

595. A. Skita:

Über Ester hydroaromatischer Amido-carbonsäuren¹⁾.

(Eingegangen am 4. Oktober 1907.)

Während uns die Ester aliphatischer Amidocarbonsäuren durch die Arbeiten von Th. Curtius²⁾ und E. Fischer³⁾ wohl bekannt sind, liegen über analoge hydroaromatische Substanzen nur wenige Angaben vor.

Die Herstellung einiger Repräsentanten dieser Körperklasse schien mir wünschenswert zu sein, zunächst um festzustellen, ob hier eine ähnliche Analogie mit der aliphatischen Reihe vorliegt, wie sie bei den alicyclischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ketonen, Aminen und besonders bei den ein- und mehrbasischen Carbonsäuren festgestellt wurde.

Hierbei hoffte ich auch zu ermitteln, ob die noch wenig studierten Isomerieverhältnisse, denen wir bei den Di- und Polysubstitutionsprodukten des Hexamethylens begegnen, und die nach Baeyer unter den Begriff der *cis-trans*-Isomerie fallen, auch hier in die Erscheinung treten. Schließlich wollte ich bei dieser Gelegenheit noch eine Frage von theoretischem, wie praktischem Interesse prüfen, nämlich die, ob die bekannte Eigenschaft der aromatischen *p*-Amidocarbonsäureester, z. B. des Anästhesins, lokale Anästhesie hervorzurufen, auch in den entsprechenden cyclischen Derivaten vorhanden ist.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, sind die nachstehend beschriebenen δ -Amidocarbonsäureester hergestellt und untersucht worden.

Einhorn versuchte zu ähnlichen Amido- und Oxyamidosauren zu gelangen durch Reduktion von Amidobenzoesäuren mit Natrium und Amylalkohol. Seine Versuche haben gezeigt, daß eine allgemeine Darstellungsweise auf diesem Wege nicht möglich ist, denn mit Ausnahme der Reduktion der Anthranilsäure zur hexahydrierten Anthranilsäure⁴⁾ erhielt er basische Produkte nur in geringen Ausbeuten, da die Reduktion wesentlich in anderem Sinne verlief, wie z. B. bei der *p*-Amido- und der *p*-Dimethylamidobenzoesäure⁵⁾.

Die Herstellung hydroaromatischer Amidoester gelang jedoch, als ich als Ausgangsmaterial cyclische tetrahydrierte Ketoester wählte,

¹⁾ Vergl. A. Skita, Synthesen hydroaromatischer Amidocarbonsäureester. Habilitationsschrift, Karlsruhe 1906.

²⁾ Diese Berichte 16, 753 [1883]; 17, 953 [1884]; Journ. für prakt. Chem. [2] 37, 150 [1888].

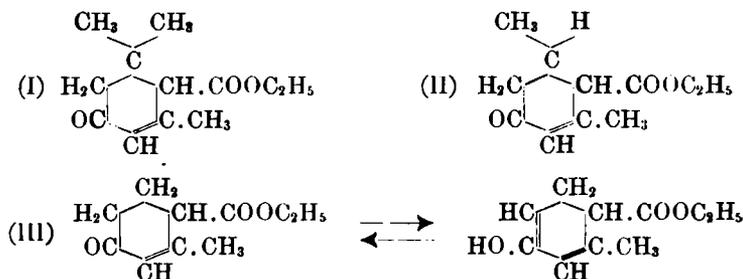
³⁾ Diese Berichte 34, 433 [1901]; 39, 530 [1906].

⁴⁾ Diese Berichte 27, 2466 [1894]. ⁵⁾ Diese Berichte 27, 2829 [1894].

die aus aliphatischen Substanzen leicht herstellbar sind, wie z. B. die Cyclohexenoncarbonsäureester aus den *Bis*-Acetessigestern¹⁾ Knoevenagels, für welche letztere Rabe die Struktur von cyclischen Hexanolonderivaten²⁾ annimmt.

Die Cyclohexenoncarbonsäureester, für welche Merling³⁾ und gleichzeitig Rabe⁴⁾ die Struktur von δ -Ketosäureestern nachgewiesen hatten, konnten nach dem Vorgange von Harries⁵⁾ bei den α,β -ungesättigten Ketonen in Oxime übergeführt werden, ohne daß eine Anlagerung des Hydroxylamins an die Doppelbindung und damit die Bildung eines Oxaminoxims⁶⁾ stattfand.

Als besonders geeignet für diese Untersuchung erwiesen sich der Trimethyl- (I) und der Dimethyl-cyclohexenoncarbonsäureester (II), welche leichter feste, salzsaure Oxime bilden, als z. B. der stark enolisierte homologe Methylester (III), der unter dem Namen Hagemannscher Ester bekannt ist.



Diese Oxime zeigten nun bei der Reduktion ein verschiedenes Verhalten. Während z. B. das Oxim des Isophoroncarbonsäureesters (I)⁷⁾ bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol einen Amidosäureester lieferte, welcher beim Kochen mit Natriumäthylat vollständig unverändert blieb, wurde aus demselben Oxim bei der Reduktion in essigsaurer Lösung mit Natriumamalgam ein isomerer Amidosäureester erhalten, der bei sonst gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften durch Behandlung mit Natriumäthylat in ein inneres Anhydrid überging.

¹⁾ Ann. d. Chem. 281, 104 [1894].

²⁾ Ann. d. Chem. 323, 1 [1902]; 332, 22 [1904].

³⁾ Diese Berichte 38, 979 [1905].

