

RUDOLF GOMPPER

Carbonsäurederivate, IV<sup>1)</sup>

## Über den Verlauf der Methylierung von Carbonsäureamiden mit Diazomethan, II

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 4. August 1959)

Der Verlauf der Umsetzungen von Carbonsäureamiden mit Diazomethan wird auf der Grundlage des in Teil I<sup>1)</sup> aufgestellten Reaktionsmechanismus in Beziehung gesetzt zu den IR-Spektren der Carbonsäureamide (Lage und Intensität der CO-Valenzschwingung).

In der vorstehenden Mitteil. (Diazomethanreaktionen, I<sup>1)</sup>) ist ein Reaktionsmechanismus für den Verlauf der Einwirkung von Diazomethan auf Carbonsäureamide aufgestellt worden, der sich durch die Forderung charakterisieren läßt, daß die Amide — hinreichende Acidität vorausgesetzt — dann bevorzugt *N*-methyliert werden sollten, wenn der Übergangszustand der Reaktion starken  $S_N2$ -Charakter besitzt, vorwiegend *O*-methyliert aber, wenn der  $S_N1$ -Charakter stärker ist. Dieser Mechanismus vermag u. a. die von F. ARNDT aufgefundene „reaktionskinetische Abhängigkeit“ der Methylierungsreaktion zwanglos zu erklären; er wurde weiterhin durch Methylierungsversuche mit Saccharin gestützt. Die beim Saccharin gewonnenen Ergebnisse sind nun natürlich nicht unbedingt auch für die übrigen Amide streng beweisend. Man muß daher fragen, ob sich die obige Schlußfolgerung stets umkehren lasse: Sind alle *O*-Methylierungen mit Diazomethan  $S_N1$ -, alle *N*-Methylierungen  $S_N2$ -Reaktionen? Die Frage erhält besonderes Gewicht dadurch, daß z. B. (s. Tab. 1) Phthalimid in *N*-Methyl-phthalimid,  $\alpha$ -Pyridon aber in 2-Methoxy-pyridin umgewandelt wird. Phthalimid ist jedoch mit  $p_K$  6.96 beträchtlich stärker sauer als  $\alpha$ -Pyridon mit  $p_K$  11.62, sein Anion also weniger basisch als das des  $\alpha$ -Pyridons. Nun ist es zwar nicht erlaubt, Basizität und Nucleophilität einander gleichzusetzen — das eine ist ein thermodynamischer, das andere ein kinetischer Begriff —, innerhalb einer Reihe gleichartiger Verbindungen ändern sich die beiden Größen jedoch im selben Sinne. Das hieße, daß das Anion des  $\alpha$ -Pyridons nucleophiler sei als das des Phthalimids und damit, im Gegensatz zur Erfahrung, beim  $\alpha$ -Pyridon *N*-Methylierung, beim Phthalimid *O*-Methylierung zu beobachten sein sollte. Das vorliegende Problem führt im Grunde wieder auf die schon oben angeschnittene Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Acidität der Amide und dem Methylierungsverlauf zurück. ARNDT hat sie damit zu lösen versucht, daß er nur die dynamische Acidität für die Methylierung an *O* oder *N* verantwortlich machte. Die vorstehenden Ausführungen<sup>1)</sup> haben jedoch gezeigt, daß sowohl die statische ( $K$ ) als auch die dynamische Acidität ( $k_1$ ) nur auf die Reaktionsgeschwindigkeit einen Einfluß ausüben können. Wesentlich dürfte die relative Größe

<sup>1)</sup> III. Mitteil.: R. GOMPPER, Chem. Ber. 93, 187 [1960], vorstehend.

von  $k_2$  sein, da sie ein Maß für die dynamische Basizität der Amidanionen darstellt und damit direkt auch ein Maß für ihre Nucleophilität (dynamische Basizität = Nucleophilität). Leider sind bei Carbonsäureamiden weder  $k_2$  noch  $k_1$  bekannt, glücklicherweise jedoch bei einigen CH-aciden Verbindungen, so daß wenigstens Analogieschlüsse möglich sind.

Wie von R. G. PEARSON und R. L. DILLON<sup>2)</sup> gezeigt, steigt die statische Acidität ( $K$ ) vom Nitromethan über das Dinitro- zum Trinitromethan an und ebenso die dynamische Acidität ( $k_1$ ). Die Werte von  $k_2$  bewegen sich jedoch nicht in derselben Richtung.  $k_2$  ist z. B. beim Dinitromethan größer als beim Nitromethan. Die Nucleophilität des Dinitromethanions ist also größer als die des Nitromethanions, ein wahrhaft überraschendes Resultat. Nicht minder interessant ist, daß Nitroaceton zwar eine stärkere Säure ist als Acetylaceton, die Anionen der beiden Verbindungen aber etwa die gleiche Nucleophilität besitzen. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß sich der mesomere und der induktive Effekt nicht gleichartig auf die Acidität einerseits und die CO-Valenzschwingungsfrequenz von Carbonsäureamiden (allgemein Carbonylverbindungen) auswirken (vgl. dazu, im Hinblick auf die Eigenschaften des Saccharins und Phthalimids, I. c.<sup>3,4)</sup> und Tab. 1).

Für die Carbonsäureamide ergibt sich daraus, daß stärkere Acidität eines Amids im allgemeinen nicht von vornherein gleichzusetzen ist mit kleinerer Nucleophilität des korrespondierenden Anions; die statische Acidität gibt vor allem keine Auskunft darüber, von welchem Atom des ambivalenten Anions der nucleophile Charakter ausstrahlt.

