

Hydrazinverbindungen als Heterobestandteile in Peptiden. VIII¹⁾

Synthesemethoden von α -Hydrazinocarbonsäuren als Bausteine in der Peptidsynthese

Von W. KNOBLOCH²⁾ und G. SUBERT³⁾

Inhaltsübersicht

Das Interesse an den α -Hydrazinocarbonsäuren hat sich durch die Entdeckung der Möglichkeit, sie in den Peptidverband an Stelle einer α -Aminosäure einzubauen, erheblich vergrößert. Es wird deshalb ein umfassender Überblick über die zur Zeit bekannten Synthesemethoden gegeben. Insbesondere wird die Methode von BAILEY und THIELE zur Synthese von α -Carbamidhydrazinoalkylnitrilen und deren Verseifung und Spaltung zu α -Hydrazinosäuren untersucht.

Eine Reihe neuer α -Hydrazinosäuren wird beschrieben.

Die ersten Angaben über α -Hydrazinocarbonsäuren finden sich bei W. TRAUBE und W. E. HOFFA⁴⁾ aus dem Jahre 1896. Die modernen Arbeiten sind von A. CARMI, G. POLLACK und H. YELLIN⁵⁾ 1960 und die letzte Arbeit über die α -Hydrazino- β -phenylpropionsäure von H. NIEDRICH und R. GRUPE⁶⁾ 1965 beschrieben. Die wichtigsten Arbeiten sind auf diesem Gebiet jedoch um die Jahrhundertwende entstanden.

W. TRAUBE und G. LONGINESCU⁷⁾, sowie eine Reihe anderer Autoren, benutzten zur Herstellung der Hydrazinosäuren die Reduktion von Isosnitraminsäuren.

¹⁾ R. GRUPE u. H. NIEDRICH, VII. Mitt. Chem. Ber. **99**, 3914 (1966).

²⁾ W. KNOBLOCH u. H. NIEDRICH, I. Mitt. J. prakt. Chem. **17**, 273 (1962); II. Mitt. J. prakt. Chem. **17**, 263 (1962).

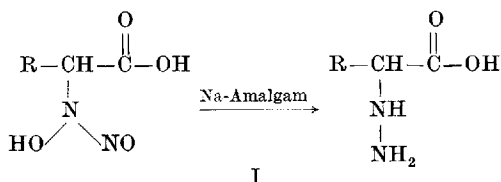
³⁾ G. SUBERT, Diplomarbeit 1962, Berlin.

⁴⁾ W. TRAUBE u. W. E. HOFFA, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2729 (1896); ebenda **31**, 162 (1898); W. TRAUBE u. G. LONGINESCU, ebenda **29**, 670 (1896); W. TRAUBE, ebenda **28**, 1785 (1895); ebenda **27**, 1507 (1894); ebenda **28**, 2300 (1895).

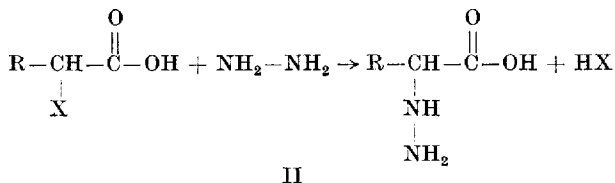
⁵⁾ A. CARMI, G. POLLACK u. H. YELLIN, J. org. Chemistry **25**, 44 (1960).

⁶⁾ R. GRUPE u. H. NIEDRICH, siehe ¹⁾.

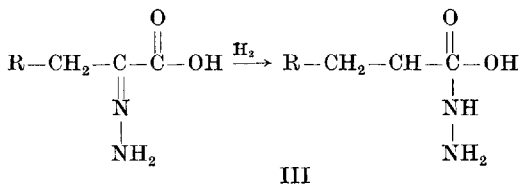
⁷⁾ W. TRAUBE u. G. LONGINESCU, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 670 (1896).



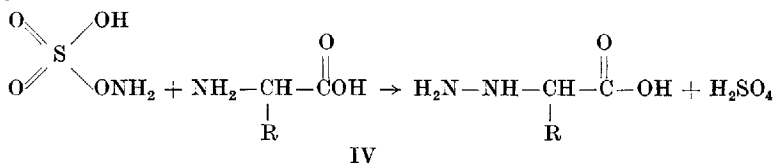
A. DARAPSKY und M. PRABHAKAR⁸⁾ führten die Hydrazingruppe in α -Halogenfettsäuren ein, wobei sie sich vor allem mit den ersten Gliedern der Fettsäurereihe befaßten.



Die reduktive Umwandlung von α -Ketokarbonsäurehydrazonen in die entsprechenden α -Hydrazinosäuren wurde ebenfalls von DARAPSKY⁸⁾ und von BERGER⁹⁾ beschrieben.



Ferner wurden Arbeiten von BERGER⁹⁾ bekannt, in denen die Einwirkung von Hydroxylamino-O-sulfonsäure auf α -Aminosäuren versucht worden war.



Eine Methode außergewöhnlicher Art war von besonderem Interesse, da wir glaubten, durch sie an die Synthese bisher unbekannter α -Hydrazinocarbonsäuren heranzukommen. Die von J. BAILEY und Mitarb.¹⁰⁻¹³⁾ be-

⁸⁾ A. DARAPSKY u. M. PRABHAKAR, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1654 (1912); A. DARAPSKY, J. prakt. Chem. (2), **96**, 251 (1917); ebenda **97**, 182 (1918); ebenda **99**, 179 (1919); ebenda **146**, 219 (1936); ebenda **146**, 268 (1936).

