

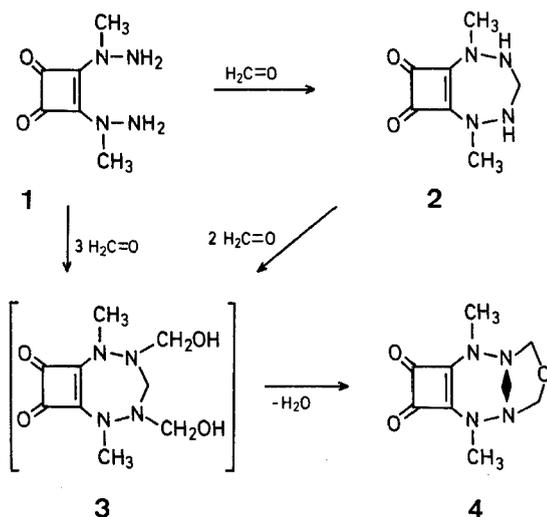
COMMUNICATIONS

1,2,4,5-Tetrazeplin-Derivate aus Quadratsäure-1,2-bis- $[\alpha$ -methyl-hydrazid]¹

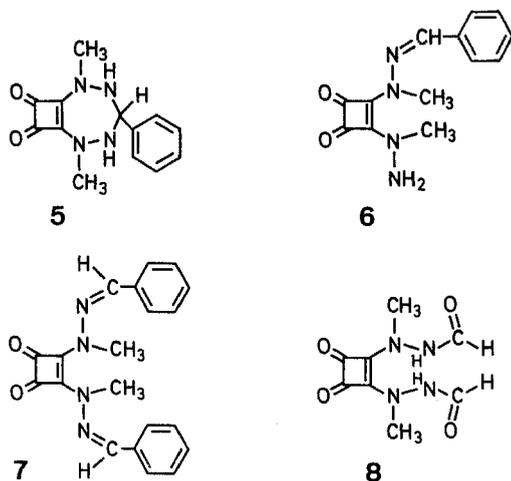
G. SEITZ und H. MORCK

Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn*, D-355 Marburg

Aus Quadratsäure-diäthylester und Methylhydrazin erhält man in sehr guten Ausbeuten das Quadratsäure-1,2-bis- $[\alpha$ -methyl-hydrazid]² (**1**) mit zwei freien Aminogruppen. Gegenstand dieser Mitteilung ist die intramolekulare Cyclisierung von **1** mit Formaldehyd oder Orthocarbonsäureestern zu bisher unbekanntenen Tetrazeplin-Derivaten. Bei der Reaktion von **1** mit äquimolaren Mengen Paraformaldehyd erhält man das kristalline 1,2,4,5-Tetrazeplin-Derivat

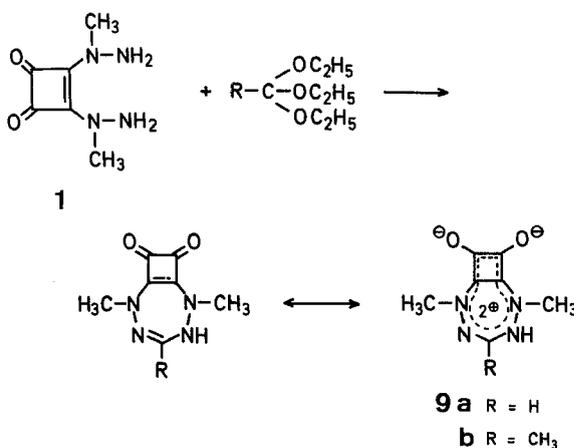


vat **2**, ein Hydrazid-aminal des Formaldehyds. Die Umsetzung von **1** oder auch **2** mit einem Überschuß an wäßriger Formaldehyd-Lösung ergibt unter Eliminierung von Wasser die tricyclische Verbindung **4**. Zwischenstufe ist hierbei vermutlich das nicht isolierbare Bis- $[\alpha$ -hydroxymethyl]-Derivat **3**.



Eine analoge Synthese der 1,2,4,5-Tetrazeplin-Derivate **5** und **9** ($R = H$) aus **1** und Benzaldehyd bzw. Ameisensäure gelingt jedoch nicht; man isoliert als Produkte lediglich die offenkettigen Verbindungen **6** (F: 211°, Zers.) und **7** (F: 203°, Zers.) bzw. **8** (F: 224°, Zers.).

Bringt man jedoch **1** mit äquimolaren Mengen von Orthocarbonsäureestern in Acetonitril unter Zugabe katalytischer Mengen Eisessig zur Reaktion, so entstehen in guten Ausbeuten die kristallinen Tetrazeplin-Derivate **9**.



Unter Einbeziehung der freien Elektronenpaare der Stickstoff-Atome stellt **9** ein potentielles Hückel-System mit 10 π -Elektronen dar. Als Hinweis für das Auftreten eines Ringstromeffektes könnte die paramagnetische Verschiebung der $N-\text{CH}_3$ Signale in **9** (**a**: $\delta = 3.90$ ppm; **b**: $\delta = 3.82$ ppm in $\text{DMSO}-d_6$) vergleichsweise zu **2** ($\delta = 3.30$ ppm in $\text{DMSO}-d_6$) gewertet werden, jedoch sind andere Nachbargruppeneffekte³ bei Übergang des Hydrazidaminalsystems **2** in das Amidin-system **9** nicht ohne weiteres auszuschließen.

