

β -Naphthol-Diphenylurethan, $(C_6H_5)_2N.CO.O.C_{10}H_7$.
Schmp. 140.5—141.5°.

0.1091 g Sbst.: 0.3248 g CO_2 , 0.0498 g H_2O . — 0.1023 g Sbst.: 3.75 ccm N (14°, 758 mm).

Ber. C 81.36, H 5.06, N 4.12.

Gef. » 81.20, » 5.10, » 4.28.

Eugenol-Diphenylurethan, $(C_6H_5)_2N.CO.O.C_{10}H_{11}O$.
Schmp. 107—108°.

0.1529 g Sbst.: 0.4309 g CO_2 , 0.0825 g H_2O . — 0.1142 g Sbst.: 4.1 ccm N (14°, 755 mm).

Ber. C 76.83, H 5.90, N 3.89.

Gef. » 76.86, » 6.03, » 4.17.

Salol-Diphenylurethan, $(C_6H_5)_2N.CO.O.C_{13}H_9O_2$. Schmp.
143—144.5°.

0.2418 g Sbst.: 0.6732 g CO_2 , 0.0999 g H_2O . — 0.1962 g Sbst.: 6.2 ccm N (13°, 762 mm).

Ber. C 76.24, H 4.64, N 3.42.

Gef. » 75.93, » 4.62, » 3.72.

Die Diphenyl-Urethane lassen sich sehr leicht verseifen, was bei den Estern des Eugenols, Phenols, β -Naphthols in folgender Weise festgestellt werden konnte: Die betreffenden Urethane wurden in einer Druckflasche 2 Stdn. in siedendem Wasser mit alkoholischer Kalilauge erhitzt, darauf das frei gewordene Diphenylamin mit Wasserdämpfen übergetrieben, schließlich der Rückstand mit Salzsäure übersättigt und die Phenole wieder durch Wasserdämpfe gewonnen.

Die vorstehend beschriebene Urethanbildung der Phenole bietet ein bequemes Mittel dar für die Reinigung derselben. Die Urethane eignen sich ebenso zur Identifizierung der Phenole, denn die Ausbeute ist eine sehr gute, sie schwankt zwischen 70 und 90 % der theoretisch berechneten Menge. Es genügt meist eine Menge von 0.1 g Phenol für die Identifizierung nach dieser Methode.

253. J. v. Braun: Synthese von Amidosäuren aus cyclischen Iminen.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 8. April 1907.)

Für die Ueberführung cyclischer sekundärer Basen in Amidosäuren verfügt man seit längerer Zeit bereits über eine von Schotten ausgearbeitete Methode, die als Abbau-Methode bezeichnet werden kann: Acylverbindungen ringförmiger Imine lassen sich durch Oxy-

dation, je nach der Natur des Acylrestes am Stickstoff in Amidocarbonsäuren mit gleicher Anzahl von Kohlenstoffatomen oder in die um ein Kohlenstoffatom ärmeren niederen Homologen überführen; so gelang z. B. Schotten¹⁾ selbst die Umwandlung des Benzoylpiperidins, $[\text{CH}_2]_5 > \text{N} \cdot \text{CO} \text{C}_6 \text{H}_5$, in δ -Amidovaleriansäure, $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_4 \cdot \text{CO}_2 \text{H}$, und des Piperidylurethans, $[\text{CH}_2]_5 \text{N} \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5$, in γ -Amidobuttersäure, $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CO}_2 \text{H}$; ähnliche Versuche führten Schotten und Baum²⁾ mit dem Coniin, Bunzel³⁾ mit dem α -Pipicolin aus, und in der aromatischen Reihe konnten Bamberger und Dieckmann⁴⁾ das Tetrahydroisochinolin, $\text{C}_6 \text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} [\text{CH}_2]_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{NH}$ nach dieser Methode in die o - β -Amidoäthyl-benzoesäure, $\text{C}_6 \text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2 \text{H} \end{array} \right\rangle$, verwandeln.

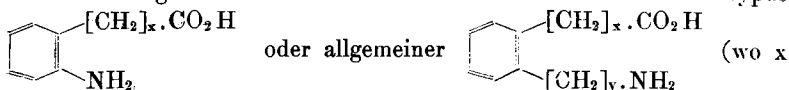
Als ein Gegenstück zu dieser Abbaumethode ist das im folgenden beschriebene Verfahren zu betrachten, welches von einem gegebenen cyclischen Imin zu Amidocarbonsäuren mit größerem Kohlenstoffgehalt führt. Es nimmt zum Ausgangspunkt die aus cyclischen Basen $(\text{>C})_x > \text{NH}$ durch Halogenphosphor-Aufspaltung erhältlichen gechlorten Amide, $(\text{>C})_x \left\langle \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{CO} \text{C}_6 \text{H}_5 \\ \text{Cl} \end{array} \right\rangle$, die entweder mit Cyankalium oder mit Natriummalonsäureester kondensiert werden. Die hierbei entstehenden Nitrile, $(\text{>C})_x \left\langle \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{CO} \text{C}_6 \text{H}_5 \\ \text{CN} \end{array} \right\rangle$ und Malonester-Derivate, $(\text{>C})_x \left\langle \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{CO} \text{C}_6 \text{H}_5 \\ \text{CH} (\text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5)_2 \end{array} \right\rangle$, liefern nach der Verseifung (resp. Verseifung und Kohlensäureabspaltung) die Amidosäuren, $(\text{>C})_x \left\langle \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO}_2 \text{H} \end{array} \right\rangle$ und $(\text{>C})_x \left\langle \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \text{H} \end{array} \right\rangle$, die ein resp. zwei Kohlenstoffatome mehr als die zum Ausgangsmaterial dienenden Ringimine enthalten; es führt also das Verfahren, wenn man sechsgliedrige cyclische Basen ($x = 5$) zum Ausgangspunkt nimmt zu ϵ - und zu ζ -Amidosäuren, und die fünfgliedrigen, die heute leider zum größten Teil noch ein recht wenig zugängliches Material darstellen, werden sich natürlich entsprechend in die δ - und ϵ -Amidosäuren umwandeln lassen. Da sich die geschilderten Reaktionen im allgemeinen glatt abspielen, so hat man es mit einem neuen, leicht gangbaren Weg zu tun, der zu Amidosäuren mit fernstehender Amidogruppe führt, also eine Klasse von Körpern zugänglich macht, von der viele Repräsentanten bisher teils schwer, teils gar nicht darstellbar waren.

