

Tabelle 3: Kopplungskonstanten (in Hz) für die Wasserstoffatome H-1' bis H-5' in α -L-Thevetosiden (experimentelle Werte nach⁸⁾, vgl. 15)) und den beiden Konformationen XV und XVI (geschätzt nach 11)).

Kopplungskonstante	α -L-Thevetoside	XV	XVI
$J_{1',2'}$	3 – 5	2 – 4	2 – 4
$J_{2',3'}$	9	7 – 10	2 – 4
$J_{3',4'}$	9	7 – 10	2 – 4
$J_{4',5'}$	9	7 – 10	2 – 4

Herrn Dr. F. Dürr sei auch an dieser Stelle noch einmal für die Aufnahme der NMR-Spektren und anregende Diskussionen gedankt.

15 Voigtländer, Balsam und Herbst⁸⁾ geben für $J_{1',2'}$ in Neriifolin einen Wert von 7 Hz an. Wir fanden $J_{1',2'} = 4$ Hz in guter Übereinstimmung mit den für verwandte Verbindungen gefundenen Werten⁸⁾ von $J_{1',2'} = 3-5$ Hz (siehe Tab. 3).

Anschrift: Dr. H. Kubinyi, 6700 Ludwigshafen, Knoll A.G.

[Ph 972]

G. Zinner und U. Gebhardt

Acylierungsreaktionen an Methylhydrazin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig (Eingegangen am 4. Dezember 1970)

Methylhydrazin wird mit Dimethyl- und Diäthylcarbonat in 1- und in 2-Stellung acyliert, weitere Behandlung mit Isocyanäureestern führt zu Acylsemicarbaziden, die zu Derivaten des Urazols cyclisiert werden. Bei der Formylierung mit Methyl- und Äthylformiat wurde dagegen nur 1-Formyl-1-methylhydrazin gefaßt und mit Carbonyl-Verbindungen in Alkylden-Derivate überführt.

Acylation of Methylhydrazine

Acylation of methylhydrazine with dimethyl- and diethyl carbonate takes place in 1- and 2-position, further treatment with isocyanates leads to acylsemicarbazides, and by cyclization to derivatives of urazole. However, by treatment of methylhydrazine with methyl- and ethyl formate only 1-formyl-1-methylhydrazine was isolated and converted to alkyldene-derivatives.

Während die Hydrazinolyse von Diäthyl- und Dimethylcarbonat nach Diels¹⁾ schon in der Kälte quantitativ die betreffenden Alkoxy-carbonylhydrazine ergibt, benötigt nach Pedersen²⁾ die entsprechende Umsetzung von Diäthylcarbonat (**2a**) mit Methylhydrazin (**1**) längeres Rückflußerhitzen und führt nur in 30proz. Ausbeute zu 1-Äthoxycarbonyl-1-methylhydrazin (**3a**), kenntlich an der Bildung eines 4'-Nitrobenzyliden-Derivats. Beim Nacharbeiten konnten wir diese Befunde auch mengenmäßig bestätigen, erhielten aber in letzterem Falle neben 27% **3a** in größerem Anteil, nämlich 39 %, eine etwas höhersiedende Fraktion, die beim Abkühlen Kristalle vom Schmp. 33 – 35° bildete und sich als das isomere 2-Äthoxycarbonyl-1-methylhydrazin (**4a**) herausstellte. Eine gleichartige Umsetzung mit Dimethylcarbonat (**2b**), in Toluol vorgenommen, ergab 15% 1-Methoxycarbonyl-1-methylhydrazin (**3b**) und 27% 2-Methoxycarbonyl-1-methylhydrazin (**4b**) vom Schmp. 54 – 55°. Damit ist nicht nur gezeigt, daß die Reaktion auch am unsubstituierten N-Atom eintritt, sondern sogar eine Begünstigung dieser Position festgestellt worden, was in Übereinstimmung mit anderen Acylierungsreaktionen des Methylhydrazins steht³⁾.

