

Ein Gemisch dieser Base mit dem 1-[Diäthylamino-äthylamino]-4-methyl-thioxanthon vom Schmp. 64—65° zeigt starke Schmelzpunktniedrigung. Das Hydrochlorid wird durch vorsichtige Zugabe von Chlorwasserstoff in Alkohol zur konz. heißen Lösung der Base in Alkohol erhalten. Es ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Methylenchlorid, Benzol und Eisessig, schwer in Äther; Schmp. 142—143°.

$C_{20}H_{26}N_2S, HCl$  (362.8) Ber. Cl 9.77 S 8.84 Gef. Cl 9.65, 9.51 S 8.77.

1-Amino-4-methyl-thioxanthen: 36.2 g 1-Amino-4-methyl-thioxanthon werden in 800 ccm Alkohol mit 100 g Natrium, das anteilweise zugegeben wird, bei Siedehitze reduziert, das Lösungsmittel mit Dampf entfernt und der Rückstand in einem Äther-Methylenchlorid-Gemisch aufgenommen. Der Verdampfungs-Rückstand gibt aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 96—97°.

$C_{14}H_{13}NS$  (227.2) Ber. C 73.94 H 5.77 S 14.12  
Gef. C 74.42, 74.33 H 5.96, 5.95 S 14.20.

Acetylverbindung: Aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 195—196°.

$C_{16}H_{15}ONS$  (269.2) Ber. C 71.32 H 5.62 S 11.91 Gef. C 71.96 H 5.66 S 11.80.

11.4 g 1-Amino-4-methyl-thioxanthen werden mit 7.5 g ( $1\frac{1}{20}$  Mol) Diäthylamino-äthylchlorid 1 Stde. im Ölbad auf 150° erhitzt. Die Schmelze wird in heißem Wasser gelöst, mit Ammoniak gefällt und ausgeäthert. Nach Reinigung über das essigsaure Salz wird ein Öl, das bald erstarrt, in einer Ausbeute von fast 14 g erhalten. Aus Alkohol fast farblose Krystalle vom Schmp. 66—67°, die im Gemisch mit dem oben beschriebenen 1-[Diäthylamino-äthylamino]-4-methyl-thioxanthen keine Schmp.-Erniedrigung zeigen. Das Hydrochlorid bildet aus Alkohol ein fast farbloses Krystallpulver vom Schmp. 142—143°.

$C_{20}H_{26}N_2S, HCl$  (362.8) Ber. Cl 9.77 Gef. Cl 9.71.

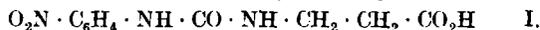
#### 4. Siegfried Petersen und Erwin Müller: Über eine neue Gruppe von Süßstoffen.

[Aus dem wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.]  
(Eingegangen am 30. April 1947.)

Es wird über eine neue Gruppe von Süßstoffen berichtet, deren wichtigster der *N*-[*p*-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff ist. Dieses Produkt wird mit den bekannten Süßstoffen verglichen. Es wird untersucht, wie weit die Süßstoffeigenschaften bei Abwandlung des Moleküls erhalten bleiben.

Die Arbeiten über synthetische Süßstoffe gewinnen in der heutigen Zeit wieder erneute Bedeutung. Bekanntlich gibt es außerhalb der Reihe der Kohlenhydrate eine ganze Fülle süß schmeckender Verbindungen, die den verschiedensten chemischen Klassen angehören<sup>1)</sup>. Als Süßstoffe im engeren Sinne haben sich nur 2 Stoffe endgültig durchsetzen können nämlich das Benzoessäuresulfimid (Saccharin) und der *p*-Äthoxy-phenyl-harnstoff (Dulcin).

Im Rahmen der Leverkusener Arbeiten über hochmolekulare Verbindungen aus Diisocyanaten stießen wir rein zufällig auf eine neue, stark süß schmeckende Verbindung, den *N*-[*p*-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (I)<sup>2)</sup>.



Diese Verbindung zeigt als freie Säure, vor allem aber in Form ihrer Alkalisalze ausgesprochene Süßstoffeigenschaften. Sie dürfte etwa 350 mal so süß wie Rohrzucker sein<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Handbuch der Lebensmittelchemie (Springer), Bd. V, 486.

