw. 40%. IR.-Spektrum: ν  1735 (breit), 1840 und 1875 cm^{-1} (KBr).

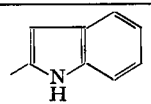
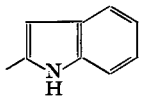
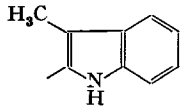
Es liess sich im Kugelrohr bei 130° im Hochvakuum unzersetzt destillieren und war in jeder Hinsicht identisch mit der Verbindung, die nach STAUDINGER[7]) durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf Diphenylketen erhalten wurde.

---

[20]) H. STAUDINGER, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 525 (1911).

[21]) A. WURTZ, Ann. chim. [3] **42**, 61 (1854), und LEMOULT, *ibid.* [7] **16**, 356 (1899).

Tabelle 2.  *Azetidin-2,4-dione, die sich von primären Aminen ableiten*

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
1		$-CH_3$	100–101° (Aceton-Methanol)	$C_{16}H_{13}O_2N$ (251,27)	Ber. C 76,5 H 5,2 O 12,7 N 5,6% Gef. ,, 76,6 ,, 5,4 ,, 12,8 ,, 5,6%
2			78° (Aceton-Methanol)	$C_{21}H_{21}O_2N$ (319,39)	Ber. C 79,0 H 6,6 O 10,0 N 4,4% Gef. ,, 79,0 ,, 6,5 ,, 10,0 ,, 4,4%
3	$-C_2H_5$		143–145°/12	$C_{13}H_{15}O_2N$ (217,26)	Ber. C 71,9 H 7,0 O 14,7 N 6,5% Gef. ,, 71,8 ,, 6,9 ,, 14,9 ,, 6,8%
4			125° (Aceton-Methanol)	$C_{21}H_{15}O_2N$ (313,34)	Ber. C 80,5 H 4,8 O 10,2 N 4,5% Gef. ,, 80,1 ,, 5,0 ,, 10,1 ,, 4,5%
5	$-C_2H_5$		79–80° (Äther-Petroläther) Sdp. im Kugelrohr 125–130°/ 0,01 Torr	$C_{15}H_{16}O_2N_2$ (256,29)	Ber. C 70,3 H 6,3 O 12,5 N 10,9% Gef. ,, 70,2 ,, 6,4 ,, 12,5 ,, 11,2%
6			162–163° (Aceton-Methanol)	$C_{23}H_{16}O_2N_2$ (352,37)	Ber. C 78,4 H 4,6 O 9,1 N 8,0% Gef. ,, 78,5 ,, 4,9 ,, 9,1 ,, 8,1%
7	$-C_2H_5$		131–133° (Cyclohexan)	$C_{16}H_{18}O_2N_2$ (270,32)	Ber. C 71,1 H 6,7 O 11,8 N 10,4% Gef. ,, 70,8 ,, 7,1 ,, 12,3 ,, 10,1%
8			234° Zers. (Äthanol)	$C_{18}H_{12}O_2N_2S$ (320,35)	Ber. C 67,5 H 3,8 O 10,0 N 8,8 S 10,0% Gef. ,, 67,5 ,, 3,9 ,, 10,1 ,, 8,9 ,, 9,8%

Mit Benzol wurde aus der Aluminiumoxydsäule das Diphenylmalonsäure-dianilid eluiert; Smp. 188–189° (Aceton-Methanol), Ausbeute: 48%.

Ammonolyse von 1-Phenyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion. Die Suspension von 500 mg Azetidin-dion in 20 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol wurde 6 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Hierauf wurde das schwerlösliche Reaktionsprodukt abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Das bei 236–238° schmelzende Diphenylmalonsäure-amid-anilid (XVd) wurde zur Analyse 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

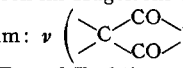
$C_{12}H_{18}O_2N_2$	Ber.	C	76,3	H	5,5	O	9,7	N 8,5%
(330,37)	Gef.	,,	76,6	,,	5,3	,,	10,0	,, 8,3%

Reduktion von 1-Phenyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion mit Lithiumaluminiumhydrid. In die mit Eis-Kochsalz-Kältemischung gekühlte Lösung von 1 g 1-Phenyl-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in 50 ml abs. Äther wurde unter Rühren und Ausschluss von Feuchtigkeit portionenweise 500 mg pulv. Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Nach 2 Std. wurde die Temperatur auf 20° ansteigen gelassen und nach einer weiteren Std. noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Unter Kühlen wurden hierauf 20 ml 2-n. Salzsäure zugetropft, die ätherische Lösung abgetrennt und mit verd. Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Das Hydroxymethyl-diphenylessigsäure-anilid (XVIII) kristallisierte aus Methanol in Prismen vom Smp. 169–170°. Ausbeute: 930 mg. Das Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{19}O_2N$	Ber.	C	79,5	H	6,0	O	10,1	N 4,4%
(317,37)	Gef.	,,	79,2	,,	5,9	,,	10,3	,, 4,6%

O-Acetyl-Derivat von XVIII. Durch Einwirkung von Acetanhydrid in Pyridin wurde die aus Äther kristallisierende Acetylverbindung vom Smp. 83–84° erhalten. Das Analysenpräparat wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$C_{23}H_{21}O_3N$	Ber.	C	76,9	H	5,9	N	3,9%	
(359,41)	Gef.	,,	76,8	,,	6,2	,,	4,1%	

b) *1-Indolyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 2, Nr. 5*). Zur Lösung von 1,7 g 2-Aminoindol-hydrochlorid[22]) (10 mMol) in 10 ml Wasser wurden unter Stickstoff 50 ml Chloroform und 20 ml 2-n. Natronlauge (40 mMol) gefügt. Unter Kühlen mit Eis und kräftigem Rühren wurde hierauf eine Lösung von 2 ml Diäthylmalonsäuredichlorid (10 mMol) in 10 ml Chloroform zugetropft. Nach 4 Std. wurde die alkalische Phase abgetrennt und die Chloroformlösung mit verd. Natronlauge und verd. Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Neutralteil (2,4 g) im Kugelrohr destilliert und das im Hochvakuum bei 120–150° übergegangene Destillat (1,26 g) an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol lief zuerst das 1-Indolyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion durch, das aus Äther-Petroläther in Prismen kristallisierte und nach dem Destillieren im Kugelrohr (Kp_{HV} 125–130°) bei 79–80° schmolz. Ausbeute: 470 mg bzw. 18%. IR.-Spektrum: ν  1740, 1855 und 1875 cm^{-1} (KBr).

Die folgenden Benzol-Fraktionen enthielten das N,N'-(Diäthylmalonyl)-2-aminoindol (XIII), das aus Cyclohexan kristallisierte und bei 145–146° schmolz. Ausbeute: 560 mg. Zur Analyse wurde es bei 135° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 147–148°. UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 254, 291 und 300 mμ; log ε_{max}: 4,46, 4,16 und 4,19.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C	70,3	H	6,3	O	12,5	N 10,9%
(256,29)	Gef.	,,	70,6	,,	6,2	,,	12,4	,, 11,1%

Der bei der Fraktionierung des Neutralteiles resultierende Destillationsrückstand (1,14 g) wurde in Chloroform durch 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Aus dem Filtrat wurde durch Kristallisation aus Benzol 820 mg Diäthylmalonsäure-bis-N-indolyl-(2')-amid vom Smp. 225–226° gewonnen, das zur Analyse 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurde.

$C_{23}H_{24}O_2N_4$	Ber.	C	71,1	H	6,2	O	8,2	N 14,4%
(388,45)	Gef.	,,	71,3	,,	6,1	,,	8,5	,, 14,6%

[22]) R. Pschorr & G. Hoppe, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 2543 (1910), und J. Kebrle & K. Hoffmann, Helv. **39**, 116 (1956).

Die alkalische Phase der Kondensation wurde unter Kühlen mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, die angesäuerte Lösung mit Essigester extrahiert, der Essigester-Auszug mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Essigester im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (560 mg) enthielt rohes N, N'-(Diäthylmalonyl)-2-amino-indol (XIII), das durch Filtration in Benzol-Lösung durch 5 g Aluminiumoxyd und Sublimation im Hochvakuum bei 135–140° gereinigt wurde. Smp. 148°. Ausbeute: 290 mg und unter Berücksichtigung des aus dem Neutralteil isolierten Materials total 850 mg, bzw. 33%.

Ammonolyse von 1-Indolyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion. Die wie unter 1 a) durchgeführte Ammonolyse lieferte das Diäthylmalonsäure-amid-[indolyl-(2)-amid] (XV b), das, aus Aceton-Äther kristallisiert, bei 201–202° schmolz und zur Analyse 2 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet wurde.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$	Ber.	C 65,9	H 7,0	O 11,7	N 15,4%
(273,33)	Gef.	,, 65,5	,, 6,9	,, 11,9	,, 15,4%

c) *1-Skatolyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 2, Nr. 7*). – *2-Aminoskatol:* 2,76 g fein pulverisiertes p-Nitroanilin (20 mMol) wurden in 21 ml 1-n. Natriumnitrit suspendiert. Die Suspension wurde in einem Guss in eine Mischung von 6 ml konzentrierter Salzsäure und 16 g Eis gegossen, anschliessend 5 Min. gerührt und abfiltriert. Die filtrierte Diazolösung wurde zu einer bei Zimmertemperatur gerührten Lösung von 2,62 g Skatol (20 mMol) in 50 ml Eisessig gegeben, und nach einer halben Std. wurde vom sofort ausgefallenen roten Azofarbstoff abfiltriert. Er wurde roh zur folgenden Reduktion verwendet. Zur Analyse wurde er aus Methanol umkristallisiert. Smp. 208–209°.

