

Ihre K_H/K_D -Werte liegen z. B. beim Benzaldehyd unterhalb pH 10 zwischen 6,4–7,1 und oberhalb pH 11 zwischen 2,7 und 3,0.

In praktischer Hinsicht ergibt sich infolge der starken Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der deuterierten Verbindung die Möglichkeit, die in stark alkalischem Milieu rasch ablaufende Oxydation des Formiats besser verfolgen zu können.

Der grosse Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit erlaubt zudem mit einfachen Mitteln eine orientierende Bestimmung des DCOO⁻-Gehaltes von Formiatproben, wie sie z. B. aus biologischem Material isoliert werden.

Der Fritz Hoffmann-La Roche Stiftung zur Förderung von Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz und der Schweizerischen Studienkommission für Atomenergie danken wir für finanzielle Unterstützung. Den Herren Prof. W. Kuhn und PD. Dr. P. Baertschi, Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel, sei für die massenspektrometrische Deuteriumanalyse bestens gedankt.

SUMMARY.

The oxidation of formate (HCOO⁻ and DCOO⁻) with permanganate in alkaline solution has been investigated at 1° and 20° C. For the determination Stamm's procedure has been used, modified to a semimicromethod, suitable for the determination of 5–100 μ Mols of formate.

A comparison of the rate of oxidation revealed a considerable isotopic effect; the ratio of the rate constants K_H/K_D amounting to 6–10.

In mixtures of HCOO⁻ and DCOO⁻ there is an approximately linear relationship between DCOO⁻ content and the relative amount of oxidized formate. This behaviour can be used for a rough estimate of the DCOO⁻ content.

Medizinisch-Chemisches Institut und Institut für
anorg., analyt. und physikal. Chemie der Universität Bern.

113. Synthese und pharmakologische Untersuchung offener und cyclischer Äthylendiamide.

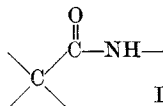
1. Mitteilung über heterocyclische Siebenringe

von J. Büchi, A. Aebi, R. Bosshardt¹⁾ und E. Eichenberger.

(15. II. 56.)

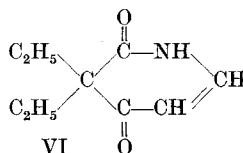
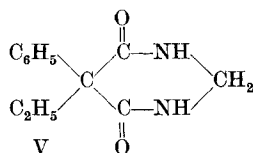
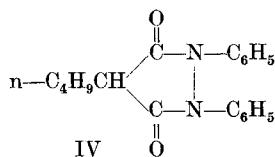
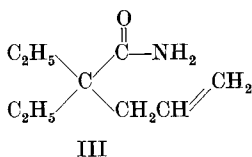
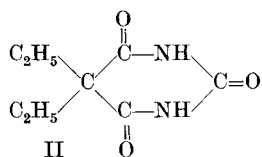
A. Einleitung.

Charakteristisch für die depressive Wirkung einer grossen Zahl von therapeutisch wichtigen Verbindungen ist die hypnophore Gruppe I.

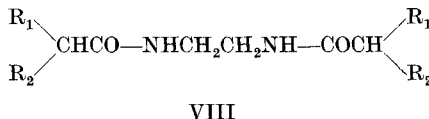
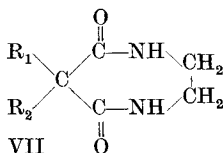


¹⁾ R. Bosshardt, Diss. Nr. 2446 ETH., Zürich 1955.

Es sei dabei nicht nur an die Derivate der Barbitursäure-Reihe (Veronal, II) erinnert, sondern auch an die Acetamide (Novonal, III), Dioxopyrazolidine (Butazolidin, IV), Dioxo-hexahydro-pyrimidine (Mysolin, V) und die Dioxo-tetrahydro-pyrimidine (Persedon, VI).



Es schien aus diesen Gründen nicht ausgeschlossen, bei den Diazacycloheptandionen (VII) und den Di-(dialkylacetyl)-äthylendiaminen (VIII) zu Verbindungen mit ähnlicher pharmakologischer Wirkung zu gelangen.



