

*Zusammenfassung*

Die Aryloxyacetophenone des Typus  $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ar}'$  werden in der Hitze bei normalem Druck in Wasser, eine Säure  $\text{Ar}'-\text{COOH}$ , ein Phenol  $\text{Ar}-\text{OH}$  und zwei Aldehyde  $\text{Ar}-\text{CHO}$  und  $\text{Ar}'-\text{CHO}$  zersetzt; die neuen Aldehydfunktionen erscheinen an den Ringstellen, wo sich vor der Reaktion die Hydroxyl- und die Carbonylgruppe befanden.

Die Inversion pyrogenen Ursprunges einer Sauerstoff-Kohlenstoff-Atomfolge in einer Ringseitenkette stellt an sich ein originelles Reaktionsmechanismusproblem dar. Exogene Sauerstoffzufuhr scheint nicht für die pyrogene Zersetzung der Aryloxyacetophenone wesentlich zu sein. Diese Methode kann für die Darstellung gewisser sonst schwer zugänglicher Aldehyde verwendet werden.

Laboratoire de Chimie Organique de la Fondation Curie  
Institut du Radium, 26 rue d'Ulm, Paris 5<sup>e</sup>

## 256. Auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen XV<sup>1)</sup> Über Azetidin-2,4-Dione (Malonimide)<sup>2)</sup>

von **Emilio Testa, Luigi Fontanella, Gian Franco Cristiani und Luigi Mariani**

Herrn Professor Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. IX. 59)

Im Rahmen einer Untersuchung über Substanzen, die potentiell auf das Zentralnervensystem wirksam sind, haben wir vor kurzem mehrere 3,3-disubstituierte Azetidin-2-one (I), die eine früher unbekannte Verbindungsklasse bildeten, durch verschiedene Verfahren hergestellt<sup>3)</sup>. Zahlreiche dieser Produkte zeigen eine hervorragende hypnotische und sedative Wirkung<sup>4)</sup> und werden zur Zeit klinisch geprüft. Es schien uns daher interessant, die entsprechenden 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione (II) herzustellen, einerseits um die Änderung der pharmakologischen Aktivität in bezug auf I nachzuprüfen, andererseits um unsere Untersuchungen über 3,3-disubstituierte viergliedrige Heterocyclen [Azetidin-2-one (I)<sup>3)</sup>, Azetidine (III)<sup>5)</sup> und  $\beta$ -Lactone (IV)<sup>6)</sup>] weiterzuführen.

<sup>1)</sup> XIV. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> Vorgetragen an der Sommersversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 12. September 1959 in Lausanne und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

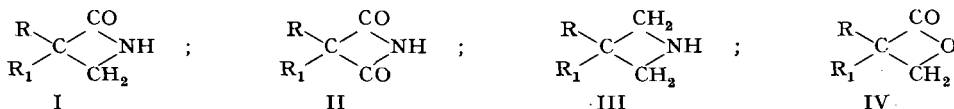
<sup>3)</sup> a) E. TESTA, L. FONTANELLA & F. FAVA, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **13**, 152 (1958); b) E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & F. FAVA, *Liebigs Ann. Chem.* **614**, 158 (1958); c) E. TESTA, F. FAVA & L. FONTANELLA, *ibid.* **614**, 167 (1958); d) E. TESTA & L. FONTANELLA, *ibid.* **616**, 148 (1958); e) L. FONTANELLA & E. TESTA, *ibid.* **622**, 117 (1959); f) E. TESTA & L. FONTANELLA, *ibid.* **625**, 95 (1959); g) E. TESTA, L. FONTANELLA & G. F. CRISTIANI, *ibid.* **626**, 121 (1959).

<sup>4)</sup> a) G. MAFFII, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **14**, 176 (1959); b) G. MAFFII, B. SILVESTRINI & G. BIANCHI, *ibid.* **14**, 269 (1959); c) G. MAFFII, *ibid.* **14**, 363 (1959).

<sup>5)</sup> a) E. TESTA, L. FONTANELLA & G. F. CRISTIANI, *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 114 (1959); b) E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & L. MARIANI, *ibid.* im Druck; c) in Vorbereitung.

<sup>6)</sup> E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & F. FAVA, *Liebigs Ann. Chem.* **619**, 47 (1958).

Azetidin-2,4-dione bildeten bis vor wenigen Monaten eine fast unbekanntene Verbindungskategorie. Inzwischen haben A. EBNÖTHER und Mitarb.<sup>7)</sup> eine genaue und breit angelegte Untersuchung über diese Verbindungen durchgeführt und sehr interessante Ergebnisse erreicht. Die Autoren haben auch eine vollständige Literaturübersicht veröffentlicht, die die früher als Azetidin-2,4-dione beschriebenen Produkte kritisch