Umsetzung von **3a,b** und **4a,b** mit Methyl- bzw. Phenylisocyanat (**5a,b**) führte zu den 1,4-disubstituierten 1-Alkoxy-carbonyl-semicarbaziden **7a,b**, **8a,b**, **9a,b** und **10a,b**, die sich im alkalischen Milieu unter Abspaltung des betreffenden Alkohols in 1,4-Dimethylurazol (**12**) und 1-Methyl-4-phenylurazol (**13**) überführen ließen. **12** erhielten wir auch durch die unter Abspaltung von Methylamin verlaufende Cyclisierung der aus **1** und **5a** gewonnenen Verbindung **6a**. Der Schmp. von **12** zeigt mit 124 – 125° eine erhebliche Abweichung von der weniger übersichtlich dargestellten Substanz (Schmp. 215°), der Arndt und Mitarb.⁴⁾ die gleiche Struktur zuordneten. **13** wurde auch aus Anilin-N,N-dicarbonssäurediäthylester (**11a**) erhalten*); es stimmt mit den Angaben der Literatur⁵⁾ überein. Mit (unsubstituiertem) Iminodicarbon-

1 O. Diels, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 2183 (1914).

2 C. T. Pedersen, Acta chem. scand. 18, 2199 (1964); s.a. L. Raphaelian, H. Hocks und G. Ottmann, Angew. Chem. 79, 315 (1967).

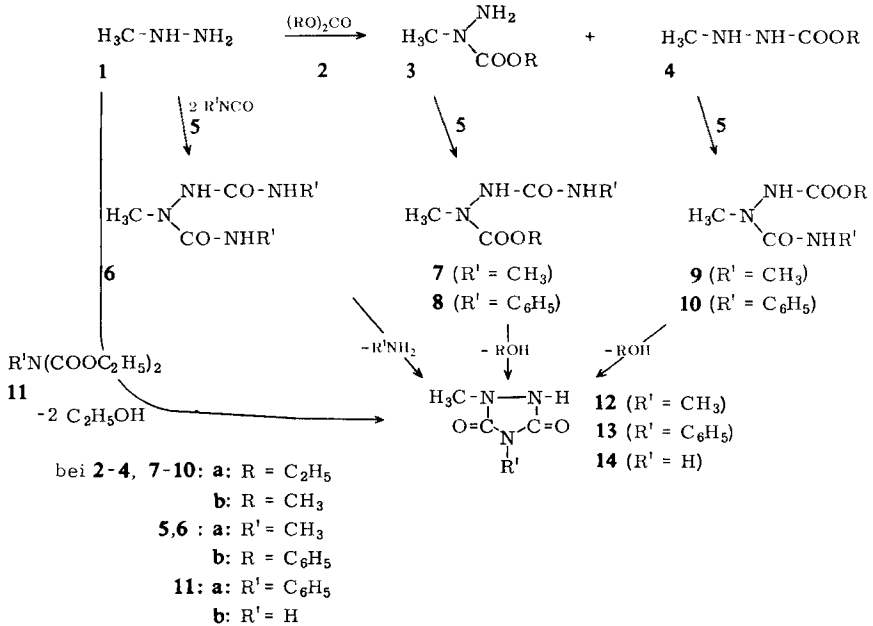
3 L. Hinman und D. Fulton, J. Amer. chem. Soc. 80, 1895 (1958).

4 F. Arndt, L. Loewe und A. Tarlan-Akön, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul Ser. 13A, 103 (1948); wir beziehen uns auf das Original.

5 W. Marckwald und E. Sedlacek, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2920 (1896).

* Ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des Urazols aus mono- oder 1,2-disubstituierten Hydrazinen mit Iminodicarbonssäureestern wird im Dtsch. Bundes Patent 1.104.965 v. 23. 11. 1961 der Knoll AG. Ludwigshafen (Rhein) (C. R. Jacobson, A. D'Adamo und C. E. Cosgrove) beschrieben. Darin werden auch Umsetzungen mit N-substituierten Iminodicarbonssäureestern beansprucht, Beispiele aber nur für unsubstituierte gegeben. Die von uns beschriebene Umsetzung gelang mit Zusatz von Natriumäthylat. Unter ähnlichen Bedingungen wird im Dtsch. Bundes Patent 1.135.479 v. 21. 3. 1963 der Farbwerke Hoechst AG. Frankfurt (Main) (K. Schmitt und G. Driesen) Phenylhydrazin mit Hydroxy-, Alkoxy-, Acylamino- oder Halogen-substituierten Anilin-N,N-dicarbonssäureestern in die entsprechenden Urazole überführt.

