

Auch die Carbonylgruppe des Thebainons scheint in dem Spaltungsproduct noch vorhanden zu sein, da dasselbe ein (amorphes) Phenylhydrazon und Semicarbazon liefert.

Analyse des Phenylhydrazons:

0.1069 g Subst.: 0.3042 g CO₂, 0.0588 g H₂O.

C₂₁H₂₁O₂N₂. Ber. C 77.42, H 6.46.

Gef. » 77.61, » 6.11.

Den HHrn. Dr. H. Hörlein und Dr. H. Müller, die uns bei diesen Versuchen auf's beste unterstützt haben, sprechen wir auch an dieser Stelle herzlichen Dank aus.

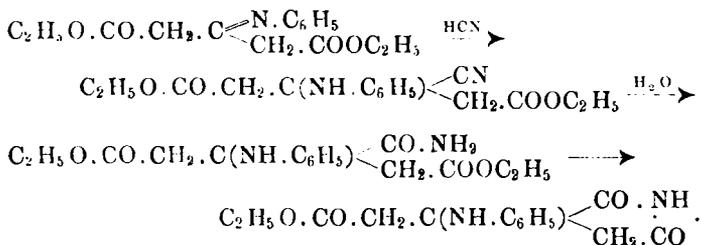
558. G. Schroeter: Ueber β -Amino-tricarballylsäuren.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Bonn.]

(Eingegangen am 12. August 1905.)

Während den meisten, in den Organismen sich vorfindenden α -Oxy-säuren — wie Glykolsäure, Milchsäure, Aepfelsäure, α -Oxyglutar-säure — α -Aminosäuren entsprechen, welche, wie Glykocoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Bestandtheile des Eiweisses oder seiner Zerfallproducte sind, ist die Aminosäure, welche der in den Pflanzensäften so reichlich auftretenden Citronensäure entspricht, die β -Amino-tricarballylsäure, bisher unbekannt geblieben.

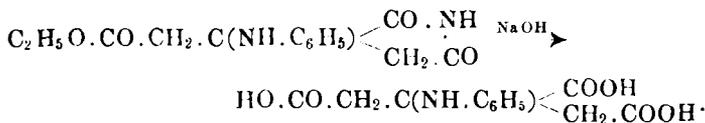
In Gemeinschaft mit C. Kirnberger habe ich vor einigen Jahren¹⁾ gezeigt, dass Anilacetondicarbonsäureester sich mit Blausäure leicht zu dem Nitril der β Anilino-tricarballyldiäthylestersäure verbindet; dieses Nitril wird durch concentrirte Schwefelsäure zunächst unter Wasser-aufnahme in das Amid, alsbald aber durch Alkoholabspaltung in den β -Anilino-tricarballylimidsäureäthylester übergeführt:



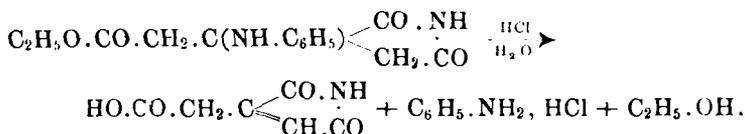
Die Verseifung der Imidsäure zur freien Anilino-tricarballylsäure gelang uns zunächst nicht.

¹⁾ Diese Berichte 35, 2081 [1902].

Mit Hrn. R. Schwaborn habe ich diese Untersuchung wieder aufgenommen. Wir fanden, dass der β -Anilinitricarballylimidsäureester durch längeres Kochen mit nicht zu verdünnter Natronlauge ganz glatt in die β -Anilinitricarballylsäure übergeführt wird:



Verseift man dagegen mit verdünnter Salzsäure, so tritt schon nach ganz kurzer Zeit eine überraschende Spaltung ein; es entsteht glatt Anilinchlorhydrat und Aconitimidsäure:



Die gleiche, überall fast quantitativ erfolgende Reactionsfolge haben wir mit Phenetidid, Acetondicarbonsäureester und Blausäure etc. erzielt: Phenetidilacetondicarbonester, β -Phenetidinotricarballyldiester-säurenitril, Phenetidinitricarballyldiester-säureamid, Phenetidinitricarballylimidsäureester, welcher mit Natronlauge β Phenetidinitricarballylsäure, mit Salzsäure Phenetidid und Aconitimidsäure ergibt. In Gemeinschaft mit Hrn. C. Stassen habe ich sodann *o*-, *m*- und *p*-Toluidin mit demselben Erfolge in die Reactionen eingeführt; auch haben wir einige Versuche zur Darstellung der einfachsten Aminotricarballylsäure gemacht, indem wir einmal auf Acetondicarbonsäureester ein Mol.-Gew. flüssiges Ammoniak und dann Blausäure, andererseits auf das *symm.* Citrodithylestersäurenitril (s. die folgende Abhandlung) ein Mol.-Gew. flüssiges Ammoniak einwirken liessen. Durch alkalische Verseifung der erhaltenen Producte erhielten wir die Tricarbonsäure, die wir indessen bisher nur in Form ihrer Schwermetallsalze isolirt haben.

Der unter dem Einfluss von Mineralsäuren überaus leicht erfolgende Zerfall der β -Anilinitricarballylsäureimide in Aniline und Aconitimidsäure, welche durch Alkalien leicht zu Aconitsäure verseift wird, legt den Gedanken nahe, dass die in den Pflanzensäften bekanntlich sehr verbreitete Aconitsäure ihre Bildung zum Theil ebenfalls einem Zerfall zunächst vorhandener β -Aminotricarballylsäuren verdankt. Indessen ist zu bemerken, dass die freie Anilinitricarballylsäure durch Säuren weit schwerer gespalten wird als die Imidsäure: nach $1\frac{1}{2}$ -stündigem Kochen mit ca. 10-procentiger Salzsäure waren erst ca. 30 pCt. des Anilins abgespalten; der Imidring erleichtert also

diese Abspaltung. Es liegen jedoch Anzeichen dafür vor, dass die Steigerung der Basicität des Aminoresstes auch die Spaltbarkeit steigert¹⁾.

Die eigenartige Bindung, in der sich nach dem Gesagten der Phenetidinstoff in der Phenetidintricarballylsäure und ihren Derivaten befindet, liess mir eine Prüfung der physiologischen Eigenschaften dieser Producte wünschenswerth erscheinen.

Die von dem Laboratorium der Elberfelder Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. mit dankenswerther Bereitwilligkeit übernommene Untersuchung ergab nach dem mir vorliegenden Bericht Folgendes:

β -Phenetidinotricarballylimidsäureäthylester: 0.5 g erzeugt keine nennenswerthe Temperaturerniedrigung bei der Katze, ist aber für ein 1880 g schweres Thier schon tödtlich unter Cyanose- und Lähmungserscheinungen.

β -Phenetidinotricarballylsäure: Temperatur bleibt unbeeinflusst. Ist trotzdem ebenso giftig wie das erste Präparat, 0.5 g ist die Dosis letalis für eine 2420 g schwere Katze.

β -Phenetidinotricarballylimidsäure: scheint etwas weniger giftig zu sein, wirkt ebenfalls nicht antipyretisch.

Experimenteller Theil.

I. Verseifung des β -Anilino-tricarballylimidsäure-äthylesters.

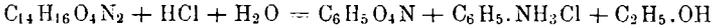
(Bearbeitet in Gemeinschaft mit R. Schwamborn und C. Stassen.)

a) β -Anilino-tricarballylsäure: Der nach den Angaben von G. Schroeter und C. Kirnberger (diese Berichte 35, 2082 [1902]) leicht darstellbare Anilino-tricarballylimidsäureäthylester wird (vergl. l. c.) durch wässrige oder alkoholische Alkalien schon in der Kälte sofort zur β -Anilino-tricarballylimidsäure verseift. Sehr viel widerstandsfähiger als die Carboxäthylgruppe ist die Imidgruppe; es gelingt jedoch, auch diese Gruppe glatt zu verseifen und die β -Anilino-tricarballylsäure darzustellen, wenn man nach folgender Vorschrift verfährt:

5 g Imidester werden mit 25 ccm ca. 12-procentiger Natronlauge etwa 6 Stunden am Rückflusskühler gekocht, dann zur vollständigen Entfernung des Ammoniaks kurze Zeit in offener Schale auf dem Wasserbade eingedampft; die ev. filtrirte Lösung wird abgekühlt und vorsichtig mit ca. 12 ccm 25-procentiger Salzsäure versetzt. Nimmt man weniger Salzsäure, so fällt neben der Säure ein Mononatriumsalz, $\text{NaOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2 \cdot \text{COOH})_2$ aus; fügt man aber mehr Salzsäure hinzu, so scheidet sich nur wenig oder gar keine Säure ab, offenbar in Folge von Salzbildung mit der Anilino-gruppe. Die Säure fällt als krystallinisches Pulver nieder: aus 5 g Imidester erhält man 3.8 g β -Anilino-tricarballylsäure. Ein kleiner Theil des Imids zersetzt

¹⁾ Die Phenetidinosäure scheint sich glatter zu spalten als die Anilinosäure.

3 g weniger reine Säure werden durch 8–10-maliges Ausäthern der Lösung entzogen. Die Lösung wurde darauf alkalisch gemacht und wiederum ausgeäthert; der getrocknete Aetherauszug gab mit Salzsäure 4.2 g Anilinchlorhydrat (Theorie 4.7 g). Die Spaltung ist also fast quantitativ nach der Gleichung:



verlaufen.

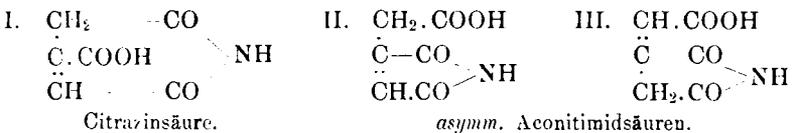
Die Aconit-imidsäure ist in trockenem Zustande sehr schwer löslich in Aether, Chloroform, Benzol, löslich in Essigester und in Wasser; aus heissem Wasser lässt sie sich bequem umkrystallisiren, nach mehrmaliger Krystallisation steigert sich der Schmelzpunkt der Säure auf 191°, beim Schmelzen findet starke Gasentwicklung statt (wahrscheinlich Kohlensäure). Die Säure scheint Krystallwasser zu enthalten, das leicht entweicht. Mit Natronlauge und Phenolphthalein titirt sie sich mehr als einbasisch, indem offenbar auch die Imidogruppe schwache Acidität besitzt; dagegen titirt sich die Säure scharf einbasisch, wenn man die Lösung mit Kaliumjodid-jodat versetzt und das ausgeschiedene Jod mit $\frac{1}{10}$ -Thiosulfat bestimmt. Die Analysen der reinen, trocknen Säure ergaben:

0.1632 g Sbst.: 0.2770 g CO₂, 0.0503 g H₂O. — 0.4074 g Sbst.: 33.1 ccm N (27.5°, 760 mm).

C₆H₅O₄N. Ber. C 46.45, H 3.22, N 9.03.
Gef. » 46.30, » 3.42, » 8.94.

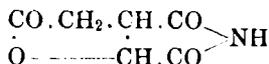
Die mit Ammoniak (und Lakmus) neutralisirte Lösung der Säure giebt mit Silbernitrat einen Niederschlag, dessen Analysen nahezu auf ein Disilbersalz, C₆H₃O₄NAg₂, stimmen. Durch Kochen mit Natronlauge wird die Aconitimidsäure unter Ammoniakabspaltung zu Aconitsäure verseift, welche der angesäuerten Lösung durch 6–8-maliges Ausäthern entzogen und durch Schmelzpunkt, Titration und Analyse des Trisilbersalzes identificirt wurde.

Unsere Aconitimidsäure ist isomer mit der Citrazinsäure (I), welche Hofmann und Behrmann¹⁾ aus den Amidn der Citronensäure mit concentrirten Mineralsäuren erhalten haben, und die man auch als *symmetrische Aconitimidsäure* bezeichnen könnte; unsere Säure wäre dementsprechend *asymm. Aconitimidsäure* zu benennen; für sie bleibt indessen noch die Wahl zwischen den Formeln II und III:

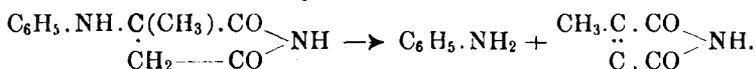


¹⁾ Diese Berichte 17, 2687 [1884].

