

Aus den Ausbeute-Zahlen des basischen Propion- und Adipinsäureesters folgt, daß die sterische Auswirkung der in *trans*-Stellung am α - und β -C-Atom des Piperidins ringförmig angegliederten Tetramethylen-Kette nur wenig verschieden von der Wirkung der zwei α - und β' -ständigen Alkylreste im Kopellidin (XI) ist. Ein Unterschied wird wohl sicher vorhanden sein; um ihn aber genau zu erfassen, wird unsere bisherige, nur zur ersten Orientierung dienende Arbeitsmethode wesentlich verfeinert werden müssen. Erst wenn diese Aufgabe gelöst ist, wird es möglich sein, weitere, feinere konstitutive Einflüsse messend zu verfolgen, und dazu möchten wir insbesondere das Verhältnis zählen, in welchem zueinander Basen vom Typus des *cis*- und *trans*-Dekahydro-chinolins stehen werden.

216. Caspar Tropp: Einwirkung von Phosgen auf polypeptidartige Derivate der *p*-Amino-benzoesäure. Bildung von 1.3-substituierten Hydantoinen.

(Eingegangen am 16. April 1928.)

Der modernen Chemotherapie wurden durch das Germanin ganz neue Wege gezeigt. Als sehr großes Molekül, aufgebaut aus polypeptidartig verknüpften aromatischen Aminosäuren und mittels Phosgens zu einem Harnstoff-Derivat auf das Doppelte vergrößert, wird es vom Organismus lange zurückgehalten, wie Untersuchungen gezeigt haben, und ganz langsam ausgeschieden. Es wirkt nicht nur heilend, sondern auch auf lange Zeit immunisierend, worin mit seine Hauptbedeutung zu erblicken ist.

Giemsa und Tropp¹⁾ stellten eine Reihe von polypeptid-artigen Derivaten der Arsanilsäure dar. Es sollte versucht werden, Glycyl- und Polyglycyl-Derivate derselben ebenfalls mittels Phosgens zu Harnstoff-Derivaten umzusetzen. Es gelang jedoch nicht einmal, in dem einfachsten Falle der Glycyl-arsanilsäure ein Harnstoff-Derivat zu erhalten. Ein hochmolekulares, keine Krystallform zeigendes, weißes, schleimiges Produkt entstand, das beim Trocknen auf das Minimum einer glasharten, spröden Masse zusammenging. Um den Reaktions-Mechanismus aufzuklären, wurde das kostspielige Atoxyl vorerst verlassen und die Untersuchung mit der *p*-Amino-benzoesäure aufgenommen.

Die Darstellung von Carbonyl-bis-glycyl-glycin nach Emil Fischer²⁾ mit Phosgen gelingt leicht und konnte noch wesentlich verbessert werden, indem dieses Produkt von der Aufspaltung des Glycin-anhydrids an ohne Veresterung in einem Arbeitsgang in guter Ausbeute gewonnen wurde. Die Isolierung eines Zwischenproduktes erwies sich als nicht notwendig. Das vollkommene Versagen der Harnstoff-Bildung in meinen Versuchen mußte somit seinen Grund in der arylsubstituierten Aminogruppe haben.

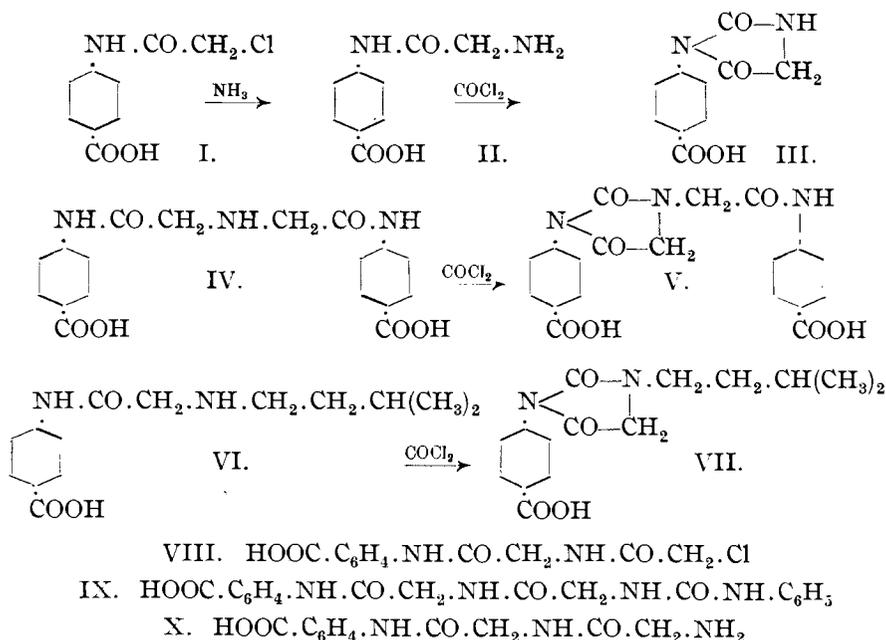
Glycyl-*p*-amino-benzoesäure (II) aus *N*-Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure (I) ergab, unter vorsichtigsten Bedingungen in der Kälte mit Phosgen behandelt, auch kein Harnstoff-Derivat sondern das [Car-