¹⁾ Diese Berichte **16**, 643 [1883]; **17**, 2044 [1884]; **21**, 2235 [1888].

²⁾ Diese Berichte **17**, 2548 [1884]; **19**, 500 [1886].

³⁾ Diese Berichte **22**, 1053 [1889]. ⁴⁾ Diese Berichte **26**, 1205 [1893].

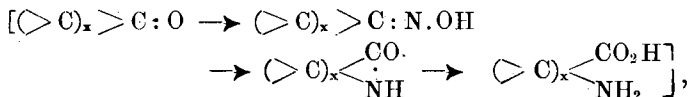
Dies letztere gilt insbesondere für aromatische Amidosäuren vom Typus



und y verschiedene Werte, inklusive Null annehmen können), von denen man in der ε -Amido-Reihe bisher nicht ein einziges Glied

kannte, während in der ζ -Reihe die Verbindung $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$

(die *o*-Amidophenyl-valeriansäure) allerdings auf recht mühevolem Weg vor längerer Zeit schon von Diehl und Einhorn¹⁾ dargestellt worden ist. Günstiger liegen seit ganz kurzer Zeit die Verhältnisse in der Fettreihe, wo die von Wallach²⁾ ausgearbeitete Isomerisierung von Oximen cyclischer Ketone zu Isoximen und die hydrolytische Aufspaltung dieser letzteren:



die ε -Amidosäuren (aus sechsgliedrigen Ringketonen) zu leicht zugänglichen Körpern gemacht hat; einer ergiebigeren Darstellung von ζ -Amidosäuren steht dagegen heute die Schwierigkeit der Beschaffung von siebengliedrigen Ketonen (mit dem Suberon an der Spitze) im Wege.

Die in dieser Mitteilung zunächst beschriebenen Amidosäuren wurden teils aus Piperidin teils aus Tetrahydrochinolin erhalten; es sind dies: das ε -Leucin, $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die ζ -Amidoheptylsäure, $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die *o*-Amidophenylbuttersäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ und die *o*-Amidophenylvaleriansäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_4 \cdot \text{CO}_2\text{H}$. Die zwei ersteren erwiesen sich identisch mit den von Wallach aus *cyclo*-Hexanon und aus Suberon, sowie mit den etwa um dieselbe Zeit von Gabriel und Maass³⁾ und von Manasse⁴⁾ auf synthetischem Wege erhaltenen Verbindungen, die Amidophenylvaleriansäure erwies sich identisch mit der von Einhorn und Diehl erhaltenen Säure, die Amidophenylbuttersäure wurde neu dargestellt. Die Synthese dieser vier Säuren habe ich teils unternommen, um die Gangbarkeit des neuen Weges in der Fett- und in der aromatischen Reihe auszuprobieren, teils auch in unmittelbarem Anschluß an Versuche, die in den letzten zwei Jahren in mehreren Abhandlungen von

¹⁾ Diese Berichte **20**, 377 [1887].

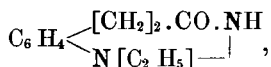
²⁾ Ann. d. Chem. **309**, [1900]; **312**, 171 [1900].

³⁾ Diese Berichte **32**, 1266 [1899]. ⁴⁾ Diese Berichte **35**, 1367 [1902].

