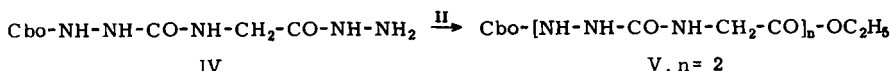
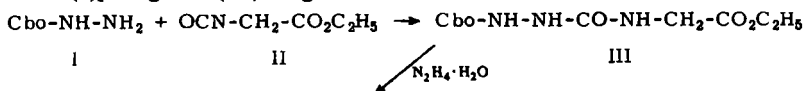


SYNTHESEN

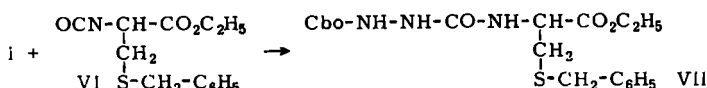
Cbo-Hydrazin³⁾ (I) wurde mit Isocyanato-essigester⁴⁾ (II) zum [1-Cbo-Semicarbazino-(4)]-essigester (III) umgesetzt:



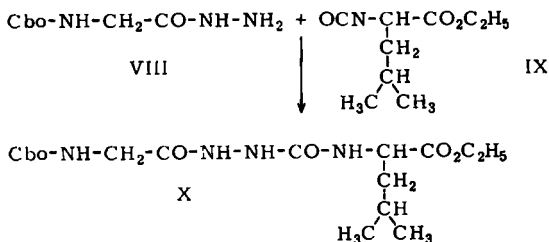
Aus diesem bildete sich mit Hydrazinhydrat das Hydrazid (IV), welches bei erneuter Umsetzung mit II Cbo-Di-semicarbazinoessigester (V, $n = 2$) lieferte. Durch analoge wiederholte Reaktionen mit Hydrazinhydrat und II gelang schließlich die Synthese von Cbo-Tri- (V, $n = 3$) und Cbo-Tetra-semicarbazinoessigester (V, $n = 4$). Die Ausbeuten betragen 65–90%. Die Semicarbazinoessigester bildeten sich spontan beim Zusammengeben äquimolarer Mengen der Ausgangsstoffe (ohne Lösungsmittel), während die Hydrazide in methanolischer bzw. wäßrig/methanolischer Lösung in der Hitze entstanden.

Für die Synthese tosylgeschützter Semicarbazinoacetyl-Derivate diente Tosylhydrazin⁵⁾ als Ausgangsstoff. Analog wie bei den Cbo-Verbindungen wurden Tosyl-semicarbazinoessigester, dessen Hydrazid sowie Tosyl-di-semicarbazinoessigester erhalten.

Bei der Darstellung der Semicarbazino-Derivate auch anderer Fettsäuren wurde I mit L- α -Isocyanato- β -benzylmercapto-propionsäure-äthylester (*N*-Carbonyl-*S*-benzyl-L-cystein-äthylester) (VI)⁶⁾ zum L- α -[1-Cbo-Semicarbazino-(4)]- β -benzylmercapto-propionsäure-äthylester (VII) umgesetzt, den man auch als *N*-[,*N*¹-Cbo-Azaglycyl]-*S*-benzyl-L-cystein-äthylester auffassen kann:



Aus Cbo-Glycinhydrazid (VIII)⁷⁾ und L- α -Isocyanato- γ -methyl-valeriansäure-äthylester (*N*-Carbonyl-L-leucin-äthylester) (IX)⁶⁾ wurde im L- α -[1-(*N*-Cbo-Glycyl)-semicarbazino-(4)]- γ -methyl-valeriansäure-äthylester (*N*-[*N*-Cbo-Glycyl]-, azaglycyl]-L-leucin-äthylester (X) ein anderer Verbindungstyp – bisher lagen immer ganzzahlige Oligomere vor – gewonnen:



Die optische Aktivität blieb in beiden Fällen erhalten.