Mit diesen Gedankengängen nähert man sich nun der dritten der in Teil I<sup>1)</sup> aufgeworfenen Fragen. Sagt die Acidität der Amide nichts Sicheres über das nucleophile Potential der Amidanionen aus, dann könnte vielleicht eine Auskunft über den Bindungsgrad des Sauerstoffs weiterhelfen, wie sie den IR-Spektren zu entnehmen ist. Der Zusammenhang zwischen den IR-Spektren der Amidanionen ( $\nu_{C=O}$ ) und den Reaktionen der Amide mit Diazomethan wäre dadurch gegeben, daß starker Doppelbindungscharakter der C...O-Bindung (= hohe CO-Frequenz) gleichzusetzen wäre mit schwachem mesomerem Valenzausgleich, d. h. mit relativ hoher Elektronendichte am Stickstoff (vgl. Grenzstrukturen Ia und Ib) und demzufolge auch mit der Neigung



zu einer Reaktion des  $S_N2$ -Typs. Umgekehrt wäre schwacher Doppelbindungscharakter (= tiefe CO-Frequenz) ein Indiz für stark ausgeprägten mesomeren Valenzausgleich, also für relativ hohe Elektronendichte am Sauerstoff und damit für eine Bevorzugung des  $S_N1$ -Typs. (Diese Aussagen gelten natürlich nur für das Methyl Diazoniumion als elektrophilen Reaktionspartner, nicht für andere Alkylierungsmittel).

Leider ist über die IR-Spektren von Amidanionen nur wenig bekannt. Man darf aber annehmen, daß sich die Mesomerieverhältnisse der Anionen auch in den IR-Spektren der freien Amide zu erkennen geben, wobei nur die Absolutbeteiligungen der Grenzstrukturen in I und II verschieden sind. Großer Anteil der Grenzstruktur IIb am

<sup>2)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 2439 [1953].

<sup>3)</sup> D. COOK, J. Amer. chem. Soc. **80**, 49 [1958].

<sup>4)</sup> R. A. ABRAMOVITCH, J. chem. Soc. [London] 1957, 1413.

Tab. 1. Reaktionen des Diazomethans mit Carbonsäureamiden (*O*- oder *N*-Methylierung); IR-Spektren der Amide

Amid	<i>O</i> -Methylierung	<i>N</i> -Methylierung	O:N	Gesamt-ausb. in %	Verf.	$\nu_{C=O}$ (cm <sup>-1</sup> )
4-Hydroxy-pyridon-(2)-carbon-säure-(6)		+ <sup>5)</sup>		92	A	1612
Chinolon-(4)	+ <sup>6)</sup>			81	A, C	1628 <sup>7)</sup> [1648 <sup>8)</sup>
Pyridon-(4)	+ <sup>9)</sup>	+ <sup>9)</sup>	1:1	—	A	1638 <sup>8)</sup>
Benzhydroxamsäure	+ <sup>10)</sup>			37	A	1640
Chinolon-(2)	+ <sup>9)</sup>			—	A	1642 [1650 <sup>7,8,11)</sup>
6-Phenyl-pyridon-(2)	+			37	A	1642
Pyridon-(2)	+ <sup>12)</sup>			—	A	1650 <sup>8)</sup>
Phthalazon		+		75	C	1657
Phthalsäurehydrazid	+ <sup>13)</sup>			75—90	A	1658
4-Phenyl-thiazolon-(2)		+		75	B	1659
Thiazolon-(2)	+ <sup>14)</sup>	+ <sup>14)</sup>	4:3	61	A	1660 <sup>14)</sup>
4-Methyl-thiazolon-(2)	+ <sup>15)</sup>			—	B	1660
4-Methyl-6-phenyl-pyrimidon-(2)	+			45	B	1660 1652
4.6-Diphenyl-1.3.5-triazinon-(2)	+	+	5:1	89	C	1660
<i>N</i> -Phenyl- <i>N,N'</i> -succinyl-hydrazin	Spur	+ <sup>13)</sup>		90	A	1662
2-Methyl-6-phenyl-pyrimidon-(4)		+		75	C	1670
<i>N,N'</i> -Maleinyl-hydrazin	+ <sup>13)</sup>			82	A	1675 (S)
2-Oxo-1.3.4-benzotriazin-4-oxyd	+ <sup>16)</sup>	+ <sup>16)</sup>	3:2	90	F	1676
			2:3	90	E	
2.6-Dimethyl-pyrimidon-(4)	+	+	5:4	67	C	1679 1661
Guanosin		+ <sup>17)</sup>		62	B	1686 (S) <sup>18)</sup> 1657 1638
4.6-Dimethoxy-1.3.5-triazinon-(2)	+ <sup>19)</sup>			—	A	1686
Chinoxalon-(3)	+ <sup>20)</sup>	+ <sup>20)</sup>	1:2	76	D	1690 1679 1639
2-Methoxy-chinoxalon-(3)	+ <sup>20)</sup>	+ <sup>20)</sup>	2:3	97	B	1690
<i>N</i> -Chlor-benzamid	+ <sup>21)</sup>			—	A	1691

5) H. STETTER und C.-W. SCHELLHAMMER, Chem. Ber. 90, 755 [1957].

6) H. MEYER, Mh. Chem. 27, 987 [1906].

7) M. F. GRUNDON, N. J. MCCORKINDALE und M. N. RODGER, J. chem. Soc. [London] 1955, 4284.

8) S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] 1957, 4874.

9) H. MEYER, Mh. Chem. 26, 1311 [1905].

10) F. ARNDT und H. SCHOLZ, Liebigs Ann. Chem. 510, 62 [1934]; A. SCHÖNBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 244 [1933]; G. HELLER, J. prakt. Chem. [2] 111, 3, 10 [1925].

11) J. A. GIBSON, W. KYNASTON und A. S. LINDSEY, J. chem. Soc. [London] 1955, 4340.

12) H. v. PECHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 1624 [1895].

13) F. ARNDT, L. LOEWE und L. ERGENER, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, Ser. A 13, 103 [1948].

14) G. KLEIN und B. PRIJS, Helv. chim. Acta 37, 2057 [1954].

15) A. HANTZSCH, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 2537 [1927].

