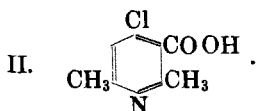


530. A. Michaelis und R. Hanisch: Ueber den 2.6-Dimethyl-4-Chlor-Nicotinsäureäthylester.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 15. August 1902.)

A. Michaelis und K. v. Arend¹⁾ haben kürzlich gezeigt, dass durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Amidocrotonsäureester in ziemlich reichlicher Menge eine der Lutidinreihe angehörige basische Verbindung entsteht, die sie als ein 2.6-Dimethyl-Chlor-Aethoxy-Lutidin ansprachen. Die nähere Untersuchung dieses Körpers hat ergeben, dass derselbe ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoff-Atom (also die Gruppe CO) mehr enthält und demnach ein Carbonsäureester von der Formel (I) ist. Es ergab sich dies mit Sicherheit daraus, dass die Verbindung beim Erhitzen mit wässrigem Alkali verseift wird und in eine Dimethylchlornicotinsäure (II) übergeht:



Ausserdem giebt sie beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im Einschmelzrohr γ -Lutidon (unter Abspaltung von Kohlensäure), während ein Chloräthoxylutidin nothwendig ein Dioxylutidin ergeben haben müsste.

Weitere Analysen mit sorgfältig gereinigtem Material ergaben in der That die Richtigkeit der neuen Formel. Wir theilen hier die analytischen Zahlen für eine Analyse, sowie das Mittel der sechs im Ganzen ausgeführten Verbrennungen mit.

0.1414 g Sbst.: 0.2928 g CO₂, 0.0760 g H₂O. — 0.1644 g Sbst.: 0.1125 g AgCl. — 0.1716 g Sbst : 10.5 ccm N (24°, 758 mm).

C₁₀H₁₂O₂NCl. Ber. C 56.23, H 5.62, Cl 16.62, N 6.55.

Gef. » 56.08, » 5.97, » 16.90, » 6.84.

Im Mittel » 56.29, » 5.87, » 16.85, » 6.72.

Die Bildung des Esters erfolgt entsprechend der früher angegebenen Gleichung, nur dass die Gruppe CO jetzt auf der linken Seite steht, während sie sich früher auf der rechten Seite als Kohlenoxyd befand: $2 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{POCl}_3 = \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl} + \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} + \text{NH}_4\text{Cl} + \text{HPO}_3$.

Die Eigenschaften des Esters entsprechen völlig den früher angegebenen. Die Molekularrefraction berechnet sich aus der jetzigen Formel zu 55.3, während sie (wie in der ersten Mittheilung angegeben) zu 55.47 gefunden wurde. Der Ester ist schon vorher von Collie²⁾ durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Lutidon-

¹⁾ Diese Berichte 34, 2283 [1901].

²⁾ Journ. Chem. Soc. 59, 176.

monocarbonsäureester erhalten worden. Er siedet nach Collie bei 263—264° corr., während wir den Siedepunkt uncorr. zu 258° fanden.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Amidocrotonsäureester lässt sich der Dimethylchlornicotinsäureester in jeder beliebigen Menge leicht erhalten. Es sind zu der vorliegenden Untersuchung mehr als 500 g desselben dargestellt worden. Der Ester ist ein ausgezeichnetes Material zur synthetischen Darstellung einer Reihe interessanter Körper. Zunächst beschreiben wir die Verbindungen, welche die Constitution desselben feststellen.

Das früher beschriebene salzsaure Salz und die Doppelsalze sind die entsprechende Derivate dieses Esters. Das salzsaure Salz (Schmp. 134°) ist sehr hygroskopisch und daher schwer analysenrein zu erhalten. Es giebt deshalb für Chlor leicht etwas zu hohe Zahlen (gef. früher 15.56 pCt. Chlor, ber. Cl 14.20). Die Doppelsalze zeigen den hohen Molekulargewichten entsprechend keine sehr grossen Differenzen in den analytischen Zahlen gegen die früher angegebenen Formeln.

Das Platindoppelsalz, $(C_{10}H_{12}NO_2Cl, HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$, (Schmp. 198°) verliert bei 115° das Krystallwasser.

0.1566 g Sbst.: 0.1532 g CO_2 , 0.0528 g H_2O . — 0.1486 g Sbst.: 0.0324 g Pt.

$C_{20}H_{26}N_2O_4PtCl_8 + 4H_2O$. Ber. C 26.26, H 3.72, Pt 21.33.