$C_{15}H_{12}O_2N_4$	Ber.	C 64,3	H 4,3	O 11,4	N 20,0%
(280,28)	Gef.	,, 64,2	,, 4,1	,, 11,7	,, 19,9%

Zur Lösung des rohen Farbstoffs in einer Mischung von 25 ml Eisessig und 25 ml Methanol wurden 25 g fein granuliertes Zink und dann bei Wasserbadtemperatur langsam 40 ml 2-n. Salzsäure gegeben; schliesslich wurden noch 5 ml konzentrierte Salzsäure zugetropft. Unter Rühren wurde bis zur Entfärbung der Lösung erwärmt, hierauf abdekantiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde nach dem Lösen in Alkohol und Versetzen mit dem gleichen Volumen Äther mit gesättigter Pottasche ausgeschüttelt und die ätherisch-alkoholische Lösung schnell und schonend im Vakuum eingedampft. Das rohe 2-Aminoskatol wurde direkt weiterverarbeitet.

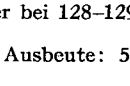
Kondensation mit Diäthylmalonsäuredichlorid. Das frisch bereitete Aminoskatol wurde mit einer Lösung von 5 g Diäthylmalonsäuredichlorid in 25 ml Pyridin versetzt. Nach 24 Std. wurde mit wenig Wasser das überschüssige Säurechlorid zersetzt und nach einer weiteren halben Std. die Hauptmenge des Pyridins im Vakuum eingedampft. Die eingeengte Lösung wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser ausgeschüttelt und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand (5,8 g) an 250 g Aluminiumoxyd mit Benzol chromatographiert. Aus der ersten Fraktion des Benzol-Eluates wurden durch Kristallisation aus Cyclohexan ca. 100 mg derbe Prismen des 1-Skatolyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dions vom Smp. 131–133° erhalten. IR.-Spektrum: $\nu\left(\rangle C \genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup CO \diagdown}{\diagdown CO \diagup} N-\right)$ 1730, 1840 und 1865 cm^{-1} (KBr).

Die folgenden Benzol-Eluate lieferten nach dem Kristallisieren aus Essigester 750 mg des N, N'-(Diäthylmalonyl)-2-aminoskatols (XIV) in Nadeln vom Smp. 215–216°. UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 253 und 305 mμ, log ε_{max}: 4,27 und 4,09; Schulter bei 294 mμ.

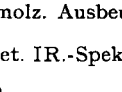
$C_{16}H_{18}O_2N_2$	Ber.	C 71,1	H 6,7	O 11,8	N 10,4%
(270,32)	Gef.	,, 70,8	,, 6,6	,, 12,3	,, 10,0%

Das Kondensationsprodukt XIV löst sich in 2-n. Natronlauge und wird durch Essigsäure unverändert wieder ausgefällt. Es gibt in alkoholischer Lösung ein orange gefärbtes Pikrat.

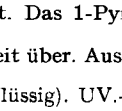
d) *Kondensation des p-Phenylendiamins mit Diäthylmalonsäuredichlorid.* In Abweichung zu der wie unter 2 b) durchgeführten Kondensation wurde pro Mol p-Phenylendiamin 2,5 Mol Diäthylmalonsäuredichlorid eingesetzt. Nach dem Abfiltrieren der schwerlöslichen amorphen Polykondensationsprodukte und Aufarbeiten des durch Ausschütteln des Reaktionsgemisches erhaltenen Neutralteils wurde ein Gemisch der beiden Azetidin-2,4-dione X und XI gewonnen, das durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd in die Komponenten zerlegt wurde.

Die Benzol-Eluate enthielten das Azetidin-dion X, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan oder Äther bei 128–129° schmolz und zur Analyse 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurde. Ausbeute: 5%. IR.-Spektrum: ν  1745 und 1865 cm^{-1} (Nujol).

$C_{20}H_{24}O_4N_2$	Ber.	C 67,4	H 6,8	O 18,0	N 7,9%
(356,41)	Gef.	„ 67,6	„ 6,8	„ 18,1	„ 8,2%

Mit Chloroform wurde das Azetidin-dion XI eluiert, das aus Essigester kristallisierte und bei 167–168° schmolz. Ausbeute: 9%. Das Analysenpräparat wurde 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. IR.-Spektrum: ν  1745, 1850 und 1870 cm^{-1} und ν (–CONH–) 1650 cm^{-1} (Nujol).

$C_{33}H_{40}O_6N_4$	Ber.	C 67,3	H 6,9	O 16,3	N 9,5%
(588,68)	Gef.	„ 67,1	„ 7,3	„ 16,3	„ 9,3%

3. Azetidin-2,4-dione durch Kondensation von Malonsäurechloriden mit primären aromatischen Aminen, die zusätzlich eine basische tertiäre Aminogruppe aufweisen (Tab. 3). – a) *1-Pyridyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 3).* Nach der wie unter 2a) durchgeführten Kondensation von 2-Aminopyridin mit Diäthylmalonsäuredichlorid wurde die Hauptmenge des Pyridins im Wasserstrahlvakuum abgedampft und die eingeengte Lösung in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und verd. Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Neutralteil im Kugelrohr destilliert (Sdp.$_{HV}$ 100–120°) und das flüssige Destillat in Benzol durch die 10fache Menge Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und das resultierende Öl im CLAISEN-Kolben destilliert. Das 1-Pyridyl-(2')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion ging bei 110°/0,25 Torr als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute: 13%; $n_D^{21} = 1{,}5290$. IR.-Spektrum: ν  1750 und 1875 cm^{-1} (flüssig). UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 228,5 und 272 mμ; log ε_{max}: 4,19 und 3,91.

Die Aufarbeitung des Salzsäure-Auszuges lieferte die basischen Anteile des Reaktionsgemisches. Das Zerlegen in die Komponenten geschah durch Chromatographieren an der 20-fachen Menge Aluminiumoxyd.

Mit Benzol wurde das Diäthylessigsäure-N-pyridyl-(2')-amid eluiert, das nach dem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 81–82° schmolz und zur Analyse bei 70° im Hochvakuum sublimiert wurde. Ausbeute: 7,5%.

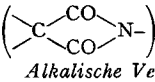
$C_{11}H_{16}ON_2$	Ber.	C 68,7	H 8,4	O 8,3	N 14,6%
(192,25)	Gef.	„ 68,8	„ 8,4	„ 8,6	„ 14,8%

Das Pikrat des Amids kristallisierte aus Aceton-Äther. Smp. 88–89°.

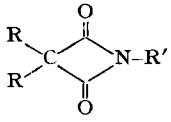
Chloroform eluierte aus dem Chromatogramm das Diäthylmalonsäure-bis-N-pyridyl-(2')-amid. Zur Analyse wurde es aus Methanol umkristallisiert und 4 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 126–127°. Ausbeute: 6%.

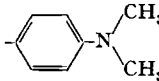
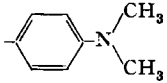
$C_{17}H_{20}O_2N_4$	Ber.	C 65,4	H 6,4	O 10,2	N 17,9%
(312,36)	Gef.	„ 65,5	„ 6,2	„ 10,4	„ 18,0%

Die Aufarbeitung des Natriumhydrogencarbonat-Auszuges ergab geringe Mengen Diäthylessigsäure sowie Diäthylessigsäure-N-pyridyl-(2')-amid.

b) *1-Pyridyl-(2')-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 4).* Die wie unter 3a) durchgeführte Kondensation von 2-Aminopyridin mit Diphenylmalonsäuredichlorid lieferte das im Titel angegebene Azetidindion als rot gefärbten, viskosen Sirup, der beim Stehen kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 113–114°. Ausbeute: 70%. IR.-Spektrum: ν  1750 und 1870 cm^{-1} (KBr).

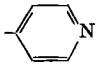
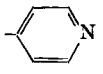
Alkalische Verseifung. 310 mg Azetidindion (Tab. 3, Nr. 4) wurden in 10 ml 80-proz. Alkohol gelöst und nach dem Zufügen von 1 ml 2-n. Soda-Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Alkohols unter Ersatz durch Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt,

Tabelle 3.  *Azetidin-2,4-dione aus primären Aminen mit zusätzlicher basischer Gruppe*

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Derivat	Smp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Hal	Gefunden % C	H	O	N	Hal
1	$-C_2H_5$		Base	58–59 [a])	$C_{15}H_{20}O_2N_2$	69,2	7,7	12,3	10,8	–	69,2	8,0	12,3	10,9	–
			Pikrat	175–177 Zers.	$C_{21}H_{23}O_9N_5$	51,5	4,7	29,4	14,3	–	51,8	5,0	29,2	14,5	–
			Hydrochlorid	165–167 Zers.	$C_{15}H_{21}O_2N_2Cl$	60,7	7,1	10,8	9,4	12,0	60,9	7,1	11,0	9,7	12,4
2			Base	149	$C_{23}H_{20}O_2N_2$	77,5	5,7	9,0	7,9	–	77,6	5,9	9,1	8,0	–
			Pikrat	99–100	$C_{29}H_{23}O_9N_5$	59,5	4,0	24,6	–	–	59,9	4,4	24,6	–	–
3	$-C_2H_5$		Base	110/0,25	$C_{12}H_{14}O_2N_2$	66,0	6,5	14,7	12,8	–	66,1	6,6	14,4	13,1	–
			Hydrochlorid	225–230 Zers.	$C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$	56,6	5,9	12,6	11,0	13,9	56,9	6,2	12,9	11,0	13,7
4			Base	113–114	$C_{20}H_{14}O_2N_2$	76,4	4,5	10,2	8,9	–	76,4	4,6	10,2	9,2	–
			Pikrat	117–118	$C_{26}H_{17}O_9N_5$	57,5	3,2	26,5	12,9	–	57,5	3,4	26,4	12,6	–

[a]) Sdp. im Kugelrohr 120°/0,01 Torr.