16) L. ERGENER, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, Ser. A 15, 91 [1950].

17) H. BREDERECK und A. MARTINI, Chem. Ber. 80, 401 [1947].

18) IR-Spektrum des Guanins.

19) K. H. SLOTTA und R. TSCHESCHE, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 301 [1927].

20) G. W. H. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1955, 1804.

21) J. STIEGLITZ, E. E. SLOSSEN und J. H. RANSOM, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1615 [1901].

## Fortsetzung (Tab. 1)

Amid	O-Methylierung	N-Methylierung	O:N	Gesamtausb. in %	Verf.	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm <sup>-1</sup> )
Pteridon-(7)	+22)	+22)	1:99	32	D	1693 <sup>23)</sup>
Naphthalimid		+		83	B	1696 1678
Diphenimid		+24)		73	A	1696 1675
5.5-Diphenyl-1.2.4-oxdiazolidon-(3)		+25)		39	B	1701 <sup>25)</sup>
Pteridindion-(2.4) (Lumazin)		+26)		69	B	1703 <sup>27)</sup> 1684
Harnsäure	+28)	+28)	(X)	—	A	1704 1689 1673
Chinazolone-(4)		+		91	B	1704
Chinoxalindion-(2.3)	+29)	+29)	1:2	55	B	1671
	+20)	+20)	1:1	95	D	1706 (S) 1678
Pteridon-(4)	+22)	+22)	1:3	77	B	1710 <sup>23)</sup> 1697
Pyrimidon-(4)	+30)	+30)	1:5	51	A	1716 <sup>8)</sup> 1684
N,N'-Benzoylen-harnstoff		+13)		90	B	1724 (S) 1703 1674
Glutarimid		+24)		—	A	1725 (S) 1707 1669
Saccharin		+10)		—	A <sup>31)</sup>	1725
	+10)	+10)	1:9	—	E	
	+10)	+10)	1:3	—	F	
Pyrimidon-(2)	+30)	+30)	1:3	69	A	1733 <sup>8)</sup> 1674
2.4-Diketo-thiazolidin		+14)		— <sup>32)</sup>	A	1740 1684
4.5-Diphenyl-oxazolone-(2)		+33)		94	B	1750
Barbitursäure		+34)		53	A	1754 (S) 1746 1723 (S) 1711 1694
5-Phenyl-1.3.4-oxdiazolon-(2)		+		85	B	1764 1747 (S)

<sup>22)</sup> A. ALBERT, D. J. BROWN und H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. [London] 1956, 2066; A. ALBERT, D. J. BROWN und G. W. H. CHEESEMAN, ebenda 1955, 1620.

<sup>23)</sup> D. J. BROWN und S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] 1956, 3446.

<sup>24)</sup> L. IRRERA, Gazz. chim. ital. 65, 464 [1935]; C. A. 30, 82 [1936].

<sup>25)</sup> S. R. SAFIR und R. J. LOPRESTI, J. Amer. chem. Soc. 80, 4922 [1958].

<sup>26)</sup> W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2582 [1957].

<sup>27)</sup> IR-Spektrum des 6.7-Diäthyl-pteridindions-(2.4)<sup>23)</sup>.

<sup>28)</sup> H. BILTZ und F. MAX, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 2327 [1920].

<sup>29)</sup> N. J. LEONARD und D. Y. CURTIN, J. org. Chemistry 11, 342 [1946].

<sup>30)</sup> D. J. BROWN, E. HERGER und S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] 1955, 211.

<sup>31)</sup> Als Lösungsmittel Benzol statt Äther.

<sup>32)</sup> Vgl. auch: K. IWAYA und Mitarbb., J. pharmac. Soc. Japan 68, 245 [1948]; CHIEN-PEN LO und E. Y. SHROPSHIRE, J. org. Chemistry 22, 999 [1957].

<sup>33)</sup> R. GOMPPER, Chem. Ber. 89, 1748 [1956].

<sup>34)</sup> H. BILTZ und H. WITTECK, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 1039 [1921].

## Fortsetzung (Tab. 1)

Amid	O-Methylierung	N-Methylierung	O:N	Gesamt-ausb. in %	Verf.	$\nu_{C=O}$ (cm <sup>-1</sup> )
Uracil, Thymin		+ <sup>35)</sup>		98	A, B	1768 <sup>36)</sup> 1737 1716 1673 1653
1-Phenyl-urazol	+ <sup>36)</sup>	+ <sup>36)</sup>	(X)	—	A	1768 1701
1.9-Diacetyl-spirodihydantoin		+ <sup>37)</sup>		100	A	1768 <sup>38)</sup> 1736 1709
Benzoxazon-(2)		+ <sup>39)</sup>		92	A	1769 1740
3-Phenyl-1.2.4-oxdiazolon-(5) Phthalimid		+ + <sup>10)</sup>		75 —	A C	1769 1774 1749 1724
4-Phenyl-urazol		+ <sup>40)</sup>		87	A	1775 (S) 1754 1687
Succinimid		+ <sup>13)</sup>		88	A	1776 1748 (S) 1695
Cyanursäure		+ <sup>41)</sup>		100	A	1777 1753 1723 1707
Urazol	+ <sup>40)</sup>	+ <sup>40)</sup>	(X)	—	A	1794 1683

Erläuterungen zu den Tab. 1 und 2:

Bei den IR-Spektren handelt es sich, wenn in den Literaturzitate nicht anders angegeben, um Festkörperrahmen (KBr). (S) = Bande als Schulter angedeutet.

In Tab. 1, Spalte 3 (Verhältnis O:N) bedeutet (X), daß die Verbindung mehr als eine Amidgruppierung besitzt und einerseits N- andrerseits O-methyliert wird.

In Spalte 5 (Tab. 1 und 2) sind folgende Methylierungsverfahren aufgenommen:

A: Substanz wird in Äther gelöst oder suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt.