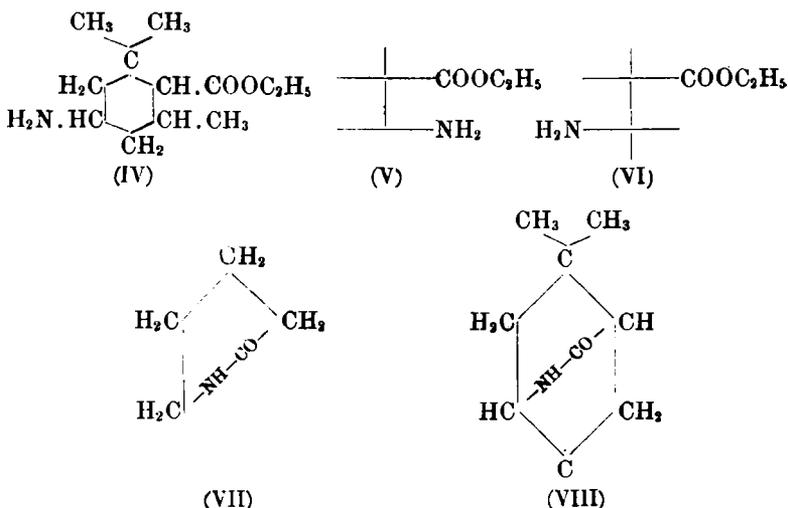
⁴⁾ Diese Berichte 38, 969 [1905].

⁵⁾ Ann. d. Chem. 330, 185 [1904].

⁶⁾ Wallach, Ann. d. Chem. 277, 125 [1893]; Harries, diese Berichte 32, 1315 [1899]; Knoevenagel, Ann. d. Chem. 303, 224 [1899].

⁷⁾ D. R. P. Nr. 148080 und Merling, diese Berichte 38, 979 [1905].

Hierdurch war erwiesen, daß dieser Amidosäureester (IV) in zwei scharf von einander verschiedenen stereoisomeren Modifikationen auftritt, wobei sich die eine Form durch die Bildung eines inneren Anhydrids als *cis*- (V), die andere durch die Unmöglichkeit der Anhydridbildung als *trans*-Isomeres (VI) charakterisiert:



Die *gem*-Dimethylgruppe übt auf die Symmetrie des Moleküls keinen Einfluß aus, die räumliche Stellung der Methylgruppe in 3 ist vorläufig unberücksichtigt geblieben, und die Bezeichnung *cis* und *trans* bezieht sich bloß auf die gegenseitige Stellung von Amid zu Carboxäthyl.

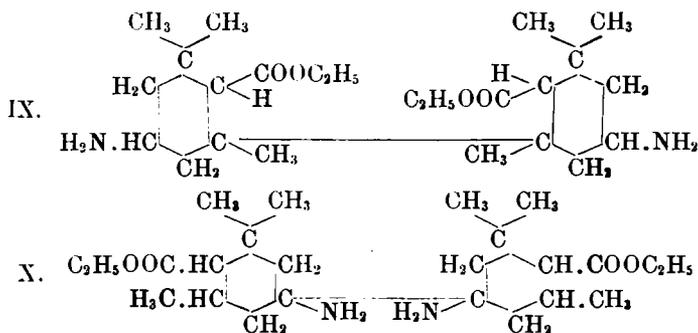
Ebenso wie der δ -Amidovaleriansäureester das Valerolactam (VII) bildet, ist aus der *cis*-Modifikation des hydroaromatischen Amidosäureesters ein ähnliches Lactam entstanden, doch konnte das Säureamid $C_{10}H_{17}ON$ nicht gefaßt werden; das in schönen Krystallen erhaltene Lactam besitzt die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}ON$, unterscheidet sich also von dem inneren Anhydrid der Amidosäure (VIII) noch durch einen Mindergehalt von 2 Atomen Wasserstoff. Als Grund der Unbeständigkeit des sich primär bildenden Lactams ist wohl anzunehmen, daß das Doppelgebilde eines hydrierten Benzol- und Pyridinkerns (VIII) wenig beständig ist, und der Doppelring an irgend einer Stelle gesprengt wird. Doch ist die Untersuchung darüber noch nicht beendet.

Die Bildung eines Lactams ist ein neuer Beleg für den von Merling geführten Nachweis, daß der Isophoroncarbonsäureester ein

δ - und nicht ein β -Ketoester ist. Ein β -Amidoester hätte der Analogie zufolge kein Lactam geben können.

Ein zweiter Unterschied, der in der Folge zur raschen Unterscheidung der *cis*- und *trans*-Amidosäureester diente, wurde darin aufgefunden, daß der salzsaure *cis*-Amidosäureester in Äther löslich ist, der *trans*-Amidosäureester jedoch, mit ätherischer Salzsäure versetzt, einen Niederschlag von salzsaurem Salz liefert.

Die Reduktion des Oximido-isophoroncarbonsäureesters mit Natrium und Äthylalkohol zum hexahydrierten *trans*-Amidosäureester findet in einer Ausbeute von 52 % der Theorie statt. Nebenher entstehen noch zwei Produkte partieller Reduktion. Erstens ein anderer Amidosäureester, zähflüssig und stark basisch, der höher wie der *trans*-Amidosäureester siedet und sich daher leicht von ihm abtrennen läßt. Analog den hochsiedenden bimolekularen Verbindungen, die bei der Reduktion der α, β -ungesättigten Ketone entstehen, dürfte dem höher siedenden Amidoester ebenfalls die bimolekulare Struktur zukommen. Von den beiden möglichen Formeln IX und X kann jedoch die erste als ausgeschlossen gelten, da derselbe höher siedende Amidoester als



Nebenprodukt entsteht, wenn man das Oxim des gesättigten Ketons des Dihydroisophoron-carbonsäureesters der Reduktion unterwirft.

Dadurch ist aber bewiesen, daß die Doppelbindung bei dieser Formulierung keine Rolle spielt. Auch die starke Basizität würde dafür sprechen, daß in der neuen Base ein Derivat des Äthylendiamins vorliegt, daß sie sich also zu dem *trans*-Amidoester verhält, wie ein Pinakon zu seinem sekundären Alkohol.

