

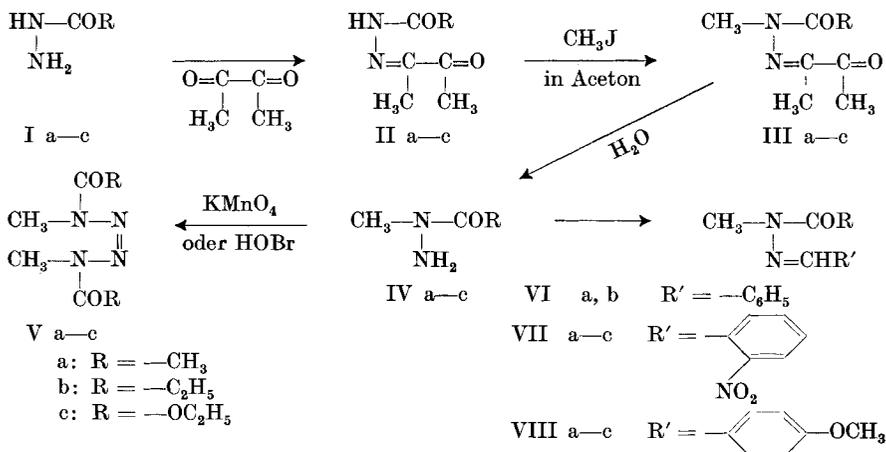
151. Aminosäure-Analogue aus der Hydrazinreihe II¹⁾

von K. Ronco, B. Prijs und H. Erlenmeyer.

(5. VI. 56.)

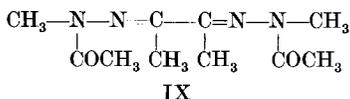
In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Synthese von Verbindungen, die als strukturähnlich mit Phenylalanin betrachtet werden können.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen werden im folgenden die Synthesen von Hydrazinderivaten, die mit Alanin zu vergleichen wären, beschrieben, wobei die Arbeitsweise dem früher angegebenen Weg folgt.



O. Diels & A. vom Dorp²⁾ hatten bereits versucht, das N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) auf dem gleichen Weg zu gewinnen. Sie erhielten bei der Spaltung des Hydrazons IIIa ein farbloses Produkt vom Smp. 98°.

Wir isolierten unter den gleichen Bedingungen ebenfalls ein bei 98° schmelzendes Produkt, das aber, wie die Analyse zeigte, als Di-(N-methyl-N-acetylhydrazon) des Diacetyls (IX) zu deuten ist. Tatsächlich entstand die gleiche Verbindung bei der Kondensation von 1 Mol Diacetyl mit 2 Mol N-Methyl-N-acetylhydrazin.



¹⁾ K. Ronco & H. Erlenmeyer, Helv. **39**, 1045 (1956).

²⁾ O. Diels & A. vom Dorp, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 3188 (1903).

IX bildet sich vermutlich bei der Verseifung von IIIa in konzentrierter Lösung durch Reaktion von nicht verseiftem IIIa mit dem Verseifungsprodukt IVa.

Verseift man hingegen IIIa in sehr verdünnter alkoholisch-wässriger Lösung im N_2 -Strom, so erhält man das freie N-Methyl-N-acetylhydrazin als gelbliches Öl, das im Kugelrohr nach *Späth* bei $55^{\circ}/0,1$ mm destilliert.

Die bereits früher¹⁾ verwendete Modifikation der N-Methylierung nach *I. J. Pachter & M. C. Kloetzel*³⁾ bewährte sich auch bei der Methylierung von II. An Stelle der im Bombenrohr während 10 Std. bei 100° durchgeführten Methylierung des Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa)²⁾ war bei dieser Arbeitsweise die Reaktion bei $35-40^{\circ}$ unter Atmosphärendruck schon nach 30 Min. beendet und führte auch zu besseren Ausbeuten.

Das N-Methyl-N-propionylhydrazin (IV b) stellten wir aus Propionylhydrazin (Ib) in analoger Arbeitsweise her.

Der entsprechende „Aza-aminosäure-äthylester“, d. h. das N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IV c), ist bereits in den Arbeiten von *M. E. A. Klobbie*⁴⁾ erwähnt. *Klobbie* reduzierte N-Nitroso-N-methyl-carbaminsäure-äthylester mit Zink und Essigsäure zum entsprechenden Hydrazin, isolierte aber das entstandene Reduktionsprodukt nicht. *M. H. J. Backer*⁵⁾ beschreibt die elektrolytische Reduktion des N-Nitro-N-methylcarbaminsäure-methylesters. Aber auch hier finden sich keine Angaben über das freie N-Methyl-N-carbomethoxyhydrazin, es sind lediglich die Hydrazone mit Benzaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd beschrieben.