¹⁾ B. 59, 1776ff. [1926].

²⁾ B. 38, 605 [1905], 39, 2893 [1906].

boxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (III) in guter Ausbeute. Das bei der Darstellung von Glycyl-*p*-amino-benzoesäure je nach den Versuchs-Bedingungen in wechselnder Menge entstehende sekundäre Amin, Imino-bis-[acetyl-*p*-amino-benzoesäure] (IV), ergab bei analoger Behandlung das zu erwartende 1,3-Hydantoin und zwar [Acetyl-*p*-amino-benzoesäure]-1-[carboxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (V). Aus einem anderen Derivat der Glycyl-*p*-amino-benzoesäure, aus der *N*-[(Isoamyl-amino)-acetyl]-*p*-amino-benzoesäure (VI), entstand mit Phosgen das Isoamyl-1-[carboxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (VII).

Der Phenylrest, als Substituent des Säure-amids, macht das restliche Wasserstoffatom so beweglich, daß Phosgen die Ringschluß-Bildung vorzieht, während eine Harnstoff-Bildung, die man eher erwarten wollte, nicht festzustellen war. Es zeigte sich aber im Rahmen der weiteren Untersuchungen, daß auch der zweite Ankerpunkt, die Aminogruppe (vor allem aber, ihre Substituenten) für das Zustandekommen des Fünfringes von größter Bedeutung ist. So leicht Hydantoin-Bildung in den oben erwähnten Fällen eintritt, so vollkommen versagt sie, wenn dem Amin eine Carboxylgruppe benachbart ist, die zu einem Molekül gehört, das noch andere negative Substituenten trägt, wie die [Chlor-acetyl]-glycyl-*p*-amino-benzoesäure (VIII) und die [Phenyl-ureido]-acetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure (IX).



Es ist bereits mehrfach versucht worden, Hydantoin mittels Phosgens darzustellen, doch stets mit sehr schlechten Ausbeuten und durch zum Teil mehrstufige Reaktionen. So synthetisierten Bischoff und Hausdörfer³⁾ Diphenyl- und Ditolyl-hydantoin. Zu nicht viel besseren Resultaten kam Henschel⁴⁾ auf einem noch viel umständlicheren

³⁾ B. 25, 2270ff. [1892].

⁴⁾ B. 31, 308 [1898].

Reaktionswege. Diesen Autoren stand einem glatten Umsetzungsverlauf der negative Phenyl-Substituent in ihren Versuchen ebenso entgegen, wie in meinen Untersuchungen die negative Carbonylgruppe überhaupt ein Zustandekommen des Ringschlusses verhinderte. Johnson, Hill und Bailey⁵⁾ berichten von großen Schwierigkeiten bei der Hydantoinring-Bildung der Hippursäure mit Cyanaten, wo die der Aminogruppe benachbarte Benzoylgruppe auch den Ringschluß sehr erschwerte.

Biltz und Slotta⁶⁾ haben in einer neueren Arbeit die verschiedenen Methoden zur Darstellung von Hydantoin besprochen, die mit Phosgen aber gar nicht erwähnt, da sie bis jetzt noch keine praktische Bedeutung hatte. Durch die von mir beschriebene Synthese mittels Phosgens lassen sich, wie meine Beispiele zeigen, sicherlich noch eine große Menge sonst doch recht schwer zugänglicher 1,3-substituierter Hydantoine mit Leichtigkeit in guter Ausbeute herstellen.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt. An dieser Stelle soll nur noch kurz erwähnt werden, daß der Reaktions-Mechanismus der Einwirkung von Phosgen auf Polyglycyl-Verbindungen des angegebenen Types sehr kompliziert verläuft. Aus Diglycyl-*p*-amino-benzoesäure (X) entsteht ein hochmolekulares, keine Krystallform zeigendes Produkt, dessen Konstitution bis jetzt noch nicht aufgeklärt werden konnte.