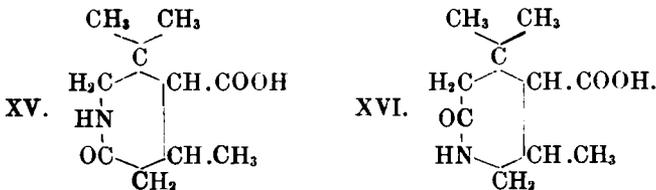
Das zweite theoretisch interessante Nebenprodukt, welches bei der Reduktion des Oximido-isophoroncarbonsäureesters (XI) mit Natrium und Alkohol entsteht, verbleibt als Rückstand nach der Destillation der beiden Amidosäureester. Die Untersuchung ergab, daß in diesem Rückstand das Oxim des Dihydroisophoroncarbonsäureesters

Der Dihydroisophoroncarbonsäureester bildet glatt ein Oxim, welches sich zu denselben Amidoestern reduzieren ließ, wie das Oxim des tetrahydrierten Ketons.

Es hatte sich ferner gezeigt, daß sowohl der tetrahydrierte (XIII.) wie der hexahydrierte Ketoester (XIV.) direkt in die *cis*-Form des Amidosäureesters überzuführen war, wenn auch nicht mit so befriedigenden Ausbeuten, wie über die Oxime. Beim Erhitzen des Isophoroncarbonsäureesters mit Ammoniumformiat auf 200° entstand derselbe Amidosäureester, wie beim Erhitzen des Dihydroisophoroncarbonsäureesters mit Ammoniumformiat auf 200°. Auf diese Weise hatten zuerst Leuckart und Bach ¹⁾ aus dem Campher das Bornylamin bereitet.

Damit sind zur Darstellung hexahydrierter δ -Amidosäureester Wege in größerer Anzahl gegeben.

Völlig anders, wie auf die äthylalkoholische, wirkt Natrium auf die siedende methylalkoholische Lösung des Oximido-isophoroncarbonsäureesters ein. Diese Verbindung nimmt 2 Atome Wasserstoff auf und wird gleichzeitig verseift unter Bildung einer schön krystallisierenden Säure $C_{10}H_{17}O_2N$ von der empirischen Zusammensetzung der Oximidoisophoroncarbonsäure. Dieser Verbindung kann aber diese Konstitution nicht zukommen, da ihr die charakteristischen Eigenschaften der Oxime fehlen und sie auch beim Kochen mit Salzsäure keine Spur Hydroxylamin abspaltet. Auch die Tatsache, daß bei der Reduktion mit Äthylalkohol keine Verseifung erfolgt, spricht dafür, daß hier eine Umlagerung ähnlicher Art stattgefunden hatte, wie sie nach Wallach ²⁾ bei den hydroaromatischen Ketoximen unter dem Einfluß saurer Agentien ganz allgemein eintritt. Für das Umlagerungs- und Reduktionsprodukt des Oximido-isophoroncarbonsäureesters kommen demnach die beiden Formen XV. und XVI. eines 7-gliedrigen Lactams in Betracht, zwischen welchen noch keine Entscheidung getroffen ist.



Wie die aliphatischen Amidocarbonsäureester, so sind auch die eben beschriebenen hydroaromatischen Amidocarbonsäureester farblose, in

¹⁾ Diese Berichte **20**, 104 [1887].

²⁾ Beckmann und Mehrländer, Ann. d. Chem. **289**, 386 [1896]; Wallach, Ann. d. Chem. **309**, 2 [1899]; **277**, 157 [1893]; **312**, 187 [1900]; **278**, 304 [1894]; vergl. auch H. Goldschmidt, diese Berichte **24**, 2797 [1891]; **26**, 2086 [1893].

Wasser schwer lösliche, im Vakuum unzersetzt siedende Flüssigkeiten von stark alkalischer Reaktion und stark basischem Geruch, die sich mit einem Äquivalent starker Säure vereinigen, sich jedoch mit Kohlensäure nicht verbinden.

Durch salpetrige Säure wurde der trimethylierte Amidosäureester in den trimethylierten Oxysäureester umgewandelt, dem auch etwas Cyclogeraniolen-carbonsäureester beigemischt war, der aus einer Modifikation des Oxyesters leicht durch Wasserabspaltung entsteht¹⁾. Diese Reaktion ist ein Analogon der zuerst von Wallach studierten Einwirkung von salpetriger Säure auf Menthylamin²⁾, welche sowohl zu Menthol, wie auch zu Menthen führte. Zum Unterschied von den bisher bekannten Estern der aliphatischen Amidocarbonsäuren werden die Amidoester der hexahydrierten Trimethylbenzoesäure weder beim Kochen mit Wasser, noch selbst mit alkoholischem Kali verseift. Die Amidoester der hexahydrierten Dimethylbenzoesäure, welche durch Reduktion des Oxims des eingangs erwähnten Dimethylcyclohexenoncarbonsäureesters erhalten wurde, sind jedoch durch alkoholisches Kali leicht zu verseifen, und Einhorn's Amidoester der hexahydrierten Benzoesäure schon durch siedendes Wasser. Daher ist es offenbar, daß die schwerere Verseifbarkeit der di- und trimethylierten Amidoester keine spezifische Eigenschaft der hydroaromatischen Amidosäureester ist, sondern daß hier eine durch benachbarte Methylgruppen verursachte sterische Hinderung der Verseifung vorliegt. Lassen alle diese Eigenschaften der Basen keinen Zweifel darüber, daß wesentliche Analogien zwischen den aliphatischen und hydroaromatischen Amidosäureestern bestehen, so ergab die physiologische Untersuchung eine Analogie mit den aromatischen Amidosäureestern in der Eigenschaft, lokalanästhesierende Wirkungen auszuüben, welche in den wasserlöslichen salz-, wein- und citronensauren Salzen noch in 1/2-prozentiger Lösung deutlich wahrgenommen werden konnten³⁾.