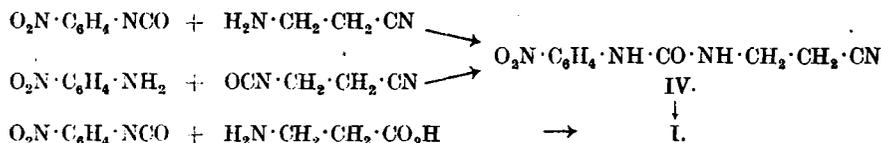
<sup>2)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. Anm. I. 76402.

<sup>3)</sup> Der Süßstoffcharakter dieser Verbindung wurde von dem einen von uns (E. Müller) beim Abwägen der Carbonsäure entdeckt, da schon geringe Mengen des Staubes auf der Zunge einen rein süßen Geschmack hervorrufen.

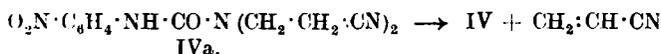
Es ist bekannt, daß eine Reihe von organischen Nitroverbindungen süßen Geschmack besitzt<sup>4)</sup>. Das Interesse für solche Stoffe war aber bisher verhältnismäßig gering, da man Nitroverbindungen im allgemeinen für gesundheitsschädlich hält. Um so überraschender war die Feststellung unseres Elberfelder Gewerbehygienischen Instituts, daß der neue Süßstoff als weitgehend physiologisch verträglich angesehen werden kann, so daß gegen seine Verwendung zumindest in dem Umfang wie Dulcin bisher keine Bedenken bestehen. Über diese physiologischen Untersuchungen, die Herr Dr. Hecht durchführte, soll an anderer Stelle berichtet werden. Wir haben dem Natriumsalz des neuen Süßstoffes den Namen „Suosan“<sup>5)</sup> gegeben.

Die freie Carbonsäure ist eine blaßgelbe, kristallisierte Verbindung vom Schnmp. 188°, die sich in Wasser nicht sonderlich gut löst (0.05 g in 100 ccm Wasser bei 20°, 0.75 g bei 100°). Von dem Natriumsalz dagegen, dem eigentlichen Suosan, sind in Wasser schon 6.2 g in 100 ccm Gesamtvolumen bei 20°, 60 g bei 100° gelöst. Dieses Salz, das sich bei 240° zersetzt, ist von tiefgelber Farbe, die sich allerdings in den zum Süßen von Speisen und Getränken notwendigen Konzentrationen von 0.1–0.2 g/l kaum bemerkbar macht. Natronalkalische Lösungen sind orangefarben. Man wird diese Farb-Reaktion zum Nachweis des neuen Süßstoffes heranziehen können. Suosan kann verhältnismäßig leicht aus seinen Lösungen ausgesalzen werden; es ist ziemlich hitzebeständig. Bei längerem Kochen der wäßrigen Lösung tritt *p*-Nitro-anilin als Spaltprodukt auf. In saurer Lösung hat es vor Saccharin in geschmacklicher Hinsicht Vorteile.

Zur Herstellung der neuen Verbindung stehen verschiedene Wege zur Verfügung, die grundsätzlich keine Besonderheiten bieten. Im einfachsten Fall setzt man 4-Nitro-phenylisocyanat mit  $\beta$ -Alanin um; oder man verwendet auch  $\beta$ -Amino-propionitril und verseift anschließend. Schließlich kann man auch  $\beta$ -Amino-propionitril bzw.  $\beta$ -Amino-propionsäureester in die entsprechenden Isoocyanate verwandeln, mit 4-Nitro-anilin vereinigen und dann verseifen:



Interessant ist, daß es gelingt, das dem neuen Süßstoff zugrunde liegende Nitril (IV) auch aus dem *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N,N'*-bis-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-harnstoff (IVa) durch Abspaltung eines Mols. Acrylnitril zu gewinnen (Einzelheiten siehe im Versuchsteil).



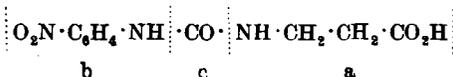
In einer größeren Reihe von Versuchen haben wir untersucht, wieweit bei Abwandlung des Moleküls die Süßstoffeigenschaften erhalten bleiben.

<sup>4)</sup> Z. B. O. Dann u. E. F. Möller, B. 80, 29 [1947] (s. Fußn. 7).

