

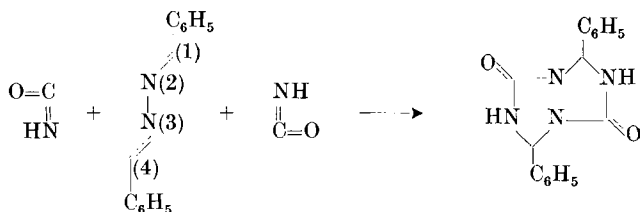
## 99. Die Addition von Dienophilen an Azine

von M. Häring und T. Wagner-Jauregg.

(11. III. 57.)

Die *Diels-Alder*-Synthese<sup>1)</sup> ist ein sehr brauchbares und vielseitig anwendbares Verfahren zur Darstellung von Kohlenstoff-Ringverbindungen. Dagegen ist die Zahl der mittels dieser Methode bisher aufgebauten Hetero-Ringsysteme nicht sehr gross. Da gerade diese Verbindungen pharmakologisch interessant sein könnten, erscheint es uns wünschenswert, unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet zu erweitern.

Eines der frühesten Beispiele der Bildung eines heterocyclischen Ringsystems durch Dien-Synthese stellt die Addition von Maleinsäureanhydrid an Benzaldazin<sup>2)</sup> dar. Die Vereinigung der beiden Komponenten erfolgt dabei nicht wie bei einer normalen *Diels-Alder*-Addition im Verhältnis 1:1, sondern 1 Molekel Benzaldazin lagert 2 Molekeln Maleinsäureanhydrid an. Es wurde angenommen, dass das Reaktionsprodukt durch kreuzweise Addition der beiden dienophilen Molekeln an die Stellen 1, 3 und 2, 4 des konjugierten Systems entstanden sei, genau so wie dies *Bailey* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> für die Addition von Cyansäure, Thiocyanensäure und Isoocyanensäureestern an Benzaldazin festgestellt hatten („criss-cross-addition“):



Später gelang *J. Kovacs*, *V. Bruckner* & *I. Kandel*<sup>4)</sup> mittels chemischem Abbau, welcher u. a. 3-Phenylpyrazol ergab, der Beweis, dass das Bis-Anlagerungsprodukt von Maleinsäureanhydrid an Benzaldazin tatsächlich 4,8-Diphenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-

<sup>1)</sup> S. z. B. *K. Alder*, Neuere Entwicklung der Diensynthese, *Experientia Supplementum* II; XIV. Internat. Kongress für Reine und Angew. Chemie (Zürich 1955), Seite 86—118; Birkhäuser-Verlag Basel und Stuttgart 1955. Dort ist auch die ältere Literatur angegeben.

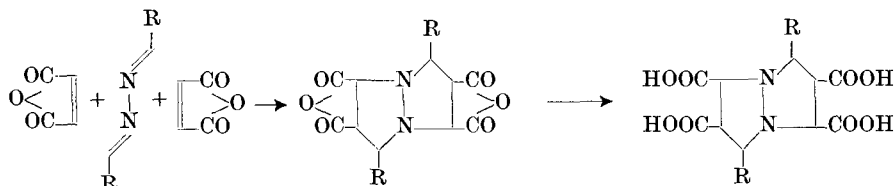
<sup>2)</sup> *T. Wagner-Jauregg*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 3219 (1930); vgl. auch *J. van Alphen*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **61**, 892 (1942).

<sup>3)</sup> a) *J. R. Bailey* & *N. H. Moore*, *J. Amer. chem. Soc.* **39**, 279 (1917); b) *J. R. Bailey* & *A. T. McPherson*, *J. Amer. chem. Soc.* **39**, 1322 (1917).

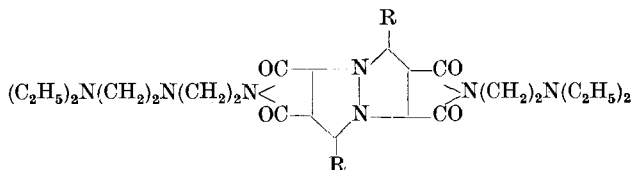
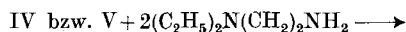
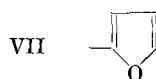
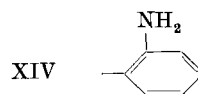
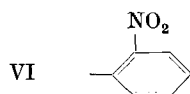
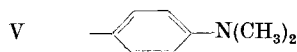
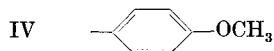
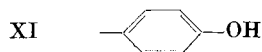
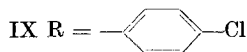
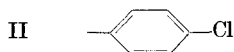
<sup>4)</sup> *Act. chim. hungar.* **1**, 230 (1951); *Chem. Abstr.* **46**, 2521, 8649 (1952).

2,3,6,7-tetracarbonsäuredianhydrid (I) darstellt<sup>5)</sup> und somit wirklich durch kreuzweise Addition entstanden ist. In vorliegender Arbeit soll einerseits über das Verhalten des Benzaldazins gegen andere Dienophile, andererseits über die Einwirkung von Dienophilen auf verschiedene andere Azine berichtet werden.

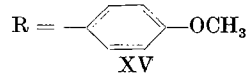
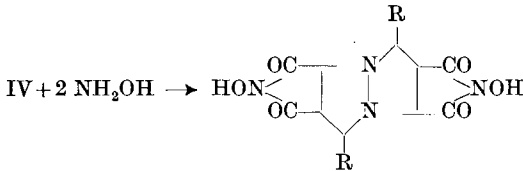
Substituierte Benzaldazine sowie Furfuraldazin addierten je 2 Molekeln Maleinsäureanhydrid. Die entstandenen Produkte sind daher wahrscheinlich analog den vorher erwähnten Bis-Additionsprodukten als substituierte 1,5-Diaza-bicyclo-[0,3,3]-octane (Pyrazolidino-(1,2)-pyrazolidine) zu formulieren. In der nachfolgenden Formelübersicht sind die erhaltenen Maleinsäureanhydrid-Anlagerungsprodukte sowie einige Abkömmlinge davon zusammengestellt.



I R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



<sup>5)</sup> Nach J. Kovacs et al.<sup>4)</sup> sind zwei stereoisomere Formen isolierbar.



Die Azine von Zimtaldehyd, Cyclohexanon, Phtalaldehyd, Proionaldehyd und etliche andere Azine reagierten zwar mit Maleinsäureanhydrid, zum Teil sogar sehr heftig, ergaben aber keine definierten Reaktionsprodukte.

An Stelle von Maleinsäureanhydrid versuchten wir nun Acrylonitril und Acrylsäure-methylester an verschiedene Azine anzulagern. Acrylonitril reagierte nur mit Benzaldazin, wobei zufolge der Analyse 2 Mol Acrylonitril addiert wurden. Falls diese Addition analog zu derjenigen des Maleinsäureanhydrids und der weiter unten beschriebenen des Acrylesters verläuft, wäre das Additionsprodukt als XVI zu formulieren. Die Ausbeute war jedoch in diesem Fall so gering, dass wir auf eine weitere Untersuchung des Produktes verzichteten.

Erfolgreicher war die Anlagerung von Acrylsäure-methylester an Benzaldazin, Furfuraldazin und einige aliphatische Azine (substituierte Benzaldazine und Zimtaldehydazine lagerten Acrylester nicht an). Benzaldazin und Furfuraldazin addieren je 2 Mol. Acrylester. Die Kondensationsprodukte sind recht schwache, in 1-n. HCl lösliche Basen, die schwerlösliche Pikrate bilden. Sie lassen sich mit  $\text{HClO}_4$  in absolutem Eisessig gegen Kristallviolett als Indikator<sup>6)</sup> scharf titrieren und erweisen sich dabei als einsäurig<sup>7)</sup>. Dementsprechend lagern sie nur ein Mol.  $\text{CH}_3\text{J}$  oder  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$  an, unter Bildung des entsprechenden quaternären Salzes. Wir formulieren die beiden Produkte analog den Maleinsäureanhydrid-bis-Additionsprodukten als 1,5-Diaza-bicyclo-[0,3,3]-octane XVII und XVIII.

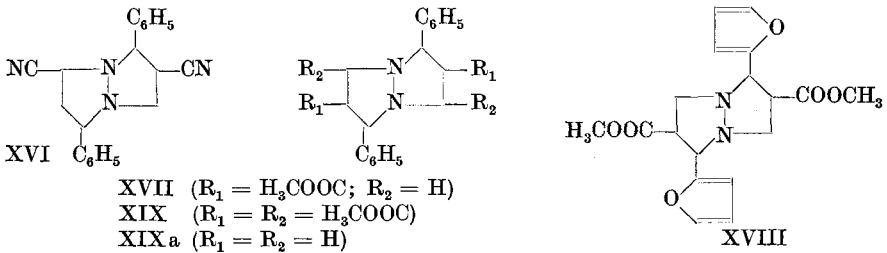
Dabei stützen wir uns auf den Vergleich der IR.-Absorptionsspektren des Additionsproduktes XVII und der Verbindungen XIX<sup>8)</sup>

<sup>6)</sup> Methode nach *G. F. Nadeau & Fl. Branchen*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1363 (1935).