Experimenteller Teil.

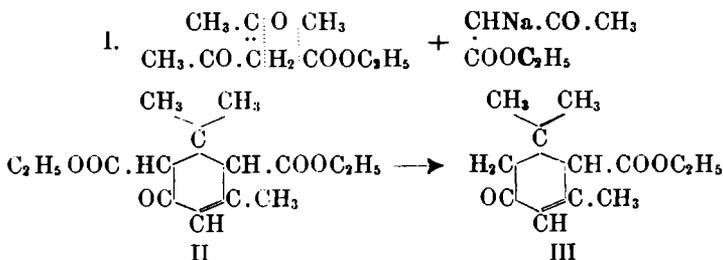
1. Die Darstellung des Oximido-isophoroncarbonsäureesters.

Der Isophoroncarbonsäureester wurde in größeren Mengen nach den Angaben des D. R. P. Nr. 148080 dargestellt. Nach diesem von Merling ausgearbeiteten Patente entsteht er durch Kondensation von

¹⁾ Diese Berichte 38, 979 [1905]. ²⁾ Ann. d. Chem. 300, 276 [1898].

³⁾ Die physiologische Untersuchung der Trimethyl- und Dimethylester der Amidosäuren wurde im pharmakologischen Institut der Universität Breslau von Hrn. Dr. Biberfeld ausgeführt.

Isopropyliden-acetessigester mit Natriumacetessigester, wobei nach längerem Stehen aus dem intermediär gebildeten Isophorondicarbonsäureester (II) die der Ketogruppe benachbarte Carboxäthylgruppe als äthylkohlen-saures Natrium austritt. Der Isopropyliden-acetessigester, Sdp. 89—91°, wurde zuerst von H. Pauly¹⁾ durch Kondensation von Aceton und Acetessigester mit gasförmiger Salzsäure erhalten (I). Der Ester ist in verdünnter Natronlauge nicht löslich, also nicht enolisiert.



Oxim.

210 g Isophoron carbonsäureester (1 Mol.) blieben mit einer Lösung von 69.5 g salzsaurem Hydroxylamin (1 Mol.) in 1 l absolutem Methylalkohol 8 Tage lang stehen. Diese Flüssigkeit, welche anfangs Fehlingsche Lösung stark reduzierte, zeigte nach dieser Zeit nur mehr ganz schwaches Reduktionsvermögen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols erstarrte das salzsaure Oxim besonders beim Zufügen von etwas absolutem Äther zu einer festen Masse, die in fast quantitativer Ausbeute — 260 g — erhalten wurde.

Das salzsaure Oxim wurde aus Aceton in nadelförmigen Krystallen vom Schmp. 125° gewonnen.

Beim Zufügen einer Lösung von kohlen-saurem Alkali, aber auch schon beim Stehen mit Wasser wird das Hydrochlorid in freies Oxim umgewandelt, das sich als Krystallmasse abscheidet. Aus verdünntem Alkohol wird das Oxim in feinen Nadeln vom Schmp. 78° erhalten.

Der Oximido-isophorondicarbonsäureester löst sich bloß in 15-prozentiger Natronlauge klar auf, in konzentrierter entsteht der Niederschlag seines Natriumsalzes, in verdünnter findet eine Dissoziation des Salzes unter Ausscheidung des freien Oxims statt. Der alkalischen wie der sauren Lösung wird das Oxim durch Ausschütteln mit Äther entzogen; es ist daher eine schwache Säure und Base zugleich. Die Spaltung in Hydroxylamin und Ketoester findet erst bei längerem Kochen mit Salzsäure statt. Analyse und Wasserbestimmung ergaben,

¹⁾ Diese Berichte 30, 481 [1897].

daß das Oxim $\frac{1}{2}$ Molekül Krystallwasser enthält. Für $C_{24}H_{40}O_7N_2$ = 468 wurde

Ber. C 61.45, H 8.55, N 5.99.

Gef. > 61.61, > 8.88, > 6.09.

10.11 g Oxim verloren im Exsiccator über Phosphorpentoxyd bei 78° 0.346 g Wasser, für $\frac{1}{2}$ Molekül wurde berechnet 0.38 g Wasser.

2. Die Darstellung des *cis-p*-Amido-trimethylhexahydrobenzoessäureesters.

Reduktion des Oximido-isophoroncarbonsäureesters in saurer Lösung.

56.25 g Oxim wurden in der 10-fachen Menge absolutem Äthylalkohol aufgelöst und in die siedende Lösung in abwechselnden Hälften 644 g Eisessig und 2760 g $2\frac{1}{2}$ -prozentiges Natriumamalgam eingetragen, entsprechend 69 g Natrium (doppelte theoretische Menge). Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Quecksilber abgetrennt, Alkohol und Essigäther mit Wasserdampf destilliert, worauf sich beim Verdünnen mit Wasser auf $1\frac{1}{2}$ l geringe Mengen Oxim abschieden, die abfiltriert wurden. Die filtrierte klare Lösung schied mit Natronlauge, unter Eiskühlung übersättigt, eine Ölschicht von stark basischem Geruch ab. Die Base wurde mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Pottasche getrocknet, der Äther verdampft und das Öl unter vermindertem Druck fraktioniert. Nach mehrmaligem Destillieren wurde eine wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp₉. 124—125° in einer Menge von 25 g oder 46 % der Theorie erhalten.

$C_{10}H_{23}O_2N$ = 213. Ber. C 67.60, H 10.80, N 6.57.

Gef. > 67.66, > 10.54, > 6.52.

