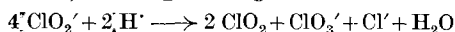


SUMMARY.

1. The spectrophotometric method is shown to be very effective in the examination of acid chlorite solutions, inasmuch as among the ionic and molecular species which come into consideration — ClO_2 , ClO_2' , HClO_2 , ClO_3' and Cl' — the first three demonstrate characteristic absorption spectra which are suitable to detect and quantitatively determine these compounds.

2. The log ϵ -curves for ClO_2 , ClO_2' , HClO_2 and ClO_3' are communicated in the wave length region of 2200–4800 Å. ClO_2 , ClO_2' and HClO_2 can be simultaneously determined by use of wave partners of equal extinction for ClO_2 .

3. The speed of formation of ClO_2 in dilute chlorite solution is not a simple function of the pH. In the pH region from 2 to 4, the ratio of ClO_2' consumed to ClO_2 formed to H' consumed was found to be equal to 2 : 1 : 1, corresponding to the reaction equation



At pH values less than 2, the amount of ClO_2 formed is less in reference to the ClO_2' consumed.

Institut für anorganische, analytische und physikalische
Chemie der Universität Bern.

311. Über cyclische Derivate des Malonamidesters. I

von Ch. J. Morel und W. G. Stoll.

(13. X. 52.)

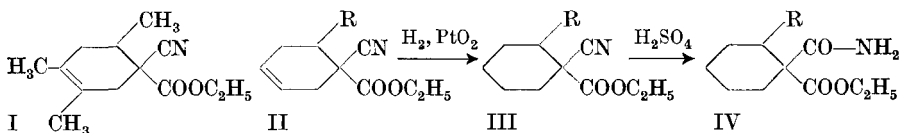
Im Verlaufe von Untersuchungen, die wir im Hinblick auf Verbindungen unternahmen, welche hypnotische Eigenschaften aufweisen sollten, synthetisierten wir eine Reihe von Derivaten der Cyclohexan-1,1- und der Cyclopentan-1,1-dicarbonsäure, über die in dieser und einer nachfolgenden Arbeit berichtet wird.

Wie aus der Patentliteratur¹⁾ bekannt geworden ist, sollen sec.-Butyl-alkyl-malonamidsäureester gute schlafmachende Wirkung besitzen. Andererseits wurden von Cope et al.²⁾ Barbitursäurederivate beschrieben, in denen die Barbitursäure in 5-Stellung statt durch 2 Alkylgruppen durch einen spirocyclischen Rest substituiert ist, und die gute hypnotische Eigenschaften aufweisen. Es schien aus diesen Gründen nicht ausgeschlossen, bei den cyclischen Malonamidestern zu Verbindungen zu gelangen, die eine ähnliche pharmakologische Wirkung besitzen.

¹⁾ Vgl. z. B. F. P. 850.996 (I. G.); U.S.P. 2.255.447 (Winthrop Chem. Co.).

²⁾ A. C. Cope, P. Kovacic & M. Burg, Am. Soc. 71, 3658 (1949).

Nach Alder & Rickert¹⁾ gelangt man leicht zum 1-Cyano-2,4,5-trimethyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester (I), indem man 2,3-Dimethylbutadien mit Äthylidencyanessigester kondensiert.



Auf demselben Wege gelangten wir zu den 1-Cyano-2-alkyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäureestern (II), indem wir Butadien mit den entsprechenden Alkyldencyanessigestern kondensierten. Durch katalytische Niederdruckhydrierung mit Platinoxid wurden die Cyclohexanderivate III erhalten, die dann mit 85-proz. Schwefelsäure zu den gewünschten 1-Carbamyl-2-alkyl-cyclohexancarbonsäureestern verseift wurden.

Die als olefinische Komponente benötigten Alkyldencyanessigester liessen sich leicht nach *Knoevenagel* durch Kondensation von Aldehyden mit Cyanessigsäure²⁾ und darauffolgende azeotrope Veresterung, oder durch Kondensation von Ketonen mit Cyanessigester³⁾ gewinnen.