<sup>5)</sup> Der Name konnte noch nicht als Warenzeichen eingetragen werden. Ob der neue Süßstoff in den Handel kommt, ist u. a. eine Frage der Rohstoffbereitstellung.

Der Äthylester (II), das Hydrazid (III) und das Nitril (IV) haben keinen süßen Geschmack (s. die Tafel auf S. 34): sie zeigen auch nur geringe oder gar keine Löslichkeit in Wasser.

Das Molekül des *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoffs besteht aus einer Aminosäure (a), einem aromatischen Amin (b) und einer CO-Gruppe als Brückenglied (c):



An allen drei Teilen dieser Formel wurden Veränderungen vorgenommen:

1.) Es ist bemerkenswert, daß in dem Suosan das  $\beta$ -Alanin vertreten ist, das als Bestandteil der Pantothersäure in jüngerer Zeit physiologisches Interesse gewonnen hat. Diese Aminosäure wurde durch solche mit anderer Kettenlänge oder Konfiguration ersetzt, was im einfachsten Fall dadurch geschieht, daß man 4-Nitro-phenylisocyanat mit den entsprechenden Aminosäuren vereinigt. Herangezogen wurden die Verbindungen mit Glykokoll (V), Sarkosin (VI), *d,l*-Alanin (VII),  $\beta$ -Amino-buttersäure (VIII),  $\gamma$ -Amino-buttersäure (IX),  $\epsilon$ -Amino-capronsäure (X), Imino-dipropionsäure (XI).

Die Umsetzungsprodukte des Glykokolls, des Sarkosins und des Alanins sind schon länger bekannt<sup>6)</sup>, ohne daß über ihre physiologischen Eigenschaften etwas ausgesagt wurde. In der Tat zeigen alle bisher untersuchten gemischten *p*-Nitro-phenylharnstoffe aus anderen Aminosäuren gar keine oder nur wesentlich schwächere Süßstoffeigenschaften. Deutlich süß ist noch das Umsetzungsprodukt des Glykokolls (V) (*p*-Nitro-phenyl-hydantoin-säure) und das der  $\beta$ -Amino-buttersäure (VIII), welches allerdings einen unangenehm bitteren Beigeschmack besitzt. Verkürzt man also die Kohlenstoffkette der Aminosäure um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe oder fügt man eine seitenständige CH<sub>3</sub>-Gruppe zu, so erhält man Produkte, deren Süßkraft um ein bis zwei Zehnerpotenzen geringer ist. Andere Variationen führen zu Verbindungen ohne jeden süßen Geschmack. Besonders auffällig ist das vor allem bei dem Isomeren des  $\beta$ -Alanins, dem *d,l*-Alanin, das zudem die weiter verbreitete Aminosäure darstellt. In diesem Zusammenhang wurde 4-Nitro-phenyl-isocyanat auch mit Taurin kombiniert; die erhaltene Verbindung XII ist nicht süß.

2.) Bei der Abwandlung der Arylkomponente des Suosans geht schon durch Verschiebung der Nitrogruppe in *meta*- und *ortho*-Stellung der Süßstoffcharakter verloren, wenn auch der *N*-[3-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (XIII) noch schwach bittersüß schmeckt. Die Einführung einer zur Harnstoffgruppierung *o*-ständigen Methyl- oder Chlor-Gruppe (ausgehend von 4-Nitro-2-methyl-phenyl-isocyanat bzw. 4-Nitro-2-chlor-phenyl-isocyanat und  $\beta$ -Alanin führt zu Kondensationsprodukten (XV und XVI) ohne jeden süßen Geschmack.

Weiterhin reduzierten wir die Nitrogruppe von I zur Aminogruppe, eine Reaktion, die offenbar auch im Körper stattfindet. Die erhaltene Aminosäure

<sup>6)</sup> C. W. van Hoogstraten, Rec. Trav. chim. Pays Bas 51, 414 [1932].

Tafel. Neue Harnstoff-Derivate und ihre Geschmackseigenschaften.