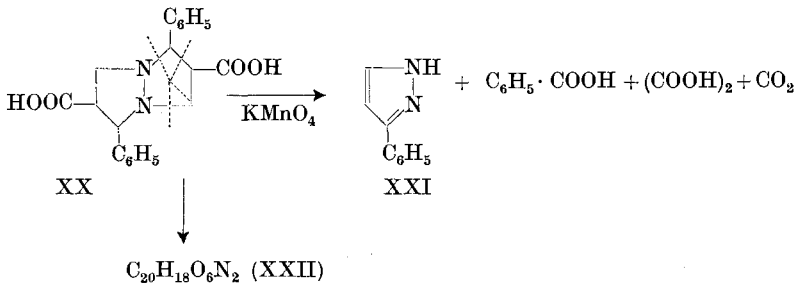
<sup>7)</sup> Das von *E. L. Buhle, A. M. Moore & F. Y. Wiselogle*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 29 (1943), hergestellte 1,2-Trimethylenpyrazolidin, das als Stammsubstanz der in vorliegender Arbeit studierten Verbindungen angesehen werden kann, ist ebenfalls eine einsäurige Base.

<sup>8)</sup> XIX wurde nach *J. Kovacs*<sup>4)</sup> aus I über die entsprechende Tetracarbonsäure durch Veresterung mit Diazomethan gewonnen (Smp. 229—230°). XIX a = 4,8-Diphenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan stellte Hr. Dr. R. Ursprung in unserem Laboratorium nach der allgemeinen Methode von *Buhle et al.*<sup>7)</sup> dar (Smp. 149—152°). Wir danken ihm für die freundliche Überlassung des Präparates.

und XIX a<sup>8)</sup> sowie die im Folgenden beschriebenen Abbaureaktionen.



XVII wurde mit alkoholischer KOH zur Dicarbonsäure XX verseift. Diese ergab beim oxydativen Abbau mit KMnO<sub>4</sub> als Hauptprodukt eine nicht eingehender untersuchte Substanz C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> (XXII), welche dieselbe C- und N-Atomzahl wie das Ausgangsmaterial (XX), jedoch 2 O-Atome mehr und 2 H-Atome weniger enthält. Durch überschüssiges Permanganat wird die Substanz nicht weiter verändert. Als Nebenprodukte der Permanganatoxydation entstehen 3-Phenyl-pyrazol (XXI), Benzoesäure, Oxalsäure und Kohlensäure. Die Oxydation führt also teilweise zur Aufspaltung des einen und Aromatisierung des anderen Pyrazolidinringes:

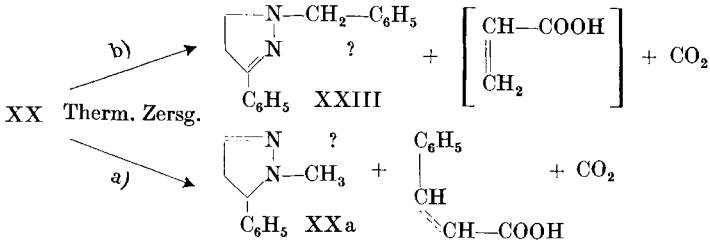


Bemerkenswert ist, dass, an Stelle der erwarteten 3-Phenyl-pyrazol-4-carbonsäure, 3-Phenylpyrazol resultierte, dass also Decarboxylierung erfolgte, obwohl der Abbau in alkalischer Lösung durchgeführt wurde<sup>9)</sup>.

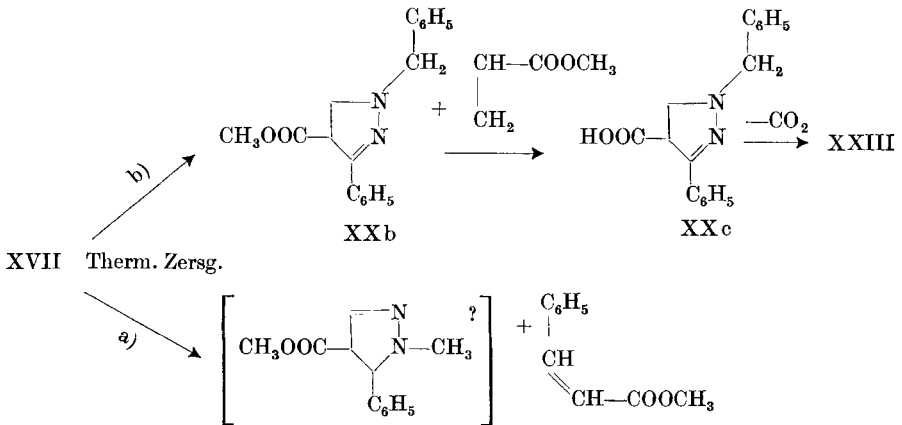
Bei der thermischen Zersetzung des Diesters XVII sowie der entsprechenden Dicarbonsäure XX wird jeweils der eine Ring des bicyclischen Systems gespalten. Diese Spaltung scheint in beiden Fällen auf je 2 Arten zu verlaufen, nämlich einerseits (a) unter Austritt von Zimtsäure-methylester bzw. Zimtsäure, andererseits (b) unter Austritt von Acrylsäure-methylester bzw. Acrylsäure.

<sup>9)</sup> Beim oxydativen Abbau von I in alkalischer Lösung entsteht aber ebenfalls direkt 3-Phenyl-pyrazol (J. Kovacs et al.,<sup>4)</sup>).

Beim Erhitzen der Dicarbonsäure XX über ihren Schmelzpunkt (270°, unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung), isolierten wir beide N-haltigen Spaltprodukte (XXa und XXIII), sowie die gebildete Zimtsäure:



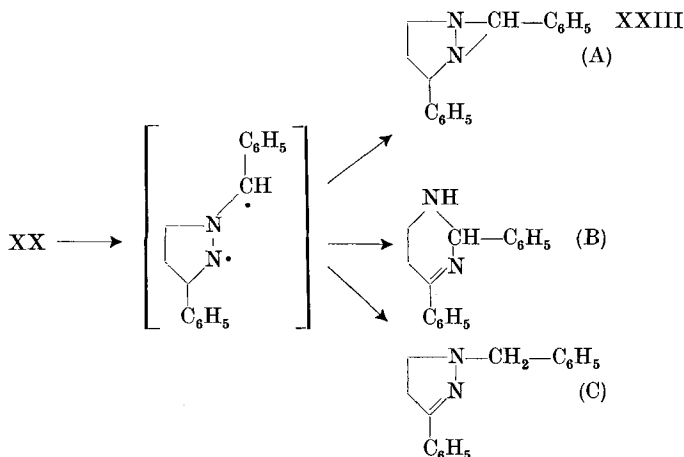
Durch Aufspaltung des entsprechenden Diesters XVII bei 200° konnten wir nur das eine N-haltige Bruchstück XXb rein isolieren. Seine Zusammensetzung ist derjenigen von XXIII analog. Die Verseifung von XXb ergab die entsprechende Carbonsäure XXc, welche im Vakuum schon bei 80–90° decarboxylierte und dabei erwartungsgemäss XXIII lieferte:



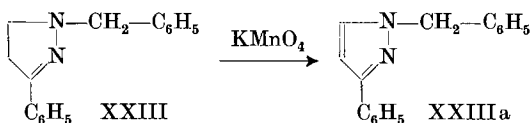
Den erhaltenen Zimtsäure-methylester charakterisierten wir durch Verseifung zu Zimtsäure. Den daneben gebildeten Acrylsäure-methylester erkannten wir an seinem charakteristischen Geruch, sowie durch die Entfärbung von Bromlösung. Die Entstehung von Zimtsäure bzw. von Zimtsäure-methylester aus XX bzw. XVII spricht dafür, dass die Phenyl- und die Estergruppen von XVII benachbart am Bis-pyrazolidin-Ringsystem gebunden sind.

Über die Struktur der Basen XXa, XXb und XXIII lässt sich nichts Abschliessendes aussagen. Da nachgewiesenermassen die durch kreuzweise Addition gebildeten Additionsprodukte genau wie die echten *Diels-Alder*-Additionsprodukte bei erhöhter Temperatur wieder

rückläufig in die Ausgangsstoffe dissoziieren<sup>3)4)</sup>, nehmen wir an, dass aus XX zunächst ein Mol Acrylsäure austritt (die als Nebenprodukte bei der Spaltung auftretenden Harze sind möglicherweise Polyacrylsäure) und das zurückbleibende Fragment sich dann isomerisiert (unter gleichzeitiger Decarboxylierung). Die Isomerisierung könnte zu verschiedenen Produkten führen, von denen wir 3 in Betracht ziehen:



Auf Grund folgender Versuchsergebnisse scheint uns für XXIII die Formel C am wahrscheinlichsten: Durch konz. HCl wird die Verbindung bei 80° nicht verändert, durch Acetanhydrid bei 130° nicht acetyliert und durch hochaktives Pd auf BaCO<sub>3</sub><sup>10)</sup> nicht hydriert; sie bildet kein Pikrat. Bei der Behandlung mit KMnO<sub>4</sub> werden 2 H-Atome – offenbar unter Aromatisierung des Ringes – abgespalten, und man erhält eine Base vom Smp. 58–60° und der Summenformel C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (1-Benzyl-3-phenylpyrazol?, XXIII a). Diese bildet ein gut kristallisiertes Pikrat vom Smp. 113–114°.