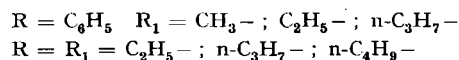
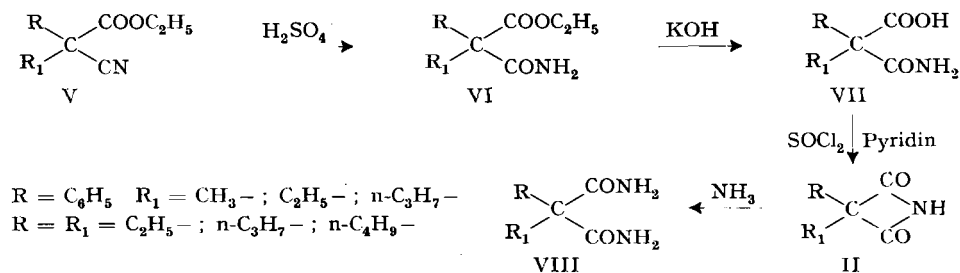


betrachtet und damit die aktuellen Kenntnisse dieser Verbindungsreihe klargestellt.

Alle von A. EBNÖTHER und Mitarb. hergestellten Malonimide sind am Stickstoff substituiert, da die durch die Autoren bearbeitete Umsetzung der disubstituierten Malonsäuredichloride mit stark basischen Aminen sowie im Fall des Ammoniaks<sup>8)9)</sup> nur zur Bildung von Diamiden führt. Substituierte Malonimide bilden sich dagegen mit schwachen Basen. Es ist uns jetzt gelungen, durch ein neues allgemeines Herstellungsverfahren sechs 3,3-disubstituierte Azetidin-2,4-dione (II) (drei 3-Phenyl-3-alkyl- und drei 3,3-Dialkyl-Derivate) mit unsubstituierter Imidgruppe darzustellen.

Wir haben auch das chemische Verhalten dieser Malonimide untersucht, und wir glauben, dadurch eine kleine Lücke der Kenntnisse über diese interessante Verbindungskategorie ausgefüllt zu haben.

Wir sind von den leicht erhältlichen disubstituierten Cyanessigsäure-äthylestern<sup>3a)3b)10)11)12)</sup> V ausgegangen, die durch warme konz. Schwefelsäure in die  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Malonsäureester-halbamide VI umgewandelt werden. Letztere werden bei Zimmertemperatur mit alkoholischer Kalilauge zu den  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Malonsäurehalbamiden VII verseift. Dieses Verfahren scheint uns von breiterer Anwendungsmöglichkeit als das früher von uns beschriebene<sup>13)</sup> zu sein. Der nachfolgende Ringschluss wird im Falle der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -alkyl-substituierten Verbindungen durch Einwirkung von Pyridin auf eine Suspension der betreffenden Malonsäurehalbamide in Thionylchlorid durchgeführt. Liegen bei VII dagegen zwei Alkylreste



<sup>7)</sup> A. EBNÖTHER, E. JUCKER, E. RISSI, J. RUTSCHMANN, E. SCHREIER, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, *Helv.* **42**, 918 (1959).

<sup>8)</sup> Chem. Fab. HEYDEN, DRP. 310426 vom 25. 11. 1918.

<sup>9)</sup> E. FISCHER & A. DILTHEY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 844 (1902).

<sup>10)</sup> J. C. HESSLER & W. F. HENDERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **43**, 672 (1921).

<sup>11)</sup> B. C. HESSE, *Amer. chem. J.* **18**, 746 (1896).

<sup>12)</sup> M. CONRAD, *Liebigs Ann. Chem.* **340**, 319 (1905).

<sup>13)</sup> R. FUSCO & E. TESTA, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **12**, 823 (1957).

als Substituenten vor, so tritt unter diesen Bedingungen kein Ringschluss ein. Letzterer kommt dagegen bei der gleichzeitigen Einwirkung von Pyridin und  $\text{SOCl}_2$  auf eine Benzol-Suspension von  $\alpha, \alpha$ -Dialkyl-VII zustande. In beiden Fällen bilden sich als Produkte einer abweichenden, in einigen Fällen sogar vorwiegenden Reaktion unter Wasserabspaltung die  $\alpha, \alpha$ -disubstituierten Cyancessigsäurechloride. Misslungen ist indessen der Ringschluss in drei Fällen von Malonsäurehalbamiden: beim  $\alpha$ -Phenyl-, und  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl-malonsäurehalbamid sowie beim  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-N-äthyl-malonsäurehalbamid.

Die hergestellten 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione sind weisse, geruchlose, niedrigschmelzende oder flüssige Verbindungen, die sich unzersetzt destillieren lassen und sich leicht in organischen Lösungsmitteln lösen. Wegen des niedrigen Schmelzpunktes tritt manchmal die Kristallisation nur mit Schwierigkeit ein. Alle diese Eigenschaften stehen mit jenen der schon beschriebenen N-substituierten Azetidin-2,4-dione sehr gut im Einklang<sup>7)</sup>. Die IR.-Spektra, in Nujol aufgenommen, zeigen die für Malonimide typische Carbonylbande bei 1740–1750  $\text{cm}^{-1}$  auf.

Alle hergestellten 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione sind zur Charakterisierung durch eine gesättigte Lösung von Ammoniak in Methanol nach A. EBNÖTHER und Mitarb. in die entsprechenden Malonsäurediamide VIII umgewandelt worden. Die Konstitution der neuen Malonimide wurde auch durch ihre Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu den bekannten 3,3-disubstituierten Azetidinen (III)<sup>5)</sup> bestätigt.