⁹⁾ H. BERGER, J. prakt. Chem. **152**, 267 (1939).

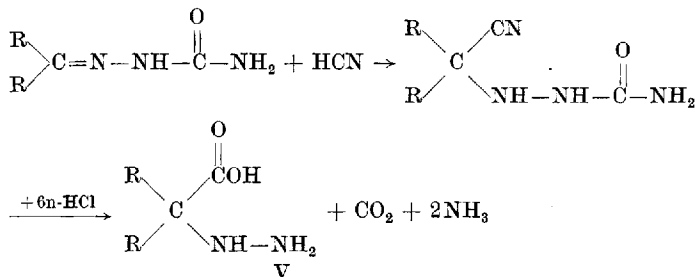
¹⁰⁾ J. BAILEY u. J. THIELE, Liebigs Ann. Chem. **303**, 75 (1898).

¹¹⁾ J. THIELE u. J. HEUSER, Liebigs Ann. Chem. **290**, 1 (1896).

¹²⁾ J. THIELE u. L. A. STANGE, Liebigs Ann. Chem. **233**, 37 (1894).

¹³⁾ J. BAILEY u. L. A. MIKESKA, J. Amer. chem. Soc. **38**, 1782 (1916).

beschriebene Synthese von α -Carbamidhydrazinoalkylnitrilen und deren Verseifung zu α -Hydrazinosäuren erlaubt unter anderem auch die Synthese von α -Methyl- α -hydrazinocarbonsäuren einer bisher sonst nur schwierig zugängigen Substanzklasse.

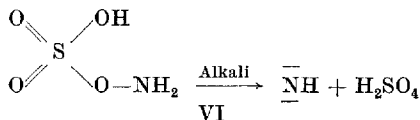


Die Methoden von R. STOLLE¹⁴⁾ und HOFMANN zur Darstellung von Hydrazinoameisensäure bzw. deren Ester aus Chlorkohlensäureestern und die Reduktion von Diazoessigsäure mittels Natriumamalgam oder Zinkstaub in wäßriger alkalischer Lösung⁸⁾ seien der Vollständigkeit halber nur erwähnt.

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die bisher bekannten α -Hydrazinosäuren, sowie einen Ausbeutevergleich der Darstellungsmethoden geben.

Nicht aufgeführt sind in dieser Tabelle die Versuche von BERGER⁹⁾ durch Einwirkung von Hydroxylamino-O-sulfonsäure IV (HOS) auf Aminosäuren, zu α -Hydrazinosäuren zu gelangen. BERGER selbst beschreibt lediglich, daß er auf diesem Wege 1-Phenyl-1-hydrazinoessigsäure erhalten habe, er gibt jedoch keine Ausbeuteangaben an.

Da in der gesamten Literatur keinerlei diesbezügliche Hinweise zu finden waren, wurden seine Angaben nachgearbeitet. Es gelang in der angegebenen Weise, eine geringe Menge α -Hydrazino-1-Phenylessigsäure, welche als Benzalverbindung isoliert wurde, zu erhalten. Die geringe Ausbeute war darauf zurückzuführen, daß während der Zugabe der HOS ein großer Teil der 1-Phenylaminoessigsäure auskristallisierte. Dieses Auskristallisieren konnte auch durch Bikarbonatzugabe nicht verhindert werden. Eine Alkalizugabe war auf Grund der Empfindlichkeit der HOS gegenüber Alkalien nicht möglich. HOS VI zerfällt unter Alkalieinwirkung in H_2SO_4 und in das äußerst reaktionsfähige Imen¹⁵⁾.



¹⁴⁾ R. STOLLE u. K. HOFMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 4523 (1904).

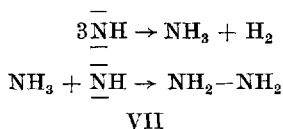
¹⁵⁾ F. SOMMER u. a., Z. anorg. allg. Chem. **147**, 142 (1925).

