

3. *Spectres I.R. (nujol): bandes d'absorption caractéristiques* (intensité:  $F$  = forte,  $f$  = faible,  $m$  = moyenne,  $l$  = large,  $d$  = doublet). Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ), v. tableaux III et IV.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* (subside No 4862) dont l'appui a permis la réalisation de ce travail.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *R. E. Lyle & G. G. Lyle*, *J. org. Chemistry* **24**, 1679 (1959).  
 [2] *G. S. Hartly*, *J. chem. Soc.* **1938**, 633.  
 [3] *D. C. Prevorsek*, *J. physic. Chemistry* **66**, 769 (1962).  
 [4] *C. K. Ingold*, «*Structure and Mechanism in Organic Chemistry*», p. 754, Cornell University Press, Ithaca N.Y. 1953.  
 [5] *P. Baudet & Cl. Otten*, *Naturwiss.* **7**, 544 (1968).

## 119. Aminodiacylhydrazin-Umlagerung

5. Mitteilung<sup>1)</sup>Über die Hydrazoessigsäure<sup>2) 3)</sup>von **B. Gisin**<sup>4)</sup> und **M. Brenner**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(30. VII. 69)

*Summary.* Hydrazoacetic acid (**7**) and a variety of derivatives by alteration of the hydrazo or the carboxyl groups were synthesized. **7** forms complexes with metal ions. Under certain conditions *N*-acetyl-*N'*-glycyl-hydrazoacetic acid (**17**) undergoes rearrangement into *N*-(*N*-acetyl-glycyl)-hydrazoacetic acid (**18**).

Ein von *Brenner & Hofer* beschriebenes Aufbauprinzip in der Peptidsynthese verwendet die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung von *N*-Acyl-*N'*-aminoacyl-hydrazinen in die isomeren Acyl-aminoacyl-hydrazine [4].

Sie erfolgt unter dem katalytischen Einfluss von Säuren mit dem Strukturelement  $\text{X} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \text{OH} \end{array}$ , wobei X Phosphor, Schwefel oder Kohlenstoff sein kann [1], und kann durch Alkylierung der Hydrazingruppe beschleunigt werden [5]. Das einfachste symmetrisch substituierte Hydrazinderivat, welches beide wirksamen Gruppierungen in derselben Molekel vereinigt, ist die bisher nicht beschriebene Hydrazoessigsäure. In der vorliegenden Arbeit sollen daher Synthesen und Eigenschaften dieser Verbindung und insbesondere jener Derivate beschrieben werden, welche zur umlagerungsfähigen *N*-Acetyl-*N'*-glycyl-hydrazoessigsäure führten.

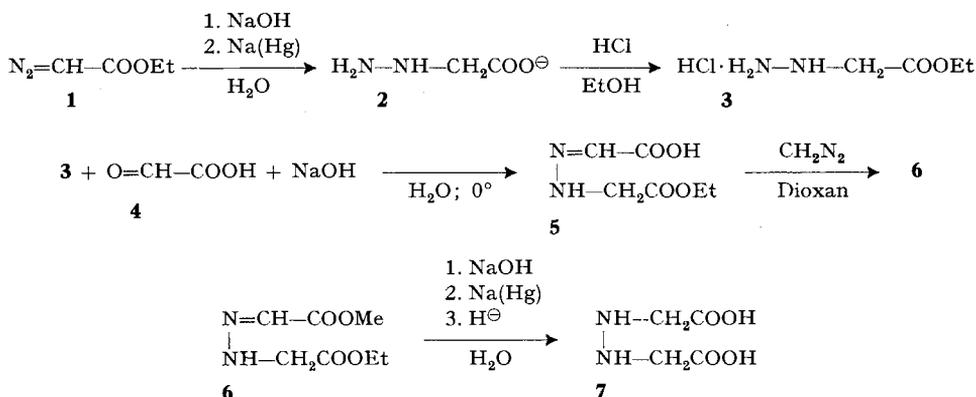
<sup>1)</sup> 4. Mitteilung [1]; 3. Mitteilung [2].

<sup>2)</sup> Synonyme: *N, N'*-Hydrazino-diessigsäure, symmetrisches Di-carboxymethyl-hydrazin.

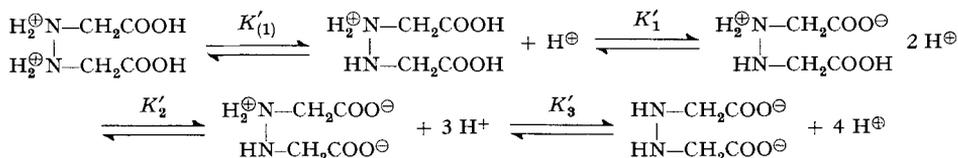
<sup>3)</sup> Auszug aus der Dissertation von *B. Gisin* [3].

<sup>4)</sup> Gegenwärtige Adresse: The Rockefeller University, Dpt. of Biochemistry, New York, N. Y. 10021, USA.

**1. Synthese.** – Wenn man den leicht zugänglichen Diazoessigester (1) verseift und anschliessend in alkalischer Lösung mit Natriumamalgam behandelt, so bleibt die Reduktion auf der Hydrazinstufe (2) stehen. Die Hydrazino-mono-essigsäure kann in Form ihres kristallinen Äthylester-hydrochlorids (3) mühelos isoliert werden [6]. Diese Verbindung bildet, wie zu erwarten, mit Aldehyden Hydrazone und ist leicht acylierbar (vgl. exp. Teil). Ihre Kondensation mit Glyoxylsäure (4) in wässriger Lösung zu 5 kann durch Titrieren des freigesetzten Chlorwasserstoffs verfolgt werden; sie erfolgt sehr rasch und praktisch quantitativ. Nach Verestern der zur Zersetzung neigenden Verbindung 5 erhält man das stabile Hydrazinoessigesterhydrazon 6 des Glyoxylsäure-methylesters. Erneute alkalische Na(Hg)-Reduktion liefert die gesuchte Hydrazoessigsäure (7) als kristalline, mässig wasserlösliche und in organischen Lösungsmitteln unlösliche Substanz vom Smp. 156–158° (Zers.).



**2. Säure-Base-Eigenschaften.** – Da die Hydrazoessigsäuremolekel zwei saure und zwei basische Stellen aufweist, lassen sich fünf verschieden geladene Partikel formulieren, deren Konzentrationen in wässriger Lösung durch die vier scheinbaren Dissoziationskonstanten [7]  $K'_{(1)}$ ,  $K'_1$ ,  $K'_2$ ,  $K'_3$  festgelegt sind:



Das Dikation stellt – ähnlich wie das Hydrazinium-dikation mit einem  $pK$  von  $-0,9$  [8] – eine starke Säure dar. Ihre Dissoziationskonstante ( $K'_{(1)}$ ) kann daher durch Analyse der Titrationskurve (Kurve A, Figur) nicht bestimmt werden. Die beiden folgenden Deprotonierungsschritte ( $K'_1$ ,  $K'_2$ ) müssen aus Analogie zu anderen Carbonsäuren mit Amin-Stickstoff in  $\alpha$ -Stellung (z. B. Äthylendiamin-Tetraessigsäure (EDTA), Glycin, N,N-Hydrazinodiessigsäure) vornehmlich der Ionisierung der Carboxylgruppen zugeordnet werden, der letzte ( $K'_3$ ) der Entladung der Hydrazoniumgruppe.

Im Gegensatz zur Reihe Glycin-Iminodiessigsäure-Nitrilotriessigsäure, wo jeder zusätzliche Acetatrest im Stickstoffatom die Basizität erhöht, aber in Übereinstim-

mung mit Werten anderer alkylierter Hydrazine ist das Dianion der Hydrazoessigsäure wesentlich weniger basisch als Hydrazin. Möglicherweise wird die Solvataion des Hydrazinium-Ions durch Substituenten sterisch derart gehindert, dass die basifizierenden Effekte der Alkyl- oder Acetatgruppen überkompensiert werden. Denn unter Hydrazinen gleichen Substitutionsgrades sind wiederum die induktiven Effekte massgebend, was aus den  $pK$ -Werten der Paare Hydrazoessigsäure-Hydrazoisobuttersäure und *sym*-Dimethylhydrazin – *sym*-Diäthylhydrazin (Tabelle 1) ersichtlich ist.

