

174. Heinrich Biltz: Über die Verwendung von Diazo-methan zu Konstitutions-Bestimmungen¹⁾. (Unter Mitarbeit von Frl. Dr. L. Loewe und Hrn. Dr. H. Pardon.)

(Eingegangen am 14. März 1931.)

Diazo-methan ist ein hervorragendes Methylierungsmittel. Da sein Überschuß ebenso wie sein Lösungsmittel Äther leicht weggedampft werden kann, kommt in die Reaktionsmasse nichts Fremdes; man erhält das Methylierungsprodukt einfach durch Eindunsten. Auch am Stickstoff stehender Wasserstoff kann so durch Methyl ersetzt werden, wenn er durch geeignete Nachbarn, z. B. CO, aktiviert ist. Deshalb spielt Diazo-methan in der Reihe der Harnsäuren und verwandter Stoffe eine wichtige Rolle²⁾.

In den letzten Jahren trat bei solchen Stoffen nun mehrfach die Aufgabe heran, die Stelle eines eingetretenen Acetyls zu bestimmen. Das schien dadurch möglich, daß man die übrigen reaktionsfähigen Wasserstoffatome durch Methyl ersetzt, dann das Acetyl abspaltet und prüft, welches Methylierungsprodukt entstanden ist; der in ihm vorhandene reaktionsfähige Wasserstoff gibt die Stelle an, an der das Acetyl gestanden hat.

Die Anwendung dieses an und für sich verlockenden Verfahrens scheiterte daran, daß zumeist das Acetyl bei der Methylierung abgespalten wird, und der vollmethylierte Stoff entsteht, der natürlich über die Stelle des Acetyls gar nichts mehr aussagt. So entstand bei der Einwirkung von Diazo-methan auf Diacetyl-*spiro*-dihydantoin unter Austritt der Acetyle das Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin³⁾. Es kam der Gedanke, ob durch eine Milderung der Diazo-methan-Wirkung der Austritt der Acetyle vermieden werden könnte.

Nun ist durch Untersuchungen, die gemeinsam mit Hrn. Dr. Paetzold⁴⁾ ausgeführt wurden, und die in der Folgezeit wiederholt Bestätigung gefunden haben, bekannt, daß gewisse Zusätze, z. B. Wasser, die Wirksamkeit des Diazo-methans verstärken, so daß Methylierungen möglich werden, die ohne solche Zusätze nicht erfolgen. Das weckte den Gedanken, daß das in üblicher Weise aus Nitroso-methyl-urethan bereitete Diazo-methan, das von seiner Bereitung her gewöhnlich etwas Methylalkohol enthält, diesem eine besondere Wirksamkeit verdankt. Es schien möglich, daß für unseren Zweck ein methylalkohol-freies Diazo-methan geeigneter sei, indem es wohl eine Methylierung freier Wasserstoffatome, nicht aber eine Abspaltung von Acetyl herbeiführen würde. Ein Versuch, die ätherische Diazo-methan-Lösung durch Natrium von Methylalkohol und Wasser zu befreien, hatte nicht zu einem für unsere Zwecke brauchbaren Präparate geführt, wahrscheinlich weil die Diazo-methan-Lösung nicht lange genug der Einwirkung von Natrium ausgesetzt wurde⁵⁾.

Ein methylalkohol- und wasser-freies Diazo-methan erhält man aber leicht nach einer ausgezeichneten Vorschrift, die Prof. F. Arndt⁶⁾ neuerdings veröffentlicht hat. Nach dieser Vorschrift wird Nitroso-methyl-harnstoff

¹⁾ Aus einer Manuskript-Festschrift zum 50. Geburtstage Hrn. Prof. Dr. E. Wilke-Dörfurts, Stuttgart. ²⁾ vergl. z. B. H. Biltz, Fr. Max, B. 53, 2327 [1920].

³⁾ H. Biltz, W. Klemm, A. 448, 153 [1926].

⁴⁾ H. Biltz, H. Paetzold, B. 55, 1069 [1922].

⁵⁾ H. Biltz, W. Klemm, A. 448, 153 [1926].

⁶⁾ F. Arndt, J. Amende, Ztschr. angew. Chem. 43, 444 [1930].

mit starker Kalilauge umgesetzt, und das entstehende Diazo-methan in Äther aufgenommen. Solche Lösungen können leicht in wesentlich höherer Konzentration hergestellt werden, als nach dem früheren Verfahren. Sie sind deshalb für Methylierungen besonders wirksam und ganz allgemein bestens zu empfehlen.

