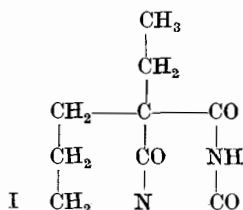


54. Über ein Derivat des 1,3-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonans

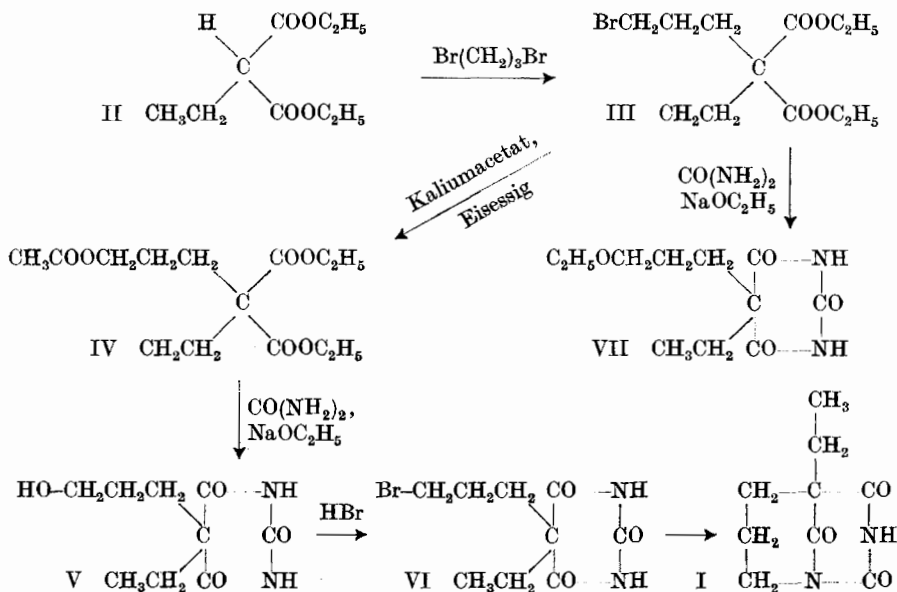
von J. Bäumlér, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(13. I. 51.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die für eine narкотische Wirkung verantwortlichen Struktur Faktoren¹⁾ interessierten wir uns für eine bicyclische Verbindung, die sich von der Barbitursäure ableitet und in der neben einer einfachen Alkyl-Gruppe in 5-Stellung durch eine zweite Alkyl-Gruppe die 5- und die 3-Stellung des Pyrimidinrings verknüpft sind. Eine solche Struktur liegt spannungsfrei im 5-Äthyl-1,3-diaza-2,4,9-trioxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan (I)



vor, dessen Synthese wir im folgenden beschreiben.



¹⁾ Frühere Mitteilungen siehe: H. Erlenmeyer & H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 1388 (1937); H. Erlenmeyer & A. Kleiber, *Helv.* **21**, 111 (1938); H. Erlenmeyer, A. Kleiber & A. Loebenstein, *Helv.* **21**, 1010 (1938).

Da die Umsetzung des γ -Brompropyl-äthyl-malonesters (III) — gewonnen aus dem Monoäthyl-malonester (II) durch Umsatz mit Trimethylenbromid — mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat unter Ringschluss und unter gleichzeitiger Verätherung zur Verbindung VII führt, wurde zuerst durch Umsatz von III mit Kaliumacetat in Eisessig das Acetylderivat IV hergestellt. Dieses letztere gibt mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat bei 120° (Badtemperatur) unter gleichzeitiger Verseifung der Acetylgruppe in guter Ausbeute das Barbitursäurederivat V. Durch Behandeln mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure wurde die gewünschte bromierte Verbindung VI erhalten. Für den Piperidon-Ringschluss eignet sich auf Grund zahlreicher Versuche absolutes Pyridin als bestes Lösungs- und Kondensationsmittel. Dass dem isolierten Produkt die Struktur eines 5-Äthyl-1,3-diaza-2,4,9-trioxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan (I) zukommt, wird aus der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung nach *Signer*¹⁾ und *Clark*²⁾ abgeleitet.

Die biologische Prüfung³⁾ dieser Verbindung, eines ringgeschlossenen Struktur-analogen zu den N-Alkylsubstituierten Barbitursäurederivaten vom Evipantypus — als Pseudoringverbindungen⁴⁾ aufgefasst —, ergab, dass bis zu einer Menge von 3 g/kg an der Maus keine sedativ-hypnotische Wirkung zu beobachten ist.

Experimenteller Teil⁵⁾.

γ -Brompropyl-äthyl-malonsäure-diäthylester (III). Diese in der Literatur bereits beschriebene Verbindung wurde aus Äthylmalonester (II) und Trimethylenbromid⁶⁾ dargestellt. Ausbeute: 41 g (31% d. Th.); Sdp. 163—168°/15 mm. Aus dem Vorlauf, der aus Benzol, Trimethylenbromid und Äthylmalonester besteht, lässt sich durch Fraktionieren Trimethylenbromid zurückgewinnen.