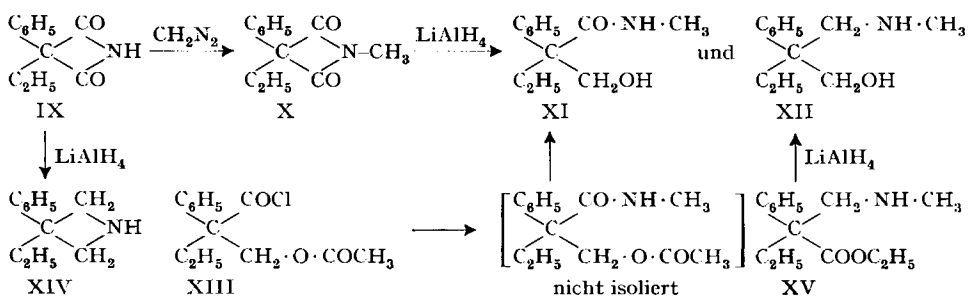
Das chemische Verhalten dieser Verbindungen ist weiter am Beispiel des 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dions (IX) untersucht worden. 10-proz. Natronlauge spaltet den Imidring schon bei Zimmertemperatur in 10 Std. auf, wobei  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäurehalbamid gebildet wird. Gegen Säuren ist der Ring dagegen ziemlich beständig; so wurde nach 12-stündigem Behandeln bei Zimmertemperatur mit 10-proz. Salzsäure 3-Phenyl-3-äthyl-Azetidin-2,4-dion quantitativ zurückgewonnen. Selbst nach einstündigem Kochen von IX mit alkoholischer Essigsäure, d. h. unter Bedingungen, bei welchen die N-substituierten Azetidin-2,4-dione nach EBNÖTHER und Mitarb.<sup>7)</sup> gespalten werden, bleibt IX zum Teil erhalten. Es scheint also dass die einen freien Iminorest besitzenden Azetidin-2,4-dione gegenüber saurer Hydrolyse beständiger sind als die N-substituierten Derivate. Die N-Alkylierung der Azetidin-2,4-dione bietet recht grosse Schwierigkeiten. Nur durch Einwirkung einer ätherischen Lösung von Diazomethan auf IX haben wir das 1-Methyl-3-phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion erhalten können.

Sehr interessant erwies sich das Verhalten von IX gegen Reduktionsmittel. Bei der katalytischen Hydrierung mit 5-proz. Palladium auf Tierkohle oder mit Platinoxyd erweist sich der Ring der 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione als völlig beständig, was mit den früheren Befunden an den N-substituierten Derivaten<sup>7)</sup> sowie an 3,3-disubstituierten Azetidin-2-onen<sup>3a)</sup> in Einklang steht. Dagegen führt die Einwirkung von  $\text{LiAlH}_4$  in Äther zu verschiedenen Ergebnissen, je nach der An- oder Abwesenheit eines Substituenten am Imidrest. Im ersten Falle tritt Ringspaltung ein, wie A. EBNÖTHER und Mitarb.<sup>7)</sup> am Beispiel des 1,3,3-Triphenyl-azetidin-2,4-dions gezeigt haben und wie wir es bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Einwirkung auf 1-Methyl-3-phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion (X) bestätigen konnten. Aus X erhielten wir  $\alpha$ -Hydroxymethyl- $\alpha$ -phenyl-buttersäure-methylamid (XI) und 1-Methylamino-2-hydroxyme-

thyl-2-phenyl-butan (XII). Die Konstitution von XI ist durch Synthese aus dem früher beschriebenen Acetylderivat des  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -hydroxymethyl-buttersäurechlorids<sup>13)</sup> (XIII) gesichert worden; diejenige von XII durch Umwandlung ins Pikrat, das sich mit einem authentischen Muster identisch erwies. Letzteres wurde aus  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methylaminomethyl-buttersäure-äthylester (XV)<sup>3b)</sup> durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion dargestellt.

Im Falle der neuen, am Stickstoff unsubstituierten Azetidin-2,4-dione verläuft dagegen die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion ohne Ringspaltung, wobei, wie schon erwähnt, die 3,3-disubstituierten Azetidine III<sup>5)</sup> gebildet werden. Das wurde am Beispiel des 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dions (IX) und des 3,3-Di-n-propyl-azetidin-2,4-dions, die in 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin (XIV) bzw. 3,3-Di-n-propyl-azetidin umgewandelt werden, bewiesen.

Die 3,3-disubstituierten Azetidine III bilden eine neue Verbindungsreihe, die wir in letzter Zeit eingehend untersucht haben<sup>5)</sup>; die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione öffnet einen neuen Weg zu dieser Verbindungsklasse.