Die in Gegenwart eines Überschusses verschiedener Erdalkali- und Schwermetall-Ionen aufgenommenen Titrationskurven (s. Figur) beweisen, dass die Hydrazoessigsäure mit diesen Ionen Komplexe bildet (organische und Alkali-Ionen zeigen keinen Effekt). Schwache Komplexbildner ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  und  $\text{Mn}^{++}$ ,  $\text{Cd}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ) reagieren nur

Tabelle 1. *Scheinbare Dissoziationskonstanten von Hydrazoessigsäure und vergleichbaren Verbindungen*

Verbindung	–COOH		–NH <sup>⊕</sup> –	Lit.	
Hydrazoessigsäure	2,4	3,11	6,83	[3] <sup>b)</sup>	
Hydrazoisobuttersäure <sup>a)</sup>	2,2	2,94	7,81	[3] <sup>b)</sup>	
Hydrazino-N, N-diessigsäure	–	3,00	7,10	[9]	
Hydrazoessigester			3,44	[3] <sup>b)</sup>	
Hydrazin			– 0,90	[8]	
Methylhydrazin				7,9	[10]
<i>sym</i> -Dimethylhydrazin				7,5	[10]
<i>sym</i> -Diäthylhydrazin				7,8	[10]
Tetramethylhydrazin				6,3	[10]
Glycin			9,7	[11]	
Iminodiessigsäure			9,9	[14]	
Nitrilotriessigsäure			10,7	[12] <sup>e)</sup>	
EDTA			6,2	10,3	[13]

<sup>a)</sup> Nach *Thiele* [15] dargestellt; aus Wasser kristallisiert, Smp. 217–219° (Lit. 223–224°).

<sup>b)</sup> Eigene Messungen (vgl. Bemerkungen zur Figur). Es wurde ein Computerprogramm zur Bestimmung zweier nahe beieinanderliegender  $pK'$ -Werte aus Titrationskurven ausgearbeitet [3], basierend auf einer Methode von *Schwarzenbach* [16].

<sup>e)</sup> Thermodyn. Konstante (vgl. [7]).

Tabelle 2. *Stabilitätskonstanten von Komplexen der Hydrazoessigsäure<sup>a)</sup> Äthylendiamindiessigsäure und EDTA*

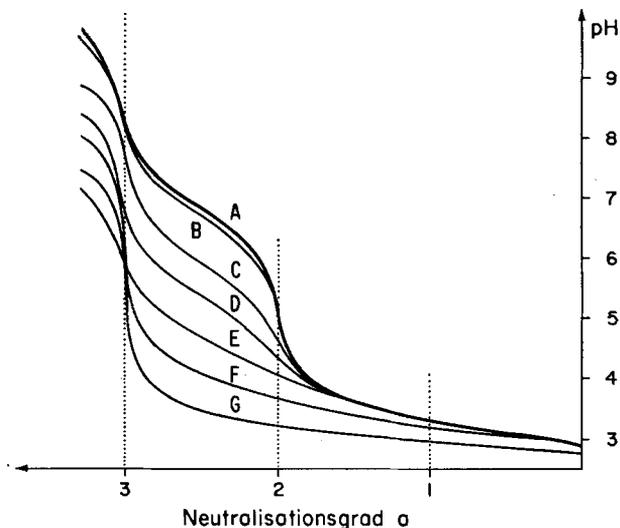
Me <sup>++</sup>	Hydrazoessigsäure	Äthylendiamindiessigsäure [17]	EDTA	
Ca <sup>++</sup>	ca. 1	–	10,6	[13]
Mg <sup>++</sup>	1,4	3,9	8,7	[17]
Mn <sup>++</sup>	2,8	–	–	[17]
Cd <sup>++</sup>	3,2	8,8	16,4	[17]
Fe <sup>++</sup>	3,9	–	–	[17]
Zn <sup>++</sup>	4,7	11,1	16,1	[17]
Co <sup>++</sup>	4,8	11,2	16,1	[17]
Ni <sup>++</sup>	6,1	13,5	18,4	[17]
Cu <sup>++</sup>	(Oxydation)	16,2	18,3	[17]

<sup>a)</sup>  $K'_1$  berechnet aus Werten der Figur nach *Chaberek* [17].

mit dem Dianion der Säure, während  $Zn^{++}$  und  $Co^{++}$  zusätzlich mit dem Monoanion Komplexe bilden, was daran erkenntlich ist, dass die Titrationskurve auch im zweiten Puffergebiet tiefer liegt.  $Ni^{++}$  ( $Cu^{++}$ )<sup>5)</sup> verdrängt sogar Protonen aus dem neutralen Zwitter-Ion, weshalb die betreffende Titrationskurve jener einer starken Säure gleicht.

In Tabelle 2 sind die Stabilitäten der  $Me^{++}$ -Komplexe mit dem Hydrasoessigsäuredianion neben den entsprechenden Werten der Äthylendiamin-tetraessigsäure und der Äthylendiamin-diessigsäure aufgeführt. Alle drei Liganden zeigen etwa die gleiche relative Affinität zu den verschiedenen Zentral-Ionen.

Titrationskurven der Hydrasoessigsäure

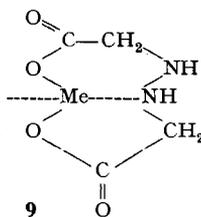
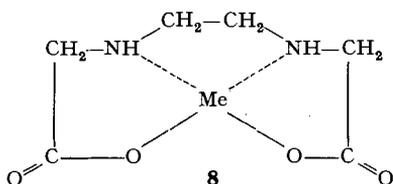


- Kurve A: ohne  $Me^{++}$ -Zusatz
- B: mit Zusatz von  $Mg^{++}$  (  $Ca^{++}$ -Kurve würde zwischen A und B liegen.)
- C: mit Zusatz von  $Mn^{++}$
- D: mit Zusatz von  $Cd^{++}$
- E: mit Zusatz von  $Fe^{++}$
- F: mit Zusatz von  $Co^{++}$  (  $Zn^{++}$ -Kurve würde wenig über F liegen.)
- G: mit Zusatz von  $Ni^{++}$ .

([Säure] =  $10^{-3}M$ ; [ $Me^{++}$ ] =  $15 \cdot 10^{-3}M$ ; [ $NaCl$ ] =  $100 \cdot 10^{-3}M$ ;  $T = 25^\circ \pm 1^\circ$ ;  $N_2$ -Spülung. Aufgenommen mit Titriergerät TTT1 in Kombination mit Titrigraph SBR der Firma Radiometer in Kopenhagen. Bei  $\alpha > 3$  Bildung von  $Me^{++}$ -Hydroxyden.)

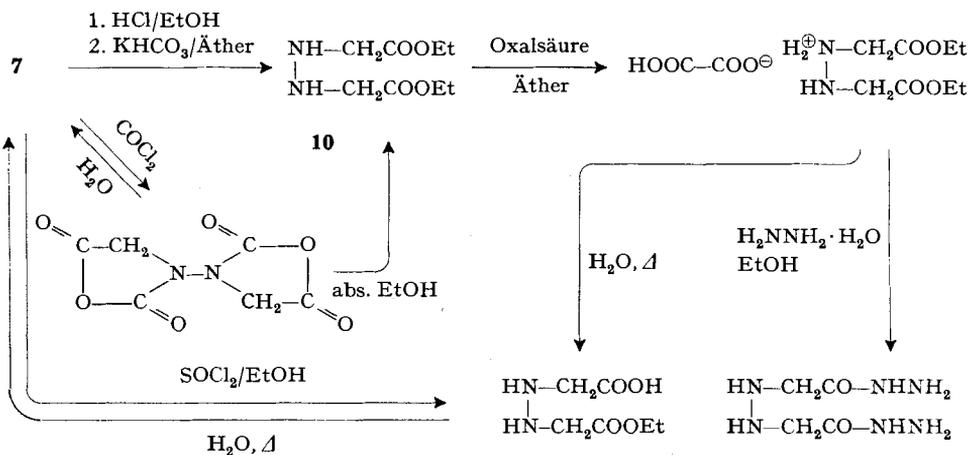
Die durchwegs grösseren Stabilitäten der Komplexe der Äthylendiamindiessigsäure (und des EDTA) gegenüber jenen der Hydrasoessigsäure erklären sich aus der Tatsache, dass durch die  $-CH_2-CH_2-$ Brücke zwischen den beiden N-Atomen die Möglichkeit der Bildung von drei Chelat-Fünfringen (s. Formel 8) gegeben ist, während die Zentral-Ionen der Hydrasoessigsäure-Komplexe ihre vierte Koordinationsstelle intermolekular abzusättigen gezwungen sind (9).

<sup>5)</sup> In verdünnter Lösung oxydiert  $Cu^{++}$  die Hydrasoessigsäure; der Anfangspunkt der Kurve liegt bei demjenigen der Kurve des  $Ni^{++}$ .



**3. Chemische Reaktionen.** – Die Komplexsalze mit Kupfer-, Nickel- und Kobalt-Ionen lassen sich leicht isolieren, da sie in Wasser sehr schwer löslich sind. Der Kupferkomplex – er bildet sich sogar in einer wässrigen Lösung von Glycin-Kupfer – wird durch  $H_2S$  zerlegt<sup>6)</sup> unter Freisetzung der unveränderten Hydrazoessigsäure.

