

filtrierte ab. Das Produkt wurde durch Anreiben mit Methanol und Äther unter jeweiligem Absaugen gereinigt. Ausb. 13.3 g (81 % d. Th.). Schmp. 121°, Beginn 118°. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Eisessig schmilzt die Substanz korrekt bei 121°. Ausbeute an diesem reinsten Produkt 61 % d. Th.

Die Würtzsche Synthese verläuft mit Hydrochinon-methyl-[10-bromdecyl]-äther analog, liefert aber mehr Nebenprodukte, so daß die Reinigung verlustreicher und hierdurch die Ausbeute verschlechtert wird.

### 1.20-Dijod-eikosan.

Wir kochten Eikosandiol-(1.20)-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther 5 Stdn. mit dem 5-fachen d. Th. 56-proz. Jodwasserstoffsäure und saugten nach Abkühlung das Reaktionsprodukt ab. Es ist durch huminartige Zersetzungsprodukte des Hydrochinons verunreinigt, von denen es in verschiedener Weise getrennt werden kann. Es kommen in Betracht: wiederholtes Umkrystallisieren aus Eisessig, Auskochen mit Petroläther oder Sublimation im extremen Vakuum. Die präparativ beste Methode wird zur Zeit noch ausgearbeitet; jedenfalls sind schon jetzt Ausbeuten von etwa 60 % d. Th. an Dijod-eikosan erhalten worden. Das Dijod-eikosan schmilzt bei 71°. Die nachfolgende Analyse wurde mit einem noch nicht ganz reinen Produkt ausgeführt. Sie beweist jedoch eindeutig, daß das erhaltene Produkt 1.20-Dijod-eikosan ist.

3.978 mg Sbst.: 4.25 ccm  $n_{D50}^2$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>J<sub>2</sub>. Ber. J 47.6. Gef. J 45.2.

## 227. R. Wegler und W. Frank: Spaltung tertiärer Amine durch salpetrige Säure, II. Mitteil.: Ein neuer Weg zur Synthese von $\beta$ -[*o*-Carboxy-phenyl]-äthylaminen.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Hochschule Stuttgart.]

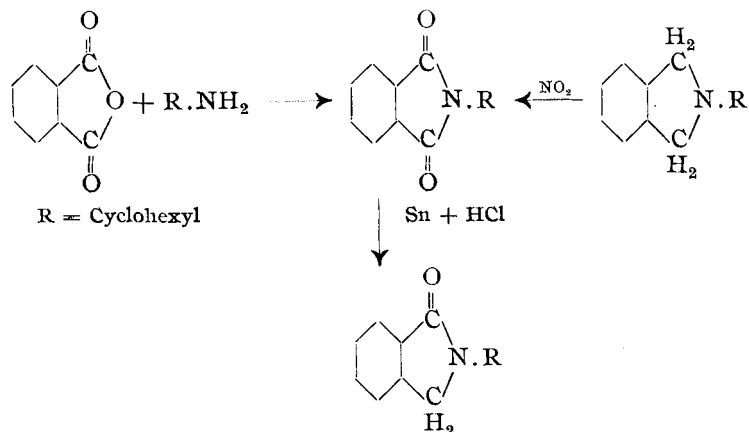
(Eingegangen am 19. Mai 1937.)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> berichteten wir über die Spaltung tertiärer Amine durch salpetrige Säure bei mäßigen Temperaturen. Dabei spaltet sich das tertiäre Amin unter Bildung eines sekundärenamins bzw. von dessen Nitrosoverbindung und Entstehung eines Aldehyds oder Ketons bzw. einer Säure. Der kleinste Rest wird dabei stets am leichtesten abgespalten, und zwar als Aldehyd; ebenso leicht erfährt aber auch der Benzylrest eine Oxydation.