Die N-Methylierung des Mono-N-carbäthoxyhydrazons des Diacetyls (II c) in Aceton ergab gute Ausbeuten an III c. Bei der Spaltung desselben erhielten wir das leichtflüchtige N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IV c).

Zur Charakterisierung stellten wir aus den Verbindungen IV a und IV b durch Oxydation mit $KMnO_4$ in Aceton bei 0° die entsprechenden Tetrazene V a und b her; diese Methode führte beim N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IV c) nicht zum Ziel. Hingegen erhielten wir das Tetrazenderivat V c aus IV c mit Bromwasser nach der Methode von *Klobbie*⁴⁾, der seine Reduktionslösung mit Bromwasser oxydierte und so direkt zu V c gelangte. Unser Produkt war mit dem von *Klobbie* beschriebenen V c identisch.

Als weitere Derivate der Verbindungen IV stellten wir verschiedene Hydrazone (VI–VIII) dar.

Über die biologische Wirkung der Verbindungen wird später berichtet.

³⁾ *I. J. Pachter & M. C. Kloetzel*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1321 (1952).

⁴⁾ *M. E. A. Klobbie*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **9**, 148 (1890).

⁵⁾ *M. H. J. Backer*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **31**, 192 (1912).

Experimenteller Teil.

N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa). 21,3 g Monoacetylhydrazon des Diacetyls (IIa)¹ wurden bei 100° in 200 cm³ abs. Xylol gelöst und dann bei 125–130° unter intensivem Rühren mit 5,5 g Kalium portionsweise versetzt. Das nach 2stündigem Erwärmen auf 120–130° entstandene intensiv gelbe, feinverteilte Kaliumsalz wurde nach dem Erkalten abgenutscht, mit abs. Xylol gewaschen und in 150 cm³ abs. Aceton suspendiert. Unter gutem Rühren wurden bei 35–40° 28 g Methyljodid in 50 cm³ abs. Aceton in 10 Min. zugetropft. Die Reaktion war nach 30 Min. beendet (rasch absitzender Niederschlag von KJ). Es wurde noch 90 Min. bei 35–40° weitergerührt, nach dem Erkalten abgenutscht, mit Aceton gewaschen und bei 12 mm bis 65° zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde bei 50° dreimal mit je 60 cm³ Petroläther (Sdp. 40–55°) extrahiert und die erhaltene Lösung auf –10° gekühlt, wobei 13,6 g Hydrazon IIIa in schwach gelblichen Nadeln erhalten wurden. Beim Einengen der Mutterlauge erhielt man noch 2,1 g Hydrazon (total 67%). Nach Sublimieren im Hochvakuum und Kristallisieren aus Petroläther Smp. 41–42° (Lit.²) 43°.

N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa). 4 g IIIa wurden mit 40 cm³ Äthanol und 40 cm³ dest. Wasser im N₂-Strom erhitzt und unter Rühren bei 75–95° während 6 Std. unter zeitweiliger Ergänzung von Äthanol und Wasser ein Gemisch von Diacetyl, Äthanol und Wasser abdestilliert. Nach dem Einengen der das Hydrazin IVa enthaltenden, nun Diacetyl-freien Lösung wurde zur Entfernung von Wasserspuren zweimal in abs. Äthanol gelöst und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde im Kugelrohr nach *Späth* einmal bei 50–75°/0,05 mm und sodann bei 55°/0,1 mm destilliert. Man erhielt 1,75 g (77,4%) reines IVa als gelbliches Öl.

C ₃ H ₈ ON ₂	Ber. C 40,89	H 9,15	N 31,80%
	Gef. „ 40,60	„ 9,21	„ 31,85%

1,4-Dimethyl-1,4-diacetyltetrazen-(2) (Va). Zu einer Lösung von 300 mg N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) in 50 cm³ abs. Aceton tropfte man bei 0° während 2½ Std. eine Lösung von KMnO₄ in abs. Aceton, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung bei 0° bis zur vollständigen Entfärbung stehengelassen, nochmals filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der so erhaltene Kristallbrei wurde mit 5 cm³ Petroläther extrahiert und der verbleibende Rückstand aus 10 cm³ abs. Äther kristallisiert. Smp. 147,5–148°.

