

Bernd Eistert und Peter Donath\*)

## Zur Kenntnis der aldolartigen Additionsprodukte von $\alpha$ -Diazo-carbonylverbindungen an Alloxane

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 11. November 1968)

Das aus Alloxan (1) und Diazoessigester erhaltliche Addukt 2 wird durch „Verkochen“ der Diazogruppe mit Methanol/Kupfer in den Äther 7 bzw. über 3 oder 7 in den Dimethyläther 4 umgewandelt. Mit Äthanol/Schwefelsäure erleidet 2 Ringerweiterung zu 5, das zum „Homo-Alloxan“ 9 hydrolysierbar ist. — 1.3-Dimethyl-alloxan (11) addierte nur 4-Methoxy-diazoacetophenon zu 12, das über 13 in 15 umgewandelt wird. Mit Äthanol/Schwefelsäure erleidet 12 keine Ringerweiterung, sondern Austausch der Diazogruppe durch Äthanol zu 14.

Biltz und Kramer<sup>1)</sup> fanden, daß sich Alloxan 1<sup>V</sup> mit Diazoessigester zu einem 1:1-Additionsprodukt vereinigt, für das sie die „aldol-artige“ Konstitution des Dialuryl-diazoessigesters 2 vorschlugen. Im Rahmen von Untersuchungen über Reaktionen von *vic*-Tricarbonylverbindungen<sup>2)</sup> nahmen wir einige Umsetzungen mit 2 vor, über die wir hier berichten.

Die Konstitution 2 wird durch das IR-Spektrum bestätigt, das (in KBr) eine intensive Diazobande (bei 2100/cm) und im Bereich der NH- und OH-Banden breite Absorption mit Spitze bei 3245/cm zeigt. Mit überschüssigem Diazomethan bildet 2 das Trimethylderivat 3<sup>1)</sup>, das noch die Diazobande (bei 2118/cm), aber keine OH- und NH-Absorption mehr aufweist.

Durch „Verkochen“ von 2 mit Methanol unter Zusatz von aktiviertem Kupferpulver<sup>3)</sup> wurde die Diazogruppe durch H, OCH<sub>3</sub> ersetzt<sup>4)</sup>. Die entstehende 5-[Methoxy-äthoxycarbonyl-methyl]-dialursäure (7) ließ sich mit Diazomethan zur 5-Methoxy-1.3-dimethyl-5-[methoxy-äthoxycarbonyl-methyl]-barbitursäure (4) permethylieren; letztere entstand auch durch „Verkochen“ von 3 mit Methanol/Kupfer.

Es gelang auch uns nicht, 1.3-Dimethyl-alloxan (11) mit Diazoessigester umzusetzen, selbst nicht bei Zugabe von Zinkchlorid oder in Methanol/Kupfer.

Wir konnten aber bestätigen, daß beim Behandeln von 2 mit wäßriger Salzsäure neben Glykolsäure-äthylester und Alloxantin infolge einer mit CO<sub>2</sub>-Abspaltung verbundenen Umlagerung *Uracil-carbonsäure-(4)-äthylester* (6) entsteht<sup>1)</sup>.

Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die äthanolische Lösung von 2 erhielten Biltz und Kramer<sup>1)</sup> ein Produkt, das sie als *5-Äthoxy-uracil-carbonsäure-(4)-*

\*) Teil der geplanten Dissertat.; s. a. P. Donath, Diplomarb. Univ. Saarbrücken 1968.