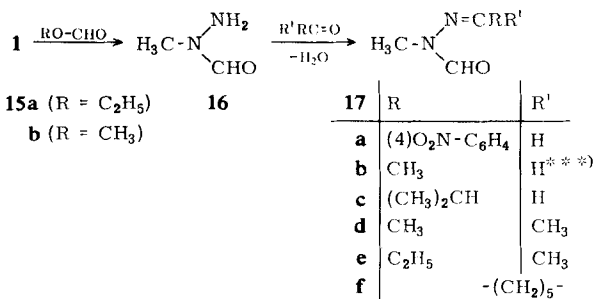
säurediäthylester (**11b**) ließ sich aus **1** in einem Reaktionsschritt 1-Methylurazol (**14**) erhalten; auch hier entsprechen die Eigenschaften den Angaben der Literatur⁴).



Im Gegensatz zu der Reaktion mit Diäthyl- und Dimethylcarbonat haben wir bei der Umsetzung von Methylhydrazin (**1**) mit Äthyl- und Methylformiat (**15a,b**) nur ein Reaktionsprodukt gefaßt, nämlich 1-Formyl-1-methylhydrazin (**16****), welches mit 4-Nitrobenzaldehyd, Acetaldehyd, Isobutyraldehyd, Aceton, Methyläthylketon und Cyclohexanon in die betreffenden Hydrazone **17** überführt wurde.

** Der Sdp. unserer Substanz lag mit 42,5 ± 43,5° bei 0,5 Torr erheblich unter den Angaben anderer Autoren: Pedersen²), Sdp._{0,8} 80°; Dorn und Mitarb.⁶) Sdp._{0,03} 50 – 51°.

6 H. Dorn, A. Zubek und G. Hilgetag, Chem. Ber. 98, 3377 (1965).



Beschreibung der Versuche

1. Umsetzung von Methylhydrazin mit Kohlensäureestern und anschließende Addition an Isocyanäureester

1.1 Nach mehrstdg. Rückflußerhitzen mol. Mengen Diäthylcarbonat und Methylhydrazin auf 90 – 95° destilliert man über eine Kolonne sehr langsam das gebildete Äthanol ab und fraktioniert den Rückstand i.Vak.:

1.1.1. 1-Äthoxycarbonyl-1-methylhydrazin (3a),

Sdp.₁₂ 77 – 78° (Lit.²) Sdp.₁₄ 80 – 84°; n_D²⁰ 1.4400; Ausb. 27 %

1.1.1.1. 4'-Nitrobenzyliden-Derivat: Schmp. 156 – 157° (Lit.²) 155 – 156°)

1.1.1.2. 1-Äthoxycarbonyl-1,4-dimethylsemicarbazid (7a)

in 96proz. Ausb. aus 3a und Methylisocyanat in Benzol.

Schmp. 125 – 126° (Chloroform + Petroläther)

C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ (175,1)	Ber.:	C 41.16	H 7.48	N 24.00
	Gef.:	C 40.96	H 7.63	N 24.15

1.1.1.3. 1-Äthoxycarbonyl-1-methyl-4-phenylsemicarbazid (8a)

in 80proz. Ausb. aus 3a und Phenylisocyanat in Benzol.

Schmp. 136 – 137° (absol.Äthanol)

C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ (237,3)	Ber.:	C 55.69	H 6.37	N 17.71
	Gef.:	C 55.85	H 6.33	N 17.93

1.1.2. 2-Äthoxycarbonyl-1-methylhydrazin (4a),

Sdp.₁₂ 84 – 86°, Schmp. 33 – 35°; Ausb. 39 %

C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₂ (118,1)	Ber.:	C 40.70	H 8.54	N 23.73
	Gef.:	C 41.22	H 8.50	N 23.60

*** 17b haben wir mit Sdp.₁₀ 64° destillieren und ohne Zers. aufbewahren können. Eine Substanz gleicher Zusammensetzung wurde von List und Luft als „Gyromitrin“ in der Natur aufgefunden, jedoch konnte deren Sdp. wegen Zersetzlichkeit nicht ermittelt werden⁷⁾.

7 P. H. List und P. Luft, Arch. Pharmaz. 301, 294 (1968).

1.1.2.1. *1-Äthoxycarbonyl-2,4-dimethylsemicarbazid (9a)*

in 96proz. Ausb. aus **4a** und Methylisocyanat in Benzol.
Schmp. 156 – 157° (Benzol).