mir mitgeteilt worden sind¹⁾ und die sich mit der Frage nach dem Ringschluß solcher stickstoffhaltigen Verbindungen befassen, welche bei einem Zusammengehen der offenen Kette zu Ringen mit mehr als sechs Gliedern führen. Versuche, die mit größeren Mengen ϵ -Leucin und der Amidoheptylsäure angestellt wurden, bestätigten vollkommen die schon von Gabriel und Maass, sowie von Manasse bei ihren Arbeiten im kleinen Maßstabe gemachten Beobachtungen: ebenso wie 6-Brom-hexylamin, $\text{Br}[\text{CH}_2]_6\text{NH}_2$, sich bei der Bromwasserstoffentziehung nur zum Teil in das siebengliedrige Hexamethylenimin, $[\text{CH}_2]_6 > \text{NH}$ verwandelt und zum größten Teil in eine polymere Modifikation dieses letzteren, $\left[[\text{CH}_2]_6 < \text{NH} - \right]_x$ übergeht, liefert ϵ -Leucin bei der Abspaltung von Wasser nur zum Teil das monomolekulare siebengliedrige Anhydrid $[\text{CH}_2]_5 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$ und wird zum größten Teil in eine polymere Modifikation, $\left[[\text{CH}_2]_5 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \right]_x$ verwandelt; wie das 7-Brom-heptylamin, $\text{Br}[\text{CH}_2]_7\text{NH}_2$, keine nachweisbaren Mengen des Heptamethylenimins, $[\text{CH}_2]_7 > \text{NH}$, sondern nur dessen Polymeres, $\left[[\text{CH}_2]_7 < \text{NH} \cdot \right]_x$, liefert, so liefert auch die ζ -Amidoheptylsäure nur ein polymeres Lactam, $\left[[\text{CH}_2]_6 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \right]_x$, und keine Spur des achtgliedrigen Anhydrids, $[\text{CH}_2]_6 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$. — Bis zum gewissen Grade unerwartet war im Gegensatz hierzu das in der aromatischen Reihe erhaltene Resultat. Wohl läßt sich die Amidophenylvaleriansäure nach den Beobachtungen von Einhorn und Diehl nicht durch Wasserentziehung in das achtgliedrige Lactam überführen, dagegen zeigte sich, daß die Amidophenyl-buttersäure als solche überhaupt nicht isoliert werden konnte; sie bildet zwar mit Säuren und auch mit Alkalien Salze, in denen die offene Kette der Säure enthalten ist, setzt man sie aber aus den Salzen in Freiheit, so geht sie unter Wasserverlust in das siebengliedrige Lactam, $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} [\text{CH}_2]_3 \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix} > \text{CO}$, das Ringhomologe des Oxindols, $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix} > \text{CO}$ und des Hydrocarbostyryls, $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} [\text{CH}_2]_2 \\ \cdot \\ \text{NH} \end{smallmatrix} > \text{CO}$, über, welches ich kurz als Homohydrocarbostyryl bezeichnen möchte. Allerdings ist der Bau dieses siebengliedrigen Ringes ein weniger fester als der der niederen Homologen, denn die Verbindung wird durch energische Einwirkung hydrolytisch

¹⁾ Diese Berichte **38**, 3083 [1905]; **39**, 4110, 4337 [1906].

wirkender Agenzien (konzentrierte Säuren und Alkalien) im Gegensatz zu diesen aufgespalten und schließt sich in dieser Beziehung an das Isohydrocarbostyryl, $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} [CH_2]_2 \cdot NH \\ CO \end{array} \right\rangle$, von Bamberger und Dieckmann und noch mehr an das Äthylhydrocarbostyryl,



von E. Fischer und Kuzel¹⁾ an. E. Fischers im Anschluß an diese erste Synthese eines siebengliedrigen stickstoffhaltigen Ringes gemachte Prophezeiung, daß »wahrscheinlich ähnliche Anhydride auch aus den *o*-Amidoderivaten der Phenylcrotonsäure oder Phenylbuttersäure entstehen können«, hat also nunmehr nach fast 25 Jahren ihre Bestätigung gefunden, und der bekannte Baeyersche Satz, wonach bei aromatischen Amidosäuren nur dann innere Anhydridbildung stattfindet, wenn ein aus fünf oder sechs Gliedern bestehender Kohlenstoff-Stickstoff-Ring entstehen kann, läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten.

Bei der recht bedeutenden Festigkeit des siebengliedrigen Ringes in dem Lactam der Amidophenylbuttersäure ist es mir wahrscheinlich, daß auch das sauerstofffreie siebengliedrige Imin in der aromatischen Reihe $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} [CH]_4 \\ NH \end{array} \right\rangle$ sich leichter als in der Fettreihe wird erhalten lassen und daß auch die aus Tetrahydroisochinolin (dessen Aufspaltung in Angriff genommen worden ist) zu erwartenden ϵ -Amidosäuren $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} [CH_2]_2 \cdot CO_2H \\ CH_2 \cdot NH_2 \end{array} \right\rangle$ resp. $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} [CH_2]_2 \cdot NH_2 \\ CH_2 \cdot CO_2H \end{array} \right\rangle$ fest zusammengefügte Lactame geben werden. Der Umstand, daß zwei (möglicherweise auch mehr) Kohlenstoffatome einer Kohlenstoffkette dem Benzolringsystem angehören, ändert offenbar die Spannungsverhältnisse in sehr bedeutendem Maße — eine Tatsache, die erst kürzlich²⁾ von mir betont worden ist, als sich herausstellte, daß das dem Scholtzschen elfgliedrigen Imin $C_6H_5 \left\langle \begin{array}{l} CH_2 \cdot NH \\ CH_2 \cdot NH \end{array} \right\rangle [CH_2]_5$ analoge Bisimin $CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \left\langle \begin{array}{l} CH_2 \cdot NH \\ CH_2 \cdot NH \end{array} \right\rangle [CH_2]_5$, in welchem der aromatische Kern $\begin{array}{c} CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \\ | \\ CH_2 \cdot CH \cdot NH \\ | \\ CH_3 \end{array}$ fehlt, sich nicht darstellen läßt.

