

314. C. A. Bischoff und A. Hausdörfer:
Ueber Derivate des Paratolyglycins.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnikums zu Riga.]

(Eingegangen am 21. Juni.)

XVII. Paratolyglycin, $\overset{1}{\text{C}}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4\overset{4}{\text{N}}\text{H}\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$.

Hr. Ostolecki sollte die Bedingungen feststellen, unter welchen dieser Körper am glattesten in das schon bekannte *p*-Ditolyl- $\alpha\gamma$ -diacipiperazin¹⁾, $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}\langle\begin{smallmatrix} \text{CO}-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CO} \end{smallmatrix}\rangle\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, Schmelzpunkt 252—253°, überginge.

Abenius erwähnt, dass sowohl diese Methode (P. Meyer) als seine Methode aus dem Brom- bzw. Chloracetyluid eine sehr unbefriedigende Ausbeute gaben.

Das Glycin wurde in reichlicher Ausbeute aus Chloressigsäure, Natriumacetat und Paratoluidin erhalten und durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt (Schmp. 166—168°). Nach den früher in Bezug auf das Orthotolyglycin mitgetheilten Beobachtungen schien es gerathen, die Ueberführung in das Piperazin durch mässige Steigerung der Temperatur vorzunehmen. Es wurde zuerst längere Zeit auf 110—120°, später auf 200° (3—4 Stunden) erhitzt. Die so erhaltene glasige Masse wurde mit Aether stark durchgerieben und ging dabei in ein krystallinisches Pulver über. Dasselbe wurde durch Waschen mit Aether vollständig farblos und zuletzt aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Nachdem zur Entfernung etwa unzersetzten Glycins eine halbe Stunde mit concentrirtem Ammoniak ausgekocht worden war, wurde mit heissem Wasser ausgewaschen und aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Die dadurch erhaltenen feinen, farblosen Nadeln schmolzen jedoch schon zwischen 208 und 210° und konnten daher unmöglich das gesuchte Piperazin sein. Der Körper war in Wasser und in Ammoniak schwer löslich, leicht löslich dagegen in Aether, Chloroform und heissem Alkohol. Seiner Zusammensetzung nach ist er das

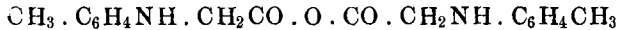
Imid des Paratolyglycins,



	Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	Gefunden			
C	69.5	69.2	69.2	—	— pCt.
H	6.7	7.0	6.8	—	»
N	13.5	—	—	14.1	14.0 »

¹⁾ Vergl. Abenius, loc. cit. p. 433.

Vermuthlich ist diese Verbindung aus dem primär entstandenen Anhydrid:



durch die Einwirkung des zur Reinigung verwendeten concentrirten Ammoniaks entstanden. Als die Reactionsmasse auf 215—220° erhitzt worden war, entzog ihr Ligroin ein Product, welches nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Aether zwischen 142 und 145° schmolz und möglicher Weise das gesuchte Anhydrid darstellt.

Bemerkenswerth ist die Beständigkeit des beschriebenen Imids. Sowohl beim Erhitzen mit concentrirter wässeriger als alkoholischer Kaliumhydratlösung konnte kein Ammoniak nachgewiesen werden. Der Rückstand schmolz glatt bei 210°. Das alkalische Filtrat gab mit Salzsäure keine Fällung und liess auch nichts in den zum Ausschütteln verwendeten Aether übergehen. Als das Imid mit concentrirter Salzsäure gekocht wurde, löste es sich auf, plötzlich aber erstarrte das Ganze in der Hitze zu einer weissen krystallinischen Masse, welche ebenfalls aus dem unveränderten Imid (Schmp. 208—210°) bestand. Die abfiltrirte salzsaure Lösung enthielt weder Chlorammonium, noch ein nach der Neutralisation in Aether lösliches Product.