$C_6H_{13}N_3O_3$ (175.1)	Ber.:	C 41.16	H 7.48	N 24.00
	Gef.:	C 41.19	H 7.66	N 24.12

1.1.2.2. *1-Äthoxycarbonyl-2-methyl-4-phenylsemicarbazid (10a)*

in 90proz. aus **4a** und Phenylisocyanat in Benzol.
Schmp. 135 – 137° (Benzol).

$C_{11}H_{15}N_3O_3$ (237.3)	Ber.:	C 55.69	H 6.37	N 17.71
	Gef.:	C 55.62	H 6.30	N 17.73

1.2 Nach mehrstdg. Rückflußerhitzen mol. Mengen Dimethylcarbonat und Methylhydrazin in Toluol destilliert man über eine Kolonne das gebildete Methanol, dann das Toluol ab und fraktioniert den Rückstand i. Vak.:

1.2.1. *1-Methoxycarbonyl-1-methylhydrazin (3b)*,

Sdp.₈ 61 – 63°, n_D^{20} 1.4459; Ausb. 15 %

1.2.1.1. *4'-Nitrobenzyliden-Derivat*: Schmp. 150°1.2.1.2. *1-Methoxycarbonyl-1,4-dimethylsemicarbazid (7b)*

in 81proz. Ausb. aus **3b** und Methylisocyanat in Benzol.
Schmp. 141 – 142° (Chloroform + Petroläther)

$C_5H_{11}N_3O_3$ (161.2)	Ber.:	C 37.26	H 6.88	N 26.07
	Gef.:	C 36.96	H 6.44	N 25.99

1.2.1.3. *1-Methoxycarbonyl-1-methyl-4-phenylsemicarbazid (8b)*

in 85proz. Ausb. aus **3b** und Phenylisocyanat in Benzol.
Schmp. 163 – 164° (Chloroform + Petroläther)

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223.2)	Ber.:	C 53.81	H 5.87	N 18.81
	Gef.:	C 54.08	H 5.94	N 19.21

1.2.2. *2-Methoxycarbonyl-1-methylhydrazin (4b)*,

Sdp.₈ 65 – 68°, Schmp. 54 – 55° (Äthylacetat + Petroläther); Ausb. 27 %

1.2.2.1. *1-Methoxycarbonyl-2,4-dimethylsemicarbazid (9b)*

in 93proz. Ausb. aus **4b** und Methylisocyanat in Benzol.
Schmp. 135 – 136° (Chloroform + Petroläther)

$C_5H_{11}N_3O_3$ (161.2)	Ber.:	C 37.26	H 6.88	N 26.07
	Gef.:	C 37.20	H 6.80	N 26.55

1.2.2.2. *1-Methoxycarbonyl-2-methyl-4-phenylsemicarbazid (10b)*

in 90proz. Ausb. aus **4b** und Phenylisocyanat in Benzol.
Schmp. 148 – 149° (Chloroform + Petroläther)

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223.2)	Ber.:	C 53.81	H 5.87	N 18.82
	Gef.:	C 53.71	H 5.40	N 18.87

2. 1,2-Bis(methylcarbamoyl)-1-methylhydrazin (6a)

aus 4,6 g (0,1 Mol) Methylhydrazin und 11,4 g (0,2 Mol) Methylisocyanat in Dioxan.

Schmp. 215 – 217° (Methanol) (Lit. 210 – 211°⁸), 206 – 207°⁹); 15,0g (94 %).

$C_5H_{12}N_4O_2$ (160,2)	Ber.:	C 37,49	H 7,55	N 34,98
	Gef.:	C 37,36	H 7,57	N 34,92

3. 1,4-Dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin, 1,4-Dimethylurazol (12)

a) Durch Alkalibehandlung (4 n-KOH) von **7a**, **7b**, **9a** bzw. **9b**, Ansäuern (HCl), Einengen z.Tr. und Extraktion mit absol.Äthanol; b) entsprechend aus **6a**, wobei man bis zum Verschwinden des Geruchs nach Methylamin a.d.Wasserbad erwärmt. Ausb. 85 – 95 %. Schmp. 124 – 125° (Äthylacetat),

$C_4H_7N_3O_2$ (129,0)	Ber. :	C 37,23	H 5,47	N 32,57
	Gef.:	C 37,24	H 5,71	N 32,80