Wie Alder et al. (loc. cit.) beschrieben haben, liessen sich auch total substituierte Olefine wie der Äthylentetracarbonsäureester glatt mit Butadien umsetzen. Interessanterweise liessen sich nun die aus Ketonen und Cyanessigester erhaltenen Alkyldencyanessigester mit Butadien-(1,3) nicht mehr kondensieren.

Bei Kondensationstemperaturen bis 180° wurde das Ausgangsmaterial fast vollständig unverändert zurückerhalten; bei noch höherer Temperatur trat Polymerisation ein. Auch durch Zusatz von Substanzen, welche bei der Dienkondensation gewissermassen als Katalysatoren wirken sollen, wie Trichloressigsäure oder Trimethylamin⁴⁾, wurde das gewünschte Resultat nicht erreicht.

Diese Alkyldencyanessigester liessen sich hingegen mit dem technischen Methylpentadiengemisch von *Shell* (bestehend aus 85% 2-Methylpentadien-(1,3) und 15% 4-Methylpentadien-(1,3)) und mit 2,3-Dimethylbutadien-(1,3) zu den entsprechenden Cyclohexenverbindungen kondensieren. Bei diesen letzteren Derivaten liess sich aber die Doppelbindung bei Niederdruck und mit Platinoxid als Katalysator nicht mehr hydrieren. Unter verschärften Bedingungen, wie höherer Temperatur oder höherem Druck, wurde die Nitrilgruppe reduziert.

Zum 1-Carbamyl-2,6-dimethyl-cyclohexancarbonsäureester gelangte man durch Ringschluss, ausgehend von 2,6-Dibromheptan und

¹⁾ K. Alder & H. E. Rickert, B. **72**, 1983 (1939).

²⁾ K. v. Auwers, B. **56**, 1182 (1923).

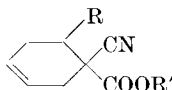
³⁾ G. Komppa, B. **33**, 3532 (1900); J. Vogel, Soc. **1928**, 2019.

⁴⁾ A. Wassermann, F. P. 838.454; Soc. **1942**, 623, 618.

Natriumcyanessigester, und anschliessende partielle Verseifung der Nitrilgruppe. Die bei dieser Verbindung möglichen Stereoisomeren wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

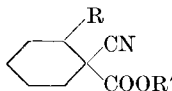
In Tab. 1 sind die 1-Cyano-2-alkyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäureester, in Tab. 2 die entsprechenden Cyclohexanderivate und in Tab. 3 die 1-Carbamyl-2-alkyl-cyclohexancarbonsäureester beschrieben. Sie wurden analog wie die im experimentellen Teil beschriebenen Beispiele hergestellt.

Tabelle 1.



R	R'	Ausbeute %	Siedepunkt	Elementaranalysen			
				Bruttoformel	% C	% H	% N
CH ₃ ¹⁾	C ₂ H ₅	83	127–128 ^o /11 mm	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N	ber. 68,35 gef. 68,54	7,83 7,62	7,25 7,24
CH ₃	CH ₃	56	120–122 ^o /12 mm	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N	ber. 67,00 gef. 67,17	7,31 7,30	7,82 8,04
CH ₃	iso-C ₃ H ₇	86	126–128 ^o /10 mm	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N	ber. 69,52 gef. 69,65	8,27 8,03	6,76 6,78
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	79	143–144 ^o /12 mm	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N	ber. 69,52 gef. 69,79	8,27 8,15	6,76 6,75
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	69	148–149 ^o /12 mm	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	ber. 70,54 gef. 70,75	8,66 8,57	6,33 6,17
iso-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	67,5	154,5–156 ^o /12 mm	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N	ber. 71,44 gef. 71,67	9,00 8,79	5,96 5,90

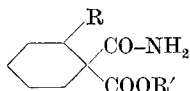
Tabelle 2.