Bei der Destillation des Amidosäureesters wurde ein kleiner Vorlauf von 4—6 g einer Fraktion vom Sdp₉. = 118—120° erhalten, von derselben Zusammensetzung, wie die eben beschriebene Base. Gef. C 67.52, H 10.98, N 6.60. Etwa 15 % des Rohöls verblieben als Rückstand, der ohne Zersetzung nicht destillierte, in Salzsäure löslich war und aus der sauren Lösung mit Natronlauge wieder abgeschieden werden konnte. Der so erhaltene Amidoester löste sich in ätherischer Salzsäure klar auf, so lange die Lösung noch basisch war.

Platinchloriddoppelsalz. Die salzsaure Lösung des Amidoesters gab, mit Platinchlorid versetzt, einen gelben Niederschlag. Aus Salzsäure krystallisierten gelbe Blättchen, die sich bei 248° zersetzten.

$C_{24}H_{48}O_4N_2Cl_6Pt$ = 835. Ber. Pt 23.23. Gef. Pt 23.50.

Das saure citronensaure Salz, $C_{20}H_{34}N_2O_{11}$ = 618, fiel beim Vermischen der ätherischen Lösungen von Base und Citronensäure aus. Krystalle aus Aceton. Hygroskopisch.

Ber. N 4.53. Gef. N 4.59.

Das neutrale citronensaure Salz, $C_{13}H_{17}O_3N_3 = 813$, entstand, als die Base mit Citronensäure in wäßriger Lösung zusammengebracht wurde. Das hygroskopische Salz ist sehr leicht wasserlöslich und reagiert auf Lackmus neutral.

Ber. N 5.05. Gef. N 5.24.

Lactambildung. 17.6 g Amidosäureester wurden mit einer Auflösung von 15 g Natrium in 200 ccm absolutem Alkohol 4 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Entfernen des Alkohols verblieb ein Öl, das sich in kurzer Zeit in farblose Krystalle verwandelte, die leicht von der Lauge abzutrennen waren. Aus Aceton wurden so Nadeln vom Schmp. $138-139^\circ$ in einer Ausbeute von 5 g erhalten. Die Analyse ergab, daß aus dem Amidosäureester nicht nur die Bestandteile des Alkohols, sondern auch 2 Wasserstoffatome ausgetreten waren.

$C_{10}H_{15}ON = 165$. Ber. C 72.73, H 9.09, N 8.49.
Gef. » 72.72, 72.90, » 9.35, 9.39, » 8.64, 8.66.

Es wurde ferner festgestellt, daß bei der Bildung des Lactams weder eine Wasserstoffabgabe, noch eine Sauerstoffaufnahme stattfand. Somit war mit der Möglichkeit einer Autoxydation zu rechnen, wobei ein anderer Teil des Lactams reduziert wurde nach der Gleichung $2 C_{10}H_{17}ON = C_{10}H_{15}ON + C_{10}H_{19}ON$.

Das Lactam $C_{10}H_{15}ON$ ist in Äther nicht leicht löslich, wohl aber in heißem Wasser und in verdünnten Säuren, auch in Alkohol, Aceton, Benzol und Essigäther. Der Siedepunkt wurde bei 9 mm Druck und $159-160^\circ$ gefunden. Die Untersuchung über die chemische Natur des Lactams und der wasserstoffreicheren Base ist noch nicht abgeschlossen.

Bei der Behandlung des Isophoroncarbonsäureesters mit Ammoniumformiat entstand ebenfalls der *cis*-Amidosäureester. 10 g des Ketoesters wurden mit 10 g Ammoniumformiat im Schießrohr 5 Stunden auf 200° erhitzt, das primäre Reaktionsprodukt, das Formylderivat des Amidoesters durch 3-stündiges Kochen mit 30-prozentiger Schwefelsäure verseift, und die Base durch Übersättigen mit Lauge in Freiheit gesetzt. Die Ausbeute betrug $2\frac{1}{2}$ g oder 25 % der Theorie an Amidosäureester vom $Sdp_{12} = 128^\circ$. Er löste sich in ätherischer Salzsäure klar auf, erwies sich also als *cis*-Modifikation.

$C_{10}H_{23}O_2N = 213$. Ber. C 67.60, H 10.80, N 6.57.
Gef. » 67.52, » 10.57, » 6.93.

Die Ameisensäure funktionierte hierbei als Reduktionsmittel für die Doppelbindung.

Reduktion des Isophoroncarbonsäureesters zu Dihydro-isophoroncarbonsäureester. 2760 g $2\frac{1}{2}$ -prozentiges Natriumamalgam (die 6-fache theoretische Menge) wurden mit 525 g heißem, absolutem Alkohol

überschichtet, dann kamen in rascher Folge 5.25 g Isophoroncarbonsäureester ($\frac{1}{4}$ Mol.) und darauf 644 g Eisessig dazu, welche ebenfalls auf 60–70° vorgewärmt waren. Die sehr lebhaft entwickelte Wasserstoffentwicklung war in 10 Minuten beendet. Nach dem Zusatz von 70 ccm Wasser, dem Abtrennen von Quecksilber und dem Entfernen von Alkohol und Essigäther mit Wasserdampf schied sich ein Öl ab, das ausgeäthert und mit Pottasche getrocknet wurde. Das nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene Öl wurde mehrmals destilliert.

Bei der Destillation wurde ein Anteil vom Sdp₉ = 127–130° erhalten, welcher nach dem Erkalten erstarrte, und ein anderer vom Sdp₉ = 130–133°, der flüssig blieb, zusammen in einer Menge von 39 g. Dann ein dickeres Öl vom Sdp₇ = 135–150° von 2 g und ein Rückstand von 8 g.