B: Substanz wird in Methanol (Äthanol, Aceton, Chloroform) gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt.

C: Die Lösung oder Suspension der Substanz in Äther wird mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und dann Methanol zugefügt, bis merkbare Reaktion einsetzt.

D: Arbeitsweise wie bei B, jedoch Temperatur unter oder um 0°.

E: Eintragen der Substanz, evtl. als gesättigte Lösung, in eine möglichst konzentrierte ätherische Diazomethanlösung.

F: Langsame Zugabe einer ätherischen Diazomethanlösung zu einer verdünnten Lösung (oder Suspension) der Substanz in Äther.

<sup>35)</sup> F. H. CASE und A. J. HILL, J. Amer. chem. Soc. **52**, 1536 [1930].

<sup>36)</sup> L. N. SHORT und H. W. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] **1952**, 168.

<sup>36)</sup> S. F. ACREE, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3139 [1903].

<sup>37)</sup> H. BILTZ, L. LOEWE und H. PARDON, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1146 [1931].

<sup>38)</sup> IR-Spektrum des 5-Methyl-5-äthyl-hydantoin.

<sup>39)</sup> H. ZINNER und H. HERBIG, Chem. Ber. **88**, 693 [1955].

<sup>40)</sup> F. ARNDT, L. LOEWE und A. TARLAN-AKÖN, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, Ser. A **13**, 128 [1948].

<sup>41)</sup> F. C. PALAZZO und G. SCELSI, Gazz. chim. ital. **38** I, 664 [1908]; C. **1908** II, 774.

Tab. 2. Reaktionen des Diazomethans mit Carbonsäureamiden (*O*- oder *N*-Methylierung)

Amid	Methylierung		O:N	Gesamt- ausb. in %	Verf.
	<i>O</i> -	<i>N</i> -			
2-Methyl-chinolon-(4)	+6)			—	C
6-Methyl-3-phenyl-chinolon-(4)	+6)			—	A
Chinolon-(2)-carbonsäure-(4)	+9)			—	A
4-Hydroxy-chinolon-(2)	+42)			—	A
4-Methyl-urazol	+40)			100	A
4-Methyl-1-phenyl-urazol	+40)			60	A
1.3-Dimethyl-2.4.7-trioxo- hexahydropteridin	+43)			37	B
3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo- hexahydropteridin	+44)			66	B
Tetrazolon-(5)	+45)	+45)			
2-Methoxy-pyridon-(4)	+46)	Spur		—	B
4-Methoxy-pyridon-(2)	+46)	+46)	5:3	80	B
1-Methyl-chinoxalindion-(2.3)	+20)	+20)	5:4	96	B
<i>N</i> -Phenyl- <i>N,N'</i> -diäthylmalonyl- hydrazin	+13)	+13)	1:1	100	A
2-Methyl-chinoxalon-(3)	+20)	+20)	3:5	81	A
2-Amino-chinoxalon-(3)	+20)	+20)	1:3	50	B
Pyridon-(2)-carbonsäure-(3)	+9)	+9)	1:9	—	A
Nitrourethan	Spur	+47)		—	A
3-Oxo-3.4-dihydro-1.4.5- triazanaphthalin		+48)		15	B
Pyridon-(2)-carbonsäure-(3)- methylester		+9)		—	A
Pyrazolin-dicarbon säure-(4.5)-imid		+13)		—	A
5.7-Dinitro-benzoxazon-(2)		+49)		88	A
1.2-Dimethyl-urazol		+6)		87	A
2-Methyl-1-phenyl-urazol		+6)		100	A
1.4-Diphenyl-urazol		+6)		—	A
4-Methyl-3-methoxy-1.2.4- triazolon-(5)		+6)		—	A
1-[β-D-Glucopyranosyl]-uracil u. a.		+50)		—	B
2.4-Dioxo-3-aza-chinolizidin		+51)		—	C

Grundzustand (starker mesomerer Valenzgleich) wird sich in einer relativ niedrigen Frequenz der CO-Valenzschwingung äußern, großer Anteil der Grenzstruktur IIa



(schwacher mesomerer Valenzgleich) in einer relativ hohen CO-Frequenz. Betrachtet man unter diesem Aspekt die in Tab. 1 zusammengetragenen IR-spektroskopischen

42) F. ARNDT, L. ERGENER und O. KUTLU, Chem. Ber. **86**, 951 [1953].

43) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2588 [1957].

44) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **91**, 1671 [1958].

45) K. HATTORI, E. LIEBER und J. P. HORWITZ, J. Amer. chem. Soc. **78**, 411 [1956].

46) H. J. DEN HERTOEG und D. J. BUURMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **75**, 257 [1956].

47) Vgl. Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/2, S. 104, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1958.

48) J. W. CLARK-LEWIS und M. J. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] **1957**, 430.

49) H. ZINNER und H. HERBIG, Chem. Ber. **88**, 1241 [1955].

50) H. T. NILES, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2565 [1957].

51) K. WINTERFELD und W. GÖBEL, Chem. Ber. **89**, 1642 [1956].

Daten, so findet man das erwartete starke Schwanken der Lage der Amidbande I (1620–1794/cm) in Abhängigkeit vom mesomeren Effekt, der den mit der CONH-Gruppierung verknüpften Resten zugeschrieben werden kann. Inwieweit sich dabei dem M-Effekt der induktive Effekt überlagert, kann natürlich nur in den wenigsten Fällen sauber entschieden werden. Auch die Auswirkungen der Ringspannung, der Konstellation und der Masse der Substituenten sind nur schwer abzuschätzen. Unverkennbar ist aber die Beziehung zwischen der Lage der Amidbande I und dem Ort (O oder N) der Methylierung des Amids durch Diazomethan. Drei Bereiche zeichnen sich in groben Zügen ab:

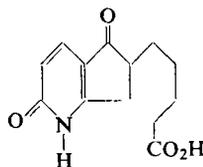
1. 1620 – 1680/cm: *O*-Methylierung
2. 1680 – 1730/cm: *O*- und *N*-Methylierung, reaktionskinetische Abhängigkeit
3. 1730 – 1800/cm: *N*-Methylierung.