Es ist schliesslich sehr interessant zu bemerken, dass wir einen gleichen Reaktionsverlauf bei  $\text{LiAlH}_4$ -Einwirkung auf 3,3-disubstituierte Azetidin-2-one<sup>3)5a)5b)</sup> beobachtet haben. Ist bei diesen viergliedrigen Heterocyclen das Stickstoffatom substituiert, so tritt vorwiegend Ringspaltung ein<sup>5)</sup>; liegt dagegen am Stickstoff nur ein Wasserstoffatom, so bilden sich in sehr guter Ausbeute die 3,3-disubstituierten Azetidine.

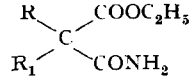
Über die pharmakologischen Eigenschaften der 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione werden später MAFFII und Mitarb. berichten. Wir können aber vorausschicken, dass die Verbindungen eine gewisse sedative Wirkung besitzen, die jedoch viel niedriger als diejenige der 3,3-disubstituierten Azetidin-2-one ist.

Wir danken Prof. R. Fusco für die wertvollen Diskussionen während der Ausführung dieser Arbeit, Dr. G. G. GALLO für die Aufnahme der IR.-Spektren und deren Interpretation und Frl. Dr. A. WITGENS für die fleissige Hilfe bei der Redaktion des Manuskriptes. Die Analysen sind in unserem Mikroanalytischen Laboratorium von Herrn A. RESTELLI durchgeführt worden.

### Experimenteller Teil

1.  $\alpha, \alpha$ -Disubstituierte Malonsäure-äthylester-halbamide (VI) (Tab. 1). Beispiel des allgemeinen Herstellungsverfahrens:  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäure-äthylester-halbamid (Tab. 1, Nr. 2). – 1400 ml konz. Schwefelsäure werden auf 90° erwärmt und unter mechanischem Rühren so rasch wie möglich mit 140 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-cyanessigsäure-äthylester<sup>3a,3b)</sup> versetzt. Die Temperatur steigt spontan auf 95–97°; die Reaktionsmasse wird 5 Min. zwischen 95° und 100° gehalten und

Tabelle 1. *Malonsäureester-halbamide*






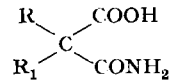



Nr.	Strukturformel		Ausgangs- produkt Lit.- Angabe	Aus- beute % d. Th.	Smp. °C	Brutto- formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse					
	R	R <sub>1</sub>					Berechnet %			Gefunden %		
							C	H	N	C	H	N
1		-CH <sub>3</sub>	3a, 3b	41,8	79-81 (aus Äther)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (221,25)	65,13	6,83	6,34	65,05	6,72	6,53
2		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3a, 3b	48,2	78-79 (aus Äther)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (235,27)	66,32	7,27	5,95	66,30	7,18	6,11
3		-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3a, 3b	52,7	89-90 (aus Äther)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (249,3)	67,44	7,67	5,62	67,40	7,57	5,45
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	11	56,8	73-75 (aus Ligroin)	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (187,22)	57,73	9,14	7,49	57,51	9,11	7,43
5	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	12	75	83-85 (aus Ligroin)	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (215,29)	61,4	9,82	6,51	61,28	9,80	6,51
6	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	10	74,5	75-77 (aus Ligroin)	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> (243,34)	64,18	10,36	5,76	63,98	10,15	5,85

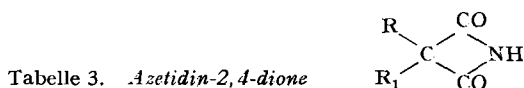
Tabelle 2. *Malonsäurehalbamide*



Nr.	Strukturformel		Hydro- lysezeit in Min.	Aus- beute % d. Th.	Smp. °C	Brutto- formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse					
	R	R <sub>1</sub>					Berechnet %			Gefunden %		
							C	H	N	C	H	N
1		-CH <sub>3</sub>	80	80,3	118-119 (aus Wasser)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (193,20)	62,2	5,7	7,25	62,32	5,51	7,19
2		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80	79,4	112-113 (aus Benzol- Petrol- äther)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (207,23)	63,8	6,32	6,77	63,89	6,22	7,00
3		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	180	79,5	119-121 (aus 90-proz. Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (221,25)	65,2	6,79	6,33	65,45	6,96	6,29
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75	42,8	142-144 (aus Äthanol)	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (159,114)	52,83	9,81	8,81	52,78	9,80	8,94
5	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	105	49,4	145-146 (aus 50-proz. Äthanol)	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (187,23)	57,75	9,14	7,49	57,95	8,99	7,21
6	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	180	37,9	145-148 (aus Äthanol)	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (215,29)	61,37	9,81	6,50	61,55	9,75	6,45

dann auf 6 kg Eis gegossen. Es scheidet sich ein dickes Öl ab, das mit Äther extrahiert wird. Die organischen Auszüge werden mit Wasser, gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisiert der Rückstand, der aus Äther umkristallisiert wird. Ausbeute 73 g; Smp. 78-79°.