B. Darstellung substituierter Diazacycloheptandione.

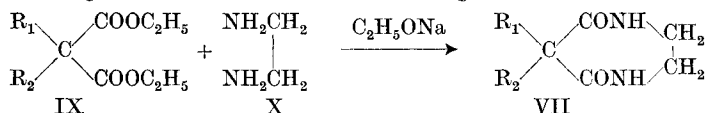
Die Wiederholung der Untersuchungen von *Freund*²⁾ erbrachten die Bestätigung, dass der unserer Arbeit zugrundeliegende Grundkörper, das Diazacycloheptandion (VII, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$), durch Kondensation von Malonester mit Äthylendiamin, selbst bei Durchführung der Reaktion in hoher Verdünnung, nicht erhalten werden kann. Mit Ausnahme von Monoäthyl-diazacycloheptandion (VII, $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$) liessen sich die Monoalkyldiazacycloheptandione nach dem Verfahren von *Dox*³⁾ durch Umsetzung von monosubstituiertem Malonester mit Äthylendiamin und Natriumäthylat als Kondensationsmittel ebenfalls nicht rein erhalten. Hingegen sind in dieser Reihe, analog zur Kondensation von unsubstituiertem Malonester mit Äthylendiamin, amorphe Polymerisate von unbekannter Struktur in guter Ausbeute erhalten worden.

Für die Darstellung der 6,6-disubstituierten Diazacycloheptandione wählten wir die Methode von *Dox*³⁾. In Anwesenheit von Natriumäthylat und Äthanol oder Natriumhydrid und Xylol kochten

²⁾ M. Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 133 (1884).

³⁾ A. W. Dox, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3871 (1933).

wir Dialkylmalonsäure-diäthylester (IX) mit Äthylendiamin (X) in molaren Mengen zwischen drei und zwanzig Std. unter Rückfluss. Die



Substituenten an der Methylen-Gruppe des Malonesters lassen sich nach der klassischen Methode von *Conrad*⁴⁾ sowie nach *Preiswerk*⁵⁾ und *Wallingford*⁶⁾ gut einführen. Die Ausbeuten an Siebenring-Diamiden variieren zwischen 2,5 und 21% und sind nicht wesentlich von der Reaktionszeit abhängig. Dagegen ist die Verwendung von absolut wasserfreiem Ausgangsmaterial für den Erfolg massgebend. Mit dem handelsüblichen 70-proz. Äthylendiamin verliefen alle Versuche erfolglos. Um das Äthylendiamin vollkommen wasserfrei zu erhalten, waren eine Entwässerung mit Ätznatron und darauffolgende Destillation über Natrium notwendig⁷⁾.

Die Aufarbeitung erfolgt durch Ansäuern des Reaktionsproduktes mit 2-n. Salzsäure und Extraktion des Amides mit Chloroform und Äthanol. Die Rohprodukte sind mit viskosen Begleitstoffen stark verunreinigt. Da diese praktisch dieselben Löslichkeitseigenschaften wie die gewünschten Stoffe aufweisen, macht ihre Abtrennung durch Umkristallisation viel Mühe. Gewöhnlich lösten wir das Rohprodukt in Äthanol und gaben Wasser bis zur schwachen Trübung zu. Die vollständige Kristallisation erfordert gewöhnlich mehrere Tage.

Die Konstitution der dialkylierten Diazacycloheptandione ist durch die scharfen Smp. der Substanzen, die stimmenden Analysenresultate und Molekulargewichtsbestimmungen sowie durch ihre Unlöslichkeit in 2-n. Natronlauge und 2-n. Salzsäure bewiesen.

Die schlechten Ausbeuten lassen sich durch die freie Drehbarkeit der Amino-Gruppen beim Äthylendiamin gut erklären; diese Substanzen zeigen dadurch auch eine grosse Neigung zur Polymerisation. Die wesentlich besseren Ausbeuten, die *Dietrich*⁸⁾ mit o-Phenylendiamin erhielt, lassen sich durch die Stabilisierung der Amino-Gruppen in dieser Molekel in einer Richtung erklären, die einer Ringbildung günstig ist.