Das Tatsachenmaterial der Tab. 1 wird durch das in Tab. 2 zusammengetragene (ohne IR-Spektren) ergänzt.

Wertet man diese Zusammenhänge als Bestätigung der vorgetragenen Theorie, so ist die Antwort auf die dritte Frage (s. Teil I) erteilt: Das Verhalten eines Carbonsäureamids gegenüber Diazomethan läßt sich aus seiner Acidität (Reaktionsgeschwindigkeit) und seiner C=O-Valenzschwingungsfrequenz (Ort der Methylierung) ableiten.

Wegen der vielfältigen Überschneidung elektronischer und sterischer Effekte ist natürlich keinesfalls zu erwarten, daß die C=O-Valenzschwingungsfrequenz ein strenges Maß für den Reaktionsablauf ist. Beim näheren Zusehen entdeckt man denn auch in Tab. 1 einige Abweichungen von der angeführten Regel. Ihnen soll sich nun die weitere Betrachtung zuwenden.

Bei cyclischen Imiden (auch bei Amididen)<sup>52)</sup> hat von den oben genannten Effekten vornehmlich die Ringspannung starken Einfluß auf die C=O-Valenzschwingung. Am höchsten liegen die C=O-Frequenzen bei den 5-Ringen (Succinimid, Phthalimid; Tab. 1). In den 6-Ringen (Glutarimid: 1725, 1707, 1669/cm; Naphthalimid, Tab. 1) sind sie demgegenüber stark erniedrigt, besonders dann, wenn im Ring Doppelbindungen enthalten sind (Naphthalimid). Beim Übergang vom Naphthalimid zum Diphenimid mit einem 7-Ring bleibt dann die C=O-Frequenz praktisch gleich. Trotz diesen großen Unterschieden in den IR-Spektren ändert sich am Methylierungsverlauf nichts: alle genannten Imide werden *N*-methyliert. Die Schlußfolgerung, daß cyclische Imide stets bevorzugt *N*-methyliert werden, gilt auch für vinylenhomologe Imide: Während  $\alpha$ -Pyridon 2-Methoxy-pyridin liefert, entsteht aus seinem nebenstehenden 5-Acylderivat die *N*-Methylverbindung<sup>53)</sup>.



Es kann nicht überraschen, daß bei der Methylierung mit Diazomethan auch sterische Faktoren von beträchtlichem Einfluß sind. In der Hauptsache scheint es sich um eine sterische Hinderung des Angriffs am Amidstickstoff zu handeln. Dafür einige Beispiele: Harnsäure mit ihren 3 CO-Gruppen zeigt im IR-Spektrum 3 Banden im Doppelbindungsgebiet (Tab. 1). Eine Zuordnung ist nicht einwandfrei möglich, selbst

<sup>52)</sup> R. HUISGEN, H. BRADE, H. WALZ und I. GLOGGER, Chem. Ber. 90, 1437 [1957].

<sup>53)</sup> F. RAMIREZ und A. P. PAUL, J. Amer. chem. Soc. 77, 1035 [1955].

wenn man die 8-Thioharnsäure zum Vergleich heranzieht (1705 und 1680/cm). Man darf aber im Hinblick darauf, daß beim Uracil nur *N*-Methylierung erfolgt, vermuten, daß Harnsäure im Pyrimidinteil *N*-methyliert werde, im Imidazolteil hingegen auch *O*-Methylierung möglich sei.

Die Versuche von BILTZ<sup>28)</sup> zeigen nun, daß alle Harnsäuren, die in Stellung 9 ein Wasserstoffatom tragen, also Harnsäure selbst, 1-Methyl-, 3-Methyl-, 7-Methyl-, 1.3-Dimethyl-, 1.7-Dimethyl-, 3.7-Dimethyl- und 1.3.7-Trimethyl-harnsäure mit ätherischem Diazomethan in 1.3.7-Trimethyl-8-methoxy-xanthin übergehen (*N*-Methylierung in 1, 3 und 7, *O*-Methylierung in 8). Harnsäuren, die in Stellung 3 und 9 alkylsubstituiert sind, also 3.9-Dimethyl-, 1.3.9-Trimethyl- und 3.7.9-Trimethyl-harnsäure reagieren überhaupt nicht, vermutlich wegen zu schwacher Acidität. Die restlichen, in Stellung 9 alkylierten, in Stellung 3 hingegen unsubstituierten Harnsäuren liefern das 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxo-1.6.7.8-tetrahydropurin (*O*-Methylierung in 2). Diazoäthan gibt dieselben Reaktionen. Offensichtlich unterdrücken Methylgruppen am N-3 oder N-9 die *N*-Methylierung am N-9 oder N-3 zugunsten einer *O*-Methylierung an den benachbarten Carbonylgruppen. Interessanterweise werden Harnsäureglykolhalbäther, Harnsäureglykoldialkyläther und Harnsäureglykole, bei denen die räumlichen Verhältnisse anders sind, nur *N*-methyliert.

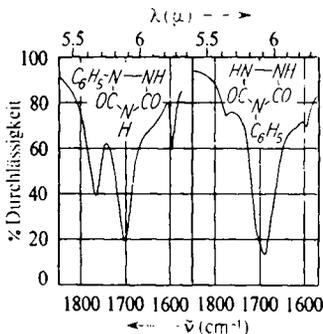
Im Sinne einer sterischen Hinderung der *N*-Methylierung kann auch die Umsetzung des 3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydro-pteridins mit Diazomethan zu 3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydro-pteridin<sup>44)</sup> und die des 1-Phenyl-2.4.7-trioxo-hexahydro-pteridins zu 3-Methyl-1-phenyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydro-pteridin<sup>44)</sup> interpretiert werden.