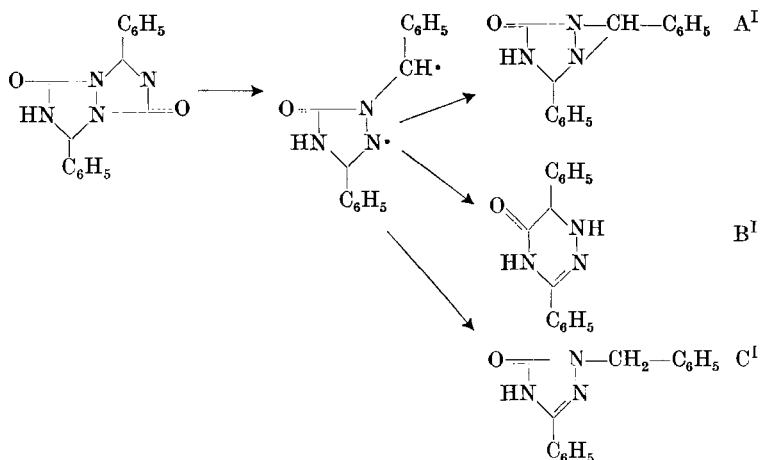


Die auffallend leicht erfolgende Decarboxylierung der entsprechenden Monocarbonsäure XXc scheint uns ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer C–N-Doppelbindung in XXc und XXIII zu sein (z. B. wird auch die ähnlich gebaute Pyridin-2-essigsäure sehr leicht decarboxyliert).

Bailey<sup>3a)</sup> erhielt bei der alkalischen Behandlung des Benzaldazin-Cyansäure-bis-Additionsproduktes ebenfalls unter Abspaltung eines Mols des ursprünglichen Addenden

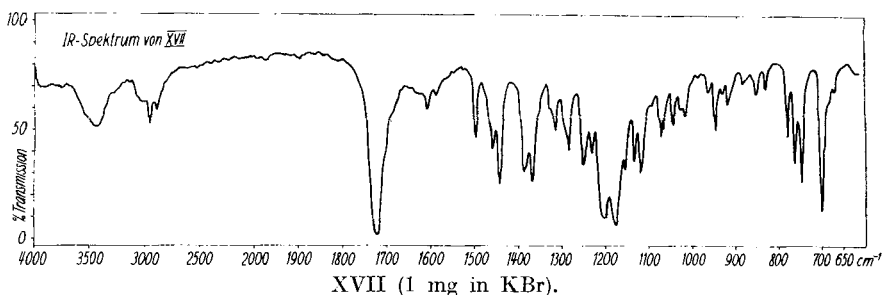
<sup>10)</sup> R. Kuhn & H. J. Haas, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).

(HCNO) eine Substanz, deren Entstehung sich ähnlich derjenigen der Base XXIII formulieren liesse:

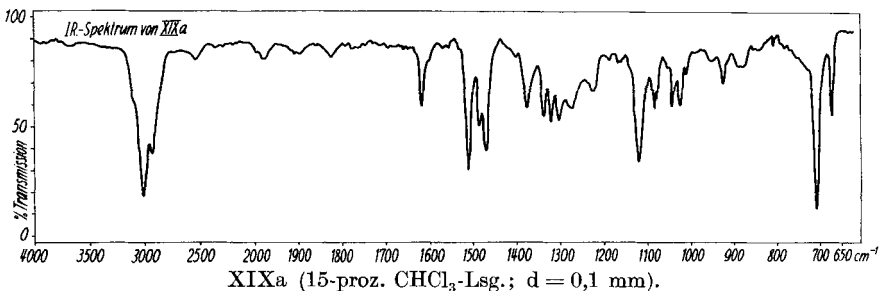
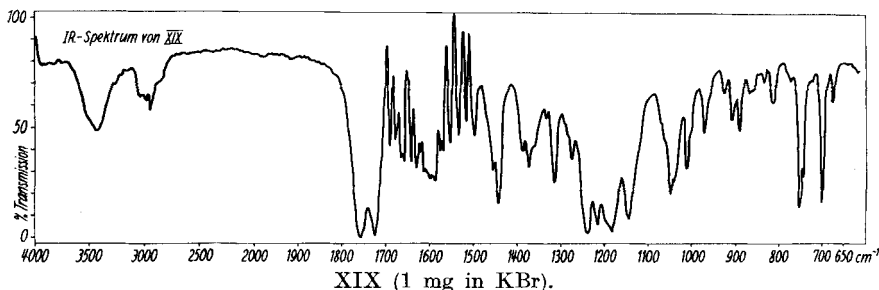


Durch Vergleich mit einem synthetischen Präparat der Struktur C<sup>I</sup> konnte *Bailey* für seine Substanz diese Formulierung ausschliessen. Da seine Verbindung durch HNO<sub>3</sub> nicht oxydiert, sondern nitriert wird, schied Formel B ebenfalls aus, so dass in diesem Fall die bicyclische Struktur A als wahrscheinlichste angenommen wurde<sup>3a</sup>).

Auf Grund der oben beschriebenen Abbaureaktionen nehmen wir an, dass Benzaldazin (und analog Furfuraldazin) Acrylester nach dem criss-cross-Schema anlagert und dabei ein Bis-pyrazolidin-Ringsystem liefert. Die grosse Ähnlichkeit der IR.-Spektren<sup>11)</sup> des Dimethylesters XVII und des Tetramethylesters XIX sowie der Vergleich mit dem IR.-Spektrum der zugehörigen Stammsubstanz XIXa scheint diese Annahme zu bestätigen (s. Fig.).

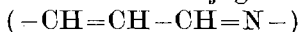


<sup>11)</sup> Diese wurden an der ETH. Zürich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Günthard aufgenommen und von ihm wie folgt interpretiert: Das Spektrum von XVII ist mit der Strukturformel durchaus vereinbar, sowohl was den Vergleich mit XIX anbetrifft, als auch in bezug auf die CH<sub>2</sub>-Gruppen, deren Nachweis aus dem IR.-Spektrum recht deutlich ausfällt. Das Spektrum von XIXa zeigt keinen Widerspruch zu dem von XVII und XIX; die kontrollierbaren Merkmale stehen mit denen von XVII und XIX im Einklang.



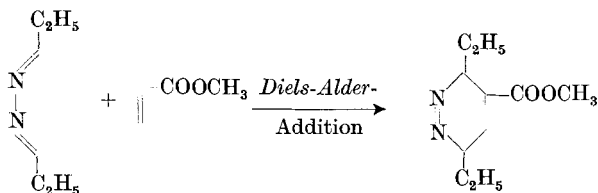
Aus dem Dimethylester XVII stellten wir durch Umsatz mit 1-Diäthylamino-2-aminoäthan das basische Amid XXIV her, durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> den entsprechenden Dialkohol XXV<sup>12)</sup>.

Im ersten Fall würde eine criss-cross-Addition an das System  $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ , in letzterem Fall eine doppelte normale *Diels-Alder*'sche Addition an die beiden konjugierten Teilsysteme



stattgefunden haben. Wir unternahmen keine Versuche, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden, zumal die Ausbeute an XXVI nur gering war.

Propionaldazin lagert ein Mol Acrylsäure-methylester an, wobei mindestens 2, wahrscheinlich 3 flüssige, isomere Basen entstehen, welche durch Destillation nur unvollkommen trennbar sind. Das Basengemisch addiert leicht 1 Mol CH<sub>3</sub>J unter Bildung eines wasserlöslichen, öligen Jodmethylates. Auch in diesem Falle unternahmen wir keine Versuche zur Konstitutionsaufklärung. Vielleicht ist eine der Basen auf folgende Weise entstanden:

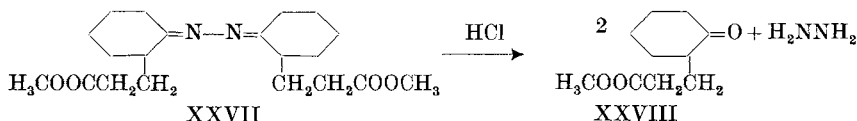


<sup>12)</sup> Weitere Derivate sind im experimentellen Teil erwähnt.





Cyclohexanonazin addiert zwei Mol Acrylsäure-methylester, so dass wir zunächst criss-cross-Addition vermuteten. Damit war aber die Spaltung des Reaktionsproduktes XXVII durch mässig konz. HCl bei 20° in Hydrazin und Cyclohexanon-2-propionsäure-methylester<sup>13)</sup> (XXVIII) nicht vereinbar. Das ursprüngliche Bis-Additionsprodukt XXVII ist demnach wohl das Azin dieses Ketonesters:

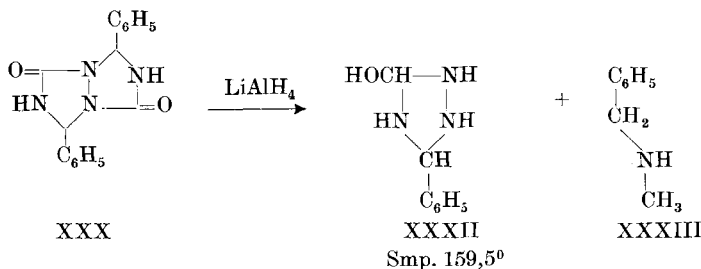


Seine Entstehung verdankt es der Addition des Methylacrylates an die durch die benachbarten Ketoimingruppen aktivierten  $\alpha$ -Methylengruppen der Cyclohexanringe. Diese Additionsweise ist vergleichbar mit der bekannten Cyanoäthylierungsreaktion<sup>14)</sup>, mit dem Unterschied, dass bei letzterer in der Regel ein Katalysator erforderlich ist.

Neben XXVII bildete sich noch eine Substanz der Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$  (Smp. 149–150°), welche mit konz. HCl kein Hydrazin abspaltete. Weder Carbonyl- noch Estergruppen waren in dieser Verbindung nachweisbar; eingehender wurde sie nicht untersucht.