C. Versuche zur Darstellung N-substituierter 1,4-Diazacycloheptan-5,7-dione.

Wenn wir die Alkylierbarkeit des Barbitursäure-Stickstoffs mit derjenigen des Diazacycloheptandion-Stickstoffs vergleichen, so bleibt zu bemerken, dass die Carbonyl-Gruppe des Harnstoffs einen

⁴⁾ M. Conrad, Liebigs Ann. Chem. **204**, 138, 162 (1880).

⁵⁾ E. Preiswerk, Helv. **6**, 192 (1923).

⁶⁾ V. H. Wallingford & D. M. Jones, J. Amer. chem. Soc. **64**, 578 (1942).

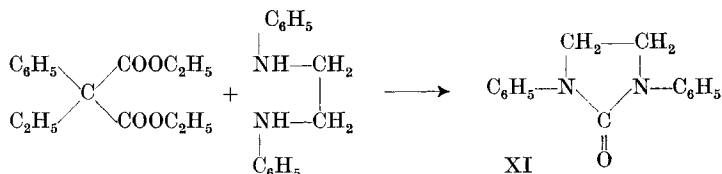
⁷⁾ A. L. Wilson, Ind. Eng. Chemistry **27**, 867 (1935).

⁸⁾ H. Dietrich, Dissertation Nr. 2346, ETH., Zürich 1954.

acidifizierenden Effekt auf die benachbarte Amid-Gruppe ausübt, welcher beim Diazacycloheptandion nicht vorhanden ist. Dies zeigt sich durch die leichte Tautomerisierbarkeit der Barbitursäure, welche beim Diazacycloheptandion nicht beobachtet wird. Wir vermieden deshalb die direkte Stickstoff-Alkylierung und versuchten die Kondensation mit substituierten Äthylendiaminen auszuführen.

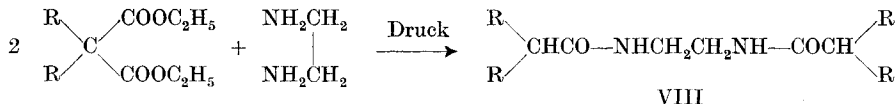
Die N,N'-Dialkyläthylendiamine lassen sich auf einfache Weise nach *Morley*⁹⁾ und *Donia*¹⁰⁾ durch Kondensation der Monoalkylamine mit Dichloräthan erhalten. Nach dieser Methode lässt sich ebenfalls Anilin mit Dichloräthan kondensieren. Das N,N'-Benzyläthylendiamin wird nach *v. Alphen*¹¹⁾ über die aus Benzaldehyd und Äthylendiamin hergestellte *Schiff'sche* Base erhalten, die mit Natriumamalgam reduziert wird.

Ein Ringschluss von aliphatisch substituierten Äthylendiaminen mit disubstituiertem Malonester zum Siebenring-Diamid konnte nicht festgestellt werden. Das aromatische N,N'-Diphenyl-äthylendiamin reagiert mit Diäthylmalonsäure-diäthylester auch nicht zum erwarteten Siebenring-Diamid, sondern es entsteht das von *Hanssen*¹²⁾ auf anderem Wege hergestellte N,N'-Diphenyl-imidazolidon (XI).



D. Darstellung von Di-(dialkyl-acetyl)-äthylendiaminen.

Das Verfahren von *Pachter & Riebsomer*¹³⁾, welches den Ringschluss im offenen Reaktionsgefäß ohne Kondensationsmittel mit monosubstituiertem Malonester und N-(2-Amino-isobutyl)-isopropylamin ausführt, lässt sich mit dem unsubstituierten Äthylendiamin nicht durchführen. Wir versuchten nach dem gleichen Verfahren¹³⁾ Äthylendiamin durch Kochen mit Diäthyl- und Dibutyl-malonsäure-diäthylester ohne Lösungs- und Kondensationsmittel zu kondensieren; dies gelang aber erst unter Druck im Bombenrohr und ergab dabei nicht das erwartete Siebenring-Diamid, sondern ein dialkyliertes Essigsäureamid des Äthylendiamins (VIII).