¹⁾ Diese Berichte **16**, 1449 [1883].

²⁾ Diese Berichte **39**, 4350 [1906].

ϵ -Leucin, $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$.

Zur Synthese des ϵ -Leucins braucht man das Aufspaltungsprodukt des Piperidins, das Benzoyl- ϵ -Chloramylamin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{Cl}$, nicht in absolut reinem Zustande anzuwenden, es genügt vielmehr, wenn man ein durch die Chlorcalciumverbindung hindurch gereinigtes¹⁾, noch grau gefärbtes Präparat benutzt; man kocht dasselbe in alkoholischer Lösung mit Jodnatrium, fällt — eventuell nach dem Abddestillieren eines Teiles des Alkohols — die gebildete Jodverbindung mit Wasser und kondensiert, ohne sie vorher zu reinigen, in der früher beschriebenen Weise²⁾ mit Cyankalium. Das hierbei resultierende Nitril der Benzylamidocaprönsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CN}$, schmilzt nach dem Trocknen bei etwa 90° (der Schmelzpunkt des ganz reinen Produkts liegt bei 95°) und kann ohne weitere Reinigung verseift werden. Zu diesem Zweck erhitzt man es mit der vierfachen Menge konzentrierter Salzsäure mehrere Stunden im Rohr auf 160 — 170° , filtriert den von Benzoesäurekrystallen durchsetzten, schwach gelb gefärbten Rohrinhalt, dampft das Filtrat ein, nimmt mit absolutem Alkohol auf, filtriert vom Chlorammonium und fällt durch Zusatz von Äther das (recht hygroskopische) salzsaure Salz der Amidocaprönsäure. Durch Umsetzung mit Silberoxyd in der bekannten Weise erhält man das freie ϵ -Leucin als schwach gelbliche Krystallmasse, die durch Verreiben mit etwas absolutem Alkohol schneeweiß wird und sofort den richtigen Schmelzpunkt (202 — 203°) zeigt.

0.1240 g Sbst.: 0.2484 g CO_2 , 0.1093 g H_2O .

$\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$. Ber. C 54.96, H 9.92.

Gef. » 54.63, » 9.80.

Die Ausbeute kommt der theoretischen nahe, und die Darstellung selbst größerer Mengen kann mit verhältnismäßig wenig Mühe bewerkstelligt werden. Immerhin dürfte, seit das *cyclo*-Hexanon zum leicht zugänglichen Körper geworden ist, die Wallachsche Isoximethode wohl in noch einfacherer Weise zum ϵ -Leucin führen.

Von den Derivaten dieser Amidosäure ist charakteristisch das noch nicht beschriebene Benzolsulfonylderivat. Die klare Lösung, die man beim Schütteln der Säure mit Benzolsulfochlorid und Alkali erhält, scheidet, wenn man in nicht zu verdünnter Lösung arbeitet, beim Ansäuern ein schnell erstarrendes Öl ab, das sich spielend leicht in Alkohol, schwer in Äther, gar nicht in Ligroin löst, sehr wenig von kaltem Wasser, reichlicher von heißem aufgenommen wird. Beim langsamen Erkalten der heißen wäßrigen Lösung erhält man das

¹⁾ Vergl. Braun und Steindorff, diese Berichte **38**, 2336 [1905].

²⁾ Diese Berichte **38**, 176 [1905].

Benzolsulfonyl- ϵ -leucin in prachtvollen, langen, durchsichtigen Nadeln, die bei 120° zusammensintern und bei 122° geschmolzen sind.

0.1506 g Sbst.: 7.3 ccm N (24°, 756 mm).

$C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot [CH_2]_5 \cdot CO_2H$. Ber. N 5.15. Gef. N 5.4.

Bezüglich des Verhaltens des ϵ -Leucins beim Erhitzen konnte ich die Angaben von Gabriel und Maaß vollkommen bestätigen: die Ausbeute an dem Lactam (*cyclo*-Hexanon-isoxim) beträgt 20—30 % der Theorie — also etwas mehr als die Ausbeute an dem *cyclo*-Hexamethylenimin bei der Bromwasserstoffabspaltung aus 6-Bromhexylamin —; der Rest der Säure wird in eine zähe, gelatinös erstarrende Masse verwandelt, die nur im Zustande angenäherter Reinheit erhalten werden konnte und den Analysen zufolge mit dem siebengliedrigen Lactam isomer ist (z. B. gef. N 12.1, ber. N 12.39), d. h. ein polymeres Produkt darstellt. Molekulargewichtsbestimmungen konnten in Ermangelung eines geeigneten Lösungsmittels bisher nicht ausgeführt werden.

ζ -Amido-heptylsäure, $NH_2 \cdot [CH]_6 \cdot CO_2H$.

