

HORST BAGANZ und HORST PEISSKER
 DARSTELLUNG VON
N,N'-ÄTHYLEN-BIS-AMINOSÄUREDERIVATEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität
 Berlin-Charlottenburg
 (Eingegangen am 15. Oktober 1957)

Durch Umsetzung von Äthylendiamin-dihydrochlorid mit KCN und Formaldehyd bzw. β -Methylmercapto-propionaldehyd wurden *N,N'-Äthylen-bis-glycin* bzw. -methionin erhalten, die mit Arylsulfonylchloriden in die entsprechenden Bis-sulfonamide übergeführt wurden. Die Ammonolyse der daraus dargestellten Ester mit wäßrigem Diäthylamin bzw. Hydrazinhydrat führte nicht zu den erwarteten Derivaten. Es entstanden vielmehr unter Verdrängungsreaktionen *p*-Nitrobenzolsulfonsäure-diäthylamid bzw. 1.2-Bis-[*p*-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazin.

N,N'-Äthylen-bis-aminosäurederivate sind unter Abwandlung der Synthese nach ZELINSKY-STADNIKOFF-BUCHERER¹⁾ von N. SCHLESINGER²⁾ und anderen Autoren³⁾ bereits dargestellt worden. In diesen Arbeiten finden sich jedoch Angaben weder für den einfachsten Vertreter, das *N,N'-Äthylen-bis-glycin*, noch für homologe schwefelhaltige Verbindungen dieser Körperklasse. Zwar ist nach einem Patent der I.G. Farbenindustrie⁴⁾ *N,N'-Äthylen-bis-glycin* zugänglich, jedoch werden dort keine Angaben über physikalische und chemische Eigenschaften der Verbindung gemacht.

Um Derivate dieser Verbindung untersuchen zu können, brachten wir Äthylendiamin-dihydrochlorid, Kaliumcyanid und Formaldehyd zur Reaktion. Zur Isolierung des dabei gebildeten *N,N'-Äthylen-bis-[aminoessigsäure-nitrils]* (I) wurde das Reaktionsgemisch nach einiger Zeit alkalisch gemacht und in der Kälte sofort mit Äther ausgezogen. Durch Fällen der getrockneten Ätherschicht mit Chlorwasserstoff wurde das Dihydrochlorid von I schließlich kristallin erhalten. Wurde I alkalisch verseift, so erfolgte beim Versuch der Isolierung durch Einengen der Lösung unter schonenden Bedingungen eine weitgehende hydrolytische Spaltung. Auch der Zusatz von Äthanol zur schnelleren Entfernung des Wassers bot keine Vorteile. Aus diesem

Reakt.-Temp.	Ausb. an <i>N,N'-Äthylen-bis-[<i>p</i>-nitro-benzol-sulfonyl-amino]-essigsäure</i> (II) nach 1 Stde.
20°	Reaktion verläuft sehr langsam, praktisch 0
30°	ca. 20 %
40°	ca. 50 %
50 - 55°	ca. 85 - 90 %
60°	ca. 80 %, wenig Harze
70° und höher	Verharzung, HCHO-Entwicklung

¹⁾ N. ZELINSKY und G. STADNIKOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1725 [1906].