R	R'	Ausbeute %	Siedepunkt	Elementaranalysen			
				Bruttoformel	% C	% H	% N
CH ₃ ¹⁾	C ₂ H ₅	82	121,5–122,5 ^o /12 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,63	8,78 8,56	7,18 7,25
CH ₃	CH ₃	56	115–116 ^o /11 mm	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	ber. 66,25 gef. 66,54	8,35 8,23	7,73 7,70
CH ₃	iso-C ₃ H ₇	84	128–129 ^o /12 mm	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,81	9,15 8,90	6,70 6,42
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80	137–138 ^o /12 mm	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,92	9,15 9,28	6,70 6,65
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	77	148–149 ^o /13 mm	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N	ber. 69,90 gef. 70,10	9,48 9,20	6,28 6,38
iso-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	80	151–152 ^o /12 mm	C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N	ber. 70,83 gef. 71,07	9,77 9,67	5,91 6,17

¹⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

Tabelle 3.



R	R'	Ausbeute	Siedepunkt	Smp.	Umkristallisiert aus	Elementaranalyse			
						Bruttoformel	% C	% H	% N
CH ₃ ¹⁾	C ₂ H ₅	60%	125–126°/0,1 mm	97–98	Benzol/Petroläther 1:1	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 61,99	8,98 8,84	6,57 6,53
CH ₃	CH ₃	53%	—	122–123	Benzol/Petroläther 1:1	C ₁₀ H ₁₇ O ₃ N	ber. 60,26 gef. 60,31	8,60 8,39	7,03 7,07
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	46%	—	125–126	Petroläther	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,54	9,32 9,21	6,17 6,15
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	55%	—	94–96	Benzol/Petroläther 1:10	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N	ber. 64,68 gef. 64,89	9,61 9,35	5,81 5,65
iso-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	37%	—	98–99	Petroläther	C ₁₄ H ₂₅ O ₃ N	ber. 65,83 gef. 65,65	9,87 9,67	5,49 5,63

Bei der Untersuchung in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Domenjoz) zeigte keines dieser Derivate eine therapeutisch verwertbare Wirkung.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Analytische Daten von Beispielen 1–3 siehe Tab.

1-Cyano-2-methyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester. 125 g Äthylidencyanessigsäure-äthylester²⁾ (Sdp._{0,2} 50–51°) und 74 g Butadien-1,3 werden in einem kleinen V4A-Autoklaven 12 Std. auf 170–180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Inhalt des Autoklaven mit wenig Äther in einen Destillierkolben übergeführt und der Vakuumdestillation unterworfen. Sdp.₁₁ 127–128°. Ausbeute 145 g (83%).

1-Cyano-2-methyl-cyclohexancarbonsäure-äthylester. 91 g 1-Cyano-2-methyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester in 700 cm³ Alkohol werden unter Zusatz von 0,5 g PtO₂ bei Raumtemperatur hydriert. Innerhalb 3½ Std. werden 10,53 l H₂ aufgenommen (Theorie 10,56 l). Nachdem vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol abdestilliert worden ist, nimmt man in Äther auf, wäscht mit verd. Salzsäure und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Sdp.₁₂ 121,5–122,5°. Ausbeute 76 g (82%).

1-Carbamyl-2-methyl-cyclohexancarbonsäure-äthylester. 26 g 1-Cyano-2-methylcyclohexancarbonsäure-äthylester und 52 g 85-proz. Schwefelsäure werden 1 Std. auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, ausgeäthert und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Sdp._{0,1} 125–126°. Ausbeute 17 g (60%). Aus abs. Benzol/Petroläther (1:1) umkrist. Smp. 97–98°.

1-Cyano-2,2,x,x-tetramethyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester. 178 g Isopropyliden-cyanessigsäureäthylester²⁾ und 142 g Methylpentadien-Gemisch werden im Autoklaven 12 Std. auf 170–180° erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Sdp.₁₁ 137–138,5°. Ausbeute 133 g (49%).