Neben dem sterischen Effekt, den vornehmlich Alkylgruppen ausüben, ist aber auch der Feldeffekt stark polarer Gruppen in Betracht zu ziehen. Die 4-Hydroxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6) beispielsweise wird trotz ihrer besonders niedrigen C=O-Frequenz von 1612/cm<sup>54)</sup> nur *N*-methyliert (Ausbeute an 1-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6)-methylester 92%<sup>5)</sup>). Da eine sterische Hinderung durch die Carbonylgruppe die *O*-Methylierung begünstigen müßte, bleibt nur die Erklärung, daß aus elektrostatischen Gründen (hohe Elektronendichte am Sauerstoff der Carboxyl- oder Carbomethoxygruppe) das „Ausweichen“ des Methyl Diazoniumions, evtl. auch des Methylcarbeniumions, in Richtung auf den Amidsauerstoff unterbleibt und deshalb Methylierung am Stickstoff eintritt. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß das 4-Methoxy-pyridon-(2) sich in seinem Verhalten wieder dem  $\alpha$ -Pyridon nähert (CH<sub>3</sub>-O:CH<sub>3</sub>-N = 5:3)<sup>46)</sup>. Außerdem liefert Pteridon-(4) neben 3-Methyl-pteridon-(4) 25% 4-Methoxy-pteridin<sup>23)</sup>, das ähnlich gebaute Chinazolon-(4) unter vergleichbaren Bedingungen dagegen nur 3-Methyl-chinazolon-(4). Offenbar vermag im Pteridon-(4) der der Carbonylgruppe des Pyrimidinringes benachbarte Stickstoff des Pyrazinringes (N-5) elektrostatisch die Orientierung im Ionenpaar gegenüber der im Chinazolon-(4) so zu verändern, daß es zu einer Begünstigung der *O*-Methylierung kommt. Aufschlußreich ist unter diesem Blickwinkel, daß beim Pteridon-(7) das Diazomethan nur am N-8 angreift, unterstützt durch den benachbarten Stickstoff (N-1) im Pyrimidinring. Der hohe CH<sub>3</sub>O-Anteil bei der Methylierung des Chinoxalindions-(2.3) könnte ebenso auf die Wechselwirkung der beiden Carbonylgruppen

<sup>54)</sup> Herrn Professor Dr. HERMANN STETTER sei auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung einer Substanzprobe herzlich gedankt.

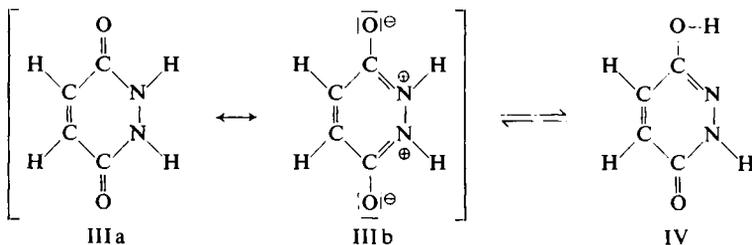
zurückgeführt werden wie die *N*-Methylierung des Phthalazons auf den Einfluß des zweiten N-Atoms.

Es hat den Anschein, als vermöchten auch Arylreste die Orientierung im Ionenpaar zu beeinflussen, wobei man an eine Art von  $\pi$ -Komplexen im Sinne von DEWAR<sup>55)</sup> zu denken hätte. Folgende Beobachtungen sprechen dafür: Beim Thiazolon-(2) ist das Methylierungsverhältnis O:N = 4:3. Sterische Hinderung verursacht beim 4-Methyl-thiazolon-(2) alleinige *O*-Methylierung; 4-Phenyl-thiazolon-(2) aber wird praktisch ausschließlich in 3-Methyl-4-phenyl-thiazolon-(2) umgewandelt. Auch aus *N*-Phenyl-*N,N'*-succinyl-hydrazin entsteht nur *N*-Methyl-*N'*-phenyl-*N,N'*-succinyl-hydrazin. Voraussetzung für eine derartige Wirkung der Phenylreste ist, daß die Amidgruppe und der Benzolring nicht in einer Ebene liegen. Bei koplanarer Lage müßte wieder die sterische Hinderung überwiegen. Dies scheint bei den Phenyl-urazolen der Fall zu sein: Urazol geht mit Diazomethan rasch in 4-Methyl-3-methoxy-1.2.4-triazolon-(5) über, dieses dann langsamer in 1.4-Dimethyl-3-methoxy-1.2.4-triazolon-(5). 1-Phenyl-urazol liefert 4-Methyl-1-phenyl-3-methoxy-1.2.4-triazolon-(5), 4-Phenyl-urazol jedoch 1.2-Dimethyl-4-phenyl-urazol. Beim 4-Methyl-urazol beobachtet man dann wieder *O*- und *N*-Methylierung. Neben dem sterischen Effekt der Phenylgruppen dürfte für den Methylierungsverlauf maßgebend sein, daß das Amidsystem des 1-Phenyl-urazols leichter polarisierbar ist als das des 4-Phenyl-urazols, was sich in unterschiedlichen Bandenintensitäten äußert.