II erscheint mir als die stabilere, dem Citraconimid entsprechende Form wahrscheinlicher. Der Beweis für diese Formel wäre erbracht, falls es gelänge, die Säure in ein Lacton der Formel



umzulagern. Wir sind mit der näheren Untersuchung der Säure noch beschäftigt. Versucht haben wir bereits, das Anilinobrenzweinsäureimid (vergl. Schroeter und Kirnberger, diese Berichte 35, 2078 [1902]) in analoger Weise durch Kochen mit Salzsäure in Anilin und das bekannte²⁾ Citraconimid zu spalten:



In der That spaltet sich auch, wenn gleich träge, aus dem Anilinobrenzweinsäureimid beim Kochen mit Salzsäure Anilin ab; dieses scheint indessen z. Th. mit dem Citraconimid zu reagiren unter Bildung von Citraconanil; aus 5 g Anilinobrenzweinsäureimid erhielten wir 1 g Citraconanil (lange Nadeln, Schmp. 98°) und 0.5 g eines Körpers vom Schmp. 145°, den wir nicht näher untersucht haben.

II. Producte aus Phenetididin, Aceton-dicarbon säureester und Blausäure.

(Bearbeitet in Gemeinschaft mit R. Schwamborn.)

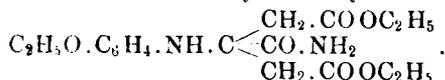
a) Phenetididil-acetondicarbon säureester, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}[4] \cdot \text{C}_8\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5)_2$. Aequimolekulare Mengen Acetondicarbon säureester und Phenetididin setzen sich bei ca. 2-tägigem Stehen unter Wasserabscheidung fast quantitativ zum vorbenannten Ester um, der durch Verreiben der Krystallmasse mit etwas Petroläther und Absaugen für die weitere Verarbeitung genügend gereinigt werden konnte. Phenetididilacetondicarbon säureester ist in Alkohol, Aether, Aceton, Benzol leicht, in Petroläther in der Kälte schwer löslich; aus Petroläther umkrystallisirt, bildet er schöne, durchsichtige Prismen vom Schmp. 57°:

0.2847 g Sbst.: 0.6621 g CO_2 , 0.1896 g H_2O . — 0.6200 g Sbst.: 24.6 ccm N (19°, 765 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 63.55, H 7.16, N 4.36.

Gef. » 63.43, » 7.39, » 4.56.

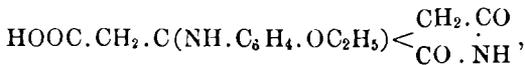
b) β -Phenetidino-tricarballyl-diäthylestersäureamid,



Phenetidilacetondicarbon säureester löst sich leicht in absoluter Blausäure; die Lösung hinterlässt nach 2—3-tägigem Stehen und Abdestilliren

²⁾ Ciamician und Dennstedt, Gazz. chim. 12, 591.

Natronlauge lässt nach einigem Stehen bei vorsichtigem Ansäuern die β -Phenetidino-tricarballylimidsäure,

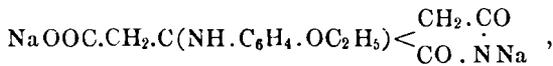


fallen, welche, aus Wasser umkrystallisirt, bei 153° unter Zersetzung schmilzt und deren Formel durch eine Titration und eine Stickstoffbestimmung erwiesen wurde.

0.0823 g Sbst. brauchten 2.8 ccm $\frac{n}{10}$ -Natronlauge. — 0.1631 g Sbst.: 13.4 ccm N (15° , 758 mm).

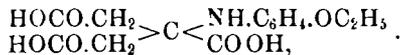
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$. Ber. NaOH 13.7, N 9.58.
Gef. » 13.6, » 9.59.

