

rohes 2,2-Diphenyl-hexen-(4)-disäure-nitril-(1) in Form einer glasigen Masse erhielt. 20 g dieser Nitrilsäure erhitzte man in einem Gemisch von 20 cm³ Eisessig und 50 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Min. auf 100–140°; hierauf wurde in Eis eingetragen und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen der Chloroformlösung wurde das Lösungsmittel verdampft. Der kristalline Rückstand (9 g) ergab aus Chloroform-Methanol farblose Prismen vom Smp. 173°.

C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 77,96	H 5,45	N 5,05%
	Gef. „ 77,64	„ 6,05	„ 5,33%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurden in 3-Stellung disubstituierte 2,6-Dioxo-tetrahydro-pyridine beschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

225. Über Alkylenimin-Derivate.

4. Mitteilung¹⁾.

Beitrag zur Kenntnis der Diaza-spiro-undecane

von E. Sury und K. Hoffmann.

(10. X. 53.)

In den vorangegangenen Mitteilungen¹⁾ über Alkylenimin-Derivate diskutierten wir vor allem die Herstellung von in 3-Stellung disubstituierten 2,5-Dioxo-pyrrolidin- bzw. 2,6-Dioxo-piperidin-Derivaten. In Erweiterung dieser Arbeiten haben wir auch solche Verbindungen hergestellt, die in der gleichen Molekel zwei Imid-Gruppierungen aufweisen; es handelt sich um spirocyclisch miteinander verbundene Dioxo-piperidine. Bis heute sind aus dieser Körperklasse bereits einige Derivate beschrieben worden²⁾.

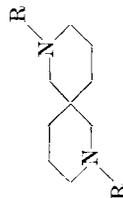
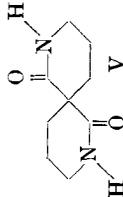
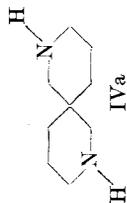
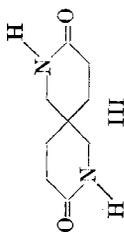
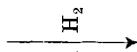
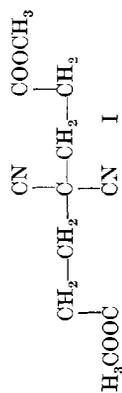
In Anlehnung an die von uns früher beschriebene Methode³⁾ zur Herstellung von in 3-Stellung disubstituierten Dioxopiperidinen gingen wir von Malonsäure-dinitril aus, welches durch *Michael*-Kondensation mit 2 Mol Acrylsäure-methylester in den 4,4-Dicyano-pimelinsäure-dimethylester (I) übergeführt wurde. Mittels konz. Schwefelsäure in

¹⁾ E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, *Helv.* **35**, 1235 und 1541 (1952); E. Urech, E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, *Helv.* **36**, 1809 (1953).

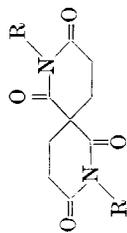
²⁾ H. J. Backer, *R.* **54**, 194 (1935). — E. Fischer & M. Bergmann, *A.* **398**, 124 (1913). — N. F. Albertson & J. L. Fillman, *Am. Soc.* **71**, 2818 (1949). — A. Scipioni, *Annali di Chimica* **42** [1], 53 (1952). — H. Hennecke, *B.* **81**, 206 (1948); **82**, 104 (1949).

³⁾ L. c.

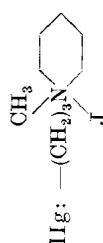
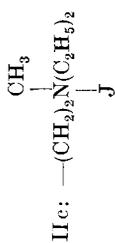
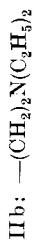
Schema:



R =



R =



Eisessig erfolgte in guter Ausbeute der Ringschluss zum entsprechenden 2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-1,3,6,8-tetraon (IIa) vom Smp. 268–270°. In ihrem Charakter weist diese Verbindung weitgehende Übereinstimmung auf mit dem isomeren 3,8-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-2,4,7,9-tetraon¹⁾, indem sie dieselben Löslichkeitseigenschaften besitzt, in verdünnter Natronlauge löslich und daraus mit Säure wieder fällbar ist.