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Derivat	Smp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Hal	Gefunden % C	H	O	N	Hal
5	$-C_2H_5$		Base	117–118/0,1	$C_{12}H_{14}O_2N_2$	66,0	6,5	14,7	12,8	–	66,2	6,6	14,7	13,0	–
			Pikrat	153–156 Zers.	$C_{18}H_{17}O_9N_5$	48,3	3,8	32,2	15,7	–	48,2	4,1	31,9	15,7	–
			neutr. Oxalat	93–95	$C_{26}H_{30}O_8N_4$	59,3	5,7	24,3	10,6	–	59,5	5,8	24,5	10,8	–
			Hydrochlorid	178–180 Zers.	$C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$	56,6	5,9	12,6	11,0	13,9	56,6	6,0	12,8	11,2	13,7
			Methobromid	157–158 Zers.	$C_{13}H_{17}O_2N_2Br$	49,9	5,5	10,2	8,9	25,5	50,0	5,5	10,5	8,7	25,7
			Methojodid	119–120	$C_{13}H_{17}O_2N_2J$	43,3	4,8	8,9	7,8	35,2	43,2	5,0	9,0	8,0	35,0
6			Base	129–130	$C_{20}H_{14}O_2N_2$	76,4	4,5	10,2	8,9	–	76,7	4,5	10,3	9,1	–
			Methojodid	164–165	$C_{21}H_{17}O_2N_2J$	55,3	3,8	–	6,1	27,8	55,1	3,8	–	6,0	27,6
7	$-C_2H_5$		Base	87–88/0,1 [b]	$C_{12}H_{14}O_2N_2$	66,0	6,5	14,7	12,8	–	66,4	6,5	15,1	13,3	–
			Pikrat	205–207 Zers.	$C_{18}H_{17}O_9N_5$	48,3	3,8	32,2	15,7	–	48,7	3,9	31,8	15,6	–
			Hydrochlorid	220–222 Zers.	$C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$	56,6	5,9	12,6	11,0	13,9	56,4	6,1	12,6	11,0	14,2
			Methojodid	182–183	$C_{13}H_{17}O_2N_2J$	43,3	4,8	8,9	7,8	35,2	43,5	4,7	9,0	7,6	34,6
8			Base	164–165	$C_{20}H_{14}O_2N_2$	76,4	4,5	10,2	8,9	–	76,7	4,7	10,3	8,9	–
			Pikrat	220–225 Zers.	$C_{26}H_{17}O_9N_5$	57,5	3,2	26,5	12,9	–	57,8	3,5	26,2	12,8	–
			Hydrochlorid	235–240 Zers.	$C_{20}H_{15}O_2N_2Cl$	68,5	4,3	9,1	8,0	–	68,1	4,5	9,5	7,9	–
			Methojodid	230–233	$C_{21}H_{17}O_2N_2J$	55,3	3,8	7,0	6,1	27,8	55,1	4,0	7,1	5,8	28,0

[b] Nach längerem Stehen kristallisierte die Base. Smp. 35–38°.

die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet mit Natriumsulfat und zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol, schmolz bei 120° und gab mit dem Malonimid bei der Mischprobe eine deutliche Depression. Zur Analyse wurde das Diphenylessigsäure-N-pyridyl-(2')-amid 4 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

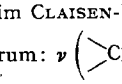
$C_{19}H_{16}ON_2$	Ber.	C	79,1	H	5,6	O	5,6	N 9,7%
(288,33)	Gef.	,,	78,9	,,	5,4	,,	5,6	,, 10,0%

Saure Hydrolyse. Eine Lösung von 320 mg Azetidindion (Tab. 3, Nr. 4) in 10 ml 70-proz. Alkohol und 2 ml Eisessig wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurden die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum abgedampft, der nicht kristallisierende Rückstand mit 2 ml 2-n. Salzsäure versetzt und erneut zur Trockne verdampft. Aus Aceton kristallisierte das Hydrochlorid des Diphenylessigsäure-N-pyridyl-(2')-amids, Smp. 210–212° (Zers.). Das aus Alkohol umkristallisierte Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{17}ON_2Cl$	Ber.	C	70,3	H	5,3	O	4,9	N 8,6	Cl 10,9%
(324,81)	Gef.	,,	70,4	,,	5,5	,,	5,1	,, 8,7	,, 11,0%

Ammonolyse. 320 mg Azetidindion (Tab. 3, Nr. 4) wurden mit 20 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol versetzt. Unter Umschütteln ging die Verbindung in Lösung. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Das Diphenylmalonsäure-amid-[pyridyl-(2)-amid] kristallisierte aus Methanol in Prismen vom Smp. 194–195°. Das Analysenpräparat wurde 2 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{17}O_2N_3$	Ber.	C	72,5	H	5,2	O	9,7	N 12,7%
(331,36)	Gef.	,,	72,8	,,	5,1	,,	9,9	,, 12,6%

c) *1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 3, Nr. 5*). Das wie unter 3a) aus 3-Aminopyridin und Diäthylmalonsäuredichlorid in 60-proz. Ausbeute erhaltene Azetidindion ging beim Destillieren im CLAISEN-Kolben bei 117–118°/0,1 Torr als farblose Flüssigkeit über. n_D^{20} = 1,5272. IR.-Spektrum: ν  1745 und 1870 cm^{-1} (flüssig). UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 233 und 274 mμ; log ε_{max}: 4,25 und 3,62.

Hydrochlorid. UV.-Spektrum (in Wasser): Maxima bei 232 und 272 mμ; log ε_{max}: 4,48 und 3,92.

Methojodid. 2,85 g Azetidin-dion (13 mMol) wurden mit 4 ml frisch über Phosphorpentoxyd destilliertem Methyljodid versetzt. Unter Umschütteln ging die Base in Lösung. Aus der klaren Lösung begann sich bald das Methojodid kristallin abzuscheiden. Nach dem Stehen über Nacht wurde das überschüssige Methyljodid im Vakuum abgedampft. Das gelbe, rohe Methojodid (4,7 g) wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert; Smp. 119–120°.

Hydrolyse von 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (*Tab. 3, Nr. 5*). Die Lösung von 300 mg Azetidindion in 7 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 210 mg Weinsäure in 3 ml Wasser versetzt, das Gemisch 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und darauf eine Woche bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Aceton. Das Diäthylmalonsäure-mono-[pyridyl-(3)-amid] (XVI) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Aceton bei 176–178° (Zers.) und wurde zur Analyse 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$	Ber.	C	61,0	H	6,8	O	20,3	N 11,9%
(236,26)	Gef.	,,	61,1	,,	6,6	,,	20,5	,, 12,1%

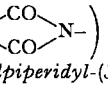
Hydrochlorid von XVI. In die methanolische Lösung von XVI wurde gasförmige Salzsäure eingeleitet, die Lösung im Vakuum eingeengt und das Hydrochlorid aus Aceton kristallisiert. Smp. 144–147° (Zers.).

Hydrolyse von 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion-hydrochlorid. Die Lösung von 1 g Azetidindion-hydrochlorid in 20 ml Wasser wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeengt und das Diäthylmalonsäure-mono-[pyridyl-(3)-amid]-hydrochlorid aus Aceton kristallisiert. Ausbeute: 820 mg. Zur Analyse wurde es aus Methanol-Aceton umkristallisiert und 2 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 145–147° (Zers.). Die Verbindung war identisch mit dem Hydrochlorid von XVI. UV.-Spektrum (in Wasser): Maxima bei 245 und 286 mμ; log ε_{max}: 4,10 und 3,75.

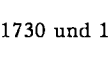
$C_{12}H_{17}O_3N_2Cl$	Ber.	C	52,9	H	6,3	O	17,6	N 10,3	Cl 13,0%
(272,74)	Gef.	,,	52,9	,,	6,4	,,	18,0	,, 10,2	,, 13,2%

Ammonolyse von 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion. Das wie unter 3b) erhaltene Diäthylmalonsäure-amid-[pyridyl-(3)-amid] schmolz bei 136–137°.

