

544. J. Houben und A. Schottmüller:
 Synthese aromatischer Amidosäuren durch Umlagerung. II.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

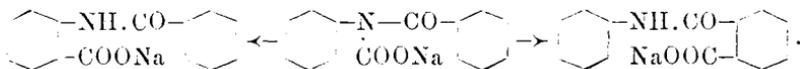
(Eingegangen am 2. Oktober 1909.)

Vor einigen Jahren¹⁾ hat der eine von uns in einer kurzen vorläufigen Mitteilung über Versuche berichtet, durch Übertragung der Kolbeschen Salicylsäure-Synthese auf stickstoffhaltige Benzol-Abkömmlinge sekundäre Arylamine in Salze alkylierter Aminobenzoesäuren überzuführen. Diese Versuche liefen darauf hinaus, an einem phenylierten Stickstoffatom haftendes Carboxyl in den aromatischen Kern umzulagern.

Nach Seifert²⁾ läßt sich das Stickstoffatom des Acetanilids carboxylieren, wenn man sein Natriumsalz, das leicht aus Acetanilid und alkoholischer Natronlauge gewonnen wird, mit Kohlensäure behandelt. Beim Erhitzen des so gebildeten phenylacetylcarbaminsauren Natriums gewann Seifert indessen kein Aminobenzoat, vielmehr malonanilsaures Natrium.

Bei der Wiederholung des Seifertschen Versuchs unter den verschiedensten Bedingungen gelang es ebenfalls nicht, auch nur die geringste Menge einer Amidosäure zu erzielen. Auch als an Stelle des Acetanilids Formanilid genommen wurde, entsprach das Reaktionsprodukt dem von Seifert isolierten: es entstand oxanilsaures Natrium.

Um die Wanderung des Carboxyls in einen aromatischen Kern zu erzwingen, gingen wir daher vom Benzanilidnatrium aus. Das hieraus entstehende phenylbenzoylcarbaminsaure Natrium mußte die COONa-Gruppe, falls überhaupt eine Wanderung eintrat, entweder an den Anilinrest oder an das Benzoyl abgeben. Im ersten Falle sollte, Wanderung in Orthostellung vorausgesetzt, *o*-benzoylamidobenzoesaures, im zweiten Falle phthalanilsaures Natrium entstehen:



Aber auch hier gelang es bis jetzt nicht, einen der beiden Körper zu fassen. Die angelagerte Kohlensäure wurde vielmehr anscheinend direkt wieder abgespalten. Es muß unentschieden gelassen werden, ob dies auf die Anwesenheit geringer Mengen Feuchtigkeit zurückzuführen oder auch dem absolut trocknen Material eigentümlich ist. Im Verein mit überschüssiger Kohlensäure, welche bei den Versuchen nicht zu vermeiden war, wirkt wenig Wasser jedenfalls schon außerordentlich zersetzend.

¹⁾ Diese Berichte **37**, 3978 [1904]. ²⁾ Diese Berichte **18**, 1358 [1885].

Diese Mißerfolge führten schließlich trotz der Angaben von Titherley¹⁾ zu Versuchen, die Arylamine selbst direkt in ihre Natriumderivate und diese dann in Carbamate umzuwandeln. Es gelang nach verschiedenen Anläufen auch, sowohl Anilin wie Methylamin in ihre Natriumverbindungen überzuführen. Dazu wurde einmal die Umsetzung des Amius mit Natriumamid,

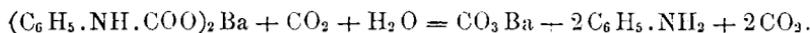


und weiterhin ein dem H. Belartschen²⁾ ähnliches Verfahren benutzt, wonach man das Natrium auf das siedende Arylamin unter intensivem Rühren einwirken läßt. Eine Patentanmeldung der Baseler chemischen Fabrik³⁾ bringt mit gutem Erfolge Gemische von Alkalihydrat und Natrium bei einer Temperatur oberhalb 200° zur Einwirkung auf das Arylamin. Beide Verfahren waren zur Zeit der Vornahme obiger Versuche nicht bekannt.

Wie die Untersuchung ergab, nehmen die Arylaminnatriumverbindungen Kohlendioxyd auf. Es gelang aber nicht, durch Erhitzen Salze von Amidosäuren zu gewinnen. Anscheinend wird die Zersetzungstemperatur lange vor der Umlagerungstemperatur erreicht.

In neuerer Zeit hat Siegfried⁴⁾ ein Verfahren angegeben, aus Aminosäuren in wäßriger Lösung Salze von Carbonsäuren zu gewinnen. Dieses Verfahren konnte aber hier nicht in Betracht kommen. Auf interessante Mitteilungen von E. Mohr⁵⁾ muß indessen näher eingegangen werden.

E. Mohr zeigte, daß sich aus Phenylisocyanat und Barytwasser ein ganz beständiges Bariumsalz der Phenylcarbaminsäure herstellen läßt, das, gegen Wasser allein wenig empfindlich, durch wäßriges Kohlendioxyd völlig zersetzt wird. E. Mohr stellte dafür folgende Gleichung auf:



Da hiernach bei dem durch Kohlensäure bewirkten Zerfall des Carbaminats die doppelte Menge der zersetzenden Kohlensäure als Zerfallsprodukt auftritt, so sollte theoretisch eine Molekel Kohlensäure genügen, um beliebig große Mengen des carbaminsauren Salzes zu zersetzen. Diese Zersetzung tritt aber nur bei Gegenwart von Wasser ein. Daraus ergibt sich, daß bei den Versuchen, Arylcarbaminate

¹⁾ Journ. Chem. Soc. **71**, 462 [1897].

²⁾ Patentanmeldung B. 41923 IV 12 q (ausgel. am 2. 5. 1907).

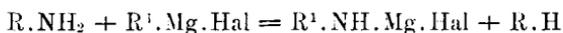
³⁾ Patentanmeldung B. 42760 IV 12 q (ausgel. am 7. 1. 1907).

⁴⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. **44**, 85 [1905]. Patentanmeldung S. 22164 IV 12 q (ausgel. am 4. 4. 1907). Ztschr. f. physiol. Chem. **46**, 492; **54**, 423, 437.

⁵⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] **72**, 297; **73**, 177 und 207.

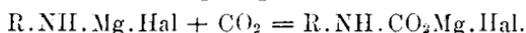
umzulagern, das Wasser peinlich von der Reaktionsmasse fernzuhalten war.

Wie schon in der kurzen vorläufigen Mitteilung von J. Houben¹⁾ angegeben, gelang es schließlich, auf einfache Weise absolut wasserfreie und dabei zur Umlagerung sehr geeignete Carbamate bei gewöhnlicher Temperatur, ja bei Eiskälte darzustellen. Das Verfahren beruht auf dem von L. Meunier²⁾ zuerst beschriebenen Verhalten der Amine, mit Alkylmagnesiumhaloiden in Aminomagnesiumhaloide der allgemeinen Formel $R.NH.Mg.Hal$ überzugehen. Die von Meunier herrührende Gleichung



gilt aber nur in dem Fall, daß äquimolekulare Mengen desamins und der Organomagnesiumverbindung zusammentreffen oder das Amin im Überschuß ist. Befindet sich die Organomagnesiumverbindung im Überschuß, so vermag sie die dem Überschuß äquivalente Menge Aminomagnesiumhaloid zu binden und in ein Produkt bedeutend verminderter Reaktivität überzugehen. Anders lassen sich wenigstens die beim Anilin gemachten Beobachtungen³⁾ nicht deuten. Sekundäre Aniline reagieren indessen nach inzwischen gemachten Beobachtungen ganz in der einfachen, der obigen Gleichung entsprechenden Weise, sofern sie nicht modifizierende Substituenten, wie etwa Oxalkyle oder Dialkylaminreste, enthalten.

Da sich in jedem Fall die Bildung der wenig reaktiven Doppelverbindung also leicht vermeiden läßt, vermag man durch Addition von Kohlendioxyd an die Aminomagnesiumhaloide glatt zu den gesuchten Carbaminaten zu gelangen⁴⁾:



Wie in der zitierten vorläufigen Mitteilung angegeben, beschränkte man sich auf die sekundären Arylalkylamine, da die primären, wie vorausgesehen, kein Umlagerungsprodukt ergaben, vielmehr, einem starken Isocyanatgeruch nach, eine andere Zersetzung zu erleiden schienen:



Bei unseren späteren Versuchen — die allerdings meistens unter erheblich anderen Bedingungen vorgenommen wurden — konnten wir ein Isocyanat nicht mehr wahrnehmen, geschweige denn isolieren. Wir schreiben daher die zuerst beobachtete Isocyanatbildung einer

¹⁾ Diese Berichte **37**, 3978 [1904].