Maleinsäure-dimethylester ergab mit Cyclohexanonazin eine Verbindung  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_4$ , welche beim Erhitzen mit  $\text{H}_2\text{O}$  eine Substanz  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$  lieferte. In letzterer waren weder Carboxylgruppen noch Carbonylgruppen nachweisbar, mit konz. HCl spaltete sie kein Hydrazin ab; die Methoxyl-Bestimmung zeigte 2 Methoxylgruppen an. Weitere Untersuchungen über diese Verbindung stellten wir nicht an.

Anhangsweise möchten wir erwähnen, dass das aus Benzaldazin und Cyansäure gebildete *Bailey*'sche Additionsprodukt XXX mit  $\text{LiAlH}_4$  sich nicht zum entsprechenden sauerstofffreien Diphenyl-bis-triazolidin reduzieren liess. Dagegen wurde eine eigentümliche reduktive Spaltung beobachtet, welche unter Aufsprennung des einen Triazolidinringes verläuft und zufolge der Analysen als Bruchstücke möglicherweise 3-Phenyl-5-hydroxy-triazolidin (XXXII) und Benzyl-methyl-amin (XXXIII) liefert:



Bezüglich der pharmakologischen Prüfung einiger der angeführten Verbindungen, siehe den Anhang zum experimentellen Teil.

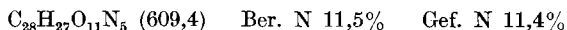
<sup>13)</sup> Diese Verbindung wurde erstmals durch die Einwirkung von  $\beta$ -Brompropionsäure-methylester auf Cyclohexanon-2-carbonsäure und folgende Decarboxylierung hergestellt (*R. D. Haworth & C. R. Mavin, J. chem. Soc. 1933, 1012*).

<sup>14)</sup> *Organic Reactions* **V**, 79 (1949), *J. Wiley & Sons*, New York.

Experimenteller Teil.<sup>15)</sup>

4,8-Diphenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-2,3,6,7-tetracarbonsäure-dianhydrid (I). 50 g im Hochvakuum getrocknetes Benzaldazin, 55 g Maleinsäureanhydrid und 50 cm<sup>3</sup> abs. Xylol wurden im Ölbad 20 Std. auf 145—150° erhitzt, wobei bald die Ausscheidung eines festen Körpers begann. Nach beendeter Reaktion kochte man die harte Masse wiederholt mit Eisessig aus, wobei ein farbloses, pulveriges Produkt ungelöst blieb. Letzteres wurde abgesaugt, mit Eisessig und zuletzt mit Äther gewaschen, war sodann völlig farblos und schmolz bei 248—249°<sup>4)</sup> (36 g, entsprechend 37%). Ein gleicher bei 120° ausgeführter Versuch ergab 34% des Produktes.

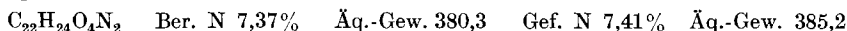
4,8-Diphenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-3,7-dicarbonsäure-dimethylester (XVII). 461 g Benzaldazin und 900 cm<sup>3</sup> Acrylsäure-methylester wurden 2 Tage im Autoklav auf 125—130° erhitzt. Das erhaltene honigartige Öl nahm man in einer Mischung Aceton-Methanol (ca. 1:1) auf und setzte eine Lösung von 350 g Pikrinsäure in Aceton zu. Nach einigen Min. begann die Kristallisation des Pikrates des Kondensationsproduktes, welches nach einigen Std. die gesamte Flüssigkeit erfüllte. Man saugte ab und wusch die harzigen Beiprodukte sorgfältig aus. Ausbeute: 305 g (22,7%) Pikrat vom Smp. 204°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton umkristallisiert (Smp. 207°).



Die Hauptmenge des rohen Pikrates wurde in 8 l Wasser suspendiert. Nach Zusatz von 80 g calc. Soda wurde die freie Base durch Rühren mit 1 l Benzol extrahiert. Es wurde die benzolische Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, die Hauptmenge Benzol abdestilliert und der Rückstand unter Kühlung und Rühren mit Petroläther versetzt, wobei die Base als farbloses Pulver ausfiel. Das abgesaugte und mit Petroläther gewaschene Produkt (Smp. 120—125°, Ausbeute 175,7 g (21,9% XVII bezogen auf Benzaldazin) ist praktisch rein, wie eine Titration mit Perchlorsäure<sup>16)</sup> zeigte:



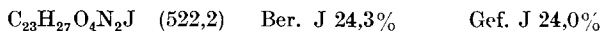
Durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther und Methanol-Wasser stieg der Smp. auf 137°.



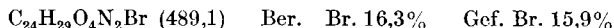
Ein Präparat vom Smp. 130° gab praktisch denselben N-Wert (7,40%).

Die wechselnden Smp. der Präparate beruhen möglicherweise auf dem Vorliegen von Gemischen von Stereoisomeren<sup>17)</sup> in wechselnden Mengenverhältnissen.

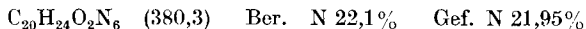
Derivate und Umwandlungen von XVII. a) *Jodmethylat*. Smp. 202<sup>3)</sup>, schwer löslich in Wasser.



b) *Bromäthylat*. Smp. 199°, in Wasser etwas leichter löslich als das Jodmethylat.



c) *Dihydrazid*. 4 g Ester, 8 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden 15 Std. im Rohr auf 90° erhitzt, dann wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der rötlich gefärbte Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Erhalten 1,5 g vom Smp. 217—221° (Zers.).



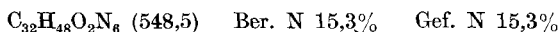
d) *Bis-diäthylamino-äthylamid XXIV*. 5 g Ester wurden mit 8,2 g (10 cm<sup>3</sup>) β-Diäthylamino-äthylamin 18 Std. im Rohr auf 90° erhitzt, in Wasser gegossen, von etwas schmierigen Produkten abfiltriert, das Filtrat 3 Tage im Perforator mit Benzol extrahiert, das Benzol abgedampft und der Rückstand auf Ton getrocknet. Aus Benzol-Benzin

<sup>15)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

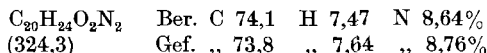
<sup>16)</sup> Methode nach G. F. Nadau & F. L. Branchen<sup>6)</sup>.

<sup>17)</sup> Von I sind 2 Stereoisomere bekannt (J. Kovacs et al.<sup>4)</sup>).

kristallisierte die Substanz farblos, Smp. 169—171° (0,56 g). (Durch weiteres Perforieren, nach Sättigung mit Pottasche, konnte keine weitere Menge der Substanz erhalten werden.) Die Verbindung ist in verdünnter HCl leicht löslich.



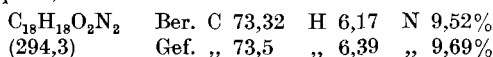
e) *Reduktion zum Di-alkohol XXV*. 10 g Ester wurden in einer Extraktionshülse im Soxhlet-Apparat über einer Suspension von 4 g LiAlH<sub>4</sub> in 200 cm<sup>3</sup> abs. Äther 15 Std. extrahiert. Man zersetzte die Li-Verbindung durch vorsichtigen Wasserzusatz unter Kühlen, saugte vom Hydroxydschlamm ab und kochte letzteren mehrmals mit Alkohol aus. Die alkoholischen Extrakte ergaben 7,8 g kristallinen Rückstand. Aus Wasser-Alkohol, Smp. 199°.



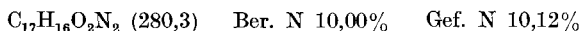
Bildet kein schwerlösliches Pikrat, ist in verdünnten Säuren löslich (die 5prozentige Lösung des Mono-hydrochlorides besitzt ein pH von 4—5).

f) *Thermische Spaltung*. 10 g Ester wurden im Kugelrohr bei 10 mm Druck erhitzt, wobei zwischen 200 und 220° ein gelbes, viskoses Öl überging (7,9 g). In einer vorgeschalteten Gasfalle kondensierte etwas Acrylsäure-methylester, der durch seinen Geruch, sowie durch die Entfärbung von 5-prozentiger Bromlösung (CCl<sub>4</sub>) erkannt wurde. Das übrige Destillat nahm man mit Äther auf und schüttelte die Lösung je dreimal mit 1-n. HCl bzw. HCl 1:1 aus. Der 1-n.-HCl-Auszug ergab bei der üblichen Aufarbeitung 0,4 g Ausgangsmaterial (Smp. 136—137° aus Petroläther-Benzol, Misch-Smp. ohne Depression).

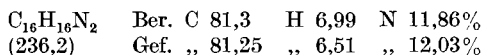
Der HCl-1:1-Extrakt lieferte 3,2 g gelbes Öl, welches im Kugelrohr destilliert wurde (Sdp. ca. 130°/0,002 mm). Man nahm das Destillat in wenig Äther auf und setzte bis zur beginnenden Trübung Petroläther zu. Nach längerer Eiskühlung kristallisierte XXb (1-Benzyl-3-phenyl-*A*<sup>2</sup>-pyrazolin-4-carbonsäure-methylester?) in farblosen Nadelchen vom Smp. 62,5—63° aus.