2.  $\alpha, \alpha$ -Disubstituierte Malonsäurehalbamide (VII) (Tab. 2). Beispiel des allgemeinen Herstellungsverfahrens:  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäurehalbamid (Tab. 2, Nr. 2). – 19 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäure-äthylester-halfamid werden in einer Lösung von 40 g KOH in 200 ml Wasser und 200 ml Methanol suspendiert und bei Zimmertemperatur 80 Min. gerührt. Nach etwa 1 Std. hat



Nr.	Strukturformel		Herstellungsverfahren	Ausbeute % d. Th.	Smp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse					
	R	R <sub>1</sub>					Berechnet %			Gefunden %		
							C	H	N	C	H	N
1		-CH <sub>3</sub>	A	16,5	68-70 (aus Ligroin-Petroläther 1:1) 130-135/0,8	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (175,18)	68,6	5,14	8,00	68,6	5,29	7,96
2		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	21,8	54-56 (aus Ligroin) 130-135/0,8	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (189,21)	69,8	5,85	7,40	69,72	6,14	7,55
3		-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A	25,5	61-63 (aus Ligroin) 135-140/0,8	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (203,23)	70,9	6,4	6,88	70,85	6,27	6,84
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	12,8	80-85/0,6	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (141,16)	59,98	7,80	9,93	59,90	7,60	10,07
5	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	B	14,5	73-75 95-100/0,6	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (169,22)	63,82	8,86	8,28	63,72	8,64	8,48
6	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	B	14,8	65-66 120-125/0,6	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (197,27)	67,05	9,64	7,22	67,15	9,52	7,30

sich alles gelöst. Die Lösung wird mit konz. Salzsäure neutralisiert, filtriert und i. Vak. von Alkohol befreit. Die wässrige Lösung wird mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert, wobei sich ein bald kristallisierendes Öl ausscheidet. Das erhaltene feste Produkt wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 13,7 g; Smp. 112-113°.

3. 3,3-Disubstituierte Azetidin-2,4-dione (II) (Tab. 3). – Beispiel des Herstellungsverfahrens A: 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 2). – Bei einer unter 20° liegenden Temperatur suspendiert man 30 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäurehalbamid in 155 ml frisch destilliertem Thionylchlorid; unter Umrühren und eventueller äusserer Kühlung tropft man dann in ca. 10 Min. 22 ml trockenem Pyridin hinzu. Die Temperatur soll zwischen 10° und 20° liegen. Anschliessend erwärmt man 1 Std. zum Rückfluss, wobei alles in Lösung geht und die Farbe von grün zu gelb umschlägt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt und das zurückgebliebene Öl zweimal mit Benzol aufgenommen und erneut zur Trockne eingengt. Zuletzt nimmt man mehrmals mit Äther auf, filtriert vom Pyridin-hydrochlorid ab, gibt Tierkohle hinzu, engt ein und destilliert i. Vak. Man erhält zwei Fraktionen.

Die 1. Fraktion (13 g, Sdp. 80–130°/0,7 Torr), nochmals destilliert, siedet bei 77–79°/0,7 Torr; Ausbeute 10,5 g. Sie besteht grösstenteils aus Phenyl-äthyl-cyanessigsäurechlorid, wie aus ihrer Umwandlung in den bekannten Phenyl-äthyl-cyanessigsäure-äthylester hervorgeht.

Die 2. Fraktion (9,1 g, Sdp. 130–135°/0,8 Torr), die aus 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion besteht, kristallisiert nach einigen Tagen; das feste Produkt wird aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 54–56°.

Beispiel des Herstellungsverfahrens B: 3,3-Di-n-propyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 5). ... 19,2 g  $\alpha,\alpha$ -Di-n-propyl-malonsäurehalbamid werden in 100 ml trockenem Benzol suspendiert; unter Umrühren tropft man dann bei 15° gleichzeitig in ca. 15 Min. aus zwei Tropftrichtern 10 ml trockenes Pyridin und 20 ml frisch destilliertes Thionylchlorid ein. Nach beendeter Zugabe lässt man 15 Min. bei 15–20° stehen, erwärmt dann 1 Std. unter Rückfluss und arbeitet wie beim

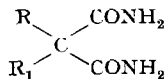





Tabelle 4. Malonsäurediamide

Nr.	Strukturformel		Smp. °C	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse						Lit.-Angaben
	R	R <sub>1</sub>			Berechnet %			Gefunden %			
					C	H	N	C	H	N	
1		-CH <sub>3</sub>	154–155 (aus Wasser)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (192,21)	62,48	5,77	14,58	62,35	5,65	14,75	14)
2		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	122–123 (aus 50-proz. Äthanol)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (206,24)	64,05	6,84	13,58	64,10	6,85	13,51	8)
3		-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	180–182 (aus 50-proz. Methanol)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (220,26)	65,43	5,04	12,72	65,41	5,21	12,52	14)
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	218–220 (aus Methanol)	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (158,20)	53,07	10,83	17,72	52,98	10,92	17,82	9)
5	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	209–210 (aus Methanol)	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (186,25)	58,03	9,74	15,05	58,08	9,75	15,21	9)
6	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	200–203 (aus Methanol)	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (214,30)	61,64	10,34	13,08	61,51	10,28	13,00	—

Verfahren A beschrieben auf. Das gesuchte Produkt findet sich in der bei 95–100°/0,7 Torr übergehenden Fraktion, die sofort kristallisiert. Ausbeute 2,5 g; Smp. 73–75°.