Gef. » 26.60, » 3.75, Pt 21.80.

Das wasserfreie Salz gab 23.06 pCt. Ptatin, während die Formel 23.16 pCt. verlangt.

Das Quecksilberdoppelsalz, $C_{11}H_{12}NO_2Cl, HCl, HgCl_2$, (Schmp. 112°), liefert bei der Analyse leicht etwas zu viel Quecksilber.

0.2941 g Sbst.: 0.1322 g HgS .

$C_{10}H_{13}NO_2Cl_4Hg$. Ber. Hg 38.38.

Gef. » 38.80 (früher 40.24).

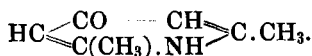
Die Eigenschaften dieser Salze entsprechen völlig den früher angegebenen. Das Golddoppelsalz schmilzt bei 116—117°, das Pikrat (gelbe, derbe Krystalle) bei 129°.

Erhitzt man den Ester mit Jodmethyl im Einschmelzrohr auf 95—100°, so tritt nicht allein Jod und Methyl an den Stickstoff, sondern es wird auch das Chloratom durch Jod ersetzt. Die Verbindung $C_{10}H_{12}O_2NJ, CH_3J$ bildet, aus heissem Wasser umkrystallisiert, schwach gelbe, hexagonale Prismen oder fast weisse, dünne, lange Nadeln, die bei 194° schmelzen. Mit Brommethyl erhält man in analoger Weise das einfache Brommethylat, $C_{10}H_{12}O_2NCl, CH_3Br$, das weisse, nadelförmige Krystalle bildet, die bei 198° schmelzen. Behandelt man diese Verbindungen in wässriger Lösung mit Silberoxyd, so erhält man kein Hydroxyd, sondern eine intensiv roth gefärbte Flüssigkeit, aus der sich nichts Fassbares isoliren lässt.

Als Nebenproduct bei der Darstellung des Dimethylchlorticoninsäureesters entsteht eine geringe Menge des Lutidonmonocarbonsäureesters, $C_{10}H_{13}NO_3$, der sich auch beim Erhitzen des Esters im Einschmelzrohr auf 270° , neben anderen Producten, bildet. Er krystallisirt aus Benzol in sehr kleinen Krystallen, die bei 160° schmelzen und durch Verseifung in Lutidonmonocarbonsäure übergehen.

Einwirkung von concentrirter Salzsäure auf den Ester.

10 g des Esters wurden mit der dreifachen Volummenge rauchender Salzsäure 8 Stunden lang auf 150° erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres, dessen Inhalt eine krystallinische Masse darstellte, entwich ein Gas, das mit grünesäunter Flamme verbrannte und daher offenbar Chloräthyl enthielt. Der Rohrinhalt wurde durch Erhitzen auf dem Wasserbade von der überschüssigen Salzsäure befreit, dann mit wässrigem Natriumcarbonat versetzt, wiederum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen. Der beim Verdunsten des Filtrates hinterbleibende Körper wurde zuletzt aus viel heissem Chloroform umkrystallisirt. Er ergab sich seiner Zusammensetzung und seiner Eigenschaften nach als γ -Lutidon,



0.0873 g Sbst.: 0.2205 g CO_2 , 0.0554 g H_2O . — 0.0943 g Sbst.: 9.8 ccm N (22.5° , 758 mm).

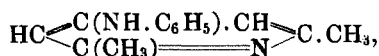
C_7H_9NO . Ber. C 68.29, H 7.32, N 11.39.

Gef. » 68.74, » 7.05, » 11.69.

Das Lutidon schmolz bei 224 — 225° , war in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Chloroform schwer, in Benzol und Aether garnicht löslich. Auch durch die Analyse des salzsauren Salzes, sowie durch Darstellung des *N*-Methyllutidons mittelst Erhitzens des Lutidons mit Jodmethyl und Aetzkali wurde nachgewiesen, dass in der That γ -Lutidon vorlag. Die Methylverbindung krystallisirte mit 3 Mol. Wasser und schmolz dann bei 111° , während der Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung bei 245° lag.

Einwirkung von Anilin,

Anilin wirkt auf den Dimethylchlornicotinsäureester ganz ähnlich wie Salzsäure ein, indem unter Abspaltung von Chloräthyl und Kohlensäure Phenylamidolutidin,



entsteht.