Tabelle 1
 Synthese von α -Hydrazinocarbonsäuren

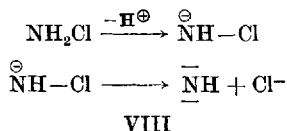
| Methode | A Isonitraminosäure + Natriumamalgam | B Halogen-carbonsäure + $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | C Ionenaustauscherisolierung von B | D Reduktion von Keto-säure-hydrazenen |
|---|--|--|---------------------------------------|--|
| α -Hydrazino-essigsäure | 65,0*) ⁸⁾ | 41,8 ⁸⁾ | 37,0 | — |
| -propionsäure | 5,0 | 40,0 ⁸⁾ | 48,0 ⁵⁾ | 49,8 ⁸⁾ |
| -buttersäure | n. a. ⁷⁾ | — | 30,5 | — |
| -isobuttersäure | n. a. | — | — | — |
| -valeriansäure | n. a.] | — | — | — |
| -isovaleriansäure | — | 45,0 | — | — |
| -n-capronsäure | — | 42,0 | — | — |
| -isocapronsäure | — | 54,0 ⁸⁾ | — | — |
| -önanthsäure | — | 67,0 | — | — |
| -n-nonylsäure | — | 57,0 | — | — |
| α -äthylbuttersäure | — | — | 70,0 ⁵⁾ | — |
| β -phenylpropionsäure | n. a. ⁷⁾ | 40,0 | — | 56,0 |
| -phenylelessigsäure | — | 85—88 ⁸⁾ | — | 48,2 ⁸⁾ |
| β -phenyl-n-buttersäure | — | 45,0 ⁸⁾ | — | — |
| δ -phenyl-n-valeriansäure | — | 41,0 | — | — |
| -diphenylelessigsäure | — | n. a.] | — | — |
| -cyclohexylelessigsäure | — | n. a.] | — | — |
| -cyclohexylmalonsäure | — | n. a. ⁸⁾ | — | — |
| -hexahydrobenzylmalonsäure | — | n. a.] | — | — |
| β -cyclohexylpropionsäure | — | n. a.] | — | — |
| p-tolylessigsäure | — | — | — | 40,0 |
| α -naphthylelessigsäure | — | — | — | 46,0 |
| -phenyl-n-buttersäure | — | — | — | 57,0 ⁸⁾ |
| ϵ -phenyl-n-capronsäure | — | — | — | 86,0 |
| -diphenylpropionsäure | — | — | — | n. a. ⁹⁾ |
| -trimethylpropionsäure | — | — | — | n. a.] |
| α -1-Methyl-hydrazino-essigsäure | — | — | 54,0 | — |
| -propionsäure | — | — | 42,0 | — |
| -n-buttersäure | — | — | 47,0 | — |
| -isobuttersäure | — | — | 20,0 | — |
| -n-valeriansäure | — | — | 28,0 ⁵⁾ | — |
| -isovaleriansäure | — | — | 33,0 | — |
| -n-capronsäure | — | — | 27,0 | — |
| -isocapronsäure | — | — | 25,0 | — |

*) Zahlenangaben = % Ausbeute, n. a.: keine Angaben der Ausbeute.

Die anschließende Reaktion des freien Imens führt zu einer Disproportionierung in NH_3 und N_2 , der gebildete Ammoniak kann dann mit einem weiteren Molekül Imen zu Hydrazin reagieren.

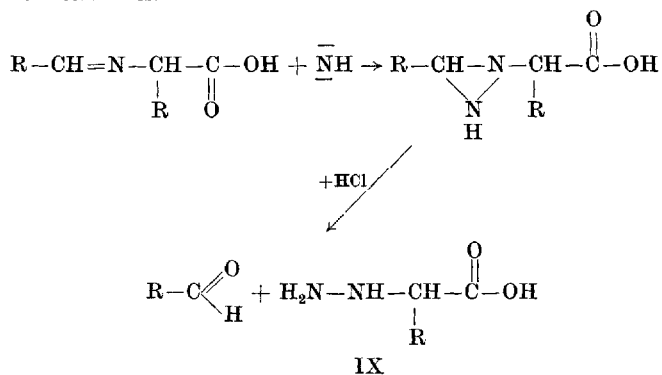


Diese Reaktion wird durch das bei der Isolierung der erwarteten α -Hydrazinosäure mittels Salicylaldehyd gebildete Salicyaldazin bestätigt. Die erwartete Reaktion mit dem Aminstickstoff der Aminosäure oder deren Ester findet bei Einsatz äquivalenter Mengen nur zu einem kleinen Teil statt. Die in der oben genannten Arbeit berichteten guten Ausbeuten von Alkylhydrazinen, die auf diesem Wege hergestellt wurden, sind nur durch einen großen Überschuß von eingesetztem Alkylamin möglich. Die ohnehin sehr teuren, optisch aktiven Aminosäuren in einem solchen Überschuß einzusetzen, ist jedoch völlig unökonomisch, auch wenn als Ergebnis eine vermutlich optisch aktive α -Hydrazinocarbonsäure aus der Reaktion gewonnen würde. — Die von SCHMITZ¹⁶⁾ beschriebene Reaktion von SCHIFFSchen Basen mit Chloramin zu Alkylhydrazinen verläuft nach ähnlichen Reaktionsmechanismen.



Hier addiert sich das entstehende Imen an die Doppelbindung zu einem Diaziridinring, der hydrolytisch in Aldehyd und Alkylhydrazin spaltbar ist.

Eine Übertragung dieser Reaktion auf α -Aminosäurederivate wäre wie folgt zu formulieren.

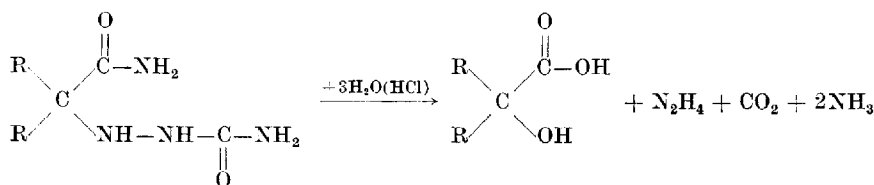


¹⁶⁾ E. SCHMITZ, *Angew. Chem.* **73**, 24 (1961).

Vorversuche mit Propylidencyclohexylamin, Propylidenbenzylamin und ätherischer Chloraminlösung ergaben in beiden Fällen ein negatives Ergebnis. Es wurde Cyclohexylaminhydrochlorid und Benzylaminhydrochlorid, welches während der Reaktion ausfiel, erhalten. In der ätherischen Lösung wurde Hydrazin nachgewiesen. Diaziridine konnten nicht isoliert werden. Aus diesem Grunde wurden Versuche mit α -Aminosäuren nicht durchgeführt.