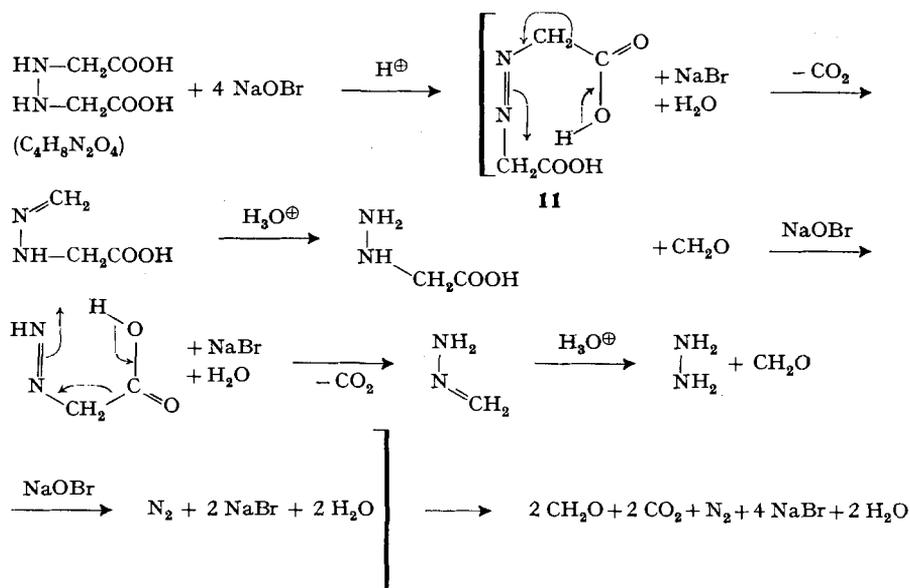
Weitere Derivate erhält man durch Veränderungen an den Carboxylgruppen nach üblichen Methoden (s. Übersicht<sup>7)</sup>). Sowohl in der Hydrazoessigsäure als auch im



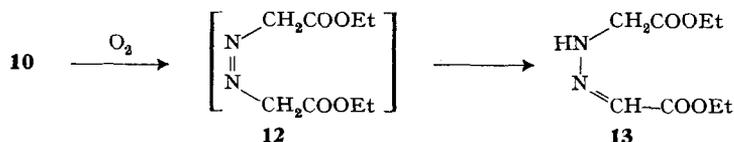
Hydrazoessigester (**10**) ist die Hydrazogruppe oxydationsempfindlich, jedoch sind die primären Oxydationsprodukte – die entsprechenden Azokörper – in beiden Fällen nicht isolierbar.

Ein Mol Hydrazoessigsäure verbraucht (in saurer, wässriger Lösung auf Methylrot titriert<sup>8)</sup>) vier Mole Natriumhypobromit, wobei drei Mole Gas gebildet werden, nämlich  $2 CO_2$  und  $1 N_2$ . Auf Grund dieses Befundes und wegen der Strukturanalogie von Azoessigsäure (**11**) und den leicht decarboxylierbaren  $\beta$ -Ketocarbonsäuren schlagen wir für diese Oxydation den folgenden schematischen Verlauf vor:

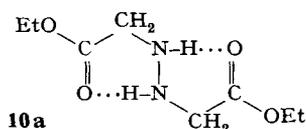
- <sup>6)</sup> Der feste Kupferkomplex zersetzt sich bei Einwirkung von Wärme, starken Säuren und Alkali unter Gasentwicklung.
- <sup>7)</sup> Einige der in dieser Arbeit aufgeführten neuen Substanzen wurden nicht in reiner Form isoliert und charakterisiert. Ihre Identität scheint durch verschiedene Herstellung und identisches Verhalten im DC., sowie durch weitere chemische Umsetzungen mit DC.-Kontrolle gesichert.
- <sup>8)</sup> Überschüssiges Hypobromit entfärbt Methylrot [18], während der entstandene Formaldehyd unter diesen Bedingungen nur langsam oxydiert wird.



Der Hydrazoessigester (Öl, Sdp. 104–105°/0,5 Torr) wird bereits durch Luftsauerstoff oxydiert. Ähnlich wie andere Verbindungen der allgemeinen Formel H-X-Y=Z (X, Y, Z = Kohlenstoff- oder Heteroatome), bei welchen häufig prototrope Tautomerie beobachtet wird [19], ist der Azoessigester **12** nicht stabil. Er lagert sich – vermutlichlich unter dem katalytischen Einfluss des basischen Milieus – in das Hydrazinoessigesterhydrazon des Glyoxylsäure-äthylesters um, welches auskristallisiert<sup>9)</sup>.

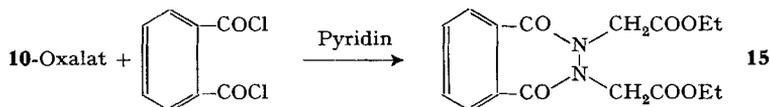


Gegen Selbstkondensation ist der Hydrazoessigester bemerkenswert resistent. Im Gegensatz zum Hydrazinomoessigsäure-äthylester, welcher leicht N,N'-Diaminodioxopiperazin und höhere Kondensate bildet [20], lässt er sich bei niedriger Temperatur über Monate unverändert aufbewahren. Zu dieser verminderten Reaktivität mag die Konformation **10a** beitragen, in welcher die in ein durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltenes System von zwei anellierten Fünfringen eingebettete Hydrazo-Gruppe sterisch kaum zugänglich ist.

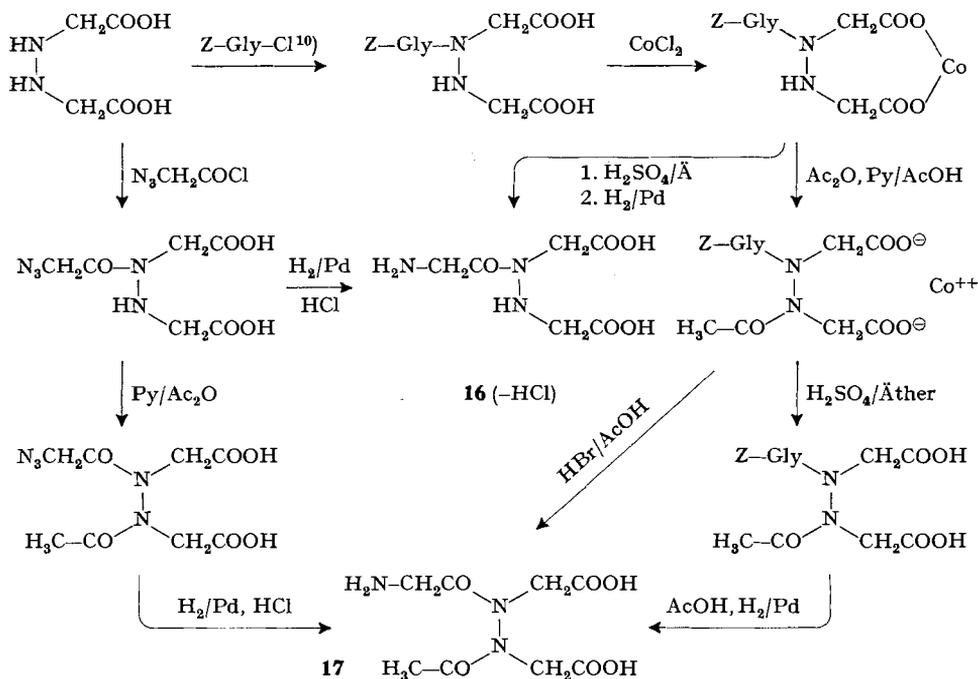


<sup>9)</sup> Eine direkte Oxydation  $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_2- \rightarrow -\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$  scheint wenig wahrscheinlich, da Verbindungen wie Benzoyloxycarbonyl-, Acetyl- und Azidoacetyl-hydrazoessigsäure nicht luftempfindlich sind, obwohl sie das Strukturelement  $-\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-$  enthalten, welches eine reduzierte Hydrazongruppierung darstellt.

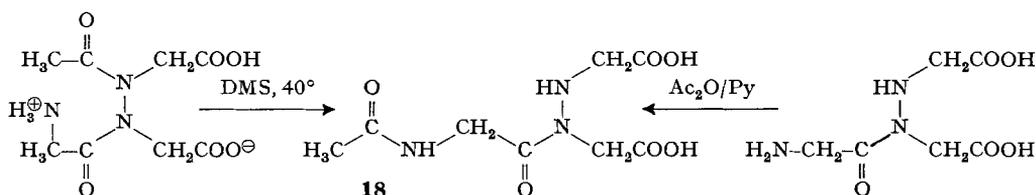
Starke Acylierungsmittel überwinden dieses Hindernis. Den *N,N'*-Dibenzoylhydrazoessigester, sowie das entsprechende Phthaloylderivat **15** erhält man durch Umsatz der Säurechloride mit **10** in Pyridin.