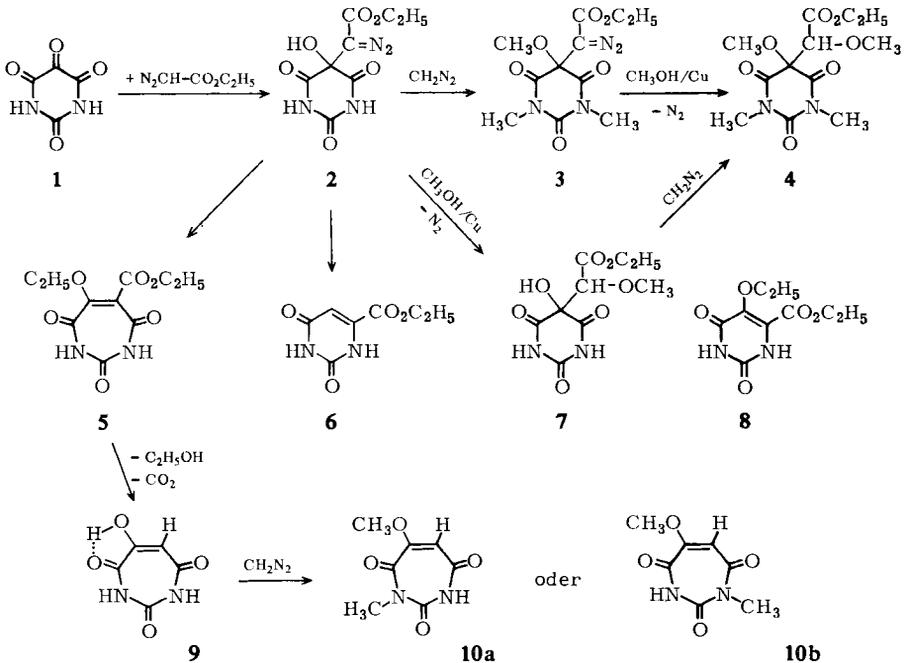
<sup>1)</sup> H. Biltz und E. Kramer, Liebigs Ann. Chem. 436, 154 (1924).

<sup>2)</sup> Als 1. Mitteil. gilt: B. Eistert und Robert Müller, Chem. Ber. 92, 2071 (1959).

<sup>3)</sup> B. Eistert, Reiner Müller und A. J. Thommen, Chem. Ber. 101, 3130 (1968), und zwar S. 3146, Fußn. 12.

<sup>4)</sup> Siehe P. Yates, J. Amer. chem. Soc. 74, 5376 (1952).

äthylester (**8**) ansprechen, ohne dessen Entstehen erklären zu können. Wir gewannen bei der Nacharbeitung ein Produkt von gleichem Schmelzpunkt (bei Verwendung 30proz. Schwefelsäure statt Chlorwasserstoff entstand das gleiche Produkt in etwas geringerer Ausb.), doch stimmte die Analyse besser auf die Formel **5**, d. h. den Enoläthyläther eines *Ringerweiterungs*-Produkts. Das IR-Spektrum (in KBr) steht mit Formel **5** in Einklang: Es zeigt zwei NH-Banden (bei 3030 und 3175/cm) und aufgespaltene CO-Absorption (Lactam-CO bei 1666/cm, Ester-CO bei 1730/cm mit Schulter bei 1750/cm). Im UV-Spektrum (in Äthanol) tritt eine Enoläther-Bande bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  9918) auf.



Beim Erwärmen von **5** mit 60proz. Schwefelsäure wurden beide Äthylgruppen unter gleichzeitiger Decarboxylierung abgespalten, und man erhielt das bisher unbekannte „Homo-Alloxan“ **9** bzw. seine Enolform. Das Produkt kristallisierte mit  $\frac{1}{2}$  Mol. Wasser, das es ähnlich festhielt wie 1-Hydrat. Das IR-Spektrum (in KBr) zeigt im Bereich der OH- und CO-Bande ein ähnliches Bild wie Dimedon und andere *trans*-fixierte vinyloge Carbonsäuren<sup>5)</sup>, jedoch sind die Banden wegen der Verschiedenheit der CO-Gruppen stark aufgespalten (Spitzen bei 1740 und 1666/cm mit Schultern bei 1620 und 1635/cm). Das UV-Spektrum (in Methanol) zeigte eine mittelstarke Enolbande bei 283 m $\mu$  ( $\epsilon$  7040), die sich bei Zusatz kleiner Mengen Natriummethylat nach 305 m $\mu$  verschob; wegen rascher Zersetzung kann kein Extinktionswert angegeben werden.

<sup>5)</sup> B. Eisert und F. Geiss, Tetrahedron [London] 7, 1 (1959), und zwar Abbild. auf S. 3.

Das NMR-Spektrum von **9** (in Dimethylsulfoxid mit Tetramethylsilan als internem Standard) zeigt Signale bei 5.25 ppm (NH), bei 6.05 ppm (Vinyl-Proton) und bei 11.15 ppm (OH).