C ₆ H ₁₂ O ₂ N ₄	Ber. C 41,85	H 7,02	N 32,54%
	Gef. „ 42,13	„ 7,18	„ 32,58%

Hydrazone des N-Methyl-N-acetylhydrazins (VI–VIIIa und IX).
a) Mit *Benzaldehyd*: VIIa. Eine Lösung von 100 mg IVa in abs. Äthanol wurde mit 150 mg Benzaldehyd versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen und im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Öl erstarrte bei –10° zu farblosen Nadeln. Aus Petroläther Smp. 83,5–84°.

C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	Ber. C 68,16	H 6,86	N 15,90%
	Gef. „ 68,19	„ 6,50	„ 15,64%

b) Mit *o-Nitrobenzaldehyd*: VIIa. 110 mg IVa wurden mit einer Lösung von 185 mg *o*-Nitrobenzaldehyd in 3 cm³ abs. Äthanol versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen. Der entstandene Kristallbrei wurde abgenutscht und mit wenig Äthanol gewaschen. Aus abs. Äthanol Smp. 135°.

C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₃	Ber. C 54,29	H 5,01	N 19,00%
	Gef. „ 54,36	„ 5,07	„ 19,30%

c) Mit *p-Methoxybenzaldehyd*: VIIIa. 110 mg IVa und 170 mg *p*-Methoxybenzaldehyd wurden in abs. Äthanol wie bei VIIa kondensiert. Aus abs. Äthanol Smp. 88–88,5°.

C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 64,06	H 6,84	N 13,58%
	Gef. „ 64,33	„ 7,08	„ 13,79%

d) Mit *Diacetyl*: IX. 110 mg Diacetyl wurden mit 220 mg IVa, wie bei VIa beschrieben, kondensiert. Das erhaltene Di-(N-methyl-N-acetylhydrazon) des Diacetyls (IX) wurde aus abs. Äther kristallisiert. Smp. 97,5—98°. Misch-Smp. 97—98° mit dem nach *Diels & vom Dorp*²⁾ erhaltenen Präparat, Smp. 97—98°, das die folgenden Analysenwerte zeigte:

$C_{10}H_{18}O_2N_4$	Ber. C 53,07	H 8,02	N 24,76%
	Gef. „ 53,34	„ 8,13	„ 24,63%

N-Methyl-N-propionylhydrazin (IVb) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-propionylhydrazon des Diacetyls (IIIb). Aus 7,81 g Mono-propionylhydrazon des Diacetyls (IIb)¹⁾ in 100 cm³ abs. Xylol und 1,7 g Kalium wurde wie bei IIIa beschrieben das Kaliumsalz dargestellt. Reaktion mit 10 g Methyljodid ergab insgesamt 6,5 g (76,3%) rohes IIIb, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40—55°) und Sublimieren im Hochvakuum bei Raumtemperatur bei 26,5—28,5° schmolz.

$C_8H_{14}O_2N_2$	Ber. C 56,45	H 8,29	N 16,46%
	Gef. „ 56,58	„ 8,04	„ 16,69%

N-Methyl-N-propionylhydrazin (IVb). Die Spaltung von 3,5 g der Verbindung IIIb erfolgte wie bei IVa beschrieben. Das erhaltene Öl wurde dreimal im Kugelrohr nach *Späth* destilliert, wobei das reine Hydrazinderivat bei 55°/0,03 mm übergang. Reinsubstanz 1,5 g (71,5%).

$C_4H_{10}ON_2$	Ber. C 47,03	H 9,87	N 27,43%
	Gef. „ 46,95	„ 10,05	„ 27,41%

1,4-Dimethyl-1,4-dipropionyl-tetrazen-(2) (Vb). 300 mg IVb wurden wie bei Va beschrieben mit $KMnO_4$ in abs. Aceton oxydiert. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther-Äther (10:1) Smp. 110—110,5°.

$C_8H_{16}O_2N_4$	Ber. C 47,98	H 8,05	N 27,98%
	Gef. „ 48,21	„ 7,70	„ 28,12%

Hydrazone des N-Methyl-N-propionylhydrazins (VI—VIIIb). a) Mit *Benzaldehyd*: VIb. 200 mg IVb wurden mit 220 mg Benzaldehyd wie bei VIa kondensiert. Aus Petroläther Smp. 61—61,5°.

$C_{11}H_{14}ON_2$	Ber. C 69,44	H 7,42	N 14,73%
	Gef. „ 69,55	„ 7,58	„ 14,53%

b) Mit *o-Nitrobenzaldehyd*: VIIb. Aus 200 mg IVb und 300 mg o-Nitrobenzaldehyd wie bei VIIa gewonnen. Aus abs. Äthanol Smp. 95,5—96°.