5 g des Esters wurden mit derselben Menge Anilin im Einschmelzrohr 12 Stunden lang auf 180° erhitzt und aus dem festen Rohrinhalt

durch fractionirte Krystallisation und Ausschütteln mit Aether nach Zusatz von Alkali das Phenylamidolutidin gewonnen. Es bildete, entsprechend den Angaben von Conrad und Epstein¹⁾, farblose Krystalle, die bei 150° schmolzen, und gab mit Schwefelsäure und Salpetersäure die charakteristische blutrothe Färbung.

0.1212 g Sbst.: 16.2 ccm N (28°, 738 mm).

$C_{13}H_{14}N_2$. Ber. N 14.14. Gef. N 14.23.

Das salzsaure Salz krystallisirte in gut ausgebildeten Formen und schmolz bei 265°, das Platindoppelsalz bei 209°, entsprechend den Angaben von Conrad und Epstein.



Erhitzt man den Ester etwa 5 Stunden lang mit wässrigem Aetzkali am Rückflusskühler, so geht derselbe unter Verseifung in Lösung. Man leitet dann Kohlensäure ein, bis alles Kali in das Carbonat übergegangen ist, verdampft zur Trockne und extrahirt mit absolutem Alkohol. Das hinterbleibende Kaliumsalz wird in Wasser gelöst und durch Zusatz von Silbernitrat das entsprechende Silbersalz als weisser Niederschlag gefällt. Dieses Salz wird dann nach dem Auswaschen in Wasser suspendirt, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff alles Silber als Sulfid gefällt und die beim Eindampfen des Filtrats hinterbleibende Säure aus Alkohol umkrystallisirt. Nach dem Trocknen bei 115° ergab dieselbe bei der Analyse:

0.1583 g Sbst.: 0.2998 g CO_2 , 0.0615 g H_2O . — 0.1060 g Sbst.: 7.2 ccm N (21°, 754 mm). — 0.1030 g Sbst.: 0.0794 g AgCl.

$C_8H_8NO_2Cl$. Ber. C 51.75, H 4.32, N 7.59, Cl 19.93.

Gef. » 51.68, » 4.28, » 7.55, » 19.07.

Die Dimethylchlornicotinsäure bildet weisse Krystalle, die bei 168—170° schmelzen. Sie krystallisirt aus Wasser oder wässrigem Alkohol mit 2 Mol. Krystallwasser, das aber schon beim Liegen an der Luft theilweise abgegeben wird, sodass es nicht genau zu bestimmen ist (ber. 11.8 Proc., gef. 9.3 Proc.). Sie ist auch in Chloroform, wenn auch schwer, löslich, unlöslich in vielen anderen organischen Lösungsmitteln. Das Kaliumsalz dieser Säure wurde schon von Collie²⁾ dargestellt, aber nicht weiter untersucht.

Erhitzt man die Säure im Oelbade auf 175°. so spaltet sie Kohlensäure ab, indem Chlorlutidin entsteht. Da nur eine geringe Menge desselben vorlag, wurde es in das Platindoppelsalz übergeführt. Dieses schmolz bei 225°, übereinstimmend mit den Angaben von

¹⁾ Diese Berichte 20, 165 [1887].

²⁾ Journ. Chem. Soc. 59, 176.

Conrad und Epstein, und gab bei der Analyse die richtige Menge von Platin.

0.1008 g Sbst.: 0.0283 g Pt.

$C_7H_9NCl_2$. Ber. Pt 28.14. Gef. Pt 28.07.

2.6-Dimethyl-4-Aethoxy-Nicotinsäure,

Erhitzt man den Dimethylchlornicotinsäureester mit alkoholischem Alkali im Einschmelzrohr, so wird nicht allein der Ester verseift, sondern auch das Chlor durch Aethoxyl ersetzt. Man wendet am besten alkoholisches Natron an und erhitzt mit einem Ueberschuss desselben 10 Stunden auf 170° . Aus dem Reactionsproduct wird in derselben Weise, wie bei der Dimethylchlornicotinsäure angegeben, über das Silbersalz die freie Säure isolirt und durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser rein erhalten.

0.1498 g Sbst.: 0.3363 g CO_2 , 0.0946 g H_2O . — 0.1376 g Sbst.: 9 ccm N (21° , 754 mm).

$C_{10}H_{13}NO_3$. Ber. C 61.54, H 6.01, N 7.18.

Gef. » 61.23, » 6.65, » 7.27.