**9** gab mit *o*-Phenylendiamin und mit Benzaldehyd kein Chinoxalin- bzw. Benzyliden-Derivat. Mit 4-Chlor-benzoldiazoniumsulfat färbte sich die Lösung von **9** rotorange, doch konnte bisher kein analysenreines Kupplungsprodukt isoliert werden.

Bei der Einwirkung überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung nahm **9** zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen auf. Das IR-Spektrum des farblosen Produkts (in KBr) wies keine OH-, jedoch noch eine NH-Bande (bei 3030–3176/cm) auf, das NMR-Spektrum ein NH-Signal (bei 5.4 ppm), ein Vinyl-Proton (bei 3.25 ppm) und Signale von *O*- $\text{CH}_3$ -Protonen (Schwerpunkt 2.05 ppm) und von *N*- $\text{CH}_3$ -Protonen (Schwerpunkt 1.85 ppm), deren Flächenintegrale im Verhältnis 1 : 1 : 3 : 3 stehen. Daraus ergibt sich die Formel **10a** oder **10b**, wobei wir **10a** den Vorzug geben, weil von den beiden, in **9** vorhandenen NH-Gruppen diejenige die größere Acidität haben (und durch Diazomethan methyliert werden) sollte, die durch zwei CO-Gruppen flankiert wird, von denen keine durch vinyloge Ester-Mesomerie beansprucht ist.

Bemerkenswert ist der hohe Enolisierungsgrad von **9** im Gegensatz zum carbocyclischen Cycloheptandion-(1.3), wo er nur sehr gering ist<sup>6)</sup>. Der Grund für den Unterschied dürfte darin zu suchen sein, daß **9** wegen der mehrfachen Carbonamid-Mesomerie „starrer“ ist als der carbocyclische Siebenring<sup>7)</sup>.

Nachdem uns in einer Reihe von Fällen<sup>8)</sup> auch aldol-artige Anlagerungen von  $\alpha$ -Diazoketonen an besonders aktive  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen gelungen waren, versuchten wir solche auch aus **1** (bzw. seinem Monohydrat) zu erhalten, jedoch bisher ohne Erfolg. Dagegen glückte die aldol-artige Addition von 4-Methoxy-diazoacetophenon an das leichter lösliche, wasserfrei herstellbare 1.3-Dimethyl-alloxan (**11**). Es entstand zu ca. 35% das gelbe Addukt **12**. Sein IR-Spektrum (in KBr) zeigt eine kräftige Diazobande (bei 2105/cm), breite OH-Absorption (Spitze bei 3175/cm) und eine ungegliederte CO-Bande (bei 1695/cm).

Mit anderen  $\alpha$ -Diazoketonen gelangen bisher keine Anlagerungen an **11**. Anscheinend ist das 4-Methoxy-diazoacetophenon als „vinyloger Diazoessigester“ dazu besonders befähigt. Bemerkenswert ist jedoch auch, daß wir bisher aus **11** und Diazoessigester kein Addukt erhalten konnten (s. oben).

**12** ließ sich mit Diazomethan zum *O*-Methyläther **13** methylieren, den wir mit Methanol/Kupferpulver zu **15** „verkochen“ konnten.

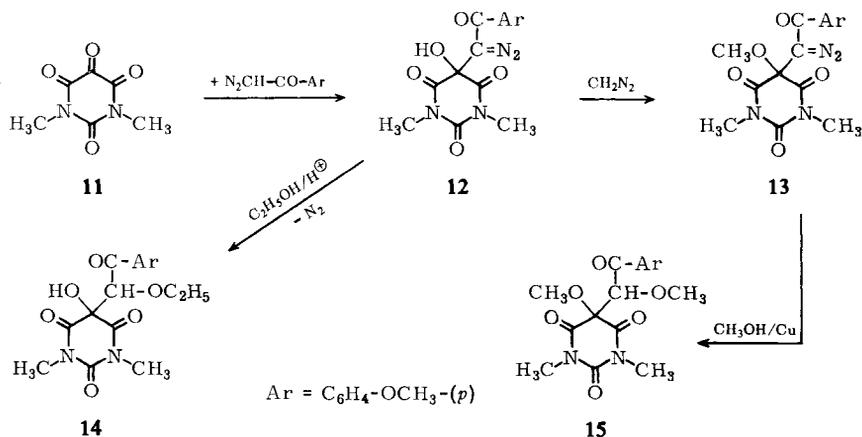
Die „Verkochung“ von **12** mit Äthanol (oder Methanol) unter Zusatz von Kupferpulver lieferte statt des erwarteten **14** nur ölige, bisher nicht definierte Produkte. Dagegen entstand **14** in guten Ausbeuten, wenn wir zur äthanolischen Lösung von

<sup>6)</sup> B. Eistert, F. Haupter und K. Schank, Liebigs Ann. Chem. **665**, 55 (1963).

