

## 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*<sup>16)</sup> 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.

---

<sup>16)</sup> *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 Siebenringe<sup>1)</sup>

von **J. Büchi**, **H. Dietrich**<sup>2)</sup> 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.

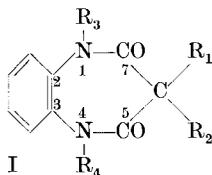
---

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: Helv. **39**, 950 (1956).

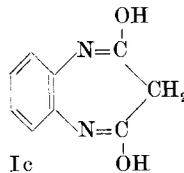
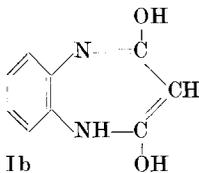
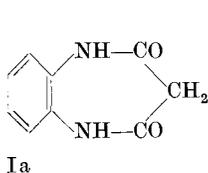
<sup>2)</sup> *H. Dietrich*, Diss. Nr. 2346, ETH., Zürich 1954.

## B. Synthese der Benzo-diazepine.

Die Grundsubstanz I ( $R_1, R_2, R_3, R_4 = H$ ), auch als o-Phenylmalonamid bezeichnet, wurde erstmals von Meyer<sup>3)</sup> durch einfaches



Erhitzen von Malonsäure und o-Phenylendiamin ohne Lösungs- und Kondensationsmittel auf dem Wasserbad in sehr schlechter Ausbeute synthetisiert. *Shriner & Boersman*<sup>4)</sup> verwendeten auf 1 Mol Malonsäure 2 Mol o-Phenylendiamin und kondensierten bei 130° mit 4-n. Salzsäure. Die Ausbeute an I war besser und betrug 60%. *Phillips*<sup>5)</sup> fand beim äquimolekularen Ansatz unter denselben Bedingungen neben I auch 2-Amino-malonsäureanilid. Dass es sich beim Kondensationsprodukt I um einen Siebenring handelt, steht heute fest: Es schmilzt oberhalb 360°, ist praktisch unlöslich und ist nicht identisch mit der von *Copeland & Day*<sup>6)</sup> synthetisierten, gut säure- und laugelösliehen Benzimidazolyl-2-essigsäure (Smp. 116°). Es ist aber auch kein polymeres Produkt, wie der hohe Schmelzpunkt vermuten liesse, da dies durch die Molekulargewichtsbestimmung des dimethylierten Derivates durch *Shriner & Boersman*<sup>4)</sup> ausgeschlossen wurde. Ähnliche Siebenringe erhielten *Bachman*<sup>7)</sup>, *Ried*<sup>8)</sup>, *Sexton*<sup>9)</sup>, *Thiele*<sup>10)</sup>, *King*<sup>11)</sup> und *Stettler*<sup>12)</sup>.



Ia kann theoretisch die tautomeren Formen Ib und Ic besitzen. Die UV.-Spektren geben darüber nähere Auskunft. *Glötz*<sup>13)</sup> publi-

<sup>3)</sup> R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **327**, 1 (1903).

<sup>4)</sup> R. L. Shriner & P. G. Boersman, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1810 (1944).

<sup>5)</sup> M. A. Phillips, J. chem. Soc. **172**, 2393 (1928).

<sup>6)</sup> R. A. B. Copeland & A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1072 (1943).

<sup>7)</sup> G. B. Bachman & L. V. Heisey, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1985 (1949).

<sup>8)</sup> W. Ried, Chem. Ber. **87**, 1801 (1954).

<sup>9)</sup> W. A. Sexton, J. chem. Soc. **1942**, 303.

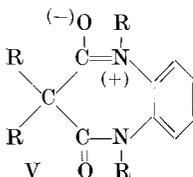
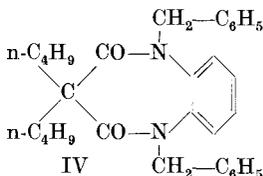
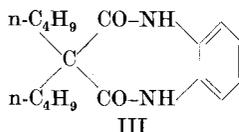
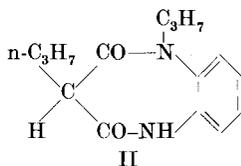
<sup>10)</sup> F. E. King & D. G. J. Felton, J. chem. Soc. **1948**, 1371.

<sup>11)</sup> J. Thiele & G. Steimmig, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 955 (1907).