Beim Erwärmen dieses Esters auf dem Dampfbad mit ca. 10-proz. NaOH wird er zur entsprechenden Carbonsäure XXc (1-Benzyl-3-phenyl-*A*<sup>2</sup>-pyrazolin-4-carbonsäure?) verseift, welche beim Ansäuern mit der berechneten Menge Säure als kristallines Pulver ausfällt, das bei 108° unter Aufschäumen schmilzt. Eine bei 0,01 mm getrocknete Probe wurde analysiert.



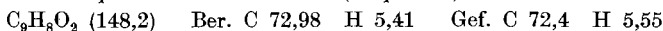
Eine weitere Probe von XXc wurde bei 10 mm Druck auf 80—90° erwärmt, wobei unter Aufschäumen Decarboxylierung eintrat. Das entstandene Öl erstarrte beim Erkalten kristallin. Man destillierte es im Kugelrohr (Sdp. 130°/0,001 mm) und erhielt in quantitativer Ausbeute farblose Kristalle vom Smp. 95°, Misch-Smp. mit XXIII (1-Benzyl-3-phenyl-*A*<sup>2</sup>-pyrazolin? Smp. 94—95°) ebenso. Die Analyse bestätigte die Identität beider Verbindungen.



Die nach der Abtrennung der basischen Teile verbliebene Ätherlösung (siehe weiter oben) wurde eingedampft, wobei 2,1 g eines zimtartig riechenden Öls zurückblieben. Dasselbe ergab bei der Vakuumdestillation ca. 1 g Zimtsäure-methylester vom Sdp. 127 bis 130°/10 mm ( $n_D^{20} = 1,5710$ ), der bei langem Stehen kristallin erstarrte (Smp. nach Trocknung auf Ton 35—36°).



Eine Probe des Esters wurde auf dem Dampfbad mit ca. 10-proz. NaOH verseift. Beim Ansäuern fiel Zimtsäure aus; nach Umkristallisation aus Benzol-Petroläther, Smp. 132—133°, Misch-Smp. mit reiner Zimtsäure (Smp. 133°) ebenso.



4,8-Diphenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-3,7-dicarbonsäure(XX). 175,5 g Dimethylester XVII wurden mit 54,6 g KOH in 350 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol 15 Std. unter Rückfluss (Natronkalkrohr) gekocht, sodann wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in 500 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, filtriert, und das Filtrat mit 78,7 cm<sup>3</sup> konz. HCl (d = 1,19) unter Rühren versetzt. Den entstandenen Brei filtrierte man ab und erhielt so 152 g Dicarbonsäure vom Smp. 265—266° (Zers., Gasentwicklung). Da die Substanz in allen üblichen Lösungsmitteln unlöslich war, wurde sie zur Analyse in NaOH gelöst und durch Zusatz von HCl erneut gefällt, abgesaugt und bei 110°/0,001 mm getrocknet. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (352,2) Ber. N 7,96% Äq.-Gew. 176,15 Ber. N 8,08% Äq.-Gew. 173,0

Umsetzungen der Dicarbonsäure XX. a) *Thermische Zersetzung*. 5 g Dicarbonsäure wurden 10 Min. auf 270—275° erhitzt, wobei sich unter Dunkelfärbung CO<sub>2</sub> entwickelte. Die entweichenden Gase enthielten keine ungesättigten Komponenten, da sie weder Brom- noch Permanganat-lösung entfärbten. Die Schmelze wurde mit Äther ausgezogen, wobei dunkle harzige Produkte ungelöst blieben. Man schüttelte den Ätherauszug mit 80 cm<sup>3</sup> 5-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und säuerte die wässrige Phase mit konz. HCl an, wobei sich eine teilweise kristalline Substanz abschied, die man nach längerer Eiskühlung absaugte (0,45 g, Smp. 117—120°). Das Produkt wurde bei 100°/0,001 mm sublimiert und einmal aus Benzol-Petroläther (ca. 1:1) umkristallisiert. Glänzende Blättchen vom Smp. 132,5—133°, Misch-Smp. mit reiner Zimtsäure vom Smp. 133° ebenso.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (148,15) Ber. C 72,98 H 5,41 Gef. C 72,2 H 5,44%

Nach der Abtrennung der Zimtsäure aus der Ätherlösung der Abbauprodukte schüttelte man diese zuerst mit 1-n. HCl zweimal aus und nachher mit HCl 1:1. Die Aufarbeitung des 1-n.-HCl-Auszuges ergab ein Öl (2-Methyl-3-phenyl-Δ<sup>1</sup>-pyrazolin, XXa), welches im Kugelrohr destilliert wurde. Sdp. 60°/0,01 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5958, 0,5 g Ausbeute.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 75,0 H 7,48 N 17,12%  
(160,15) Gef. „ 75,4 „ 7,55 „ 17,51%

Der Auszug mit HCl 1:1 lieferte bei der Aufarbeitung 0,9 g eines rötlichen Öls, das im Kugelrohr destilliert wurde. Das Destillat erstarrte kristallin. Man trocknete es auf Ton und kristallisierte aus Leichtbenzin um: 0,5 g Blättchen vom Smp. 94—95 (1-Benzyl-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin, XXIII).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 81,3 H 6,99 N 11,86%  
(236,2) Gef. „ 82,0 „ 6,97 „ 11,95%

Neutralstoffe bildeten sich bei der thermischen Zersetzung nicht<sup>18)</sup>.

*Oxydation von XXIII zu XXIIIa* (1-Benzyl-3-phenyl-pyrazol?). Zur Lösung von 0,5 g XXIII in 100 cm<sup>3</sup> Aceton fügte man unter Rühren 4 g KMnO<sub>4</sub> und rührte 3 Std. bei 15—25° (leichte Wasserkühlung). Man setzte hierauf 50 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O zu und entfernte im Vakuum bei 40° Badtemperatur das Aceton, filtrierte vom Braunstein und säuerte die wässrige Lösung mit konz. HCl an. Es schied sich 0,1 g Benzoesäure vom Smp. 121° ab, welche durch Misch-Smp. und Analyse (ber. C 68,6 H 4,92; gef. C 68,6 H 5,04%) identifiziert wurde. Die Extraktion des Braunsteins mit Äther ergab 0,3 g zähes Öl, welches im Kugelrohr fraktioniert wurde. Die Hauptfraktion (Sdp. ca. 120°/0,01 mm) erstarrte kristallin. Aus Leichtbenzin farblose, glänzende Blättchen (1-Benzyl-3-phenyl-pyrazol, XXIIIa) vom Smp. 58—60° (Ausbeute 0,2 g).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 81,96 H 6,02 N 11,97%  
(234,2) Gef. „ 81,69 „ 6,13 „ 12,39; 12,52%

Pikrat: Aus abs. Alkohol gelbe prismatische Kriställchen vom Smp. 113—114°.

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub> (463,3) Ber. N 15,12 Gef. N 15,31%

<sup>18)</sup> Wenn bei der Zersetzung höhere Temperaturen angewendet werden, bildet sich etwas Zimtaldehyd neben den übrigen Produkten.

b) *Oxydativer Abbau*. Die Lösung von 20 g Dicarbonsäure XX in 500 cm<sup>3</sup> Wasser + 4,8 g NaOH wurde im Verlaufe von 5 Std. mit der Lösung von 46 g KMnO<sub>4</sub> in 2 l Wasser bei 0–3° tropfenweise versetzt. Man liess zuletzt 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen und zerstörte den Permanganatüberschuss durch Zufügen von NaHSO<sub>3</sub>. Von letzterem wurden 16 g verbraucht, woraus man berechnen kann, dass beim Abbau pro Mol. Dicarbonsäure ca. 4,7 Atome O verbraucht worden waren.

Man filtrierte den Braunstein ab, dampfte das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und ätherte dreimal aus. Der Äther hinterliess beim Abdampfen 1,2 g öliges 3-Phenylpyrazol (XXI), das bald kristallin erstarrte. Man kristallisierte mehrmals aus Benzin unter Zusatz von wenig Benzol um. Farbloses, kristallines Pulver vom Smp. 76 bis 78°<sup>19)</sup>.

C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 75,0	H 5,58	N 19,44%
(144,2)	Gef. „ 75,45	„ 5,65	„ 19,92%

Pikrat: Smp. 173,5° (169° unkor.)<sup>20)</sup>. Blättchen aus Alkohol.

C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	Ber. C 48,26	H 2,97	N 18,76%
(373,3)	Gef. „ 48,0	„ 3,05	„ 18,45%

Synthetische Vergleichspräparate von 3-Phenylpyrazol<sup>21)</sup> (Smp. 76–78°) und dessen Pikrat (Smp. 171–172°) gaben mit den oben erhaltenen Präparaten keine Smp.-Depression.

Die vom 3-Phenylpyrazol befreite wässrige Lösung wurde mit 34 cm<sup>3</sup> HCl (d = 1,19) angesäuert und mehrmals mit Äther durchgeschüttelt; darauf wurde von Ungelöstem (Substanz XXII, Untersuchung derselben siehe weiter unten) abfiltriert, die ätherische Phase eingedampft, der feste Rückstand bei 80°/3 mm sublimiert und die so erhaltene Benzoesäure (2 g) aus Wasser umkristallisiert. Smp. 121°; Misch-Smp. mit Benzoesäure vom Smp. 121° ohne Depression.

Die wässrige Phase wurde sodann 15 Std. mit Äther extrahiert, wobei man 0,5 g in Äther schwerlöslicher Substanz erhielt. Man löste in wenig kaltem Wasser, filtrierte von amorpher Substanz und liess das Filtrat auf einem Uhrglas eindunsten, wobei zu Büscheln vereinigte prismatische Kristalle von Oxalsäure zurückblieben. Smp. 95°. Misch-Smp. mit Oxalsäure (Dihydrat) vom Smp. 98° ohne Depression. Die wässrige Lösung des Präparates gibt bei pH 2 mit CaCl<sub>2</sub>-Lösung unlösliches Calciumoxalat.