$C_{11}H_{13}O_3N_3$	Ber. C 56,16	H 5,57	O 20,40%
	Gef. „ 56,11	„ 5,60	„ 20,61%

c) Mit *p-Methoxybenzaldehyd*: VIIIb. Aus äquimolaren Mengen wie bei VIIa gewonnen. Aus Petroläther Smp. 66—66,5°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 65,43	H 7,32	N 12,72%
	Gef. „ 65,57	„ 7,49	„ 12,63%

N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIIc). Das beige-gelbe Kaliumsalz wurde wie bei IIIa aus 12,9 g IIc¹⁾ in 150 cm³ abs. Xylol und 2,3 g Kalium hergestellt. Das bei Reaktion mit 14 g Methyljodid in abs. Aceton erhaltene rohe Hydrazon wurde im Kugelrohr destilliert. Redestillation bei 65°/0,08 mm ergab 8,6 g (61,7%) reines IIIc als gelbes Öl.

$C_8H_{14}O_3N_2$	Ber. C 51,60	H 7,58	N 15,04%
	Gef. „ 51,64	„ 7,57	„ 15,18%

N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc). Die Spaltung von 6 g IIIc erfolgte wie bei IVa beschrieben. Im Destillat liessen sich Spuren des relativ leichtflüchtigen Hydrazins nachweisen. Das Einengen und Entwässern mit abs. Äthanol im Vakuum er-

folgte deshalb bei möglichst tiefer Temperatur. Die Reinigung gelang ebenfalls durch Destillation im Kugelrohr, unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis. Redestillation bei 40°/0,05 mm ergab 1,3 g (34,1%) eines beinahe farblosen Öls.

$C_4H_{10}O_2N_2$ Ber. C 40,66 H 8,53 N 23,71% Gef. C 40,34 H 8,82 N 23,58%

1,4-Dimethyl-1,4-dicarbäthoxy-tetrazen-(2) (Vc). Zur Lösung von 300 mg IVc in 40 cm³ dest. Wasser wurde bei 20° unter Rühren während 30 Min. Bromwasser getropft, bis die gelbbraune Färbung bestehen blieb. Bereits während des Zutropfens schied sich das farblose Tetrazen aus. Aus 5 cm³ abs. Äther Smp. 124–124,5° (Lit.⁴) 127–128°).

$C_8H_{18}O_4N_4$ Ber. C 41,37 H 6,94 O 27,56% Gef. C 41,72 H 7,10 O 27,64%

Hydrazone des N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazins (VIIc und VIIIc).
a) Mit *o*-Nitrobenzaldehyd: VIIc. Das Hydrazon wurde aus 120 mg IVc und 150 mg *o*-Nitrobenzaldehyd wie bei VIIa gewonnen. Aus abs. Äthanol Smp. 73–73,5°.

$C_{11}H_{13}O_4N_3$ Ber. N 16,73% Gef. N 16,72%

b) Mit *p*-Methoxybenzaldehyd: VIIIc. Äquimolare Mengen wurden, wie bei VIa beschrieben, zum Hydrazon kondensiert. Aus Petroläther-Äther (10:1) Smp. 53–54°.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ Ber. N 11,86% Gef. N 11,82%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft Basel (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

The synthesis of several further compounds of the general formula R'-N(NH₂)COR is described.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

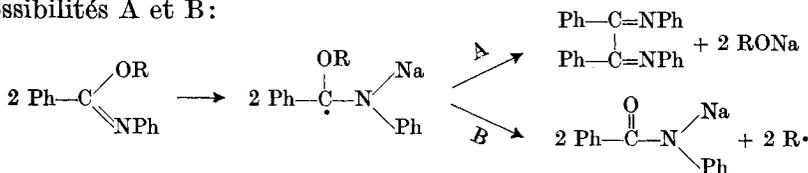
152. Action du sodium sur les phénylimino-éthers.

II. Condensation de quelques dérivés *o*- et *p*-substitués du phénylimino-benzoate de phényle

par Roland Jaunin et Gabriel Séchaud.

(8. VI. 56.)

Dans la première partie de ce travail¹⁾, nous avons constaté que les éthers phénylimino-benzoïques réagissent avec le sodium en milieu indifférent pour donner, suivant la nature de l'imino-éther, soit du benzile-dianile, soit du benzanilide; nous avons supposé qu'il se forme tout d'abord un radical libre qui peut ensuite réagir suivant les deux possibilités A et B :



¹⁾ Helv. 37, 2088 (1954).