Als weitere Möglichkeit wurden die von THIELE und BAILEY und von THIELE und HEUSER¹⁰⁾¹¹⁾ 1898 und 1896 publizierten Methoden zur Synthese von α -Hydrazinocarbonsäuren überprüft. (Siehe Formel V.) Hierbei werden die Semicarbazone von Aldehyden und Ketonen mit 60%iger HCN zu den Carbamidhydrazinoalkylnitrilen umgesetzt, die mit 80%iger H₂SO₄ bei Raumtemperatur zu den Carbonsäureamiden und anschließend in der Siedehitze unter Abspaltung von CO₂ und 2 Mol NH₃ zu den α -Hydrazinocarbonsäuren verseift wurden. Nach diesem Verfahren konnten die Synthesen von α -Hydrazinoisobuttersäure und α -Hydrazinopropionsäure reproduziert werden. Des weiteren wurden nach dieser Methode die α -Hydrazino- α -methyl-n-buttersäure und die α -Hydrazino-n-buttersäure hergestellt. Die Möglichkeit der Verseifung der als Vorprodukt hergestellten Carbamidhydrazinoalkylnitrile, sowie deren hydrolytische Spaltbarkeit, nahm mit zunehmender Kettenlänge der α -Seitenkette ab. Es wurden hierbei die α -Carbamidhydrazinoalkylnitrile von Acetaldehyd, Aceton, Methyläthylketon und Propionaldehyd eingesetzt. Benzaldehydsemicarbazon konnte nicht zum Nitril umgesetzt werden. Die Ausbeuten der hergestellten Nitrile lagen bei Verwendung von wäßriger HCN-Lösung durchweg bei 50–70%, berechnet auf eingesetztes Semicarbazon.

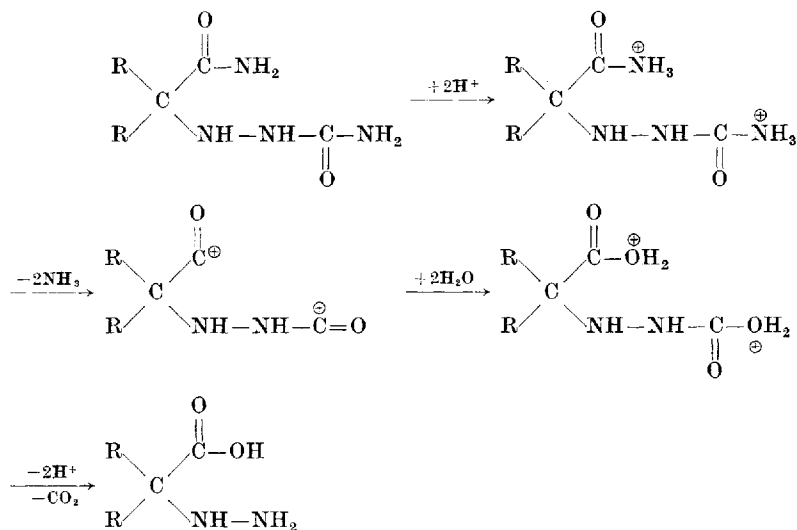
Zur Herstellung der gesuchten α -Hydrazinosäuren wurden die α -Carbamidhydrazinoalkylnitrile 2 Tage mit konz. HCl stehengelassen und die erhaltenen gut kristallisierenden α -Carbamidhydrazinocarbonsäureamide VII mit 6n HCl 30 Minuten gekocht. Aus der mit Natriumacetat gepufferten Lösung wurde mit Benzaldehyd die Benzalverbindung isoliert. Hierbei konnte das Auftreten von freiem Hydrazin beobachtet werden, was durch die Isolierung und Identifikation des sich als Nebenprodukt bildenden Benzalazins bewiesen wurde. Die Menge des Hydrazins nahm mit zunehmen-



X

der Erhitzungsdauer zu. Die bei der C—N-Spaltung vermutlich entstehenden Hydroxyprodukte konnten auch mittels p-Bromphenacylbromid nicht nachgewiesen werden, so daß über ihre Natur noch keine Klarheit erhalten werden konnte.

Der Reaktionsverlauf ließe sich wie folgt interpretieren:

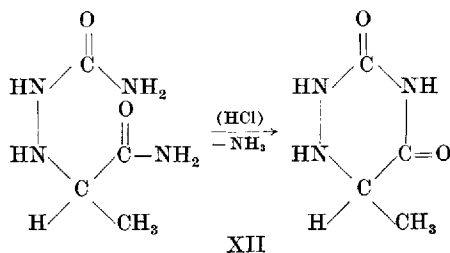


XI

Die Verseifungsreaktionen werden durch Addition eines Protons an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs eingeleitet. Dadurch erhält der Stickstoff eine positive Ladung, die einen starken Elektronenzug bewirkt. Es spaltet sich Ammoniak ab, und das verbleibende Carbeniumion addiert ein Molekül Wasser. Durch Abgabe eines Protons wird diese Verbindung stabilisiert. In genau gleicher Weise ist natürlich auch der Hydrazinstickstoff der C—N-Bindung befähigt, ein Proton anzulagern und unter Hinterlassung eines Carbeniumions sich als Hydrazin abzuspalten. Das Carbeniumion kann sich dann ebenfalls durch Addition eines Moleküls Wasser und Abspaltung eines Protons stabilisieren. Auch die in der Lösung vorhandenen Chloridionen könnten sich an das Carbeniumion anlagern. Es würde sich eine α -Halogenfettsäure bilden. Ihre Existenz konnte jedoch nicht bewiesen werden.