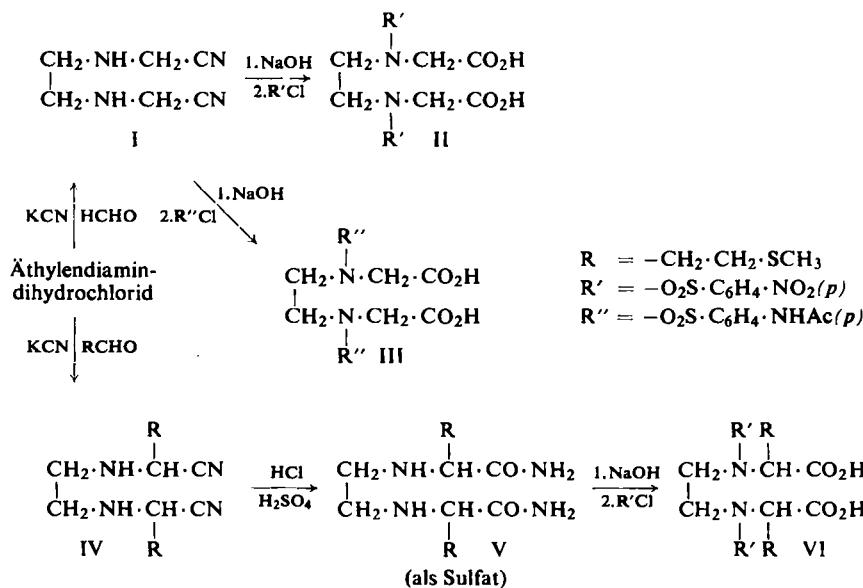
²⁾ N. SCHLESINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1135 [1911]; **45**, 1486 [1912]; **47**, 2406 [1914]; **58**, 1877 [1925].

³⁾ H. ZAHN und H. WILHELM, Angew. Chem. **63**, 267 [1951].

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 638071 (Erf.: R. FICK und H. ULRICH); P. FRIEGLÄNDER, Fortschr. Teerfarben-Fabrikat. **23**, 157; C. **1937** I, 4558.

Grunde wurde das in der Lösung befindliche Natriumsalz, nach völliger Entfernung des bei der Verseifung gebildeten NH_3 , mit der äquivalenten Menge *p*-Nitrobenzolsulfochlorid kondensiert. Wie eine Versuchsreihe zur Ermittlung der optimalen Bedingungen ergab, durfte die Temperatur dabei nicht über 55° steigen.

Nach der Kondensation wurde durch Abkühlen auf -10° das Natriumsalz von II kristallin erhalten, das durch Ansäuern mit Salzsäure die freie Säure lieferte. Diese enthielt auch nach wiederholtem Umkristallisieren eine nicht zu entfernende Menge *p*-nitrobenzolsulfonsaures Kalium. Dagegen gelang die Charakterisierung des *N,N'*-Äthylen-bis-glycins als *N,N'*-Äthylen-bis-[(*p*-acetamino-benzolsulfonyl-amino)-essigsäure] (III).



Zur Darstellung einer homologen schwefelhaltigen Verbindung wurde in gleicher Reaktionsfolge Äthylen-diamin-dihydrochlorid mit Kaliumcyanid und β -Methyl-mercaptopropanaldehyd zum Dinitril IV umgesetzt, das als Dihydrochlorid in hoher Ausbeute isoliert wurde. Dieses Nitril zeigte gegenüber einer Verseifung eine außerordentliche Beständigkeit. Mit einem Gemisch von konz. Schwefelsäure und konz. Salzsäure in der Kälte gelang es jedoch, die Amidstufe (V) zu erhalten. Durch alkalische Verseifung von V wurde *N,N*-Äthylen-bis-methionin erhalten, das als *p*-Nitrobenzolsulfonylderivat (VI) isoliert wurde.

Die Veresterung von II und VI mit äthanolischer Salzsäure führte zu schlecht kristallisierenden Estern, die nur durch ihre Schmelzpunkte charakterisiert werden konnten. Bei der Umsetzung dieser Ester mit Diäthylamin oder Hydrazinhydrat wurden nicht die erwarteten Diäthylamide bzw. -hydrazide erhalten, sondern durch Verdrängungsreaktion *p*-Nitrobenzolsulfonsäure-diäthylamid bzw. das Hydrazinsalz des 1,2-Bis-[*p*-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazins. Die Konstitution des Hydrazin-

