

HORST BÖSHAGEN und JOHANNES ULLRICH

Notiz zur Acylierung von Hydrazin mit Chlorameisensäure-benzylester

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

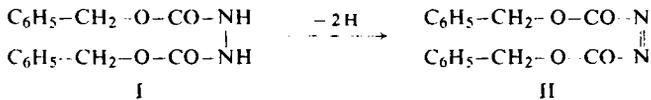
(Eingegangen am 4. Februar 1959)

Umsetzung von Chlorameisensäure-benzylester mit überschüssigem Hydrazinhydrat in absol. Chloroform ergibt Carbobenzoxy-hydrazin. In wäßrigem Medium entsteht vorwiegend *N.N'*-Dicarbobenzoxy-hydrazin (I), das von rauchender Salpetersäure leicht zu Azodicarbonsäure-dibenzylester (II) dehydriert wird.

Das für Peptidsynthesen gelegentlich benötigte Carbobenzoxy-hydrazin^{1,2)} wurde bisher durch Umsetzung von Dibenzylcarbonat³⁾ mit Hydrazinhydrat bei rund 100° unter Zwischenisolierung seines Hydrochlorids in nicht sehr guter Ausbeute gewonnen²⁾. Es wurde nun versucht, diese Verbindung durch Acylierung von überschüssigem Hydrazinhydrat mit Chlorameisensäure-benzylester^{4,5)} zu erhalten, was in absol. Chloroform als Lösungsmittel unterhalb von 0° mit befriedigender Ausbeute gelang. Aus dem zunächst anfallenden Hydrochlorid wurde die Base mit Triäthylamin freigesetzt.

In wäßriger Lösung entstand auch bei großem Hydrazin-Überschuß neben viel *N.N'*-Dicarbobenzoxy-hydrazin (I) nur recht wenig unreines Monocarbobenzoxy-hydrazin als Hydrochlorid. Offenbar ist hier das Monoacyl-Derivat in der nichtwäßrigen Phase, die zum großen Teil aus Chlorameisensäure-benzylester besteht, gut löslich und deshalb dem Angriff des Acylierungsmittels viel leichter zugänglich als das praktisch völlig in der wäßrigen Phase verbleibende nicht acylierte Hydrazinhydrat, mit dem das Säurechlorid nur an der Phasengrenzfläche in Reaktion treten kann. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden früher schon bei der Acylierung von Hydrazin mit anderen Säurechloriden beobachtet⁶⁾.

Das noch nicht beschriebene *N.N'*-Dicarbobenzoxy-hydrazin wurde zur Charakterisierung in der bei den Alkylestern erprobten Weise⁷⁾ durch Behandlung mit rauchender Salpetersäure in Azodicarbonsäure-dibenzylester (II) übergeführt, der im Gegensatz zum Methyl- und Äthylester bei Raumtemperatur in festem, kristallisiertem Zustand vorliegt.



¹⁾ N. RABJOHN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1181 [1948].

²⁾ K. HOFMANN, A. LINDENMANN, M. Z. MAGEE und N. H. KHAN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 470 [1952]. ³⁾ C. A. BISCHOFF, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 159 [1903].

⁴⁾ J. THIELE und F. DENT, Liebigs Ann. Chem. **302**, 257 [1898]; A. C. FARTHING, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3213.

⁵⁾ M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1192 [1932]; H. E. CARTER, R. L. FRANK und H. W. JOHNSTON, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, S. 167, John Wiley & Sons, New York 1955.

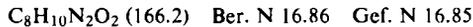
⁶⁾ C. NAGELI und G. STEFANOVITSCH, Helv. chim. Acta **11**, 621, 633 [1928]; dort weitere Literatur.

⁷⁾ T. CURTIUS und K. HEIDENREICH, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 773 [1894]; J. prakt. Chem. [2] **52**, 478 [1895]; O. DIELS und P. FRITZSCHE, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3020 [1911].