*Substanz XXII* (siehe oben). Man kristallisierte aus viel Eisessig unter Zusatz von wenig Wasser um. Zusatz von Äther leitete die Kristallisation ein, die sonst nur sehr langsam erfolgte. 7,0 g kristallines farbloses Pulver, Smp. 238–240° (Gasentwicklung).

C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 62,8	H 4,72	N 7,33%
(382,3)	Gef. „ 63,12	„ 4,76	„ 7,49%

4,8-Difuryl-( $\alpha, \alpha'$ )-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-3,7-dicarbonsäure-dimethylester (XVIII). 49,5 g Furfuraldazin, 120 cm<sup>3</sup> Acrylsäure-methylester und 1 g Hydrochinon wurden im Autoklaven 18 Std. auf 138–142° erhitzt. Das erhaltene helle Öl wurde in ca. 250 cm<sup>3</sup> Aceton aufgenommen und in der Hitze mit 50 g Pikrinsäure versetzt. Man kühlte mit Eis, nutschte den ausgefallenen Brei des Pikrates ab und wusch mit Aceton gut nach: 20 g gelbe Nadeln vom Smp. 196–197°. Das Pikrat wurde, wie oben für das Benzaldazin-Analoge XVII beschrieben, mit Sodälösung zersetzt und lieferte 10,1 g der Base, welche beim Anreiben mit wenig Alkohol kristallisierte. Aus Benzol-Petroläther farblose verfilzte Nadeln, Smp. 106°.

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 60,2	H 5,03	N 7,82	Äq.-Gew. Ber. 358,2
(358,2)	Gef. „ 60,5	„ 5,80	„ 7,80	Äq.-Gew. Gef. 363,2

<sup>19)</sup> Die Literatur gibt 78° an (Beilstein, 23, 177).

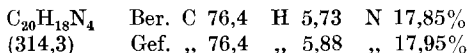
<sup>20)</sup> Die Literatur gibt 168° bzw. 170–171° an (Beilstein, 23, 178).

<sup>21)</sup> E. Buchner & C. Hachumian, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 42 (1902).

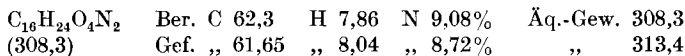
*Dihydrazid*. 4,2 g Dimethylester XVIII wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat 15 Std. auf 100° erhitzt, hierauf wurde das Produkt in eiskaltem Methanol aufgenommen, das unlösliche Hydrazid (0,9 g) abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadelchen, die in Alkohol schwer, in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Smp. 229—230°.



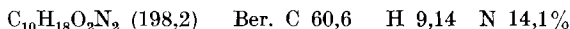
4,8-Diphenyl-3,7-dicyano-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan (XVI). 5 g Benzaldazin und 3 g Acrylsäurenitril wurden im Stahlrohr 36 Std. auf 135—142° erhitzt, hierauf wurde in Aceton aufgenommen und durch Zusatz von Äther das Kondensationsprodukt (0,15 g, Smp. 218°) abgeschieden. Aus Benzol-Äther oder aus Eisessig farblose, harte Prismen, Smp. 223—224°<sup>22)</sup>.



Crotonaldazin + Acrylsäure-methylester. 15 g Crotonaldazin (kristallin, Gemisch des Mono- und Dimeren<sup>23)</sup>, Smp. 74—84° unkor.) und 50 cm<sup>3</sup> Acrylsäure-methylester wurden unter Zusatz einer Spur Hydrochinon 2 Tage im Stahlrohr auf 140° erhitzt, sodann wurde der überschüssige Acrylester abdestilliert und der Rückstand bei 3 mm fraktioniert. Nach einer Fraktion unterhalb 100°, welche sich gegen HClO<sub>4</sub> nicht basisch verhielt (Kristallviolett als Indikator), ging von 100—115° ein Gemisch über, welches zufolge einer Titration mit HClO<sub>4</sub> 49-Mol-% der Base XXVI enthielt, und sodann bei 115—123° die annähernd reine Base (1,9 g, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4917).



Propionaldazin + Acrylsäure-methylester. 200 cm<sup>3</sup> Propionaldazin, 400 cm<sup>3</sup> Acrylsäure-methylester, 400 cm<sup>3</sup> abs. Xylol und ca. 0,5 g Hydrochinon wurden 4 Tage unter Rückfluss gekocht, sodann wurden die überschüssigen Ausgangsmaterialien und das Xylol bei 15 mm abdestilliert und der Rückstand bei 1—3 mm mit Hilfe einer ca. 15 cm langen *Raschig*-Ringkolonne fraktioniert: I, Sdp. 77—83°/1 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4652, 10,7 g; II, Sdp. 93—95°/1 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4668, 41,4 g; III, Sdp. 170—176°/3 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4720, 1,0 g.



Fraktion I: Gef. ,, 60,05 ,, 9,07 ,, 14,0%  
Fraktion II: Man destillierte nochmals und analysierte eine Mittelfraktion vom Sdp. 100—102°/2 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4668 (12,0 g).  
Gef. N 14,0% Ber. N 14,1%

Fraktion III: Gef. C 59,8 H 9,00 N 13,9%

*Jodmethylat von Fraktion I*. 5 g Fraktion I, 8 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 8 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>J wurden 9 Std. im Einschmelzrohr auf 80° erhitzt, wobei sich ein schweres Öl abschied. Man dekantierte die obere Schicht, nahm das Öl in Wasser auf, ätherte dreimal aus zur Entfernung gefärbter Beiprodukte, filtrierte und dampfte die wässrige Phase im Vakuum ein. Das erhaltene ölige Produkt wurde durch mehrstündiges Erhitzen auf 100° bei 14 mm getrocknet. Die wässrige Lösung des Jodides gibt mit AgNO<sub>3</sub>-Lösung sofort eine Fällung von AgJ.



Cyclohexanonazin + Maleinsäure-dimethylester (XXIX). 40 g Cyclohexanonazin und 55 cm<sup>3</sup> Maleinsäure-dimethylester wurden 24 Std. unter Rückfluss gekocht und nachher im Hochvakuum destilliert. Bei 138—147°/0,04 mm destillierte ein honigartiges, gelbes Öl, das nach 1—2 Wochen kristallin erstarrt war. Durch Verreiben mit Benzol-Petroläther erhielt man 5 g eines farblosen Pulvers. Smp. nach mehrmaligem

<sup>22)</sup> Der Versuch war schwierig reproduzierbar.

<sup>23)</sup> *J. Hladik*, Mh. Chem. **24**, 438 (1903).

Kristallisieren aus Schwerbenzin und aus Benzol-Petroläther, 109—111°. In 1-n. HCl ist die Verbindung löslich, Estergruppen sind nachweisbar (Hydroxamsäure-Test), dagegen keine Carbonylgruppen (Hydroxylamin-Test). Konz. HCl spaltet auch beim Erwärmen kein Hydrazin ab.

$C_{26}H_{38}O_7N_4$	Ber. C 60,2	H 7,38	N 10,82%	Mol.-Gew. 518,3
	Gef. ,, 60,4	,, 7,15	,, 10,65%	,, <sup>24)</sup> 497

Beim 2stündigen Kochen mit Wasser ging die Verbindung in Lösung. Beim Abkühlen kristallisierten Nadeln aus, die nach Umkristallisation aus Benzol den Smp. 170° zeigten. Die Verbindung ist keine Carbonsäure, gibt negativen Carbonyltest und spaltet mit konz. HCl kein Hydrazin ab.

$C_{22}H_{30}O_6N_2$	Ber. C 63,0	H 7,22	N 6,68	2 OCH <sub>3</sub> 14,83%
(418,4)	Gef. ,, 63,1	,, 7,33	,, 6,68	,, 15,35%

Cyclohexanonazin + Acrylsäure-methylester. 40 g Cyclohexanonazin, 80 cm<sup>3</sup> Acrylsäure-methylester und ca. 0,5 g Hydrochinon wurden im Stahlrohr 24 Std. auf 145° erhitzt, hierauf wurde der überschüssige Acrylester im Vakuum abdestilliert und der zähe Rückstand im Kragenkolben im Hochvakuum destilliert. Bei 90—140°/0,01 mm ging ein grösstenteils erstarrendes Öl über (s. unten). Nach einer öligen Zwischenfraktion destillierte bei 170—190°/0,01 mm ein viskoses, gelbliches Öl (13,6 g,  $n_D^{20} = 1,5100$ ), welches das Azin XXVII des Cyclohexanon-2-propionsäure-methylesters darstellt.

$C_{20}H_{32}O_4N_2$	Ber. C 65,9	H 8,84	N 7,7	OCH <sub>3</sub> 17,0%
(364,4)	Gef. ,, 65,8	,, 8,55	,, 7,9	,, 17,0%

*Spaltung von XXVII durch HCl.* 5 g der Verbindung, gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Methanol, wurden mit 3 cm<sup>3</sup> konz. HCl versetzt und ½ Std. stehen gelassen. Das ausgefallene Hydrazin-dihydrochlorid wurde abfiltriert (0,65 g) und durch Smp., Misch-Smp. und positive Reaktion mit *Fehling'scher* Lösung charakterisiert. Es war unzersetzt sublimierbar und leicht wasserlöslich. Das Filtrat des Hydrazin-dihydrochlorids wurde eingedampft, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und ausgeäthert, wobei ein Teil des Öles nicht in den Äther ging. Die Ätherlösung wurde nach Trocknung über Natriumsulfat eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 135—137°/11 mm destillierte Cyclohexanon-2-propionsäure-methylester<sup>25)</sup> (XXVIII) über,  $n_D^{20} = 1,4640$ . Die Verbindung war zufolge *Lassaigne-Test* stickstofffrei. Sowohl die Carbonyl- als auch die Estergruppe waren nachweisbar.