derivates wurde durch Überführung in das Pyridinsalz, aus dem mit Ammoniak das Ammoniumsalz des 1.2-Bis-[*p*-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazins erhalten wurde, bewiesen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dihydrochlorid des N,N'-Äthylen-bis-[aminoessigsäure-nitrils] (I): In einem 1000-ccm-Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, Rührer und Thermometer versehen war, wurden 66.5 g (0.5 Mol) Äthylendiamin-dihydrochlorid und 65 g (1 Mol) Kaliumcyanid gegeben, wobei Abkühlung auf ca. 0° eintrat. Unter Röhren ließ man 110 ccm (1.1 Mol) 30-proz. Formaldehyd zutropfen, wobei die Reaktionstemperatur durch Eis-Wasser-Kühlung so reguliert wurde, daß die Temperatur im Kolben nicht über 25° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde die entstandene Lösung nach Entfernen des Kühlbades noch 2 Stdn. gerührt und dann 10 Stdn. stehengelassen. Nach Zusatz von 100 ccm 30-proz. Natronlauge wurde bei Zimmertemperatur dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Diese Ätherlösung wurde unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt, wobei das Hydrochlorid zunächst schleimig ausfiel. Es wurde aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 145 – 147° (Zers.).

Wegen der erheblichen Wasserlöslichkeit von I war die Extraktion mit Äther nicht quantitativ, so daß auf eine Ausbeutebestimmung verzichtet wurde.

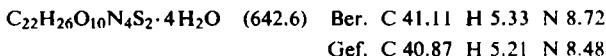
$C_6H_{10}N_4 \cdot 2 HCl$ (211.1) Ber. Cl 33.59 Gef. Cl 33.76

*N,N'-Äthylen-bis-[(*p*-nitro-benzolsulfonyl-amino)-essigsäure] (II):* 35 ccm einer 0.05 Mol enthaltenden wäßrigen Lösung von I wurden in 10 ccm 80° heiße 30-proz. Natronlauge eingegossen und in einem mit Rückflußkühler versehenen 100-ccm-Rundkolben auf einem 95° heißen Wasserbad 2 Stdn. gehalten. Unter lebhafter Ammoniakentwicklung ging die Verseifung vor sich. Anschließend wurde noch in der Reaktionslösung enthaltenes Ammoniak durch 1 stdg. Absaugen bei 40° entfernt. Dann wurde die Lösung auf einem Magnetrührer in einem 250-ccm-Becherglas mit 5 g Natriumhydroxyd versetzt und kräftig gerührt. Nachdem das Natriumhydroxyd gelöst war, wurde mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und 30 g technisches *p*-Nitrobenzolsulfochlorid von 75-proz. Reinheit zugesetzt, wobei die Temperatur auf 55° stieg. Es wurde 1 Stde. bei 55° kräftig gerührt und dann das nicht gelöste Bis-[4-nitro-phenyl]-disulfon abgesaugt. Das klare hellbraune Filtrat wurde auf –10° abgekühlt, wobei das Natriumsalz von II auskristallisierte. Unter kräftigem Rühren mit einem Glasstab wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1.5 eingestellt, II abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 23 – 24.5 g (85 – 90 % d. Th.); Schmp. 219 – 220° (Zers.).

Wegen einer nicht zu entfernenden geringen Verunreinigung mit *p*-nitrobenzolsulfonsaurem Kalium wurde keine Analyse durchgeführt.

*N,N'-Äthylen-bis-[(*p*-acetamino-benzolsulfonyl-amino)-essigsäure] (III):* Zu 50 ccm einer 0.05 Mol enthaltenden wäßrigen Lösung von äthylen-bis-aminoessigsäurem Natrium wurden 5 g Natriumhydroxyd und unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer 23 g *p*-Acetamino-benzolsulfochlorid portionsweise so zugesetzt, daß die Reaktionstemperatur 30° nicht überstieg. Nach 1 Stde. wurde filtriert und das Filtrat mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Dabei fiel eine geringe Menge einer schmierigen Verbindung aus, die unter Zusatz von A-Kohle abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde dann mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt und in einem Kältebad unter häufigem Anreiben auf –15° abgekühlt. Nach einiger Zeit kristallisierte III aus. Es wurde in der Kälte abgesaugt und kurz mit eiskaltem Äthanol

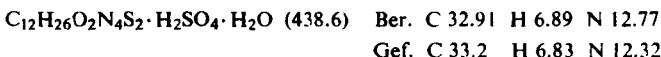
gewaschen. *III* kristallisierte mit 4 Mol. Wasser aus wäßrigem Äthanol. Ausb. 20 g (62.4 % d. Th.); Schmp. 187–189° (Zers.).