3) H. BÖSHAGEN und J. ULLRICH, Chem. Ber. 92, 1478 [1959].

4) W. SIEFKEN, Liebigs Ann. Chem. 562, 105 [1949].

5) W. BORSCHKE und R. FRANK, Liebigs Ann. Chem. 450, 81 [1926].

6) ST. GOLDSCHMIDT und M. WICK, Liebigs Ann. Chem. 575, 217 [1952].

7) B. F. ERLANGER und E. BRAND, J. Amer. chem. Soc. 73, 3508 [1951].

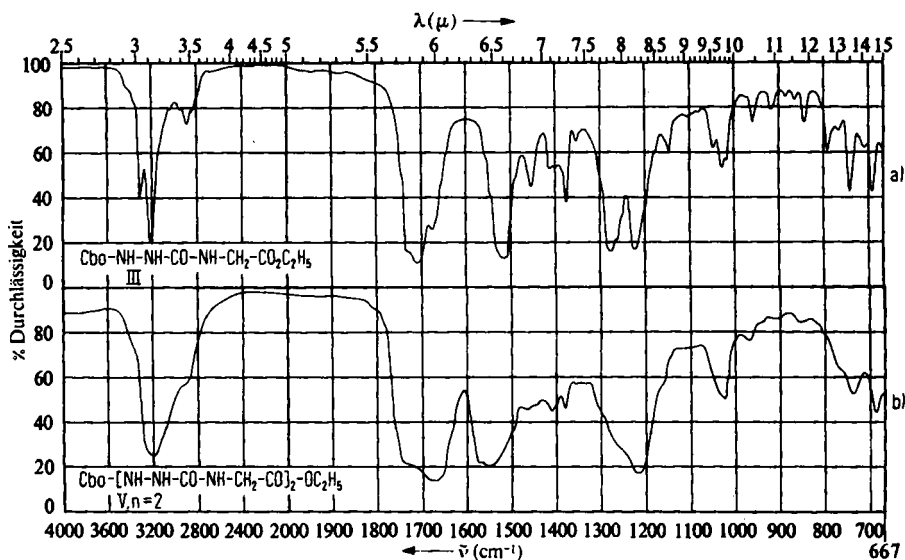
EIGENSCHAFTEN UND IR-SPEKTREN

Die beschriebenen Verbindungen sind farblose, kristalline Substanzen, die sich in der Hitze in Wasser und Äthanol lösen, wobei die Löslichkeit innerhalb der Oligomerenreihe mit steigendem Molekulargewicht abnimmt. Das Kristallisationsvermögen vermindert sich ebenfalls mit steigender Kettenlänge.

Sämtliche Stoffe reagieren in wäßriger bzw. wäßrig/alkoholischer Lösung neutral.

Sie reduzieren ammoniakalische Silbernitratlösung sowie schwach schwefelsaure Kaliumpermanganatlösung. Reduktionswirkung gegenüber Fehlingscher Lösung konnte nur bei Tosyl-semicarbazinoessigester festgestellt werden*).

In den IR-Spektren (Mono- und Di-Verbindung s. Abbild.) der verschiedenen Cbo-Semicarbazinoessigester werden die Banden vom Mono- zum Tetra-semicarbazinoessigsäure-Derivat hin immer undifferenzierter, zum Teil weniger stark aus-



IR-Spektren von a) Cbo-Mono- und b) -Di-semicarbazinoessigester (III und V, $n = 2$)

geprägt und breiter. Der „Sprung“ von der Mono- zur Di-semicarbazinoessigsäure-Verbindung ist besonders groß. Die Ähnlichkeit der Spektren der di-, tri- und tetrameren Verbindungen ist auffallend. Ein Verschmelzen der anfänglichen zwei N-H-Valenzschwingungsbanden bei 3325 und 3230/cm sowie der C-O-Valenzschwingungsbanden bei 1278 und 1225/cm (1. Spektrum) zu jeweils einer einzigen, sehr breiten Bande um 3200 bzw. 1220/cm ist begleitet von einer starken Verbreiterung der Amidbanden I und II um 1700 bzw. 1550/cm.

