

JOACHIM GANTE

Peptidähnliche Systeme, IV¹⁾Über β -Benzyloxycarbonyl-hydrazincarbonsäurechlorid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 28. April 1964)

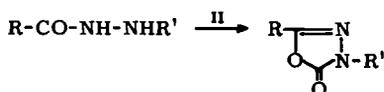
Aus Benzyloxycarbonyl(Z)-hydrazin (I) und Phosgen wurde β -Z-Hydrazincarbonsäurechlorid (III) dargestellt und auf seine Reaktionsfähigkeit untersucht.

Im Verlaufe unserer Arbeiten über peptidähnliche Systeme vom α -[Semicarbazino-(4)]-fettsäure-Typ^{1,2)} erschien es wünschenswert, reaktive Derivate von „Azaamino-säuren“³⁾ herzustellen.

Eine solche Verbindung, β -Benzyloxycarbonyl(Z)-hydrazincarbonsäurechlorid (Z-, Azaglycinchlorid“ (III) *), entstand durch Behandlung von Z-Hydrazin (I)⁴⁾ mit überschüssigem Phosgen in ätherischer Lösung in 59-proz. Ausbeute.



Die Reaktion war insofern überraschend, als bisher bei der Umsetzung von Carbonsäurehydraziden bzw. -phenylhydraziden mit II ausschließlich die Entstehung von 1.3.4-Oxdiazolonen beobachtet worden war:



R=Alkyl bzw. Aryl; R'=H, C₆H₅

So erhielten z. B. M. FREUND und Mitarbb.⁵⁾ bei Einwirkung von II auf einige Phenylhydrazide 2.4-disubstituierte 1.3.4-Oxdiazolone, während A. DORNOW und K. BRUNCKEN⁶⁾ diese Reaktion auf verschiedene unsubstituierte Carbonsäurehydrazide übertrugen.

III bildet stark wasser- und wärmeempfindliche Kristalle, die sich in nahezu allen gebräuchlichen organischen Solventien lösen. Die Verbindung zeigt die für Carbon-

*) Verbindungen dieses Typs sind nicht bekannt; es sind zwar viele Derivate der Hydrazincarbonsäure, insbesondere deren Ester dargestellt worden, ein Säurechlorid existierte jedoch bisher nicht.

1) III. Mittel.: J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 994 [1964].

2) J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 983 [1964]; 97, 989 [1964].

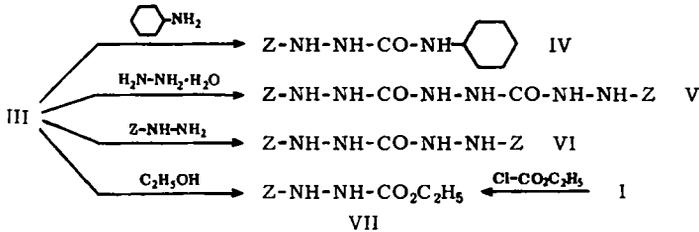
3) Vgl. K. RONCO und H. ERLIENMEYER, Helv. chim. Acta 39, 1045 [1956]; K. RONCO, B. PRIJS und H. ERLIENMEYER, ebenda 39, 1253 [1956]; 39, 2088 [1956]; A. N. KURTZ und C. NIEMANN, J. org. Chemistry 26, 1843 [1961].

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

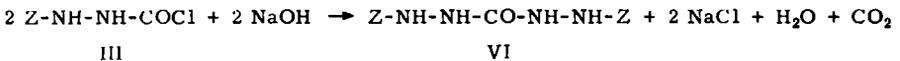
5) M. FREUND und B. B. GOLDSMITH, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1240 [1888]; M. FREUND und B. B. GOLDSMITH, ebenda 21, 2456 [1888]; M. FREUND und F. KUH, ebenda 23, 2821 [1890].

6) Chem. Ber. 82, 121 [1949].

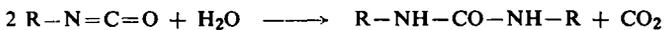
säurechloride typischen Reaktionen mit Amino- und alkoholischen OH-Gruppen sowie Hydrolyse, die zugleich die Konstitution III sichern. Mit Cyclohexylamin, bzw. Hydrazinhydrat bzw. Z-Hydrazin wurde III zu 1-Z-4-Cyclohexyl-semicarbazid (IV), bzw. ω,ω' -Di-Z-hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-dihydrazid (V) bzw. ω,ω' -Di-Z-carbohydrazid (VI) umgesetzt, wobei ein Überschuß des Amins bzw. Hydrazins gleichzeitig als HCl-Abfänger fungierte. Mit Äthanol entstand β -Z-Hydrazincarbonsäure-äthylester (VII), der auch aus I mit Chlorameisensäure-äthylester erhalten wurde. Die Identität beider Substanzen zeigte der Misch-Schmelzpunkt.