Kocht man das in der vorhin beschriebenen Weise dargestellte Benzoyljodamylamin mit einer alkoholischen Lösung von 1 Atom Natrium und 1 Mol. Malonester, so tritt bald neutrale Reaktion ein, die Umsetzung verläuft aber nicht ganz einheitlich; es wird ein kleiner Teil der Benzoyljodverbindung in Benzoylpiperidin verwandelt, und es bleibt ein Teil des Malonsäureesters unverbraucht. Nach dem Durchleiten von Wasserdampf erhält man im Rückstand ein halogenfreies, braunes Öl, welches sich bei der Destillation zersetzt, und aus welchem daher der substituierte Malonester $C_6H_5CO \cdot NH \cdot [CH_2]_5 \cdot CH(CO_2C_2H_5)_2$ nicht rein herausgearbeitet werden kann. Zur Darstellung der ζ -Amidosäure erhitzt man das Öl direkt mit der vierfachen Menge konzentrierter Salzsäure auf 160—170°, filtriert von der abgeschiedenen Benzoesäure und dampft ein. Dabei erhält man ein sehr hygroskopisches Gemenge von salzsaurer Amidosäure und salzsaurem Piperidin; nach dem Behandeln des Gemenges mit Silberoxyd verflüchtigt sich das Piperidin beim Eindampfen, und es hinterbleibt ein fester, schwach gelb gefärbter Rückstand, der nach dem Zerreiben mit Alkohol, wie das ϵ -Leucin, die reine, bei 186—187° schmelzende 6-Amido-heptylsäure liefert.

0.1240 g Sbst.: 0.2636 g CO_2 , 0.1182 g H_2O . — 0.1444 g Sbst.: 13.1 ccm N (24°, 756 mm).

$NH_2 \cdot [CH_2]_6 \cdot CO_2H$. Ber. C 57.93, H 10.34, N 9.65.

Gef. » 57.97, » 10.59, » 10.0.

Das Benzolsulfonylderivat der Amidoheptylsäure ist in allen Lösungsmitteln leichter löslich, als das entsprechende Derivat des

ϵ -Leucins und wird aus heißer, wäßriger Lösung beim Erkalten in undeutlich krystallinischen, weißen Flocken abgeschieden. Es schmilzt bei 80° .

0.1496 g Sbst.: 6.8 ccm N (27.5° , 756 mm).

$C_6H_5 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot [CH_2]_6 \cdot CO_2H$. Ber. N 4.9. Gef. N 4.97.

Entsprechend den Angaben von Manasse konnte beim Erhitzen der Amidoheptylsäure keine Spur des bei intramolekularer Wasserabspaltung zu erwartenden Suberonisoxims erhalten werden. Das feste, nach Abspaltung von Wasser zurückbleibende Produkt löst sich nicht nur in konzentrierten Säuren, sondern in geringer Menge auch in höher siedenden, organischen Basen (z. B. in Anilin) und kann daraus in Form eines trocknen, grauen Pulvers vom Schmp. 221° (Manasse: 213°) erhalten werden, dessen Zusammensetzung wie bei Manasse auf die empirische Formel $C_7H_{13}NO$ hinweist (z. B. gef. N 10.9, ber. N 11.02); selbst in den erwähnten organischen Lösungsmitteln war aber die Löslichkeit zu gering, um Molekulargewichtsbestimmungen ausführen zu können.

δ -*o*-Amidophenyl-valeriansäure, $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot [CH_2]_4 \cdot CO_2H$.

Wie in der aliphatischen Reihe, so eignet sich auch in der aromatischen das aus Tetrahydrochinolin entstehende *o*-Chlorpropylbenzanilid, $C_6H_5CO \cdot NH \cdot C_6H_4[CH_2]_3 \cdot Cl$, nicht besonders gut für Kondensationen, und man geht daher zweckmäßiger von der Jodverbindung aus.

Das *o*- γ -Jodpropyl-benzanilid, $C_6H_5CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot [CH_2]_3 \cdot J$, bildet sich in der bekannten Weise aus der Chlorverbindung und Jodnatrium in alkoholischer Lösung, ist aber, da es annähernd dieselben Löslichkeitsverhältnisse wie jene aufweist, nicht leicht in absolut reinem Zustande zu erhalten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol oder aus Äther, von denen beiden es in der Kälte nicht ganz leicht aufgenommen wird, erhält man es in Form weißer, undeutlich ausgebildeter, bei 112 – 113° schmelzender Krystalle.

0.1874 g Sbst.: 6.9 ccm N (20° , 748 mm). — 0.1355 g Sbst.: 0.0860 g AgJ.

$C_6H_5CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot [CH_2]_3 \cdot J$. Ber. N 3.83, J 34.80.

Gef. » 4.20, » 34.31.

Mit Malonester setzt es sich wie das Benzoyljodamylamin nicht quantitativ um; es wird vielmehr, wenn man im molekularen Verhältnis arbeitet, ein Teil des geiodeten Amids in Benzoyltetrahydrochinolin verwandelt, und ein Teil des Malonesters bleibt unverändert zurück. Leitet man, nachdem die Umsetzung bis zur nahezu neutralen Reaktion geführt hat, Wasserdampf durch die alkoholische Flüssigkeit, so bleibt ein zähes, rotbraun gefärbtes Öl zurück, welches auf zwei Weisen verarbeitet werden kann:

a) Verseifung mit konzentrierter Salzsäure.