IR-Spektren  
des 1- und 4-Phenyl-urazols  
(Festkörpereaufnahme in KBr,  
0.2 mg Substanz)

ARNDT<sup>40)</sup> hat zur Deutung der Verhältnisse bei den Urazolen und beim *N,N'*-Maleinylhydrazin den sog. „Dikation-Effekt“ herangezogen. Er versteht darunter das Auftreten benachbarter gleichsinniger Ladungen in der Grenzstruktur IIIb des Maleinylhydrazins;



dadurch soll die Umlagerung in die Iminolform IV, die von diesem Effekt frei ist, begünstigt werden. IV wäre dann die Basis für die *O*-Methylierung des Maleinylhydrazins. Ein derartiger „Dikation-Effekt“ müßte aber auch im Phthalimid und ähnlichen Verbindungen zu

<sup>55)</sup> M. J. S. DEWAR, The Electronic Theorie of Organic Chemistry, S. 18, 144, 169, 211, Oxford University Press, London 1949.

beobachten sein; er kann demnach im Maleinyl-hydrazin nicht sehr stark ausgeprägt sein, da z. B. die C=O-Frequenz des *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-maleinyl-hydrazins gegenüber der von normalen Carbonsäureamiden eher erniedrigt als erhöht ist (1640/cm). Man wird deshalb den „Dikation-Effekt“ in seiner Auswirkung dem induktiven Effekt gleichstellen müssen, der hauptsächlich die NH-Acidität beeinflusst. Bei der Reaktion des Maleinyl-hydrazins mit Diazomethan kann der „Dikation-Effekt“ schon deshalb keine bedeutende Rolle spielen, weil im primär gebildeten Anion die gleichsinnigen Ladungen an den beiden Stickstoffatomen verschwinden (durch die partiell positive Ladung des einen Stickstoffs wäre sogar eine Stabilisierung der negativen Ladung am andern N-Atom zu erwarten). Für den Methylierungsverlauf ist es an sich unwesentlich, ob das Maleinyl-hydrazin als III oder IV vorliegt; das protonmagnetische Resonanzspektrum deutet jedoch auf III<sup>56)</sup>.

Derivate des Diazomethans verhalten sich nicht anders als der Grundkörper: Läßt man Diazoessigester bei 140–160° zu  $\alpha$ -Pyridon tropfen, so bilden sich 60% Pyridyl-(2)-oxy-essigester und 8–9%  $\alpha$ -Pyridon-*N*-essigester<sup>57)</sup>. Der Anwendungsbereich der hier entwickelten Theorie ist nicht auf die Reaktion der Carbonsäureamide beschränkt. Von Thioamiden ist bekannt, daß sie wegen des hohen nucleophilen Potentials des Schwefels bevorzugt nach S<sub>N</sub>2 reagieren, wobei mit Alkylhalogeniden *S*-Alkylierung erfolgt. Dasselbe beobachtet man bei der Umsetzung mit Diazomethan: Benzoxazolthion liefert in Äther 73% 2-Methylmercapto-benzoxazol neben 3.6% *N*-Methylbenzoxazolthion<sup>58)</sup>; aus 4.5-Diphenyl-oxazolthion-(2) entsteht zu 92% das 2-Methylmercapto-4.5-diphenyl-oxazol<sup>59)</sup>. Rhodanwasserstoffsäure, die eine gewisse strukturelle Beziehung zu den Thioamiden hat, setzt sich in Äther bei –5° zu Methylrhodanid um<sup>60)</sup>. Nur bei der Thiocyanursäure sind in dem gebildeten Trimethylderivat die Methylgruppen z. T. an den Stickstoff, z. T. an den Schwefel gebunden<sup>60)</sup>. Dies ist aber, vergleicht man mit der Cyanursäure, ganz im Sinne der Theorie.

Sulfinsäuren sind wie Carbonsäureamide ambifunktionelle Verbindungen; Schwefel und Sauerstoff sind hier die nucleophilen Zentren. Man kennt demgemäß sowohl *O*- als auch *S*-Alkylierung<sup>61,62)</sup>, je nach dem stärkeren S<sub>N</sub>1- oder S<sub>N</sub>2-Charakter der Reaktionen. Die Umsetzung mit Diazomethan zu den Sulfinsäure-methylestern<sup>63)</sup> fügt sich zwanglos in das dadurch vorgezeichnete Schema ein. – Auch der Verlauf der Umsetzungen von Aldehyden und Ketonen mit Diazomethan wird auf dieser Basis verständlich; wir sind z. Zt. mit Untersuchungen auf diesem Gebiet beschäftigt und hoffen, zu gegebener Zeit darüber berichten zu können.

Herrn Professor Dr. HELLMUT BREDERECK bin ich für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. ROLF HUISGEN für eine anregende Diskussion und wertvolle Ratschläge sowie Herrn cand. chem. W. TÖPFL für seine geschickte Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

56) R. GOMPPER und P. ALTREUTHER, Z. analyt. Chem. **170**, 205 [1959].

57) J. MAAS, G. B. R. DE GRAAFF und H. J. DEN HERTOEG, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **74**, 175 [1955].

58) H. ZINNER und K. NIENDORF, Chem. Ber. **89**, 1012 [1956].

59) R. GOMPPER, Chem. Ber. **89**, 1762 [1956].

60) F. C. PALAZZO und G. SCELSI, Gazz. chim. ital. **38** I, 659 [1908]; C. **1908** II, 774.

61) R. OTTO, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, 1272 [1880].

62) R. OTTO und A. RÖSSING, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, 2493 [1885].

63) F. ARNDT und H. SCHOLZ, Liebigs Ann. Chem. **510**, 62 [1934].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Doppelstrahlspektrographen Mod. 21 aufgenommen.

*3-Methyl-4-phenyl-thiazolon-(2)*: 5 g *4-Phenyl-thiazolon-(2)* wurden in Methanol suspendiert und äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbes Öl zurück, das nach Anreiben mit Benzol kristallisierte. Schmp. 120–121° (aus hochsiedendem Petroläther). Farblose Kristalle, Ausb. 4 g (75% d. Th.).

IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{C=O}}$  1650/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$  (191.3) Ber. C 62.80 H 4.75 N 7.32 Gef. C 62.86 H 4.67 N 7.43

*N-Methyl-naphthalimid*: 1.7 g *Naphthalimid* in 10 ccm Methanol wurden mit überschüssiger äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nach 5 Tagen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln; Schmp. 204–205°. Lit.<sup>64</sup>): 205°. Ausb. 1.5 g (85% d. Th.).