Formel	Nr.	Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. N	Gef. N	Geschmack
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ (Suosan)	I	188°	$C_{10}H_{13}O_5N_3$	253.1	16.60	16.90	+++
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2 \cdot C_6H_5$	II	117°	$C_{16}H_{19}O_5N_3$	281.1	14.94	15.20	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2$	III	210—212°	$C_{10}H_{13}O_4N_4$	267.1	26.21	26.12	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CN$	IV	189—191°	$C_{10}H_{11}O_3N_3$	234.1	23.93	—	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	V	201—203°	$C_9H_9O_4N_3$	239.1	17.67	17.81	++
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	VI	152°	$C_{10}H_{11}O_4N_3$	253.1	16.60	16.65	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot CO_2H$	VII	167°	$C_{10}H_{11}O_4N_3$	253.1	16.60	—	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot CO_2H$	VIII	175—177°	$C_{10}H_{11}O_4N_3$	267.1	15.73	15.64	++
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_2 \cdot CO_2H$	IX	166—167°	$C_{11}H_{13}O_4N_3$	267.1	15.73	—	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_3 \cdot CO_2H$	X	163—164°	$C_{12}H_{15}O_4N_3$	295.2	14.24	—	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XI	207°	$C_{11}H_{13}O_4N_3$	325.1	12.91	12.83	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_3H$	XII	>220°	$C_{11}H_{11}O_4N_3S$	289.1	14.53	15.10	—
$(O_2N)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XIII	169—170°	$C_{10}H_{11}O_5N_5$	253.1	16.60	16.35	+
$(O_2N)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XIV	167°	$C_{10}H_{11}O_5N_5$	253.1	16.60	16.60	—
$(CH_3)_2 \cdot (NO_2)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XV	190°	$C_{11}H_{13}O_5N_5$	267.1	15.73	15.82	—
$(C_2H_5)_2 \cdot (NO_2)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XVI	187°	$C_{13}H_{17}O_5N_5$	287.6	14.60	15.01	—
$H_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XVII	>250°	$C_{10}H_{13}O_4N_4$	233.1	18.83	18.51	—
$C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XVIII	181—182°	$C_{12}H_{15}O_4N_3$	252.2	11.10	11.13	—
$(C_6H_5O)_2 \cdot (O_2N)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XIX	207°	$C_{14}H_{17}O_6N_4$	311.2	13.50	13.55	—
$(CH_3O)_2 \cdot (O_2N)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XX	184—185°	$C_{12}H_{15}O_6N_4$	283.1	14.84	15.20	—
$(CH_3O)_2 \cdot (O_2N)_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXI	192°	$C_{12}H_{15}O_6N_4$	283.1	14.84	15.03	—
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXII	196—197°	$C_{10}H_{11}O_4N_3$	238.1	11.74	—	++
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXIII	160—161°	$C_{10}H_{11}O_4N_3$	238.1	11.74	11.55	+
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXIV	152—153°	$C_{10}H_{11}O_3N_3S$	269.2	15.60	15.34	+++
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXV	158°	$C_{10}H_{11}O_3N_3S$	255.2	16.47	—	+
$O_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CS \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$	XXVI	185°	$C_{11}H_{13}O_3N_3S$	283.2	14.84	15.25	++

+++ = sehr süß; ++ = deutlich süß; + = deutlich süß mit bitterem Nachgeschmack; + = schwach süß; + = schwach süß mit bitterem Nachgeschmack; — = nicht süß.  
 Wenn sich in der Formel keine Angabe über die Stellung des Substituenten im Benzolkern findet, steht er in 4(p)-Stellung.

XVII ist ebenfalls ohne süßen Geschmack. Auch bei Einführung einer Äthoxygruppe anstelle der Nitrogruppe (XVIII) in Anlehnung an die Konstitution des Dulcins war das Ergebnis völlig negativ.

Besonders interessierten wir uns für Derivate des neuen Süßstoffes, die noch Alkoxygruppen neben der Nitrogruppe im aromatischen Kern enthalten. Die diesen gemischten Harnstoffen zugrunde liegenden Amine sind neuerdings als Süßstoffe von hoher Süßkraft beschrieben worden<sup>7)</sup>. Nach bisher unveröffentlichten Versuchen des Reichsgesundheitsamtes (Prof. Bames) sind die Amine, obgleich süßer als Suosan, physiologisch nicht ganz harmlos. Die durch die Literatur bekannten, Nitrogruppen enthaltenden Süßstoffe, 6-Propyloxy-3-nitro-anilin und 6-Methoxy-3-nitro-anilin, wurden in die entsprechenden Isocyanate übergeführt und mit  $\beta$ -Alanin zu den Produkten XIX und XX umgesetzt. Der Vollständigkeit halber wurde die gleiche Reaktion auch mit dem isomeren 2-Methoxy-4-nitro-anilin durchgeführt (XXI). Es ist bemerkenswert, daß nicht eine dieser Verbindungen auch nur spurenweise süß schmeckt.