Man erhitzt das Öl mit konzentrierter Salzsäure (4-fache Menge) mehrere Stunden auf 160°, filtriert von der abgeschiedenen Benzoesäure, macht ammoniakalisch und treibt mit Wasserdampf das aus dem Benzoyltetrahydrochinolin regenerierte Tetrahydrochinolin ab. Die klare, rückständige Flüssigkeit wird eingedampft und scheidet beim Eindunsten die Amidophenylvaleriansäure in ölig-er Form ab. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol, wobei man aber bedeutende Verluste erleidet, läßt sich die Substanz in fester Form und vom richtigen Schmelzpunkt (59—61°) erhalten. Leicht zu erhalten — auch aus der unreinen Säure — ist das Benzoylderivat, welches, nachdem die alkalische Lösung der Amidosäure mit Benzoylchlorid geschüttelt worden ist, durch Säuren (mit Benzoesäure vermengt) ausgeschieden wird, und sich von der Benzoesäure, dank seiner sehr großen Schwerlöslichkeit in heißem Wasser, trennen läßt. Man erhält es nach dem Umkrystallisieren aus heißem, mit etwas Alkohol versetztem Wasser in weißen, bei 127° schmelzenden Kryställchen.

0.1479 g Sbst.: 5.8 ccm N (15°, 754 mm).

$C_6H_5CO.NH.C_6H_4.[CH_2]_4.CO_2H$. Ber. N 4.7. Gef. N 4.6.

b) Verseifung mit Alkali. Kocht man das Gemenge von Benzoyltetrahydrochinolin und dem substituierten Malonester mit Alkali, so läßt sich die Malonestergruppe verseifen, bevor Benzoesäure in größerer Menge abgespalten wird. Nach etwa einstündigem Kochen mit mäßig konzentriertem Alkali äthert man aus und fällt aus der klaren, alkalischen Lösung eine im wesentlichen wohl aus $C_6H_5CO.NH.C_6H_4.[CH_2]_3.CH(CO_2H)_2$ bestehende Säure, die indessen noch etwas Benzoesäure enthält. Beim Erwärmen bis zum Schmelzpunkt entweicht unter Aufschäumen Kohlensäure, und man erhält einen festen Rückstand, welchem durch heißes Wasser die beigemengte Benzoesäure entzogen werden kann, während die soeben beschriebene Benzoylamidophenylvaleriansäure ungelöst zurückbleibt. Auch nach diesem Verfahren läßt aber die Ausbeute zu wünschen übrig.

Wesentlich glatter als mit Malonester, verläuft die Kondensation des *o*-Jodpropylbenzanilids mit Cyankalium, die zur

γ -*o*-Amidophenyl-buttersäure, $NH_2.C_6H_4.[CH_2]_3.CO_2H$

und deren Derivaten führt.

Das Nitril der Benzoylamidophenyl-buttersäure, $C_6H_5CO.NH.C_6H_4.[CH]_3.CN$, entsteht bei mehrstündigem Kochen der (rohen) Jodverbindung mit der doppelten berechneten Menge Cyankalium in wässrig-alkoholischer Lösung und wird durch Zusatz von Wasser, falls die Umsetzung vollständig verlaufen ist, als ein sehr schnell erstarrendes Öl gefällt. Ist noch unverbrauchte Jodverbindung beigemischt, so erstarrt das Öl nicht vollständig und muß von neuem mit Cyankalium gekocht werden. In Äthylalkohol ist das Nitril leichter löslich wie das Chlor- und das Jodpropylbenzanilid; schwer wird es von Methylalkohol und Äther aufgenommen, und in Ligroin ist es

ganz unlöslich. Zur Reinigung löst man es nach dem Trocknen auf Ton in Methylalkohol und läßt langsam erkalten, wobei sich die Verbindung in Form feiner, weißer verfilzter Nadelchen abscheidet, die bei 128° schmelzen. Der Rest kann aus der methylalkoholischen Lauge durch Ligroin ausgefällt werden. Beim richtigen Arbeiten beträgt die Ausbeute über 95 % der Theorie.

0.1461 g Sbst.: 0.4124 g CO₂, 0.0810 g H₂O. — 0.1314 g Sbst.: 12.8 ccm N (24°, 756 mm).

C₆H₅CO.NH.C₆H₄.[CH₂]₃.CN. Ber. C 77.27, H 6.06, N 10.60.
Gef. » 76.98, » 6.08, » 10.86.