Die beobachteten Phänomene sind wohl in der Hauptsache auf die zunehmende Komplizierung des Molekülbaues mit steigender Kettenlänge und die damit verbundene Überlagerung vieler Schwingungen sowie auf die stärkere Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen.

*) Über einige Umsetzungen unserer Verbindungen wird in einer nachfolgenden Veröffentlichung berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen (NaCl-Prisma) aufgenommen (KBr-Preßlinge, 2,7–2,8 mg Substanz/700 mg KBr).

[1-Cbo-Semicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester (III): 5,0 g (30,0 mMol) I³) wurden mit 4 ccm (34,0 mMol) II übergossen (starke Erwärmung). Das Gemisch wurde gut verrührt und nach Erkalten das Reaktionsprodukt aus 20 ccm Äthanol umkristallisiert. Mehrere Stdn. später wurde der Niederschlag abfiltriert, 3 mal mit Äthanol sowie 2 mal mit Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 8,2 g (92% d. Th.), Schmp. 138–141°.

C₁₃H₁₇N₃O₅ (295.3) Ber. C 52.90 H 5.81 Gef. C 53.03 H 5.84

[1-Cbo-Semicarbazino-(4)]-acetylhydrazid (IV): 8,1 g (27,5 mMol) III wurden unter Erwärmen in 130 ccm Methanol gelöst. Zu der heißen Lösung wurden 1,34 ccm (27,6 mMol) Hydrazinhydrat (100-proz.) hinzugefügt. Nach gutem Durchschütteln wurde 48 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen, der ausgefallene Niederschlag filtriert, je 3 mal mit Methanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 6,7 g (87% d. Th.), Schmp. 124–126°.

C₁₁H₁₅N₅O₄ (281.3) Ber. C 47.10 H 5.34 N 24.90 Gef. C 47.44 H 5.31 N 25.16

Cbo-Di-semicarbazinoessigsäure-äthylester (V, n = 2): 5,0 g (17,8 mMol) IV wurden mit 2,3 ccm (19,5 mMol) II intensiv durchgerührt und das Reaktionsprodukt nach 1/2 Stde. aus 100 ccm Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Nach 48 Stdn. wurde der Niederschlag filtriert, 3 mal mit Äthanol/Wasser (1:1) sowie 2 mal mit Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 6,2 g (87% d. Th.), Schmp. 193–194° (Sintern 180°).

C₁₆H₂₂N₆O₇ (410.4) Ber. C 46.80 H 5.41 N 20.51 Gef. C 46.40 H 5.35 N 20.75

Cbo-Di-semicarbazinoessigsäure-hydrazid: 1,35 g (3,3 mMol) V, n = 2 wurden unter Erhitzen in einem Gemisch aus je 20 ccm Methanol und Wasser gelöst. Zu der heißen Lösung wurden 0,17 ccm (3,5 mMol) Hydrazinhydrat (100-proz.) gegeben. Es wurde gut durchgeschüttelt. 48 Stdn. später wurde das Hydrazid filtriert, 3 mal mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 1,0 g (77% d. Th.), Schmp. 172–173° (Sintern 163°).

C₁₄H₂₀N₈O₆ (396.4) Ber. C 42.49 H 5.11 N 28.40 Gef. C 42.28 H 5.22 N 28.55

Cbo-Tri-semicarbazinoessigsäure-äthylester (V, n = 3): 1,00 g (2,5 mMol) fein pulverisiertes Cbo-Di-semicarbazinoessigsäure-hydrazid wurde mit 0,33 ccm II (2,8 mMol) übergossen (Erwärmung), die Mischung innig verrührt und nach 1 Stde. in 40 ccm Äthanol/Wasser (1:1) in der Hitze gelöst. Es wurde von Verunreinigungen abfiltriert, der sich abscheidende Niederschlag 2 Stdn. später filtriert, 4 mal mit Äthanol/Wasser (1:1) gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Ausb. 0,92 g (70% d. Th.), Schmp. 194–195°.