²⁾ Compt. rend. **136**, 758; Bull. soc. chim. [3] **29**, 314.

³⁾ Houben, diese Berichte **38**, 3017 [1905].

⁴⁾ Vergl. Houben, diese Berichte **37**, 3978 [1904].

Zufälligkeit zu, besonders auch, weil uns eine Spaltung von Phenylcarbaminat in Base und Phenylisocyanat sehr unwahrscheinlich ist. Daß ein Phenylcarbaminat in wäßriger Lösung eine solche Spaltung nicht erleidet, hat E. Mohr nachgewiesen.

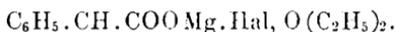
Der Grund für die negativen Ergebnisse, die wir bei Anwendung primärer Arylamine erhielten, ist also wohl in der Bildung anderer Nebenprodukte zu suchen. Als solche können — in oft recht beträchtlicher Menge — Harnstoffe auftreten, deren Entstehung sich wohl am besten in folgender Weise erklärt:



Wie erwähnt, wird die Umlagerung der Carbamate sehr beeinflußt von Wasser. Wir verfahren daher zunächst so, daß wir das Carbaminat in Bombenröhren einschlossen, um während des Erhitzens jegliche Wasseranziehung zu vermeiden. Das Einfüllen des meistens sehr zähflüssigen und hygroskopischen Materials in die Röhren ist jedoch sehr schwierig und verlustreich, weshalb wir nach einem anderen Verfahren suchten.

Wir fanden, daß sich eine Umlagerung auch im offenen Kolben erzielen läßt, wenn genügend lange und hoch erhitzt und während der ganzen Dauer der Reaktion trockne Kohlensäure eingeleitet wird. Die Ausbeuten waren aber bei diesem Verfahren in allen Fällen recht mäßige. Dies war vielleicht zum Teil dem Umstand zuzuschreiben, daß der stetige Kohlensäurestrom nicht so völlig getrocknet werden konnte, daß er an die stark hygroskopischen Magnesiumsalze kein Wasser mehr abgegeben hätte, welches, wie oben erörtert, im Verein mit Kohlensäure außerordentlich schädlich einwirken mußte. Doch kamen wir noch auf eine andere Vermutung:

Weit schwerer als die Jodmagnesiumsalze lassen sich die Brom- und noch schlechter die Chlorverbindungen umlagern. Anscheinend geht also die Umlagerung um so leichter vonstatten, je schwerer die den Carboxylwasserstoff vertretende Gruppe ist. Manches läßt sich weiterhin dafür ins Feld führen, daß wenigstens eine der in den Alkylmagnesiumsalzen komplex gebundenen Äthermolekeln noch den damit bereiteten Carbaminaten eigentümlich ist, wie etwa die folgende Formel ausdrückt:



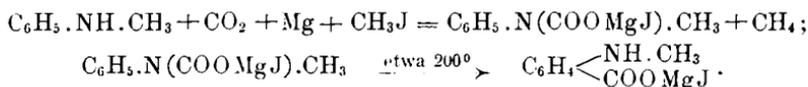
Der Ersatz der Äthermolekel durch eine schwere Gruppe müßte dann von Vorteil für die Umlagerung sein können.

Diese Erwägung — die übrigens in keiner Weise mehr als eine Annahme sein will — führte uns dazu, den Äther zunächst durch Safrol, dann durch Chinolin zu ersetzen. Es zeigte sich indessen, daß bei der hohen Temperatur, die zur Anwendung kam, diese Sub-

stauzen selbst in Mitleidenschaft gezogen wurden¹⁾. Wir mußten also anders verfahren.

Tschelinzeff²⁾ hat vor einiger Zeit eine Methode der Darstellung von Alkylmagnesiumhaloiden beschrieben, die sich mit Hilfe von tertiären Aminen ohne Äther vollzieht. Leider hat das Verfahren eine Reihe von Übelständen. Jedes Jodalkyl erfordert nach Tschelinzeff nämlich sein bestimmtes Amin. Überdies ist die Reaktion fast immer nur partiell und benötigt trotzdem Überschuß an Alkyljodid. Sie wird in vielen Fällen außerdem noch dadurch beeinträchtigt, daß das Amin mit dem Jodid zu einem quaternären Salz zusammentritt, und schließlich sind nur die teuren Jodalkyle verwendbar.

Es war daher von außerordentlicher Wichtigkeit, als es sich ergab, daß alle diese Übelstände fortfallen, wenn man das tertiäre Arylamin durch ein sekundäres ersetzt, nämlich dasjenige, welches man in Amidosäure überführen will, und sodann unter Erhitzen trockne Kohlensäure einleitet. Das Magnesium verschwindet z. B. bei Anwendung von Metylanilin im Verlauf mehrerer Stunden bis auf die letzte Spur. Man benötigt nur die äquimolekulare Menge Jodalkyl, welches sich manchmal durch Brom- und in gewissen Fällen anscheinend auch durch Chloralkyl ersetzen läßt. Etwa entstehende quaternäre Salze werden im Verlauf der Reaktion wieder zersetzt. Man hat es z. B. beim Methyl-anilin mit folgenden Vorgängen zu tun:



(Durch das nötig werdende Erhitzen tritt zugleich schon Umlagerung ein.)

Wie weitere Versuche zeigten, läßt sich das sekundäre Arylamin unter Umständen auch durch ein äquimolekulares Gemisch von primärem und tertiärem Arylamin ersetzen, so z. B. das Methyl-anilin durch ein Gemisch von Anilin und Dimethyl-anilin, das sich verhält wie Monomethyl-anilin. Nur darf, falls die Synthese einer sekundären Aminosäure beabsichtigt ist, kein Überschuß des Gemisches

¹⁾ Bezüglich des Chinolins vergleiche man die Angaben von F. und L. Sachs, diese Berichte **37**, 3088 [1904], sowie von B. Oddo, Chem. Zentrabl. **1904**, II, 836. Aus Safrol entstehen interessante Verbindungen, über die demnächst berichtet werden soll.

²⁾ Diese Berichte **37**, 4534 [1904]. Vergl. Tschelinzeff, diese Berichte **37**, 2081 [1904]; **38**, 579 [1905]; **39**, 773 [1906]; **40**, 1487 [1907]; **41**, 646 [1908].

oder von Dimethylanilin vorhanden sein. Die tertiäre Base wirkt sonst methylierend und verwandelt die sekundäre Amidosäure in tertiäre. So hat man ein Mittel in der Hand, auch tertiäre Aminosäure zu synthetisieren. Das Dimethylanilin wandelt sich dabei in Monomethylanilin, das sich gewinnen und in einer folgenden Operation auf sekundäre Aminosäure verarbeiten läßt. Man vermag also die Synthese so zu gestalten, daß sie ohne Beeinträchtigung des Hauptprodukts ein für das gleiche Verfahren brauchbares Nebenprodukt liefert.

Aber auch die Anwendung des Halogenalkyls läßt sich, wie aus dem Folgenden ersichtlich, völlig vermeiden. Wie oben schon gesagt, reagiert z. B. das aus Methylanilin und Jodmethyl entstehende Jodmethylat beim Erhitzen mit Magnesium und Kohlensäure zum Teil so, als wenn es noch aus seinen Komponenten, Jodmethyl und Methylanilin, bestände. Nun ist aber das Jodmethylat des Methylanilins identisch mit dem Jodhydrat des Dimethylanilins, kann also durch dieses ersetzt werden, und in der Tat ergibt sich in Wirklichkeit auch kein Unterschied in der Entstehung von Aminosäure, ob man das eine oder das andere anwendet. Zugleich ist damit die unbequeme Handhabung von Chlor- und Bromalkyl umgangen. Denn statt z. B. ein sekundäres Arylamin und Chloräthyl anzuwenden, nimmt man das Chlorhydrat des tertiärenamins, was sich um so mehr empfiehlt, als die tertiären Amine gewöhnlich weit zugänglicher sind als die sekundären.