<sup>12)</sup> H. Stettler, Chem. Ber. **86**, 161, 197, 380 (1953).

<sup>13)</sup> G. Glötz, Bull. Soc. chim. France **3**, 511 (1936).

zierte das UV.-Spektrum des unsubstituierten *o*-Phenylmalonamids I (( $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ), das Absorptionsmaxima bei  $220\text{ m}\mu$  und  $290\text{ m}\mu$  aufwies. Die von uns dargestellten Substanzen II–IV <sup>2) 3)</sup>



zeigen (s. die UV.-Spektren<sup>14)</sup> in Fig. 1) eine dem *o*-Phenylmalonamid analoge Absorptionskurve.

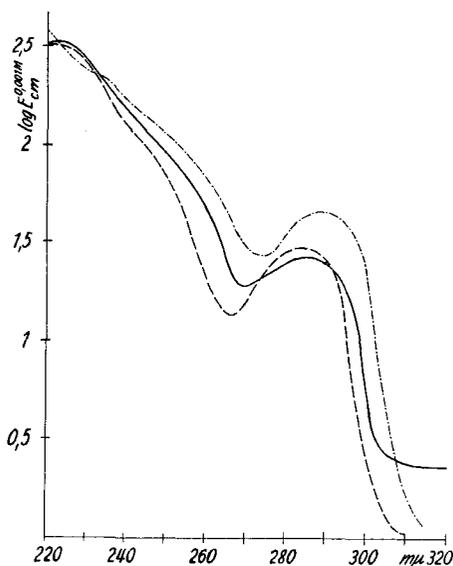
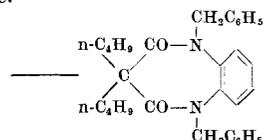
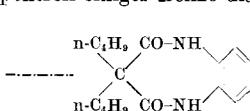
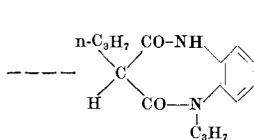


Fig. 1.

UV.-Spektren einiger Benzo-diazepine.



<sup>14)</sup> Wir danken Herrn *E. Lauener* von der *Dr. A. Wander AG.* für die Aufnahme der Spektren.

Nun besitzt IV, dessen Alkylsubstitution durch *Shriner & Boersman*<sup>4)</sup> bewiesen wurde, kein Wasserstoffatom mehr, das die Bildung tautomerer Formen erlauben würde. Infolgedessen fallen auch für I, II oder III tautomere Formen wie Ib oder Ic ausser Betracht. Dieses Argument schliesst aber eine analoge Resonanzform, wie sie z. B. V<sup>15)</sup> darstellt, nicht aus, die auch mit Hilfe der UV.-Spektren nicht ausgeschlossen werden kann. Wir glauben aber, dass infolge des gepuckerten Siebenringes Form Ia wahrscheinlicher ist.

Während das unsubstituierte o-Phenylmalonamid nach der Salzsäure-Methode von *Shriner & Boersman*<sup>4)</sup> leicht erhalten wird, ist diese Methode nicht auf mono- und di-alkylierte Malonsäuren anwendbar, da dieselben, besonders leicht in saurem Medium, decarboxyliert werden. Ester unter denselben Bedingungen reagieren nicht. Dagegen kondensieren sich die substituierten Malonester mit o-Phenyldiamin und Natriumalkoholat als Kondensationsmittel vorteilhaft in Stickstoffatmosphäre. So wurden die in Tab. I zusammengestellten 6-mono- und 6,6-dialkylierten „Benzdiazepine“ erhalten. Interessant ist die Beobachtung, dass ein Monoalkylmalonester (z. B. n-Butyl-) den Siebenring in Natriumcellosolve in ebenso guter Ausbeute wie der unsubstituierte Ester bildet, hingegen ein Dialkylmalonester (z. B. Diäthyl-) unter den gleichen Bedingungen nicht reagiert. Die Reinigung, besonders der 6-monoalkylierten „Benzdiazepine“ bereitet wegen ihrer geringen Löslichkeit einige Schwierigkeiten. Als Lösungsmittel eignet sich Pyridin und für höher alkylierte Derivate Äthanol. Gut geeignet ist auch Lösen in heissem Natriumalkoholat, Entfärben mit Tierkohle und Fällen mit Essigsäure oder verd. Salzsäure.