⁹⁾ H. F. Morley, Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, 1793 (1879).

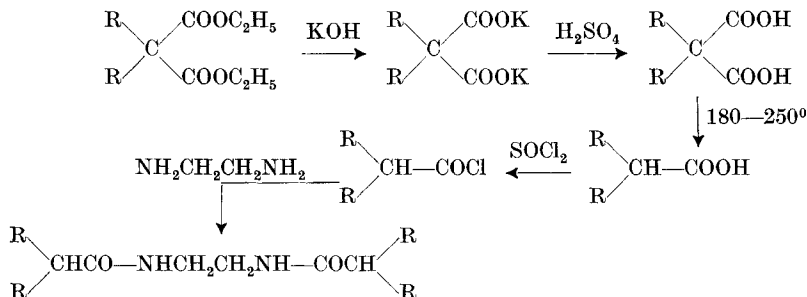
¹⁰⁾ R. A. Donia et al., J. org. Chemistry **14**, 946 (1949).

¹¹⁾ J. v. Alphen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **54**, 93 (1935).

¹²⁾ A. Hanssen, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 784 (1887).

¹³⁾ I. J. Pachter & J. L. Riebsommer, J. org. Chemistry **15**, 909 (1950).

Um diese Reaktionsweise und gleichzeitig die pharmakologische Wirkung der Derivate zu überprüfen, stellten wir nach dem Verfahren von *Blicke & Centolella*¹⁴⁾ diese offenen Äthylendiamide mit Hilfe von dialkylierten Essigsäurechloriden und Äthylendiamin her.



Auf dieselbe Weise reagiert Phenyl-äthyl-malonsäure-diäthylester mit Äthylendiamin im offenen Reaktionsgefäß mittels Natriumäthylat in äthanolischer Lösung. Es wird vermutet, dass die Decarboxylierung beim Phenyl-äthyl-malonsäure-diäthylester durch Alkoholyse stattfindet, dagegen die Decarboxylierung der dialkylierten Malonester durch den stark basischen Charakter des Äthylendiamins bedingt ist. Die für diese Synthesen benötigten disubstituierten Essigsäuren lassen sich am zweckmässigsten über den dialkylierten Malonester herstellen. Nach dem Verseifen des Malonesters und Decarboxylierung der Dicarbonsäure erhalten wir die dialkylierte Essigsäure, welche mit Thionylchlorid leicht in das Dialkylacetylchlorid übergeführt werden kann.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen sind von Herrn *Schneller* im Mikrolaboratorium der Organisch-technischen Abteilung der ETH. in Zürich und Herrn Dr. *H. Lehner* im Mikrolaboratorium der Firma *Dr. A. Wander AG.* in Bern ausgeführt worden.

6,6-Diäthyl-1,4-diaza-cycloheptan-5,7-dion: In einem Dreihalskolben von 1 l Inhalt wurden 23 g Natrium in 350 cm³ absolutem Alkohol gelöst und das überschüssige Äthanol abdestilliert. Zu dem festen Natriumäthylat gaben wir 30,1 g wasserfreies Äthylendiamin und 108 g Diäthylmalonsäure-diäthylester und kochten das Reaktionsgemisch auf dem Ölbad 3 Std. unter Rückfluss (120°). Das erkaltete Produkt wurde mit etwa der gleichen Menge Eis versetzt und mit 18-proz. Salzsäure angesäuert, wobei das Amid feinkristallin ausfiel. Es wurde abfiltriert, mit Wasser und Alkohol gewaschen, am Hochvakuum sublimiert und aus Dioxan umkristallisiert. Smp. 312–313°. Ausbeute 15,1 g (16,4%).