In Fortsetzung dieser Arbeit versuchten wir nun, heterocyclische Basen durch salpetrige Säure zu spalten. Beim nächstliegenden Beispiel, bei Alkyl-Derivaten des Piperidins, erreichten wir aber stets nur eine Abspaltung des am Stickstoff haftenden Alkylrestes und Bildung von *N*-Nitroso-piperidin. Würden Alkylpiperidine mit größerem Alkylrest (Octyl-) der Einwirkung von salpetriger Säure unterworfen, so trat eine Reaktion nur recht schwer ein, die Hauptmenge des Ausgangsmaterials wurde unverändert zurückgewonnen; der Octylrest wurde nur in geringen Mengen abgespalten. Eine Verbindung, die unter Öffnung des Piperidinringes hätte entstanden sein können, war nicht einwandfrei sicherzustellen, da die Reinigung nie gelang. Entsprechend der leichten Abspaltbarkeit von Benzylresten, schien uns eine heterocyclische

<sup>1)</sup> B. 69, 2072 [1936].

Base mit benzylamin-ähnlichen Gruppierungen, das 1.3-Dihydro-iso-indol (Iso-indolin), geeigneter als das Piperidin. So stellten wir aus  $\omega, \omega'$ -Dibromxylyl<sup>2)</sup> und Cyclohexylamin das *N*-Cyclohexyl-iso-indolin in recht guter Ausbeute dar. Wurde in die Eisessig-Lösung dieser Base  $N_2O_3$  bei etwa 80° eingeleitet, so trat nach anfänglicher Färbung der Lösung von Blau über Lila nach Gelbbraun, schon nach kurzer Zeit wieder unverändertes  $N_2O_3$  aus, ein Zeichen, daß die Reaktion beendet war. Beim Verdünnen mit Wasser fiel das Reaktionsprodukt in kryst. Form aus. Es ließ sich leicht reinigen, und die Analysenwerte deuteten auf die Struktur eines substituierten Phthalimids hin. Es wären also, wie vorauszusehen war, die durch den angeschlossenen Benzolring aktivierten  $CH_2$ -Gruppen oxydiert worden, anscheinend beide sehr rasch. Entsprechend der besonderen Ringstruktur war es aber nicht zu einer Aufspaltung gekommen, sondern bei nicht allzu hoher Temperatur blieb das Phthalimid-Derivat bestehen. Daß die angenommene Formulierung des Reaktionsproduktes richtig ist, konnten wir durch Synthese derselben Verbindung aus Phthalsäure-anhydrid und Cyclohexylamin sicherstellen; außerdem gelang es, das bei der Spaltung erhaltene Phthalimid und das synthetische Produkt durch eine Reduktion, wie sie schon Graebe<sup>3)</sup> für substituierte Phthalimide angibt, in dasselbe *N*-Cyclohexyl-phthalimidin zu verwandeln.