γ -Acetoxypropyl-äthyl-malonsäure-diäthylester (IV). In 50 cm³ Eisessig wurden 10 g γ -Brompropyläthyl-malonester und 5 g Kaliumacetat 25 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Essigsäure wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand nach Versetzen mit wenig Wasser ausgeäthert. Das nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wurde im Vakuum destilliert: farblose Flüssigkeit vom Sdp. 160—169°/14 mm; Ausbeute: 7 g (75% d. Th.). Die bei 166—167°/14 mm übergehende Fraktion wurde analysiert.

3,562 mg Subst. gaben 7,454 mg CO₂ und 2,76 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₆ (288,33) Ber. C 58,31 H 8,39% Gef. C 57,79 H 8,67%

5- γ -Oxypropyl-5-äthyl-barbitursäure (V). Zur warmen Lösung von 3,5 g Natrium in 40 cm³ absolutem Alkohol wurde eine Anreicherung von 9,5 g γ -Acetoxypropyl-äthylmalonester (IV) und 3,5 g Harnstoff gegeben. Das Gemisch begann sofort zu sieden⁷⁾ und wurde während 6 Stunden im Ölbad erhitzt (Badtemperatur 120°). Nach dem Ver-

¹⁾ A. 478, 246 (1930).

²⁾ Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 13, 820 (1941).

³⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft für die biologische Prüfung dieser Verbindung verbindlichst danken.

⁴⁾ Siehe H. Erlenmeyer, Bl. Soc. chim. biol. 30, 792 (1948).

⁵⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

⁶⁾ Org. Synth. Coll. Vol. 1, 28 (1932).

⁷⁾ Wenn das Sieden beim Zusammengeben ausbleibt, so ist die Ausbeute zumeist geringer.

dampfen des Alkohols wurden 30 cm³ Wasser und 30 cm³ 5-n. Salzsäure zugefügt und das sich ausscheidende Öl in viel Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein gelbliches Öl zurück, das nur schwer zum Kristallisieren gebracht werden kann. Ausbeute: 5,1 g (75% d. Th.) einer farblosen Substanz vom Smp. 141–142,5°.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Aceton-Äther (1:10) unter Petrolätherzusatz umkristallisiert.

4,254 mg Subst. gaben 7,86 mg CO₂ und 2,55 mg H₂O

5,270 mg Subst. gaben 0,611 cm³ N₂ (20°, 738 mm)

C₉H₁₄O₄N₂ Ber. C 50,46 H 6,59 N 13,08%

(214,22) Gef. „ 50,42 „ 6,71 „ 13,20%

5-γ-Brompropyl-5-äthyl-barbitursäure (VI). 1 g 5-γ-Oxypropyl-5-äthyl-barbitursäure (V) wurde mit 4 cm³ 66-proz. Bromwasserstoffsäure in einer verschlossenen Stöpselflasche während einer Stunde im Wasserbad auf 60° erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum leicht eingengt, worauf Kristallisation eintrat. Man filtriert die Hauptmenge der 5-γ-Brompropyl-5-äthyl-barbitursäure ab und äthert die Mutterlauge aus. Gesamtausbeute an Rohprodukt 1 g (78% d. Th.). Durch Lösen in Aceton-Äther (1:10) und Zusatz von Petroläther wurden nadelförmige Rosetten vom Smp. 149–150° erhalten.

4,390 mg Subst. gaben 6,31 mg CO₂ und 1,85 mg H₂O

2,348 mg Subst. gaben 0,210 cm³ N₂ (29°, 738 mm)

C₉H₁₃O₃N₂Br Ber. C 39,00 H 4,73 N 10,11%

(277,13) Gef. „ 39,22 „ 4,71 „ 9,82%

5-Äthyl-1,3-diaza-2,4,9-trioxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan (I). 5 g reine γ-Brompropyl-äthyl-barbitursäure (VI) wurden in 250 cm³ reinem absolutem Pyridin gelöst und einige Tage in einer verschlossenen Flasche stehengelassen. Nach 2–3 Tagen begann an den Wänden ein weisses Produkt auszukristallisieren. Das Reaktionsgemisch wurde nach 4 Tagen auf einem Wasserbad von 30–35° eingedampft. Der Rückstand wurde mit 10 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgetrennt (Smp. 340–350°) und die Lösung mit viel Äther geschüttelt. Der Äther wurde mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und anschliessend verdampft. Das zurückbleibende Öl wurde mit Aceton versetzt und die abgeschiedenen Kristalle (Smp. 340–350°) isoliert. Insgesamt erhielt man 200 mg des gesuchten Produkts I, das nach dem Umkristallisieren in Alkohol bei 346–350° unter Zersetzung schmolz.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet.