Versuche, aus Hydrazinoessigsäuremethylesterhydrochlorid mit 6*n* HCl die Hydrazinogruppe unter den obengenannten Synthesebedingungen abzuspalten, verliefen erfolglos. Es muß daher angenommen werden, daß die Hydrazinabspaltung durch das Vorhandensein eines tertiären Kohlenstoffatoms bei den von uns bearbeiteten α -Hydrazino- α -alkylcarbonsäuren begünstigt wird. Die von THIELE und BAILEY¹⁰⁾¹¹⁾ beschriebene Nebenreak-

tion bei der Verseifung der α -Carbamidhydrazinocarbonsäureamide zu Dihydroxymethyltriazin konnte in keinem Fall beobachtet werden.



Die Schmelzpunkte der analytisch belegten Verbindungen wurden mit dem Mikroheiztisch nach „Boetius“ bestimmt und sind korrigiert.

Experimenteller Teil

Versuche zur Darstellung von α -Hydrazinocarbonsäuren aus Hydroxylamino-0-sulfonsäure (HOS) und Aminosäuren

Hydroxylamino-0-sulfonsäure⁹⁾ I

Wurde aus Chlorsulfonsäure und Hydroxylaminhydrochlorid nach BERGER hergestellt. Ausbeute: 80–85% d. Th.

Phenylhydrazinoessigsäure II

6,85 g D,L-Phenylglycin und 50 ml 2n Natronlauge wurden mit 5,65 g HOS nach BERGER zur Phenylhydrazinoessigsäure umgesetzt. Während der Zugabe der HOS zur Aminosäurelösung entstand allmählich ein weißer, kristalliner Brei. Er wurde abgesaugt und getrocknet und als nicht umgesetztes Phenylglycin erkannt. Ausbeute: 5,5–6,0 g.

Aus der Lösung wurde mit Benzaldehyd die Hydrazinophenyllessigsäure als Benzalverbindung in geringer Ausbeute isoliert. Schmp.: 149–150°C (Lit.: 150°C⁹⁾).

Um das Phenylglycin in Lösung zu halten, wurde mit Natriumbicarbonat gepuffert. Nach Zugabe der HOS wurde 60 Minuten zum Sieden erhitzt. Es gelang ebenfalls nur eine geringe Menge der Benzalverbindung zu isolieren, während der größte Teil des Phenylglycins wieder aus der Lösung auskristallisierte.

Hydrazinoessigsäure III

Die Versuche wurden unter verschiedenen Versuchsbedingungen durchgeführt:

a) 3,75 g Glycin wurden mit 50 ml 2n Natronlauge und 5,65 g HOS in der Siedehitze versetzt, die Mischung abgekühlt, mit Salzsäure kongosauer gemacht und versucht, die Hydrazinoessigsäure mit Salicylaldehyd abzuschneiden. Es wurde ein festes Produkt erhalten, aus dem nur Salicylaldazin nachgewiesen werden konnte.

Ausbeute: 1,1 g; Schmp.: 209–210°C (Lit.: 212–213°C⁹⁾).

b) Die gleichen Ansatzmengen wie bei a) wurden verwendet. Die Zugabe der HOS wurde bei Zimmertemperatur begonnen. Während der Zugabe stieg die Temperatur auf 70°C an. Nach kurzem Sieden wurde zu der erkalteten, schwach sauren Lösung Salicylaldehyd zugefügt und das gebildete Reaktionsprodukt als Salicylaldazin erkannt.

Ausbeute: 1,2 g; Schmp.: 210–211°C.

Ein weiterer Versuch wurde wie unter b) durchgeführt, aber die Lösung anschließend 15 Std. stehengelassen. Auch dabei gelang es nur, Salicyldiazin zu isolieren.

Ausbeute: 1,2 g; Schmp.: 210—211 °C.

c) Die HOS wurde der Aminosäurelösung bei 5—10 °C zugegeben und nach 3 Std. kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die weitere Verarbeitung lieferte nur Salicyldiazin.

Ausbeute: 1,2 g; Schmp.: 209—210 °C.

Analyse: $C_{14}H_{22}N_2O_2$ (240,3) ber.: C 69,99; H 5,03;
 gef.: C 69,99; H 5,13.

Propylidencyclohexylamin IV

Wurde aus Cyclohexylamin und Propionaldehyd nach SKITTA und WULFF hergestellt.

Ausbeute: 70% d. Th.; Sdp.: 56—59 °C/12 mm (Lit.: 59—61 °C/15 mm)¹⁸.

Propylidenbenzylamin V

Wurde aus Benzylamin und Propionaldehyd nach TIOLLAIS hergestellt.

Ausbeute: 38% d. Th.; Sdp. 98—102 °C/15 mm (Lit.: 101 °C/16 mm)¹⁹.

Versuche zur Darstellung eines Diaziridins aus Propylidencyclohexylamin und Chloraminlösung VI

Zu einer ätherischen Chloraminlösung (1,1 g Chloramin) wurden unter Eiskühlung tropfenweise Propylidencyclohexylamin (9,8 g) unter kräftigem Schütteln zugegeben (Chloramin zu Cyclohexylamin wie 1:3,5). Während der Zugabe bildete sich ein farbloses kristallines Produkt, das nach einigem Stehen abgesaugt wurde. Es konnte in Alkohol gelöst und durch Ätherzugabe wieder ausgefällt werden. Durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt wurde es als Cyclohexylaminhydrochlorid identifiziert.