Was den in der zitierten vorläufigen Mitteilung von Houben angegebenen Versuch betrifft, so bildete Methylanilin das Ausgangsmaterial. Es wurde mittels einer ätherischen Lösung von Jodmethylmagnesium in seine Jodmagnesiumverbindung und diese durch Kohlensäure ins Carbaminat verwandelt. Dieses, durch Erhitzen im Bombenrohr umgelagert, ergab eine Aminosäure, die sehr der *p*-Dimethylaminobenzoesäure ähnelte. Diese konnte leicht aus primär gebildeter *p*-Monomethylaminobenzoesäure entstanden sein, da das angewandte überschüssige Jodmethyl methylierend wirken mußte. Indessen stimmten die Analysenzahlen — freilich ungenau, so daß seinerzeit von ihrer Veröffentlichung abgesehen wurde — besser auf die Monomethylaminosäure. Und vor allem lieferte sie, was damals ausschlaggebend für die Auffassung der Säure erscheinen mußte, ein Nitrosamin. Dieser Umstand schien mit der Dimethylaminosäure unverträglich, denn E. Bischoff¹⁾ hatte angegeben, daß die *p*-Dimethylaminobenzoesäure bei der Nitrosierung im Kern nitrosiert werde.

Indessen beschrieb kurze Zeit nach Erscheinen der vorläufigen Mitteilung von Houben M. Jaffé²⁾ eine Säure als *p*-Methylamino-

¹⁾ Diese Berichte **22**, 342 [1889]. ²⁾ Diese Berichte **38**, 1208 [1905].

benzoesäure, die, auf physiologischem Wege gewonnen, ganz andere Eigenschaften zeigte als die von Houben aus Methylanilin gewonnene. Eigentümlicherweise stimmte aber der von Jaffé für das Nitrosamin seiner Säure angegebene Schmelzpunkt wieder ziemlich mit dem des Nitrosamins der von Houben gewonnenen Säure überein, obgleich dieser Wert als unzuverlässig angesehen und daher nicht mitgeteilt worden war.

Zur Aufklärung der Widersprüche wurden Versuche fortgesetzt, die schon gleich bei der Darstellung der Säure aus Methylanilin nebenher begonnen worden waren und bezweckten, die *p*-Methylaminobenzoesäure aus *p*-Aminobenzoesäure und Methylsulfat zu gewinnen. Wirklich reine sekundäre Säure auf diesem Wege zu erlangen, erwies sich als recht umständlich, und es wurden viele Versuche nötig. Wir waren noch nicht ganz damit zu Ende gekommen, als eine Arbeit von Baudisch¹⁾ willkommene Aufklärung brachte und unter anderem die Unrichtigkeit der Angabe Bischoffs erwies, wonach die *p*-Dimethylaminobenzoesäure bei der Nitrosierung ein Kernnitrosoderivat liefere. Baudisch zeigte vielmehr, daß die Nitrosierung, wie wir inzwischen auch bereits gefunden hatten, ziemlich kompliziert verläuft, und neben anderen Verbindungen auch das Nitrosamin der Monomethylaminobenzoesäure erzeugt. Ähnliche Beobachtungen, wonach bei der Nitrosierung Methylgruppen von Stickstoff abgespalten werden können, sind auch schon von anderer Seite, so von O. Fischer und E. Diepolder²⁾, gemacht worden. Diese Autoren verweisen zugleich auf ältere Angaben dieser Art³⁾.

Unsere Beobachtungen stimmen mit den Angaben Baudischs vollkommen überein. Danach ist die in der vorläufigen Mitteilung beschriebene, aus Methylanilin gewonnene Säure im wesentlichen *p*-Dimethylaminobenzoesäure, und die bei der Nitrosierung gewonnene *p*-Methylnitrosaminbenzoesäure hatte sich demnach zum größten Teil durch Abspaltung eines Methyls vom Stickstoff gebildet.

Experimentelles.

Versuche mit Methyl-anilin.

I. Versuch der Isolierung von methyl-phenyl-carbaminsaurem Magnesiumjodür.

Nachdem es E. Mohr⁴⁾ gelungen war, das phenylcarbaminsaure Barium zu isolieren, schien es möglich, auch andere Phenylcarbami-

¹⁾ Diese Berichte **39**, 4293 [1906]. ²⁾ Ann. d. Chem. **286**, 163.

³⁾ Jahresber. **1866**, 415; diese Berichte **12**, 1811 [1879]; **20**, 2459 [1887].

⁴⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] **72**, 297; **73**, 177 und 207.

nate rein darzustellen. Zu diesem Zweck wurde in eine ätherische Methylmagnesiumjodidlösung die entsprechende Menge Methylanilin getropft, trocknes Kohlendioxyd eingeleitet und das hierbei ausfallende bordeauxrote Öl, welches ein komplexes Magnesiumsalz der Methylphenylcarbaminsäure sein mußte, in absolutem Alkohol gelöst. Wasserfreier Äther fällte daraus einen weißen, pulvrigen Niederschlag, der schnell abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurde. Er zeigte sich löslich in Wasser, Aceton und Alkohol, nicht aber in Äther, Petroläther, Benzol und Chloroform. An der Luft färbte er sich rasch gelb, und er war so zersetzlich, daß eine stimmende Analyse nicht erhalten werden konnte. Doch schien immerhin der Hauptsache nach ein Carbaminat vorzuliegen.

0.1314 g Sbst.: 0.1215 g AgJ.

$C_8H_9O_2NMgJ$. Ber. J 42.14. Gef. J 49.96.

Die wäßrige Lösung der Substanz gab mit einer wäßrigen Lösung von Chlorbarium einen weißen, Eisenchlorid einen rotbraunen, Kupferacetat einen graugrünen, Silbernitrat einen gelben Niederschlag ($AgJ^?$).

Da die Ester der Carbaminsäuren die Salze derselben an Beständigkeit weit übertreffen, wurde der Versuch gemacht, mittels Methylsulfats das Carbaminat in ein Urethan zu verwandeln, doch ohne Erfolg.

II. Umlagerung des Methyl-phenyl-carbaminats.

a) Umlagerung im Bombenrohr. 18.2 g Magnesiumband und 106.2 g Methyljodid (etwas mehr als die berechnete Menge) wurden in 300 ccm absoluten Äthers zur Reaktion gebracht. Nach Aufzehrung des Metalls wurde bei Eiskühlung und andauerndem Schütteln die berechnete Menge Methylanilin (80 g) zugetropft. Das Methylanilinmagnesiumjodid fiel dabei als weiße Masse aus, während reichlich ein brennbares Gas entwich (Methan). Schließlich wurde durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade die Reaktion zu Ende geführt, sodann bei Wasser- oder Eiskühlung scharf getrocknetes Kohlendioxyd eingeleitet, das gleichmäßig absorbiert wurde, während sich wie beim vorhergehenden Versuch ein bordeauxrotes Öl abschied. Dieses Öl wurde nach Abgießen des überstehenden Äthers in zugeschmolzenen Röhren 18—24 Stunden lang auf 180—220° erhitzt. Der Inhalt bildete dann eine braune, homogene, schwach durchscheinende, gummöse Masse, die in verdünnter Essigsäure gelöst wurde. Dabei trat eine stürmische Gasentwicklung ein, die wahrscheinlich von der Zersetzung noch unveränderten Methylphenylcarbaminats herrührte. Die saure Lösung wurde ausgeäthert, wobei der Äther eine starke

blaue Fluoreszenz annahm. Hierauf wurde der ätherische Auszug mit verdünnter Sodalösung extrahiert und die alkalische Lösung dann vorsichtig mit verdünnter Essigsäure angesäuert. Es fiel ein fast weißer, flockiger Niederschlag aus, der, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, 3.5 g wog. Da bei dem Umfüllen des zähflüssigen, dazu gegen Feuchtigkeit und Luft sehr empfindlichen Carbaminats in die Bombenröhren stets ein beträchtlicher Teil zersetzt wird oder verloren geht, wird die Ausbeute stark beeinträchtigt.

Durch Umkrystallisieren der ausgefällten Aminosäure aus schwach verdünntem Alkohol wurden weiße, etwas rötliche Nadeln vom Schmp. 229—231° erhalten. Diese Säure mußte offenbar identisch sein mit derjenigen, für die Houben in seiner vorläufigen Mitteilung den Wert 228—229° angibt. Da wir etwas größere Mengen zur Verfügung hatten, gelang es, die Verbindung in größerer Reinheit darzustellen. Nach mehrmaliger Krystallisation aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt bis auf 238°¹⁾. Die Analysen stimmten mit aller Schärfe auf eine *p*-Dimethylamino-benzoesäure.