3.) In Abwandlung der Harnstoffgruppierung wurde zunächst die Carbonamidgruppe eingeführt. Von dem ursprünglichen Süßstoff unterscheiden sich die neuen Produkte, das Bernstein säure-mono-4-nitro-anilid (XXII)<sup>8)</sup> und das 4-Nitro-benzoyl- $\beta$ -alanin (XXIII), jeweils durch das Fehlen einer NH-Gruppe. Beide schmecken bittersüß; die Süßkraft ist aber erheblich geringer als bei Suosan.

Die interessanteste Abwandlung des ursprünglichen Süßstoffes ist die Einführung der Thioharnstoff-Gruppe anstelle der Harnstoffgruppierung. Der *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-thioharnstoff (XXIV) ist nämlich die zweite Verbindung dieser Reihe, die in ihrem rein süßen Geschmack und in ihrer Ausgiebigkeit mit den bekannten Süßstoffen vergleichbar ist; die Verbindung XXIV ist sogar eher noch süßer als Suosan. Wir haben daher ihre Darstellung analog derjenigen von I (vergl. Reaktionsschema S. 32) genauer untersucht, sowohl ausgehend von 4-Nitro-phenyl-senföl mit  $\beta$ -Alanin bzw.  $\beta$ -Alaninnitril und nachträglicher Verseifung, als auch durch Kondensation von 4-Nitro-anilin mit Cyanäthyl-senföl oder dem Senföl aus  $\beta$ -Alaninester und Verseifung.

Das Natriumsalz des Thioharnstoffs ist sehr leicht löslich und nicht aussalzbar; wahrscheinlich vermag es in der Isothioform ein Dinatriumsalz zu bilden. Die praktische Bedeutung dieses zweiten Süßstoffes ist dadurch eingeschränkt, daß er physiologisch weniger verträglich ist als Suosan.

Interessant ist ein Vergleich mit den Süßstoffen der Saccharin- und Dulcin-Gruppe. Das Thioanaloge des Saccharins ist als bitter schmeckend beschrieben, während das des Dulcins, der *p*-Äthoxy-phenyl-thioharnstoff, fast geschmacklos ist. Bei der neuentdeckten Süßstoffgruppe ist die Analogie zwischen den gewöhnlichen Harnstoffen und den Thioharnstoffen sehr weitgehend. So sind die Kondensationsprodukte aus 4-Nitro-phenyl-senföl und Glykokoll (XXV) und  $\beta$ -Amino-buttersäure (XXVI) ebenfalls schwach süß bzw. bittersüß.

Die untersuchten Verbindungen sind in der Tafel auf S. 34 zusammengefaßt, aus der auch ihre Geschmackseigenschaften hervorgehen.

<sup>7)</sup> I. I. Blanksma u. P. W. M. van der Weyden, *Rec. Trav. Chim. Pays. Bas* 59, 629 [1940].

<sup>8)</sup> K. v. Auwers, *A.* 292, 191 [1896].

Beschreibung der Versuche<sup>9)</sup>.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (I): 89 g  $\beta$ -Alanin werden in etwa 1½ l Wasser aufgelöst und der Ansatz mit Natronlauge auf  $p_{\text{H}}$  10 gebracht. Man läßt bei Zimmertemperatur 140 g 4-Nitro-phenyl-isocyanat, gelöst in 1 l Chlorbenzol unter kräftigem Rühren langsam zufließen und gibt dann tropfenweise weitere Natronlauge zu, bis der Ansatz sich orange färbt ( $p_{\text{H}}$  13). Es wird einige Stdn. weitergerührt und dann das Chlorbenzol mit Wasserdampf abgetrieben. In der Hitze geht das teilweise ausgefallene Natriumsalz des entstandenen Süßstoffs in Lösung und wird von geringen Verunreinigungen abgesaugt. Man gewinnt das Salz des *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoffs durch Aussalzen der abgekühlten Lösung mit Kochsalz. Es kann aus verd. Alkohol umkrystallisiert werden. Zersp. 240°; Ausb. 214 g.