4.  $\alpha,\alpha$ -Disubstituierte Malonsäurediamide (VIII) (Tab. 4). Beispiel des allgemeinen Herstellungsverfahrens<sup>7)</sup>:  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäurediamid (Tab. 4, Nr. 2). – 700 mg IX werden in 40 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak gelöst und 5 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der feste Rückstand wird zweimal mit Äther aufgenommen, der jeweils abgedampft wird, und dann aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Alle Diamide VIII halten auch nach dem Trocknen bei 60–70° Lösungsmittel zurück. Zur Analyse werden sie also am besten sublimiert. Smp. 122–123°; Misch-Smp. mit einem authentischen Muster ebenso.

5. Verhalten des 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dions (IX) gegen Basen und Säuren. – a) Alkalische Verseifung: Die Suspension von 1 g IX in 10 ml 10-proz. NaOH wird bei Zimmertemperatur gerührt, wobei alles langsam in Lösung geht. Nach 10 Std. extrahiert man mit Äther, säuert die wässrige Phase mit HCl an und extrahiert erneut mit Äther. Der letztere Extrakt wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und liefert nach Einengen 790 mg  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-malonsäurehalbamid von

<sup>14)</sup> W. R. BOON, H. C. CARRINGTON, N. GREENHALGH & C. H. VASEY, J. chem. Soc. 1954, 3263.

Smp. 110–112°. Das Produkt ist mit dem synthetischen Muster identisch (IR.-Spektrum, Misch-Smp.).

$C_{11}H_{13}O_3N$  (207,23) Ber. N 6,77% Gef. N 6,70%

b) Saure Behandlung: I. Mit Salzsäure: 1 g IX wird in 10 ml 10-proz. Salzsäure suspendiert und bei Zimmertemperatur 10 Std. gerührt. Das Produkt geht nicht in Lösung; es wird abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und über  $P_2O_5$  i. Vak. getrocknet. Man erhält 950 mg Ausgangs-Azetidindion IX vom Smp. 54–55° (IR.-Spektrum mit dem von Substanz IX identisch).

II. Mit Essigsäure: Eine Lösung von 1 g IX in 15 ml 70-proz. Alkohol und 3 ml Eisessig wird 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf werden die flüchtigen Anteile abgedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisiert. Das aus Ligroin umkristallisierte Produkt (760 mg) schmilzt bei 54–55° und erweist sich als unverändertes 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion (IX).

6. 1-Methyl-3-phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion (X). 5 g 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion werden in 20 ml trockenem Äther gelöst und unter Kühlung langsam mit 180 ml einer ätherischen Lösung von Diazomethan<sup>15)</sup> (aus 20,6 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Die gelbe Farbe des  $CH_2N_2$  verschwindet, besonders am Anfang, sehr rasch unter Stickstoffentwicklung. Die Lösung wird eine Nacht im Kühlschrank stehengelassen und hierauf i. Vak. eingengt. Der Rückstand, ein dickes Öl, wird im Kugelrohr bei 105–110°/0,4 Torr destilliert. Das Destillat wird in 10 ml warmem Methanol gelöst, mit 4 ml Wasser versetzt und im Kühlschrank zur Kristallisation über Nacht stehengelassen. Die Kristalle von X werden abgenutscht und mit 50-proz. kaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 2,980 g, Smp. 54–57°. Für die Analyse wird das Produkt nochmals umkristallisiert und 48 Std. i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet. Der Smp. steigt auf 57–58°; Misch-Smp. mit IX stark erniedrigt. Beim IR.-Spektrum von X (Nujol) fehlt die für den Imidrest typische Bande bei  $3250\text{ cm}^{-1}$ .

$C_{12}H_{13}O_2N_4$  (203,23) Ber. C 70,91 H 6,45 N 6,89% Gef. C 71,04 H 6,51 N 6,83%

7. Reduktion der Azetidin-2,4-dione mit Lithiumaluminiumhydrid. – a) 3,3-Di-n-propyl-azetidin-2,4-dion (Tab. 3, Nr. 5): In eine im Eisbad gekühlte Suspension von 3 g  $LiAlH_4$  in 75 ml abs. Äther tropft man in ca. 30 Min. eine Lösung von 3 g 3,3-Di-n-propyl-azetidin-2,4-dion in 50 ml Äther. Man lässt die Temperatur auf 25° steigen, dann erwärmt man 3 Std. unter Rückfluss. Die auf –10° abgekühlte Reaktionsmasse wird hierauf sehr langsam mit 15 ml einer 20-proz. Ammoniumchloridlösung versetzt und abfiltriert. Der Rückstand wird zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden zweimal mit je 20 ml 10-proz. Salzsäure extrahiert. Die sauren Auszüge werden mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht und dann mehrmals mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und mit Äther auf 450 ml verdünnt. 150 ml dieser Lösung werden i. Vak. eingengt und mit einer 10-proz. alkoholischen Lösung von 500 mg Pikrinsäure versetzt. Es scheiden sich 240 mg eines bei 132–134° schmelzenden Pikrats aus; nach Umkristallisation aus Alkohol Smp. 134–136°. Dieses Pikrat ist mit dem Pikrat eines authentischen Musters von 3,3-Di-n-propyl-azetidin<sup>5a)</sup> identisch (IR.-Spektrum, Misch-Smp.). Aus den Mutterlaugen konnten wir kein anderes Pikrat isolieren.