Ausbeute: 2,9 g; Schmp.: 196—197 °C; Mischschmp.: 199—202 °C.

Nach dem Abdampfen des Äthers aus der Mutterlauge ließ sich ein großer Teil des Propylidencyclohexylamins zurückgewinnen. Die Ausbeute wurde nicht ermittelt.

Weitere Versuche mit wechselndem Überschuß an SCHIFFScher Base als auch an Chloramin verliefen ergebnislos. Ein Diaziridin konnte nicht isoliert werden. Bei Verwendung eines Überschusses an Chloramin verpuffte das Reaktionsgemisch nach dem Abdampfen des Äthers. Es blieb eine braun-schwarze Masse zurück.

Versuche zur Darstellung eines Diaziridins aus Propylidenbenzylamin und Chloraminlösung¹⁷⁾ VII

Zu einer ätherischen Chloraminlösung (1,6 g Chloramin) wurden tropfenweise unter kräftigem Schütteln 4,6 g Propylidenbenzylamin zugegeben. Es bildete sich ein farbloses kristallines Produkt, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 250 °C schmolz. Durch Herstellung eines Benzoats (Schmp.: 102 °C) konnte es als Benzylaminhydrochlorid identifiziert werden.

¹⁷⁾ W. THEILACKER u. E. WEGNER, *Angew. Chem.* **72**, 129 (1960).

¹⁸⁾ A. SKITA u. C. WULFF, *Liebigs Ann. Chem.* **453**, 202 (1927).

¹⁹⁾ R. TIOLLAIS, *Bull. Soc. chim. France* (5) **14**, 708 (1947).

Darstellung von α -Carbonamidhydrazinoalkylnitrilen **α -Carbonamidhydrazinopropionsäurenitril VIII**

Das in der Literatur beschriebene Verfahren wurde wie folgt abgeändert:

In einem eisgekühlten, mit Tropftrichter und Gasableitungsrohr versehenen Reaktionsgefäß wurde eine konzentrierte Kaliumcyanidlösung (19,3 g Kaliumcyanid) vorgelegt. Aus dem Tropftrichter wurde die äquivalente Menge 50proz. Schwefelsäure (29 g) langsam zugegeben. Es wurde das Doppelte der theoretisch berechneten Menge Cyanwasserstoff entwickelt. Nach beendeter Schwefelsäurezugabe wurde in einer Portion das Acetaldehydsemicarbazon zugefügt (15 g). Nach kräftigem Schütteln wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter einem gut ziehenden Abzugstehengelassen. Durch das an dem Gefäß angebrachte Gasableitungsrohr, das in den Abzug hineinragte, konnte der größte Teil des überschüssigen Cyanwasserstoffs über Nacht entweichen. Das feste Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne verdampft. Der trockne Rückstand und das abgesaugte feste Produkt wurden mit heißem absolutem Äthanol mehrmals extrahiert. Dabei löste sich das Nitril, während das bei der Reaktion gleichzeitig gebildete Kaliumsulfat zurückblieb. Die alkoholischen Auszüge wurden bis zur Kristallisation des Nitrils im Vakuum eingengt. Das Nitril wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10,5 g (55% d. Th.); Schmp.: 129–130 °C (Lit.: 131 °C)¹⁰).

 α -Carbonamidhydrazinoisobuttersäurenitril IX

Das in der Literatur beschriebene Verfahren wurde wie unter VIII abgeändert.

Ausbeute: 67% d. Th.; Schmp.: 142–144 °C (Lit.: 144 °C)¹¹).

 α -Carbonamidhydrazino-*n*-buttersäurenitril X

4 g Propionaldehydsemicarbazon wurden wie unter VIII zum Nitril umgesetzt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus absolutem Alkohol wurde ein reines Produkt erhalten. Das Nitril kristallisierte in feinen, farblosen Nadeln.

Ausbeute: 2,2 g (49%); Schmp.: 106–107 °C.

| | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Analyse: $C_5H_{10}N_4O$ (142,2) | ber.: C 42,24; H 7,09; N 39,41; |
| | gef.: C 42,21; H 6,91; N 39,45. |

 α -Carbonamidhydrazino- α -methyl-*n*-buttersäurenitril XI

10 g Methyläthylketonsemicarbazon wurden wie unter VIII zum Nitril umgesetzt. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Nitrilen wurde die Mutterlauge nicht aufgearbeitet. Aus der alkoholischen Lösung kristallisierte das Nitril in kleinen sich verfilzenden Nadeln aus.

Ausbeute: 6 g (50% d. Th.); Schmp.: 125–126 °C.

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Analyse: $C_6H_{12}N_4O$ (156,2) | ber.: C 46,14; H 7,74; |
| | gef.: C 46,42; H 7,81. |

 α -Carbonamidhydrazino- α -äthyl-*n*-buttersäurenitril XII

7 g Diäthylketonsemicarbazon wurden wie unter VIII zum Nitril umgesetzt. Nach der Umkristallisation aus Äthanol wurden büschelförmige, farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 5,5 g (66% d. Th.); Schmp.: 124–127 °C.

| | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Analyse: $C_7H_{14}N_4O$ (170,2) | ber.: C 49,39; H 8,29; N 32,92; |
| | gef.: C 49,38; H 8,26; N 32,94. |

α -Carbonamidhydrazino- α -phenylacetonitril XIII

7 g Benzaldehydsemicarbazon wurden wie unter VIII zum Nitril umgesetzt. Der feste Anteil des Reaktionsgemisches wurde abgesaugt und mehrmals mit heißem Dioxan extrahiert. Beim Abkühlen der Dioxanlösung kristallisierte ein farbloses, kristallisiertes Produkt aus, das nach dem Umkristallisieren aus Dioxan rein erhalten wurde. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum eine weitere Menge erhalten. Durch Schmelzpunkt und Elementaranalyse konnte es als nicht umgesetztes Benzaldehydsemicarbazon erkannt werden. Schmp.: 222–223 °C.