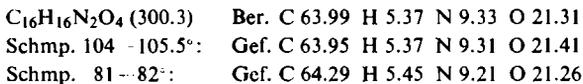
Wie am Beispiel des Phthalyl-glycins⁸⁾ untersucht wurde, kann die Kondensation von Cbo-Hydrazin mit Phthalyl-aminosäuren auch durch Dicyclohexyl-carbodiimid⁹⁾ bewirkt werden (vgl. I. c.¹⁰⁾), was vielleicht bei empfindlichen Aminosäuren gegenüber der Säurechlorid-Methode²⁾ gewisse Vorteile bietet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹¹⁾

1. *Carbobenzoxy-hydrazin*^{1,2)}: Eine Lösung von 2.25 ccm 100-proz. *Hydrazinhydrat* in 25 ccm absol. Chloroform wird im Eis/NaCl-Bad unter Rühren so langsam mit 3.5 ccm (ca. 15 mMol) *Chlorameisensäure-benzylester-Lösung*⁵⁾, verdünnt mit 5 ccm absol. Chloroform, versetzt, daß die Temperatur 0° nicht übersteigt. Nach 30 Min. langem Weiterrühren bei Raumtemperatur bis zum Verschwinden einer anfänglichen Trübung wird die Lösung mit 20 ccm chlorwasserstoffgesättigtem Äther versetzt und durch Zugabe von reichlich Äther ein Gemisch von Cbo-Hydrazin·HCl und Hydrazin·2 HCl ausgefällt. Dieses wird nach Waschen mit Äther mit 35 ccm absol. Äthanol ausgekocht und heiß filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich über Nacht bei -20° restliches Hydrazin·2 HCl ab, welches abfiltriert wird. Aus der i. Vak. auf 15 ccm eingoengten Lösung kristallisieren bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stdn. 2.3 g (76% d. Th.) Cbo-Hydrazin·HCl in dünnen, quadratischen Blättchen vom Schmp. 167°, die mit Äther gewaschen werden. Das Hydrochlorid wird in 20 ccm absol. Chloroform bei 0° unter Zusatz von 2.8 ccm Triäthylamin bis zur klaren Lösung gerührt. Auf Zugabe von 100 ccm Äther fällt Triäthylamin·HCl quantitativ aus. Der krist. Verdampfungsrückstand des Filtrats wird aus 40 ccm Äther mit reichlich Petroläther umgefällt. Ausb. 1.5 g (60% d. Th.) *Cbo-Hydrazin* als leichte, glänzende, schuppige Blättchen vom Schmp. 66.5 - 67° (Lit.: 67 - 69°²⁾ und 69 - 70°¹⁾).



2. *N,N'-Dicarbobenzoxy-hydrazin*: 85 ccm (0.5 Mol) *Chlorameisensäure-benzylester-Lösung*⁵⁾ läßt man innerhalb von 2 Stdn. einer eisgekühlten und stark gerührten Lösung von 75 ccm (1.5 Mol) 100-proz. *Hydrazinhydrat* in 2 l Wasser zutropfen. Nach Weiterrühren bei Raumtemperatur über Nacht bis zum Verschwinden des Säurechloridgeruchs wird die entstandene Kristallmasse abgesaugt und mit viel Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird sie aus 200 ccm Essigester oder 1 l Äther durch Zusatz von 1 - 1.5 l Petroläther umkristallisiert. Dabei bleiben manchmal wenige g Cbo-Hydrazin·HCl ungelöst (vgl. 1.). Ausb. ca. 50 g (68% d. Th.) feine Nadeln vom Schmp. 104 - 105.5° (aus Essigester/Petroläther) oder Blättchen vom Schmp. 81 - 82° (aus Äther/Petroläther). Die Substanz löst sich gut bis sehr gut in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Wasser und Paraffinkohlenwasserstoffen.



3. *Azodicarbonsäure-dibenzylester*: Die Lösung von 30 g (0.1 Mol) *N,N'-Dicarbobenzoxy-hydrazin* (I) in 200 ccm konz. Salpetersäure (*d* 1.4) wird mit 40 ccm rauch. Salpetersäure (*d* 1.52) versetzt, gelegentlich umgeschüttelt und bei Erwärmung über 35° mit Eiswasser gekühlt. Nach 1 1/2 - 2 Stdn. wird die aus 2 Schichten bestehende Mischung in 1.5 l Wasser/Eis-

⁸⁾ E. DRECHSEL, J. prakt. Chem. [2] 27, 418 [1883].