0.1672 g Sbst.: 0.3998 g CO₂, 0.1009 g H₂O. — 0.1422 g Sbst.: 10.8 ccm N (12.5°, 715 mm).

C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.41, H 6.71, N 8.50.
Gef. » 65.30, » 6.75, » 8.50.

Die Entstehung der Säure ist wohl so aufzufassen, daß sich aus dem methylphenylcarbaminsäuren Magnesiumjodür beim Erhitzen zunächst ein Salz der *p*-Monomethylaminobenzoesäure bildet, die dann unter der Einwirkung eines methylierenden Agens in die Dimethylaminosäure übergeht. Als Methylierungsmittel kommt vielleicht überschüssiges Jodmethyl in Betracht, dessen Anwesenheit vielleicht daraus zu erklären ist, daß die Reaktion zwischen Magnesium und Jodmethyl nicht ganz vollständig verlaufen war; doch ist nicht ausgeschlossen, daß auch das methylphenylcarbaminsäure Magnesiumjodür methylierend auf *p*-Methylaminobenzoat wirkt.

b) Umlagerung des Methyl-phenyl-carbaminats in Dimethylanilin-Lösung und im Kohlensäurestrom. Die Verluste, die mit dem eben beschriebenen Verfahren verbunden sind, veranlaßten uns, die Umlagerung des Carbaminats durch Erhitzen desselben im Kohlensäurestrom zu versuchen, zu welchem Zwecke es in einem passenden Lösungsmittel gelöst werden muß. Wir verwandten hierzu sowohl Safrol, wie Chinolin und Dimethylanilin. Die beiden ersten erwiesen

¹⁾ B. Michler, diese Berichte 9, 401 [1876], gibt den Schmp. 235° an. J. Pinnow, diese Berichte 32, 1408 [1899], findet 238—239°. J. Johnston, Chem. Zentralbl. 1905, II, 44, beobachtet 235—236°.

sich als unbrauchbar, da sie bei der zur Anwendung kommenden hohen Temperatur selbst angegriffen werden. Beim Salrol wird das Methylen der Methylendioxygruppe von einem der beiden Sauerstoffatome getrennt und teils mit dem Alkyl des angewandten Alkylmagnesiumhaloids, teils mit dem Halogenmagnesiumrest verbunden analog den Erfahrungen, die Grignard¹⁾ beim Äthylenoxyd gemacht hat. Chinolin wird in ein dunkelrotes Harz verwandelt. Brauchbar erwies sich das Dimethylanilin.

11.5 g Magnesiumspäne, 200 ccm Dimethylanilin, 50 g Methylanilin und 144 g Jodäthyl wurden zusammengegeben und unter Kühlung trockne Kohlensäure eingeleitet, die auffallend rasch absorbiert wurde. Sodann wurde im Kohlensäurestrom 15 Stunden lang auf 190—200° erhitzt. Bei 100° trat starke Gasentwicklung auf. Zugleich sublimierte in den Hals des Rundkolbens, in dem die Reaktion vor sich ging, und den aufgesetzten Kühler eine weiße Substanz in ziemlicher Menge. Nach dem Erkalten stellte der Kolbeninhalt eine durchscheinende braune, kolophoniumartige Masse vor, die kein metallisches Magnesium mehr enthielt. Die Zersetzung mittels verdünnter Essigsäure lieferte 28 g fast reiner weißer Amidosäure. Sie wurde einige Male aus Alkohol umkrystallisiert und erwies sich als *p*-Dimethylamino-benzoessäure. Ihr Schmelzpunkt lag bei 232°. Die Analyse lieferte folgende Werte:

0.1240 g Sbst.: 0.2985 g CO₂, 0.0720 g H₂O.
 C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.41, H 6.71.
 Gef. » 65.74, » 6.49.

Berechnet man die Ausbeute auf das angewandte Magnesium, so erreicht sie 40% der theoretischen.

Das weiße Sublimat, welches sich im Kolbenhalse festgesetzt hatte, wog 12 g und war nach seinem Jodgehalt und Verhalten zu urteilen:

Phenyl-äthyl-methyl-ammoniumjodid.

Es wurde mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert und bildete dann glänzende weiße Blättchen, die sublimierbar und in Wasser löslich waren.

0.3633 g Sbst.: 0.3355 g AgJ.
 C₉H₁₄NJ. Ber. J 48.29. Gef. J 48.32.

Wie aus dem Mitgeteilten zu ersehen, war bei weitem mehr Jodäthyl zur Anwendung gekommen, als dem Magnesium und dem Methylanilin entsprach. Es ergab sich indessen, daß man die Mengenverhältnisse unbeschadet des Resultats so wählen kann, daß auf ein Atom Magnesium eine Molekel Jodalkyl und eine Molekel Methyl-

¹⁾ Chem. Zentralbl. 1903, II, 105.

anilin kommt. An Dimethylanilin setzt man zweckmäßig das Zweifache bis Dreifache der angewandten Menge Methylanilin zu. Leitet man nun unter Erwärmen auf 190—200° (Ölbad) trockne Kohlensäure zu, so wird im Verlaufe weniger Stunden das Metall völlig aufgezehrt, und die Bildung der Amidosäure geht langsam vonstatten.

c) Verfahren unter Anwendung von Methyl-anilin ohne Dimethylanilin. Äquivalente Mengen Magnesiumspäne und Jodmethyl werden mit dem Zweifachen der äquivalenten Menge Monomethylanilin im Kohlensäurestrom 15 Stunden auf 190—200° im Ölbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird der entstandene Kuchen durch Erhitzen mit Salmiaklösung zersetzt und die sowohl das entstandene Amidobenzoat wie die Magnesia in Lösung haltende Flüssigkeit mit verdünnter Essigsäure gefällt. So erhält man die substituierte *p*-Aminobenzoessäure in etwa 43-prozentiger Ausbeute.

Während aber bei dem Verfahren mit Dimethylanilin nur die Dimethylamino-benzoessäure nachgewiesen werden konnte, war hier in erheblicher Menge, ja anscheinend der Hauptsache nach, *p*-Monomethylamino-benzoessäure entstanden, denn bei der Nitrosierung ging das Produkt fast quantitativ in *p*-Methylnitrosaminbenzoessäure über. Zwar vermag, wie schon erwähnt, auch die *p*-Dimethylaminobenzoessäure bei der Nitrosierung in die genannte Nitrosaminsäure überzugehen. Doch bildet sich dieselbe durchaus nicht quantitativ, meistens sogar nicht über 30%.

Um über die Methylaminobenzoessäure Klarheit zu gewinnen, studierten wir zunächst die Methylierung der *p*-Amidobenzoessäure mit Hilfe von Methylsulfat.

Methylierung der *p*-Amido-benzoessäure mit Methylsulfat in wäßrig-alkalischer Lösung.

10 g reine *p*-Amidobenzoessäure, 50 ccm Wasser, 3 g Natronhydrat wurden zusammengegeben und nach Bildung einer klaren Lösung im verschlossenen Rundkolben mit der berechneten Menge Methylsulfat, 9.2 g, kräftig geschüttelt, eine halbe Stunde auf dem Wasserbade am Steigrohr erwärmt und 24 Stunden stehen gelassen. Wenige Minuten nach Zugabe des Methylsulfats begann sich die Reaktion bereits durch Ausscheidung eines weißen Niederschlags anzuzeigen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Er wog sodann 9 g, begann schon bei 140° zu sintern und schmolz teilweise bei 147—150°, der letzte Teil aber erst bedeutend höher, bei 195°. Es lag also offenbar ein Gemisch vor, aus welchem sich in der Tat 1.8 g Dimethylaminobenzoessäure isolieren ließen. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz mit 500 ccm Wasser gekocht, wodurch die *p*-Methylaminosäure in Lösung geht, während fast alle Dimethylaminosäure zurückbleibt. Diese wurde aus Alkohol kristallisiert und zeigte dann den Schmp. 238°. Aus der alkoholischen Mutterlauge ließen

sich mit Wasser noch 4.5 g Sbst. fällen, die mit Hilfe verdünnter Schwefelsäure in dem eben genannten wäßrigen Auszug gelöst wurden. Diese Lösung mußte sämtliche entstandene Monomethylaminobenzoesäure enthalten. In der Meinung, sie als Nitrosaminsäure abscheiden und von allen Beimengungen trennen zu können, versetzten wir die saure Lösung unter Eiskühlung mit einer eiskalten Lösung von 5 g Natriumnitrit. Es fiel in Mengen eine gelbe Substanz aus, die nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schöne, glänzende, braune Nadeln vom Schmp. 206° bildete. Obschon der Schmelzpunkt 10° höher liegt, als Jaffé¹⁾ ihn für die *p*-Methylnitrosaminbenzoesäure angibt, zeigte die Substanz im übrigen ähnliche Eigenschaften, krystallisierte aus viel Wasser in kleinen gelben Nadelchen und gab bei der Analyse stimmende Zahlen.