Aus IIa liessen sich durch Alkylierung mittels Dialkylaminoalkyl-halogeniden und Natriumalkoholat als Kondensationsmittel die in der Tab. aufgeführten N-substituierten Derivate herstellen.

Der oben erwähnte 4,4-Dicyan-pimelinsäure-dimethylester (I) wurde, wie bereits früher von uns beschrieben worden ist¹⁾, mittels *Raney*-Nickel und Wasserstoff hydriert, wobei direkt Ringschluss zu 2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-3,8-dion (III) vom Smp. 285–286° erfolgte, das in seinen Eigenschaften mit dem isomeren 2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-1,6-dion²⁾ (V) grosse Ähnlichkeit aufweist. In organischen Lösungsmitteln sind beide Verbindungen nur wenig löslich; auch ist die Acidität des Imid-Wasserstoffs so stark herabgesetzt, dass III und V im Gegensatz zu IIa in Natronlauge nicht mehr löslich sind.

Durch Reduktion von IIa, III und V mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Tetrahydro-furan wurde in allen drei Fällen, bei Verbindung IIa allerdings nur in sehr geringer Ausbeute, das 2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan (IVa) vom Sdp. 117–119°/11 mm gewonnen. Die Base ist ein farbloses, hygroskopisches, leicht wasserlösliches Öl von Piperidin-ähnlichem Geruch. Die Dipikrate der auf die drei verschiedenen Arten gewonnenen Base IVa bilden goldgelbe Kristalle und zeigen als solche und in der Mischprobe einen Smp. von 233–234° (Zers.).

Durch Methylierung mittels Formaldehyd und Ameisensäure gelangten wir zur Base IVb, welche sich leicht zu IVc quaternisieren liess.

Experimenteller Teil^{3) 4)}.

2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-1,3,6,8-tetraon (IIa): 150 g 4,4-Dicyano-pimelinsäure-dimethylester (I), dargestellt durch *Michael*-Kondensation von 1 Mol Malonsäure-dinitril mit 2 Mol Acrylsäure-methylester in Gegenwart von Triton B, werden in 100 cm³ Eisessig gelöst und vorsichtig mit 150 cm³ konz. Schwefelsäure unter Rühren versetzt. Die Temperatur soll dabei 120° nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe der Schwefelsäure wird noch 15 Min. bei 100–120° gehalten, dann auf Eis gegossen, das weisse Kristallisat abgenutscht und bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen. Das Produkt ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; es kristallisiert aber aus Wasser in schönen farblosen Nadelchen vom Smp. 268–270°. Ausbeute 90% d.Th.

$C_6H_{10}O_4N_2$ Ber. C 51,42 H 4,80% Gef. C 51,08 H 4,85%

¹⁾ *H. J. Backer*, R. **54**, 194 (1935).

²⁾ Vgl. auch *N. F. Albertson et al.*, Am. Soc. **71**, 2818 (1949).

³⁾ Die Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert.

⁴⁾ Die Analysenpräparate wurden jeweils 7 Std. bei 65–70° im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

Tabelle.