<sup>7)</sup> Vgl. auch das durch seine bicyclische Struktur versteifte „Homo-campherchinon“, das in methanol. Lösung ebenfalls stark enolisiert ist: B. Eistert, D. Greiber und J. Caspari, Liebigs Ann. Chem. **659**, 64 (1967).

<sup>8)</sup> B. Eistert und H. Selzer, Chem. Ber. **96**, 1234 (1963), und zwar S. 1236; B. Eistert und G. Borggreffe, Liebigs Ann. Chem. **718**, 142 (1968); B. Eistert und E. Hackmann, ebenda **657**, 120 (1962).

**12** verd. Schwefelsäure bei Raumtemp. tropfen. Diese unter  $N_2$ -Abspaltung verlaufende Reaktion ließ sich UV-spektroskopisch verfolgen: Die beiden Maxima von **12** bei  $302\text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  11400) und  $257\text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  11500) verschwanden, während gleich-



zeitig ein neues Maximum bei  $282\text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  11200) auftrat, das dem Produkt **14** zukommt. Die in verschiedenen Zeitintervallen gemessenen Kurven gingen durch isobestische Punkte.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bad Godesberg, und dem *Fonds der chemischen Industrie* für Sachbeihilfen, Herrn *J. Müller* und Dr. *H.-G. Hahn* für die Aufnahme der UV-, IR- und NMR-Spektren und Herrn Prof. Dr. *Walisch* und seinen Mitarbeitern für die C,H,N-Analysen.

## Beschreibung der Versuche

Zur Herstellung von Diazomethan wurde aus Methanol umkristallisierter Nitrosomethylharnstoff verwendet. Aktiviertes Kupferpulver wurde aus handelsüblichem Kupferpulver durch 2stdg. Kochen mit ca. 8proz. Salpetersäure, gründliches Waschen und Trocknen im Exsikkator hergestellt<sup>3)</sup>.

Die C,H,N-Analysen wurden nach der Ultramikromethode von *Walisch*<sup>9)</sup> ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte sind unkorrigiert.

Die IR- und UV-Spektren wurden mit dem IR-4- bzw. dem DK-1-Gerät der Firma Beckman Instruments, die NMR-Spektren mit dem Varian-A-60-Gerät aufgenommen.

*5-Hydroxy-2.4.6-trioxo-5-[dialzo-äthoxycarbonyl-methyl]-hexahydropyrimidin (2)*: In Anlehnung an l. c.<sup>1)</sup> wurden 16 g (0.1 Mol) *Alloxan-monohydrat* und 22.8 g (0.2 Mol) *Diazoessigsäure-äthylester* 5 Tage bei Raumtemp. gerührt. Man saugte den gelben Kristallbrei ab (das Filtrat konnte für neue Ansätze verwendet werden) und kristallisierte aus Essigester um. Ausb. 80%, Zers.-P.  $166^\circ$ . IR (KBr):  $2100/\text{cm}$  (Diazo).

*5-Methoxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[dialzo-äthoxycarbonyl-methyl]-hexahydropyrimidin (3)*, verbesserte Methode): Zur Lösung von 2.6 g (0.01 Mol) **2** in 10 ccm absol. Methanol und 20 ccm absol. Äther gab man 50 ccm dest. ätherische *Diazomethan*-Lösung (ca. 0.035 Mol).

<sup>9)</sup> *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

Die lebhaftes  $N_2$ -Entwicklung war nach 10 Min. beendet. Nach 4 Stdn. hatten sich bereits gelbe Kristalle abgeschieden, deren Menge beim Einengen i. Vak. zunahm. Sie wurden abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 2.4 g (81%), Zers.-P.  $102^\circ$  (Lit.<sup>1)</sup>:  $99-100^\circ$ ).