Die Dimethyläthoxynicotinsäure krystallisirt in weissen Nadeln, die 3 Mol. Krystallwasser enthalten, das schon zum Theil beim Trocknen an der Luft, völlig bei 98° abgegeben wird. Sie schmilzt bei $200-201^{\circ}$.

Das Natriumsalz, $(CH_3)_2C_5HN(OC_2H_5)COONa$, wie oben angegeben dargestellt, krystallisirt aus absolutem Methyl- oder Aethyl-Alkohol in gut ausgebildeten Formen und ist leicht in Wasser, etwas schwerer in Alkohol löslich. Es gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0.1245 g Sbst.: 0.2551 g CO_2 , 0.0600 g H_2O . — 0.2030 g Sbst.: 0.0641 g Na_2SO_4 .

$C_{10}H_{12}NO_3Na$. Ber. C 55.30, H 5.53, Na 10.59.

Gef. » 55.80, » 5.35, » 10.29.

Das Silbersalz, $(CH_3)_2C_5HN(OC_2H_5)COOAg$, durch Wechselwirkung des Natriumsalzes mit Silbernitrat erhalten, krystallisirt aus Alkohol in weissen Prismen.

0.1400 g Sbst.: 0.0449 g Ag.

$C_{10}H_{12}NO_3Ag$. Ber. Ag 32.45. Gef. Ag 32.07.

Salzsaures Salz, $(CH_3)_2C_5HN(OC_2H_5)COOH, HCl$. Die Verbindung wird durch Eindampfen des Natriumsalzes mit Salzsäure auf dem Wasserbade und Umkrystallisiren des Rückstandes aus Alkohol erhalten.

0.1541 g Sbst.: 0.0985 g AgCl.

$C_{10}H_{14}NO_3Cl$. Ber. Cl 15.43. Gef. Cl 15.85.

Das Salz ist in Wasser sehr leicht, in Alkohol etwas schwerer löslich und schmilzt bei 127°.

Durch Condensation des Dimethylchlornicotinsäureesters mit Phenylhydrazin und Hydrazin-Hydrat werden weitere, zum Theil ringförmige Verbindungen erhalten, die zu Indazolderivaten der Lutidinreihe geführt haben. Dieselben werden in einer späteren Mittheilung beschrieben werden.

Rostock, 14. August 1902.

531. Carl Neuberg: Ueber Cystein. I.

[Aus dem chem. Laboratorium des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 28. Juli 1902.)

Constitution des Cysteins.

Eigene Misserfolge und die anderer Autoren, Cystein synthetisch auf Grund der zuerst von E. Kütz¹⁾ aufgestellten und besonders von

E. Baumann²⁾ vertretenen Formel $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \text{---} \text{COOH} \text{ (I)} \\ \searrow \text{SH} \end{array}$ darzustellen,

führten zu der Ueberzeugung, dass Cystein nicht die ihm bisher zugeschriebene Constitution besitzt. Nach der Kütz-Baumann'schen Formel erscheint Cystein als Ammoniakadditionsproduct der Thio-brenztraubensäure ($\text{COOH} \cdot \text{CS} \cdot \text{CH}_3$); Baumann gründet seine Formulirung im Wesentlichen auf die Ueberführung des Cysteins durch Kochen mit Natronlauge in Brenztraubensäure, wobei Schwefelwasserstoff und Ammoniak abgespalten werden; die Ausbeute an Brenztraubensäure ist dabei aber sehr klein.

Eine Entstehung von Brenztraubensäure oder gar von ihren Umwandlungsproducten (Oxalsäure und Uvitalsäure) in geringer Quantität kann nach den Erfahrungen der letzten Jahre keineswegs als beweisend für die Kütz-Baumann'sche Formel gelten; denn sie steht auch mit den Formeln II und III, d. h. mit denen von Thio- (II) $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{SH}) \cdot \text{CH}_2(\text{NH}_2)$ (III) $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2(\text{SH})$ Isoserin und Thio-serin, im Einklang. Zwar sind die Phasen unbekannt, in denen sich die Abspaltung von Ammoniak und Schwefelwasserstoff beim Kochen von Cystein mit Natronlauge vollzieht, doch ist es nicht unwahrscheinlich, dass einem Ersatz von Sulf-

¹⁾ E. Kütz, Marburger Dissertation 1871.

²⁾ E. Baumann, diese Berichte 15, 1734 [1882].