Zur Verseifung des benzoilylierten Amidonitrils geht man zweckmäßig nicht viel über 120° hinaus: nach 6-stündigem Erhitzen auf 125° im Rohr mit der vierfachen Menge rauchender Salzsäure, stellt der Rohrinhalt eine schwach gelbe, von Benzoesäurekrystallen durchsetzte Flüssigkeit dar, die ein Gemenge von Salmiak und salzsaurer Amidophenylbuttersäure enthält; nach dem Absaugen von der Benzoesäure und Eindampfen hinterbleibt dieses Gemenge in trockenem Zustande. Seine Zerlegung auf dem üblichen Wege durch absolutem Alkohol läßt sich leider wegen der ungemein leichten Esterifizierbarkeit der Säure nicht direkt durchführen; erwärmt man das Salzgemenge kurze Zeit mit Alkohol, filtriert vom Salmiak und dunstet die alkoholische Lösung ein, so erhält man keinen festen, sondern einen sirupösen Rückstand, der fast ausschließlich aus dem salzsauren Salz des weiter unten zu erwähnenden Äthylesters der Amidosäure besteht. Man kann den Ester natürlich durch Kochen mit Salzsäure verseifen und durch Eindampfen das reine Chlorhydrat des Amidophenylbuttersäure gewinnen. Einfacher verfährt man jedoch in der Weise, daß man von einer Reindarstellung des salzsauren Salzes absieht: man löst das Gemenge der Salze in Wasser, setzt Ammoniak zu und dampft die klare Lösung ein. In dem Maße, wie beim Konzentrieren Ammoniak entweicht, fängt die Flüssigkeit an, sich zu trüben, und wenn man das Eindampfen unter Erneuerung des Wassers mehrere Male wiederholt, so erhält man schließlich ein in der Flüssigkeit schwimmendes, braun gefärbtes, beim Abkühlen schnell erstarrendes Öl, während die wäßrige Lösung fast nur Salmiak enthält. Man preßt das Abgeschiedene auf Ton, wäscht zur Entfernung der braunfärbenden Verunreinigungen mit Äther und krystallisiert aus Wasser oder aus verdünntem Alkohol um. Man erhält so die Verbindung in Form kompakter, langer, glänzender, in reinem Zustande ganz farbloser, bei unvollständiger Reinigung leicht gelblich bis braun gefärbter Nadeln, die bei 139—140° schmelzen und die Zusammensetzung des Homohydrocarbostyrils besitzen.

0.0994 g Sbst.: 0.2708 g CO₂, 0.0616 g H₂O. — 0.1526 g Sbst.: 12.4 ccm N (27°, 758 mm).

NH₂.C₆H₄[CH₂]₃.CO₂H. Ber. C 67.04, H 7.26, N 7.82.

NH.C₆H₄[CH₂]₃.CO. » » 74.47, » 6.87, » 8.71.

Gef. » 74.30, » 6.93, » 8.69.

Die Ausbeute an der Uerbindung kommt, falls man von reinem Nitril ausgeht und beim Verseifen zu hohe Temperaturen vermeidet, der Theorie nahe.

Der Körper löst sich spielend leicht in Alkohol, sehr schwer in Äther und Ligroin, sehr schwer in kaltem, bedeutend leichter in heißem Wasser. In Säuren und in Alkalien ist er in der Kälte sehr schwer löslich, löst sich auch in der Wärme nicht leichter als in reinem Wasser und krystallisiert beim Erkalten unverändert aus. Erst bei andauernder Einwirkung von konzentrierten Säuren oder von konzentriertem Alkali — am besten beim Eindampfen zur Trockne — findet, wie beim Isohydrocarbostyryl von Bamberger und Dieckmann und beim Äthylhydrocarbostyryl von Fischer und Kuzeľ, eine Aufspaltung des Lactamringes statt, und man erhält in beiden Fällen einen Rückstand, der sich auch in kaltem Wasser leicht und vollständig auflöst.

Das salzsaure Salz der Amidosäure ist im Gegensatz zum Lactam in absolutem Alkohol ziemlich schwer löslich. Es wird durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther in weißen Blättchen erhalten, die bei 201° schmelzen und nicht hygroskopisch sind.

0.1340 g Sbst.: 0.0843 g AgCl.

HCl.NH₂.C₆H₄[CH₂]₃.CO₂H. Ber. Cl 16.55. Gef. Cl 16.05.

Das Platindoppelsalz stellt dunkelorange farbige, in kaltem Wasser schwer lösliche Krystalle dar, die sich bei 185° dunkel färben und bei 208° schmelzen.

0.1710 g Sbst.: 0.0438 g Pt.

Ber. Pt 25.43. Gef. Pt 25.61.

Ähnlich wie das Isohydrocarbostyryl und das Äthylhydrocarbostyryl aus den salzsauren Salzen der zugehörigen Amidosäuren wird auch das Homohydrocarbostyryl leicht aus dem salzsauren Salz bei höherer Temperatur gebildet: beim Schmelzen des Salzes findet Aufschäumen statt, es entweicht Wasser und Chlorwasserstoff, und es bleibt reines Lactam vom Schmp. 139° zurück. Daß aber diese Tendenz zur Ringbildung in der Reihe: Isohydrocarbostyryl — Äthylhydrocarbostyryl — Homohydrocarbostyryl immer mehr abnimmt, folgt aus dem Verhalten der Salze in wäßriger Lösung: Die erstere Verdung wird partiell schon beim Erwärmen der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes gebildet, die zweite bildet sich erst, wenn die salzsaure Lösung mit Natriumacetat abgedampft wird, salzsaure Amido-

phenylbuttersäure liefert auch unter diesen Bedingungen nicht das innere Anhydrid. Wohl aber entsteht dieses, wenn das salzsaure Salz mit 1 Mol. Alkali neutralisiert oder mit Silberoxyd und dann mit Schwefelwasserstoff behandelt und die Lösung verdunstet wird. Die primär hierbei gebildete Amidosäure zu fassen, gelang bis jetzt noch nicht; vielleicht wird sich dies bei Vermeidung einer jeglichen Temperaturerhöhung erreichen lassen.