$C_9H_{19}N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$  (370,4) Ber. N 15,13% Gef. N 15,21%

Die übrigen 300 ml der ätherischen Lösung werden i. Vak. eingengt. Das erhaltene Öl wird in Kugelrohr destilliert. Sdp. 85–87°/20 Torr. Ausbeute 1,15 g (68,8%) 3,3-Di-n-propyl-azetidin<sup>5a)</sup>. Das IR.-Spektrum dieser Verbindung ist mit dem eines authentischen Musters identisch.

$C_9H_{19}N$  (141,25) Ber. N 9,91% Gef. N 9,74%

b) 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion (IX) (Tab. 3, Nr. 2): 3 g 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin-2,4-dion werden wie unter a) beschrieben mit 3 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Ein Drittel der ätherischen Lösung des Reduktionsproduktes wird i. Vak. zur Trockne eingengt und das zurückgebliebene, aminartig riechende Öl in einer 10-proz. alkoholischen Lösung von Pikrinsäure gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich 350 mg Pikrat vom Smp. 159–161° ab, das sich als identisch mit dem Pikrat eines authentischen Musters von 3-Phenyl-3-äthyl-azetidin (XIV)<sup>5a)</sup>

<sup>15)</sup> L. GATTERMANN, Die Praxis des organischen Chemikers, 25. Auflage, Walter De Gruyter, Berlin 1937.



erweist (IR.-Spektrum, Misch-Smp.). Aus der alkoholischen Mutterlauge lässt sich kein anderes Pikrat isolieren.

$C_{11}H_{15}N$ ,  $C_6H_5O_7N_3$  (390,3) Ber. N 14,35% Gef. N 14,30%

Der Rest der ätherischen Lösung des Reduktionsproduktes wird i. Vak. eingengt und im Kugelrohr destilliert. Sdp. 85–88°/0,2 Torr. Ausbeute 1,320 g (77,5%). Das Produkt erwies sich als identisch mit dem früher beschriebenen 3-Phenyl-3-äthyl-azetidiiu (XIV)<sup>5a</sup>).

$C_{11}H_{15}N$  (161,20) Ber. N 8,68% Gef. N 8,58%

c) *1-Methyl-3-phenyl-3-äthyl-azetidiiu-2,4-dion* (X): In eine auf 0° abgekühlte Suspension von 2,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Äther wird eine Lösung von 2 g 1-Methyl-3-phenyl-3-äthyl-azetidiiu-2,4-dion in 50 ml abs. Äther getropft. Hierauf erwärmt man die Reaktionsmasse 4 Std. unter Rückfluss. Dann kühlt man auf –10° ab und zersetzt das überschüssige  $LiAlH_4$  mit der kleinstmöglichen Menge 20-proz. Ammoniumchlorid-Lösung. Die ausgeschiedenen Aluminiumsalze werden abfiltriert und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden sehr gründlich mit Wasser gewaschen und abgedampft. Es bleibt ein zum Teil erstarrtes Öl zurück, das nach 48 Std. im Kühlschrank mit wenig Petroläther aufgenommen wird. Die öligen Anteile gehen in Lösung, das kristallin zurückbleibende  $\alpha$ -Hydroxymethyl- $\alpha$ -phenylbuttersäure-methylamid (XI) (860 mg) wird aus Benzol umkristallisiert. Smp. 118–120°. Das Produkt erweist sich mit einem synthetischen Muster (s. u.) identisch (IR.-Spektrum und Misch-Smp.).

$C_{12}H_{17}O_2N$  (207,26) Ber. C 69,52 H 8,27 N 6,76% Gef. C 69,55 H 8,36 N 6,52%

Das im Petroläther lösliche Öl wird im Kugelrohr destilliert. Sdp. 100–105°/0,3 Torr. Man erhält so 580 mg 1-Methylamino-2-hydroxymethyl-2-phenyl-butan (XII), das sich mit einem authentischen Muster als identisch erweist.

$C_{12}H_{19}ON$  (193,18) Ber. C 74,55 H 9,89 N 7,25% Gef. C 74,47 H 9,81 N 7,20%

Aus XII wird durch Behandeln mit alkoholischer Pikrinsäure das Pikrat hergestellt, das aus Alkohol umkristallisiert wird. Smp. 185–187°. Dieses Pikrat erweist sich als identisch mit dem Pikrat aus synthetischem XII.