$C_{10}H_{16}O_3$ (184,2)	Ber. C 65,2	H 8,76%	Gef. C 65,0	H 8,80%
---------------------------	-------------	---------	-------------	---------

0,5 g dieser Verbindung wurden mit 4 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 g KOH 4 Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei der Ester in Lösung ging. Man säuerte an, ätherte dreimal aus, trocknete den Äther über Natriumsulfat, dampfte ein, destillierte den Rückstand im Kugelrohr (Sdp. ca. 140°/3 mm) und kristallisierte das erstarrte Destillat aus Äther-Petroläther um. Smp. der so erhaltenen Cyclohexanon-2-propionsäure 64—66°<sup>26)</sup>.

$C_9H_{14}O_3$ (170,1)	Ber. C 63,5	H 8,35%	Gef. C 63,5	H 8,29%
------------------------	-------------	---------	-------------	---------

*Untersuchung der Fraktion 90—140°/0,01 mm (siehe oben).* Man presste das grösstenteils erstarrte Material auf Ton ab und kristallisierte das farblose Produkt zweimal aus Benzol-Petroläther um. Kristallines Pulver vom Smp. 149—150°. Estertest und Carbonyltest waren negativ, konz. HCl spaltete auch in der Wärme kein Hydrazin ab; 1-proz. KMnO<sub>4</sub>-Lösung wurde sofort entfärbt.

$C_{18}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 71,50	H 8,67	N 9,26%	Mol.-Gew. 304,2
	Gef. ,, 71,55	,, 8,80	,, 9,25%	,, <sup>24)</sup> 281

<sup>24)</sup> Kryoskopisch in Cyclopentadecanon bestimmt.

<sup>25)</sup> *Haworth & Mavin*<sup>13)</sup> geben 140—142°/15 mm an.

<sup>26)</sup> Von *Haworth & Mavin*<sup>13)</sup> wird 65—66° angegeben.



4,8-Difuryl-( $\alpha, \alpha'$ )-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-2,3,6,7-tetracarbonsäure-dianhydrid (VII). 45 g Furfuraldazin, 75 g Maleinsäureanhydrid und 150 cm<sup>3</sup> Benzol wurden 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlte mit Eis, setzte soviel Aceton zu, dass die entstandenen Harze gerade in Lösung gingen und saugte das kristalline Kondensationsprodukt ab (20 g entspr. 22% Ausbeute, Smp. 221°). Aus Acetanhydrid-Benzol, Smp. 224°. Die Verbindung war in 1-n. NaOH löslich, unlöslich dagegen in 1-n. oder konz. HCl.

$C_{18}H_{12}O_8N_2$	Ber. C 56,2	H 3,13	N 7,29%
(384,3)	Gef. „ 56,0	„ 3,15	„ 7,28%

Entsprechende Tetracarbonsäure VIII. Man löste 2,0 g obigen Dianhydrids in 20,8 cm<sup>3</sup> 1-n. NaOH, filtrierte und versetzte das Filtrat mit 21,0 cm<sup>3</sup> 1-n. HCl, filtrierte sofort von ausgeschiedenen braunen Flocken ab und liess das Filtrat stehen, wobei nach einigen Sek. die Kristallisation der Tetracarbonsäure begann, welche erst nach 2 Tagen beendet war. 1,3 g Kristalle vom Smp. 219°. Zur Analyse wurde bei 0,001 mm getrocknet. Gemäss derselben kristallisiert die Substanz mit zwei Molekeln Wasser. Das Äq.-Gew. wurde durch Titration mit 0,1-n. NaOH bestimmt.

$C_{18}H_{16}O_{10}N_2$ (420,4)	Ber. C 51,3	H 3,84	N 6,67%	Äq.-Gew. 105,1
$C_{18}H_{16}O_{10}N_2 \cdot 2H_2O$ (456,4)	Ber. „ 47,30	„ 4,43	„ 6,07%	„ 114,1
	Gef. „ 47,25	„ 4,48	„ 6,18%	„ 113,1

*p*- bzw. *o*-Substituierte Benzaldazine + Maleinsäureanhydrid. Ansätze und Aufarbeitung wie bei (I) beschrieben. Die folgende Tab. gibt den Namen der substituierten Benzaldazine, die Ausbeute, den Smp. der Bis-Kondensationsprodukte und die Analysendaten. Die Ausbeute bei der Addition von Maleinsäureanhydrid an *p*, *p'*-disubstituierte Benzaldazine sinkt bei der Einführung von Cl in das Benzaldazin von 37 auf 20%. Die Substitution durch ortho-para-dirigierende Gruppen steigert die Ausbeute, z. B. bis auf 80% im Falle der Dimethylamino-Gruppe.

Derivate der aus di-Substituierten Benzaldazinen + Maleinsäureanhydrid erhaltenen 4.8-(*X, X'*-Di-substit.-phenyl-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-2,3,6,7-tetracarbonsäure-dianhydride (s. Tabelle). a) *Tetracarbonsäure IX*. Aus dem Dianhydrid II auf gleiche Weise wie VIII dargestellt und gereinigt. Zur Analyse wurde bei 130—140°/3 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Smp. 253°.

$C_{22}H_{18}O_8N_2Cl_2$	Ber. C 51,8	H 3,57%	Äq.-Gew. 127,25
(509,0)	Gef. „ 52,5	„ 3,52%	„ 129,6

b) *Verseifung von III zur freien Dihydroxy-Verbindung XI*. 3 g Diacetat III wurden mit 26 g 20-proz. KOH 15 Std. unter Rückfluss erhitzt, hierauf wurde mit Wasser verdünnt und mit 17 cm<sup>3</sup> HCl (d = 1,19) versetzt. Man verdampfte zur Trockne, löste in möglichst wenig Wasser wieder auf und liess mehrere Tage bei 0° stehen, wobei sich 1,1 g Kristalle abschieden. Smp. 227°. In Alkohol und Dioxan ist die Verbindung unlöslich. Zur Analyse trocknete man bei 110°/3 mm.

$C_{22}H_{20}O_{10}N_2$	Ber. C 55,9	H 4,27%	Äq.-Gew. 118,1
(472,4)	Gef. „ 55,3	„ 4,34%	„ 116,3

c) *Tetracarbonsäure X*. Darstellung wie unter a) beschrieben. Smp. 231,5°, löslich in konz. HCl, nicht jedoch in 1-n. HCl. Zur Analyse bei 0,001 mm getrocknet.

$C_{24}H_{24}O_{10}N_2$	Ber. C 57,6	H 4,83%	Äq.-Gew. 125,1
(500,4)	Gef. „ 57,7	„ 5,00%	„ 125,3

d) *Bis-diäthylamino-äthylimid XII*. 15 g Dianhydrid IV und 9,1 cm<sup>3</sup> (7,5 g) 1-Diäthylamino-2-aminoäthan wurden vermischt, wobei unter starker Erwärmung die Reaktion einsetzte. Man erwärmte mit aufgesetztem Steigrohr weiter, hielt 30 Min. bei 195° und evakuierte zuletzt 5 Min. auf 14 mm, um das gebildete Wasser und das überschüssige Diamin zu entfernen. Die feste Reaktionsmasse wurde unter guter Kühlung mit 1-n.

HCl durchgearbeitet, bis sich der grösste Teil gelöst hatte. Man filtrierte rasch vom Unge- lösten und setzte zum Filtrat die berechnete Menge 1-n. NaOH, wobei das Diimid XII als hellbraunes Pulver ausfiel. Nach mehrmaligem Kristallisieren aus Benzol-Benzin erhielt man 4,2 g farblose Substanz vom Smp. 215–216°.

$C_{36}H_{48}O_6N_6$  (660,4) Ber. N 12,7% Äq.-Gew. 330,2 Gef. N 12,5% Äq.-Gew. 332,9

Gegen 1-n. NaOH ist die Verbindung auch in der Wärme beständig, durch 0,5-n. HCl wird sie hingegen schon bei 45° verseift, wobei man ein in NaOH lösliches Produkt erhält.

4,8-(x,x'-Disubst. Phenyl)-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-2,3,6,7-tetracarbonsäure- dianhydride.

Ausgangs- material (Azin)	End- produkt Formel- Nr.	Aus- beute %	Smp. ° C	Berechnet				Gefunden			
				C	H	N	Äq.- Gew.	C	H	N	Äq.- Gew.
p,p'-Dichlor- benzaldazin .	II*	20	284	55,75	2,98			55,5	3,02		
p,p'-Diacetoxy- benzaldazin .	III	48	258— 260			5,38	130,1			5,45	127,7
p,p'-Dimethoxy- benzaldazin	IV	60	270— 271			6,03	116,1			5,80	116,9
p,p'-Di-methyl- amino-benzald- azin . . . . .	V	80	281,5— 282,5	63,70	5,30	11,4		63,35	5,42	11,4	
o,o'-Dinitro- benzaldazin .	VI	49	272°			11,34	123,8			11,09	123,8

\* Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° getrocknet.

e) *Bis-N-hydroxylimid XV*. 5 g Dianhydrid IV wurden bei 20° zur stark gerührten Mischung von 100 cm<sup>3</sup> Dioxan, 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 10 g wasserfreiem Natriumacetat gegeben, 15 Min. bei dieser Temperatur gerührt und sodann 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man, wusch zuerst mit Dioxan, dann mehrmals mit Wasser und erhielt so 6 g eines farblosen Pulvers. Zur Reinigung löste man dieses in 5-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, filtrierte und säuerte das Filtrat mit konz. HCl an. Farbloses Kristallmehl, Smp. 312–314° (unter Verkohlung). Mit 1-proz. FeCl<sub>3</sub> keine Farbreaktion. Zur Analyse wurde bei 110°/3 mm getrocknet.