Wie die folgende Übersicht veranschaulicht, sind auch am Stickstoff mono- und gemischt diacylierte sowie aminoacylierte Hydrazoessigsäuren zugänglich<sup>7)</sup>:



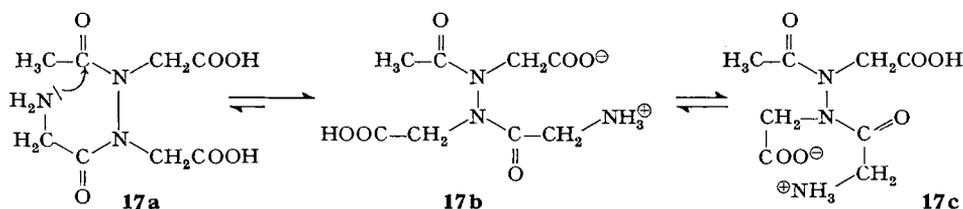
**4. Umlagerung.** – Während die *N*-Acetyl-*N'*-glycyl-hydrazoessigsäure (**17**) in sauren, neutralen und basischen wässrigen Lösungen unverändert bleibt, lagert sie in Dimethylsulfoxid in einer der eingangs erwähnten Aminodiacyl-hydrazin-Umlagerung analogen Reaktion zur *N*-(Acetylglycyl)-hydrazoessigsäure (**18**) um:



<sup>10)</sup>  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-\text{NHCH}_2\text{CO}-\text{Cl}$ .

Dieselbe Verbindung erhält man durch Acetylierung von N-Glycyl-hydrzoessigsäure (**16**). Sie unterscheidet sich dünnschichtchromatographisch deutlich von den Ausgangsmaterialien im Rf-Wert und durch ihr negatives Verhalten gegenüber Ninhydrin<sup>11</sup>), sowie von **17** in der Tolidinreaktion<sup>11</sup>) (**17**: grau; **18**: blau). Im Verlauf der Umlagerung verschwindet in der Titrationskurve ein Puffergebiet um pH 8, während sich – die aus **17** → **18** vorauszusehende Protonenübertragung von einer Amino- zu einer Carboxylatgruppe bestätigend – im gleichen Masse die Pufferzone zwischen pH 3 und 5 verbreitert<sup>12</sup>).

Die Umlagerung erfordert eine ungeladene Partikel und darüberhinaus eine *syn*-periplanare Konformation **17a** der Carboxymethylgruppen, da die Aminogruppe nur so in die Nähe des elektrophilen Carbonyls gelangt.



Vorherrschen dürften indessen die thermodynamisch begünstigten zwitterionischen Partikel mit den Konformationen **17b** und **17c**, da die Ammoniumgruppe – wie aus Untersuchungen an Peptiden hervorgeht [21] – aus elektrostatischen Gründen die Nähe einer Carboxylatgruppe bevorzugt. Dieses Überwiegen von «umlagerungsfeindlichen» Konformationen mag dafür verantwortlich sein, dass die Acetylglycyl-hydrzoessigsäure trotz alkyltem Hydrazinstickstoff und katalytisch wirksamen Carboxylgruppen nicht schneller umlagert als die einfacher gebauten Aminodiacylhydrazine [22].

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds und der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, für die Mittel zur Durchführung dieser Arbeit, der Firma IBM, Basel, für die Erlaubnis zur Benützung des Computers 1360, und dem Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium an Balz Gisin.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** – Die Smp. wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert. – Die Analysenpräparate wurden, sofern nicht anders vermerkt, 14–16 Std. bei einer um mindestens 40° unterhalb des Smp. liegenden Temperatur und 0,05–0,005 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Die Elementaranalysen wurden in verdankenswerter Weise von Herrn Thommen im Mikrolabor des Instituts ausgeführt. – Die Angaben über Dünnschichtchromatogramme (DC.) beziehen sich auf die Ausführungsform nach Brenner et al. [23] mit Kieselgel G Merck AG (+ ZnS als UV.-Indikator) als Träger; wobei a/r den Rf-Wert r einer Substanz bei Verwendung des Fließmittels a bedeutet. Fließmittel (jeweils Vol.: Vol.): a (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 9:1), b (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 2:1), c (Bz:EE = 5:1), d (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 1:1), e (PrOH:H<sub>2</sub>O = 7:3), f (CHCl<sub>3</sub>:iso-PrOH = 10:1), g (Bz:Heptan = 10:1), h (n-BuOH:EtOH:konz. NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O = 4:4:1:3), i (n-BuOH:EtOH:konz. NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O = 4:4:1:1). Das Ansprechen der Substanzflecken auf die nachstehenden Nachweismethoden ist wie folgt angegeben: – negativ, (–) zweifelhaft, (+) schwach positiv, + positiv, ++ stark.

<sup>11</sup>) Siehe exp. Teil.

<sup>12</sup>) Vgl. dazu im exp. Teil die pK-Werte von Benzyloxycarbonyl- und Acidoacetyl-hydrzoessigsäure.

*Nachweismethoden:* UV.: Absorption bei 254 nm; Tol.: J<sub>2</sub>/Tolidin-Reaktion [24] (anstatt zu chlorieren wurde mit einer ca. 3-proz. J<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>-Lösung besprüht); Ninh.: Ninhydrinreaktion [25]; Ind.: Indikatorreaktion auf Säuren (Bromkresolpurpur in EtOH). – Die Lage der wichtigsten *Infrarot-Absorptionsbanden* (IR.) ist in Wellenzahlen angegeben und den betreffenden Chromophoren zugeordnet (z. B. COO 1741 stark). – Die chemischen Verschiebungen im *NMR.-Spektrum* wurden auf einem *Varian A-60* mit Tetramethylsilan als internem Standard bei 38° ± 2° durch Herrn K. Aegerter, dem an dieser Stelle herzlich gedankt sei, im Institut bestimmt. Sie sind in cps ausgedrückt, die Kopplungskonstanten *J* in Hertz.

*Abkürzungen:* Py = Pyridin, Ac = Acetyl, i. V. = im Vakuum, DMF = Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran, EE = Essigester, Bz = Benzol, Ä = Äther, HES = Hydrazoessigsäure.

### Die einzelnen Substanzen

*Hydrazinoessigester-hydrochlorid* (3). Man schüttelt 22,8 g (200 mMol) Diazoessigester mit 12 g (300 mMol) NaOH in 120 ml H<sub>2</sub>O während 18 Std., versetzt die gelbe Lösung bei 0–10° innert 4 Std. unter Rühren mit 1 kg 2,3-proz. Na(Hg) (1000 mMol), säuert die jetzt farblose Lösung mit HCl schwach an, dampft sie ab, kocht den Rückstand unter Rückfluss ½ Std. mit 75 ml abs. EtOH + 75 ml ges. abs. EtOH/HCl und filtriert vom NaCl ab. Beim Kühlen des Filtrates fällt 3 aus. Aus abs. EtOH 17 g (55% d. Th.) seidig glänzende Plättchen, Smp. 150–151° (Lit. 152° [6]). Löslich in H<sub>2</sub>O, warmem EtOH. Äquivalentgewicht durch Titration: Ber.: 154, Gef.: 148. DC.: *d*/0,50; *e*/0,71 (Tol. ++; Ninh. +).

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (154) Ber. C 31,07 H 7,17% Gef. C 31,28 H 7,27%

*p-Nitrobenzal-hydrazinoessigester.* Man löst 1,7 g (11 mMol) 3 in wenig EtOH/H<sub>2</sub>O, puffert mit 1,0 g (12,2 mMol) Na-Acetat, fügt 1,68 g (11,1 mMol) *p*-Nitrobenzaldehyd in 20 ml EtOH zu, schüttelt 1 Std. und vervollständigt die Fällung durch Zugabe von 30 ml H<sub>2</sub>O. Aus EtOH/H<sub>2</sub>O 2:1 2,25 g (81%) zitronengelbe haarartige Nadeln vom Smp. 137–138°. DC.: *b*/0,86 (UV. ++).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (251) Ber. C 52,58 H 5,22 N 16,73% Gef. C 52,72 H 5,39 N 16,74%

*Benzoyl-p-nitrobenzal-hydrazinoessigester.* Eine Lösung von 1,04 g (4 mMol) *p*-Nitrobenzal-hydrazinoessigester in 20 ml Py wird tropfenweise mit 0,44 ml (0,46 mMol) Benzoylchlorid versetzt und 14 Std. gerührt. Man entfernt das Py i. V., wäscht den Rückstand mit 30 ml 0,5N HCl und kristallisiert aus EtOH um: 1,07 g (75%) schwach gelbe glänzende Plättchen, Smp. 140–141°.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (355) Ber. C 60,84 H 4,82 N 11,83% Gef. C 61,08 H 4,93 N 12,06%

*o-Hydroxybenzal-hydrazinoessigester.* 3,08 g (20 mMol) 3 werden in 15 ml DMF + 6 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 2,72 g (20 mMol) Na-Acetat gepuffert und mit 2,1 ml Salicylaldehyd (20 mMol) – in wenig DMF gelöst – versetzt. Nach 16 Std. fällt man mit 30 ml H<sub>2</sub>O und kristallisiert das Hydrazone aus 50-proz. EtOH um: 2,8 g (64% d. Th.) gelbliche Plättchen, Smp. 52–53°. Löslich in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH, unlöslich in H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (222) Ber. C 59,45 H 6,35 N 12,60% Gef. C 59,15 H 6,51 N 12,96%

*O,N-Dibenzoyl-o-hydroxybenzal-hydrazinoessigester.* Man rührt 0,4 g (1,8 mMol) *o*-Hydroxybenzal-hydrazinoessigester zusammen mit 0,7 ml (7,2 mMol) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl in 4 ml Py + 3 ml THF während 6 Std., verdünnt mit H<sub>2</sub>O auf 20 ml und saugt die Kristalle ab (0,6 g; 78%). Aus 80-proz. EtOH dünne, nadelartige Prismen, Smp. 121–122°. IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): COOEt 1740; COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1675; CON 1600; C=N 1570.