$C_{12}H_{19}ON$ ,  $C_6H_5O_7N_3$  (422,39) Ber. N 13,26% Gef. N 13,06%

8.  *$\alpha$ -Hydroxymethyl- $\alpha$ -phenyl-buttersäure-methylamid* (XI) aus  *$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -acetoxy-methyl-buttersäurechlorid* (XIII). 2,5 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -acetoxy-methyl-buttersäurechlorid<sup>1a</sup>) werden in 20 ml abs. Äther gelöst und bei 0° mit einer ebenfalls auf 0° abgekühlten ätherischen Lösung von Methylamin, die gerade vor dem Gebrauch aus 15 g  $CH_3NH_2$ , HCl hergestellt wird, versetzt. Die Lösung wird über Nacht im Kühlschrank stengelassen und hierauf zur Trockne eingengt. Das erhaltene, langsam kristallisierende Öl wird in 10 ml Methanol gelöst, mit 10 ml 5-proz. Kalilauge versetzt und 30 Min. bei Zimmertemperatur gehalten, wobei der O-Acetyl-Rest verseift wird. Nach dem Neutralisieren mit 10-proz. Salzsäure und Abdampfen des Alkohols i. Vak. kühlt man die Lösung auf 0°, macht alkalisch und extrahiert sie mit Äther. Das extrahierte Produkt wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 1,87 g; Smp. 112–120°.

$C_{12}H_{17}O_2N$  (207,26) Ber. C 74,55 H 9,89 N 7,25% Gef. C 74,51 H 9,85 N 7,18%

9. *1-Methylamino-2-hydroxymethyl-2-phenyl-butan* (XII) aus  *$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methylaminomethyl-buttersäure-äthylester* (XV). Die Lösung von 15 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methylaminomethyl-buttersäure-äthylester<sup>3b</sup>) in 15 ml abs. Äther wird unter Rühren bei 0–5° in eine Suspension von 8 g  $LiAlH_4$  in 50 ml Äther getropft. Die Reaktionsmasse wird 2 1/2 Std. zum Rückfluss erwärmt, auf 0° gekühlt und mit einer 20-proz. Ammoniumchloridlösung in kleinen Mengen versetzt, bis keine Reaktion mehr stattfindet. Die erhaltene Masse wird abgenutscht, der Äther eingengt und der Rückstand destilliert. Bei 98–100°/0,5 Torr gehen 8,95 g XII über.

$C_{12}H_{19}ON$  (193,18) Ber. N 7,25% Gef. N 7,15%

Pikrat von XII: Smp. 185–187° (aus Alkohol).

### Zusammenfassung

Durch Einwirkung von Thionylchlorid und Pyridin auf  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Malonsäurehalbamide ist eine Reihe am Stickstoffatom unsubstituierter Azetidin-2,4-dione (Malonimide) dargestellt worden. Als besonders interessant erweisen sich die unerwartete Säurebeständigkeit der neuen Verbindungen sowie ihre Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu 3,3-disubstituierten Azetidinen.

Die beschriebenen Malonimide üben im Tierexperiment eine gute sedative Wirkung aus.

Organisch-chemisches Laboratorium der LEPETIT S.p.A.,  
Milano (Italia)

---

## 257. Dérivés propargyliques

1<sup>er</sup> mémoire

### Carbinols, carbamates et esters propynyliques, et leur activité hypnotique<sup>1)</sup>

par P. Läuger †, M. Prost et R. Charlier

(24 VIII 59)

Les carbinols acétyléniques et dérivés, utilisés en thérapeutique jusqu'à ce jour comme hypnotiques et sédatifs<sup>1a)</sup>, appartiennent à la classe des carbinols  $\alpha$ -acétyléniques. Récemment cependant GUTMANN & ISLER<sup>2)</sup> ont rapporté l'activité hypnotique de certains carbinols propargyliques.

De notre côté, nous avons été amenés à étendre nos études au domaine des carbinols propargyliques tertiaires et secondaires, aliphatiques, cycloaliphatiques et aromatiques, dans le but d'élucider les rapports existant entre structure et activité hypnotique dans cette classe de substances.

Dans les carbinols propyn-2-yliques, la triple liaison est séparée par un groupement méthylène de l'atome de carbone porteur de la fonction hydroxyle. Par rapport aux carbinols acétyléniques, cette structure modifie aussi bien l'activité du groupement hydroxyle que celle de l'hydrogène acide de la triple liaison. D'une part la réactivité du groupement hydroxyle diminue, d'autre part l'acidité de l'hydrogène acétylénique augmente. Comme l'ont démontré les résultats pharmacologiques, ces deux faits exercent une influence importante sur l'activité hypnotique et sédatrice des molécules correspondantes.

La synthèse des carbinols propyn-2-yliques est basée sur la réaction d'un complexe métallique du bromure de propargyle avec un aldéhyde ou avec une cétone.

---

<sup>1)</sup> Communication présentée à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie le 12 septembre 1959 à Lausanne et publiée selon décision spéciale du Comité de Rédaction.

<sup>1a)</sup> D. PAPA, F. J. VILLANI & H. F. GINSBERG, Arch. Biochemistry Biophysics **33**, 482 (1951).

<sup>2)</sup> H. GUTMANN, O. ISLER, G. RYSER, P. ZELLER & B. PELLMONT, Chimia **11**, 339 (1957); Helv. **42**, 719 (1959).