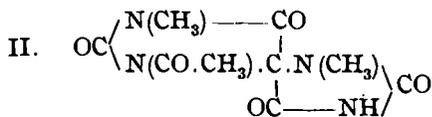
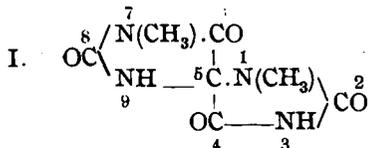
Unsere Erfahrungen zeigten nun, daß sich unsere Hoffnungen mit einem reinen Diazo-methan verwirklichen lassen: Acetylhaltige Stoffe werden mit ihm methyliert, ohne daß Acetyl abgespalten wird. Wenn man Wert darauf legt, vorhandenes Acetyl durch Methyl ebenfalls zu ersetzen, kann man einige Kubikzentimeter Methylalkohol hinzusetzen, wodurch das gewünschte Ziel erreicht wird. Ein Zusatz von Piperidin, den Nierenstein⁷⁾ neuerdings empfahl, erübrigte sich in den von uns geprüften Fällen; es sei damit nicht gesagt, daß er in anderen Fällen nicht erforderlich wäre.

Einige Experimental-Erfahrungen seien im folgenden zusammengestellt; weitere, die sich mit acetylierten Harnsäuren befassen, werden später mitgeteilt werden.

Belege.

Stellungsnachweis des Acetyls in 1.7-Dimethyl-acetyl-spiro-dihydantoin (L. Loewe).

Durch Abbau von 3.9-Dimethyl-harnsäure erhielt Krzikalla⁸⁾ das 1.7-Dimethyl-spiro-dihydantoin (I). Beim Acetylieren nahm es an den freien Stellen 3 und 9 zwei Acetyle auf. Diese Diacetylverbindung erlitt beim Umkrystallisieren aus kochendem Wasser zum Teile Abbau zu einem acetylierten Dimethyl-allantoin. Zum Teile verlor sie 1 Acetyl; es war festzustellen, ob das Acetyl in 3 oder in 9 austritt. Von vornherein war



es wahrscheinlicher, daß ein Acetyl in 9 fester gebunden ist als in 3, daß der Monoacetylverbindung also die Formel II zukommt; denn die zwei CO neben dem NH in 3 machen diese Stelle acider als die Nachbarn vom NH in 9, also weniger befähigt, ein Acetyl festzuhalten.

Zum Beweise dieser Vermutung wurde die Monoacetylverbindung mit methylalkohol-freiem Diazo-methan methyliert. In quantitativer Ausbeute entstand ein Trimethyl-acetyl-spiro-dihydantoin, bei dessen Verseifung das bekannte 1.3.7-Trimethyl-spiro-dihydantoin⁹⁾ erhalten wurde. Hieraus folgt, daß das Acetyl in 9 (vergl. Formel II und III) gestanden hat. Der Nachweis gelang mit gewöhnlichem, noch etwas Methylalkohol enthaltendem Diazo-methan nicht; denn dies gab vorwiegend Tetramethyl-spiro-dihydantoin, und aus der Endlauge ein wenig eines Gemisches von ihm mit der Trimethyl-acetyl-verbindung.

⁷⁾ M. Nierenstein, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 4012 [1930].

⁸⁾ H. Biltz, H. Krzikalla, A. 423, 279 [1921].

⁹⁾ Dissertat. L. Loewe, Breslau 1917, S. 17.

1.3.7-Trimethyl-9-acetyl-*spiro*-dihydantoin: 0.2 g 1.7-Dimethyl-acetyl-*spiro*-dihydantoin setzten sich mit reiner Diazo-methan-Lösung (Arndt) mäßig schnell um. Nach Beendigung der Stickstoff-Entwicklung zeigte sich, daß die ätherische Lösung kein Umsetzungsprodukt enthielt. Der Bodenkörper wurde aus entwässertem Alkohol fraktioniert umkrystallisiert. Alle Fraktionen waren gleich. Flache Prismen mit parallelen, schrägen Endflächen. Aus Wasser kamen ähnliche Krystalle, die am Ende öfter dachförmig endigten oder schräge, nicht parallele Endflächen aufwiesen. Schmp. 185° (k. Th.) ohne Zers.

2.720 mg Sbst.: 0.493 ccm N (18°, 751 mm).

$C_{10}H_{12}O_5N_4$. Ber. N 20.9. Gef. N 21.0.

Sehr leicht löslich in Aceton, Chloroform; leicht in Essigester, Benzol, heißem Alkohol; wenig in Wasser und in kaltem Alkohol; kaum in Äther.