$C_{12}H_{17}O_2N_3$ (235,28) Ber. C 61,2 H 7,3 O 13,6 N 17,9%
Gef. „ 61,1 „ 7,5 „ 13,6 „ 17,7%

4. 1-Piperidyl-azetidin-2,4-dione (Tab. 4). – a) *1-Piperidyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 4, Nr. 1).* Die Lösung von 3 g 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion-hydrochlorid (Tab. 3, Nr. 5) (11,8 mMol) in 40 ml abs. Alkohol wurde zu einer Suspension von 500 mg vorhydriertem Platinoxyd in 20 ml Alkohol gegeben und die Mischung bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff (900 ml) wurde die Hydrierung abgebrochen (Dauer 27 Std.), vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der nicht kristallisierende Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit einer Mischung von Eis und 30-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der farblose, flüssige Eindampfrückstand im Kugelrohr destilliert. Das 1-Piperidyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion ging im Hochvakuum bei 95–100° als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 80%. IR.-Spektrum: ν  1730 und 1860 cm^{-1} (flüssig).

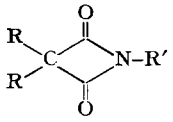
b) *1-[N'-Methylpiperidyl-(3')]-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 4, Nr. 2).* 4,7 g Methojodid von 1-Pyridyl-(3')-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 5) wurden in 20 ml Aceton gelöst, mit 400 mg Platinoxyd versetzt und unter Normaldruck bei Zimmertemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (1050 ml, Dauer 40 Std.) wurde der Katalysator abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Beim Einengen des Filtrats kristallisierte das Hydrojodid des 1-[N'-Methylpiperidyl-(3')]-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dions in farblosen Prismen. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton wurden 3,35 g (70%) Hydrojodid vom Smp. 200–201° erhalten.

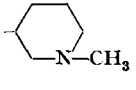
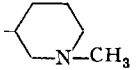
2,67 g Hydrojodid wurden in Äther und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde die rohe Base im Kugelrohr destilliert; $Sdp._{HV}$ 95°. Ausbeute: 1,7 g (97%) freie Base (Tab. 4, Nr. 2). IR.-Spektrum: ν  1730 und 1865 cm^{-1} (flüssig).

5. Azetidin-2,4-dione, die sich von monosubstituierten Hydrazinen ableiten (Tab. 5). – a) *1-[N'-Methylpiperidyl-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 5, Nr. 2) durch Hydrolyse von XXV (Tab. 7, Nr. 22).* Die Lösung von 1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in 25 ml 2-n. wässeriger Salzsäure wurde 1 Std. unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Darauf wurde abgekühlt, bei 0° mit 40-proz. Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt kristallisierte beim Bespritzen mit Äther in Nadeln (Ausbeute 70%). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolz die Substanz bei 173–174° und gab mit dem durch Kondensation von Diphenylmalonylchlorid mit N'-Methylpiperidyl-(4')-hydrazin erhaltenen 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion keine Depression. Die IR.-Spektren der nach den zwei Methoden gewonnenen Substanzen waren identisch.

b) *1-[N'-Methylpiperidyl-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 5, Nr. 2) durch Hydrierung von XXIX (Tab. 6, Nr. 15).* Die Lösung von 0,56 g 1-[N'-Methylpiperidyliden-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion in 100 ml Äthanol wurde nach Zugabe von 100 mg Platinoxyd in einer Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck geschüttelt. Nach 6 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Platin abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 167–168°. Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum lag 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion vor.

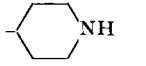
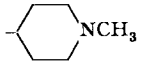
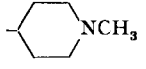
c) *1-Phenylamino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 5, Nr. 3).* Zu einer Lösung von 7,88 g Diäthylmalonylchlorid in 50 ml abs. Pyridin tropfte man unter Rühren bei 5° eine Lösung von 4,32 g Phenylhydrazin in 25 ml Pyridin. Man rührte dann noch 4 Std. bei Zimmertemperatur, filtrierte darauf ausgeschiedenes Pyridin-hydrochlorid ab und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und mit Wasser, dann dreimal mit eiskalter 1-n. Salzsäure

Tabelle 4.  *1-Piperidyl-azetidin-2,4-dione*

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Derivat	Smp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Hal	Gefunden % C	H	O	N	Hal
1	$-C_2H_5$		Base	95–100/0,01 [a])	$C_{12}H_{20}O_2N_2$	64,3	9,0	–	12,5	–	64,9	9,0	–	12,9	–
			Pikrat	124–125	$C_{18}H_{23}O_9N_5$	47,7	5,1	31,8	15,5	–	47,8	5,4	31,7	15,8	–
			saur. Tartrat	167–168 Zers.	$C_{16}H_{26}O_8N_2$	51,3	7,0	34,2	7,5	–	51,3	7,2	34,2	7,8	–
			saur. Maleinat	173–174 Zers.	$C_{16}H_{24}O_6N_2$	56,5	7,1	28,2	8,2	–	56,5	7,2	28,4	8,4	–
			N′-Acetyl-	125–130/0,01 [a])	$C_{14}H_{22}O_3N_2$	63,1	8,3	–	10,5	–	62,8	8,5	–	10,9	–
			N′-p-Nitrobenzoyl	145–146	$C_{19}H_{23}O_5N_3$	61,1	6,2	21,4	11,3	–	61,2	6,5	21,3	11,3	–
2	$-C_2H_5$		Base	95/0,01 [a])	$C_{13}H_{22}O_2N_2$	65,5	9,3	–	11,8	–	65,5	9,3	–	11,7	–
			Pikrat	140–141	$C_{19}H_{25}O_9N_5$	48,8	5,4	–	15,0	–	48,8	5,5	–	15,2	–
			saur. Oxalat	188–189 Zers.	$C_{15}H_{24}O_6N_2$	54,9	7,4	–	8,5	–	55,2	7,4	–	8,6	–
			Hydrojodid	200–201	$C_{13}H_{23}O_2N_2J$	42,6	6,3	8,7	7,6	34,7	42,8	6,2	9,1	7,4	34,4
			Methobromid	230–231	$C_{14}H_{25}O_2N_2Br$	50,4	7,6	9,6	8,4	24,0	50,4	7,3	10,0	8,6	24,2
3			Base	160/0,01 [a])	$C_{21}H_{22}O_2N_2$	75,4	6,6	–	8,4	–	74,7	6,5	–	8,3	–
			Hydrochlorid	223–224	$C_{21}H_{23}O_2N_2Cl$	68,0	6,3	8,6	7,5	9,6	68,3	6,4	9,0	7,4	9,9
			Hydrojodid	245–246	$C_{21}H_{23}O_2N_2J$	54,6	5,0	6,9	6,1	27,4	54,8	5,1	7,0	6,1	27,3
			Methobromid	258–259	$C_{22}H_{25}O_2N_2Br$	61,5	5,9	7,5	–	18,6	61,7	5,9	7,5	–	18,7

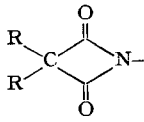
[a]) Destillation im Kugelrohr. Die Temperaturangabe bezieht sich auf das Luftbad.

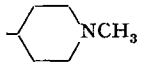
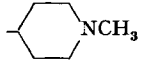
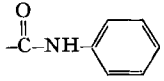
Tabelle 4 (Fortsetzung)

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R'	Derivat	Smp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	Brutto-formel	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Hal	Gefunden % C	H	O	N	Hal
4	$-C_2H_5$		Base	95/0,01[a])	$C_{12}H_{20}O_2N_2$	64,3	9,0	14,3	12,5	–	64,1	9,1	14,7	12,9	–
			Hydrochlorid	207–208	$C_{12}H_{21}O_2N_2Cl$	55,3	8,1	12,3	10,7	13,6	55,5	8,1	12,3	10,4	14,1
5	$-C_2H_5$		Base	80/0,01[a])	$C_{13}H_{22}O_2N_2$	65,5	9,3	–	11,8	–	65,7	9,2	–	11,9	–
			saur. Oxalat	147–148 Zers.	$C_{15}H_{24}O_6N_2$	54,9	7,4	–	8,5	–	54,7	7,3	–	8,8	–
			Hydrochlorid	236–237	$C_{13}H_{23}O_2N_2Cl$	56,8	8,4	11,7	10,2	12,9	56,7	8,4	12,1	10,1	13,2
			Hydrojodid	177–178	$C_{13}H_{23}O_2N_2J$	42,6	6,3	8,7	7,6	34,7	43,1	6,1	8,8	7,5	34,8
			Methobromid	263–264	$C_{14}H_{25}O_2N_2Br$	50,5	7,6	9,6	8,4	24,0	50,5	7,4	9,7	9,0	23,9
6			Base	100–101[b])	$C_{21}H_{22}O_2N_2$	75,4	6,6	9,6	8,4	–	75,4	6,8	9,8	8,5	–
			saur. Oxalat	211–212 Zers.	$C_{23}H_{24}O_6N_2$	65,1	5,7	22,6	6,6	–	65,3	5,6	22,6	6,6	–
			Hydrochlorid	228–230	$C_{21}H_{23}O_2N_2Cl$	68,0	6,3	8,6	7,5	9,6	68,3	6,4	8,8	7,4	9,7
			Methobromid	266–268 Zers.	$C_{22}H_{25}O_2N_2Br$	61,5	5,9	7,5	6,5	18,6	61,5	6,1	8,0	6,9	18,4

[a]) Destillation im Kugelrohr. Die Temperaturangabe bezieht sich auf das Luftbad.

[b]) Sdp. im Kugelrohr 165–170°/0,01 Torr.