Der feste, wie der flüssige Teil zeigten die Zusammensetzung des Dihydro-isophoroncarbonsäureesters. Für C₁₂H₂₀O₃ = 212 wurde berechnet C 67.92, H 9.43, für die Fraktionen vom Sdp₉ = 127–130° wurde gefunden C 67.70, H 9.65 und für die Fraktion vom Sdp₉ = 130–133° C 67.64, H 9.64.

Der unscharfe Siedepunkt, sowie das Auftreten von zwei isomeren Modifikationen kann nicht überraschen, sondern steht vollständig mit der *cis-trans*-Theorie im Einklang, nach welcher dieser Ester in zwei Formen auftritt, welche sich gleichmäßig aus dem einheitlichen Isophoroncarbonsäureester durch die Aufhebung der Doppelbindung gebildet haben.

Reduktion des Oximido-dihydroisophoroncarbonsäureesters. Der Dihydro-isophoroncarbonsäureester bildet mit freiem Hydroxylamin glatt ein öliges Oxim, welches, wie zuerst Merling beobachtete, den Sdp₉ = 148–158° zeigt. Die Reduktion des Oxims wurde so, wie bei der tetrahydrierten Verbindung beschrieben ausgeführt. In eine Lösung von 56.75 g Oxim ($\frac{1}{4}$ Mol.) in 580 g absolutem Alkohol und 430 g Eisessig wurden 1840 g 2 $\frac{1}{2}$ -prozentiges Natriumamalgam (die doppelte theoretische Menge) eingetragen. Es wurden 30 g des *cis*-Amidosäureesters vom Sdp₉ = 124–126° erhalten.

Auch die Behandlung des Dihydro-isophoroncarbonsäureesters mit Ammoniumformiat führte zu demselben Resultat, als so, wie früher bei der tetrahydrierten Verbindung beschrieben, 10 g des hexahydrierten Ketoesters mit 10 g Ammoniumformiat in einem Schießrohr 5 Stunden auf 200° erhitzt wurden. Nach dem Verseifen der Formylverbindung mit 30-prozentiger Schwefelsäure wurde der Amidoester durch Natronlauge in Freiheit gesetzt. Erhalten wurden 3 g oder 30% der Theorie vom Sdp₁₀ = 128–129°, die sich in ätherischer Salzsäure lösten, sich also als *cis*-Form erwiesen.

C₁₂H₂₃O₃N = 213. Ber. C 67.605, H 10.80, N 6.57.

Gef. » 67.71, » 10.90, » 6.83.

3. Die Darstellung des *trans-p*-Amido-trimethylhexahydrobenzoesäureesters.

Reduktion des Oximido-isophoroncarbonsäureesters in alkalischer Lösung.

65.375 g Oximido-isophoroncarbonsäureester ($\frac{1}{4}$ Mol.) wurden in 80 ccm absolutem Alkohol aufgelöst, die Lösung zum Sieden erhitzt und 138 g grob-geschnittenes Natrium, die 4-fache theoretisch berechnete Menge, eingetragen. Um alles Natrium in Lösung zu bringen, kamen noch nach und nach 800 ccm Alkohol hinzu. Nach 1— $\frac{1}{2}$ Stunden war die Reaktion beendet, worauf 800 ccm Wasser zugegeben und der Alkohol im Vakuum abdestilliert wurde. Hierbei schied sich der Amidoester als Öl auf der alkalischen Flüssigkeit ab; er wurde mit Äther aufgenommen, mit Pottasche getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum fraktioniert destilliert. Bei der ersten Destillation hatte die Hauptfraktion den Sdp. 120—130° bei 10 mm Druck; in bedeutend geringerer Menge destillierte sodann bei 150—160° ein schweres, basisch riechendes Öl über, während 12—14 % des Rohprodukts als fester Rückstand im Kolben verblieben.

Die Hauptfraktion zeigte bei weiterem Fraktionieren den Sdp₁₁. = 127—128°; sie wurde als wasserhelles, basisch riechendes Öl erhalten, das bei der Analyse die Werte des Amidoesters ergab.

$C_{12}H_{23}O_2N = 213$. Ber. C 67.60, H 10.80, N 6.57.
Gef. > 67.42, > 11.09, > 6.37.

Die Ausbeute an Amidoester betrug 28 g oder 52 % der Theorie.

Diese Base blieb bei 12-stündigem Kochen mit Natriumalkoholat völlig unverändert und unterschied sich noch in einem zweiten Punkt wesentlich von dem Lactam bildenden *cis*-Amidoester. Während dieser ein ätherlösliches, salzsaures Salz ergab, war das salzsaure Salz des eben beschriebenen *trans*-Amidoesters in Äther unlöslich.

Das salzsaure Salz der Base wurde erhalten, als zu einer Lösung von 6 g Amidoester 60 ccm einer ätherischen Salzsäure zugefügt wurden, die im Liter 14.78 g Salzsäure enthielt. Das Salz, welches als weißer Niederschlag aus der ätherischen Lösung ausfiel, wurde nach dem Absaugen im Exsiccator getrocknet. Es ist in Wasser leicht löslich, reagiert auf Lackmus indifferent und zieht an der Luft rasch Feuchtigkeit an.

$C_{12}H_{24}O_2NCl = 249.5$. Ber. Cl 14.23. Gef. Cl 14.56.

Der neutrale weinsaure Amidosäureester entstand, als 10.65 g der Base mit 3.75 g Weinsäure in wäßriger Lösung zusammengebracht wurden. Das leicht in Wasser lösliche Salz reagiert neutral und zerfließt bald an der Luft.

$C_{28}H_{52}O_{11}N_2 = 576$. Ber. N 4.86. Gef. N 4.73.

Das Platinchloriddoppelsalz fiel als gelber Niederschlag aus der salzsauren Lösung aus, als diese mit Platinchlorid versetzt wurde. Aus Salzsäure werden gelbe Blättchen erhalten, die sich bei 279° zersetzen.