Beschreibung der Versuche.

Carbonyl-bis-glycyl-glycin.

5 g Glycin-anhydrid, nach Emil Fischers Vorschrift hergestellt, werden fein gepulvert und bei gewöhnlicher Temperatur mit 50 ccm *n*-Natronlauge in einer Stöpselflasche geschüttelt. Nach 15 Min. ist die Aufspaltung des Ringes zu Glycyl-glycin vollendet. Jetzt gibt man langsam zu der stark gekühlten Lösung in kleinen Portionen unter dauerndem Schütteln 8 g einer 25-proz. Phosgen-Lösung in Toluol. Da von der zugegebenen Menge Natronlauge zur Aufspaltung nur ca. 40 ccm zur Neutralisation der bei der Harnstoff-Bildung frei werdenden Salzsäure verbraucht werden, ist Alkali in Überschuß, und eine weitere Zugabe erübrigt sich. Nach beendeter Reaktion wird gegen Lackmus neutralisiert und stark eingeeengt, bis sich eine lebhaftere Krystallisation bemerkbar macht. Man kühlt im Eisgemisch stark ab und trennt vom ausgeschiedenen Kochsalz. Sodann wird wenig konz. Salzsäure in der Kälte bis zur kongosauen Reaktion zugesetzt, worauf das erwartete Produkt in Schleim-Konsistenz ausfällt. Unter starkem Kühlen läßt man einige Zeit stehen, filtriert ab, wäscht mit Eiswasser bis zum Verschwinden der Cl-Reaktion nach und krystallisiert zur Analyse 3-mal aus wenig heißem Wasser um. Es wurden 2.3 g oder 55% der theoretischen Ausbeute erhalten. Durch Verarbeitung der Mutterlauge läßt sich die Ausbeute noch etwas erhöhen.

0.1799 g Sbst.: 0.2463 g CO₂. — 0.2557 g Sbst.: 0.1138 g H₂O. — 0.1754 g Sbst.: 28.88 ccm N (20°, 777 mm).

C₉H₁₄O₇N₄. Ber. C 37.24, H 4.86, N 19.31. Gef. C 37.35, H 4.98, N 19.60.

N-Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure (I).

14 g *p*-Amino-benzoesäure (rund $\frac{1}{10}$ Mol.) werden in 100 ccm *n*-NaOH gelöst und mit einer ca. 2 cm hohen Äther-Schicht überschichtet.

⁵⁾ C. 1916, I 211.

⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 113, 233 ff.

Die Lösung wird in Eis gekühlt und unter dauerndem Schütteln in kleinen Portionen mit 14 g Chlor-acetylchlorid (in ca. 50 ccm Äther) versetzt. Als Schüttelgefäß eignet sich am besten eine geräumige weithalsige Pulverflasche, die mit einem durchlöchernten Stopfen verschlossen wird, der ein weites Steigrohr trägt. Während der ganzen Operation ist darauf zu achten, daß keine freie Säure ausfällt, die stets durch abwechselnde Zugabe von Natronlauge in Lösung gebracht werden muß. Ein allzu großer Alkali-Überschuß ist unbedingt zu vermeiden, da sonst zu viel Säurechlorid zersetzt wird. Nach Gesamtzugabe desselben wird im Scheidetrichter vom Äther getrennt, der wieder für weitere Umsetzungen Verwendung finden kann, und mit Salzsäure schwach angesäuert. Es fallen sofort reichlich Krystalle aus, die nach längerem Stehen in Eis abfiltriert wurden.

Die aus Alkohol in langen, abgeplatteten Nadeln, die oft sternförmig angeordnet sind, auskrystallisierende Substanz, Schmp. 257–258° (unkorr.), ist schwer löslich in Wasser und Essigester, unlöslich in Benzol, Chloroform, Ligroin, leicht löslich in Eisessig und essigsäurem Äthyl. Ausbeute 20,5 g = 96,8% der Theorie; Versuche ohne Äther und direkte Zugabe von Chlor-acetylchlorid ergaben dagegen nie mehr als rund 58%.

0.1803 g Sbst.: 0.1239 g AgCl.

$C_9H_8O_3NCl$. Ber. Cl 16.62. Gef. Cl 16.61.