Dieses Acetyl-trimethyl-*spiro*-dihydantoin war noch nicht bekannt. Es ließ sich aber leicht zum wohlbekanntem 1.3.7-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin durch Abrauchen mit konz. Salzsäure verseifen; Schmp. 183° (k. Th.), Misch-Schmp. ebenso.

Die Methylierung des 1.7-Dimethyl-acetyl-*spiro*-dihydantoins (0.2 g) mit gewöhnlichem Diazo-methan, das aus Nitroso-methylurethan hergestellt war, erfolgte unter heftiger Stickstoff-Entwicklung fast augenblicklich, wobei alles in Lösung ging. Der Abdampfückstand wurde aus Essigester krystallisiert; es kamen 0.2 g nicht einheitliche Krystalle vom Schmp. 215–220°, die schon bei 160° Sintererscheinungen aufgewiesen hatten. Eine Trennung glückte einigermaßen mit Alkohol. Es krystallisierte zunächst 0.13 g Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin, Schmp. 228°; aus der Endlauge kamen 0.05 g eines bei 160–165° schmelzenden Stoffes, der nach einer N-Bestimmung ein Gemisch von Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin und 1.3.7-Trimethyl-acetyl-*spiro*-dihydantoin war. Von einer Trennung wurde abgesehen.

2.601 mg Sbst.: 0.493 ccm N (17°, 752.4 mm).

Ber. für Tetramethyl-Verbindung, $C_8H_{12}O_4N_4$: N 23.3.

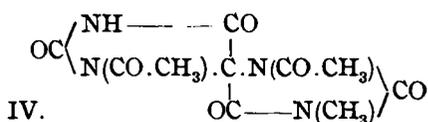
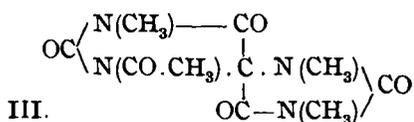
Ber für Trimethyl-acetyl-Verbindung, $C_{10}H_{14}O_6N_4$: N 20.9. Gef. N 22.0.

Stellungs-Nachweis der Acetyle in 3-Methyl-diacetyl-*spiro*-dihydantoin (L. Loewe).

Im Laufe einer größeren Untersuchung, die noch nicht veröffentlicht ist, fanden wir, daß 9-Methyl-harnsäureglykol durch kochendes Essigsäure-anhydrid unter bestimmten Bedingungen in ein 3-Methyl-diacetyl-*spiro*-dihydantoin, Schmp. 167–170°, übergeführt wird. Da der Stoff mit reinem Diazo-methan ein Methyl in Stellung 7 aufnimmt, wobei das bekannte 3.7-Dimethyl-1.9-diacetyl-*spiro*-dihydantoin¹⁰⁾ entstand, müssen die Acetyle in 1 und 9 ihren Platz haben. Gewöhnliches Diazo-methan spaltete sie ab, war zum Stellungs-Nachweise also unbrauchbar.

¹⁰⁾ H. Biltz, W. Klemm, A. 448, 153 [1926].

Die Acetylene stehen also auch hier an den minder aciden Stellen 1 und 9, vergl. Formel IV.



0.2 g 3-Methyl-diacetyl-*spiro*-dihydantoin setzte sich mit reiner Diazo-methan-Lösung (Arndt) unter lebhafter Stickstoff-Entwicklung um. Vom Methylierungsprodukte war 0.1 g abgeschieden, der Rest wurde beim Eindampfen der ätherischen Lösung erhalten. Beide Präparate waren gleich. Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit reinem 3.7-Dimethyl-1.9-diacetyl-*spiro*-dihydantoin lagen bei 178° (k. Th.), wie L. Loewe dafür festgestellt hatte.

Eine Probe wurde mit alkohol. Ammoniak-Lösung 5 Min. gekocht. Beim Abkühlen krystallisierte 3.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin vom Schmp. 298° (k. Th.)¹¹⁾ aus.

Als 0.2 g 3-Methyl-diacetyl-*spiro*-dihydantoin in 3 ccm entwässertem Methylalkohol gelöst und so mit reiner Diazo-methan-Lösung methyliert wurden, entstand nur Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin.

Stellungs-Nachweis der Acetylene im Diacetyl-*spiro*-dihydantoin (H. Pardon).

Klemm¹²⁾ hatte festgestellt, daß *spiro*-Dihydantoin bei der Acetylierung durch Essigsäure-anhydrid zwei Acetylene aufnimmt. Natürlich wurde angenommen, daß sie an die minder aciden Stellen in 1 und 9 getreten seien. Dem widersprach die Beobachtung, daß die Diacetylverbindung sich in Natronlauge nicht löst. Aus weiteren Beobachtungen wurde geschlossen, daß die Acetylene am Sauerstoff einer Enolform ihren Platz haben. Ein Entscheid mit Diazo-methan wurde versucht; er scheiterte daran, daß das damalige Diazo-methan, auch nach Behandlung mit Natrium, die Acetylene abspaltete und Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin lieferte.