Hr. Chatzkelewitsch, welcher die Arbeit zur Zeit fortsetzt, fand, dass das erwähnte Paratolyglycin durch Erhitzen auf 230—250° in das erwartete Piperazin übergeführt wurde, welches aus heissem Alkohol in feinen weissen Nadeln, die nach dem Umkrystallisiren aus heissem Eisessig den Schmelzpunkt 254° zeigten, erhalten werden konnte. Beim weiteren Verdampfen der alkoholischen Lösungen wurden Antheile erhalten, welche beträchtlich niedriger schmolzen. Ebenso schmolzen die Producte niedriger (bei etwa 184°), die durch kürzeres Erhitzen des Glycins auf Temperaturen von 200—220° erhalten wurden. Wir werden auf dieselben später zurückkommen.

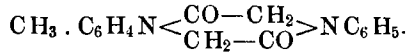
XVIII. Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das *p*-Tolyglycin.

Hr. Kokeli, welcher mit der Ausführung dieser Versuche beschäftigt ist, fand bis jetzt, dass das Glycin hierbei eine partielle Spaltung erleidet. Gleiche Moleküle der Ingredienzien wurden eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Masse wurde sodann mit kaltem Wasser übergossen und mit Ammoniak behandelt. Der mit verdünntem Ammoniak ausgewaschene Rückstand schmolz nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser bei 147°.

Ob Acet-*p*-toluid (Schmp. 147°) oder das zuvor erwähnte Anhydrid vorliegt, muss weiter entschieden werden. Aus den ammoniakalischen Filtraten, welche zunächst mit Aether ausgeschüttelt wurden, fiel auf Salzsäurezusatz eine neue Säure, welche aus Alkohol umkrystallisirt

zwischen 219—222° schmolz, vor dem Schmelzen jedoch sich etwas zersetzte. Die Leichtlöslichkeit in Alkalien charakterisirt diesen Körper als eine Säure. Seine Zusammensetzung ist noch nicht festgestellt.

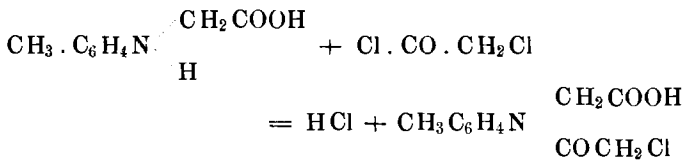
XIX. Paratolylphenyl- $\alpha\gamma$ -diacipiperazin,



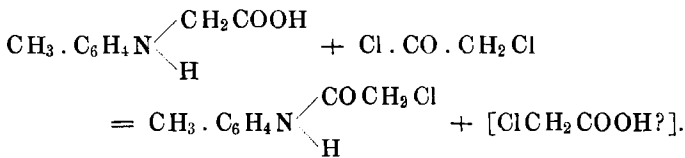
5 g Bromacetylphenylglycin, 2 g *p*-Toluidin und 2 g entwässertes Natriumacetat wurden so lange auf 140—150° erhitzt, bis die geschmolzene Masse wieder fest wurde. Die feste Masse wurde mit Wasser ausgekocht und der Rückstand aus heissem absolutem Alkohol umkrystallisirt. Wir erhielten so feine farblose Nadelchen, welche glatt bei 220—221° schmolzen und in Alkalien unlöslich waren. Der Körper stellt jedenfalls das gesuchte Piperazin dar. Aus den alkoholischen Mutterlaugen war eine zweite Substanz nicht zu isoliren.

Ber. für C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	Gefunden
C 72.9	72.9 pCt.
H 5.7	6.0 »

Wir wollten nun denselben oder einen isomeren Körper aus Chloracetyl-*p*-tolylglycin und Anilin darstellen. Hierbei zeigte sich aber ein abweichendes Verhalten gegenüber der Phenylverbindung. 7 g in Aether gelöstes Chloracetylchlorid wurden allmählich unter Umschütteln mit 10 g fein gepulvertem *p*-Tolylglycin versetzt. Nach dem Verjagen des Aethers wurde mit heissem Wasser versetzt; da sich die Masse hierin nicht löste, wurde die Lösung durch Zusatz von Alkohol bewerkstelligt. Beim Erkalten schieden sich schöne weisse Nadeln aus, welche bei 162° schmolzen, in Alkalien unlöslich waren und Chlor enthielten. Danach vermutheten wir, dass statt des nach der Gleichung:

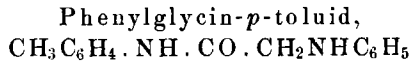


erwarteten Chloracetyltolylglycins das von Tommasi¹⁾ beschriebene Chloracettoluid entstanden war:



¹⁾ Bull. soc. chim. 19, 400.