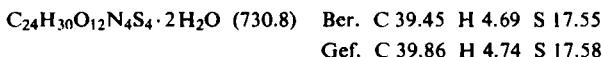
N,N'-Äthylen-bis-[α -amino- γ -methylmercapto-buttersäure-nitril] (IV): Wie bei *I* wurden 66.5 g (0.5 Mol) Äthylendiamin-dihydrochlorid und 65 g (1 Mol) Kaliumcyanid in 250 ccm Wasser suspendiert und 300 ccm Methanol zugegeben. Die Temperatur sank dabei auf 8°. Unter Röhren und Wasserkühlung ließ man 104 g (1 Mol) β -Methylmercapto-propion-aldehyd, gelöst in 100 ccm Methanol, so eintropfen, daß die Temperatur 18° nicht überstieg. Nach der Zugabe des Aldehyds wurde noch 3 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend über Nacht stehengelassen, wobei sich das gebildete Nitril teilweise ausschied. Dann wurde der Kolbeninhalt in 400 ccm Wasser gegossen, das sich in einem 2-l-Scheide-trichter befand, und dreimal mit je 250 ccm Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb das Nitril als Öl. Ausb. 120 g (83.3 % d. Th.). Zur Analyse wurde die Verbindung mit konz. Salzsäure in das Dihydrochlorid übergeführt und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 163° (Zers.).



Sulfat des N,N'-Äthylen-bis-[α -amino- γ -methylmercapto-buttersäure-amids] (V): 57.6 g (0.2 Mol) *IV* wurden mit 120 ccm konz. Salzsäure durch kräftiges Röhren vermischt. Nach dem Abkühlen wurde der Brei unter intensivem Röhren mit einem Glasstab portionsweise in 150 ccm konz. Schwefelsäure von 0° eingetragen. Anschließend wurde auf einem Magnetrührer 3 Stdn. gerührt, wobei eine klare gelbe Lösung entstand, die über Nacht stehend blieb. Nach einer Verseifungsdauer von 24 Stdn. wurde die nunmehr dunkelgefärbte Lösung mit 150 g Eis versetzt und auf –15° abgekühlt. Nach einiger Zeit schied sich ein Brei aus, der kalt abgesaugt und einige Male mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen wurde. Das *Sulfat V* kristallisiert aus 90-proz. Äthanol mit 1 Mol. Wasser. Ausb. 70–75 g (80–85 % d. Th.); Schmp. 188–190°.



*N,N'-Äthylen-bis-[α -(*p*-nitro-benzolsulfonyl-amino)- γ -methylmercapto-buttersäure] (VI):* 22 g (0.05 Mol) *Sulfat V* wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und 15 g Natriumhydroxyd zugegeben. Nachdem das Natriumhydroxyd gelöst war, wurde auf einem Magnetrührer mit Heizplatte 1/2 Stde. unter Röhren zum Sieden erhitzt. Zu der entstandenen trüben Lösung wurde etwas A-Kohle gegeben und nach kurzem Aufkochen heiß filtriert. Die nunmehr klare Lösung wurde auf 35° gekühlt und unter Röhren mit 30 g *p*-Nitrobenzolsulfochlorid von 75-proz. Reinheit portionsweise versetzt, wobei die Temperatur auf 65° anstieg. Unter fortwährendem Röhren wurde die Reaktionsmischung 1 Stde. bei 60° gehalten. Die heiße Lösung wurde schnell vom ungelösten Bis-[4-nitro-phenyl]-disulfon abgesaugt und auf –10° abgekühlt, wobei das Natriumsalz der gebildeten Säure auskristallisierte. Nunmehr wurde mit Salzsäure auf p_{H} 1 eingestellt und der entstandene Brei kräftig durchgerührt. Anschließend wurde in der Kälte schnell abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen. Die Verbindung kristallisierte aus 70-proz. Äthanol mit 2 Mol. Wasser mikrokristallin. Ausb. 31 g (86 % d. Th.); Schmp. 249–251° (Zers.).