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (430) Ber. C 69,75 H 5,15 N 6,51% Gef. C 69,84 H 5,31 N 6,51%

*β-N-Benzoyl-hydrazinoessigester.* Man suspendiert 3,08 g (20 mMol) 3 in 50 ml abs. Py, versetzt mit 2,3 ml (20 mMol) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl, engt nach 15 Std. auf wenige ml ein, saugt vom Py. HCl ab und nimmt das Filtrat in 200 ml EE auf. Nach Ausschütteln mit je 15 ml 5N HCl, 2N HCl (2×), 10-proz. KHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, i. V. eingeengt und gekühlt: 3,3 g (74%) Kristalle. Umkristallisation aus DMF/H<sub>2</sub>O gibt wenig Dibenzoyl-hydrazinoessigester, Smp. 106–108° (Misch-Smp. mit authentischem Produkt: 105–108°); aus *n*-Butylacetat faserige Kristalle des gesuchten Produkts, Smp. 99–100°. Löslich in EtOH, CHCl<sub>3</sub>, *n*-Bu-Acetat, DMF, unlöslich in H<sub>2</sub>O, Ä, Petroläther. Bildet keine Hydrazone. DC.: *b*/0,81 (UV. +, Tol. +). IR. (KBr-Pille): NH 3210,

3245, COO 1733; CON 1548, 1618. NMR.: (CDCl<sub>3</sub>) CONH 516, arom. H 430–475, CNH 280 breit, CCH<sub>2</sub> 252 (*J* = 7), NCH<sub>2</sub> 224 (*J* = 7), CH<sub>3</sub> 74 (*J* = 7).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (222) Ber. C 59,45 H 6,35 N 12,60% Gef. C 59,44 H 6,51 N 12,79%

*Glyoxylsäure-hydrazinoessigesterhydrazon* (5). Man neutralisiert eine Lösung von 14,6 g (50 mMol) Glyoxylsäure-monohydrat in 10 ml H<sub>2</sub>O mit 5 ml 10N KOH auf Methylrot, tropft innerhalb 20 Min. eine Lösung von 7,7 g (50 mMol) **3** in 25 ml H<sub>2</sub>O (mit Methylrot als Indikator auf pH 6 eingestellt) bei 0–10° zu und neutralisiert das freiwerdende HCl mit 10N KOH auf Methylrot (Verbrauch 94% d. Th.). Nach weiteren 20 Min. Rühren bei Zimmertemperatur engt man die Lösung i. V. bei 30° ein, stellt mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer und extrahiert mit 2 × 250 ml EE. Man dampft ein und kristallisiert aus H<sub>2</sub>O um: 6,8 g (77%), Smp. 88–90°. Bei Zimmertemperatur nach Wochen, beim Erwärmen rasche Zersetzung zu einem braunen Harz. DC.: *e*/0,47; *b*/0,10 (Tol. + +). IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ? 3690; NH 3420; COO 1745; C=N 1575.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (174) Ber. C 41,38 H 5,79% Gef. C 41,50 H 5,86%

*Glyoxylsäuremethylester-hydrazinoessigesterhydrazon* (6). Man löst 3,7 g (21,3 mMol) rohes **5** in abs. Dioxan, versetzt mit ätherischer Diazomethanlösung bis keine N<sub>2</sub>-Entwicklung mehr festzustellen ist, dampft ein und lässt das rote Öl im Kühlschrank kristallisieren. Aus H<sub>2</sub>O 2,9 g (73%) rhombische und rechteckige Plättchen, Smp. 66–68°. Leicht löslich in EtOH, heissem Wasser, wenig löslich in kaltem Wasser. DC.: *g*/0,00; *f*/0,79; *b*/0,78; *e*/0,69 (Tol. + +). IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ? 3680; NH 3420; COOEt 1740; COOMe 1708; C=N 1570.

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (188) Ber. C 44,68 H 6,43 N 14,90% Gef. C 44,84 H 6,53 N 15,06%

*Hydrazoessigsäure* (7). Man löst 56,2 g (600 mMol) Glyoxylsäure-monohydrat (*purum*, Fluka AG) in möglichst wenig warmem Wasser, neutralisiert unter Kühlen mit konz. KOH (600 mMol) auf Methylrot, tropft bei 0–10° eine Lösung von 88 g (570 mMol) **3** in 120 ml H<sub>2</sub>O (mit Methylrot als Indikator auf ca. pH 6 eingestellt) zu und verfolgt die Reaktion anhand des freigesetzten HCl titrimetrisch (Verbrauch ca. 500 mMol KOH). Man hydriert das Hydrazon bei 0–10° mit 1,5 kg (1500 mMol) 2,3-proz. Na(Hg) während 4 Std., wobei das pH kontrolliert (pH-Meter oder Mimosa-Papier) und durch Zusatz von insgesamt 1,4 Val Dowex-50/H<sup>+</sup> (Ionenaustauscher) unter 10–11 gehalten wird. Kann mit der Hydroxamsäurereaktion noch unverseifter Ester nachgewiesen werden, so erhitzt man das Gemisch unter N<sub>2</sub> kurz auf 90°, bis diese Reaktion negativ ausfällt. Man neutralisiert mit einem Ionenaustauscher (H<sup>+</sup>-Form) auf pH 5 und engt unter N<sub>2</sub> i. V. bis zur beginnenden Kristallisation ein. Die Hydrazoessigsäure kristallisiert nach Ansäuern mit konz. HCl auf pH 3 und Zusatz von 1/8 Volumen EtOH. Nach Umkristallisieren aus H<sub>2</sub>O (unter N<sub>2</sub>, Temperaturen über 70° vermeiden) 69 g (80%), Smp. 147–149° (Zers.). Über das N-Carboxy-anhydrid gereinigt: Smp. 156–158° (Zers.). Unlöslich in den gebräuchlichen org. Lösungsmitteln. Löslich in 1 ml H<sub>2</sub>O: bei 22° 60 mg, bei 60° 170 mg; in 1 ml Dimethylsulfoxid: bei 22° ca. 0 mg, bei 60° 25 mg. DC.: *e*/0,20 (Ninh. + gelb-orange, Tol. +, Ind. +). IR. (KBr-Pille): NH 3230; NH<sub>2</sub> + 3285, 3145; COOH 1720; COO<sup>-</sup> 1610 breit. NMR.: (CD<sub>3</sub>)SO NH und COOH 523; CH<sub>2</sub> 207.

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (148) Ber. C 32,43 H 5,41 N 18,91% Gef. C 32,33 H 5,56 N 19,13%

*Oxydation der Hydrazoessigsäure*. Man löst 37 mg (0,25 mMol) **7** in 5 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, gibt 1 Tropfen Methylrotlösung zu, titriert mit einer gegen Hydrazinsulfat eingestellten 0,5N NaOBr-Lösung (vgl. [18]) und fängt das entstehende Gas auf. NaOBr-Verbrauch (Mittel aus 3 Versuchen): 1,04 mMol (Ber. 1,00 mMol). Gasvolumen: 16,4 ml (korrigiert; ber. 16,8 ml). Absorption des CO<sub>2</sub> in Ba(OH)<sub>2</sub>-Lösung gibt 91 mg BaCO<sub>3</sub> (ber. 98,5 mg).