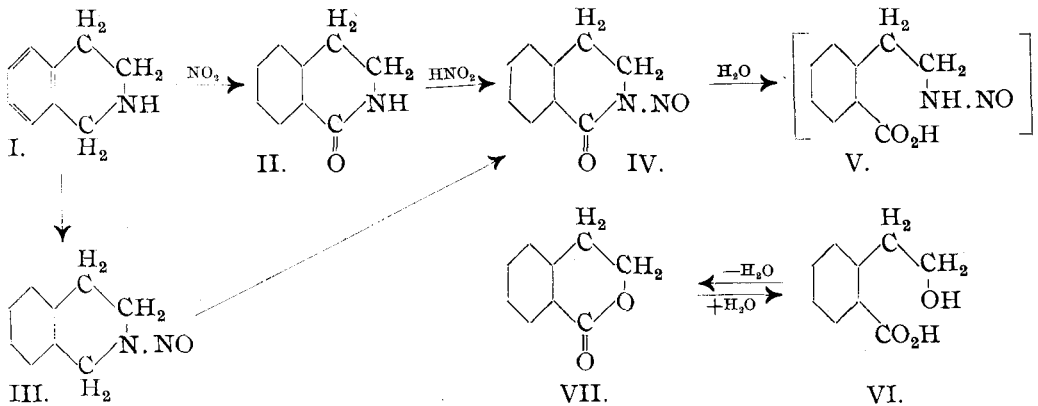


Diese leichte Oxydationsfähigkeit von benzylaminartigen Gruppierungen auch in einer heterocyclischen Base, veranlaßten uns, als weiteres Beispiel das hydrierte Isochinolin bzw. dessen *N*-Alkyl-Derivate zu untersuchen. Um beim *N*-substituierten Tetrahydro-isochinolin den nicht allzu schwer abspaltbaren Cyclohexylrest durch schwerer abspaltbare Reste zu ersetzen, machten wir einige Versuche mit *N*-Benzoyl-isochinolin. Bei der mengenmäßigen Aufarbeitung eines größeren Ansatzes fiel uns auf, daß nur geringe Mengen an *N*-Benzoyl-isochinolin sowie etwas Phthalsäure gewonnen werden konnten, der Rest schien als sehr gut wasserlösliche Verbindung der Isolierung entgangen zu sein. *N*-Nitroso-isochinolin konnte nie nachgewiesen werden, es mußte also entweder sehr leicht weiter oxydiert worden sein oder die Oxydation hatte von Anfang an an einer anderen Stelle so eingegriffen, daß die

<sup>2)</sup> Perkin, Journ. chem. Soc. London **53**, 5 [1888].

<sup>3)</sup> Graebe u. Pictet, A. **247**, 303 [1888].

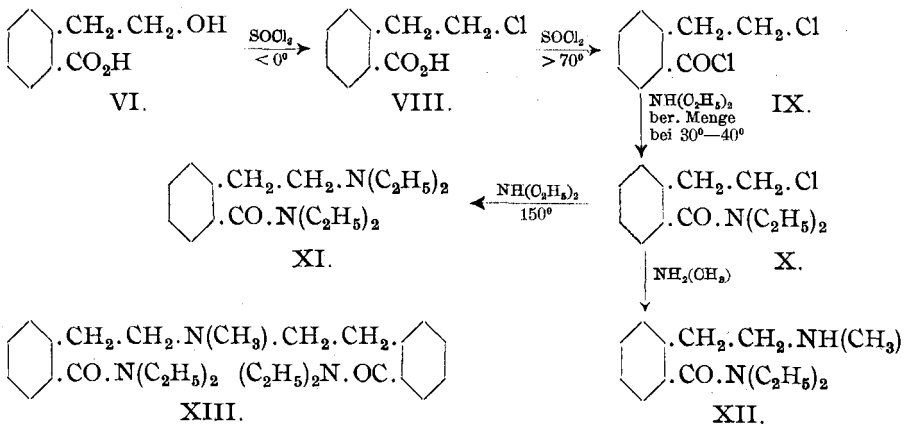
Bildung der *N*-Nitroso-Verbindung des Tetrahydro-isochinolins überhaupt unmöglich geworden war. Da wir vermuteten, daß der primäre Vorgang eine Verseifung des *N*-Benzoyl-isochinolins sei, untersuchten wir die Einwirkung von  $N_2O_3$  auf Tetrahydro-isochinolin, wobei wir außer wechselnden Mengen an Phthalsäure und Ausgangsmaterial zuerst ebensowenig ein Zwischenprodukt fassen konnten. Als wir aber die wäßrige angesäuerte Lösung, in der sich auch Phthalsäure befand, ausgiebig mit Äther extrahierten, erhielten wir die restlichen Mengen an Oxydationsprodukt in Form einer sehr leicht wasserlöslichen Verbindung von saurem Charakter. Bei längerem Stehenlassen der ätherischen Lösung veränderte sich die Verbindung; sie ergab nun ein in Wasser sehr viel schwerer lösliches Öl, das aber auf Zusatz verdünnter Lauge nach kurzer Zeit in Lösung ging. Mit Säure konnte die Verbindung auch aus konz. Lösungen nicht sofort wieder ausgefällt werden; erst nach einiger Zeit trat Trübung und Abscheidung eines Öls auf. Dieses Verhalten ließ die Entstehung einer zur Lactonbildung fähigen Säure vermuten. Wir glauben folgenden Reaktionsmechanismus annehmen zu dürfen und konnten auch die Endprodukte, Säure und Lacton, rein darstellen und ihre Konstitution sicher stellen:



Danach würde also primär wie üblich die Nitroso-Verbindung gebildet; diese oxydiert sich an der  $CH_2$ -Gruppe sehr leicht weiter. Möglicherweise konkurriert die Oxydation an der  $CH_2$ -Gruppe schon mit der Bildung der Nitroso-Verbindung. Jedenfalls entsteht die Nitroso-Verbindung eines *N*-alkylierten Säureamids. Am Beispiel der Einwirkung von  $NO_2$  auf Benzoesäure-methylamid, wobei unter den Versuchsbedingungen quantitativ Benzoesäure entsteht, läßt sich zeigen, daß eine solche Verbindung IV nicht beständig ist, sondern zum Zwischenprodukt V aufgespalten wird. Diese Verbindung aber ist als Einwirkungsprodukt von salpetriger Säure auf ein prim. Amin aufzufassen und bildet entsprechenderweise die Oxy-carbonsäure VI, die sich unter Bildung eines neuen Ringes leicht lactonisiert. Vom leichter zu reinigenden Lacton VII ausgehend, gelang es auch, durch vorsichtiges Ansäuern der kalten Alkali-Lösung der Säure, die Oxy-carbonsäure VI rein und schön krystallisiert zu erhalten. Das Lacton erinnert in seinem Geruch etwas an Cumarin; es ist auch als hydriertes Iso-cumarin aufzufassen, das als Grundglied dieser Verbindungsreihe erstmals dargestellt wurde.

Bei Versuchen, größere Mengen des Lactons zu gewinnen, zeigte es sich, daß unsere seither angewandte Arbeitsweise der Oxydation von tertiären Aminen noch recht unvollkommen war. Während wir die tertiären Amine zuerst in Eisessig oder verd. Essigsäure lösten und zu dieser Lösung Natriumnitrit in berechneter Menge gaben, leiteten wir später in eine reine Eisessig-Lösung der Amine  $N_2O_3$  ein. Diese Arbeitsweise hatte sich auch ganz gut bewährt, solange eine Weiteroxydation der gesuchten Reaktionsprodukte nicht zu befürchten war. Da die Dosierung schwierig war, wurde immer  $N_2O_3$  im Überschuß angewandt. In zahlreichen Versuchen konnten wir aber feststellen, daß  $NO_2$  allein genau dieselben oxydativ spaltenden Wirkungen auf tertiäre Amine ausübt; wir brachten daher genau wägbare Mengen von flüssigem  $NO_2$  bzw.  $N_2O_4$ , gelöst in Eisessig, auf die konz. Lösung der tertiären Amine in Eisessig zur Einwirkung. Erst mit dieser abgeänderten Arbeitsweise war es uns möglich, die Oxydation des Tetrahydro-isochinolins so zu leiten, daß praktisch keine Phthalsäure entstand und der größte Teil des Amins zu der Oxycarbonsäure abgebaut wurde. Wir erzielten so bis zu 65-proz. Ausbeuten an reinem Lacton, ber. auf eingesetztes Amin.

Ausgehend von der damit präparativ leicht zugänglichen Oxycarbonsäure VI schien es uns verlockend, einige  $\beta$ -Phenyl-äthylamin-Derivate zu synthetisieren. Insbesondere interessierten uns  $\beta$ -Phenyl-äthylamine mit o-ständiger Carboxylgruppe, die als Säureamid, spez. als Diäthylamid, festgelegt war. Bekanntlich wurde das Phthalsäure-bis-diäthylamid<sup>4)</sup> als starkes kreislauf-anregendes Mittel unter der Bezeichnung „Neospiran“ im letzten Jahr in den Handel gebracht. Mit Thionylchlorid gelang es auch, das Säurechlorid IX darzustellen, in dem die Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt ist. Allerdings bot diese Darstellung wegen der außerordentlich leicht eintretenden Lactonbildung erhebliche Schwierigkeiten. Erst als wir die Säure bei Temperaturen unter  $0^\circ$  in kleinsten Mengen in überschüssiges Thionylchlorid gaben, erfolgte der Ersatz der Hydroxylgruppe der Seitenkette (VIII) bevor Lactonbildung eingetreten war. Durch nachträgliches Erhitzen dieser nun nicht mehr zur Lactonbildung befähigten Verbindung gelang es uns auch schließlich, das gesuchte Säurechlorid IX in guter Ausbeute zu gewinnen. Infolge der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der beiden Halogene lassen sich aus dieser Verbindung leicht Amide von *tert.*  $\beta$ -Phenyl-äthylaminen aufbauen, entspr. Formeln XI und XII.