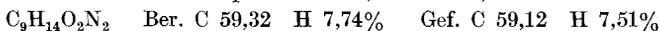
Nr.	R	Sdp. (mm)	Smp.	umkrist. aus	Aus- beute %	Analysen				
						Bruttoformel	Berechnet		Gefunden	
							C%	H%	C%	H%
IIb	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_{1/2}$	236—242° (0,07)			89,1	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4$	61,74	8,88	61,97	9,01
IIc	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{J} \end{array}$		78—80° (Zers.)	Methanol- Essigester (hygrosk.)	74,7	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_4\text{J}_2$	39,89	6,11	40,02	6,33
II d	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	234—236° (0,05)			42,6	$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_4$	63,27	9,24	63,05	9,44
IIe	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{Br} \end{array}$		sehr hygroskopisch	Methanol- Essigester	88,8	$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_4\text{Br}_2$ H_2O	47,25	7,40	47,39	7,72
II f	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	283—286° (0,07)			98,6	$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_4$	65,19	8,75	65,30	8,42
II g	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3\text{N} \\ \\ \text{J} \end{array}$ 		122—124° (Zers.)	Methanol- Essigester	84,3	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_4\text{J}_2$	43,55	6,23	43,62	6,22

Alkylierungen von IIa: Nach folgender Arbeitsweise wurden die Verbindung IIa mit verschiedenen Aminoalkylhalogeniden alkyliert und die entstandenen Basen nachträglich quaternisiert (experimentelle Daten sowie Analysenwerte der auf diese Weise hergestellten Verbindungen siehe Tab.):

0,1 Mol Imid IIa wurde in eine Lösung von 0,2 Mol Natrium in 200 cm³ abs. Methanol eingetragen und ½ Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde die weisse, pulverige Dinatrium-Verbindung in 200 cm³ abs. Toluol aufgeschlämmt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,22 Mol des Alkylhalogenids bei 100–110° wurde 10 Std. bei 110–120° gerührt. Die basischen Anteile wurden mit 20-proz. Salzsäure extrahiert, aus dem sauren wässrigen Auszug mit konz. wässrigem Ammoniak wieder in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralwaschen der ätherischen Lösung mit Wasser wurde diese über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Zur Überführung in die quaternären Verbindungen wurde jeweils 0,1 Mol der Base, gelöst in 100 cm³ abs. Essigester, mit 0,4 Mol Methylhalogenid ¼ Std. am Rückfluss gekocht, worauf das abgeschiedene Kristallinat aus Methanol-Essigester umkristallisiert wurde.

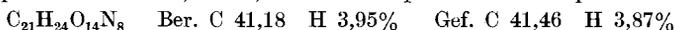
2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan-3,8-dion (III): 119 g Verbindung I wurden in 330 cm³ abs. Alkohol gelöst und nach Zugabe von 100 g *Raney*-Nickel (W 7) und Ammoniakzusatz unter einem Anfangswasserstoffdruck von 100 Atm. bei 50° hydriert. Nach 36 Std. waren ca. 50% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Nachdem die Hydrierung zum Stillstand gekommen war, wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei hauptsächlich Ausgangsmaterial (I) regeneriert wurde. Durch mehrmaliges Auskochen des Katalysator-Filterrückstandes mit heissem Wasser konnten 20 g reine Verbindung III in Form farbloser Nadeln erhalten werden. Smp. 285–286° (aus Wasser).



2,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecan (IVa): a) Aus IIa: 84 g IIa (0,4 Mol) wurden langsam unter Rühren in eine gekühlte Lösung von 38 g LiAlH₄ (1 Mol) in 300 cm³ abs. Tetrahydro-furan eingetragen und anschliessend 24 Std. am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde unter guter Kühlung sehr langsam Wasser und anschliessend konz. Salzsäure bis zum pH = 1 eingetropfelt. Sodann wurde am Vakuum das Tetrahydro-furan abgedampft, die wässrige Lösung klar filtriert und mit konz. Natronlauge auf pH = 10 gestellt. Im *Kutscher-Steudel*-Apparat wurde das Ganze 20 Std. am Rückfluss gekocht, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert. Es resultierten 2,6 g eines wasserhellen Öls vom Sdp. 118–121°/11 mm. Dipikrat: Smp. 232–233° (Zers., aus Alkohol).

b) Aus III: 13,46 g III wurden mit 4,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 cm³ Tetrahydro-furan wie unter a) beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Ausbeute 6,5 g IVa vom Sdp. 117–119°/11 mm. Dipikrat: Smp. 233–234° (Zers., aus Alkohol).

c) Aus V: 72,8 g (0,4 Mol) V wurden mit 22 g (0,6 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 cm³ Tetrahydro-furan wie unter a) beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Ausbeute 27 g IVa vom Sdp. 117–119°/11 mm. Dipikrat: Smp. 233–234° (Zers., aus Alkohol). Misch-Smp. mit den unter a) und b) erhaltenen Dipikraten ohne Depression.