Analyse: $C_8H_9N_3O$ (163,2) ber.: C 58,88; H 5,56;
gef.: C 58,87; H 5,43.

Darstellung von α -Carbonamidhydrazinocarbonsäureamiden α -Carbonamidhydrazino-*n*-buttersäureamid XIV

1,4 g α -Carbonamidhydrazino-*n*-buttersäurenitril läßt man mit der 6–8fachen Menge konzentrierter Salzsäure zwei Tage stehen. Das Amid kristallisiert dabei in Form seines Hydrochlorides in derben Kristallen aus der Lösung aus. Nach dem Verdunsten der Mutterlauge im Vakuumexsikkator über Natronkalk erhält man eine weitere Menge des Hydrochlorides. Durch Auflösen in wenig Wasser und Neutralisation mit verdünntem Ammoniak wird das freie Amid erhalten. Es läßt sich leicht aus Wasser umkristallisieren. Schmp.: 108–115 °C.

Ausbeute: 1,1 g (65% d. Th.).

Analyse: $C_5H_{14}N_4O_1$ (178,1) ber.: C 33,70; H 7,92; N 31,44;
gef.: C 33,83; H 8,04; N 31,46.

 α -Carbonamidhydrazino- α -methyl-*n*-buttersäureamid XV

4 g α -Carbonamidhydrazino- α -methyl-*n*-buttersäurenitril wurden wie unter XIV behandelt und das freie Amid isoliert. Körnige, fast farblose Kristalle vom Schmp.: 190–195 °C.

Ausbeute: 3,8 g (79% d. Th.).

Analyse: $C_6H_{14}N_4O_2$ (174,2) ber.: C 41,37; H 8,10;
gef.: C 41,40; H 7,96.

 α -Carbonamidhydrazino- α -äthyl-*n*-buttersäureamid XVI

5 g α -Carbonamidhydrazino- α -äthyl-*n*-buttersäurenitril wurden wie unter XIV behandelt. Nach zwei Tagen war aus der Lösung kein Hydrochlorid des Amids auskristallisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur verdampft und der kristalline Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt ließ sich dieser als nicht umgesetztes α -Carbonamidhydrazino- α -äthyl-*n*-buttersäurenitril identifizieren. Ausbeute: 4,2 g; Schmp.: 123–125 °C; Mischschmp.: 123–126 °C.

Versuche zur Darstellung von Benzal- α -hydrazinocarbonsäuren und α -HydrazinocarbonsäurenBenzal- α -hydrazinoisobuttersäure XVII

8,5 g α -Carbonamidhydrazinoisobuttersäurenitril wurden mit der siebenfachen Gewichtsmenge konzentrierter Salzsäure zwei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit etwa 20 ml Wasser wurde 30 Minuten zum Sieden erhitzt, anschließend ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert und die stark saure Lösung mit Natriumacetat abgestumpft. Nach Zugabe von Benzaldehyd fiel die Benzalverbindung allmählich aus der schwach sauren Lösung aus. Nach der Abtrennung des gleichzeitig gebildeten Benzalazins durch Aufnehmen des festen Reaktionsproduktes in Äther, Ausschütteln der äthe-

rischen Phase mit verdünntem Ammoniak und Fällen der Benzalverbindung aus der ammoniakalischen Lösung mit 50proz. Essigsäure konnte die reine, fast farblos kristallisierende Benzal- α -hydrazinoisobuttersäure erhalten werden. Anschließende Umkristallisation lieferte ein reines Produkt vom Schmp.: 143–144 °C (Lit.: 144–145 °C)¹⁰).

Ausbeute: 3,5 g (28% d. Th.).

α -Hydrazinoisobuttersäure XVIII

3,3 g der reinen Benzal- α -hydrazinoisobuttersäure wurden mit Wasserdampf zersetzt, der mit Wasserdampf flüchtige Benzaldehyd in die Vorlage übergetrieben und die zurückbleibende α -Hydrazinocarbonsäurelösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingengt. Wasserdampf wurde solange eingeleitet, bis die Lösung klar war und das Destillat nicht mehr nach Benzaldehyd roch. Der feste Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und die α -Hydrazinocarbonsäure mit absolutem Alkohol ausgefällt.

Ausbeute: 1,2 g (63% d. Th.); Schmp.: 228–230 °C (Lit.: 237 °C)¹⁰).

Benzal- α -hydrazino-n-buttersäure XIX

4 g α -Carbonamidhydrazino-n-buttersäurenitril wurden wie unter XVII behandelt (Erhitzungsdauer 45 Minuten). Nach Umkristallisieren als Alkohol ließen sich gelblich gefärbte Nadeln erhalten.

Ausbeute: 1,5 g (26% d. Th.); Schmp.: 124,5–125 °C (Lit.: 125 °C)¹¹).

Analyse: $C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,3) ber.: C 64,06; H 6,84; N 13,58;
gef.: C 64,02; H 6,93; N 13,50.