C₁₄H₂₁O₂N Ber. C 71,44 H 9,00 N 5,96%
Gef. „ 71,74 „ 8,82 „ 6,14%

¹⁾ Im experimentellen Teil beschrieben.

²⁾ G. Komppa, B. 33, 3532 (1900); J. Vogel, Soc. 1928, 2019.

1-Cyano-2, x, x-trimethyl-2-äthyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester. Nach derselben Methode aus 150 g sec.-Butyriden-cyanessigsäureäthylester und 112 g Methylpentadien-Gemisch. Sdp.₁₀ 149—150°. Ausbeute 111 g (50%).

$C_{15}H_{23}O_2N$	Ber. C 72,23	H 9,30	N 5,62%
	Gef. „ 72,29	„ 9,20	„ 5,63%

1-Cyano-2, 2, 4, 5-tetramethyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure-äthylester. Aus 55 g Isopropyliden-cyanessigsäure-äthylester und 41 g 2,3-Dimethylbutadien-(1,3)¹. Sdp.₁₀ 138—140°. Ausbeute 36 g (43%).

$C_{14}H_{21}O_2N$	Ber. C 71,44	H 9,00	N 5,96%
	Gef. „ 71,51	„ 8,89	„ 6,10%

1-Cyano-2, 6-dimethyl-cyclohexancarbonsäure-äthylester. Aus 500 cm³ abs. Alkohol und 21,5 g Natrium wird das Äthylat dargestellt. Die Hälfte dieser Äthylatlösung wird mit 53 g Cyanessigsäure-äthylester versetzt und zum Sieden erhitzt. Dann tropft man aus zwei Tropftrichtern gleichzeitig die zweite Hälfte der Äthylatlösung und 120 g 2,6-Dibromheptan in die siedende Lösung. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 2 Std. weiter erhitzt und dann der Alkohol abdestilliert. Nach dem Erkalten wird auf Eis gegossen, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum fraktioniert. Sdp.₁₁ 130—131°. Ausbeute 35 g (36%).

$C_{12}H_{19}O_2N$	Ber. C 68,85	H 9,15	N 6,70%
	Gef. „ 68,69	„ 9,06	„ 6,59%

1-Carbamyl-2, 6-dimethyl-cyclohexancarbonsäure-äthylester. 28 g 1-Cyano-2,6-dimethyl-cyclohexancarbonsäure-äthylester werden unter Rühren auf dem kochenden Wasserbad erhitzt und innerhalb 15 Min. bei 95—100° tropfenweise mit 56 g 85-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach Beendigung wird die Mischung noch weitere 15 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Dann wird auf Eis gegossen, ausgeäthert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der fraktionierten Destillation gehen zuerst bei einem Druck von 0,004 mm bei 52—82° 16 g über, die, nochmals bei einem Druck von 11 mm destilliert, 14 g unverändertes Ausgangsmaterial ergeben. Der 1-Carbamyl-2,6-dimethylcyclohexancarbonsäure-äthylester hat einen Sdp. von 88—91°/0,004 mm. Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt er unscharf bei 52—55° (wahrscheinlich Gemisch der Stereoisomeren). Ausbeute 5,5 g (36% ber. auf verbrauchtes Ausgangsmaterial).

$C_{12}H_{21}O_3N$	Ber. C 63,39	H 9,32	N 6,17%
	Gef. „ 63,48	„ 9,37	„ 6,34%

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Frl. Dr. M. Schaerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Dienkondensation von Butadien und Alkylidencyanessigestern zu alkylierten 1-Cyano- Δ^4 -cyclohexencarbonsäureestern, die Hydrierung zu den entsprechenden Cyclohexanderivaten und die Überführung der letzteren in cyclische Derivate des Malonamidesters beschrieben.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung: Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

¹) Org. Synth. 22, 39.