Die Alkylierung des Malonsäurediamids, wie auch der Barbitursäure, erfolgt am Methylenkohlenstoff. Im Gegensatz dazu geht sie beim o-Phenylmalonamid am Stickstoff vor sich, wie *Shriner & Boersman*<sup>4)</sup> durch Ringspaltung bewiesen haben, wie aber auch aus unserer Arbeit durch die Alkylierung eines 6-Monoalkylderivates hervorgeht, indem ein mit dem entsprechenden 6,6-Dialkylderivat nicht identisches Produkt erhalten wird (vgl. z. B. Tab. I, Nr. 6, 11, und Tab. II, Nr. 16). Die Säureamidgruppe bildet aber, wie schon erwähnt, keine Iminoäther, denn solche Verbindungen müssten deutlich basischen Charakter besitzen. Bei der Alkylierung erhielten wir gleichzeitig neben dem Ausgangsprodukt das N-Mono- und das N,N'-Dialkylderivat. Die Trennung gelingt bei grösseren Alkylresten durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Ligroin. Durch die Substitution am Stickstoff wird, wie ganz allgemein bei Säureamiden, der Schmelzpunkt beträchtlich gesenkt.

<sup>15)</sup> C. A. Grob & P. Payot, Helv. **36**, 839 (1953).

## C. Experimenteller Teil.

Smp. auf dem Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Analysen wurden von Frl. *E. Kunz* und Herrn *J. Schneller* im Mikrolabor der organisch-technischen Abteilung der ETH. sowie von Herrn Dr. *H. Lehner* im Mikrolabor der Firma *Dr. A. Wander AG.* ausgeführt.

## a) 6-Mono und 6,6-dialkylierte Derivate:

2,3-Benz-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin (o-Phenylmalonamid) nach *Shriner & Boersman*<sup>4</sup>); es lässt sich durch Sublimation (0,08 mm, 240°) oder durch Lösen in Natriumalkoholat und Fällen mit Essig- oder verd. Salzsäure reinigen.

6,6-Diäthyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: In einem 500 cm<sup>3</sup> Rundkolben mit Rückflusskühler, Gaseinleit- und Calciumchloridrohr wurden 27 g techn. p-Phenyldiamin und 54 g Diäthylmalonsäure-diäthylester zum Natriumalkoholat (11,5 g Natrium in 300 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol) gegeben, der überschüssige Alkohol abdestilliert und anschliessend in Stickstoffatmosphäre 4 Std. auf 180—200° erhitzt. Hierauf wurde das Reaktionsprodukt auf Eis geschüttet, mit wenig konz. Salzsäure angesäuert, das unlösliche Produkt abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde nach dem Entfärben mit Aktivkohle viermal aus Äthanol umkristallisiert und ergab 25 g (43%) rein weisse Kristalle vom Smp. 262—264°.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (232,27) Ber. C 67,21 H 6,94 N 12,06% Gef. C 67,24 H 6,96 N 12,03% Analog wurden die 6-mono- und die dialkylierten Benzo-diazepine erhalten, die in Tab. I (Nr. 2—14) zusammengestellt sind.

## b) N-mono- und N,N'-dialkylierte Derivate:

N-n-Butyl- und N,N'-Di-n-butyl-6-n-butyl-2,3-benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin: 8,5 g Mono-n-butylmalonyl-o-phenyldiamid und 3,04 g Ätzkali wurden durch kurzes Erhitzen in 400 cm<sup>3</sup> absol. Äthanol gelöst. Nach dem Erkalten wurde mit 5 g n-Butylbromid versetzt und 3 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde das Äthanol abdestilliert (zum Schluss bei 80° im Vakuum). Aus dem festen Rückstand wurde das überschüssige Kaliumhydroxyd und das gebildete Kaliumbromid mehrmaliges Waschen mit Wasser entfernt. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Ligroin erhielten wir drei Produkte: Ausgangsprodukt, N-Mono-n-butyl-Derivat vom Smp. 136—137° (nicht identisch mit Nr. 11, Tab. I) und N,N'-Di-n-butyl-Derivat vom Smp. 96—97°.

*N-Mono-n-butyl-Derivat*

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (288,38) Ber. C 70,80 H 8,39 N 9,71% Gef. C 70,95 H 8,34 N 9,73%

*N,N'-Di-n-butyl-Derivat*

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (344,48) Ber. C 73,21 H 9,36 N 8,13% Gef. C 73,02 H 9,42 N 8,33%

Analog wurden die in Tab. II zusammengestellten N-mono- und N,N'-dialkylierten Derivate erhalten.