Die freie Säure gewinnt man durch Ansäuern der heißen wäßr. Lösung des Natriumsalzes in graugelben Krystallen vom Schmp. 188°.

$C_{10}H_{11}O_5N_3$  (253.1) Ber. C 47.43 H 4.35 O 31.62 N 16.60

Gef. C 47.35 H 4.53 O 32.20 N 16.90

Mol.-Gew. (auf Monocarbonsäure ber.) acidimetrisch best. 258.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-harnstoff (IV): 60 g  $\beta$ -Alanin-nitril und 120 g 4-Nitro-phenyl-isocyanat werden in etwa 1 l Toluol zusammengegeben, wobei die Temperatur auf 65° steigt. Man kocht 1 Stde. und saugt die Verbindung IV ab (166 g). Sie schmilzt aus Glykolmonomethylätheracetat umkrystallisiert bei 189 bis 190°.

Zu der gleichen Verbindung gelangt man, wenn man 138 g 4-Nitro-anilin in ½ l Toluol suspendiert und bei 80° 94 g Cyanäthylisocyanat (Sdp.<sub>12</sub> 104°, gewonnen durch Behandeln von  $\beta$ -Amino-propionitril<sup>10)</sup> mit Phosgen) eintropft. Dabei geht zunächst alles in Lösung. Nach kurzer Zeit fällt der Harnstoff IV vom Schmp. 189—191° in guter Ausbeute aus.

Verseifung: In 2 l reiner Salzsäure werden 200 g *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-harnstoff suspendiert. Man heizt langsam auf 70°, wobei alles in Lösung geht, und fügt anteilweise weitere 200 g des gleichen gemischten Harnstoffs zu. Dann wird 2 Stdn. auf 80—90° erhitzt. Nach etwa ½ Stde. beginnt die Ausscheidung des reinen *N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoffs (I). Ausb. 401g vom Schmp. 179—181°; nach dem Umkrystallisieren aus Methanol Schmp. 188°.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*.*N'*-bis-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-harnstoff (IVa) entsteht durch Kondensation von  $\beta$ . $\beta'$ -Imino-bis-propionitril und 4-Nitro-phenyl-isocyanat in Toluol; Schmp. 177—178°.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (I) aus IVa: 25 g dieser Verbindung wurden im Autoklaven mit 150 ccm Alkohol und 0.5 g Natriumalkoholat 7 Stdn. auf 110° erwärmt. Nach dem Öffnen des Autoklaven wurde von etwas unverändertem Ausgangsmaterial abfiltriert, das Filtrat eingedampft und das erhaltene gelbe Öl mit konz. Salzsäure wie oben beschrieben heiß verseift. Es entstanden etwa 3—4 g des Süßstoffs I.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*.*N'*-bis-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (XI) wurde durch Verseifung des Harnstoffs IVa mit konz. Salzsäure erhalten; Schmp. 207°, sintert ab 200°.

Äthylester der Süßstoffsäure I (II): 50 g der Verbindung I werden mit 250 ccm Alkohol und 8 g reiner Schwefelsäure 2 Stdn. rückfließend gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser erhält man ein Öl, das bald krystallin erstarrt. Zweimal aus Methanol umkrystallisiert Schmp. 117°.

Hydrazid (III): 10g Äthylester II werden in 40 ccm Hydrazinhydrat 1 Stde. rückfließend gekocht. Der Ester setzt sich dabei um, ohne ganz in Lösung zu gehen. Das Hydrazid wird heiß abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus viel Wasser umkrystallisiert; Schmp. 210—212°. Die Verbindung schmeckt bitter.

<sup>9)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Analysen sind in der Tafel enthalten.

<sup>10)</sup> Das Isocyanat wurde von Hrn. Dr. W. Siefen hergestellt.

[4-Nitro-phenyl]-hydantoin säureester: 30 g 4-Nitro-anilin werden in 300 ccm Aceton mit 25 g Isocyanatessigsäureäthylester (Phosgenierungsprodukt von Glykoll ester-hydrochlorid, Sdp.<sub>20</sub> 80°)<sup>10</sup>) 16 Stdn. auf dem Wasserbade rückfließend erhitzt. Die klare Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert und mit Äther gewaschen; fast farblose Nadeln vom Schmp. 166—167°.