Die Umsetzung von III mit verdünnter Natronlauge führte zu einer Verbindung, die sich nach Analyse und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem auch auf anderem Wege (s. o.) erhaltenen VI erwies.



Diese Reaktion entspricht der schon von A. W. HOFMANN⁷⁾ entdeckten und später von C. W. VAN HOOGSTRAATEN⁸⁾ näher untersuchten Umsetzung der Isocyanate mit Wasser zu disubstituierten Harnstoffen,



wobei der Unterschied offenbar lediglich darin besteht, daß die wahrscheinlich zunächst entstehende Carbaminsäure $\text{R-NH-CO}_2\text{H}$ bei uns durch Substitution, dort durch Addition gebildet wurde.

β -Z-Hydrazincarbonsäure, wahrscheinliche Zwischenstufe bei der Bildung von VI, konnte nicht isoliert werden.

Bei der Einwirkung von Wasser auf III trat zwar sofort Hydrolyse ein, ein definiertes Reaktionsprodukt konnte jedoch nicht gefaßt werden. Die erhaltene krümelige Masse ist offenbar ein Stoffgemisch.

Beim Erhitzen von III auf über 100° trat unter Aufschäumen stürmische Zersetzung ein, wobei unter Freisetzung von CO_2 und Benzylchlorid ein zwischen 210° und 230° schmelzender amorpher Stoff entstand. Dieser ist unlöslich in sämtlichen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sowie sehr wenig löslich in Wasser. Eine genaue Identifizierung der Substanz war nicht möglich, jedoch weisen die Analysenwerte auf ein Z-substituiertes Poly-, „Azaglycin“ hin. Das Entstehen von CO_2 und Benzyl-

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. **74**, 13 [1850].

⁸⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **51**, 414 [1932].

chlorid läßt vermuten, daß es sich hier um einen der Bildung der LEUCHSschen Anhydride aus Alkoxy-carbonyl-aminosäurechloriden⁹⁾ bzw. Z-Aminosäurebromiden¹⁰⁾ sowie deren Weiterreaktion zu Polypeptiden^{9,11)} analogen Vorgang handelt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

β-Z-Hydrazincarbonsäurechlorid (III): Zu einer eisgekühlten Lösung von 32 g II in 100 ccm absol. Äther wurden unter starkem Rühren innerhalb von 10 Min. 3.32 g I⁴⁾ in 70 ccm absol. Äther getropft. Dabei fiel etwas Hydrochlorid von I aus. Nach halbstdg. Stehenlassen des Gemisches im Eisbad wurde rasch filtriert und das Filtrat i. Vak. unter Eiskühlung zur Trockne gebracht. Zu der mit 2 Spatelspitzen A-Kohle behandelten und filtrierten Lösung des Rückstandes in 30 ccm absol. Äther gab man 75 ccm Petroläther, wobei das Reaktionsprodukt kristallin ausfiel. Nach 1/2 Stde. wurde filtriert, mit Petroläther/Äther (3:1) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Zur Vermeidung einer Zers. des Reaktionsprodukts wurde bei allen Operationen auf gründlichen Feuchtigkeitsschluß geachtet **). Ausb. 2.69 g (59% d. Th.), Schmp. 79° (Zers.).

C₉H₉ClN₂O₃ (228.7) Ber. C 47.24 H 3.97 Cl 15.50 Gef. C 47.81 H 3.95 Cl 15.42

1-Z-4-Cyclohexyl-semicarbazid (IV): Zu 0.88 ccm (7.8 mMol) Cyclohexylamin in 35 ccm Äther wurde unter Rühren innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 0.89 g (3.9 mMol) III in 16 ccm Äther getropft, wobei ein Gemisch von IV und Cyclohexylaminhydrochlorid ausfiel. Es wurde noch 10 Min. weitergerührt, dann der Niederschlag filtriert, mit Äther ausgewaschen und trockengesaugt. Reinigung erfolgte durch zweimaliges Umkristallisieren aus möglichst wenig Äthanol/Wasser (1:2). Nach Trocknen über P₂O₅ i. Vak. farblose Nadeln vom Schmp. 152°, Ausb. 0.50 g (44% d. Th.).

C₁₅H₂₁N₃O₃ (291.4) Ber. C 61.84 H 7.28 N 14.42 Gef. C 62.09 H 6.89 N 14.59

ω,ω'-Di-Z-hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-dihydrazid (V): 0.98 g (4.27 mMol) III wurden mit einer Lösung von 0.32 ccm (6.60 mMol) Hydrazinhydrat (100-proz.) in 5 ccm Wasser gut vermischt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde nach 2 Stdn. aufgearbeitet und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Zur Umkristallisation wurde in 130 ccm siedendem Äthanol/Wasser (3:1) gelöst, von wenig Ungelöstem heiß filtriert und nach 48 Stdn. der feinkristalline Niederschlag abgesaugt, gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.49 g (55% d. Th.), Schmp. 166–168° (Sintern ab 162°).