$C_{24}H_{48}O_4N_2PtCl_6 = 835$. Ber. Pt 23.23. Gef. Pt 23.17.

Der bimolekulare *p*-Amido-trimethyl-hexahydrobenzoesäureester.

Als zweite Fraktion war bei der Reduktion des Oxims mit Natrium und Alkohol ein bei 11 mm Druck und 150–160° siedendes, stark basisch riechendes, dickes Öl gewonnen worden. Dasselbe löste sich in Salzsäure klar auf und zog an der Luft Kohlensäure an, wobei es in ein festes Carbonat überging. Rotes Lackmuspapier wurde blau gefärbt. Siedepunkt, spezifisches Gewicht und Analyse sprachen dafür, daß hier eine bimolekulare Verbindung vorlag.

$C_{21}H_{44}O_4N_2 = 424$. Ber. C 67.93, H 10.38, N 6.60.

Gef. » 67.64, » 10.67, » 6.75.

Dihydro-isophoroncarbonsäureester. Als weiteres Produkt der Reduktion wurde ein fester Rückstand erwähnt, der nach dem Abdestillieren der beiden Basen in einer Menge von 7 g zurückblieb. In verdünnter Salzsäure löste sich ungefähr die Hälfte des Rückstandes auf, während der Rest ungelöst blieb. Nach 48 Stunden wurde die abfiltrierte Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Pottasche getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers destilliert. Der Rückstand, ein stickstoffreies Öl, hatte den Sdp_s. = 125° und erwies sich auch durch die Analyse als Dihydro-isophoroncarbonsäureester.

$C_{12}H_{20}O_2 = 212$. Ber. C 67.92, H 9.43.

Gef. » 67.62, » 9.64.

Nachdem sich in der alkalisch gemachten Flüssigkeit die Anwesenheit von Hydroxylamin durch eine starke Reduktion von Fehlingscher Lösung angezeigt hatte, konnte darüber kein Zweifel mehr sein, daß der feste Rückstand zum Teil aus dem Oxim des Dihydro-isophoroncarbonsäureesters bestand, der aus dem Oxim des tetrahydrierten Ketoesters durch Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff entstanden war.

4. Lactimid-carbonsäure.

Nach dem Auflösen von 12 g salzsaurem Oximido-isophoroncarbonsäureester in 320 ccm absolutem Methylalkohol wurden 27.6 g grob geschnittenes Natrium in die Lösung eingetragen, und der Alkohol im Vakuum oder mit Wasserdampf abdestilliert. Eine geringe Menge dickflüssigen Öls auf der alkalischen Lösung wurde mit Äther aufgenommen und die klare Flüssigkeit mit Schwefel- oder Essigsäure neutralisiert. Hierbei schied sich ein Öl ab, das mit Äther aufgenommen und mit geglühtem Sulfat getrocknet wurde. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein fester, weißer Körper zurück, der aus Aceton und Essigäther in feinen, weißen Nadeln vom Schmp.

153—154° krystallisierte. Die Substanz ist in Essigsäure unlöslich; sie löst sich in Äther nicht leicht, leichter in Benzol, leicht in Alkohol. Die Säure ist im Vakuum unzersetzt destillierbar. Sdp_s. = 125°. Beim Kochen mit Salzsäure wurde keine Abspaltung von Hydroxylamin wahrgenommen. Die Analyse zeigte, daß der Substanz die empirische Zusammensetzung C₁₀H₁₇O₃N = 199 entsprach.

Ber. C 60.30, H 8.54, N 7.32.

Gef. » 60.35, » 8.22, » 7.03.

5. Einwirkung von salpetriger Säure auf *trans-p*-Amido-trimethyl-hexahydrobenzoesäureester.

Beim Zufügen von 6.9 g Nitrit in wenig Wasser zu der erwärmten Lösung von 21.3 g *trans-p*-Trimethyl-amidoester in der berechneten Menge titrierter Salzsäure fand eine lebhafte Stickstoffentwicklung statt. Bei dieser Reaktion war die Abscheidung eines Öls zu bemerken, dessen Menge sich mit der fortschreitenden Reaktion vermehrte. Mit Wasserdampf destillierte ein leicht flüchtiges Öl über, während ein schwerer flüssiges Öl im Kolben zurückblieb. Nach dem Ausäthern und Trocknen zeigte der Rückstand nach mehrfachem Destillieren den Sdp₁₂. 144—148°. Das Öl war frei von Stickstoff und zeigte die Zusammensetzung des Oxy-trimethyl-hexahydrobenzoesäureesters.

C₁₂H₂₃O₃ = 214. Ber. C 67.29, H 10.28.

Gef. » 67.06, » 10.32.

Die Ausbeute betrug 7 g, entsprechend 30 % der Theorie.

Das zweite Produkt dieser Reaktion, das leichte Öl, welches mit Wasserdämpfen von dem schwer flüchtigen Oxyester abgetrennt worden war, wurde zunächst durch Schütteln mit Salzsäure von basischen Produkten befreit und dann im Vakuum destilliert. Nach der zweiten Destillation zeigte die Flüssigkeit den Sdp_s. = 87—88° und erwies sich auch durch die Analyse als identisch mit dem Cyclogeraniolen-carbonsäureester, den zuerst Merling¹⁾ aus dem Oxy-trimethyl-hexahydrobenzoesäureester durch Wasserabspaltung erhalten hat. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß sich auch hier primär der Oxyester gebildet hatte, der dann durch Wasserabspaltung in den ungesättigten Ester übergegangen war.

C₁₂H₂₀O₂ = 196. Ber. C 73.47, H 10.20.

Gef. » 73.59, » 10.44.

Die Ausbeute an ungesättigtem Ester betrug 3 g oder 10 % der Theorie.