Das Natrium- oder Kaliumsalz der Amidophenylbuttersäure konnte bei der Aufspaltung des Lactams mit Alkali nicht rein isoliert werden, da die Aufspaltung nur mit überschüssigem Alkali glatt durchgeführt werden kann. Daß indessen in der auf die beschriebene Weise erhaltenen alkalischen Lösung des Lactams die geöffnete Kette des Ringes vorliegt, folgt aus dem Verhalten bei der Benzoylierung. Die beim Schütteln mit Benzoylchlorid resultierende klare Lösung liefert beim Ansäuern einen weißen Niederschlag, der aus der in heißem Wasser leicht löslichen Benzoesäure und der bedeutend schwerer löslichen Benzoylamidophenylbuttersäure, $C_6H_5CO.NH.[CH_2]_3.CO_2H$, besteht. Durch Ausziehen mit heißem Wasser und Umkrystallisieren des Rückstandes aus verdünntem Alkohol wird die Benzoylverbindung in Form kleiner weißer Kryställchen erhalten, die bei 156° schmelzen und sich zum Unterschied vom Homohydrocarbostyryl leicht in Äther lösen.

0.1212 g Sbst.: 0.3214 g CO_2 , 0.0688 g H_2O . — 0.1628 g Sbst.: 7.3 ccm N (12° , 743 mm).

$C_6H_5CO.NH.C_6H_4.[CH_2]_3.CO_2H$. Ber. C 72.10, H 6.00, N 4.94.
Gef. » 72.36, » 6.30, » 5.20.

Die bereits betonte geringere Tendenz der Amidophenylbuttersäure zur Ringbildung im Vergleich zur Amidoäthylbenzoesäure, $CO_2H.C_6H_4.[CH_2]_2.NH_2$, prägt sich auch in dem Verhalten der Benzoylverbindungen aus; während das Benzoylderivat der Bamberger-Dieckmannschen Säure beim Erhitzen unter Benzoesäureabspaltung Ringschluß zum Isohydrocarbostyryl erleidet, bleibt die Benzoylamidophenylbuttersäure unverändert, wenn man sie stundenlang auf Temperaturen oberhalb ihres Schmelzpunktes (160 — 170°) erhitzt, ja sie läßt sich in kleinen Mengen sogar unverändert destillieren.

Äthylester der γ -o-Amidophenylbuttersäure, $NH_2.C_6H_4.[CH_2]_3.CO_2C_2H_5$. Wie bereits erwähnt, läßt sich das salzsaure Salz der Amidophenolbuttersäure leicht esterifizieren. Diese leichte Esterifizierung steht in gutem Einklang mit den interessanten Beobachtungen, die vor einer Reihe von Jahren Salkowski¹⁾ über

¹⁾ Diese Berichte **28**, 1917 [1895].

das Verhalten solcher aromatischen Amidocarbonsäuren gemacht hat, deren Carboxylgruppe nicht unmittelbar mit dem Benzolkern verbunden ist. Wie die *m*- und *p*-Amidophenylessigsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die *p*-Amidohydrozimtsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$, die *o*-, *m*-, und *p*-Amidozimtsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H}$, geht auch die Amidophenylbuttersäure, wenn man ihr salzsaures Salz in Alkohol löst, sehr schnell in das salzsaure Salz des Äthylesters über, so daß dessen Darstellung eine sehr einfache ist. Nach dem Entfernen des überschüssigen Alkohols und Aufnehmen des Rückstandes mit Wasser wird durch Alkali der Ester als ein Öl in Freiheit gesetzt, welches mit Wasserdampf nicht flüchtig ist, nicht zum Erstarren zu bringen war, sich aber im Vakuum unzersetzt destillieren läßt. Der Ester geht unter 10 mm Druck bei 191° konstant als farbloses, schwer bewegliches, geruchloses Öl über.

0.1614 g Sbst.: 0.4132 g CO_2 , 0.1260 g H_2O . — 0.1874 g Sbst.: 11 ccm N (19° , 743 mm).

$\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5$. Ber. C 69.56, H 8.21, N 6.16.

Gef. » 69.82, » 8.60, » 6.60.

Das salzsaure Salz konnte, wie schon erwähnt, bloß als Sirup erhalten werden; mit Platinchlorid liefert es ein in Wasser sehr leicht lösliches Platindoppelsalz.

Die Benzoylverbindung des Äthylesters wird leicht nach Schotten-Baumann erhalten, ist in Äthyl- und Methylalkohol leicht löslich und krystallisiert aus wäßrigem Holzgeist in weißen Blättchen vom Schmp. 97° .

0.1188 g Sbst.: 0.3180 g CO_2 , 0.0732 g H_2O . — 0.1546 g Sbst.: 6.5 ccm N (19° , 758 mm).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5$. Ber. C 73.31, H 6.75, N 4.51.

Gef. » 73.01, » 6.84, » 4.82.

Kocht man den benzoilylierten Äthylester kurze Zeit mit wäßrig-alkoholischem Kali, so läßt sich ein Verseifen der Estergruppe erzielen, bevor der Benzoylrest abgespalten wird, und aus der beim Verdünnen mit Wasser klar bleibenden Lösung wird durch Zusatz von Säuren die Benzoylamidophenylbuttersäure in reiner Form abgetrennt.