*5-Hydroxy-2.4.6-trioxo-5-[methoxy-äthoxycarbonyl-methyl]-hexahydropyrimidin (7)*: Man trug 2.6 g (0.01 Mol) **2** unter Rühren portionsweise in siedendes *Methanol* ein, dem man kleine Mengen *aktivierten Kupferpulvers* zugesetzt hatte. Unter lebhafter  $N_2$ -Entwicklung färbte sich die zuvor gelbe Lösung grün. Nach 10 Min. wurde nochmals kurz aufgekocht, filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Im Kühlschrank schieden sich über Nacht 1.6 g eines noch schwach grünen Produkts ab, aus wenig *Methanol/Kohle* 1.3 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp.  $107^\circ$ .

$C_9H_{12}N_2O_7$  (280.2) Ber. C 41.5 H 4.62 N 10.7 Gef. C 41.1 H 4.62 N 10.5

*5-Methoxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[methoxy-äthoxycarbonyl-methyl]-hexahydropyrimidin (4)*

a) 0.6 g **3** wurden in 20 ccm *Methanol* unter Zusatz einer kleinen Menge *aktivierten Kupferpulvers* zum Sieden erhitzt, bis die lebhaftes  $N_2$ -Entwicklung (nach 3–5 Min.) beendet war. Man filtrierte vom Kupfer ab und ließ erkalten. Dabei schieden sich 0.3 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp.  $115^\circ$  ab.

b) 0.52 g **7** wurden in einem Gemisch aus 5 ccm *Methanol* und 10 ccm Äther mit 10 ccm dest. ätherischer *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nachdem die lebhaftes  $N_2$ -Entwicklung aufgehört hatte (nach ca. 10 Min.), kühlte man im Eisbad, wobei sich 0.32 g (53%) farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp.  $115^\circ$  abschieden.

$C_{12}H_{18}N_2O_7$  (302.3) Ber. C 47.7 H 5.96 N 9.3 Gef. C 47.6 H 5.97 N 9.3

*6-Äthoxy-2.4.7-trioxo-5-äthoxycarbonyl-2.3.4.7-tetrahydro-1H-1.3-diazepin (5)*: Zur Lösung bzw. Suspension von 5.12 g (0.02 Mol) **2** in 50 ccm Äthanol tropfte man allmählich unter lebhaftem Rühren 10 ccm 30proz. *Schwefelsäure*. Die sofort einsetzende  $N_2$ -Entwicklung war nach 4–5 Stdn. beendet. Man ließ die fast farblos gewordene Lösung 2–3 Tage bei Raumtemperatur stehen (wobei sich farblose Kristalle ausschieden), stellte noch einige Tage in die Tiefkühltruhe, saugte ab und wusch mit eiskaltem Äthanol säurefrei. Ausb. 1.4 g (27%). Schmp.  $221^\circ$  (aus Äthanol). Bei Verwendung von Chlorwasserstoff<sup>1)</sup> statt 30proz. *Schwefelsäure* entstand das gleiche Produkt in 40% Ausb., Schmp. und Misch-Schmp.  $221^\circ$ .

$C_{10}H_{12}N_2O_6$  (256.2) Ber. C 46.8 H 4.65 N 11.0 Gef. C 46.7 H 4.68 N 11.1

*2.4.5.7-Tetraoxo-perhydro-1.3-diazepin* („Homo-Alloxan“) (Enolform, **9**): 0.52 g **5** wurden unter gutem Rühren in 15 ccm auf  $70^\circ$  erwärmte 60proz. *Schwefelsäure* eingetragen. Nach Aufhören der  $CO_2$ -Entwicklung (ca. 15 Min.) verdünnte man mit 30 ccm Eiswasser und kühlte im Eisbad. Das ausfallende Produkt wurde nach einigen Stdn. abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser und dann mit *Methanol* säurefrei gewaschen und im Exsikkator über Diphosphorpentoxid getrocknet. Das so erhaltene **9-Hemihydrat** verlor sein Wasser auch bei längerem Trocknen nicht. Bei  $325-326^\circ$  zersetzte es sich unter teilweiser Sublimation. Ausb. 0.19 g (58%).