N-Glycyl-*p*-amino-benzoesäure (II).

19 g *N*-Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure werden in einer Bierflasche (guter Verschuß!) mit der 10-fachen Menge konz. Ammoniak übergossen. Es genügt die Einwirkung der Brutschrank-Wärme, um den Ersatz des Chlors gegen die Aminogruppe in ca. 12 Stdn. zu bewirken. Sodann wird die Reaktionsflüssigkeit unter vermindertem Druck auf dem Wasserbade eingengt, bis sich reichlich Krystalle abscheiden, und ein allzu starkes Stoßen die Unterbrechung des Eindampfens ratsam erscheinen läßt. Der Krystallbrei wird mit wenig Wasser in ein Becherglas gespült und ganz vorsichtig mit verd. Salzsäure versetzt, bis sich eben eine Blaufärbung des Kongopapiers bemerkbar macht. Alles geht bis auf geringe Menge gebildeter Imino-säure in Lösung. Schon ein geringer Überschuß an Salzsäure ist tunlichst zu vermeiden, da sich sonst leicht das in verd. Salzsäure sehr schwer lösliche salzsaure Salz ausscheidet. Die abfiltrierte Lösung wird mit einem Überschuß von Natriumacetat versetzt. Die nach kurzer Zeit schon ziemlich rein ausfallende Amino-säure wurde aus reichlich heißem Wasser umkrystallisiert, da sie in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Die luft-trockene Substanz, durchsichtige, lange, abgeplattete Nadeln, enthält 1 Mol. Krystallwasser und schmilzt bei 220° (unkorr.) unt. Zers. Aus 19 g Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure konnten 14 g Glycyl-*p*-amino-benzoesäure = 81% der theoretischen Ausbeute gewonnen werden.

Zur Analyse wurde zuerst bei 110° im Trockenschrank und sodann im Exsiccator getrocknet.

0.1666 g Sbst.: 20.6 ccm N (20°, 772 mm).

$C_9H_{10}O_3N_2$. Ber. N 14.44. Gef. N 14.64.

Imino-bis-[acetyl-*p*-amino-benzoesäure] (IV).

Die bei der beschriebenen Darstellung von Glycyl-*p*-amino-benzoesäure meist in geringer Menge entstehende Imino-säure kann zum Hauptprodukt.

werden, wenn Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure zuerst mit Wasser zu einer steifen Paste vermengt, und dann die ca. 3,5-fache Menge konz. Ammoniaks zugesetzt wird. Die gebildete Amino-säure wird durch vorsichtigen Zusatz von verd. Salzsäure in Lösung gebracht. Die auf dem Filter zurückbleibende Substanz ist die Imino-säure und wird zuerst salzsäure-frei gewaschen. Sie ist in Wasser, Alkohol und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich, leicht löslich beim Erwärmen in Pyridin und Chinolin. Durch Umkrystallisieren aus Pyridin, das mit Wasser verdünnt ist, entstehen beim ungestörten Stehenlassen dünne, durchsichtige, regellose Blättchen. Beim Reiben mit einem Glasstab scheiden sich dagegen feine Nadeln ab, die oft büschelförmig angeordnet sind. Nach 1-maligem Umkrystallisieren wurde mit Tierkohle eine reinweiße Substanz erhalten. Die abgesaugten Krystalle wurden zuerst mehrmals mit Wasser, dann mit absol. Alkohol gewaschen. Zers.-Pkt. über 250°.

0.1529 g Sbst. (2-mal umkrystallisiert): 15.3 ccm N (21°, 752 mm).

$C_{18}H_{17}O_6N_3$. Ber. N 11.32. Gef. N 11.56.

[Carboxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (III).