Darstellung und Umsetzungen der Diäthylester von II und VI

a) *Diäthylester von II:* 11 g (0.02 Mol) II wurden mit 100 ccm 15-proz. äthanolischer Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei allmählich Lösung eintrat. Vom evtl. Un gelösten wurde filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft; der gebildete Ester blieb als öliger Rückstand, der im Kühlschrank nach 3 Wochen erstarrt war. Der Kristallbrei wurde mit 150 ccm Äther 1 Stde. erwärmt und schnell filtriert. Das Filtrat schied nach mehrtagigem Stehenlassen im Kühlschrank sehr wenig einer krist. Verbindung ab, Schmp. 158°. Aus anderen Lösungsmitteln wie Alkohole, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Nitrobenzol, die schon in geringer Menge in der Kälte lösten, kristallisierte der Ester auch beim starken Unterkühlen nicht mehr aus. Beim Fällen dieser Lösungen mit Petroläther, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff wurde wieder ein Öl erhalten, das nicht kristallisierte.

b) *Diäthylester von VI:* 14.5 g (0.02 Mol) VI wurden, wie unter a) angegeben, verestert und isoliert. Schmp. 110–112° (Äther). Dieser Ester zeigt das gleiche Verhalten wie der Diäthylester von II.

1. *Umsetzungen mit Diäthylamin:* 6 g *Diäthylester von II* bzw. 7 g *Diäthylester von VI* (0.01 Mol) wurden mit 50 ccm 33-proz. *Diäthylamin* übergossen, kurz erwärmt und die entstandene Lösung 72 Stdn. stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Diäthylamins unter Zusatz von Äthanol kristallisierte eine Verbindung, die durch Erhitzen in Propanol mit A-Kohle und anschließendes Umkristallisieren aus Äthanol analysenrein erhalten und als *p-Nitrobenzolsulfonsäure-diäthylamid*, das mit 1 Mol. Wasser kristallisierte, identifiziert wurde. Bei Änderung der Reaktionsbedingungen, wie Variation der Diäthylamin-Konzentration zwischen 20 % und 50 % und der Reaktionstemperatur und -zeit zwischen 0° und 30° und 24 bis 72 Stdn., konnten keine anderen Ergebnisse erzielt werden. Ausb. aus dem *Ester von II:* 3–4 g; Schmp. 144–145° (Lit.⁵⁾: 128°).

$C_{10}H_{14}O_4N_2S \cdot H_2O$ (276.3) Ber. C 43.45 H 5.84 N 10.13 S 11.59
Gef. C 43.36 H 5.73 N 9.88 S 11.53

2. *Umsetzungen mit Hydrazinhydrat:* Die gleichen Mengen der Ester wie unter 1. wurden in 50 ccm Äthanol gelöst und mit 10 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* kurz erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mehrere Stunden im Kühlschrank stehengelassen, wobei eine schwach gelbe Verbindung in Tafeln auskristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser ließ sich analysenreines *1,2-Bis-[p-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazin* in Form des Hydrazinsalzes mit 2 Mol. Kristallwasser erhalten. Das gleiche Ergebnis wurde bei Anwendung von 30 ccm 24-proz. *Hydrazinhydrat* erhalten. Ausb. 4–5 g, Schmp. 223–225° bzw. 4 g, Schmp. 224–225°, unter vorheriger Kristallwasserabgabe.

$C_{12}H_{14}O_8N_6S_2 \cdot 2 H_2O$ (470.4) Ber. C 30.64 H 3.86 N 17.87 S 13.62
Gef. C 30.39 H 3.81 N 18.07 S 13.72

Bis-pyridiniumsalz des 1,2-Bis-[p-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazins: 5 g (0.01 Mol) Hydrazinsalz des 1,2-Bis-[p-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazins wurden in 50 ccm wasserfreiem Pyridin suspendiert, auf die Siedetemperatur des Pyridins erhitzt und 2 Min. bei 117° gehalten. Die Farbe der gebildeten Lösung schlug dabei von Gelb nach Hellgelb um. Beim Abkühlen auf 10° kristallisierten innerhalb mehrerer Stunden schwach gelbe Nadeln aus der Lösung aus, die abgesaugt und nach dem Trocknen aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert wurden. Die Verbindung kristallisierte mit 1 Mol. Wasser. Ausb. 4–4.5 g (69–78 % d. Th.): Schmp. 151–153°.