*Mono-glycinamid-hydrazoacetat*. Man löst 13,35 g (90,1 mMol) **7** und 6,67 g (90,1 mMol) Glycinamid in 20 ml N<sub>2</sub>-gesättigtem Wasser, dampft bei 30° i. V. ein, impft an und setzt EtOH zu: 15,0 g (75%) rechteckige Plättchen und Prismen, Smp. 137–138° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (222) Ber. C 32,43 H 6,35 N 25,22% Gef. C 32,67 H 6,48 N 25,26%

*Hydrazoessigsäure-Kupfer (II)-Komplex*. Man löst 300 mg (1,2 mMol) CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O in 1,5 ml Wasser, versetzt mit einer Lösung von 148 mg (1 mMol) **7** in 1 ml H<sub>2</sub>O und hält das pH durch Zusatz von ca. 1,8 ml 1N NaOH auf pH 2,5 (Thymolblau). Der blaue, amorphe Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig H<sub>2</sub>O gewaschen und im Exsikkator über konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet (205 mg; 90%). Unlöslich in H<sub>2</sub>O. IR. (KBr-Pille): H<sub>2</sub>O 3450 breit; NH 3220; COO<sup>-</sup> 1630.

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cu · H<sub>2</sub>O Ber. C 21,11 H 3,54% Gef. C 21,42 H 3,68%

Auf gleiche Weise erhält man die Co<sup>II</sup>- und Ni<sup>II</sup>-Komplexe.

Zerlegung: Man schlämmt 228 mg (1 mMol) des Komplexsalzes in 5 ml H<sub>2</sub>O auf, leitet während 1/2 Std. H<sub>2</sub>S durch, filtriert vom CuS ab und engt das Filtrat ein: 145 mg (98%) rohe Hydrazoessigsäure, Smp. 144° (Zers.).

*Mono-hydrazoessigester-oxalat*. Man löst 4,0 g (21,3 mMol) **6** in wenig MeOH, verseift mit 50 ml (50 mMol) 1N KOH in MeOH (braune Lösung mit braunem Niederschlag), engt i.V. auf ca. 30 ml ein, verdünnt mit 20 ml H<sub>2</sub>O und hydriert die braun-rote Lösung mit 55 g 3-proz. Na(Hg) (71,5 mMol) bis zur Entfärbung (ca. 3 1/2 Std.). Man neutralisiert mit konz. HCl, dampft ab, verestert den Rückstand durch 1/2-stündiges Kochen mit 25 ml abs. EtOH + 25 ml ges. EtOH/HCl und saugt von den anorganischen Salzen ab. Aus dem nach dem Einengen zurückbleibenden Öl wird die Base mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung freigesetzt und mit 4 × 250 ml Ä extrahiert. Man versetzt die Extrakte mit 100 ml gesättigter ätherischer Oxalsäurelösung (1,4 g; 16 mMol) und saugt das sofort kristallisierende Oxalat ab. Aus *n*-Propanol Prismen und Nadeln (2,4 g; 39%) Smp. 108–110°. Sehr gut löslich in H<sub>2</sub>O, mässig in EtOH. DC.: *a*/0,70; *b*/0,85; (Tol. + +). IR.: (Base mit KHCO<sub>3</sub> freigesetzt und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen) NH 3680 (?); CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> 2920; COO 1728; ? 1600. NMR. Oxalat ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): NH und COOH 544; CCH<sub>2</sub> 248 (*J* = 7); NCH<sub>2</sub> 203; CH<sub>3</sub> 73. NMR. Base (CCl<sub>4</sub>): CCH<sub>2</sub> + NH 248; NCH<sub>2</sub> 203; CH<sub>3</sub> 75 (*J* = 7).

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (294) Ber. C 40,81 H 6,17 N 9,52% Gef. C 41,23 H 6,31 N 9,68%

*Hydrazoessigsäure-diäthylester (10)*. Man verestert den Mutterlaugenrückstand aus **7** mit ges. EtOH/HCl, dampft das Gemisch ein, löst den gelben, öligen Rückstand in CHCl<sub>3</sub> und versetzt unter Eiskühlung mit einem Überschuss an NH<sub>3</sub>-gesättigtem CHCl<sub>3</sub>, worauf NH<sub>4</sub>Cl ausfällt und zum Teil abfiltriert werden kann. **10** wird aus dem Filtrat im Hochvakuum herausdestilliert. Schwach gelbliche, zähe Flüssigkeit, Sdp. 104–105°/0,5 Torr. Unter N<sub>2</sub> bei –10° längere Zeit beständig. An der Luft Verfärbung und Ausscheidung von **13**. DC., IR., NMR., vgl. Hydrazoessigester-Oxalat.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (204) Ber. C 47,05 H 7,90 N 13,72% Gef. C 46,70 H 8,05 N 13,49%

*Hydrazoessigsäure-monoäthylester<sup>7)</sup>*. – a) *Aus Hydrazoessigsäure*: Man mischt 0,043 ml SOCl<sub>2</sub> (0,6 mMol) mit 2 ml abs. EtOH, gibt bei –10° 148 mg (1 mMol) **7** zu, rührt nach Entfernen des Kühlbades 3 Std. und entfernt die flüchtigen Anteile i.V. Das Hauptprodukt ist im DC. (*e*/0,45) gut zu unterscheiden vom Ausgangsmaterial (*e*/0,20) und vom Diester (*e*/0,70).

b) *Aus Hydrazoessigsäure-diäthylester*: Zu Beginn der sauren Hydrolyse des Hydrazoessigester-oxalats kann in der Reaktionslösung durch DC. stets ein grosser Anteil an Hydrazoessigsäure-monoäthylester nachgewiesen werden (identisches DC.-Verhalten).

*Glyoxylsäureäthylester-hydrazinoessigester-hydrazon (13)*. Man lässt **10** unter Luftzutritt 2 Wochen stehen und erhält kristallines **13**, das man durch Waschen mit Ä vom Öl befreit und aus H<sub>2</sub>O umkristallisiert: Grosse rhomboedrische Kristalle, Smp. 59–59,5°. IR.: Beinahe identisch mit dem Spektrum von **6**.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (202) Ber. C 47,52 H 6,98% Gef. C 47,25 H 6,92%

*Hydrazoessigsäure-dihydrazid*. Man löst 1 mMol **10** und etwa 10 mMol Hydrazinhydrat in abs. EtOH und lässt 24 Std. stehen. Nach Entfernen der flüchtigen Anteile i.V. kristallisiert das Dihydrazid und kann aus DMF (Prismen, Stäbchen, Smp. 131–136°) oder 95-proz. EtOH (Rhomboeder, Smp. 126–130°) umkristallisiert werden; beide Präparate sind chromatographisch identisch. DC.: *e*/0,23 (Tol. + +).

C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (176) Ber. C 27,27 H 6,87 N 47,71% Gef. C 27,25 H 6,79 N 47,73%

*N-Carboxy-anhydrid der Hydrazoessigsäure<sup>7)</sup>*. Man suspendiert 298 mg (2 mMol) **7** in 15 ml abs. Dioxan, leitet bis zur klaren Lösung Phosgen durch (15 Min.) und entfernt das überschüssige COCl<sub>2</sub> durch Durchblasen von trockenem N<sub>2</sub> (2 Std.). Das Produkt kann nicht isoliert werden (Braunfärbung beim Einengen), doch ist seine Gegenwart in der Lösung wahrscheinlich, denn wenn man die Lösung mit H<sub>2</sub>O bzw. mit abs. EtOH versetzt, so entstehen **7** (Smp. 156–158°), bzw. **10** (DC.: *a*/0,70; *b*/0,85) als Hauptprodukt.

*N,N'-Phtaloyl-N,N'-di-äthoxycarbonylmethyl-hydrazin (15)*. 588 mg (2 mMol) Mono-hydrazoessigester-oxalat werden in 20 ml abs. Py gelöst, bei –10° mit 0,302 ml (2,1 mMol) *s*-Phtaloylchlorid versetzt und 1 Tag bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Entfernen des Py i.V. wird in Bz aufgenommen, mit 10-proz. Hydrogencarbonatlösung und H<sub>2</sub>O gewaschen, eingengt

und aus EtOH umkristallisiert (330 mg; 49% d. Th.). Längliche Prismen, Smp. 102–103°. IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  2900–3000; COO 1724; CON 1650; Ar. 1600. NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): Ar. 500, 460;  $\text{NCH}_2$  288;  $\text{CCH}_2$  256 ( $J = 7$ );  $\text{CH}_3$  70 ( $J = 7$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$  (334) Ber. C 57,48 H 5,43 N 8,38% Gef. C 57,77 H 5,72 N 8,13%

*N, N'-Dibenzoyl-hydrazoessigsäure-diäthylester*. Man lässt 1 mMol **10** in abs. Py mit 3 mMol Benzoylchlorid bei Zimmertemperatur reagieren, saugt nach 14 Std. vom Py. HCl ab, engt das Filtrat i.V. ein, nimmt in EE auf und wäscht je 2mal mit gleichem Volumen 2N HCl, 10-proz. Hydrogencarbonatlösung und  $\text{H}_2\text{O}$ . Man trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , entfernt den EE i.V. und nimmt den öligen Rückstand in wenig Ä auf, worauf das Produkt kristallisiert. Zweimaliges Umkristallisieren aus  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  3:4 gibt Nadeln, Smp. 98,5–99°. DC.:  $f/0,85$  (UV. + + Tol. (+)). IR. (KBr-Pille):  $\text{CH}_2/\text{CH}_3$  2920–3000; COO 1730; CON 1658. NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): Ar. um 450;  $\text{CH}_2$  252 breit;  $\text{CH}_3$  75 breit.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  (412) Ber. C 64,06 H 5,87 N 6,79% Gef. C 64,24 H 6,03 N 6,83%