C₁₈H₂₀N₆O₆ (416.4) Ber. C 51.92 H 4.85 N 20.19 Gef. C 52.18 H 4.78 N 20.06

ω,ω'-Di-Z-carbohydrazid (VI)

a) Zu 0.61 g (3.67 mMol) I in 12 ccm Äther wurde unter Schütteln innerhalb von einer Min. eine Lösung von 0.45 g (1.96 mMol) III in 6 ccm Äther getropft (es wurde mit 8 ccm Äther nachgespült), wobei sofort ein feinkristalliner Niederschlag ausfiel. Nach 15 Min. wurde das Gemisch mit 30 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt, filtriert, der Filtrerrückstand mehrmals mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.48 g (68% d. Th.), Schmp. 175–176°.

C₁₇H₁₈N₄O₅ (358.4) Ber. N 15.62 Gef. N 15.67

*) Die Schmp. sind unkorrigiert.

***) Bei Aufbewahrung der Substanz im Eisschrank ist sie monatelang fast unzersetzt haltbar.

9) H. LEUCHS, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 857 [1906]; H. LEUCHS und W. MANASSE, ebenda 40, 3235 [1907]; H. LEUCHS und W. GEIGER, ebenda 41, 1721 [1908].

10) D. BEN-ISHAI und E. KATCHALSKI, J. Amer. chem. Soc. 74, 3688 [1952].

11) T. CURTIUS und W. SIEBER, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1543 [1922]; R. B. WOODWARD und C. H. SCHRAMM, J. Amer. chem. Soc. 69, 1551 [1947].

b) 0.72 g (3.12 mMol) *III* wurden mit 3.2 ccm *n* NaOH gut vermischt, wobei eine farblose krümelige Masse entstand. Diese wurde nach 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. isoliert, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus 10 ccm Äthanol, wobei von Verunreinigungen abfiltriert, 3 Tage stehengelassen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet wurde, betrug die Ausb. 0.22 g (39% d. Th.) und der Schmp. 175--176°. Misch-Schmp. der Substanzen aus a) und b) ohne Depression.

C₁₇H₁₈N₄O₅ (358.4) Ber. C 56.95 H 5.07 N 15.62 Gef. C 57.28 H 4.75 N 15.46

β-Z-Hydrazincarbonsäure-äthylester (VII)

a) 0.90 g *III* wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und 2 Stdn. stehengelassen. Dann wurde von wenigen Verunreinigungen abfiltriert, mit 1 ccm Äthanol nachgespült und das Filtrat i. Vak. zur Trockne gebracht. Es hinterblieb ein Öl, welches nach kurzer Zeit in farblosen Nadeln kristallisierte. Der Rückstand wurde mit Petroläther digeriert, abfiltriert, trockengesaugt und sodann zunächst aus 3 ccm Essigester und 30 ccm Petroläther und anschließend aus 7 ccm Essigester und 35 ccm Petroläther umgefällt. Nach 24 Stdn. wurde filtriert, mit Essigester/Petroläther (1: 5) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Ausb. 0.35 g (37% d. Th.), Schmp. 88–89°.

C₁₁H₁₄N₂O₄ (238.3) Ber. N 11.76 Gef. N 12.05

b) 18.2 g *I* wurden mit 30 ccm Chlorameisensäure-äthylester innig vermischt. Nach 15 Min. wurde der überschüss. Chlorameisensäure-äthylester i. Vak. vollständig entfernt und der feinerriehene Rückstand zur Entfernung des Hydrochlorids von I 10 Min. mit 160 ccm Wasser durchgeschüttelt. Danach wurde filtriert, mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 11.8 g (90% d. Th.), Schmp. 89°. Nach Umfällung aus möglichst wenig Essigester/Petroläther (1: 5) Schmp. 90°. Misch-Schmp. der Substanzen aus a) und b) ohne Depression.

C₁₁H₁₄N₂O₄ (238.3) Ber. C 55.42 H 5.93 N 11.76 Gef. C 55.75 H 5.63 N 12.05

Thermische Zersetzung von III: 0.36 g *III* wurden 10 Min. auf 130° erhitzt, wobei unter starkem Aufschäumen neben der Bildung von CO₂ und Benzylchlorid ein amorpher Stoff entstand. Nach dem Abkühlen wurde dieser mit 7 ccm Benzol aufgeköcht, heiß filtriert, mit heißem Benzol gut ausgewaschen und i. Vak. bei 80° über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Ausb. 0.09 g, Schmelzbereich 210–230° (Zers. unter Schäumen).

Gef. C 29.71 H 4.22 N 35.74