4. 1-Methyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin, 1-Methyl-4-phenylurazol (13)

a) Durch Alkalibehandlung (4 n-KOH) von **8a** bzw. **10a**, Ansäuern (HCl), Umkristallisieren der ausfallenden Substanz aus Wasser; b) aus je 0,1 Mol Anilin-N,N-dicarbon säurediäthylester und Methylhydrazin in 40 ml Xylol nach Zusatz von 2,3 g Natrium in 25 ml Äthanol durch halbstdg. Rückflußerhitzen, Abdestillieren des Äthanol; die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, in Wasser gelöst und mit HCl angesäuert; Umkristallisieren aus Wasser. Ausb. 60 – 85 %. Schmp. 188 – 189° (Lit.⁴) 188°).

5. 1-Methyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin, 1-Methylurazol (14)

Je 0,1 Mol Iminodicarbon säurediäthylester und Methylhydrazin werden in 20 ml Xylol 30 Min. zum Rückfluß erhitzt, dann destilliert man das gebildete Äthanol ab und gewinnt beim Abkühlen die Substanz in 48proz.Ausb. mit Schmp. 245 – 246° (Lit.⁴) 241°).

6. 1-Formyl-1-methylhydrazin (16)

in 80proz.Ausb. aus Methylhydrazin und Methylformiat bzw. Äthylformiat unter Abdestillieren des gebildeten Alkohols nach Zusatz von Xylol:

Sdp._{0,5} 42,5 – 43,5° (Lit. siehe**). Derivate:

6.1. 2-(4'-Nitrobenzyliden)-1-formyl-1-methylhydrazin (17a)

durch Behandeln mit 4-Nitrobenzaldehyd, Schmp. 220 – 222° (Lit. 221 – 222°²), 219 – 222°⁶),

6.2. 2-Äthyliden-1-formyl-1-methylhydrazin (17b)

mit Acetaldehyd in Methylenchlorid in 82proz.Ausb. Sdp.₁₀ 64°, n_D^{20} 1,4835.

$C_4H_8N_2O$ (100,1)	Ber.:	C 47,99	H 8,05	N 27,98
	Gef.:	C 47,60	H 7,82	N 28,19

6.4. 2-Isobutyriden-1-formyl-1-methylhydrazin (17c)

mit Isobutyraldehyd in 95proz.Ausb., Sdp.₁₁ 78 – 80°, n_D^{20} 1,4727

⁸ C. F. Kröger, P. Selditz und M. Mutschler, Chem. Ber. 98, 3034 (1965).

⁹ T. P. Johnston und P. S. Opliger, J. med. Chem. 10, 675 (1967).

6.4. 2-Isobutyliden-1-formyl-1-methylhydrazin (17c)mit Isobutyraldehyd in 95proz.Ausb., Sdp.₁₁ 78 – 80°, n_D²⁰ 1.4727.

C ₆ H ₁₂ N ₂ O (128.2)	Ber.: C 56.18	H 9.43	N 21.84
	Gef.: C 56.01	H 9.33	N 21.65

6.4. 2-Isopropyliden-1-formyl-1-methylhydrazin (17d)mit Aceton in Methylenchlorid im Thiele-Pape-Aufsatz unter Bindung des Wassers mit Molekularsieb Merck 3 Å in 68proz.Ausb., Sdp.₇ 67 – 68°, n_D²⁰ 1.4716.

C ₅ H ₁₀ N ₂ O (114.1)	Ber.: C 52.62	H 8.83	N 24.54
	Gef.: C 52.35	H 8.41	N 24.80

6.5. 2-(1'-Methyl-propyliden)-1-formyl-1-methylhydrazin (17e)mit Methyläthylketon in Benzol am Wasserabscheider in 86proz.Ausb., Sdp._{0,6} 42°.

C ₆ H ₁₂ N ₂ O (128.2)	Ber.: C 56.23	H 9.44	N 21.85
	Gef.: C 56.16	H 9.59	N 21.74

6.6. 2-Cyclohexyliden-1-formyl-1-methylhydrazin (17f)mit Cyclohexanon in Benzol am Wasserabscheider in 87proz.Ausb., Sdp._{0,01} 53 – 55°, n_D²⁰ 1.5075.

C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154.2)	Ber.: C 62.31	H 9.15	N 18.17
	Gef.: C 62.27	H 9.03	N 18.31