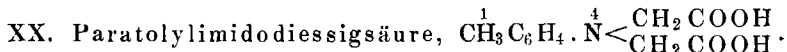
Zur Bestätigung dieser Auffassung der eigenthümlichen Reaction erhitzen wir 2.5 g der neuen Verbindung mit 1 g Anilin und 1 g wasserfreiem Natriumacetat eine Stunde lang auf 140—150°, bis die geschmolzene Masse wieder fest geworden war. Nach dem Auskochen mit Wasser, Umkrystallisiren aus Alkohol wurden farblose, harte, federartig gruppirte Prismen erhalten, welche chlorfrei waren und bei 165° schmelzen. Bei der Analyse wurden Zahlen erhalten, welche den Körper als



erscheinen lassen:

Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	Gefunden
C 75.0	74.7 pCt.
H 6.7	6.8 »

Diese Reaction zeigt daher, wie aus der oben gegebenen Gleichung ersichtlich ist, einen gewissen Parallelismus mit der sub XVIII erwähnten Spaltung des Paratolyglycins durch Essigsäureanhydrid. Die aus Stickstoff durch die CH_2 -Gruppe verbundenen Reste werden durch die Gruppe CO des Acetanhydrides bezw. Chloracetylchlorids verdrängt. In dieser Reaction unterscheidet sich also das Paratolyglycin ganz wesentlich vom Orthotolyglycin, dessen Verhalten sub XVI angegeben ist. Dadurch wird es auch verständlich, warum die Ueberführung der Paraverbindung in das sub XVII beschriebene Diacipiperazin erheblich schwieriger sich vollzieht.



Diese Substanz wurde von Hrn. A. Wershbinsky aus *p*-Tolylglycin dargestellt. Das hierzu nothwendige Glycin wurde nach vielfach variirten Versuchsbedingungen schliesslich am besten auf folgendem Weg erhalten:

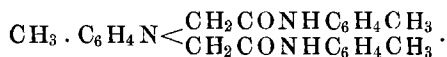
50 g Toluidin, 50 g Chloressigsäure (statt der berechneten 45 g) und 70 g Natriumacetat wurden in der Weise verarbeitet, dass letzteres in wenig Wasser gelöst, mit dem Toluidin versetzt und unter tüchtigem Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt wurde, bis sich eine Emulsion gebildet hatte. Dazu kam die concentrirte wässrige Lösung der Chloressigsäure und nun wurde ungefähr 2 Stunden erhitzt. Dabei wurde schon in der Hitze die Masse ziemlich consistent. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Krystalle abfiltrirt und zweimal aus Wasser umkrystallisirt. Der Schmelzpunkt lag zwischen 166 bis 168°. Die Ausbeute betrug 30—35 g.

Zur Gewinnung der zweibasischen Säure wurden 20 g Glycin in Wasser, welchem 26 g Natriumcarbonat zugesetzt waren, gelöst und