Das Dinatriumsalz dieser Säure:



erhält man, wenn die alkoholische Lösung des Imidsäureesters mit 2 Mol. NaOC_2H_5 versetzt wird, als weissen, alkoholunlöslichen Niederschlag; also auch hier tritt eine vollkommene Analogie mit dem Anilinoimidester zu Tage (vergl. Schroeter und Kirnberger, l. c.).

d) β -Phenetidino-tricarballylsäure,



5 g β -Phenetidinotricarballylimidsäureester wurden mit 25 ccm $\frac{2}{1}n$ -Natronlauge bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung gekocht; dabei spaltet sich, analog wie beim Anilinoproduct (s. oben), etwas Phenetidin (ca. 0.5 g) ab. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fällt alsbald die Phenetidinotricarballylsäure als krystallinischer Niederschlag aus. Ausbeute 3 g. Die Säure krystallisirt aus Wasser in wohl ausgebildeten, kleinen Würfeln mit 2 Mol. Krystallwasser und schmilzt bei 121 — 122° unter Zersetzung. Zur Bestimmung des Wassers wird die Säure 8—10 Stunden unter vermindertem Druck auf 55° erhitzt.

0.2303 g Sbst.: 0.0239 g H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N} + 2\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 10.37. Gef. H_2O 10.36.

0.2528 g Sbst.: 0.4482 g CO_2 , 0.1385 g H_2O . — 0.2095 g Sbst.: 7.6 ccm N (19° , 760 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N} + 2\text{H}_2\text{O}$. Ber. C 48.41, H 6.05, N 4.03.
Gef. » 48.35, » 6.08, » 4.15.

Bezüglich der Salzbildung verhält sich die Phenetidinotricarballylsäure ganz analog wie die Anilinosäure (s. oben).

e) Spaltung des Phenetidino-tricarballylimid-säureesters in Phenetidin und Aconitimidsäure. 10 g Imidester wurden mit 35 ccm $\frac{2}{1}n$ -Salzsäure 1 Stunde gekocht. Durch Ausäthern der sauren

Lösung wurden 4.5 g Aconitimidsäure, durch Ausäthern der alkalisch gemachten Lösung 4.1 g Phenetidin erhalten; die Spaltung verläuft also nach der Gleichung:



Um die Gesetzmässigkeit der beschriebenen Reactionen an weiterem Material zu prüfen, hat Hr. C. Stassen *o*-, *m*- und *p*-Toluidin mit Acetondicarbonsäureester, Blausäure etc. condensirt und auch hier dieselben Erscheinungen wiedergefunden. Die nachfolgende Tabelle verzeichnet die Schmelzpunkte der dargestellten Producte.

	<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -
Toluidilacetondicarbonsäureester	78°	59°	52°
β -Toluidinotricarballyldiäthylester- säureamide	141—142°	104°	79—80°
β -Toluidinotricarballylimidsäure- äthylester	90.5—91.5°	135—136°	208—209°

Der *m*-Toluidinotricarballylimidsäureester wurde mit Natronlauge zur *m*-Toluidino-tricarballylsäure, Schmp. 152° unter Zersetzung, verseift, durch Kochea mit Salzsäure in *m*-Toluidin und Aconitimidsäure gespalten, welche z. Th. aus der abgekühlten, sauren Lösung auskrystallisirte, z. Th. ausgeäthert wurde.

Zum Zwecke der Darstellung der einfachsten β -Aminotricarballylsäure wurde das aus Ammoniak, Acetondicarbonsäureester und Blausäure hergestellte Nitril in kalte, concentrirte Schwefelsäure eingetragen, die Lösung nach 12-stündigem Stehen mit Eis verdünnt, alkalisch gemacht und bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung gekocht. Die von Sulfat vollkommen befreite, neutrale Lösung gab Niederschläge mit Baryum-, Kupfer- und Silber-Lösungen. Das Silbersalz hatte einen Silbergehalt von 59.33 pCt.; das Disilbersalz der β -Aminotricarballylsäure verlangt 53.31 pCt., das Trisilbersalz 63.29 pCt. Silber. Auch bei den Silbersalzfällungen aus den Anilino-tricarballylsäuren (s. oben) erhielten wir stets Werthe, die zwischen denjenigen für das Di- und Tri-Silbersalz lagen.

Wir werden mit der Isolirung der freien Aminotricarballylsäure, sowie der Alkylamino- und Dialkylamino-Tricarballylsäuren noch weiterhin beschäftigt bleiben.