*1,2-Dimethyl-4-phenyl-pyrimidon-(6)*: 2.5 g *2-Methyl-4-phenyl-pyrimidon-(6)* wurden in etwa 30 ccm Äther suspendiert und äther. *Diazomethan*-Lösung zugegeben; keine merkliche Reaktion. Nach Zusatz von etwa 5 ccm Methanol trat lebhaftige Stickstoffentwicklung ein. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2 g (75% d. Th.). Schmp. 108°.

IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{C=O}}$  1665/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (200.3) Ber. C 71.97 H 6.05 N 13.99 Gef. C 71.69 H 5.79 N 14.08

*4-Methyl-3-phenyl-1,2,4-oxdiazolon-(5)*: 4 g *3-Phenyl-1,2,4-oxdiazolon-(5)*, in 30 ccm Äther suspendiert, wurden langsam mit äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt; heftige Stickstoffentwicklung. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 119°; Ausb. 3.3 g (75% d. Th.).

IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{C=O}}$  1780/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  (176.2) Ber. C 61.34 H 4.58 N 15.90  $\text{CH}_3\text{O}$  0.00  
Gef. C 61.23 H 4.53 N 15.83  $\text{CH}_3\text{O}$  0.24

Die Verbindung, die von G. PONZIO<sup>65</sup>) als 5-Methoxy-3-phenyl-1,2,4-oxdiazol beschrieben wurde (Schmp. 116°), dürfte demnach das *N*-Methylderivat sein.

*N-Methyl-phthalazon*: 1.7 g *Phthalazon* wurden in 20 ccm Äther suspendiert und mit äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 10 ccm Methanol schwache Stickstoffentwicklung. Nach 1 Tag wurde Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 113–115°, Lit.<sup>66</sup>): 112–114°. Ausb. 1.7 g (90% d. Th.).

*Umsetzung von 4,6-Diphenyl-1,3,5-triazinon-(2)*: 5 g wurden auf die übliche Weise unter Zusatz von 3 ccm Methanol mit *Diazomethan* umgesetzt. Der Destillationsrückstand wurde aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert; 2 Fraktionen: I mit Schmp. um 200° (0.9 g), II mit Schmp. um 110° (4 g). I aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 199°. Ausb. 0.8 g (15% d. Th.) *1-Methyl-4,6-diphenyl-1,3,5-triazinon-(2)*.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  (263.3) Ber. C 72.97 H 4.98  $\text{CH}_3\text{O}$  0.00 Gef. C 73.11 H 5.11  $\text{CH}_3\text{O}$  0.33

<sup>64</sup>) G. F. JAUBERT, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 361 [1895].

<sup>65</sup>) Gazz. chim. ital. **53**, 507 [1923]; C. **1923** III, 1646.

<sup>66</sup>) R. v. ROTHENBURG, J. prakt. Chem. **51**, 148 [1895].

II aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 115°. Farblose Nadeln. Ausb. 3.8 g (72% d. Th.)  
*2-Methoxy-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin.*

$C_{16}H_{13}N_3O$  (263.3) Ber. C 72.97 H 4.98 N 15.96  $CH_3O$  11.79  
 Gef. C 72.90 H 5.13 N 15.56  $CH_3O$  11.84

*2-Methoxy-6-phenyl-pyridin:* 3.7 g *6-Phenyl-pyridin-(2)* wurden auf die übliche Weise unter Zusatz von 10 ccm Methanol mit *Diazomethan* umgesetzt. Aufarbeitung durch Destillation. Sdp.<sub>0.3</sub> 115–123°. Farbloses Öl. Ausb. 1.5 g (38% d. Th.).

$C_{12}H_{11}NO$  (185.2) Ber. C 77.80 H 5.98 N 7.56  $CH_3O$  16.76  
 Gef. C 76.87 H 6.00 N 8.47  $CH_3O$  15.50

*Umsetzung von 2,4-Dimethyl-pyrimidon-(6):* 3.5 g wurden auf die übliche Weise unter Zusatz von 5 ccm Methanol mit *Diazomethan* umgesetzt. Aufarbeitung durch Destillation. Sdp.<sub>10</sub> 62–63°. Farblose Flüssigkeit; Ausb. 1.4 g (36% d. Th.) *2,4-Dimethyl-6-methoxy-pyrimidin.*

$C_7H_{10}N_2O$  (138.2) Ber. C 60.84 H 7.30 N 20.28  $CH_3O$  22.46  
 Gef. C 54.61 H 6.90 N 14.21  $CH_3O$  17.33

(Eine weitere Reinigung der Verbindung wurde nicht versucht.) Der Destillationsrückstand kristallisierte nach Anreiben mit Petroläther. Schmp. 58–61° (aus tiefsiedendem Petroläther). Ausb. 1.2 g (30% d. Th.) *1,2,4-Trimethyl-pyrimidon-(6).*

$C_7H_{10}N_2O$  (138.2) Ber. C 60.84 H 7.30 N 20.28 Gef. C 60.68 H 7.08 N 20.29

IR-Spektrum (in  $CHCl_3$ ):  $\nu_{C=O}$  1670/cm.

*3-Methyl-chinazoln-(4):* a) 3 g *Chinazoln-(4)* wurden mit überschüssiger äther. *Diazomethan*-Lösung 8 Tage stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Petroläther (hochsiedend) extrahiert. Nach Abkühlen kristallisierten 1.5 g aus (68% d. Th.). Schmp. 106–107°, Lit.<sup>29)</sup> 105°. Aus dem Extraktionsrückstand ließ sich noch 1 g Ausgangssubstanz isolieren.

b) 1 g *Chinazoln-(4)*, gelöst in 50 ccm Methanol, wurde mit überschüssiger äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Kräftige  $N_2$ -Entwicklung. Der Destillationsrückstand wurde aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert. Schmp. 107°. Ausb. 1 g (91% d. Th.).