5.7 g Glycyl-*p*-amino-benzoesäure = $\frac{3}{100}$ Mol. werden in einer Schüttelflasche durch 30 ccm *n*-NaOH in Lösung gebracht und mit einer ca. 1 cm hohen Toluol-Schicht überschichtet. Unter dauerndem Schütteln gibt man immer abwechselnd 60 ccm *n*-NaOH und 15 g 20-proz. Phosgen-Lösung in Toluol zu. Vor neuer Zugabe wartet man immer so lange, bis der Geruch nach Phosgen verschwunden ist; auch darf keine Substanz ausfallen, die immer durch genügenden NaOH-Zusatz in Lösung zu halten ist. Nach Zugabe der gesamten Phosgen-Menge trennt man im Scheidetrichter vom Toluol ab und säuert vorsichtig bis zur beginnenden Blaufärbung von Kongopapier mit verd. Salzsäure an. Der sogleich ausfallende, weiße, voluminöse Niederschlag wird abfiltriert und zur weiteren Reinigung aus der ca. 100-fachen Menge heißen Wassers umkrystallisiert. Die sich abscheidenden Krystalle sind meist kugelförmige Gebilde, die aus kleinen Nadeln zu bestehen scheinen. Bei schnellem Erwärmen beginnt die Substanz bei 258–260° unt. Zers. zu schmelzen. Nach 1-maligem Umkrystallisieren wurden als Reinprodukt 4.2 g = 64% der theoretischen Ausbeute gewonnen. Diese läßt sich durch Verarbeitung der Mutterlauge noch wesentlich erhöhen.

Zur Pikrinsäure-Reaktion nach Jaffé⁷⁾ wurde eine geringe Menge (ca. 50 mg) der Substanz mit wenigen ccm einer wäßrigen, gesättigten Pikrinsäure-Lösung, die auf 10 ccm $\frac{1}{2}$ ccm 10-proz. Natronlauge enthielt, versetzt. Die typische Rotfärbung tritt sofort auf.

0.1835 g Sbst.: 19.8 ccm N (22°, 762 mm). — 0.1150 g Sbst.: 12.6 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{10}H_8O_4N_2$. Ber. N 12.74. Gef. N 12.52, 12.83.

[Acetyl-*p*-amino-benzoesäure]-1-[carboxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (V).

3.7 g Imino - bis - [acetyl - *p* - amino - benzoesäure] = $\frac{1}{100}$ Mol. werden in 20 ccm *n*-NaOH gelöst und abwechselnd mit weiterer Natronlauge und 8 ccm 20-proz. Phosgen-Lösung, genau wie beim vorigen Präparat

⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. 10, 399.

angegeben, versetzt. Das Phosgen wird schnell verbraucht. Ist alles zugegeben, so trennt man wieder vom Toluol und säuert schwach an. Sofort scheidet sich ein stark gelatinöser, voluminöser Niederschlag ab, der gut abgesaugt wird. Es ist sehr empfehlenswert, nur von ganz reinem Ausgangsmaterial auszugehen, da sonst die Reinigung Schwierigkeiten macht. Die Lösung bleibt trotz des Kochens mit Tierkohle hartnäckig gefärbt, und öfteres Umkrystallisieren ist nicht zu empfehlen, da die Kohle größere Mengen Substanz zurückhält und die Ausbeuten schlechter werden. Bei nicht ganz klaren Lösungen erhält das Produkt beim Trocknen eine leicht braune Tönung. Zur Reinigung wird in wenig Alkohol gelöst, mit wenig Tierkohle gekocht und zu dem klaren, heißen Filtrat ganz vorsichtig Wasser zugegeben, bis sich eine gerade bleibende Trübung bemerkbar macht. Läßt man im Eisschrank über Nacht stehen, so krystallisiert die Substanz in himbeerförmigen Krystall-Konglomeraten, deren einzelne Kügelchen bei starker Vergrößerung als Gebilde aus mikroskopischen Nadelchen zu erkennen sind. Bei 270° war keine Zersetzung zu bemerken. An Reinprodukt wurden 1.7 g erhalten.

Die Pikrinsäure-Reaktion ergab sofort die typische Rotfärbung, die jedoch im Gegensatz zum vorigen Präparat am nächsten Tage wieder verschwunden war.

0.1733 g Sbst. (leicht braun gefärbt): 14.98 ccm N (20°, 771 mm). — 0.1755 g Sbst.: 15.7 ccm N (20°, 778 mm).

$C_{19}H_{15}O_7N_3$. Ber. N 10.58. Gef. N 10.22, 10.53.

N-[(Isoamyl-amino)-acetyl]-*p*-amino-benzoesäure (VI).