[4-Nitro-phenyl]-hydantoin säure (V): 30 g des Esters werden in 400 ccm Wasser und 15 ccm Natronlauge bei 50° gelöst. Die mit Tierkohle geklärte orangefarbene Lösung wird mit Salzsäure angesäuert. Die erhaltenen Nadeln vom Schmp. 201—203° schmecken schwach süß.

$C_9H_9O_5N_3$  (239.1) Ber. O 33.47 N 17.67 Gef. O 33.25 N 17.81.

Die Verbindungen VI—X, XII—XVI, XVIII—XXI werden entsprechend den angegebenen Verfahren hergestellt.

Die für die Umsetzungen benötigten aromatischen Isocyanate waren nur teilweise bekannt. Sie wurden alle nach dem im folgenden für das 6-Propyloxy-3-nitro-phenylisocyanat angegebenen Verfahren hergestellt: Man leitet in 200 ccm mit Eis gekühltes Chlorbenzol 50 g Phosgen ein und fügt dann 15 g 6-Propyloxy-3-nitro-anilin (frei von Isomeren, Schmp. 49.5°) hinzu. Das gelbe Amin verwandelt sich sofort in eine weiße Suspension, die beim langsamen Anheizen des Reaktionsgemisches und weiterem Einleiten von Phosgen in etwa 1 Stde. in Lösung geht. Man erhitzt solange rückfließend, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwickelt wird und vertreibt das Phosgen nach dem Abkühlen der hellen Lösung durch Einblasen von Stickstoff. Diese Lösung wurde sogleich zur Kondensation mit  $\beta$ -Alanin verwendet (s. Darstellung von I, S. 36). Man erhält die Verbindung XIX. Zur Charakterisierung des neuen Isocyanats wurde ein kleiner Teil der Lösung mit überschüss. Methanol eingedampft und das krystallin erstarrende Methylurethan aus Methanol umkrystallisiert; Schmp. 84—86°.

$C_{11}H_{14}O_5N_2$  (254.2) Ber. C 51.96 H 5.51 N 11.02 Gef. C 51.95 H 5.41 N 11.30.

Die Konstanten der anderen neuen Isocyanate sind im folgenden zusammengestellt:

Name	verwendet für	Sdp.	Schmp.	Methylurethan Schmp.
2-Methyl-4-nitro-phenyl-isocyanat .	XV	168°/2 Torr	75—78°	147—148°
2-Chlor-4-nitro-phenyl-isocyanat . .	XVI		62°	138—138.5°
6-Methoxy-3-nitro-phenyl-isocyanat	XX		113°	134—135°
2-Methoxy-4-nitro-phenyl-isocyanat	XXI		115—116°	146—147°

N-[4-Amino-phenyl]-N'-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-harnstoff: 65 g des Nitrils IV in 300 ccm Pyridin werden bei 50° mit 10 ccm verd. Salzsäure und dann anteilweise mit 200 g Zinkstaub versetzt. Die Temperatur steigt bis zum Siedepunkt und man muß u.U. kühlen. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 1 Stde. auf 90° erwärmt. Man filtriert vom Zinkschlamm ab, versetzt mit Wasser und treibt das Pyridin mit Wasserdampf ab. Beim Erkalten krystallisieren 50 g rosafarbene Krystalle aus, die aus verd. Methanol verlustreich umkrystallisiert werden; Schmp. 148—149°.

N-[4-Amino-phenyl]-N'-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-harnstoff (XVII): 20 g des vorstehend beschriebenen Nitrils werden mit 100 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. rückfließend gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich die Aminosäure ab, die aus wenig Wasser umkrystallisiert wird; sie schmilzt nicht bis 230°.

$C_{10}H_{13}O_3N_3$  (223.1) Ber. C 53.81 H 5.81 N 18.83 Gef. C 53.69 H 5.47 N 18.51.

N-[4-Nitro-benzoyl]- $\beta$ -amino-propionitril: Zu einer Lösung von 100 g  $\beta$ -Alanin-nitril in 200 ccm Aceton werden 100 g 4-Nitro-benzoylchlorid, in etwa 50 ccm Aceton gelöst, zuge tropft. Trotz Eiskühlung steigt die Temperatur auf 40°. Es wird Wasser zugegeben, wobei sich schöne Krystalle vom Schmp. 151—153° abscheiden.