0.1210 g Sbst.: 0.2373 g CO₂, 0.0503 g H₂O. — 0.1430 g Sbst.: 0.2797 g CO₂, 0.0615 g H₂O. — 0.1765 g Sbst.: 23.2 ccm N (15°, 761 mm). — 0.2207 g Sbst.: 30.9 ccm N (15°, 724 mm).

C₈H₈N₂O₃. Ber. C 53.29, H 4.48, N 15.53.
Gef. » 53.56, 53.42, » 4.65, 4.81, » 15.50, 15.69.

Obleich aber der Schmelzpunkt konstant war und die Analysen stimmten, war die Substanz nicht im mindesten einheitlich, was vor dem Erscheinen der Arbeit von Baudisch festzustellen, außerordentlich viel Mühe machte. Der von uns eingeschlagene Weg zur Reindarstellung der Nitrosaminsäure ist unten angegeben.

Methylierung in eisessigsaurer Lösung.

Houben und Brassert²⁾ haben ein Verfahren zur Methylierung der Anthranilsäure in Eisessig angegeben. Wir versuchten auf ähnliche Weise auch die *p*-Amido-benzoesäure in ihr Monomethylderivat zu verwandeln. Während aber bei der Methylierung der Anthranilsäure nach dem erwähnten Verfahren im wesentlichen nur Monomethylantranilsäure erhalten wird, entstehen bei der gleichen Behandlung der *p*-Amidobenzoesäure Gemische, die primäre, sekundäre und tertiäre Säure enthalten.

18 g *p*-Amidobenzoesäure wurden in 100 ccm Eisessig gelöst, abgekühlt und mit der berechneten Menge Methylsulfat, 16.6 g, versetzt, darauf 30 Minuten lang am Rückflußkühler gekocht, wobei sich reichlich ein weißes Salz abschied, dessen Menge sich beim Erkalten und 24-stündigen Stehen noch bedeutend vermehrte. Der Niederschlag wurde nach dieser Zeit abgesaugt, mit Eisessig ausgewaschen und mit absolutem Äther nachgespült. Getrocknet wog er rund 10 g. Er erwies sich als das

Sulfat der *p*-Amidobenzoesäure, SO₄H₂[C₆H₄(NH₂).COOH]₂, nicht aber etwa als ein methylschwefelsaures Salz. Trotz der Abwesenheit von Wasser war also auch das zweite Methyl des Methylsulfats abgespalten worden. Daher lag die Annahme nahe, es werde sich viel Dimethylamino-

¹⁾ loc. cit. ²⁾ Diese Berichte **39**, 3234 [1906].

benzoesäure gebildet haben. Doch wies ein starker Geruch nach Methylacetat noch auf einen anderen Verbleib des Methyls hin.

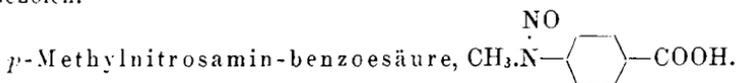
Das Sulfat wurde zweimal aus 50-prozentigem Alkohol krystallisiert und so in schönen, schneeweißen Blättchen (unter dem Mikroskop hexagonale Plättchen) erhalten. Es läßt sich auch gut aus Wasser krystallisieren, ist aber dann bedeutend weniger haltbar und wird schon in kurzer Zeit gelb und braun. Beim Erhitzen zersetzt es sich, ohne zu schmelzen.

0.1196 g Stbst.: 0.1978 g CO₂, 0.0472 g H₂O. — 0.2225 g Stbst.: 0.1415 g SO₄Ba

C₁₄H₁₆N₂O₈S. Ber C 45.13, H 4.33, S 8.62.

Gef. » 45.17, » 4.41, » 8.74.

Es sei nicht unerwähnt gelassen, daß schon einige Beobachtungen vorliegen, wonach methylschwefelsaure Salze organischer Basen beim Erhitzen sich in Sulfate verwandeln. Ähnliches fand Gräbe¹⁾ bei Phenolen.



Da 10 g des eben beschriebenen Sulfats 7.4 g Amidosäure entsprechen, konnten höchstens 10.6 g Amidosäure methyliert worden sein. Die Methylierungsprodukte mußten sich in der essigsäuren Mutterlauge befinden. Das Filtrat wurde daher mit Eis gekühlt und sodann mit einer eiskalten Lösung von 6 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser versetzt, 10 Minuten in Eis stehen gelassen und hierauf in ein Liter eiskaltes Wasser gegossen. Der ausfallende gelbe Niederschlag wurde nach 10 Minuten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 150 ccm siedendem 96-prozentigem Weingeist umkrystallisiert. Beim Abkühlen schieden sich 7.5 g der, wie oben erwähnt, nicht einheitlichen Nitrosaminsäure aus, während noch 1.5 g unreinerer Substanz durch Abdunsten des Filtrats auf dem Wasserbade erhalten wurden. Die reinere Substanz machte wieder den Eindruck eines einheitlichen Körpers, zeigte den Schmp. 202—203°, der sich beim Umkrystallisieren nur unwesentlich änderte, und bestand aus glänzenden, braunen Nadeln.

Übergießt man die Säure mit 10-prozentigem wäßrigem Ammoniak, so findet erst beim Erwärmen eine Lösung statt. Die rotbraune Flüssigkeit scheidet beim Abkühlen goldgelbe Blättchen aus, die erst bei Zugabe ziemlicher Wassermengen wieder in Lösung gehen, auf Zusatz von festem oder gelöstem Salmiak aber wieder in reichlicher Menge herauskommen. Das Salz wurde durch Abkühlung der ammoniakalischen Lösung ohne Anwendung von Salmiak abgeschieden,

¹⁾ Ann. d. Chem. 340, 207.

abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen, einige Stunden an freier Luft belassen und alsdann analysiert.

0.1171 g Sbst.: 0.2103 g CO₂, 0.0620 g H₂O. — 0.1181 g Sbst.: 22.2 ccm N (14°, 719 mm).

C₈H₁₁N₃O₃. Ber. C 48.68, H 5.62, N 21.35.

Gef. » 49.05, » 5.92, » 21.01.

Das Salz verliert beim Erhitzen seine goldgelbe Farbe und wird unter Nebelbildung heller. Es schmilzt beim Erhitzen im Capillarrohr bei 215—217° und scheint dabei in die freie Säure überzugehen, die sich weiterhin zersetzt. Unter dem Mikroskop zeigt das Salz langprismatische Nadeln.

Hat man das Ammoniumsalz mehrmals aus Ammoniaklösung unkrystallisiert, so löst es sich in Wasser fast völlig farblos auf, was darum auffallend erschien, weil die Nitrosaminsäure der oben beschriebenen Bereitungsart sich in verdünnter Ammoniaklösung tiefrot auflöst. Das sich farblos lösende Salz wurde daher in Wasser gelöst und mit verdünnter Essigsäure die Nitrosaminsäure wieder gefällt. Sie zeigte sich in der Tat von der ursprünglich angewandten Nitrosaminsäure beträchtlich verschieden. Aus Alkohol krystallisierte sie in schönen Nadelchen und zeigte den Schmp. 215—217° sowie alle Eigenschaften, die Baudisch für die reine *p*-Methylnitrosaminbenzoesäure angibt. Freilich waren diese Angaben damals noch nicht veröffentlicht.

Dieser Weg ist vielleicht der kürzeste und einfachste, um von der rohen zur reinen *p*-Methylnitrosaminbenzoesäure zu gelangen. Doch bedarf man einer nicht zu geringen Substanzmenge.