Eine Nachprüfung wies zunächst einen Irrtum nach. Die Diacetylverbindung löste sich in der Tat in Lauge, sowohl in starker wie in verdünnter, und die Prüfung mit reinem Diazo-methan (Arndt) führte zu 1.9-Diacetyl-3.7-dimethyl-*spiro*-dihydantoin, wodurch bewiesen ist, daß auch in diesem Falle die Acetylene an den weniger aciden Stellen 1 und 9 ihren Platz haben.

Diacetyl-*spiro*-dihydantoin wurde teils aus Harnsäure-glykol unmittelbar, teils aus *spiro*-Dihydantoin, in beiden Fällen durch kochendes Essigsäure-anhydrid, hergestellt. Wir zogen den zweiten Weg der leichteren Krystall-Abscheidung wegen vor. Halbstündiges Kochen genügte. Die Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und der Rückstand zur Entfernung von Essigsäure- und Essigsäure-anhydrid-Resten 2-mal mit Methylalkohol auf dem Wasserbade abgeraucht, wobei er fest wurde. Umkrystallisiert wurde aus Wasser. Vierseitige Prismen, die in vier-

¹¹⁾ H. Biltz, M. Heyn, M. Bergius, A. 413, 82 [1916].

¹²⁾ H. Biltz, W. Klemm, A. 448, 150 [1926].

seitigen Pyramiden endigten; kurze Krystalle erinnern an Oktaeder. Rhomboeder wurden nicht beobachtet. Schmelzpunkt in Übereinstimmung mit Klemm 246° (k. Th.) ohne Zers. Auch das von Klemm erwähnte Sintern, bzw. Aufschäumen, bei 150° trat zutage. Es beruht, wie schon Klemm vermutete, auf Mutterlauge-Einschlüssen. Es blieb aus, als wir das Präparat bei 110° im Vakuum trockneten, fein zerrieben, und die Trocknung wiederholten.

Analysiert wurde ein entwässertes Präparat. 3.736 mg Subst.: 0.676 ccm N (17°, 748 mm).

$C_9H_8O_6N_4$. Ber. N 20.9. Gef. N 20.9.

Entwässertes Diacetyl-*spiro*-dihydantoin reagierte mit Diazo-methan (Arndt) stürmisch. Deshalb wurde es in entwässertem Äther gelöst, und die stark gekühlte Lösung mit gekühlter, ätherischer Lösung von reinem Diazo-methan tropfenweise versetzt. Auch so war die Umsetzung sehr lebhaft. Bald kamen glänzende Krystalle. Sie wurden am nächsten Tage abgesogen, und der Rest durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnen. Ausbeute quantitativ. Schmp. 178° (k. Th.) ohne Zers. Es lag das von Klemm beschriebene 3.7-Dimethyl-1.9-diacetyl-*spiro*-dihydantoin vor. Verseifung durch Abrauchen mit alkohol. Ammoniak-Lösung auf dem Wasserbade führte zu 3.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin, Schmp. 298° (k. Th.) ohne Zers.

Zur Methylierung in Gegenwart von Methylalkohol wurde 0.1 g Diacetyl-*spiro*-dihydantoin in 5 ccm Methylalkohol gelöst, und die Lösung tropfenweise mit ätherischer Diazo-methan-Lösung (Arndt) bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Bald kamen Krystalle von 3.7-Dimethyl-1.9-diacetyl-*spiro*-dihydantoin. Sie verschwanden nach einigen Stunden, und einige Nadelchen schieden sich ab. Nun wurde eingedampft, der Rückstand zur Verseifung etwa vorhandener Acetylgruppen mit alkohol. Ammoniak-Lösung abgeraucht. Der nunmehr bleibende Rückstand löste sich restlos in Chloroform, war also frei von 3.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurde 0.08 g Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin gewonnen.

Außer dem Ersatze der Acetylene durch Methyle ist hierbei bemerkenswert, daß zunächst Methylierung in 3.7 erfolgte, und daß dann erst die Acetylene abgespalten und durch Methyle ersetzt wurden. Das hängt damit zusammen, daß die Stellen 3 und 7 besonders reaktionsfähig sind, und daß die Acetylene an 1.9 verhältnismäßig fest sitzen.

Breslau, Chem. Institut d. Universität.