6.3 g Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure = $\frac{3}{100}$ Mol. werden in 30 ccm *n*-NaOH gelöst. Durch einen Tropfen Phenol-phthalein wird kontrolliert, ob die Lösung alkalisch ist. Die Zugabe der Natronlauge ist so einzurichten, daß möglichst kein Überschuß an freier Base vorhanden ist. Zur wäßrigen Lösung werden 10 g Isoamylamin (theoretisch 5.2 g) zugegeben, und zwar ein Überschuß, um die eventuell frei werdende Salzsäure zu binden. Das ganze Reaktionsgemisch wird in ein Bombenrohr eingeschmolzen und eine Nacht auf 100° erwärmt. Beim Öffnen des Rohres am nächsten Morgen riecht die gesamte Flüssigkeit noch stark nach Isoamylamin. Das Flüssigkeitsvolumen wird sodann auf dem Wasserbade unter vermindertem Druck eingeengt und nach Abkühlen mit verd. Salzsäure vorsichtig bis zur Kongoreaktion angesäuert. Es fällt ein dichter weißer Niederschlag aus, den man einige Zeit in Eis absetzen läßt und abfiltriert. Zur Reinigung wurde 2-mal aus Eisessig umgelöst. Die Krystalle bestehen aus kleinen, warzenförmigen Gebilden, die ihrerseits wieder Konglomerate von kleinen Nadelchen sind und einen Schmp. von 285° (unkorr.) zeigen. Sie sind in heißem Wasser löslich und geben mit Silbernitrat einen Niederschlag. Es wurden 2.5 g des salzsauren Salzes erhalten, doch läßt sich die Ausbeute durch Verarbeitung der Mutterlauge noch erhöhen.

0.2012 g Sbst.: 16.55 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{14}H_{21}O_3N_2Cl$. Ber. N 9.32. Gef. N 9.59.

Versuche zur Darstellung von [Diäthylamino-acetyl]-glycyl-*p*-amino-benzoesäure.

8.1 g Chloracetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure = $\frac{3}{100}$ Mol. — die Darstellung dieser Substanz wird weiter unten angegeben — werden wieder, analog dem vorigen

Präparat, genau in 30 ccm *n*-NaOH gelöst, ohne daß ein Alkali-Überschuß vorhanden sein soll. Der Lösung werden 10 g Äthylamin (wasser-frei) im Überschuß zugesetzt, und die ganze Mischung eine Nacht im Bombenrohr auf ca. 100° erhitzt. Am nächsten Tage wird die Lösung eingeeengt und vorsichtig mit verdünnter Essigsäure angesäuert, worauf ein dichter Niederschlag ausfällt, der abfiltriert und 3-mal aus heißem Wasser umkrystallisiert wurde (Ausbeute 2 g). Es scheiden sich Nadeln ab vom Schmp. 185°. Die Mutterlaugen, genau neutralisiert, ergaben eingeeengt einen Sirup, der nicht zur Krystallisation zu bringen war.

0.1846 g Sbst.: 16.4 ccm N (21°, 761 mm).

$C_{13}H_{17}O_4N_3$. Ber. N 16.49. Gef. N 10.33!

Der gefundene Stickstoffwert wich von dem der erwarteten Substanz stark ab und stimmt sehr gut auf die einfache *p*-Amino-benzoesäure, ebenso wie der gefundene Schmelzpunkt.

p-Amino-benzoesäure: Schmp. 186°, N 10.22; erhaltene Substanz: Schmp. 185°, N 10.33.

Unter dem Einfluß der geringen überschüssigen Alkalimenge wurde beim Erwärmen auf 100° während einer Nacht die ganze Seitenkette am aromatischen Amin abgesprengt. Abderhalden und Mitarbeiter⁸⁾ haben in jüngster Zeit in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen, daß polypeptid-artige Verbindungen, in denen sich besonders Glycylgruppen befinden, durch verd. Alkali sehr leicht gesprengt werden, Tatsachen, die mit meinen Beobachtungen gut übereinstimmen.

[Diisoamylamino-acetyl]-glycyl-*p*-amino-benzoesäure.

2.7 g Chloracetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure (VIII) = $\frac{1}{100}$ Mol. werden mit 30–50 ccm Pyridin in einem Rundkolben mit eingeschliffenem Kühler versetzt. In der Kälte fügt man langsam $\frac{2}{100}$ Mol. Diisoamylamin hinzu, worauf sich nach gelindem Erwärmen die Substanz schon löst. Der Lösungsprozeß wird ganz offensichtlich durch Hinzufügen des aliphatischenamins sehr beschleunigt, da eine Reaktion mit Pyridin allein, wie das folgende Präparat zeigt, erst nach dem Siedepunkt desselben eintritt. Nach einigem Kochen, wobei auch zuerst eine Eigenreaktion festzustellen ist, scheidet sich an den Wandungen des Glasgefäßes ein harziges, öliges Produkt ab. Es wurde noch kurze Zeit erhitzt und dann abgekühlt, worauf in der Pyridin-Lösung ein feiner Niederschlag, ganz dünne Blättchen, entsteht. Dieser wird abfiltriert, er besteht aus dem salzsauren Salz des Kondensationsproduktes neben geringen Mengen von salzsaurem Diisoamylamin. Letzteres ist in Pyridin verhältnismäßig leicht löslich. Der in dem Glasgefäß zurückbleibende Sirup wird mit wenig konz. Salzsäure versetzt, worauf sich ein weißes, salzsaures Salz bildet, das abfiltriert wird. Beide Filter-Rückstände werden zusammen aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 253° (unkorr.).