0.1069 g Sbst.: 0.2076 g CO₂, 0.0449 g H₂O. — 0.0926 g Sbst.: 12.4 ccm N (21°, 762.5 mm).

C₈H₈N₂O₃. Ber. C 53.29, H 4.48, N 15.58.

Gef. » 53.04, » 4.70, » 15.41.

Reduziert man die reine Nitrosaminsäure mit verdünnter Salzsäure und Zink oder Magnesium, so wird die Nitrosogruppe eliminiert, und man gelangt zur *p*-Methylamino-benzoesäure. Wir haben es indessen vorgezogen, einen Umweg einzuschlagen, der uns diese Säure nicht nur absolut rein lieferte, sondern auch eine bequeme Isolierung gestattete und uns schließlich einige gut charakterisierte Derivate in die Hand gab.

p-Methylamino-benzoesäure-äthylester-Chlorhydrat,

HCl, CH₃.NH.C₆H₄.COOC₂H₅.

(Mit Walter Brassert.)

5 g der rohen Nitrosaminsäure vom Schmp. 200—205° wurden mehlfein zerrieben und in kleinen Portionen in 150 ccm nicht ganz

mit Chlorwasserstoff gesättigten absoluten Alkohols eingetragen. Die Lösung ging nur langsam vonstatten, doch war sie nach zwei Tagen vollendet. Die Flüssigkeit hatte eine rotbraune Farbe angenommen, und im Kolben wurde wiederholt starker Gasdruck beobachtet. (Die Reaktionsflüssigkeit befand sich in einem verschlossenen Rundkolben.) Nach weiteren drei Tagen begann die Ausscheidung großer, farbloser, durchsichtiger Tafeln, die sich während längerer Zeit noch langsam vermehrten. Nach zehn Tagen wurden dieselben abgesaugt und mit absolutem Äther gewaschen. Sie erwiesen sich ohne weitere Behandlung als fast reines *p*-Methylamino-benzoesäureäthylester-chlorhydrat. Die Nitrosogruppe war also glatt eliminiert, gleichzeitig das Carboxyl verestert worden.

0.1901 g Sbst.: 0.3853 g CO₂, 0.1070 g H₂O. — 0.1579 g Sbst.: 9 cem N (18.5°, 744.7 mm). — 0.1204 g Sbst.: 0.0806 g AgCl.

C₁₀H₁₄O₂NCl. Ber. C 55.66, H 6.54, N 6.51, Cl 16.44.

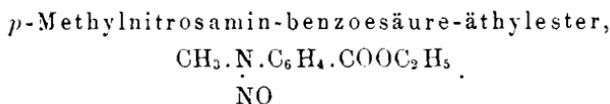
Gef. » 55.28, » 6.30, » 6.45, » 16.55.

Das Chlorhydrat schmolz scharf bei 173°. Es wog 1.5 g und war von rein weißer Farbe.

Geht man von annähernd reiner Nitrosaminsäure aus, so kann man das Chlorhydrat leicht in einer Ausbeute von etwa 80 % der theoretischen erhalten. Die alkoholisch-salzsäure Lösung erfüllt sich dann mit einem Krystallbrei des Salzes, welches so direkt rein gewonnen wird. Bei dem oben beschriebenen Versuch wurden außer den 1.5 g reinen noch 2.95 g fast reinen Chlorhydrats aus der alkoholisch-salzsäuren Mutterlauge gewonnen, indem das Lösungsmittel abgedunstet und der dickflüssige Rückstand mit absolutem Äther gefällt wurde. Die Ausbeute betrug also im ganzen 4.45 g, das sind 74 % der aus 5 g Nitrosaminsäure zu erwartenden Höchstmenge. Zur Reinigung nicht ganz weißen Chlorhydrats erwiesen sich Aceton und Benzol als geeignete Krystallisationsmittel.

Aus dem Gewicht des gewonnenen Chlorhydrats darf man schließen, daß die rohe Nitrosaminsäure vom Schmp. 200—205°, so wie sie durch direkte Methylierung der *p*-Amidobenzoesäure mit Methylsulfat und Nitrosierung des entstehenden Gemisches von Amidosäuren erhalten wurde, mindestens zu 74 %, reine Nitrosaminsäure enthalten hatte. Es muß indessen darauf aufmerksam gemacht werden, daß man nicht immer zu solchen Resultaten gelangt, wie eine Reihe von Versuchen gezeigt hat. Manchmal entsteht nämlich bei der Nitrosierung eine Substanz, die vielleicht *o*-Nitro-*p*-methylamino-benzoesäure ist. Diese Verbindung scheint sich unter der Einwirkung des alkoholischen Chlorwasserstoffs ebenfalls zu verestern und als Chlorhydrat dann zugleich mit dem beschriebenen Chlorhydrat ausfallen zu können.

Jedenfalls erhält man unter Umständen ein Gemisch zweier Chlorhydrate, wovon das eine, nämlich das Nitroderivat, dadurch gekennzeichnet ist, daß es mit Wasser dissoziiert.



2.7 g des *p*-Methylamino-benzoesäureäthylester-chlorhydrats wurden in reichlich Wasser unter Zugabe verdünnter Salzsäure gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von 0.9 g Natriumnitrit in der Eiskälte nitrosiert. Es fiel sogleich ein rein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen, sodann im Exsiccator getrocknet wurde. Er wurde aus Benzol krystallisiert und ergab 1.7 g *p*-Methylnitrosamin-benzoesäureäthylester, lange, zu Büscheln vereinigte Nadeln, fast farblos, vom Schmp. 55.5°. Zur vollständigen Reinigung wurde die Substanz in wenig absolutem Äther gelöst und die filtrierte Lösung stark eingengt, sodann mit Petroläther gefällt, der ausfallende, fast weiße Niederschlag aus Petroläther krystallisiert und so in langen, fast farblosen Nadeln vom Schmp. 57° (Capillarrohr) erhalten. Das Gewicht der Verbindung betrug alsdann noch 1.1 g.

0.1073 g Sbst.: 0.2270 g CO₂, 0.0572 g H₂O. — 0.1151 g Sbst.: 14.6 ccm N (25°, 719 mm).

C₁₀H₁₂O₃N₂. Ber. C 57.65, H 5.81, N 13.48.
 Gef. » 57.78, » 5.96, » 13.49.

p-Methylamino-benzoesäure.

1.1 g des aus Aceton umkrystallisierten *p*-Methylamino-benzoesäureäthylester-chlorhydrats vom Schmp. 152° wurden mit 25 ccm 15-prozentiger Natronlauge 10 Minuten lang am Rückflußkühler gelinde gekocht. Das Chlorhydrat verwandelte sich in Öltropfen und löste sich völlig auf. Die Flüssigkeit wurde sodann mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, von Verunreinigungen abfiltriert und zu dem noch warmen Filtrat überschüssige verdünnte Essigsäure gegeben. Erst beim Erkalten schied sich die *p*-Methylaminosäure weiß und amorph aus. Sie wurde nach dem Trocknen im Exsiccator in heißem Benzol gelöst und so von etwas anorganischer Beimengung getrennt. Beim Erkalten der Benzollösung krystallisierte die Säure in atlasglänzenden, besenförmig verzweigten Nadelchen. Der Schmelzpunkt war 162° (Capillarrohr); die Ausbeute betrug 0.4 g. Um sicher zu sein, vollkommen reine *p*-Methylaminobenzoesäure in Händen zu haben, haben wir sie noch ein zweites Mal aus Benzol krystallisiert.

0.1355 g Sbst.: 0.3149 g CO₂, 0.0730 g H₂O. — 0.1253 g Sbst.: 10.1 ccm N (22.5°, 760.4 mm).

C₈H₉O₂N. Ber. C 63.52, H 6.02, N 9.29.

Gef. » 63.38, » 6.04, » 9.16.

Der Schmelzpunkt wurde noch einmal mit einem verkürzten Anschützschens Normalthermometer genommen und zu 160° (korr.) gefunden. Beim Schmelzen tritt Gasentwicklung, vorher, bei 159°, Lilaufärbung auf. Der Erstarrungspunkt wurde zu 158° gefunden (Capillarrohr).