⁹⁾ E. SCHMIDT und Mitarbb., Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1938 [1938]; Liebigs Ann. Chem. 571, 83 [1951].

¹⁰⁾ J. C. SHEEHAN und G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 1057 [1955].

¹¹⁾ Die Schmp. (unkorr.) sind auf dem Cu-Block unter dem Mikroskop bestimmt.

Gemisch gegossen. Das dabei ausfallende Öl kristallisiert innerhalb einiger Stunden. Die Klumpen werden gut zerkleinert, die Masse abgesaugt, gut mit Wasser, 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und wieder Wasser gewaschen und über KOH und P_2O_5 bei 0.1 Torr getrocknet. Das Rohprodukt (ca. 25 g; 84% d. Th.) wird aus 200 ccm 99-proz. Äthanol unter Zusatz von 400–500 ccm Petroläther umkristallisiert. Ausb. ca. 17–18 g (57–60% d. Th.) dünne, glänzende Blättchen oder Spieße von orangegelber Farbe und dem Schmp. 46–47.5°. Die Substanz löst sich gut in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Wasser und Parafinkohlenwasserstoffen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (298.3) Ber. C 64.41 H 4.74 N 9.39 O 21.46
Gef. C 64.40 H 4.74 N 9.54 O 21.60

4. *Phthalyl-glycin-carbobenzoxyhydrazid*²⁾: Eine Lösung von 412 mg *Phthalyl-glycin*⁸⁾ und 330 mg *Cbo-Hydrazin* (1.) (je 2 mMol) in 25 ccm Tetrahydrofuran wird bei –5° mit 420 mg (2 mMol) *N.N'-Dicyclohexyl-carbodiimid*⁹⁾ versetzt. Nach ca. 2 Stdn. beginnt die Kristallisation von *N.N'-Dicyclohexyl-harnstoff*, den man über Nacht bei Raumtemperatur beläßt, absaugt und mit Tetrahydrofuran wäscht. Beim Eindampfen des Filtrats i. Vak. hinterbleibt ein krist. Rückstand, dessen Lösung in 50 ccm Essigester mit je 20 ccm 2 *n* HCl (zweimal) und Wasser (zweimal) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. auf 15 ccm eingeengt wird. Das dann mit Petroläther ausgefällte Produkt wird aus 20 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. ca. 500 mg (71% d. Th.) feine, verfilzte Nadeln vom Schmp. 191° (Lit.²⁾: 194–195°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (353.3) Ber. N 11.90 Gef. N 12.06

MUVAFFAK SEYHAN

Notiz über die Oxydation einiger substituierter Methyl-chinoline mit Selendioxyd

Aus dem Chemischen Institut der Universität Istanbul

(Eingegangen am 5. Februar 1959)

2- oder 4-Methyl-chinoline werden von Selendioxyd besonders leicht angegriffen, wobei der entsprechende Aldehyd und in einigen Fällen auch der Aldehyd und die zugehörige Carbonsäure nebeneinander entstehen¹⁾. Im Rahmen einer Untersuchungsreihe über Formazylkomplexe war es nötig, substituierte Chinolin-aldehyde darzustellen. Als Ausgangsstoffe wurden 6-Äthoxy-2-methyl-chinolin (I) und 2-Hydroxy-4.8-dimethyl-chinolin (II) herangezogen. Wie erwartet lieferten I (bei 100° in Dioxanlösung) sowie II (bei etwa 135° in *m*-Xylol) die entsprechenden Aldehyde III und IV. Bei der Oxydation von I konnte noch die zugehörige Carbonsäure (V) isoliert werden. Die Stellung der Aldehydgruppe in IV ist nicht bewiesen worden, doch handelt es sich sehr wahrscheinlich um 2-Hydroxy-8-methyl-chinolin-

¹⁾ M. SEYHAN, Chem. Ber. **84**, 477 [1951], **85**, 425 [1952], **88**, 214 [1955], **90**, 1386 [1957]; M. SEYHAN und W. C. FERNELIUS, ebenda **89**, 2213 [1956]; C. E. KWARTLER und H. G. LINDWALL, J. Amer. chem. Soc. **59**, 524 [1937]; C. A. BÜHLER und S. P. EDWARDS, ebenda **74**, 978 [1952].