$C_{24}H_{22}O_8N_2$  (494,4) Ber. N 11,34% Äq.-Gew. 247,2 Gef. N 11,50% Äq.-Gew. 246,4

f) *Bis-diäthylamino-äthylamid XIII*. 30 g Dianhydrid V wurden in einem mit Rührer, Tropfrichter und absteigendem Kühler versehenen 3-Halskolben in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Xylol suspendiert und auf 100° erhitzt. Nun tropfte man im Verlauf von ca. 15 Min. die Lösung von 18 cm<sup>3</sup> 1-Diäthylamino-2-amino-äthan in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Xylol zu und erhitzte anschliessend zum Sieden, bis 185 cm<sup>3</sup> Xylol-Wassergemisch überdestilliert waren. Man setzte hierauf nochmals 250 cm<sup>3</sup> Xylol zu und destillierte weitere 50–70 cm<sup>3</sup> ab (die letzten Tropfen waren nicht mehr durch Wasser getrübt), kochte kurz mit Tierkohle und filtrierte durch einen Dampftrichter. Auf Zusatz von Benzin fiel aus

dem Filtrat ein braunes Pulver aus, das aus Methanol unter Zusatz von Benzol umkristallisiert wurde. Farbloses, in 1-n. HCl lösliches Pulver vom Smp. 246—248° (3,5 g).

$C_{38}H_{52}O_4N_8$  (684,8) Ber. N 16,4% Äq.-Gew. 171,2 Gef. N 16,4% Äq.-Gew. 173,4

g) 4,8-Di-(*o*-amino-phenyl)-1,5-diaza-bicyclo-[0,3,3]-octan-2,3,6,7-tetracarbonsäure (XIV). 10,5 g Dinitroverbindung VI wurden in 85 cm<sup>3</sup> 1-n. NaOH gelöst, mit ca. 100 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und in Gegenwart von 0,1 g Palladiumschwarz hydriert; dabei wurden 97% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator, setzte zum Filtrat 84 cm<sup>3</sup> 1-n. HCl und saugte den breiigen Niederschlag ab. Das Produkt löst sich sowohl in 1-n. Säuren wie auch Basen, ist dagegen in organischen Lösungsmitteln unlöslich und schmilzt nicht bis 320°. Trocknung bei 100°/3 mm. Die Verbindung enthält 2 Mol Kristallwasser (vgl. VIII):

$C_{22}H_{22}O_8N_4 + 2H_2O$	Ber. C 52,2	H 5,18	N 11,06%
(506,4)	Gef. ,, 51,95	,, 5,34	,, 10,98%

Reduktion von 4,8-Diphenyl-2,6-dioxo-1,3,5,7-tetraaza-bicyclo-[0,3,3]-octan (XXX) mit  $LiAlH_4$ . 10,1 g XXX wurden in einer Soxhlet-Hülse 1 ½ Tage über einer siedenden Suspension von 5 g  $LiAlH_4$  in ca. 300 cm<sup>3</sup> Dioxan extrahiert. Man zersetzte die Li-Verbindung durch vorsichtigen Zusatz von Essigester und nachher von Wasser, wobei  $NH_3$ -Geruch auftrat. Dann filtrierte man vom Hydroxydschlamm, kochte denselben mehrmals mit Dioxan aus und dampfte die vereinigten Filtrate im Vakuum ein, wobei man 4,6 g eines aminartig riechenden Rückstandes erhielt. Derselbe erstarrte zum Teil kristallin. Man presste auf Ton ab und erhielt so 0,7 g farbloses Pulver, das durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol rein erhalten wurde. Smp. 159,5° (Nadelchen). Zufolge der Analyse könnte es sich um 3-Phenyl-5-hydroxy-triazolidin-(1, 2, 4) (XXXII) handeln.

$C_8H_{11}ON_3$	Ber. C 58,2	H 6,73	N 25,5%
(165,2)	Gef. ,, 58,1	,, 6,84	,, 25,4%

Der Ton (siehe oben) wurde mit siedendem Äther mehrmals extrahiert, aus den Extrakten der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhielt hierbei zwei Fraktionen: Sdp. 95—96°/38 mm,  $n_D^{20} = 1,5190$  bzw. 96—97,5°/38 mm,  $n_D^{20} = 1,5235$ . Letztere Fraktion diente zur Stickstoff-Analyse, die auf das Vorliegen von Benzyl-methyl-amin (XXXIII) hindeutete. Die Reaktion auf sekundäre Amine mit Natriumnitroprussiat + Acetaldehyd<sup>27)</sup> war positiv.

$C_8H_{11}N$ (121,2)	Ber. N 11,56%	Gef. N 11,48%
----------------------	---------------	---------------

**Pharmakologische Prüfungen:** Diese wurden an einzelnen Stichproben in den verschiedenen Substanzgruppen von den Herren Dr. W. Surber und Dr. W. Taterka ausgeführt. Die Toxizität und pharmakologischen Wirkungen der Additionsprodukte von Maleinsäureanhydrid oder Acrylsäureester an Aldazine waren im allgemeinen sehr gering. Wir führen dies auf die sehr geringe Basizität des Pyrazolidino-pyrazolidin-Ringsystems zurück. Durch Einführung basischer Seitenketten liess sich die pharmakologische Wirkung in einigen Fällen stark erhöhen. So ist z. B. XXIV ein starkes Krampfgift mit einer  $LD_{50}^{l.v.} = 15$  mg/kg Maus.

Von einzelnen Befunden mit positivem Ergebnis mögen die folgenden erwähnt sein: XVII scheint eine fiebersenkende Wirkung am Kaninchen zu besitzen, jedoch nicht so stark wie Dimethylaminophenazon (Pyramidon). X zeigt keinen antipyretischen, aber einen, wenn auch sehr geringen, analgetischen Effekt, mit 100 mg/kg Maus (*p. o.*). 3-Phenyl-5-hydroxytriazolidin (XXXII) entfaltete an der Maus ebenfalls eine nur unbedeutende analgetische Wirkung, war aber in hoher Dosierung (*p. o.*) stark sedativ (500 mg/kg Maus): am Meerschweinchen konnte kein antipyretischer Effekt beobachtet werden.

<sup>27)</sup> N. Cheronis, Micro- and Semimicromethods, S. 474; Interscience Publishers, New York 1954.

Mit dem Tetranatriumsalz von VIII liess sich an der Ratte bei der blutigen, akuten Carotis-Druckmessung eine deutliche Blutdrucksteigerung feststellen, aber erst bei der sehr hohen Dosierung (*i. v.*) von 50–100 mg/kg. Der Dialkohol XXV erzeugte mit 20 mg/kg Ratte (*i. v.*) eine starke, kurzdauernde Blutdrucksenkung, und mit 10 mg/kg sank der Blutdruck über längere Zeit stetig ab ( $LD_{100}^{i. v.} = 50 \text{ mg/kg}$  Maus). Die eingangs erwähnte Substanz XXIV ergab bei der intravenösen Verabreichung von 5 mg/kg Ratte eine deutliche Blutdrucksteigerung.

Spezifische pharmakologische Wirkungen mit kleinen Dosen der untersuchten Substanzen wurden nicht beobachtet.

### Zusammenfassung.

Benzaldazin lagert zwei Molekeln Acrylsäure-methylester an. Das Additionsprodukt ist ein substituiertes Pyrazolidino-(1,2)-pyrazolidin (XVII), was einerseits aus dem oxydativen Abbau zu 3-Phenylpyrazol, andererseits aus dem Vergleich des IR.-Spektrums mit den IR.-Spektren zweier ähnlicher Pyrazolidino-(1,2)-pyrazolidine von gesicherter Struktur hervorgeht. Die Stellung der Substituenten im Additionsprodukt wurde aus dem Verlauf der thermischen Aufspaltung ermittelt. Furfuraldazin bildet mit Acrylsäure-methylester ein analog zusammengesetztes Produkt.

Substituierte Benzaldazine und Furfuraldazin lagern zwei Molekeln Maleinsäureanhydrid an, wie dies in gleicher Weise früher beim Benzaldazin selbst beobachtet worden war; es wurden Ausbeuten bis zu 80% erhalten. Benzaldazin addiert ferner zwei Molekeln Acrylsäurenitril.

Crotonaldazin addiert zwei, Propionaldazin eine Molekel Acrylsäure-methylester; die Struktur der erhaltenen Verbindungen ist noch nicht sichergestellt.

Cyclohexanonazin vereinigt sich mit zwei Molekeln Acrylsäure-methylester zum Azin des Cyclohexanon-2-propionsäure-methylesters.

Einige der dargestellten Verbindungen wurden pharmakologisch geprüft.

Forschungsabteilung  
der SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT,  
Zofingen.

---