$C_{22}H_{20}O_8N_6S_2 \cdot H_2O$ (578.6) Ber. C 45.7 H 3.79 Gef. C 45.9 H 3.51

⁵⁾ J. BÜCHI, R. LIEBERHERR und M. FLURY, *Helv. chim. Acta* **34**, 2083 [1951].

Umsetzung mit Ammoniak: 5.8 g (0.01 Mol) Bis-pyridiniumsalz wurden in einem 200-ccm-Zweihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehen war, in 150 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung wurde 1 Stde. lang Ammoniak eingeleitet. Anschließend wurde abgekühlt, wobei nach längerem Stehenlassen das Ammoniumsalz des 1,2-Bis-[*p*-nitro-benzolsulfonyl]-hydrazins schuppenförmig auskristallisierte. Aus wäßrigem Äthanol kristallisierte die Verbindung mit 2 Moll. Wasser, die beim Erhitzen abgegeben wurden. Ausb. 3.3—3.5 g (72.5—77 % d. Th.); Schmp. ab 270° (Zers.).

$C_{12}H_{13}O_8N_5S_2 \cdot 2 H_2O$ (455.4) Ber. N 15.37 S 14.08 Gef. N 15.14 S 14.34

GÜNTHER MAIER*)

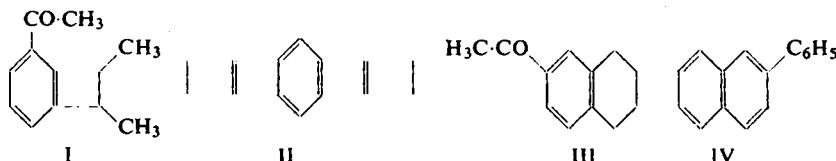
NOTIZ ZU EINER ARBEIT VON R. M. LAGIDSE UND
A. D. PETROW¹⁾ ÜBER DIE ALKYLIERUNG VON BENZOL
MIT BUTINDIOL-(1,4)-DIACETAT

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Nach Angaben der in der Überschrift genannten russischen Autoren soll die Reaktion von Butindiol-diacetat mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu den Verbindungen I und II führen, in denen ein bzw. mehrere Vierringe mit dem Benzolkern kondensiert sind. Die Verbindungen sollen so zustande kommen, daß das Butindiol-diacetat in seiner tautomeren Form als 2,3-Diacetoxy-butadien reagiert.

Im Zusammenhang mit andern im Karlsruher Institut laufenden Arbeiten²⁾ über Cyclobutanderivate sollten die von vornehmlich wenig wahrscheinlichen Befunde nachgeprüft werden.

Tatsächlich konnten die beiden Verbindungen, nämlich ein Keton vom Sdp. 0.4 98° (Semicarbazone Schmp. 224°, nach L. und P. 219°) und ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 102°, isoliert werden³⁾; allerdings mußte dazu das von LAGIDSE und PETROW angegebene Verhältnis der Reaktionspartner nicht unwesentlich geändert werden⁴⁾. Die Konstitutionsermittlung ergab aber für das Keton die Formel III des 6-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalins, für den Kohlenwasserstoff die des β -Phenyl-naphthalins (IV).



*) Diplomarbeit, Techn. Hochschule Karlsruhe 1957.

¹⁾ Doklady Akad. Nauk SSSR 83, 235 [1952]; C. 1954, 1713.

²⁾ Z. B. R. CRIEGEE und G. LOUIS, Chem. Ber. 90, 417 [1957].

³⁾ Daneben entstand noch ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 86—88°, der bei der Dehydrierung mit Schwefel in den Kohlenwasserstoff vom Schmp. 102° überging.

⁴⁾ $AlCl_3$:Benzol:Diacetat = 2:3:1 statt 1:3:2.