4,065 mg Subst. gaben 8,19 mg CO₂ und 2,21 mg H₂O

4,730 mg Subst. gaben 0,607 cm³ N₂ (21°, 740 mm)

C₉H₁₂O₃N₂ Ber. C 55,09 H 6,17 N 14,28%

(196,20) Gef. „ 54,99 „ 6,08 „ 14,51%

Die Substanz ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Sie ist in Alkalien löslich und lässt sich daraus mit Säure wieder fällen. Die Verbindung ist halogenfrei und entfärbt weder Bromwasser noch soda-alkalische Permanganatlösung.

Bestimmung des Molekulargewichtes. Da sich die Substanz nicht in Kampfer löst, verwendeten wir zur Bestimmung des Molekulargewichts die Methoden nach R. Signer¹⁾ und E. P. Clark²⁾, die mit Hilfe isothermer Destillation arbeiten. Die geringe Löslichkeit des Körpers in organischen Lösungsmitteln bedingt eine sehr kleine Einwaage und damit eine relativ grosse Fehlergrenze dieser sonst sehr genauen Methode.

Als Vergleichssubstanz wurde Azobenzol, als Lösungsmittel Aceton verwendet. Molekulargewicht: Ber. 196,2, gef. 156 ± 46.

5-γ-Äthoxypropyl-5-äthyl-barbitursäure (VII). 2 g Natrium wurden mit 20 cm³ absolutem Alkohol umgesetzt und eine Anreibung von 6 g γ-Brompropyl-äthyl-malonester (III) und 1,7 g Harnstoff zugefügt. Während 7 Stunden wurde im Ölbad zum Sieden erhitzt (Badtemperatur 105–110°). Nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum wurde die zähe Masse in 8 cm³ Wasser gelöst und mit 15 cm³ 5-n. Salzsäure versetzt.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Loc. cit.

Das sich ausscheidende Öl wurde in viel Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers verblieben 4 g eines gelben Öls zurück. Nach längerem Stehen kristallisierte 1 g (21% d. Th.) 5-Äthoxypropyl-5-äthylbarbitursäure (VII) aus. Die aus Benzol umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 116,5–118°.

4,604 mg Subst. gaben 9,16 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O

4,660 mg Subst. gaben 0,480 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₁H₁₈O₄N₂ Ber. C 54,53 H 7,49 N 11,56%

(242,27) Gef. „ 54,29 „ 7,58 „ 11,63%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Wir möchten auch an dieser Stelle dem Kuratorium der CIBA- und J.-Brodbeck-Sandreuter-Stiftung für die Unterstützung dieser Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des 5-Äthyl-1,3-diaza-2,4,9-trioxo-bicyclo-[3,3,1]-nonans beschrieben, einer bicyclischen Verbindung, die zugleich ein geminal substituiertes Barbitursäurederivat darstellt. Bei der biologischen Prüfung der Substanz konnte keine sedativ-hypnotische Wirkung ermittelt werden.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

55. Der Einfluss der Temperatur auf das Absorptionsspektrum des Benzoldampfes im nahen Ultraviolett.

Extinktionsmessungen zwischen 55 und 507° C

von F. Almasy und H. Laemmel.

(21. XII. 50.)

Benzol weist im Ultraviolett drei Elektronenübergänge auf, von denen der erste bei 1835 Å, der zweite bei 1950 Å und der dritte, in vorliegender Arbeit behandelte zwischen 2200 und 2800 Å liegt. Letzterer ist von verschiedenen Forschern in Absorption, Fluoreszenz und Lumineszenz untersucht worden. *Henri*¹⁾ lieferte die erste Ausmessung des mit guter Auflösung aufgenommenen Absorptionsspektrums. Die Aufnahme und Ausmessung des um 2–3 Grössenordnungen schwächeren Ausläufers des Bandensystems gegen Rot wurde von *Almasy & Shäpiro*²⁾ vorgenommen, welche die weitgehende Übereinstimmung dieses Absorptionsgebietes mit dem Fluoreszenzspektrum (p_{C₆H₆} > 2 mm Hg) und dem *Tesla*-Lumineszenzspektrum feststellten. Die neuste Aufnahme und Ausmessung nahezu des gesamten Bandensystems in Absorption stammt von *Radle & Beck*³⁾.

Anschliessend an Untersuchungen über die Prädissoziation gewisser mehratomiger Molekeln haben *Henri* und Mitarbeiter den Temperatureinfluss auf die Absorptionsbandensysteme dieser Molekeln geprüft, darunter auch dasjenige des Benzoldampfes im nahen Ultraviolett^{3a)}. Sie stellten fest, dass die Spektren bei konstanter Dampfkonzentration mit steigender Temperatur mehr und mehr diffus werden, und bei 300–500° ein Kontinuum resultiert. Nach Rückkehr zu gewöhnlicher Temperatur wurden wieder die ursprünglichen Bandenspektren erhalten. Intensive Lichteinstrahlung