$C_5H_4N_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (165.1) Ber. C 36.4 H 3.01 N 17.0 Gef. C 36.5 H 2.86 N 17.1

*6-Methoxy-2.4.7-trioxo-1-methyl-2.3.4.7-tetrahydro-1H-1.3-diazepin (10a)* (oder *5-Methoxy-2.4.7-trioxo-1-methyl-2.3.4.7-tetrahydro-1H-1.3-diazepin (10b)*?): Zur Suspension von 0.82 g (0.005 Mol) **9-Hemihydrat** in 15 ccm *Methanol* gab man 30 ccm dest. ätherische *Diazomethan*-Lösung (ca. 0.02 Mol). Unter lebhafter  $N_2$ -Entwicklung entstand eine klare Lösung, aus der sich über Nacht im Kühlschrank 0.7 g (65%) farblose Kristalle abschieden, Schmp.  $151^\circ$  (aus wenig *Methanol*).

$C_7H_8N_2O_4$  (184.2) Ber. C 45.6 H 4.35 N 15.2 Gef. C 45.3 H 4.37 N 15.0

*5-Hydroxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[diaz-(4-methoxy-benzoyl)-methyl]-hexahydropyrimidin (12)*: Man löste 3.4 g (0.02 Mol) wasserfreies *1.3-Dimethyl-alloxan (11)* und 3.52 g (0.02 Mol) *4-Methoxy-benzoyldiazomethan* in 80 ccm trockenem, frisch dest. Acetonitril und ließ 3 Wochen bei Raumtemp. stehen. Dann wurde das Lösungsmittel bei höchstens 30° entfernt und das hinterbleibende gelbbraune Öl mit wenig Essigester verdünnt. Der beim Abkühlen im Eisbad entstehende gelbe Kristallbrei wurde abgesaugt, in Benzol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther wieder ausgefällt. Ausb. 2.4 g (35%) gelbe Kriställchen, die sich ab 137° unter N<sub>2</sub>-Entwicklung zersetzten.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (346.3) Ber. C 52.1 H 4.04 N 16.2 Gef. C 51.9 H 3.92 N 16.3

*5-Methoxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[diaz-(4-methoxy-benzoyl)-methyl]-hexahydropyrimidin (13)*: Zur Lösung von 0.86 g **12** in 5 ccm wasserfreiem Methanol und 10 ccm absol. Äther gab man 5 ccm dest. ätherische *Diazomethan*-Lösung, ließ nach Aufhören der N<sub>2</sub>-Entwicklung noch 2 Stdn. stehen und engte dann i. Vak. bei Raumtemp. ein, bis Kristallabscheidung begann, kühlte im Eisbad, saugte ab und wusch mit wenig eiskaltem Methanol. Ausb. 0.8 g (89%) gelbe Nadeln vom Zers.-P. 145°.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (360.3) Ber. C 53.3 H 4.44 N 15.5 Gef. C 53.3 H 4.38 N 15.4

*5-Methoxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[methoxy-(4-methoxy-benzoyl)-methyl]-hexahydropyrimidin (15)*: Zur Lösung von 0.54 g **13** in 20 ccm wasserfreiem *Methanol* gab man eine kleine Menge *aktivierten Kupferpulvers* und erhitze allmählich unter Rühren zum Sieden. Nach Beendigung der N<sub>2</sub>-Entwicklung wurde heiß filtriert und das Filtrat im Eisbad gekühlt. Ausb. 0.34 g (62%) farblose Nadelchen vom Schmp. 174° (aus Methanol).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (364.4) Ber. C 56.0 H 5.51 N 7.7 Gef. C 55.5 H 5.61 N 7.5

*5-Hydroxy-2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-5-[äthoxy-(4-methoxy-benzoyl)-methyl]-hexahydropyrimidin (14)*: Zur Lösung von 0.7 g **12** in 30 ccm *Äthanol* ließ man unter Rühren bei Raumtemp. 5 ccm 30proz. *Schwefelsäure* tropfen. Dabei entwickelte sich allmählich Stickstoff. Nach mehreren Tagen hatten sich aus der orangefarbenen Lösung 0.44 g (63%) eines voluminösen farblosen Produkts abgeschieden. Schmp. 155° (aus Äthanol).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (364.4) Ber. C 56.0 H 5.51 N 7.7 Gef. C 55.6 H 5.48 N 7.6

[513/68]