0.1926 g Sbst.: 0.0651 g AgCl.

$C_{21}H_{34}O_4N_3Cl$. Ber. Cl 8.29. Gef. Cl 8.36.

[(*p*-Carboxy-phenyl)-amino]-glycyl-acetyl-pyridiniumchlorid.

Dieses Produkt entsteht bei der Einwirkung von Pyridin allein auf Chloracetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure und soll deshalb auch hier kurz besprochen werden.

2.7 g Chloracetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure = $\frac{1}{100}$ Mol. und 20 ccm reinstes Pyridin werden in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt. Kurz vor Erreichung der Siedetemperatur des Pyridins (116°) tritt

⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. **170**, 143 [1927], **170**, 146, **170**, 158, **174**, 198.

klare Lösung ein; nach wenigen Sekunden jedoch macht sich eine heftige Reaktion durch lebhaftes Aufsieden bemerkbar trotz Entfernen der Flamme. Schon nach kurzer Zeit fallen Krystalle aus, die sich rasch vermehren und in ihrer großen Menge ein lebhaftes Stoßen veranlassen. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Stde. wurde der Versuch unterbrochen, das ganze Gemisch in Eis gekühlt, abfiltriert und zur Entfernung von Pyridin mit Äther nachgewaschen. Die erhaltene Menge Rohmaterial betrug 3,2 g oder 92% der theoretischen Ausbeute.

Zur Reinigung wird aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Überläßt man das heiße, mit Tierkohle entfärbte Filtrat der langsamen Abkühlung, so entstehen große, durchsichtige, balkenförmige Krystalle mit gut ausgebildeten Flächen. Das luft-trockene Präparat enthält $1\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 258° (unkorr.).

0.1229 g Subst.: 12.6 ccm N (20° , 771 mm).

$C_{16}H_{16}O_4N_3Cl$. Ber. N 12.03. Gef. N 12.11.

Isoamyl-1-[carboxy-4'-phenyl]-3-hydantoin (VII).

1 g der salzsauren *N*-[(Isoamyl-amino)-acetyl]-*p*-amino-benzoesäure wird in der berechneten Menge *n*-NaOH gelöst und immer abwechselnd mit Phosgen und der zur Bindung der freiwerdenden Salzsäure nötigen Menge *n*-NaOH geschüttelt. Phosgen wird in geringem Überschuß verwandt. Die Operation wird unter dauernder Eiskühlung ausgeführt. Ist alles Phosgen zugegeben, wird vom Toluol abgetrennt und vorsichtig mit verd. Salzsäure bis zur eben beginnenden Kongoblau-Färbung angesäuert. Eine dichte weiße Trübung entsteht, die sich nach einigem Reiben in eine sirupöse Masse verwandelt. Diese erstarrt nach längerem Stehen im Eisschrank, meist erst nach einem Tage, krystallin. Die Reinigung erfolgt durch Umkrystallisieren aus Alkohol, aus dem in der Kälte dünne, durchsichtige, regellos gezackte Blättchen entstehen. Schmp. 189° (unkorr.).

Auch dieses Produkt ergibt sofort mit der Pikrinsäure-Reaktion die tiefrote Farbe.

0.1486 g Subst.: 12.5 ccm N (19° , 765 mm).

$C_{16}H_{18}O_4N_2$. Ber. N 9.66. Gef. N 9.89.

N-[Chloracetyl-glycyl]-*p*-amino-benzoesäure (VIII).