α -Hydrazino-n-buttersäure XX

1,36 g Benzal- α -hydrazino-n-buttersäure wurden wie unter XVIII beschrieben mit Wasserdampf behandelt und die α -Hydrazino-n-buttersäure aus farbloses, kristallines Pulver erhalten.

Ausbeute: 0,6 g (70% d. Th.); Schmp.: 212–214 °C (Lit.: 208 °C)¹¹).

Analyse: $C_4H_{10}N_2O_2$ (118,1) ber.: C 40,67; H 8,53; N 23,71;
gef.: C 40,74; H 8,55; N 23,86.

Benzal- α -hydrazino- α -methyl-n-buttersäure XXI

4 g α -Carbonamidhydrazino- α -methyl-n-buttersäurenitril wurden wie unter XVII behandelt (Erhitzungsdauer etwa 45 Minuten). Kleine, zierliche, gelblich gefärbte Nadeln.

Ausbeute: 1,4 g (25% d. Th.); Schmp.: 132–134 °C.

Analyse: $C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3) ber.: C 65,43; H 7,32;
gef.: C 65,35; H 7,24.

α -Hydrazino- α -methyl-n-buttersäure XXII

1,38 g Benzal- α -hydrazino- α -methyl-n-buttersäure wurden wie unter XVIII beschrieben zur α -Hydrazino- α -methyl-n-buttersäure umgesetzt. Nach Zugabe von absolutem Alkohol zur wäßrigen Hydrazinosäurelösung bildeten sich im Verlauf von zwei Tagen körnige, farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,5 g (60% d. Th.); Schmp.: 194–205 °C.

Analyse: $C_5H_{12}N_2O_2$ (132,2) ber.: C 45,44; H 9,15; N 21,20;
gef.: C 45,48; H 8,92; N 21,48.

Versuch zur Darstellung von α -Hydrazino- α -äthyl-n-buttersäure XXIII

5 g α -Carbonamidhydrazino- α -äthyl-n-buttersäurenitril wurden wie unter XVII behandelt (Erhitzungsdauer 45 Minuten). Mit Benzaldehyd ließ sich die Benzal- α -hydrazino-

α -äthyl-n-buttersäure nicht isolieren. Das sich aus der Lösung abscheidende Reaktionsprodukt bestand nur aus Benzalazin. Nach Umkristallisation aus Alkohol zeigte es einen Schmelzpunkt von 93–94°C (Lit.: 94°C¹¹). Die wäßrige Lösung wurde nicht zur Rückgewinnung des Ausgangsproduktes oder eines anderen Reaktionsproduktes aufgearbeitet.

Versuche zur Identifizierung des organischen Spaltproduktes bei der Verseifung des α -Carbonamidhydrazinoisobuttersäurenitrils XXIV

6 g α -Carbonamidhydrazinoisobuttersäurenitril wurden mit der sechsfachen Gewichtsmenge konzentrierter Salzsäure bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 10 ml Wasser verdünnt und die Lösung zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein kristallines Produkt zurück. Durch Aufnehmen in absoluten Alkohol ließ sich das bei der Reaktion gleichzeitig gebildete Ammoniumchlorid als unlöslicher Rückstand abtrennen. Nach dem Einengen der alkoholischen Lösung blieb ein festes Produkt (etwa 1,5 g) zurück, das in alkohol. Lösung mit der gleichen Gewichtsmenge p-Bromphenacylbromid eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wurde. Beim Abkühlen der alkoholischen Lösung unter 0°C kristallisierte kein p-Bromphenacyl ester aus. Die Lösung wurde mit dem gleichen Ergebnis eine weitere Stunde zum Sieden erhitzt.

Versuche zur Darstellung von Triazinderivaten

Dihydrodioxymethyltriazin XXV

4,8 g α -Carbonamidhydrazinopropionitril wurden zur Umwandlung in das Amid mit 24 ml konzentrierter Salzsäure zwei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit dem zweifachen Volumen Wasser wurde 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die überschüssige Salzsäure ließ sich durch dreimaliges Abdampfen im Vakuum und Aufnehmen in wenig Wasser entfernen. Dabei bildete sich ein kristallines Produkt, das als Ammoniumchlorid identifiziert werden konnte. Ausbeute: 2,1 g. Nach dem Verdampfen der Mutterlauge blieb ein kristalliner Rückstand, der mit Alkohol extrahiert wurde. Der größte Teil blieb dabei ungelöst zurück und konnte ebenfalls als Ammoniumchlorid erkannt werden. Ausbeute: 0,6 g. Aus der alkoholischen Lösung ließ sich nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in geringer Ausbeute eine schmierige Masse erhalten, die nicht weiter untersucht werden konnte.

Dihydrodioxäthyltriazin XXVI

4 g α -Carbonamidhydrazino-n-buttersäurenitril wurden mit 24 ml konzentrierter Salzsäure 5 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen und die Lösung wie beim Dihydrodioxymethyltriazin beschrieben weiterbehandelt. Als einziges identifizierbares Produkt wurde Ammoniumchlorid isoliert. Das bei der Aufarbeitung anfallende schmierige Reaktionsprodukt ließ sich wegen der geringen Ausbeute nicht weiter untersuchen.

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroelementaranalytischen Labor von Frau F. KNOBLOCH (†) und Frau N. SMIRNOWA durchgeführt, wofür wir an dieser Stelle herzlichst danken.

Berlin-Buch, Institut für Pharmakologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Januar 1967.