In einer besonderen Operation wurden abermals ca. 3 g Methylamino-benzoesäureäthylester-chlorhydrat auf die beschriebene Weise in Methylaminosäure verwandelt und so über 1 g der reinen Säure gewonnen. Aus Benzol krystallisierte sie in zolllangen, feinen, glänzenden Nadeln und zeigte den Schmp. 161° (korr.).

Der von M. Jaffé¹⁾ angegebene Schmelzpunkt 155—157°, ist nur wenig niedriger. Bestimmt unrichtig ist dagegen die Angabe von J. Johnston²⁾, 144—145°.

Die Säure ist bezüglich ihres Schmelzpunktes außerordentlich empfindlich gegen die geringsten Verunreinigungen. Präparate, die bei der Analyse gut stimmende Werte liefern, weisen oft erheblich erniedrigte Schmelzpunkte auf.

p-Methylamino-benzoesäure-äthylester.

Um den noch unbekanntem Äthylester der *p*-Methylaminobenzoesäure zu gewinnen, versetzten wir 7 g des Chlorhydrats, wie es durch Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf rohe *p*-Methylnitrosaminbenzoesäure entstanden war, mit wäßriger Natriumacetatlösung. Der ausgeschiedene, schwach gelbliche Niederschlag wurde mehrmals aus Petroläther krystallisiert und so in farblosen, lanzettförmigen, meist rosettenförmig aggregierten Blättern und Spachteln vom Schmp. 65—67° (Capillare) erhalten.

0.1111 g Sbst.: 0.2736 g CO₂, 0.0730 g H₂O. — 0.1936 g Sbst.: 14.1 ccm N (22°, 720 mm).

C₁₀H₁₃NO₂. Ber. C 66.99, H 7.31, N 7.84.

Gef. » 67.26, » 7.35, » 7.87.

Der Ester löst sich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Vergleich der durch Umlagerung aus Carbaminat entstandenen Aminosäure mit der aus *p*-Amino-benzoesäure gewonnenen.

(J. Houben und A. Schottmüller.)

Durch Nitrosierung der Aminosäure, die ohne Anwendung von Dimethylanilin aus Monomethylanilin dargestellt worden war, wurden

¹⁾ Diese Berichte **38**, 1208 [1905].

²⁾ Proc. Chem. Soc. **21**, 156; Chem. Zentralbl. **1905**, II, 44; **1906**, II, 1006.

reichlich 23 g einer Roh-Nitrosaminsäure gewonnen, von welcher ein Teil in der bereits beschriebenen Weise mit alkoholischem Chlorwasserstoff behandelt wurde. 8.5 g fein zerriebener Nitrosaminsäure wurden im Laufe mehrerer Tage in 200 ccm absoluten, mit Chlorwasserstoff fast gesättigten Alkohols eingetragen. Die nach 10 Tagen abgeschiedene Krystallmasse abgesaugt und aus der Mutterlauge durch Zusatz von Petroläther noch eine weitere Menge gewonnen. Diese Krystallmasse bestand fast nur aus *p*-Methylamino-benzoesäureäthylester-chlorhydrat. Doch war ein anderes Chlorhydrat beigemischt — wahrscheinlich das des *o*-Nitromethylamino-benzoesäureäthylesters — weshalb die Analysen keine stimmenden Werte ergaben. Auch durch Umkrystallisieren aus Benzol gelangte man nicht zu einem analysenreinen Präparat. Das Rohprodukt wurde daher durch etwa einstündiges Kochen mit verdünnter Natronlauge verseift. Durch vorsichtiges Ansäuern kann man dann die *p*-Methylaminobenzoesäure ausfällen. Besser versetzt man zunächst mit einem Überschusse verdünnter Salzsäure, so daß die ausfallende Methylaminosäure wieder in Lösung geht. Ein etwa bleibender Niederschlag wird abfiltriert. Nun versetzt man die salzsaure Lösung mit soviel Natriumacetatlösung, daß die Mineralsäure eben gebunden wird. Nach einiger Zeit erfüllt sich die Flüssigkeit mit langen, weißen Nadeln, die von der Oberfläche her leicht rosige Farbe annehmen, weshalb man sie vor Zutritt der Luft schützt. Die Säure wog, nach dem Absaugen und Auswaschen getrocknet, 4.4 g und zeigte den Schmp. 160—162°. Sie hatte dieselben Eigenschaften wie die aus *p*-Amidobenzoesäure durch Methylierung dargestellte. Mit dieser gemischt, zeigte sie nicht die mindeste Schmelzpunktdepression.

Darstellung der *p*-Methylamino-benzoesäure aus einem Gemisch von Anilin und Dimethylanilin.

Für späterhin in Aussicht genommene Versuche mit anderen Aminen schien die Möglichkeit wichtig, ein sekundäres Amin durch ein Gemisch von primärem und tertiärem ersetzen zu können. Wir wandten daher in einem besonderen Versuche statt des Methylanilins ein Gemisch von Anilin und Dimethylanilin an und konnten auch hierbei ein gutes Resultat erzielen.

6.6 g Magnesiumspäne wurden mit Hilfe von 38.2 g Methyljodid in 100 ccm absoluten Äthers gelöst, dann 66 g Dimethylanilin und 25 g Anilin zugesetzt, die Temperatur unter Einleiten trockner Kohlensäure langsam mittels Ölbadestemperatur gesteigert und schließlich etwa 15 Stunden lang im Kohlensäurestrom auf 200—220° erhitzt. Bei der Zersetzung ergaben sich 10 g Aminosäure, die bei der Nitrosierung

11.5 g rohe Nitrosaminsäure lieferten. Die Mutterlauge, aus der die Aminosäure ausgefällt worden war, wurde ebenfalls nitrosiert und so noch 3.5 g Nitrosaminsäure erhalten. Die Gesamtausbeute an unreiner Nitrosaminsäure vom Schmp. 204° betrug also 15 g. Es muß in diesem Falle unentschieden bleiben, ob die Nitrosaminsäure aus sekundärer oder aus tertiärer Säure entstanden ist. Jedenfalls ist aus dem Resultat des Versuchs zu ersehen, daß auch ein Gemisch von Anilin und Dimethylanilin zur Darstellung von methylierter *p*-Aminobenzoessäure dienen kann. Nach später gemachten Erfahrungen muß die entstandene Methylaminobenzoessäure jedenfalls auch hier eine beträchtliche Menge Dimethylaminobenzoessäure enthalten haben.

Überführung von Dimethylanilin-jodhydrat in *p*-Dimethylamino-benzoessäure.

Wie aus den früheren Versuchen hervorgeht, muß bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Methylanilin mit der Entstehung von Methylanilinjodmethylat gerechnet werden. Das Methylat ist offenbar befähigt, unter dem Einflusse von Magnesium und Kohleensäure bei höherer Temperatur in eine Aminobenzoessäure überzugehen. Da es nun mit Dimethylanilinjodhydrat identisch ist, so muß auch dieses unter den genannten Bedingungen zu dieser Synthese geeignet sein.

Zur Bereitung von

Dimethylanilin-jodhydrat,

welches in der Literatur merkwürdigerweise noch nicht beschrieben ist, wurde Dimethylanilin mit einem geringen Überschusse konzentrierter Jodwasserstoffsäure allmählich unter Kühlung gemischt, die entstandene zähflüssige Masse in der eben genügenden Menge Alkohol gelöst und die Lösung abgekühlt; das sich ausscheidende Salz wurde je einmal aus Alkohol und aus Aceton umkrystallisiert, abgesaugt und mit etwas Äther gewaschen. So wurden ziemlich beträchtliche Mengen des Jodhydrats in schönen, weißen Blättchen vom Schmp. 150° (Capillarrohr) gewonnen.

0.1796 g Sbst.: 0.1695 g AgJ.

$C_8H_{12}NJ$. Ber. J 51.00. Gef. J 50.99.