Die Verbindungen XI und XII wurden im Pharmakolog. Institut der Universität Tübingen unter der Leitung von Hrn. Prof. Haffner auf ihre allgemeine erregende Wirkung sowie auf Herzwirkung untersucht. Es ergab sich eine starke Erregungswirksamkeit in der Größenordnung des Coramins. Auffallenderweise fehlt aber eine Herzwirkung ganz; in einem Falle (XI) ist sie sogar deutlich negativ, d. h. die Verbindung wirkt kontraktionsverschlechternd.

Hrn. Prof. Dr. F. Haffner sei auch an dieser Stelle für sein Entgegenkommen bei der Ausführung der pharmakologischen Prüfungen unser Dank ausgesprochen.

### Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von  $\text{NO}_2$  auf *N*-Substitutionsprodukte des Piperidins.  
Darstellung der einzelnen Amine.

Phenacyl-piperidin<sup>1)</sup>: 40 g  $\omega$ -Brom-acetophenon in 200 ccm absol. Äther werden allmählich in 34 g Piperidin eingetragen. Sofort scheidet sich das Bromhydrat des Piperidins aus. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird filtriert, die Äther-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert: 24 g *N*-Phenacyl-piperidin, Sdp.<sub>15</sub> 157°. Chlorhydrat: Schmp. 223° wie in der Literatur angegeben.

*N*-Alkyl-piperidine: Aus den Alkyljodiden unter Zusatz von frisch geschmolzenem pulv. Natriumhydroxyd und Piperidin in 10% Überschuß.

Einwirkung von  $\text{NO}_2$ : In 5 g *N*-Phenacyl-piperidin werden bei 80°  $\text{NO}_2 + \text{O}_2$  eingeleitet. Sofort fällt ein weißer Niederschlag des Nitrates der Base aus. Nach Zusatz von 10 ccm Eisessig wird weitere 2 Stdn.  $\text{NO}_2$  eingeleitet, bis sich kein Gas mehr im Eisessig-Gemisch löst. Erhalten 2.8 g Benzoesäure und 1.5 g Nitroso-piperidin. In 14 g *N*-Butyl-piperidin, gelöst in 10 ccm Eisessig, wird bei 80° reines  $\text{NO}_2$  eingeleitet. Kräftige Reaktion tritt ein. Ausb. 1 g Nitroso-piperidin. Zurückgewonnen 8 g Ausgangsmaterial (Sdp. 176°). Der Rest ist nicht destillierbares Harz, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Noch schlechter sind die Ergebnisse der Spaltung von Isoamyl-piperidin. In 8 g *N*-Octyl-piperidin, gelöst in 3 ccm Eisessig, werden 9 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser und nach einiger Zeit 9 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser eingegossen. Das Gemisch wird 8 Stdn. auf 75° erwärmt. Zurückgewonnen 4.5 g Octyl-piperidin, ferner 1 g eines Öls vom Sdp.<sub>0.2</sub> 150—160°. Ganz ähnliche Ergebnisse werden bei der Spaltung mit reinem  $\text{NO}_2$  erhalten.

Eine Reinigung und einwandfreie Trennung des Öles vom Sdp. 145—150° im Hochvakuum von u. U. begleitendem Nitroso-piperidin ist aber nicht möglich, da jedesmal der größte Teil verharzt. Der Analyse ist daher keine große Bedeutung zuzumessen. Immerhin weist sie darauf hin, daß in dem Öl der durch Ringspaltung entstehende Nitroso-aldehyd vorliegen könnte.

3.817 mg Sbst.: 0.427 ccm N (24°, 741 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ . Ber. N 11.57. Gef. N 12.54.

### *N*-Cyclohexyl-isoindolin.

Cyclohexylamin: 50 g Cyclohexanon werden mit 125 g Formamid und 30 g 100-proz. Ameisensäure 75 Stdn. auf 160—185° erhitzt unter gleich-

mäßiger Steigerung der Temperatur. Sodann wird mit 250 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. bei Siedehitze verseift. Durch Ausäthern aus saurer Lösung werden alle nicht basischen Anteile entfernt. Ausb. an Amin: 25 g, Sdp.<sub>18</sub> 45°; sek. Amin 5 g, Sdp.<sub>17</sub> 125°. 26 g  $\omega, \omega'$ -Dibrom-xylool werden mit 9.9 g Cyclohexylamin, 10 g trockenem pulv. Natriumhydroxyd in 20 ccm Toluol (unter gutem Durchschütteln) 2 Stdn. im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Ausb. 11 g; Sdp.<sub>0.2</sub> 112°. Schmp. 64°.