*N-Benzoyloxycarbonyl-hydrazoessigsäure*. Man neutralisiert mit Eiskühlung und unter  $\text{N}_2$  1,48 g (10 mMol) **7** in 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  mit NaOH, fügt in je 3 Portionen 1,605 ml (11 mMol) Chlorameisensäurebenzylester und 3 ml (12 mMol) 4N NaOH zu, schüttelt 12 Std. in einem geschlossenen Gefäss und klärt die trübe, schwach alkalische Lösung durch Ausschütteln mit 3  $\times$  5 ml Äther. Bei starkem Ansäuern mit konz. HCl fällt das Produkt aus und wird aus  $\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{CHCl}_3$  umkristallisiert. Die Kristalle werden an der Luft bei Zimmertemperatur getrocknet (Smp. 67–70°, 2,1 g, 70%), da sie im Hochvakuum zu einer stark hygroskopischen Masse zusammenfliessen. DC.:  $i/0,25$  (Ninh. (–) weiss, Tol. +, Ind. +).  $pK_1' = 3,3$ ;  $pK_2' = 4,4$  (pH im Halbtitrationspunkt).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (301) Ber. C 48,00 H 5,37 N 9,33% Gef. C 48,13 H 5,40 N 9,13%

*N-Azidoacetyl-hydrazoessigsäure*. Man suspendiert 740 mg (5 mMol) **7** unter  $\text{N}_2$  in 2,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , löst durch Zusatz von 1,0 g (10 mMol)  $\text{KHCO}_3$ , tropft bei 0° unter Rühren 655 mg (5,5 mMol) Azidoacetylchlorid zu, versetzt in mehreren Portionen mit 550 mg (5,5 mMol)  $\text{KHCO}_3$ , rührt weitere 30 Min., klärt die Lösung durch Ausschütteln mit wenig Ä und engt i.V. bei 40° bis zur beginnenden Kristallisation ein. Man säuert mit konz. HCl auf Kongorot an, extrahiert mit 5  $\times$  250 ml Ä, trocknet die Extrakte und engt sie ein, wäscht das Rohprodukt mit Petroläther und kristallisiert aus Aceton/Heptan 2:1 oder Methyl-äthyl-keton um (690 mg; 60%). Smp. 135–137°, Umwandlung ab 130°. Äquivalentgewicht (titrimetrisch): 114,1 (Ber. 115,5).  $pK_1' = 3,1$ ;  $pK_2' = 4,1$  (pH im Halbtitrationspunkt). DC.:  $h/0,41$  (Tol. +, Ind. +). IR. (KBr-Pille): NH 3290 scharf.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$  (231) Ber. C 31,17 H 3,92 N 30,30% Gef. C 31,40 H 4,16 N 30,30%

*N-Acetyl-hydrazoessigsäure*<sup>7)</sup>. 100 mg (0,33 mMol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-hydrazoessigsäure löst man in 0,5 ml abs. Py und lässt 12 Std. mit 0,1 ml (ca. 1 mMol) Acetanhydrid reagieren. Nach Entfernen der flüchtigen Anteile im Hochvakuum bleibt *N*-Acetyl-*N'*-benzoyloxycarbonyl-hydrazoessigsäure als gelbliches, nicht kristallisierbares Harz zurück. DC.:  $i/0,25$  (Tol. (+), Ind. +). IR. (KBr-Pille): NH bei 3300 (ca.) fehlt. – Man löst das rohe Zwischenprodukt in 1 ml Eisessig und hydriert während 5 Std. bei 20°/760 Torr mit 10 mg 10-proz. Pd-Kohle unter Durchblasen von  $\text{H}_2$ . Nach Filtrieren und Eindampfen i.V. erhält man 50 mg (80%) farbloses, öliges, chromatographisch praktisch reines Rohprodukt, welches nicht kristallisiert. DC.:  $h/0,45$  (Tol. + +, Ind. +).

*N, N'-Diformyl-hydrazoessigsäure*. Man erhitzt 148 mg (1 mMol) **7** in ca. 3 ml abs.  $\text{HCOOH}$  30 Min. auf 90°, dampft i.V. ein und gibt zum Rückstand wenig  $\text{H}_2\text{O}$ : es kristallisieren 115 mg (77%) Rohprodukt. Aus  $\text{H}_2\text{O}$  Kristalle vom Smp. 178–180°. Äquivalentgewicht (titrimetrisch): 100,0 (Ber. 102). DC.:  $h/0,32$  (Ind. +, Tol. (+)).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$  (204) Ber. C 35,30 H 3,95 N 13,72% Gef. C 35,33 H 4,14 N 13,85%

*Kobaltsalz von N-(N-Benzoyloxycarbonyl)-glycyl-hydrazoessigsäure*. Man bereitet eine Lösung von 10 mMol *N*-Benzoyloxycarbonyl-glycylchlorid in Ä, indem man zwischen 0° und –20° 2,3 g  $\text{PCl}_5$  (11 mMol) in 30 ml Ä auf 2,04 g (10 mMol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-glycin 40 Min. einwirken lässt und dann das überschüssige  $\text{PCl}_5$  abfiltriert. – 740 mg (5 mMol) **7** werden in 10 ml  $\text{N}_2$ -gesättigtem Wasser suspendiert und unter Rühren bei 0° durch Zusatz von  $\text{KHCO}_3$  (10 mMol) gelöst. Man gibt während 30 Min. in 10 Portionen 5,5 g  $\text{KHCO}_3$  (55 mMol) und die ätherische *N*-Benzoyloxycarbonyl-glycylchlorid-Lösung zu, unter gleichzeitigem Durchblasen von Stickstoff. Nach weiteren 20 Min. Rühren ohne Kühlung wird von einem schmierigen Niederschlag abfiltriert und mit wenig

Ä bis zur klaren Lösung ausgeschüttelt. Diese wird bei 40° i.V. eingeengt, bis die ersten Kristalle (KCl,  $K_2HPO_4$ ) erscheinen, und mit einer gesättigten wässrigen  $CoCl_2$ -Lösung versetzt (1,8 g  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ ; 7,5 mMol). Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig warmem EtOH und  $H_2O$  gewaschen und an der Luft getrocknet (1,5 g; 64%). Das rosa-violette Komplexsalz ist chromatographisch rein und enthält 4 Molekeln Kristallwasser. DC.:  $e/0,43$ ;  $i/0,35$  (Tol. + +, Ind. +).

$C_{14}H_{15}N_3O_7Co \cdot 4H_2O$  (468) Ber. C 35,90 H 4,95 N 8,97% Gef. C 35,76 H 4,91 N 8,94%

*N-Acetyl-N'-(N-benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure*. – a) *Kobaltsalz*: Man löst unter Erwärmen 468 mg (1 mMol) des vorstehenden Kobaltkomplexes in 10 ml Eisessig/Py 1:1, fügt 1,2 ml (ca. 12 mMol) Acetanhydrid zu, schüttelt 14 Std. bei Zimmertemperatur, filtriert, setzt 0,5 ml  $H_2O$  zur Zerlegung des überschüssigen Anhydrids zu, dampft bei 50° i.V. ab, löst den glasigen Rückstand in wenig  $H_2O$ , filtriert und trocknet im Exsikkator über konz.  $H_2SO_4$  und KOH. Das blaviolette Kobaltsalz nimmt an der Luft 3 Molekeln Kristallwasser auf.

$C_{16}H_{17}N_3O_8Co \cdot 3H_2O$  (492) Ber. C 39,00 H 4,68 N 8,53% Gef. C 38,81 H 4,85 N 8,24%

b) *Freie Säure*<sup>7)</sup>: Man löst das Kobaltsalz in wenig  $H_2O$ , säuert mit konz.  $H_2SO_4$  an, extrahiert mit  $3 \times 50$  ml Ä, trocknet die Extrakte und engt sie i.V. ein: Zäher hygroskopischer Teig (350 mg; 90% d. Th.) von *N-Acetyl-N'-(N-benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure*. DC.:  $e/0,47$ ;  $i/0,28$  (Tol. +), Ind. +).