20.7 g dieses Salzes wurden mit 20 g Dimethylanilin und 2 g Magnesiumspänen gemischt. Beim Erwärmen des Gemisches in einem Rundkolben mit Steigrohr und Chlorcalcium-Verschluß trat Gaseentwicklung ein. Sobald die Reaktion begann, wurde trockne Kohleensäure eingeleitet und die Temperatur langsam auf 190° mittels eines Ölbades gesteigert. Zwei Drittel des Metalls gingen ziemlich rasch in Lösung. Nachdem ca. 6 Stunden erwärmt worden war, war noch etwa ein Sechstel des Magnesiums ungelöst. Es wurden noch 5 g Dimethylanilinjodhydrat zugegeben und dann noch 4 Stunden im

Kohlensäurestrom auf 225° erhitzt. Fast alles Magnesium verschwand. Am Kolbenhalse setzte sich eine dicke Schicht eines weißen Salzes ab, das durch Erwärmen wieder in den Kolben gebracht wurde. Die Reaktionsmasse war nach dem Erkalten zähflüssig, fast fest und hellbraun gefärbt. Sie wurde in verdünnter Essigsäure und Äther aufgelöst, wobei unter starker Entwicklung von Kohlensäure zwei Schichten entstanden. Die obere wurde abgenommen, mit den ätherischen Auszügen der unteren vereinigt und zweimal mit verdünntem Ammoniak ausgezogen. Die ammoniakalische Lösung gab mit verdünnter Essigsäure einen rein weißen Niederschlag, der gewaschen und getrocknet 2.5 g wog und sich als reine *p*-Dimethylamino-benzoesäure vom Schmp. 240° erwies. Es waren demnach etwa 18.3 % des ursprünglich zugesetzten Jodhydrats in Dimethylaminobenzoesäure übergegangen.

Versuche mit Äthyl-anilin.

Darstellung des Äthyl-phenyl-carbaminats in Äther.

Zum Vergleich mit dem entsprechenden Verfahren beim Methylanilin wurde das Äthylanilin zunächst ebenfalls mit einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid umgesetzt, und zwar kamen 10.8 g Magnesiumspäne, 58.7 g Jodmethyl und 50 g Äthylanilin zur Anwendung. Ein tertiäres Amin wurde nicht zugesetzt. Nach etwa 15-stündigem Erhitzen des Gemisches im Kohlensäurestrom auf etwa 220° wurde das erkaltete Produkt, eine braune, gummöse Masse, in der üblichen Weise mit Essigsäure und Äther zersetzt und so 1.2 g einer grauen Aminosäure erhalten. Sie wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Natriumacetat gefällt, sodann mehrfach aus Wasser umkristallisiert, bis sie den konstanten Schmp. 195° zeigte. In Essigsäure und Alkohol ist sie leicht löslich, wenig in Benzol und in Wasser, nicht in Petroläther und Ligroin.

Wie die Analysen ergaben, lag hier die

p-Äthylmethylamino-benzoesäure, $(C_2H_5)(CH_3)N.C_6H_4.COOH$, vor.

0.1431 g Sbst.: 0.3517 g CO_2 , 0.0966 g H_2O . — 0.1640 g Sbst.: 10.1 ccm N (18°, 779.5 mm).

$C_{10}H_{13}O_2N$. Ber. C 66.98, H 7.31, N 7.84.
Gef. » 67.12, » 7.55, » 7.34.

Die Entstehung der Säure ist offenbar durch überschüssiges Jodmethyl veranlaßt, welches die in erster Linie zu erwartende *p*-Äthylaminobenzoesäure methyliert.

p-Äthylnitrosamin-benzoesäure, $(C_2H_5)(NO)N.C_6H_4.COOH$.

Die Mutterlauge, aus der durch Fällen mit Essigsäure die eben beschriebene tertiäre Aminosäure ausgefällt worden war, konnte noch unmethyliert gebliebene *p*-Äthylamino-benzoesäure enthalten, da die sekundären Aminosäuren der *p*-Reihe bedeutend löslicher sind als die *p*-Dialkylaminobenzoesäuren. Die Mutterlauge wurde daher mehrfach ausgeäthert und der ätherische Auszug zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst und bei Eiskälte nitrosiert. Es fiel ein Niederschlag in gelben Flocken aus, der getrocknet 2 g wog. Aus Wasser wiederholt umkristallisiert, wurde die Nitrosaminsäure in gelben Nadeln vom Schmp. 186° (Capillarrohr) erhalten. Baudisch¹⁾ gibt den Schmp. 193 – 194° an. Wir vermuteten daher, die von uns gewonnene Säure sei noch nicht ganz rein. Die Analysen geben aber stimmende Zahlen.

0.1033 g Sbst.: 0.2111 g CO_2 , 0.0498 g H_2O . — 0.1122 g Sbst.: 13.9 ccm N (20° , 759 ccm).

$C_9H_{10}O_3N_2$. Ber. C 55.63, H 5.19, N 14.16.

Gef. » 55.81, » 5.39, » 14.25.

Natürlich ist auch hier nicht ausgeschlossen, daß die Nitrosaminsäure aus tertiärer Säure durch Austausch eines Methyls gegen Nitrosyl entstanden ist. Man geht aber kaum fehl, wenn man annimmt, daß sie der Hauptsache nach aus sekundärer Säure stammt.

Darstellung und Umlagerung des Äthyl-phenyl-carbaminats in Diäthylanilin.

2.02 g Magnesium, 12.9 g Jodäthyl und 20.2 g Diäthylanilin wurden mit 10 g Äthylanilin gemischt und langsam im Kohlendioxidstrom am Steigrohr auf 235° (Ölbad) erhitzt. Da sich nicht alles Metall auflöste, wurde nachträglich noch ein kleiner Überschuß von Jodäthyl zugesetzt. Nach 15–16-stündigem Erhitzen wurde die Reaktionsmasse in der gewöhnlichen Weise zersetzt. Man erhielt 2.5 g einer Aminosäure, die sich als die bereits von Michler und Gradmann²⁾ beschriebene *p*-Diäthylamino-benzoesäure erwies.

Darstellung und Umlagerung des Äthyl-phenyl-carbaminats in Äthylanilin.

Bei diesem Versuch wurde wieder mit Jodmethyl an Stelle des im vorigen Versuch angewendeten Jodäthyls gearbeitet, und zwar wurden in einem Bombeurohr 20 g Äthylanilin, 12 g Jodmethyl und 2.02 g Magnesiumspäne zunächst auf dem Wasserbade zur Reaktion

¹⁾ Diese Berichte **39**, 4298 [1906].

²⁾ Diese Berichte **9**, 1912 [1876].

gebracht, wobei die Reaktionsmasse vor Feuchtigkeit geschützt wurde. Nach dem Erkalten wurde trockne Kohlensäure eingeleitet, dann das Rohr zugeschmolzen und 20 Stunden lang auf 200–210° erhitzt. Es war dann eine durchscheinende feste Masse von bräunlicher Farbe entstanden. Die Zersetzung ergab 4.5 g Aminosäure, die, einige Male aus Wasser umkristallisiert, den konstanten Schmp. 195° (Capillarröhrchen) zeigte und aus *p*-Äthylmethylamino-benzoesäure bestand, wie die Analysen bestätigten.

0.1607 g Sbst.: 0.3957 g CO₂, 0.1047 g H₂O. — 0.1836 g Sbst.: 12.1 ccm N (20°, 754 mm).

C₁₀H₁₃O₂N. Ber. C 66.98, H 7.31, N 7.84.
Gef. » 67.15, » 6.71, » 7.51.

Hier wie bei allen vorhergehenden Versuchen trat eine beträchtliche blaue Fluorescenz der Lösungen der Reaktionsmasse auf, was auf Vorhandensein von *o*-Aminosäure schließen ließ. Doch gelang es uns erst später, solche Säuren wirklich nachzuweisen und zu isolieren. Wir werden darüber noch berichten.

Als Nebenprodukte entstehen, wie bereits erwähnt, in den meisten Fällen Harnstoffe in größerer oder geringerer Menge. Die Entstehung derselben ist im ersten Teil der Arbeit besprochen.

545. Ad. Grün und A. von Skopnik: Synthese der dreifach-gemischten Glyceride.

[3. Mitteilung über die Synthese der Fette.]

(Eingegangen am 4. Oktober 1909.)

Bekanntlich wurden die Fette lange Zeit für Gemische von sogenannten einfachen Triglyceriden gehalten, und das Problem ihrer Synthese galt als gelöst, nachdem Berthelot¹⁾ die Darstellung der Verbindungen des Typus C₃H₅(O.CO.R)₃ gezeigt hatte.

In neuerer Zeit wurde aber festgestellt, daß in der Natur neben diesen einfachen auch »gemischte Glyceride« vorkommen und zwar sowohl Triglyceride mit zwei, als auch mit drei verschiedenen Acylen,

¹⁾ Chimie org. fondée sur la synthèse, Bd. II