19.5 g Glycyl-*p*-amino-benzoesäure = $\frac{1}{10}$ Mol. werden in 100 ccm *n*-NaOH gelöst und mit 18 g Chlor-acetylchlorid in geringem Überschuß geschüttelt, genau analog der Darstellung von Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure. Ist alles Säurechlorid zugegeben, wird vom Äther getrennt und mit Salzsäure schwach angesäuert, worauf ein sehr feiner Niederschlag ausfällt. Man läßt ihn einige Zeit stehen und filtriert ihn dann ab. Die Krystalle sind in heißem Wasser und Alkohol sehr schwer löslich. Aus Eisessig fallen Krystalle in meist strahlenförmig angeordneten Nadelchen aus, öfter erscheinen sie auch als kompaktere Massen.

Auch hier konnten durch den Äther-Schutz ganz hervorragende Ausbeuten erzielt werden, und zwar wurden aus vielen Ansätzen der angegebenen Menge stets 25 g [Chloracetyl-glycyl]-*p*-amino-benzoesäure erhalten = 93% der Theorie.

0.1628 g Subst.: 14.13 ccm N (21° , 764 mm).

$C_{11}H_{11}O_4N_2Cl$. Ber. N 10.36. Gef. N 10.13.

N-[Phenylureido-acetyl]-glycyl-*p*-amino-benzoesäure (IX).

2,5 g Diglycyl-*p*-amino-benzoesäure (Darstellung s. u.) = $\frac{1}{100}$ Mol. werden in 10 ccm *n*-NaOH gelöst und mit etwas Wasser verdünnt. Nach Überschichtung von Äther wurden zu der stark gekühlten Lösung langsam 1,2 g Phenylisocyanat gegeben und unter kräftigem Schütteln mit der weiteren Zugabe immer so lange gewartet, bis der Geruch verschwunden war. Das Phenylisocyanat wurde auch hier mit ca. 20 ccm Äther verdünnt. Nachdem alles zugegeben ist, wird vom Äther abgetrennt und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, worauf der erwartete Harnstoff schon sehr rein ausfällt. In Wasser und Alkohol ist diese Verbindung sehr schwer löslich, doch läßt sie sich aus verd. Alkohol, wenn auch sehr langsam, in Form von Krystall-Spießen, die zu Drusen vereinigt, öfter aber auch allein und dann gut ausgebildet sind, erhalten. Ausbeute 2,7 g = 73% d. Th. Schmp. 242° (unkorr.).

0,1644 g Sbst.: 21,8 ccm N (23°, 767 mm).

$C_{18}H_{18}O_5N_4$. Ber. N 15,15. Gef. N 15,29.

Diglycyl-*p*-amino-benzoesäure (X).

8 g Chloracetyl-glycyl-*p*-amino-benzoesäure werden mit 80 ccm konz. Ammoniak versetzt; nachdem das Gemisch über Nacht im Brutschrank gestanden hat, wird unter stark vermindertem Druck eingedampft, bis sich reichlich Krystalle abscheiden. Das Produkt wird mit wenig Wasser abgeschlemmt und bis zur eben deutlichen Kongopapier-Reaktion mit verd. Salzsäure versetzt. Der weitaus größte Teil löst sich auf, und nur eine ganz geringe Menge (Imino-säure?) bleibt zurück. Das Filtrat wird mit Natriumacetat im Überschuß versetzt. Erst nach längerem Stehen und Reiben der Gefäßwandung mit einem Glasstab fallen Krystalle aus. Am besten läßt man die Ausscheidung durch Stehen über Nacht im Eisschrank sich vervollständigen. Die Rohausbeute betrug ca. 5 g. Zur Reinigung wurde das Produkt in der ca. 100-fachen Menge heißen Wassers gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Im Eis scheiden sich schöne, reinweiße Nadeln vom Schmp. 233° (unkorr.) ab.

0,1896 g Sbst.: 27,3 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{11}H_{13}O_4N_3$. Ber. N 16,70. Gef. N 16,89.

Hamburg, Chem. Abtlg. d. Instituts für Schiffs- u. Tropen-Krankheiten.

217. Erik Larsson:

Die elektrolytische Reduktion der Dithio-diglykolsäure.

(Eingegangen am 10. Mai 1928.)

Die Thio-glykolsäure wird in größeren Mengen am einfachsten und besten durch Reduktion der Dithio-diglykolsäure dargestellt. Als Reduktionsmittel verwendet man Eisen, Zink oder Natrium-amalgam und arbeitet in schwefelsaurer oder salzsaurer Lösung. Eine elektrolytische Reduktion der Dithio-diglykolsäure scheint noch nicht in der Literatur beschrieben zu sein. Eine solche dürfte jedoch nicht ohne Interesse sein und neben den übrigen Reduktions-Methoden auch präparative Bedeutung haben.