C₉H₁₆O₂N₂ Ber. C 58,67 H 8,75 N 15,21% Gef. C 58,57 H 8,71 N 15,22%

Dasselbe Produkt erhielten wir nach zehnstündigem Kochen einer Lösung von 6 g Äthylendiamin und 21,6 g Diäthylmalonsäure-diäthylester in 50 cm³ Xylol mit 3 g Natriumhydrid bei 120°. Nach dem Abkühlen gaben wir zuerst wenig Äthanol, dann 100 cm³ Wasser zu. Die eisgekühlte Lösung wurde mit 18-proz. Salzsäure bis zum Umschlag von Kongopapier angesäuert, der Rückstand abgenutscht und aus Äthanol um-

¹⁴⁾ *F. F. Blicke & A. P. Centolella*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2924 (1938).

Di-n-propyl-malonsäure-diäthylester, Di-n-propyl-essigsäure und deren Chlorid wurden nach den klassischen Methoden dargestellt.

N,N'-Di-(di-n-propyl-acetyl)-äthylendiamin: Unter Eiskühlung gaben wir zu 51 g Dipropyl-acetylchlorid, gelöst in 100 cm³ Pyridin, tropfenweise eine Lösung von 9,4 g Äthylendiamin in 20 cm³ Pyridin. Nach Ablauf der heftigen Reaktion wurde das Gemisch 15 Min. kräftig geschüttelt, dann mit 300 cm³ heissem Wasser extrahiert und der Rückstand abgetrennt. Das Amid liess sich gut aus Äthanol oder Benzol umkristallisieren. Ausbeute 17 g (35,1%). Für die Analyse wurde die Substanz fünfmal aus Äthanol und zweimal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 204—205°.

C₁₈H₃₆O₂N₂ Ber. C 69,18 H 11,61 N 8,97% Gef. C 69,01 H 11,66 N 8,82%

Die in Tab. 2 aufgeführten N,N'-Di-(dialkylacetyl)-äthylendiamine sowie ihre Zwischenprodukte wurden auf gleiche Weise hergestellt.

Tabelle 2. N,N'-Di-(dialkylacetyl)-äthylendiamine R—NHCH₂CH₂NH—R

R	Smp.	Ber.			Gef.		
		C	H	N	C	H	N
—COCH(C ₂ H ₅) ₂	240—241°	65,58	11,01	10,93	65,72	10,87	10,80
—COCH(C ₃ H _{7-n}) ₂	204—205°	69,18	11,61	8,97	69,01	11,66	8,82
—COCH(C ₄ H _{9-n}) ₂	212—213°	71,68	12,03	7,60	71,95	12,02	7,54
—COCH $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	156—157°	74,96	8,01	7,95	75,15	8,00	7,92

N,N'-Diphenyl-äthylendiamin: 500 g Anilin und 132 g Dichloräthan wurden 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Am Schluss brach der Rückfluss unter Kristallisation des Reaktionsgemisches plötzlich ab. Das Diphenyl-äthylendiamin liegt als freie Base vor. Das Anilin-hydrochlorid wurde zweimal mit 1 l heissem Wasser aus dem Reaktionsgemisch ausgewaschen. Den Rückstand lösten wir aus warmem Äthanol-Wasser (1:1) um. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt destilliert. Sdp. 228—230°/12 mm. Smp. 63°. Ausbeute 88,4 g (31,1%). Für die Analyse wurde noch fünfmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert.

C₁₄H₁₆N₂ Ber. C 79,21 H 7,60% Gef. C 79,21 H 7,59%

Kondensation von Diäthylmalonsäure-diäthylester mit N,N'-Diphenyl-äthylendiamin zu N,N'-Diphenyl-imidazolidon (XI): Wir lösten 4,6 g Natrium in 70 cm³ absolutem Äthanol in einem Dreihalskolben mit Vibromischer und Kühler. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols setzten wir 21,2 g Diphenyl-äthylendiamin und 21,6 g Diäthylmalonsäure-diäthylester zu und kochten das Gemisch 22 Std. bei 140°. Das Produkt wurde mit Eiswasser, dann bis zur schwach sauren Reaktion mit 18-proz. Salzsäure versetzt und dreimal mit 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit 2-n. Salzsäure und Wasser nachgewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach dem Abdestillieren des Diäthylmalonsäure-diäthylesters erhielten wir eine Substanz, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol analysenrein war. Smp. 216—217°. Ausbeute 0,5 g.