C₁₉H₂₇N₉O₉ (525.6) Ber. C 43.50 H 5.15 Gef. C 42.94 H 5.08

Cbo-Tri-semicarbazinoessigsäure-hydrazid: 0,80 g (1,52 mMol) V, n = 3 wurden in 30 ccm Methanol/Wasser (1:1) unter Erhitzen gelöst und in der Siedehitze 0,08 ccm (1,64 mMol) 100-proz. Hydrazinhydrat hinzugefügt. Nach Umschütteln wurde von Verschmutzungen abfiltriert und nach 3 Tagen der entstandene Niederschlag abfiltriert. Er wurde 3 mal mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0,56 g (66% d. Th.), Schmp. 213–215°. Aus Äthanol/Wasser (1:1) Schmp. 215–216°. Wie die Analysenwerte zeigen, liegt die Verbindung als Äthanol-Solvat 1:1 vor.

C₁₇H₂₅N₁₁O₈ · C₂H₅OH (557.6) Ber. C 40.95 H 5.56 N 27.70 Gef. C 40.92 H 5.94 N 28.25

Cbo-Tetra-semicarbazinoessigsäure-äthylester (*V*, $n = 4$): 0.52 g (1.02 mMol) *Cbo-Tri-semicarbazinoessigsäure-hydrazid* wurden mit 0.13 ccm (1.1 mMol) *II* intensiv durchgerührt (Erwärmung). Nach 2 Stdn. wurde das Reaktionsprodukt unter Erhitzen in 75 ccm Äthanol/Wasser (1 : 2) aufgenommen, die Lösung filtriert, 24 Stdn. später der entstandene Niederschlag 3 mal mit Äthanol/Wasser (1 : 2) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.42 g (65% d. Th.), Schmp. 211° (Zers.) (Sintern 207°).

$C_{22}H_{32}N_{12}O_{11}$ (640.7) Ber. C 41.30 H 5.00 N 26.20 Gef. C 41.00 H 5.00 N 26.70

[*1-Tosyl-semicarbazino-(4)*]-essigsäure-äthylester: 7.4 g (40 mMol) *Tosylhydrazin*⁵⁾ wurden mit 4.7 ccm (40 mMol) *II* sehr gut durchgerührt (starke Erwärmung). Nach dem völligen Erkalten des Reaktionsprodukts wurde es aus 100 ccm Äthanol umkristallisiert. (Zur Vervollständigung der Abscheidung stellte man nach zunächst langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur ins Eisbad.) Der Niederschlag wurde filtriert, 3 mal mit kaltem Äthanol gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 10.7 g (86% d. Th.), Schmp. 166–167°. Bei erneuter Umkristallisation aus Äthanol erhöhte sich der Schmp. auf 167–168°.

$C_{12}H_{17}N_3O_5S$ (315.4) Ber. C 45.71 H 5.39 N 13.40 S 10.20
Gef. C 45.34 H 5.42 N 13.15 S 9.71

[*1-Tosyl-semicarbazino-(4)*]-acethydrazid: 8.0 g *Tosyl-semicarbazinoessigsäure-äthylester* wurden unter Schütteln in 10 ccm *Hydrazinhydrat* (100-proz.) gelöst. Das Gemisch erstarrte nach ca. 20 Min. zu einem festen Kristallbrei. Nach 20 Stdn. bei Raumtemperatur wurden 80 ccm Äthanol hinzugefügt. Es wurde gut durchgeschüttelt, in Eis gekühlt, der Niederschlag schließlich abfiltriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 7.6 g (99.5% d. Th.), Schmp. 174–177°.