4.408 mg Sbst.: 0.267 ccm N (19°, 748 mm).

$C_{14}H_{19}N$ . Gef. N 6.97. Ber. N 6.96.

Einwirkung von  $NO_2$ : In 4 g *N*-Cyclohexyl-isoindolin, gelöst in 10 ccm Eisessig, werden 2 Stdn. bei 80—90°  $NO_2 + O_2$  eingeleitet. Die zuerst auftretende blaue Farbe geht über Lila in Gelbbraun über. Am Schluß der Reaktion wird überschüssiges  $NO_2$  durch Luft verdrängt. Verdünnt man die Reaktionsmischung mit Wasser, so fällt ein gelbliches, festes Produkt aus. Aus Alkohol mehrmals umkrystallisiert, erhält man weiße, schuppige Blättchen vom Schmp. 167°.

3.360 mg Sbst.: 0.189 ccm N (23°, 737 mm).

$C_{14}H_{15}O_2N$ . Ber. N 6.11. Gef. N 6.31.

Cyclohexyl-phthalimid: Aus Phthalsäure-anhydrid und Cyclohexylamin durch 1-stdg. Erhitzen auf 170°. Aus Alkohol Schmp. 167°. Keine Schmelzpunktsdepression mit der durch Spaltung erhaltenen Verbindung.

Reduktion des synthet. *N*-Cyclohexyl-phthalimids zu Cyclohexyl-phthalimidin: 9 g Cyclohexyl-phthalimid werden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 10 g fein zerschnittenem Zinn versetzt. Unter Erwärmen auf dem Wasserbade wird HCl eingeleitet, bis alles Zinn gelöst ist. Durch Zugabe von Wasser fällt ein Öl aus, das in Äther aufgenommen und mehrmals mit verd. Lauge, Schwefelsäure und Wasser gewaschen wird. Beim Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein schön krystallisiertes weißes Produkt. Aus verd. Aceton umkrystallisiert: Schmp. 109—110°. Dieselbe Verbindung erhält man durch Reduktion des durch  $NO_2$ -Einwirkung entstandenen Cyclohexyl-phthalimids.

2.344 mg Sbst.: 0.143 ccm N (18°, 736 mm).

$C_{14}H_{17}ON$ . Ber. N 6.51. Gef. N 6.78.

Einwirkung von  $NO_2$  auf *N*-substituierte Tetrahydro-isoquinoline.

Darst. von Tetrahydro-isoquinolin. In Abänderung der Vorschrift von Bamberger und Dieckmann<sup>4)</sup> wurde folgendermaßen verfahren: 50 g Isochinolin in 1100 ccm absol. Alkohol werden unter guter Rührung und Rückfluß allmählich mit 100 g Natrium versetzt. Die Reaktionsflüssigkeit wird in kalte überschüssige Salzsäure gegossen und im Vak. bis zur Kochsalz-Ausscheidung eingeeengt. Hierauf wird kräftig alkalisch gemacht und das ausgeschiedene Amin mit Äther aufgenommen. Aus der Äther-Lösung wird das Amin wieder mit Salzsäure ausgewaschen und die salzsaure Lösung im Vak. bis zur Trockne eingeeengt. Das Chlorhydrat wird aus absol. Alkohol so lange umkrystallisiert, bis der Schmp. 196° beträgt und eine Spur der Base mit diazotierter Sulfanilsäure keine Rotfärbung mehr gibt. Ausb. 40 g; Sdp.<sub>14</sub> 104°.

Versuche zu elektrolytischen Reduktion<sup>5)</sup> waren ergebnislos ebenso wie Versuche zur Reduktion mit Platin-Katalysator.

<sup>4)</sup> B. 26, 1208 [1893].

<sup>5)</sup> A. Moser, Elektrolyt. Prozesse in d. Organ. Chemie, S. 166 [1910].