N-[4-Nitro-benzoyl]- $\beta$ -alanin (XXIII): Das rohe vorstehend beschriebene Nitril wird mit konz. Salzsäure kurze Zeit gekocht. Beim Abkühlen erhält man schöne Krystalle der Säure, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 160—161° schmelzen.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -carboxy-äthyl]-thioharnstoff (XXIV): Zu einer natronalkalischen Lösung von 50 g  $\beta$ -Alanin in etwa 250 ccm Wasser werden 90 g 4-Nitro-phenyl-senföl und 250 ccm Alkohol zugegeben. Man heizt langsam auf 60° und läßt  $\frac{1}{2}$  Stde. bei dieser Temperatur, wobei alles mit orange-gelber Farbe in Lösung geht. Nach dem Abkühlen fügt man 150 ccm Wasser und 150 ccm konz. Salzsäure hinzu, wobei sich der Thioharnstoff erst ölig abscheidet aber bald erstarrt. Er wird in Natriumcarbonatlösung erneut gelöst, von etwas ungelöster Substanz abgesaugt, wieder angesäuert und schließlich aus Alkohol umkrystallisiert. Es werden 90 g der reinen, sehr süß schmeckenden Verbindung vom Schmp. 152—153° erhalten.

$C_{10}H_{11}O_4N_3S$  (269.2) Ber. N 15.6 S 11.9 Gef. N 15.3 S 11.4.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-*N'*-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-thioharnstoff: 50 g 4-Nitro-phenyl-senföl werden mit 200 ccm Methanol übergossen und anteilweise 22.5 g  $\beta$ -Aminopropionitril zugefügt. Dabei steigt die Temperatur auf 50°. Es tritt vollständige Lösung ein, aus der sich die neue Verbindung bald abscheidet. Aus Eisessig umkrystallisiert Schmp. 154—156°.

Zu der gleichen Verbindung gelangt man durch Zusammenschmelzen von 6.4 g  $\beta$ -Cyan-äthyl-senföl<sup>11)</sup> (aus  $\beta$ -Aminopropionitril und Thiophosgen, Sdp., 125°) und 8 g 4-Nitroanilin. Ab 100° steigt die Temperatur spontan auf 140°. Man hält nach Abklingen der Reaktionswärme noch 1 Stde. auf 110°. Die Schmelze wird mit Alkohol herausgelöst und die klar filtrierte Lösung mit Wasser versetzt. Das Rohprodukt wird aus Eisessig bzw. Methanol umkrystallisiert; Schmp. wie oben 154—156°.

Die Verseifung erfolgt entsprechend den bei der Verseifung von IV (S. 36) gemachten Angaben und führt zu der Verbindung XXIV.

Die Verbindungen XXV und XXVI wurden aus 4-Nitro-phenyl-senföl und den entsprechenden Aminosäuren in verd. alkohol. Lösung hergestellt.

## 5. Wilhelm Treibs: Über bi- und polycyclische Azulene, I. Mitteil.: Synthese des 1.2-Benz-azulens.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Leipzig und dem wissenschaftlichen Laboratorium Dr. W. Treibs in Miltitz.]

(Eingegangen am 4. Juli 1947.)

Als erstes polycyclisches Azulene wurde aus Fluoren und Diazoessigester das tricyclische 1.2-Benz-azulene synthetisch gewonnen, in dem ein aromatischer Ring in das Doppelbindungssystem der Azulenekonfiguration eingebaut ist.

Auf Grund systematischer Untersuchungen vermochte Plattner<sup>1)</sup> allgemeine Regeln über den Einfluß von Substituenten an den einzelnen Substitutionsstellen des Azulengerüsts auf die sichtbare Absorption zu ermitteln. Z. B. bewirkt Alkyl-Substitution in 2-, 4-, 6- und 8-Stellung eine Farbaufhellung, in 1-, 5- und 7-Stellung eine Farbvertiefung und nur die Stellung, nicht aber die Größe des Substituenten ist für das optische Absorptionsvermögen wesentlich.

<sup>11)</sup> Hergestellt von Hrn. Dr. E. Tietze.

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, Helv. chim. Acta 24, 283 E [1941]; Pl. A. Plattner u. H. Rosinger, Helv. chim. Acta 26, 909 [1943].