¹⁾ Vergl. D. R. P. Nr. 148080.

6. Die Darstellung und Reduktion des Oximido-dimethylcyclohexanon-carbonsäureesters.

Oxim. Der dimethylierte Cyclohexanoncarbonsäureester wurde nach den Angaben Knoevenagels¹⁾ dargestellt. 500 g Äthylidenbisacetessigester, nach Rabe²⁾ Dimethylcyclohexanolondicarbonsäureester, lieferten, mit Wasser im Autoklaven 4 Stunden auf 140° erhitzt, 350 g Dimethylcyclohexanoncarbonsäureester vom Sdp_{7.5}. = 127°.

C₁₀H₁₆O₃. Ber. C 67.34, H 8.16.

Gef. » 67.42, » 8.45.

Anfangs wurde nach Callenbach³⁾ der in Natronlauge lösliche Teil des Esters abgetrennt. Da aber ein Teil des Esters nach längerem Stehen in der Natronlauge wieder unlöslich wurde und andererseits das ungetrennte Gemisch der Keto- und Enolform besonders bei längerem Stehen sehr gute Ausbeuten an festem Hydrochlor-Oxim lieferte, so wurde eine Abtrennung der Enolform zum Zwecke der Oximierung später nicht mehr ausgeführt. Die Darstellung des Oxims erfolgte in derselben Weise wie beim Isophoroncarbonsäureester, nur blieb die Lösung mit salzsaurem Hydroxylamin gewöhnlich 12 Tage stehen, bis die Reduktion von Fehlingscher Lösung minimal wurde. Aus 169 g Ketoester (1 Mol.) entstanden 237 g salzsaures Oxim, welches, aus Aceton kristallisiert, den Schmp. 115° zeigte.

C₁₁H₁₈O₃NCl = 247.5. Ber. N 5.66, Cl 14.34.

Gef. » 5.78, » 14.60.

Beim Zufügen von kohlen-saurem Alkali oder von Wasser wurde das freie Oxim in öliger Form erhalten. Da dieses Oxim in zwei isomeren Formen möglich ist, kann das Vorhandensein beider Modifikationen als Ursache dieser Beschaffenheit angesehen werden.

Reduktion des Oxims. In 200 ccm absolutem Alkohol wurden 5.75 g Natrium aufgelöst. Dazu kam die Lösung von 61.87 g salzsaurem Oximido-dimethylcyclohexanoncarbonsäureester in 420 ccm absolutem Alkohol. Die Reduktion erfolgte mit 644 g Eisessig und 1380 g 2 $\frac{1}{2}$ -prozentigem Natriumamalgam, der doppelten theoretisch berechneten Menge, sowie die Reduktion des homologen Oximido-isophoroncarbonsäureesters. Nachdem die Flüssigkeit alkalisch gemacht wurde, schied sich ein Öl von basischem Geruch ab, das mit Äther aufgenommen, mit Pottasche getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers destilliert wurde. Das erste Destillat hatte schließlich den Sdps. = 118—121° und zeigte bei der Analyse folgende Werte.

¹⁾ Ann. d. Chem. **281**, 104 [1894].

²⁾ Ann. d. Chem. **332**, 22 [1904].

³⁾ Diese Berichte **30**, 639 [1897].

$C_{11}H_{21}O_2N = 199$. Ber. C 66.33, H 10.55, N 7.04.
Gef. » 66.50, » 10.28, » 6.93.

Die Menge betrug 22 g und entsprach 45 % der Theorie.

Das Platinchloriddoppelsalz dieser Base wurde erhalten wie die Platinsalze der homologen Amidosäureester durch Fällen der salzsauren Lösung der Base mit Platinchlorid und Krystallisation des gelben Niederschlages aus Salzsäure. Der Zersetzungspunkt des Doppelsalzes war bei 250° gefunden worden.

$C_{22}H_{44}O_4N_2PtCl_6 = 807$. Ber. Pt 24.04. Gef. Pt 23.89.

Der neutrale citronensaure Amidosäureester entstand, als die Base mit der äquimolekularen Menge Citronensäure in wäßriger Lösung zusammengebracht wurde. Das Salz wurde als weiße, krystallinische, in Wasser leicht lösliche, hygroscopische Masse erhalten.

$C_{39}H_{71}O_{13}N_3 = 789$. Ber. N 5.32. Gef. N 5.43.

Beim Kochen mit Natriumäthylat wurde ein Öl erhalten, welches den Sdp_{10} . = 156—158° hatte. Da dieses Öl keine basischen Eigenschaften besaß und die gleichen Lösungsverhältnisse zeigte, wie das früher beschriebene Lactam, so ist wohl anzunehmen, daß hier ein homologes Lactam vorliegen dürfte. Daß ein Öl vorliegt, findet darin eine Erklärung, daß zwei isomere Lactametheoretisch möglich sind, deren Gemisch dieses erhaltene Öl bilden dürfte. Demzufolge kann auch angenommen werden, daß der eben beschriebene Amidosäureester die *cis*-Form des Amido-dimethyl-hexahydrobenzoesäureesters darstellt. Das in geringer Menge erhaltene zweite Destillat vom Sdp_{12} . = 140—162° wurde nicht näher untersucht.

Durch eine Reduktion desselben Oxims mit Natrium und Äthylalkohol zur *trans*-Form desselben Amidosäureesters zu gelangen, erwies sich zunächst als unausführbar, da hierbei zum größten Teil eine Verseifung des Esters erfolgte.

Über analoge α -Amidosäureester werde ich berichten, wenn die laufenden Untersuchungen abgeschlossen sind.

Für die Anregungen und das Interesse, mit dem Hr. Prof. Merling diese Arbeit gefördert hat, sage ich ihm meinen herzlichsten Dank.

Höchst a. M.

Karlsruhe i. B.