Tabelle 5.  *Azetidin-2,4-dione, die sich von monosubstituierten Hydrazinen ableiten*

Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Smp. (krist. aus)	Brutto-formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Cl	Gefunden % C	H	O	N	Cl
1	$-C_2H_5$	 Hydrochlorid	94–95° (Petroläther)	$C_{13}H_{23}O_2N_3$ (253,33)	61,6	9,2	12,6	16,6	–	62,3	9,7	12,8	16,3	–
			227–229° (Aceton-Äther)	$C_{13}H_{24}O_2N_3Cl$ (289,80)	53,9	8,4	11,0	14,5	12,2	54,2	8,3	11,7	14,5	12,6
2		 Hydrochlorid	173–174° (Äthanol)	$C_{21}H_{23}O_2N_3$ (349,41)	72,2	6,6	9,2	12,0	–	72,3	6,5	9,5	12,0	–
			228–232° (Äthanol-Äther)	$C_{21}H_{24}O_2N_3Cl$ (385,88)	65,4	6,3	8,3	10,9	9,2	65,2	6,2	8,5	10,5	9,2
3	$-C_2H_5$		76–77° (CCl_4-Hexan)	$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232,22)	67,2	6,9	13,8	12,1	–	67,4	6,9	14,1	12,2	–
4			116–117° (Äthanol-Ligroin)	$C_{21}H_{16}O_2N_2$ (328,36)	76,8	4,9	9,8	8,5	–	76,9	5,0	9,8	8,8	–
5			174–176° (Äther-Petroläther)	$C_{17}H_{14}O_3N_2$ (294,30)	69,4	4,8	16,3	9,5	–	69,3	4,9	16,2	9,7	–
6			183–185° (CH_2Cl_2-Petroläther)	$C_{22}H_{17}O_3N_3$ (371,39)	71,1	4,6	12,9	11,3	–	71,0	4,8	13,0	11,2	–
7		–H	121–123° (Äther-Petroläther)	$C_{15}H_{12}O_2N_2$ (252,27)	71,4	4,8	12,7	11,1	–	71,3	4,8	12,7	11,0	–

ausgeschüttelt, wobei eine farblose Substanz ausfiel. Diese wurde abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Smp. 210–213°. Es handelt sich um Diäthylmalonsäure-bis-(phenylhydrazid). Ausbeute: 19%.

Die Chloroformlösung wurde dann dreimal mit kalter, gesättigter Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Äther aufgenommen und von etwas ungelöstem Diäthylmalonsäure-bis-phenylhydrazid abfiltriert. Nach Abdampfen des Äthers kristallisierte aus Tetrachlorkohlenstoff/Hexan 1-Phenylamino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion in einer Ausbeute von 35%. Nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch schmolz die Verbindung bei 76–77°.

Aus dem Kaliumcarbonatauszug konnte nach Ansäuern 1-Phenyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion in einer Ausbeute von 14% isoliert werden.

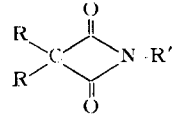
d) *1-Amino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 5, Nr. 7*) *durch Hydrolyse von XXX* (*Tab. 5, Nr. 5*). 20,37 g 1-Acetylamino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion wurden mit 100 ml 1-n. wässeriger Salzsäure und 100 ml Dioxan 2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde unter Kühlung bei –5° mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das kristalline Produkt wurde einmal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. 1-Amino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion kristallisiert in Nadeln von Smp. 121–123°. Ausbeute 59%.

6. Azetidin-2,4-dione, die sich von disubstituierten Hydrazinen der Formel $NH_2N\begin{smallmatrix}X\\Y\end{smallmatrix}$ ableiten, wobei X und Y Teile eines Ringes oder eines doppelt gebundenen Restes bedeuten (Tab. 6). – a) *1-Isopropylidenamino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 6, Nr. 14*). Zu einer Lösung von 19,71 g Diäthylmalonylchlorid in 250 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren bei 0° eine Lösung von 7,21 g Aceton-monohydrazon und 28 ml Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde 4 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt, dann mit Eis abgekühlt und mit 200 ml Äther versetzt. Das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand, der etwas kristalline Substanz enthielt, wurde nochmals in Äther aufgenommen, die Lösung klar filtriert und wieder eingedampft. Das ölige Produkt wurde in einem HICKMANN-Kolben im HV. destilliert, wobei 1-Isopropyliden-amino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion bei 82–83° (0,08 Torr) überging. Ausbeute: 80,6%.

b) *1-[(N'-Methylpiperidyliden-(4')-amino]-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 6, Nr. 15*). Eine Lösung von 4,48 g 1-Amino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 5, Nr. 7) und 2,01 g N-Methyl-4-piperidon in 50 ml Chloroform wurde 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, dann im Vakuum eingedampft. Das Hydrazon schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und Methanol bei 135–136°.

7. Azetidin-2,4-dione, die sich von asymmetrisch disubstituierten Hydrazinen ableiten (Tab. 7). – a) *1-Diacetylamino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 7, Nr. 7*). 1,5 g 1-Amino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 5, Nr. 7) wurden in 15 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 10 ml Triäthylamin versetzt. Darauf wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,85 ml Acetylchlorid in 10 ml Chloroform langsam zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wurde noch etwas Chloroform zugesetzt, bis die ausgeschiedene Substanz wieder gelöst war, dann die Lösung 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt, darauf mit eiskalter 1-n. Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Produkt kristallisierte aus Äther-Petroläther in verwachsenen Prismen. 1-Diacetylamino-3,3-diphenyl-azetidin-2,4-dion schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren bei 117–118°.

b) *1-(N-Phenyl-N-thiocarbamoyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (*Tab. 7, Nr. 11*), *Kondensation von Diäthylmalonylchlorid mit 2-Phenyl-thiosemicarbazid.* Zu einer Lösung von 29,5 g 2-Phenyl-thiosemicarbazid in 90 ml Pyridin tropfte man unter gutem Rühren bei 5° während 45 Min. 34,8 g Diäthylmalonylchlorid, wobei sich die Lösung sofort gelb färbte. Man rührte noch 1 Std. bei Zimmertemperatur, goss dann auf Eiswasser, filtrierte die beim Verreiben fest gewordene Substanz ab, wusch sie gut mit Wasser und trocknete im Exsikkator. Dann kristallisierte man aus Alkohol um, woraus 28,1 g 1-(N-Phenyl-N-thiocarbamoyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion in grossen Prismen erhalten wurden. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 183–185°.

Tabelle 6.  *Azetidin-2,4-dione, die sich von disubstituierten Hydrazinen der Formel* $NH_2N\begin{matrix}X\\Y\end{matrix}$ *ableiten*, wobei X und Y Teile eines Ringes oder eines doppelt gebundenen Restes bedeuten

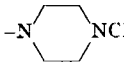
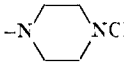
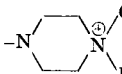
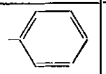
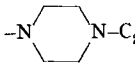
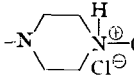
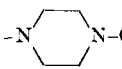
Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R'	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Cl	Gefunden % C	H	O	N	Cl
1	$-C_2H_5$	 Hydrochlorid	75–79° (Aceton-Petroläther)	$C_{12}H_{21}O_2N_3$ (239,31)	60,2	8,9	13,4	17,6	–	60,4	9,0	13,4	17,9	–
			232–236° (Äthanol-Äther)	$C_{12}H_{22}O_2N_3Cl$ (275,78)	–	–	11,6	15,2	–	–	–	11,8	15,5	–
2		 Hydrochlorid	143–145° (CH_2Cl_2-Petroläther)	$C_{20}H_{21}O_2N_3$ (335,39)	71,6	6,3	9,5	12,5	–	71,4	5,9	9,5	12,3	–
			236–238° (Äthanol)	$C_{20}H_{22}O_2N_3Cl$ (371,86)	64,6	6,0	8,6	11,3	–	64,2	5,7	8,7	11,2	–
3	$-C_2H_5$		220–225° (Äthanol-Äther)	$C_{13}H_{24}O_2N_3Cl$ (289,80)	53,9	8,3	11,0	14,5	–	54,1	8,1	11,3	14,3	–
4		 Hydrochlorid	93,5–96,5° (Äther-Petroläther)	$C_{21}H_{23}O_2N_3$ (349,41)	72,2	6,6	9,2	12,0	–	72,4	6,1	9,4	11,9	–
			199,5–203,5° (Alkohol-Äther)	$C_{21}H_{24}O_2N_3Cl + 1\,C_2H_5OH$ (431,95)	64,0	7,0	11,1	9,7	8,2	64,0	7,0	11,1	10,0	8,6
5	$-C_2H_5$		198–200° (Äthanol)	$C_{14}H_{26}O_2N_3Cl$ (303,83)	55,3	8,6	13,8	–	11,7	55,0	9,0	–	13,9	12,0
6		 Hydrochlorid	101–103° (Äther-Petroläther)	$C_{22}H_{25}O_2N_3$ (363,44)	72,7	6,9	8,8	11,6	–	73,0	6,7	8,8	11,6	–
			241–246° (Äthanol-Äther)	$C_{22}H_{26}O_2N_3Cl$ (399,91)	–	–	–	10,5	8,9	–	–	–	10,6	9,1

Tabelle 6 (Fortsetzung)