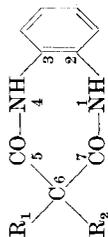
## D. Pharmakologische Eigenschaften.

Die pharmakologischen Untersuchungen der hergestellten Verbindungen sind in verdankenswerter Weise durch Herrn Dr. *E. Eichenberger* von der Wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Firma *Dr. A. Wander AG.* in Bern durchgeführt worden. Die Verbindungen wurden an weissen Mäusen auf ihre *analgetische* und *sedative* Wirkung untersucht, nach dem Verfahren, das wir schon früher beschrieben haben<sup>16</sup>).

Die Resultate sind in den Tabellen III und IV zusammengestellt. Einige Verbindungen zeigen gute, mit Pyramidon vergleichbare analgetische Wirkung bei geringerer Toxizität. Keine Verbindung hat sedative Eigenschaften.

<sup>16</sup>) *J. Büchi, M. Probst, E. Eichenberger & R. Lieberherr, Helv. 35, 1527 (1952).*

Tabelle I.

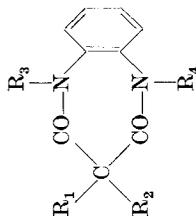


6,6-Dialkylierte 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Smp.	Ausbeute %	berechnet			Analysen			Umkristallisation aus
					C	H	N	C	H	N	
1*)	H	H	ca. 350 <sup>0</sup>	66	61,36	4,58	-	61,19	4,48	-	Sublimation
2*)	CH <sub>3</sub>	H	zp. 326 <sup>0</sup>	44	63,15	5,30	-	63,37	5,40	-	Pyridin
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	zp. 300 <sup>0</sup>	66,6	64,69	5,92	-	64,68	5,95	-	Pyridin
4	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	H	285 <sup>0</sup>	54	66,03	6,47	-	66,12	6,49	-	Pyridin
5	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	282 <sup>0</sup>	49	66,65	5,59	-	66,68	5,50	-	Pyridin oder Äthanol
6	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	312—315 <sup>0</sup>	47	67,22	6,94	-	67,21	6,99	-	Pyridin oder Äthanol
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	313—315 <sup>0</sup>	54	64,69	5,92	13,72	64,63	6,02	13,80	Pyridin
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	262—264 <sup>0</sup>	43	67,22	6,94	12,06	67,24	6,96	12,03	Äthanol
9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	252,5 <sup>0</sup>	43	69,20	7,74	-	69,28	7,81	-	Äthanol
10	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	239,5—240,5 <sup>0</sup>	35	70,29	6,29	-	70,17	6,24	-	Äthanol
11	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	236 <sup>0</sup>	36	70,80	8,39	-	70,73	8,40	-	Äthanol
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	269 <sup>0</sup>	35	68,27	7,37	-	68,04	7,35	-	Äthanol
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>11-n</sub>	243,5 <sup>0</sup>	44	70,04	8,08	-	70,16	8,19	-	Äthanol
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>11-i</sub>	254—255 <sup>0</sup>	41	70,04	8,08	-	70,05	7,95	-	Äthanol

\*) Erstmals von R. Meyer<sup>3)</sup> synthetisiert.

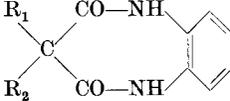
Tabelle II.



N-Mono- und N,N'-disubstituierte 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine.

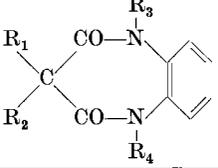
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp.	Analysen				Umkristallisiert aus		
						berechnet		gefunden				
						C	H	N	C	H	N	
15	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	131—133 <sup>o</sup>	69,20	7,74	10,76	69,23	7,73	10,76	Äthanol
16	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	136—137 <sup>o</sup>	70,80	8,39	9,71	70,95	8,34	9,73	Ligroin
17	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	96—97 <sup>o</sup>	73,21	9,36	8,13	73,02	9,42	8,33	Ligroin
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	66,88	7,85	—	66,36	7,48	—	Äthanol
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	89—90 <sup>o</sup>	72,11	8,92	8,85	72,31	8,94	8,82	Äthanol
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	144—146 <sup>o</sup>	70,80	8,39	9,71	70,83	8,23	9,83	Ligroin
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	90—92 <sup>o</sup>	73,21	9,36	8,13	73,20	9,35	8,21	Ligroin
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	133—134 <sup>o</sup>	78,60	6,84	6,78	78,28	7,02	7,16	Äthanol
23	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	122—123 <sup>o</sup>	79,45	7,74	5,98	79,27	7,78	6,12	Äthanol

**Tabelle III.** Pharmakologische Wirkung von 6-mono- und 6,6-dialkylierten 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepinen.