*N*-Benzoyl-tetrahydro-isochinolin<sup>6)</sup>: In 5 g Benzoyl-tetrahydro-isochinolin, gelöst in 10 ccm Eisessig, werden  $\text{NO}_2$  + Sauerstoff 3 Stdn. bei 70—90° eingeleitet. Hierauf wird mit Wasser verdünnt und der ausfallende Niederschlag abfiltriert. Erhalten 2 g Benzoesäure, durch Äthern weitere 0.2 g und Spuren unveränderter Base, aber keine Nitroso-Verbindung.

*N*-Isoamyl-tetrahydro-isochinolin: 5 g *N*-Isoamyl-tetrahydro-isochinolin werden mit 5 g Natriumnitrit in 6 ccm Eisessig und 55 ccm Wasser versetzt und etwa 8 Stdn. auf 65° erwärmt. Neben unveränderter Base ergibt sich ein Öl vom Sdp.<sub>16</sub> 192°. Ausb. etwa 1 g.

3.497 mg Sbst.: 0.313 ccm N (18°, 732 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. N 10.60. Gef. N 10.42.

Es scheint also, daß bei dieser Reaktion der Ring unter Bildung einer Nitroso-carbonsäure geöffnet worden ist. Versuche, bei denen an Stelle von Natriumnitrit  $\text{NO}_2$  eingeleitet worden war, hatten ein ähnliches Ergebnis, nur war hier die Reaktion zum Teil schon weiter fortgeschritten, wie sich an der Isolierung von Phthalsäure zeigte.

Tetrahydro-isochinolin: Auf unsere zahlreichen Versuche — Einwirkung von Natriumnitrit in essigsaurer Lösung oder Einleiten von  $\text{NO}_2$  usw. — soll nicht näher eingegangen werden. In ihren Ergebnissen decken sie sich mit dem nachfolgend beschriebenen Versuch. Lediglich die Menge der Reaktionsprodukte schwankte stark, da eine genaue Dosierung der notwendigen Menge  $\text{NO}_2$  schwer zu erreichen war. Deshalb wurden alle späteren Versuche durch Zutropfen einer abgewogenen Menge  $\text{NO}_2$  bzw.  $\text{N}_2\text{O}_4$ , gelöst in Eisessig, durchgeführt. Zu 85 g Tetrahydro-isochinolin in 85 ccm Eisessig werden im Verlauf von 5 Stdn. bei 60—70° 45 ccm  $\text{N}_2\text{O}_4$  (1.75 Mol.), gelöst in 80 ccm Eisessig, unter intensivem Rühren eingetropft. Die Temperatur darf während der Reaktion nie über 70° steigen, da sonst zu viel Phthalsäure gebildet wird. Nachdem ungefähr  $\frac{1}{3}$  des  $\text{N}_2\text{O}_4$  zugefügt ist, tritt, meist unter kräftiger Gasentwicklung, so starke Erwärmung ein, daß die Zugabe der Oxydations-Lösung unterbrochen werden muß, u. U. ist sogar schwache Kühlung notwendig. Bei sehr vorsichtigem Zufügen kleinster Mengen  $\text{N}_2\text{O}_4$  läßt sich aber eine deutliche Erwärmung vermeiden. Nachdem die Oxydations-Lösung eingetropft ist, wird zwecks Vollendung der Reaktion noch etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. bei 70° gehalten. Hierauf läßt man die Reaktions-Lösung vorsichtig in 800 ccm 20-proz. Natronlauge einfließen. Die alkalische Lösung muß vollständig klar sein, andernfalls ist ungelöstes Lacton durch Schütteln und u. U. durch schwaches Erwärmen in Lösung zu bringen; meist ist dies aber nicht erforderlich. Falls noch geringe Mengen an Amin vorhanden sind, werden diese durch Äther-Extraktion entfernt. Die alkalische Lösung wird anschließend mit Schwefelsäure stark angesäuert und gründlich mit Äther ausgezogen. Die mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Äther-Lösung, welche Phthalsäure, Oxysäure und Lacton enthält, wird im Vak. destilliert unter Benutzung einer Kolonne, da sonst durch den Eisessig etwas Lacton mitgerissen wird. Während der Destillation verwandelt sich u. U. noch vorhandene Oxysäure fast vollständig in Lacton. Ausb. 39 g (63% d. Th.); Sdp.<sub>16</sub> 165°. Bei vorsichtiger Oxydation ist das Lacton zur weiteren Verwendung genügend rein, wie verschiedene Analysen zeigten; zweckmäßig wird es aber nochmals in etwa 300 ccm Äther auf-