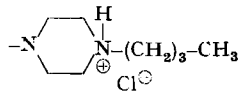
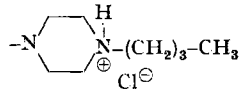
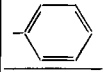
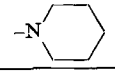
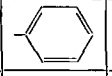
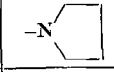
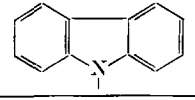
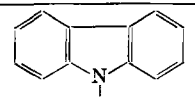
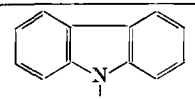
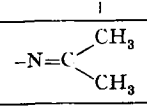
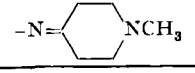
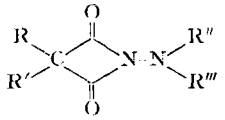
Nr.	Strukturformel R	Strukturformel R′	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse Berechnet % C	H	O	N	Cl	Gefunden % C	H	O	N	Cl
7	$-C_2H_5$		239–241° (Äthanol-Äther)	$C_{15}H_{28}O_2N_3Cl$ (317,85)	56,7	8,9	10,1	13,2	–	57,0	8,6	10,1	13,1	–
8			260–262° (Äthanol)	$C_{23}H_{28}O_2N_3Cl$ (413,93)	66,7	6,8	7,7	10,2	8,6	66,7	6,9	8,1	10,1	8,7
9			80–81° (Äther-Petroläther)	$C_{20}H_{20}O_2N_2$ (320,63)	75,0	6,3	10,0	8,7	–	75,2	6,1	10,1	8,9	–
10			77–79° (Äther-Petroläther)	$C_{19}H_{18}O_2N_2$ (306,35)	74,5	5,9	10,5	9,1	–	74,7	6,1	10,5	9,1	–
11	$-CH_3$		159–161° (Äthanol)	$C_{17}H_{14}O_2N_2$ (278,30)	73,4	5,1	11,5	10,1	–	73,6	4,6	11,7	10,3	–
12	$-C_2H_5$		120–122° (Äthanol)	$C_{19}H_{18}O_2N_2$ (306,35)	74,5	5,9	10,5	9,2	–	74,7	6,2	10,5	9,2	–
13			249–257° (Aceton)	$C_{27}H_{18}O_2N_2$ (402,43)	80,6	4,5	8,0	7,0	–	80,0	4,5	7,7	7,2	–
14	$-C_2H_5$		82°/0,08	$C_{10}H_{16}O_2N_2$ (196,25)	61,2	8,2	16,3	14,3	–	61,4	8,0	16,1	14,0	–
15			135–136° (Methanol)											

Tabelle 7.  *Azetidin-2,4-dione, die sich von asymmetrisch disubstituierten Hydrazinen ableiten*

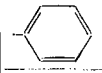
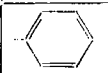
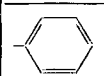
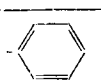
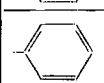
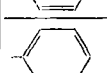
Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
1	$-C_2H_5$			81–83° (Hexan, Methanol)	$C_{19}H_{20}O_2N_2$ (308,37)	Ber. C 74,0 H 6,5 N 9,1% Gef. „ 74,1 „ 6,5 „ 9,2%
2				186–187° (Aceton)	$C_{27}H_{20}O_2N_2$ (404,43)	Ber. C 80,2 H 5,0 O 7,9 N 6,9% Gef. „ 80,3 „ 4,9 „ 8,1 „ 7,2%
3	C_2H_5		$-CH_2-$	81–83° (Hexan, Methanol)	$C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322,39)	Ber. C 74,5 H 6,9 O 9,9 N 8,7% Gef. „ 74,6 „ 6,8 „ 10,1 „ 8,8%
4			$-CH_2$	139–141° (Äthanol, Aceton)	$C_{28}H_{22}O_2N_2$ (418,46)	Ber. C 80,4 H 5,3 O 7,7 N 6,7% Gef. „ 80,4 „ 5,2 „ 7,6 „ 6,9%
5	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		86–89° (Isopropanol, Hexan)	$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,31)	Ber. C 65,7 H 6,6 O 17,5 N 10,2% Gef. „ 66,1 „ 6,8 „ 18,1 „ 10,2%
6		$-C(=O)-CH_3$		129–131° (Äthanol)	$C_{23}H_{18}O_3N_2$ (370,39)	Ber. C 74,6 H 4,9 O 13,0 N 7,6% Gef. „ 74,9 „ 4,9 „ 13,1 „ 7,7%
7		$-C(=O)-CH_3$	$C(=O)-CH_3$	117–118° (Äther-Petroläther)	$C_{19}H_{16}O_4N_2$ (336,34)	Ber. C 67,8 H 4,8 O 19,0 N 8,3% Gef. „ 67,7 „ 4,8 „ 19,0 „ 8,4%
8	$-CH_3$	$-C(=S)-NH-C_6H_5$	$-CH_3$	118–120° Zers. (Äthanol)		
9	C_2H_5	$-C(=S)-NH-C_6H_5$	$-CH_3$	151–154° Zers. (Essigester)	$C_{15}H_{19}O_2N_3S$ (305,39)	Ber. C 59,0 H 6,3 O 10,5 N 13,8 S 10,5% Gef. „ 59,1 „ 6,6 „ 10,8 „ 13,7 „ 10,4%
10	$-CH_2-CH_2-CH_3$	$-C(=S)-NH-C_6H_5$	$-CH_3$	116–119° Zers. (Äthanol, Benzol)	$C_{17}H_{23}O_2N_3S$ (333,44)	Ber. C 61,2 H 7,0 O 9,6 N 12,6 S 9,6% Gef. „ 61,4 „ 7,1 „ 9,9 „ 12,4 „ 9,5%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

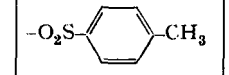
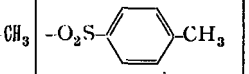
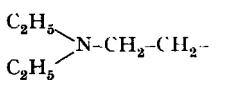
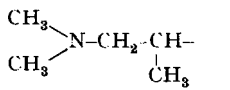
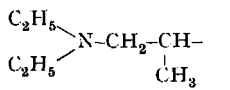
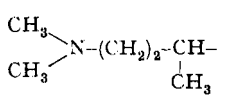
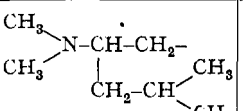
Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
11	$-C_2H_5$	$-C(=S)-NH_2$		183–185° Zers. (Äthanol)	$C_{14}H_{17}O_2N_3S$ (291,37)	Ber. C 57,7 H 5,9 O 11,0 S 11,0% Gef. „ 57,5 „ 5,9 „ 11,3 „ 10,8%
12	$-C_2H_5$		$-CH_3$	69–70° (Äthanol)	$C_{15}H_{20}O_4N_2S$ (324,39)	Ber. C 55,5 H 6,2 O 19,7 S 9,9% Gef. „ 55,7 „ 6,1 „ 19,7 „ 9,6%
13	$-CH_2-CH_2-CH_3$		$-CH_3$	93–95° (Äthanol-Petroläther)	$C_{17}H_{24}O_4N_2S$ (352,44)	Ber. C 57,9 H 6,9 O 18,2 S 9,1% Gef. „ 57,9 „ 7,1 „ 18,3 „ 8,9%
14	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		90–110°/0,03 Kugelrohr	$C_{15}H_{27}O_3N_3$ (297,39)	Ber. C 60,6 H 9,1 O 16,1% Gef. „ 61,5 „ 9,3 „ 15,6%
15	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		110–120°/0,05 Kugelrohr	$C_{14}H_{25}O_3N_3$ (283,36)	Ber. C 59,3 H 8,9 O 16,9 N 14,8% Gef. „ 59,2 „ 9,0 „ 17,0 „ 15,4%
16	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		110–120°/0,05 Kugelrohr	$C_{16}H_{29}O_3N_3$ (311,42)	Ber. C 61,7 H 9,4 O 15,4 N 13,5% Gef. „ 63,0 „ 9,9 „ 14,8 „ 14,9%
17	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		122–125°/0,01 $n_D^{26} = 1,4727$	$C_{15}H_{27}O_3N_3$ (297,39)	Ber. C 60,6 H 9,1 N 14,1% Gef. „ 60,8 „ 9,1 „ 14,2%
18	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		124–125°/0,02	$C_{19}H_{35}O_3N_3$ (353,49)	Ber. C 64,6 H 10,0 O 13,6 N 11,9% Gef. „ 65,2 „ 10,0 „ 12,5 „ 12,7%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