dieses Gemisch vorsichtig zu einer 20 g Chloressigsäure enthaltenden wässrigen Lösung hinzugegeben. Die Masse wurde allmählich auf 115—120°, später auf 130—135° erhitzt. Die Reaction dauerte zwei Stunden. Auch hier musste zur Vermeidung von Nebenreactionen die Temperatur genau eingehalten, beziehungsweise dafür gesorgt werden, dass die Masse immer in Lösung blieb. Aus der erkalteten Masse fiel concentrirte Salzsäure im Ueberschuss einen weissen, amorphen Niederschlag, welcher beim Reiben mit dem Glasstabe krystallinisch wurde und sich rasch absetzte. Schleimige Bestandtheile verhinderten manchmal das Krystallisiren der zweibasischen Säure, so dass es vorzuziehen ist, mit Salzsäure fractionirt zu fällen. Durch Umkrystallisiren aus Wasser wurden schön ausgebildete farblose Nadeln erhalten, welche bei 100° Wasser abgaben und sich zwischen 137 und 144° unter Schmelzen zersetzten. An der Luft verharzten dieselben nach kurzer Zeit. Die Lösung dieser Substanz in Ammoniumcarbonat wurde durch Salzsäure wieder amorph gefällt. Diese Fällung gab beim Umkrystallisiren aus Aether rasch verharzende Krystalle. Ebenso unbeständig waren die durch fractionirte Fällung der ätherischen Lösung mit Ligroïn erhaltenen Krystalle, welche zwischen 138 und 141° schmolzen. Da die Krystalle auch im Exsiccator sich in ein nach Toluidin riechendes Harz verwandelten, so musste von der Analyse abgesehen werden. Aus den im folgenden beschriebenen Reactionen ist es jedoch ganz sicher, dass die gesuchte Tolylimidodiessigsäure vorlag.

Die Säure ist in kaltem Aether und Aceton, in heissem Chloroform, Wasser und Alkohol löslich, unlöslich dagegen in Ligroïn, Benzol und Xylol. 20 g Glycin hatten 35 g der zwischen 135 und 140° schmelzenden Säure, welche aus Ammoniumcarbonatlösung durch Salzsäure gefällt war, ergeben.

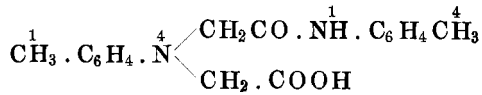
12 g dieser Säure wurden mit 6 g *p*-Toluidin verrieben und unter Umrühren zwei Stunden lang auf 150—160° erhitzt. Dabei entwich in geringer Menge Kohlensäure. Die Masse erstarrte zu einem Harzkuchen, welcher mit kochendem Ammoniak extrahirt wurde, bis eine abfiltrirte Probe mit Salzsäure keine Fällung mehr zeigte. Der Rückstand ist vermuthlich das Ditolid:



Aus der sich rasch roth färbenden ammoniakalischen Lösung fiel Salzsäure einen voluminösen, amorphen Niederschlag, welcher wieder in Ammoniumcarbonat gelöst und durch Salzsäure gefällt wurde. Durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wurden sehr schöne lange Nadeln erhalten, welche nach dem Waschen mit Aether als seidenglänzende, verfilzte Krystallmasse zurückblieben.

Die Säure schmolz unter Zersetzung bei 222°.

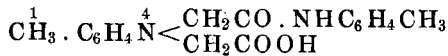
Die Analyse ergab die für die Formel



berechneten Werthe:

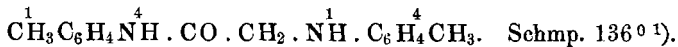
	Berechnet	Gefunden	
	für C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	1. (XX)	2. (XXI)
C	69.2	69.5	69.0 pCt.
H	6.4	6.6	6.6 »

XXI. Paratolylimidodiessigsäuremonotoluid,



aus Tolyglycintoluid.

Hr. Kamisucki stellte sich das Toluid aus 3 Mol. Toluidin und 1 Mol. Chloressigsäure mit 50 pCt. Ausbeute durch Erhitzen auf 140° dar. Nach dem Waschen mit heissem Wasser war die Verbindung rein.



1 Mol. des Toluids wurde mit 1 Mol. Natriumacetat und 3 Mol. Chloressigsäure auf 135—145° während einer Stunde erhitzt. Die erstarrte Masse wurde mit Natronlauge ausgekocht und die Lösung mit Salzsäure gefällt. Durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wurden Nadeln erhalten, welche bei 222° schmolzen. Die Säure war wie die oben beschriebene in kaltem und heissem Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol, Aether und Chloroform schwer, in heissem Alkohol, Aether, Benzol, Eisessig, Aceton und Ligroïn löslich. Die Analyse ergab die sub XX 2 angegebenen Werthe. Die Ueberführung dieser Säure in das αδ-Diacipiperazin durch Essigsäureanhydrid ist im Gange.

¹⁾ Vergl. P. Meyer, diese Berichte VIII, 1158.