Dihydrochlorid: Farblose, hygroscopische Kristalle vom Smp. 302–303° (Zers., aus Methanol-Äther).



2,7-Dimethyl-2,7-diaza-spiro-[5,5]-undecan (IVb): 15,4 g IVa wurden mit 40 cm³ 37-proz. Formaldehyd-Lösung und 36 g Ameisensäure 4 Std. auf 110–120° erhitzt. Dann wurde unter Kühlung mit Natriumhydroxyd versetzt und die ausgeschiedene Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche und dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das bei 104–106°/11 mm siedete; Ausbeute 9,8 g.

Dipikrat: Smp. 187—188° (aus Aceton-Methanol).

$C_{23}H_{28}O_{14}N_8$ Ber. C 43,13 H 4,41% Gef. C 43,31 H 4,54%

Dijodmethylat (IVc): Smp. 244—245° (Zers., aus Methanol-Essigester).

$C_{13}H_{28}N_2J_2$ Ber. C 33,49 H 6,05% Gef. C 33,30 H 6,12%

Die Mikroanalysen wurden in unseren Mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit den früher beschriebenen 3,3-disubstituierten 2,6-Dioxo-piperidinen wurden in 3,3-Stellung spirocyclisch verknüpfte 2,6-Dioxo-piperidine und Reduktionsprodukte derselben, d. h. 3,7-Diaza-spiro-[5,5]-undecane, hergestellt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

226. Über den Wasserstoffdruck von Calciumhydrid

von W. D. Treadwell und J. Sticher.

(12. X. 53.)

Unter den salzartigen Hydriden beansprucht das Calciumhydrid besonderes Interesse wegen des stufenförmigen Ganges der Gleichgewichtsdrucke bei der thermischen Dissoziation in Abhängigkeit vom Hydridgehalt des Bodenkörpers, welcher von *Johnson* und Mitarbeitern¹⁾ festgestellt worden ist. Die genannten Autoren haben unter Verwendung eines mit Stopfen geschlossenen Eisengefäßes die Wasserstoffdrucke von Gemischen aus $CaH_2 + Ca$ unter systematischer Variation der Zusammensetzung des Bodenkörpers gemessen und hierbei gefunden, dass bis zu 19–35% CaH_2 im Bodenkörper der Wasserstoffdruck proportional mit dem Gehalt an Hydrid ansteigt. Die Grenzgehalte erhöhen sich von 778° bis 894° in der angegebenen Weise. Bei höheren Konzentrationen fanden sie die Wasserstoffdrucke bis zu einem Gehalt der Bodenkörper von ca. 90% CaH_2 praktisch unabhängig vom Hydridgehalt. Dann wiederum, bei den Calciumhydriden von 90–100% CaH_2 , zeigte sich der Wasserstoffdruck mit dem Hydridgehalt ansteigend. Zur Einstellung der Gleichgewichte wurden Wartezeiten von mindestens 12 Stunden verwendet.

Mit verschiedenen früheren Arbeiten, so z. B. mit den Messungen von *Remy-Genneté*²⁾ und *Hurd & Walker*³⁾ besteht gute Übereinstimmung in bezug auf die Tensionswerte von *Johnson* u. Mitarbeitern für

¹⁾ *W. C. Johnson* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **61**, 318 (1939).

²⁾ *Remy-Genneté*, *Ann. chim.* [10] **19**, 264 (1933).

³⁾ *Hurd & Walker*, *Am. Soc.* **53**, 1682 (1931).