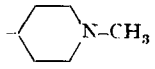
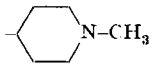
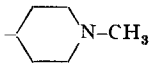
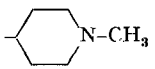
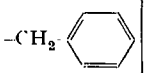
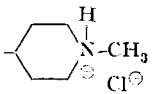
Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
19	$-C_2H_5$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$		70–71° (Hexan)	$C_{15}H_{25}O_3N_3$ (295,37)	Ber. O 16,3% Gef. „ 16,6%
			Hydrochlorid	228–231° (Aceton-Äther)	$C_{15}H_{26}O_3N_3Cl$ (331,84)	Ber. C 54,3 H 7,9 N 12,7 Cl 10,7% Gef. „ 54,5 „ 7,8 „ 12,6 „ 10,6%
			saures Oxalat	145–146° (Äthanol-Aceton)	$C_{17}H_{27}O_7N_3$ (385,41)	Ber. O 29,1% Gef. „ 28,7%
			Methansulfonat	162–163° (Aceton-Hexan)	$C_{16}H_{29}O_6N_3S$ (391,48)	Ber. C 49,1 H 7,5 O 24,5 N 10,7% Gef. „ 49,0 „ 7,1 „ 24,4 „ 10,5%
			saures Naphtalin-1,5-disulfonat	298–299° (Wasser)	$C_{25}H_{33}O_9N_3S_2$ (583,67)	Ber. C 54,7 H 6,7 O 21,8 N 9,6% Gef. „ 55,4 „ 6,2 „ 21,8 „ 9,4%
20	$n\text{-}C_3H_7$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$		86–87° (Petroläther)	$C_{17}H_{29}O_3N_3$ (323,43)	Ber. C 63,1 H 9,0 O 14,8 N 13,0% Gef. „ 62,9 „ 8,5 „ 14,8 „ 13,6%
			Hydrobromid	187–188° (Äthanol-Äther)	$C_{17}H_{30}O_3N_3Br$ (404,36)	Ber. C 50,5 H 7,5 O 11,9 N 10,4 Br 19,8% Gef. „ 50,2 „ 7,5 „ 11,7 „ 10,2 „ 19,8%
21	$n\text{-}C_4H_9$	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$		104–105° (Petroläther)	$C_{19}H_{33}O_3N_3$ (351,48)	Ber. C 64,9 H 9,5 O 13,7 N 12,0% Gef. „ 65,6 „ 9,2 „ 13,7 „ 12,2%
			Hydrochlorid	183–185° (Benzol-Petroläther)	$C_{19}H_{34}O_3N_3Cl$ (387,95)	Ber. C 58,8 H 8,8 O 12,4 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 58,3 „ 8,6 „ 12,7 „ 10,8 „ 9,6%
22		$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$		175° (Äther)	$C_{23}H_{25}O_3N_3$ (391,45)	Ber. C 70,6 H 6,4 O 12,3 N 10,7% Gef. „ 71,0 „ 6,2 „ 12,4 „ 10,6%
23		$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$		238–241° (Äthanol-Äther)	$C_{25}H_{30}O_3N_3Cl$ (455,98)	Ber. C 65,9 H 6,6 O 10,5 N 9,2 Cl 7,8% Gef. „ 65,9 „ 7,0 „ 10,7 „ 9,5 „ 8,3%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

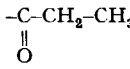
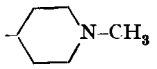
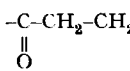
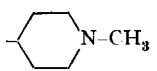
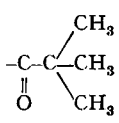
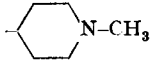
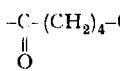
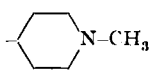
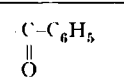
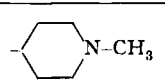
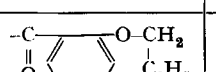
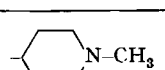
Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
24	$-C_2H_5$			67–68° (Petroläther)	$C_{16}H_{27}O_3N_3$ (309,41)	Ber. C 62,1 H 8,8 O 15,5 N 13,6% Gef. „ 62,4 „ 8,5 „ 15,8 „ 13,4%
25	$-C_2H_5$		 Hydrochlorid	72–73° (Petroläther) 198° (Benzol)	$C_{17}H_{29}O_3N_3$ (323,43) $C_{17}H_{30}O_3N_3Cl$ (359,90)	Ber. C 63,1 H 9,0 O 14,8 N 13,0% Gef. „ 64,2 „ 9,0 „ 15,0 „ 12,9% Ber. C 56,7 H 8,4 O 13,3 N 11,7 Cl 9,9% Gef. „ 57,8 „ 8,0 „ 13,2 „ 11,5 „ 9,7%
26	$-C_2H_5$		 Hydrochlorid	87–88° (Petroläther) 251–252° (Äthanol-Äther)	$C_{18}H_{31}O_3N_3$ (337,46) $C_{18}H_{32}O_3N_3Cl$ (373,93)	Ber. C 64,1 H 9,3 O 14,2 N 12,5% Gef. „ 64,0 „ 9,6 „ 14,5 „ 12,9% Ber. C 57,8 H 8,6 O 12,8 N 11,2 Cl 9,5% Gef. „ 57,6 „ 8,2 „ 13,1 „ 12,3 „ 9,5%
27	$-C_2H_5$		 Hydrochlorid	95–96° (Petroläther) 170° (Aceton-Äther)	$C_{19}H_{33}O_3N_3$ (351,48) $C_{19}H_{34}O_3N_3Cl$ (387,95)	Ber. C 64,9 H 9,5 O 13,7 N 12,0% Gef. „ 64,5 „ 9,7 „ 14,2 „ 12,5% Ber. C 58,8 H 8,8 O 12,4 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 58,9 „ 8,6 „ 14,3 „ 10,5 „ 9,4%
28	$-C_2H_5$		 Hydrochlorid	93–94° (Aceton-Petroläther) 215–216° (Aceton-Äther)	$C_{20}H_{27}O_3N_3$ (357,45) $C_{20}H_{28}O_3N_3Cl$ (393,91)	Ber. C 67,2 H 7,6 O 13,4 N 11,8% Gef. „ 67,1 „ 7,4 „ 13,7 „ 12,0% Ber. C 61,0 H 7,2 O 12,2 N 10,7 Cl 9,0% Gef. „ 61,0 „ 7,6 „ 11,7 „ 10,5 „ 9,3%
29	$-C_2H_5$			127–128° (Äther-Petroläther)	$C_{27}H_{33}O_4N_3$ (463,56)	Ber. C 70,0 H 7,2 O 13,8 N 9,1% Gef. „ 70,1 „ 7,1 „ 13,9 „ 9,3%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

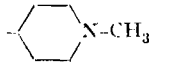
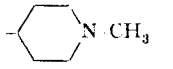
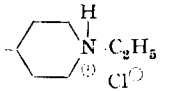
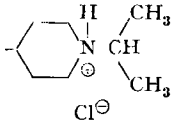
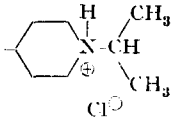
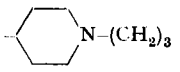
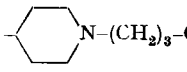
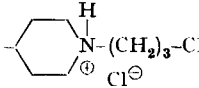
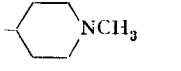
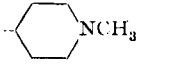
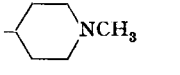
Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
30	$-C_2H_5$	$-C(=O)-O-C_6H_5$		88–90° (Petroläther)	$C_{20}H_{27}O_4N_3$ (373,45)	Ber. C 64,3 H 7,3 N 11,3% Gef. „ 64,1 „ 7,5 „ 11,1%
			Hydrochlorid	243–245° (Aceton-Äther)	$C_{20}H_{28}O_4N_3Cl$ (409,91)	Ber. C 58,6 H 6,9 N 10,3 Cl 8,7% Gef. „ 58,5 „ 7,1 „ 10,3 „ 8,6%
31	$n\text{-}C_4H_9$	$-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$		82° (Petroläther)	$C_{21}H_{37}O_3N_3$ (379,53)	Ber. C 66,5 H 9,8 O 12,7 N 11,1% Gef. „ 66,4 „ 9,5 „ 12,8 „ 11,1%
			Nitrat	176–177° (Aceton)	$C_{21}H_{38}O_6N_4$ (442,55)	Ber. C 57,0 H 8,7 O 21,7 N 12,7% Gef. „ 57,4 „ 8,3 „ 21,6 „ 12,4%
			saures Tartrat	145–146° (Äthanol)	$C_{25}H_{43}O_9N_3$ (529,62)	Ber. C 56,7 H 8,2 O 27,2 N 7,9% Gef. „ 56,6 „ 8,2 „ 26,8 „ 7,8%
			saures Maleinat	140° (Essigester)	$C_{25}H_{41}O_7N_3$ (495,60)	Ber. O 22,6 N 8,5% Gef. „ 22,3 „ 8,5%
32	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		221–224° (Aceton-Äther)	$C_{16}H_{28}O_3N_3Cl$ (345,87)	Ber. C 55,6 H 8,2 O 13,9 N 12,1 Cl 10,2% Gef. „ 56,0 „ 8,2 „ 14,3 „ 11,4 „ 10,7%
33	$-C_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		218–220° (Methanol-Äther)	$C_{17}H_{30}O_3N_3Cl$ (359,90)	Ber. C 56,7 H 8,4 O 13,3 N 11,7 Cl 9,9% Gef. „ 56,8 „ 8,2 „ 13,6 „ 11,8 „ 10,0%