			Analgesie	Toxizität
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	100 mg/kg p. os	LD/50 in mg/kg p. os
Pyramidon			++	900
1	H	H	++	> 1600
2	CH <sub>3</sub>	H	(+)	
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	+	
4	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	H	-	
5	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	+	
6	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	-	
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+ -	> 2000
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	
9	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	(+)	
10	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	+	
11	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	-	
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	+	
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11-n</sub>	(+)	
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11-i</sub>	+	

Keine der Verbindungen zeigt bei einer Dosis von 100 mg/kg eine sedative Wirkung.

**Tabelle IV.** Pharmakologische Wirkung von 6- und N-alkylierten 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepinen

					Analgesie	Toxizität
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	100 mg/kg p. os	LD/50 in mg/kg p. os
Pyramidon					++	900
15	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	H	*)	
16	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	-	
17	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	*)	
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++	> 2000
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	*)	
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	H	(+)	
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	+	
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+(+)	> 1600
23	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+	

Keine der getesteten Verbindungen zeigt eine sedative Wirkung bei einer Dosis von 100 mg/kg. \*) N nicht geprüft.

## Zusammenfassung.

Durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit substituierten Malonsäureestern vermitteltst Natriumalkoholat wurden 12 neue 6-alkylierte 2,3-Benzo-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-diazepine hergestellt. Ein neuer Beweis dafür wurde erbracht, dass die nachträgliche Alkylierung in diesem Siebenring am Stickstoff erfolgt. Auf letzterem Wege wurden 9 neue N-alkylierte Verbindungen synthetisiert. Einige dieser neuen Substanzen zeigen eine mit der des Pyramidons vergleichbare analgetische Wirkung bei geringerer Toxizität.

Pharmazeutisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

**115. Derivate des 1-(p-Nitrophenyl)-2-amino-1,3-propandiols:  
Schiff'sche Basen; 1-Aza-2,8-diaryl-6-(p-nitrophenyl)-3,7-dioxa-  
bicyclo-[3,3,0]-octane; Oxazolidine**

von Andrea Pedrazzoli und Silvia Tricerri<sup>1)</sup>.

(26. IX. 55.)

In einigen Arbeiten über die Darstellung von Zwischenprodukten, welche zur Synthese des Chloramphenicols führen können, haben wir unter anderem die Verbindungen untersucht, die bei Behandlung von p-Nitrophenylamino-propandiol mit Aldehyden oder Ketonen entstehen und über die wir hier berichten: Schiff'sche Basen, 1-Aza-2,8-diaryl-6-nitrophenyl-3,7-dioxa-bicyclo-[3,3,0]-octane und Oxazolidine.

Zur Darstellung der Schiff'schen Basen aus dem genannten Aminodiol kamen zwei Verfahren zur Anwendung: a) Kondensation in Wasser; b) Kondensation in Benzol.

Die Reaktion in wässriger Phase wurde entsprechend den Angaben von *Iliceto & Scoffone*<sup>2)</sup> durchgeführt. Bei Kondensation in nicht wässrigem Medium zogen wir als Lösungsmittel Benzol dem Alkohol nach *Edgerton & Fisher*<sup>3)</sup> vor, weil so die nukleophile Reaktion rascher abläuft.

Die aus aromatischen Aldehyden und unserem Aminodiol in äquimolarem Verhältnis entstandenen Schiff'schen Basen weisen meistens einen hohen Smp. und eine viel höhere spezifische Drehung

<sup>1)</sup> Vorgetragen auf der Winterversammlung der Schweiz. chemischen Gesellschaft vom 26. Februar 1956 in Neuenburg und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

<sup>2)</sup> *A. Iliceto & E. Scoffone*, Gazz. chim. ital. **81**, 133 (1951).

<sup>3)</sup> *W. H. Edgerton & J. R. Fisher*, J. org. Chemistry **19**, 593 (1954).