*N-Azidoacetyl-N'-acetyl-hydrazoessigsäure*<sup>7)</sup>. Man löst 116 mg (0,5 mMol) *N-Azidoacetyl-hydrazoessigsäure* in 0,5 ml abs. Py, gibt bei  $-10^\circ$  0,05 ml (0,5 mMol) Acetanhydrid zu, lässt 12 Std. bei  $-12^\circ$  stehen und entfernt Py und  $CH_3COOH$  im Hochvakuum. Der hygroskopische Rückstand lässt sich nicht kristallisieren. Löslich in  $H_2O$ , MeOH, EtOH, etc., unlöslich in  $CCl_4$ ,  $CHCl_3$ , Äther. IR. (KBr-Pille): Kein NH mehr. DC.:  $h/0,41$  (Tol. –, Ind. +).

*N-Glycyl-hydrazoessigsäure* (16)<sup>7)</sup>. – a) *Aus N-Azidoacetyl-hydrazoessigsäure*: Man löst 100 mg (0,43 mMol) dieser Säure in 1 ml MeOH, versetzt mit 0,5 ml 1N HCl (0,5 mMol) und 15 mg 10-proz. Pd-Kohle, hydriert 3 Std. bei Zimmertemperatur, filtriert, dampft i.V. ein, gibt wenig  $H_2O$  zu, dampft erneut ab und wäscht den Rückstand mit warmem THF. Stark hygroskopisches weisses Pulver des Hydrochlorids von **16**, chromatographisch praktisch rein (40 mg; 39%).

b) *Aus dem Kobaltsalz von N-(N-Benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure*: Man suspendiert 1,0 g (2,1 mMol) des Salzes in wenig  $H_2O$ , versetzt mit 2,5 ml 2N  $H_2SO_4$  (5 mVal), extrahiert mit  $3 \times 200$  ml Ä, trocknet, dampft die Extrakte i.V. ein und hydriert die chromatographisch praktisch reine, nicht kristalline *N-(N-Benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure* in 20 ml AcOH mit 70 mg 10-proz. Pd-Kohle während 4 Std. Man filtriert, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus  $H_2O$ /EtOH 9:1 um. Smp. 156–158° (130 mg, 30%), hygroskopisch. DC.:  $h/0,30$ ;  $i/0,09$  (Ninh. +, Tol. + +, Ind. +). Nach DC.-Verhalten identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

*N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure* (17)<sup>7)</sup>. – a) *Aus N-Acetyl-N'-(N-benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure*: 70 mg (0,16 mMol) der Säure werden in 3 ml Eisessig gelöst, und 4 Std. mit 10 mg Pd-C hydriert. Man filtriert, dampft ein, wäscht den Rückstand mit warmem abs. THF, nimmt ihn in wenig  $H_2O$  auf, filtriert durch Celite und dampft i.V. ein: 30 mg (66%) glasiges Produkt, Smp. 138–140° (Zers.).

b) *Aus N-Azidoacetyl-N'-acetyl-hydrazoessigsäure*: 1 mMol der Säure wird in MeOH in Gegenwart von 1,2 mMol 1N HCl mit  $H_2$ /Pd-C zu **17**·HCl hydriert.

c) *Aus dem Kobaltsalz der N-Acetyl-N'-(N-benzyloxycarbonyl-glycyl)-hydrazoessigsäure*: Die Benzyloxycarbonylgruppe lässt sich ebenfalls mit 30-proz. HBr in Eisessig abspalten. Aus dem Kobaltsalz entsteht bei Zimmertemperatur das stark hygroskopische Kobaltsalz-hydrobromid (?) von **17**. – Die beiden Säuren aus a) und b) und das Salz nach c) zeigen identisches Verhalten im DC.:  $e/0,08$ ;  $h/0,33$ ;  $i/0,13$  (Ninh. +, Tol. –).

*N-(N-Acetyl-glycyl)-hydrazoessigsäure* (18)<sup>7)</sup>. – a) *Aus N-Glycylhydrazoessigsäure 16*: Man schüttelt 1,03 mg (0,5 mMol) **16** 18 Std. mit 0,05 ml (ca. 0,5 mMol) Acetanhydrid in 5 ml Py. Nach mehrmaligem Eindampfen mit  $H_2O$  und Trocknen im Hochvakuum: 80 mg (65%) glasige nicht kristallisierbare Masse. DC.:  $h/0,37$ ;  $i/0,20$  (Ninh. –, Tol. +, Ind. +).

b) *Durch Umlagerung von N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure*: Man löst eine Probe von **17** in Dimethylsulfoxid (*puriss. Fluka*) und hält das Gefäß im thermostatisierten Ölbad auf konstanter Temperatur (bei 40° lösen sich ca. 10 mg **17** in 1 ml Dimethylsulfoxid). Zur Dünnschichtchromato-

graphie wird das Dimethylsulfoxid bei gleicher Temperatur im Hochvakuum abdestilliert; zur Titration wird ein aliquoter Teil (0,5 ml) der Lösung mit 8 ml H<sub>2</sub>O verdünnt. – Resultate: Bei 60° nach 30 Min.: ca.  $\frac{1}{3}$  umgelagert; nach 4 Std.: noch Spuren Ausgangsmaterial; nach 10 Std.: Ausgangsmaterial ganz verschwunden; bei 40° nach 10 Std.: noch Spuren Ausgangsmaterial. Das Hauptprodukt der Umlagerung ist dünnschichtchromatographisch identisch mit **18** nach a), die Bildung eines Nebenproduktes tritt bei 60° stärker in Erscheinung (ca. 5–10%) als bei 40°. DC.: Hauptprodukt: *h*/0,37; *i*/0,20 (Ninh. –, Tol. +, Ind. +). Nebenprodukt: *h*/0,52; *i*/0,36 (Ninh. –, Tol. +, Ind. +). Reste von Dimethylsulfoxid: *h*/0,60; *i*/0,58 (Ninh. –, Tol. + +, Ind. –).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Hofer & M. Brenner*, *Helv.* **47**, 1625 (1964).  
 [2] *R. Weber, W. Hofer, W. Heer & M. Brenner*, *Helv.* **44**, 2154 (1961).  
 [3] *B. Gisin*, Dissertation, Basel 1967.  
 [4] *M. Brenner & W. Hofer*, *Helv.* **44**, 1794 (1961).  
 [5] *W. Hofer*, unveröffentlicht.  
 [6] *A. Darapsky*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **45**, 1660 (1912).  
 [7] *M. Brenner*, «Analytische Methoden», S. 95 ff., VBC-Verlag, Basel 1967.  
 [8] *G. Schwarzenbach*, *Helv.* **19**, 178 (1936).  
 [9] *R. M. Tichane & W. E. Bennet*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1295 (1957).  
 [10] *F. E. Condon*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4491 (1965).  
 [11] *E. T. Cohn & J. T. Edsall*, «Proteins, Amino-Acids and Peptides», S. 84, Reinhold, New York 1943.  
 [12] *G. Schwarzenbach et al.*, *Helv.* **28**, 828 (1945).  
 [13] *H. L. Schläfer*, «Komplexbildung in Lösung», 169 ff., Springer, Berlin 1961.  
 [14] *G. Schwarzenbach et al.*, *Helv.* **28**, 1134 (1945).  
 [15] *J. Thiele & K. Heuser*, *Liebigs Ann. Chem.* **290**, 21 (1896).  
 [16] *G. Schwarzenbach et al.*, *Helv.* **30**, 1315 (1947).  
 [17] *S. Chaberek & A. E. Martell*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 6228 (1952).  
 [18] *M. E. Kahane & O. Sackur*, *Ann. pharmaceut. franç.* **11**, 175 (1953).  
 [19] *J. Hine*, «Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie», S. 221, G. Thieme, Stuttgart 1960.  
 [20] *W. Knobloch & H. Niedrich*, *J. prakt. Chem.* [4] **17**, 275 (1962).  
 [21] *P. M. Hardy et al.*, *Tetrahedron* **19**, 95 (1963).  
 [22] *G. Tschewlin*, Dissertation, Basel 1967.  
 [23] *E. Stahl*, «Dünnschichtchromatographie», S. 403 ff., Springer, Berlin 1962.  
 [24] *E. Stahl*, *op. cit.* [23], S. 501.  
 [25] *E. Stahl*, *op. cit.* [23], S. 509.

## 120. Lattice Energy, Lattice Constant, and Thermodynamic Properties of $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

by **W. J. Borer** and **Hs. H. Günthard**

Laboratory of Physical Chemistry, Swiss Federal Institute of Technology,  
 Universitätsstr. 22, 8006 Zurich, Switzerland

(15. IV. 70)

*Zusammenfassung.* Basierend auf bekannten thermodynamischen Daten von  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Korund) und der Phasenumwandlung  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  $\rightarrow$   $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> werden eine Reihe von Konsequenzen für die Natur der  $\gamma$ -Phase diskutiert. Es wird gezeigt, dass die Annahme einer unterkühlten Flüssigkeit für die  $\gamma$ -Phase mit zuverlässigen Daten schwer verträglich ist. Andererseits sind diese Daten konsistent mit einer ungeordneten kubischen Struktur der  $\gamma$ -Phase, die für alle Temperaturen bis