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Nr.	R = R′	R″	R‴	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
34	n-C_3H_7	$-C(=O)-CH_3$		216–219° (Aceton-Äther)	$C_{19}H_{34}O_3N_3Cl$ (387,95)	Ber. C 58,8 H 8,8 O 12,4 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 59,1 „ 8,9 „ 12,5 „ 10,5 „ 9,6%
35	n-C_4H_9	$-C(=O)-CH_3$		84–85° (Petroläther)	$C_{22}H_{39}O_3N_3$ (393,56)	Ber. C 67,1 H 10,0 O 12,2 N 10,7% Gef. „ 67,1 „ 10,1 „ 12,4 „ 10,9%
36	n-C_4H_9	$-C(=O)-CH_2-CH_3$		65–66° (Petroläther)	$C_{23}H_{41}O_3N_3$ (407,58)	Ber. C 67,8 H 10,0 O 11,8 N 10,3% Gef. „ 67,4 „ 9,7 „ 11,9 „ 10,6%
37	n-C_4H_9	$-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$		134–135° (Aceton-Benzin)	$C_{24}H_{44}O_3N_3Cl$ (458,07)	Ber. C 62,9 H 9,7 O 10,5 N 9,2 Cl 7,7% Gef. „ 63,0 „ 9,5 „ 10,1 „ 9,5 „ 8,2%
38	R = $-CH_3$ R′ = $-C_6H_5$	$-C(=O)-CH_3$		127–128° (Hexan)	$C_{18}H_{23}O_3N_3$ (329,39)	Ber. C 65,6 H 7,0 O 14,6 N 12,8% Gef. „ 65,4 „ 6,5 „ 14,7 „ 12,7%
39	R = $-C_2H_5$ R′ = $-C_6H_5$	$-C(=O)-CH_3$		112–113° (Essigester)	$C_{19}H_{25}O_3N_3$ (343,41)	Ber. C 66,5 H 7,3 O 14,0 N 12,2% Gef. „ 64,7 „ 8,4 „ 14,4 „ 11,8%
40	R = $-C_2H_5$ R′ = $-OC_2H_5$	$-C(=O)-CH_3$		52–55° (Petroläther)	$C_{15}H_{25}O_4N_3$ (311,38)	Ber. C 57,9 H 8,1 O 20,5 N 13,5% Gef. „ 58,2 „ 8,3 „ 20,4 „ 13,8%

Aus den Mutterlaugen kristallisierten neben wenig grossen, schweren Prismen sehr feine Nadeln. Diese liessen sich leicht durch Abschlämmen von den grossen Prismen trennen (1,1 g). Sie wurden dreimal aus Essigester umkristallisiert. Smp. 208–209°.

$C_{14}H_{17}O_2N_3S$	Ber.	C 57,7	H 5,9	O 11,0	N 14,4	S 11,0%
(291,37)	Gef.	,, 57,5	,, 6,1	,, 11,0	,, 14,6	,, 10,9%

Es handelt sich um 2-Phenyl-6,6-diäthyl-5,7-dioxo-1,2,4-triaza-cycloheptan-3-thion (XXXVIII).

c) *1-Methylamino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion* (XXXVI) *durch thermische Spaltung von XXXV (Tab. 7, Nr. 9).* 2 g 1-(N-Methyl-N-thiocarbanilino-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion wurden in einem Kugelrohr 10 Min. auf 170° erwärmt (geschmolzen). Dann wurde abgekühlt und bei 11 Torr destilliert, wobei fast alles von 120–170° überdestillierte. Das Öl wurde mit Petroläther herausgespült und von 240 mg kristallisierter Substanz abfiltriert, die verworfen wurde. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit 0,7 ml Anilin versetzt und kurz aufgekocht. Es kristallisierten sofort 1,11 g Diphenylthioharnstoff aus, der nach Umkristallisieren aus Essigester bei 153–154° schmolz.

Das Filtrat wurde mit 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt, mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde bei 11 Torr im Kugelrohr destilliert. Bei 115–130° (Badtemperatur) destillierten 800 mg farbloses Öl. Dieses Öl stellt rohes 1-Methylamino-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion dar, da sein IR.-Spektrum die typischen Banden der Azetidin-2,4-dione zeigt (schwache Bande bei 1856 cm^{-1}, sehr starke Bande bei 1733 cm^{-1}).

730 mg Rohprodukt wurden in 2 ml Pyridin gelöst und mit 820 mg p-Toluolsulfochlorid versetzt. Die Mischung erwärmte sich schwach, und schon nach kurzer Zeit kristallisierte Pyridinhydrochlorid aus. Nach Stehen über Nacht goss man auf kalte Salzsäure, schüttelte mit Äther aus, wusch die Ätherlösung mit ges. NaCl-Lösung, trocknete sie über Na_2SO_4 und dampfte ein. Der gelbe Rückstand wurde mit Petroläther verrieben, wobei die Substanz fest wurde. Man kristallisierte zweimal aus Alkohol um. Ausbeute 580 mg. 1-(Methyl-p-toluolsulfonyl-amino)-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 7, Nr. 12) kristallisiert in Stäbchen, die bei 69–70° schmelzen.

d) *1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 7, Nr. 19).* Zu einer Lösung von 24,13 g Diäthylmalonylchlorid in 300 ml Methylenchlorid wurde langsam unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 20,95 g 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-hydrazin und 34,3 ml Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde $1^1/_2$ Std. bei Zimmertemperatur weiter gerührt, dann die Methylenchloridlösung mit 20-proz., auf $-10°$ abgekühlter, mit Kochsalz gesättigter wässeriger Natronlauge ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Eine kleine Probe des Rohproduktes wurde zur Analyse mehrmals aus Hexan umkristallisiert. 1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion schmilzt bei 70–71°. Der Rest der erhaltenen Rohbase wurde in 100 ml Methanol gelöst und in die Lösung bei 0° trockener Chlorwasserstoff bis zur lackmussauren Reaktion eingeleitet. Nach Zusatz von etwas Äther kristallisierte das Hydrochlorid aus. Es wurde nochmals aus einem Aceton-Äthanol-Äther-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute: 60%. Smp. 228–231° (Zers.).

Hydrolyse des Hydrochlorids von 1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion zu 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-2-(α-carboxy-α-äthyl-n-butyryl)-hydrazin (XXII). 30 g 1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion-hydrochlorid wurden in Methylenchlorid aufgeschlämmt. Durch Schütteln mit 20-proz., auf $-20°$ abgekühlter, mit Kochsalz gesättigter Natronlauge wurde die Base freigesetzt. Die durch Eindampfen der mit Natriumsulfat getrockneten Methylenchloridlösung erhaltene Base wurde mit 150 ml dest. Wasser unter Rückfluss auf 100° erwärmt, wobei sich die Substanz allmählich löste. Nach $7^1/_2$ Std. war eine klare Lösung entstanden, die im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft wurde. Das kristalline Rohprodukt wurde einmal aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt die im Titel genannte Verbindung in einer Ausbeute von 82%. Sie schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 196–198° unter Zersetzung.

$C_{15}H_{27}O_4N_3$	Ber.	C 57,5	H 8,7	O 20,4	N 13,4%	
(313,39)	Gef.	,, 57,5	,, 8,5	,, 20,9	,, 13,1%	

Hydrochlorid. 1,0 g der Base wurde in 10 ml 2,5-n. wässeriger Salzsäure gelöst, die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand fünfmal aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Smp. 177–181° (Zers.).

$C_{15}H_{27}O_4N_3$, HCl	Ber.	C 51,5	H 8,3	Cl	10,1%
(349,86)	Gef.	„ 51,3	„ 8,1	„	10,3%

Die gleiche Verbindung wurde in einer Ausbeute von 84% erhalten, wenn eine Lösung von 9,7 g 1-{N-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-N-acetyl-amino}-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion-hydrochlorid in 50 ml Wasser 4 Std. zum Sieden erhitzt, die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert wurde.

1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-2-(α-carbomethoxy-α-äthyl-n-butyryl)-hydrazin-hydrochlorid (XXIII). α) *Durch Veresterung von 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-2-(α-carboxy-α-äthyl-n-butyryl)-hydrazin-hydrochlorid.* 4,0 g Substanz wurden in wenig Methanol gelöst und die Lösung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe erhalten blieb. Darauf wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand in Chloroform gelöst, die Chloroformlösung mit 20-proz., auf −15° abgekühlter, mit Kochsalz gesättigter Natronlauge ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die erhaltene Base wurde mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt und dieses zur Analyse dreimal aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Smp. 201–206° (Zers.).

$C_{16}H_{29}O_4N_3$, HCl	Ber.	C 52,8	H 8,3	O 17,6	N 11,5	Cl	9,7%
(363,89)	Gef.	„ 53,0	„ 8,1	„ 17,5	„ 11,3	„	10,1%

β) *Durch Kondensation von Diäthylmalonsäure-methylester-chlorid mit 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-hydrazin.* Zu einer Lösung von 11,65 g 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-hydrazin in 200 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 13,1 g Diäthylmalonsäure-methylester-chlorid in 75 ml Methylenchlorid getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt, dann die Lösung über Nacht stehengelassen, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Ausbeute: 64%. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther schmolz die Substanz bei 201° (Zers.). Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum sind die unter α) und β) erhaltenen Präparate identisch.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Aufbau einer bisher praktisch unbekannt gebliebenen Substanzgruppe, der Malonimide, beschrieben. Diese können, zum Teil leicht und in guter Ausbeute, durch Umsatz von substituierten Malonsäurehalogeniden mit geeignet substituierten Aminen oder Hydrazin-Derivaten hergestellt werden. Zahlreiche der beschriebenen Malonimide zeichnen sich im Tierexperiment durch hervorragende antiphlogistische Eigenschaften aus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ AG., Basel