Die Strukturen der Verbindungen **2**, **4** und **9** wurden durch Elementaranalysen, I.R., ¹H-N.M.R., Massenspektren und die dampfdruck-osmometrische Molekulargewichtsbestimmung belegt.

2,6-Dimethyl-8,9-dioxo-2,3,5,6-tetraaza-bicyclo[5.2.0]non-1(7)-en (**2**):

Quadratsäure-1,2-bis- $[\alpha$ -methyl-hydrazid] (**1**; 1.7 g, 0.01 mol) wird in Wasser (20 ml) gelöst und mit Paraformaldehyd (0.3 g, entsprechend 0.01 mol Formaldehyd) versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und dann auf 1/3 des Gesamtvolumens eingengt. Das gelb-weiße kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 1.27 g (70%); F: 205° (Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ ber. C 46.15 H 5.54 N 30.74 (182.2) gef. 45.99 5.56 31.43

Massenspektrum: $M^+ = 182$ (10%), m/e 43 (100%); Mol.-Gew. 177 (osmometr. in Pyridin).

I.R. (KBr): $\nu_{N-H} = 3215 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1790, 1655 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.30$ (s, 6H, $N-\text{CH}_3$), 4.30 (m, 2H, $N-\text{CH}_2-N$), 6.0 (m, 2H, $N-H$).

2,8-Dimethyl-10,11-dioxo-5-oxa-2,3,7,8-tetraaza-tricyclo-[7.2.0.1^{3,7}]dodec-1(9)-en (4):

Eine Suspension von Quadratsäure-1,2-bis-[α -methyl-hydrazid] (1; 1.7 g, 0.01 mol) oder Verbindung 2 (1.8 g, 0.01 mol) in 30%iger wäßriger Formaldehyd-Lösung (10 ml) wird 30 min unter Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten des Gemisches ausfallenden Kristalle werden mit Äthanol und Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 1.95 g (87%); F: 269° (Zers.).

C₉H₁₂N₄O₃ ber. C 48.20 H 5.40 N 24.99
(224.2) gef. 47.80 5.47 25.17

Massen-Spektrum: M⁺ = 224 (100%).

I.R. (KBr): $\nu_{C=O}$ = 1800, 1670 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): δ = 3.30 (s, 6H, N-CH₃), 5.15 (q, 2H, N-CH₂-N, J = 15 Hz), 4.91 (q, 4H, N-CH₂-O).

Umsetzung von Quadratsäure-1,2-bis-[α -methyl-hydrazid] (1) mit Orthocarbonsäureestern:

Quadratsäure-1,2-bis-[α -methyl-hydrazid] (1; 0.85 g, 5 mmol) wird in Acetonitril (50 ml) suspendiert. Hierzu gibt man Orthoameisensäure- bzw. Orthoessigsäure-triäthylester (6 mmol) und Eisessig (1 ml) und rührt das Gemisch bei Raumtemperatur bzw. erhitzt es unter Rückfluß. Die nach 3 Stunden ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Äthanol und anschließend mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

2,6-Dimethyl-8,9-dioxo-2,3,5,6-tetraaza-bicyclo[5.2.0]nona-1(7),3-dien (9a):

Ausbeute: 0.6 g (67%); F: 228° (Zers.).

C₇H₈N₄O₂ ber. C 46.66 H 4.48 N 31.10
(180.2) gef. 46.95 4.38 31.39

Massen-Spektrum: M⁺ = 180 (78%), m/e 27 (100%)⁴.

I.R. (KBr): ν_{N-H} = 3260, 3235 $\nu_{C=O}$ = 1805, 1690 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): δ = 3.90 (s, 6H, N-CH₃), 6.85 (s, 1H, C-H), 11.35 ppm (s stark verbreitert, 1H, N-H).

8,9-Dioxo-2,4,6-trimethyl-2,3,5,6-tetraaza-bicyclo[5.2.0]nona-1(7),9-dien (9b):

Ausbeute: 0.67 g (69%); F: 195° (Zers.).

C₈H₁₀N₄O₂ ber. C 49.48 H 5.20 N 28.85
(194.2) gef. 49.08 5.12 29.01

Massen-Spektrum: M⁺ = 194 (11%), m/e 27 (100%); Mol.-Gew. 195 (osmometr. in Pyridin).

I.R. (KBr): ν_{N-H} = 3245, 3180; $\nu_{C=O}$ = 1810, 1695 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): δ = 2.20 (s, 3H, C-CH₃), 3.82 (s, 6H, N-CH₃), 10.85 (s, stark verbreitert, 1H, N-H).

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, zu seinem 65. Geburtstag gewidmet. G.S.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Untersuchungen, den Chemischen Werken Hüls für die Überlassung von Quadratsäure-diäthylester.

Eingang: 27. Februar 1973

* Neue Adresse: Chemisches Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover, D-3000 Hannover, Bischofsholer Damm 15.

¹ 6. Mitteilung über Polycarbonyl-Verbindungen. 5. Mitteilung: G. Seitz, W. Klein, *Tetrahedron* **29**, 253 (1973).

² G. Seitz, H. Morck, *Synthesis* **1971**, 146.

³ L. M. Jackman, S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1969, p. 61.

⁴ Wegen zu geringer Löslichkeit konnte das Molekulargewicht von **9a** dampfdruckosmometrisch nicht bestimmt werden.