In einem zweiten Versuch wurde Natriumhydrid statt Natriumäthylat als Kondensationsmittel verwendet. 6,4 g Diphenyl-äthylendiamin wurden in der oben beschriebenen Apparatur mit 6,5 g Diäthylmalonsäure-diäthylester, 1,5 g Natriumhydrid und 50 cm³ m-Xylol unter Durchleiten von Stickstoff 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung nutzten wir die Xylol-Lösung vom Natriumhydrid ab und entfernten das m-Xylol am Vakuum. Die zurückbleibende Kristallmasse wurde fünfmal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 216—217°. Ausbeute 0,7 g¹⁵⁾.

C₁₅H₁₄O₂N₂ Ber. C 75,69 H 5,92 N 11,76% Gef. C 75,35 H 6,17 N 11,92%

¹⁵⁾ Das Diphenyl-imidazolidon ist von A. Hanssen, Ber. Deutsch. chem. Ges. **20**, 784 (1887), auf anderem Wege hergestellt worden und zeigt dieselben Eigenschaften wie das oben erhaltene Produkt.

E. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung.

Die pharmakologische Vorprüfung unserer Präparate, die in verdankenswerter Weise von der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Firma *Dr. A. Wander AG.* in Bern durchgeführt wurde, umfasste die Bestimmung der Toxizität sowie der analgetischen und sedativen Wirkung.

Die Analgesie-Prüfung geschah nach der leicht modifizierten Methode von *Fleisch & Dolivo*¹⁶⁾ an der Zahnpulpa des Kaninchens. Die Bohrlöcher der Schneidezähne wurden mit Amalgam plombiert, worauf die Elektroden angelegt wurden. Statt der Reizspannung ist die Stromstärke gemessen worden, welche im Durchschnitt für Leerversuche zwischen 0,1–0,2 mA lag.

In keinem Falle erreichte eine der untersuchten Verbindungen die Wirkung des Pyramidons. Die stärkste analgetische Wirksamkeit zeigten das Di-n-propyl- und das Di-n-amyldiazacycloheptan-5,7-dion.

Zusammenfassung.

Es wurde die Darstellung einiger 1,4-Diaza-cycloheptan-5,7-dione und N,N'-Di-dialkylacetyl-äthylendiamine sowie ihre Nebenreaktionen beschrieben. Die Siebenring-Struktur der 1,4-Diaza-cycloheptan-5,7-dione wurde bewiesen. Die hergestellten Verbindungen zeigten praktisch keine sedative und analgetische Wirkung.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁶⁾ *A. Fleisch & L. Dolivo*, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **11**, 305 (1953).

114. Synthese und pharmakologische Wirkung von 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepinen.

2. Mitteilung über heterocyclische Siebenringe¹⁾

von **J. Büchi**, **H. Dietrich**²⁾ und **E. Eichenberger**.

(15. II. 56.)

A. Einleitung.

Ausgehend von der Tatsache, dass Säureamide und Säureureide, im besonderen ihre cyclischen Derivate, z. B. Pyrazolone, Barbitursäuren und Hydantoine, analgetisch, hypnotisch oder sedativ wirken, untersuchten wir die 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine (I). Diese Stoffklasse gehört ebenfalls zu den cyclischen Säureamiden, deren Ring aber gegenüber den Barbitursäuren um ein Glied auf ein Siebenringssystem erweitert wurde. Es interessierte uns, zu erfahren, ob die physikalischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser wenig bearbeiteten Stoffgruppe eine Ähnlichkeit mit denjenigen der Barbiturate zeigen.

¹⁾ 1. Mitteilung: *Helv.* **39**, 950 (1956).

²⁾ *H. Dietrich*, Diss. Nr. 2346, ETH., Zürich 1954.