$C_{10}H_{15}N_5O_4S$ (301.4) Ber. C 39.85 H 5.00 N 23.30 S 10.59
Gef. C 39.22 H 5.23 N 22.98 S 10.40

Tosyl-di-semicarbazinoessigsäure-äthylester: Zu einer Aufschlammung von 2.0 g (6.7 mMol) *Tosyl-semicarbazinoacethydrazid* in 25 ccm absol. Dioxan wurden 0.85 ccm (7.3 mMol) *II* gegeben. Es wurde 2 Stdn. bei 80° gerührt. (Etwa 10 Min. nach Beginn des Erhitzens trat vollständige Auflösung ein.) Die Lösung wurde danach mit 25 ccm Äther versetzt und 60 Stdn. stehengelassen. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wurde filtriert, 2 mal mit Dioxan gewaschen und i. Vak. über H_2SO_4 getrocknet. Ausb. 2.8 g (97% d. Th.), Schmp. 162–165°. Aus 25 ccm Eisessig Ausb. 1.3 g (45% d. Th.), Schmp. 173–175° (Sintern 168°) (3 mal mit Eisessig und mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet).

$C_{15}H_{22}N_6O_7S$ (430.5) Ber. C 42.01 H 5.09 N 19.60 S 7.41
Gef. C 42.17 H 5.19 N 19.04 S 7.30

L- α -[1-Cbo-Semicarbazino-(4)]- β -benzylmercapto-propionsäure-äthylester (*VII*): 2.74 g (16.5 mMol) *I* wurden mit 4.0 ccm (17.2 mMol) *VI*⁶⁾ innig verrührt (starke Erwärmung). Die festgewordene Masse wurde nach Erkalten fein zerrieben und aus 20 ccm techn. absol. Äthanol umkristallisiert. Die Lösung, aus der sich allmählich kleine farblose Nadeln abschieden, wurde zunächst 24 Stdn. bei Raumtemperatur und sodann mehrere Stdn. im Eisbad stehengelassen. Danach wurde abfiltriert, 3 mal mit eiskaltem Äthanol gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 5.51 g (78% d. Th.), Schmp. 102–105°, $[\alpha]_D^{25}$: -30.5° ($c = 1$, Äthanol).

$C_{21}H_{25}N_3O_5S$ (431.6) Ber. C 58.47 H 5.81 N 9.75 S 7.42
Gef. C 58.77 H 5.99 N 9.92 S 7.45

L-α-[1-(N-Cbo-Glycyl)-semicarbazino-(4)]-γ-methyl-valeriansäure-äthylester (X): 2.85 g (12.8 mMol) fein pulverisiertes VIII⁷⁾ wurden mit 2.5 ccm (13.7 mMol) IX⁶⁾ innig vermischt. Nach kurzer Zeit wurde die Mischung unter Erwärmung flüssig. Nach Abkühlung wurde sie zur Vervollständigung der Reaktion noch 1/2 Stde. im Ölbad auf 110–115° erhitzt. Beim Erkalten erstarrte das Reaktionsgemisch zu einer glasigen Masse, die nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur fein zermörsert und in 90 ccm techn. absol. Äthanol aufgenommen wurde. Von ungelösten Verunreinigungen wurde abfiltriert und mit 150 ccm Wasser versetzt. Ein Teil des Reaktionsproduktes fiel dabei zunächst als Öl aus. Nach 48 Stdn. im Eisschrank hatte sich jedoch ein kristalliner Niederschlag gebildet, der nach Kühlung des Gemisches im Eisbad abfiltriert, 3 mal mit eiskaltem Äthanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet wurde. Ausb. 4.14 g (80% d. Th.), Schmp. 64–67°, $[\alpha]_D^{25}$: -5.3° ($c = 0.5$, Äthanol).

C₁₉H₂₈N₄O₆ (408.5) Ber. C 55.89 H 6.86 N 13.71 Gef. C 55.85 H 6.82 N 13.83