<sup>6)</sup> Bamberger u. Dieckmann, B. 26, 1213 [1893].

genommen und die Äther-Lösung einigemal mit eisgekühlter 1-proz. Soda-Lösung gewaschen, wobei noch vorhandene Phthalsäure entfernt wird. Der Verlust bei dieser Reinigung ist meist verschwindend klein. Reines Lacton reagiert gegen Lackmus längere Zeit neutral, hat einen schwachen, an Cumarin erinnernden Geruch und schmeckt brennend.

Versuche, geringe Mengen an wasserstoffärmerer Verbindung, die u. U. durch die oxydierende Wirkung des  $N_2O_4$  hätten entstanden sein können, durch Hydrierung nachzuweisen, ergaben keine Wasserstoff-Aufnahme.

Titration des Lactons:

0.2020 g Lacton verbraucht. 13.80 ccm  $n/_{10}$ -Natronlauge, theor. 13.65 ccm.

0.1566 g Lacton verbraucht. 10.70 ccm  $n/_{10}$ -Natronlauge, theor. 10.57 ccm.

Wie die Analysen zeigen, könnten noch geringste Beimengungen an Phthalsäureanhydrid vorhanden sein; u. U. aber wird während des Abwiegens der Substanz unter Spaltung zur Säure eine geringe Menge Wasser aus der Luft aufgenommen.

9.92, 15.63, 18.30 mg Sbst.: 48.08, 81.82, 95.53 mg  $CO_2$ , 9.92, 15.63, 18.30 mg  $H_2O$ .

$C_9H_8O_2$ . Ber. C 72.97, H 5.40.

Gef. „ 72.20, 73.70, 72.21, „ 5.87, 5.75, 5.67.

### 2-[[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-benzoesäure (VI).

20 g Lacton VII werden mit 6 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit verd. Schwefelsäure im Überschuß unter Eiskühlung und Vermeidung jeglicher Erwärmung versetzt. Die Säure, die z. Tl. ausfällt, wird sofort durch wiederholtes Ausäthern entfernt und die Äther-Lösung mit Natriumsulfat kurz getrocknet. Der Äther wird im Vak. umgehend ohne Erwärmung abdestilliert, wobei die Säure krystallin ausfällt. Sie wird im Vak. ohne Anwendung von Wärme getrocknet und kann dann sofort weiter verarbeitet werden. Durch Umkrystallisieren aus Benzol, wobei aber stets beträchtliche Verluste durch Lactonbildung eintreten, erhält man die Säure in geruchlosen weißen Krystallen, die an der Luft langsam z. Tl. in Lacton übergehen. Schmp.  $87^\circ$ .

21.96 mg Sbst. (2-mal aus Benzol umkryst.): 52.57 mg  $CO_2$ , 12.33 mg  $H_2O$ .

$C_9H_{10}O_3$ . Ber. C 65.06, H 6.02. Gef. C 65.29, H 6.28.

### 2-[[ $\beta$ -Chlor-äthyl]-benzoesäurechlorid (IX).

Auf die zahlreichen Versuche mit geringerer Ausbeute an Säurechlorid sei nicht eingegangen, sondern nur die beste Arbeitsweise beschrieben. 34 g Säure VI werden in kleinen Portionen unter intensivem Rühren in Thionylchlorid eingetragen, das durch Kühlung auf einer Temperatur unter  $-3^\circ$  gehalten wird. Stets wird neue Säure immer erst wieder eingetragen, wenn die schwache Reaktion vorüber ist. Nach Zugabe der Säure wird noch 4—5 Stdn. auf  $80^\circ$  unter Rückfluß erwärmt. Ausb. 34 g Verb. IX; Sdp.<sub>15</sub>  $135^\circ$ . Geringe Mengen an höher siedendem Lacton konnten zurückerhalten werden.

### 2-[Diäthylamino-äthyl]-benzoesäure-diäthylamid (XI).

10 g der Verb. IX werden mit 30 g frisch über Kaliumhydroxyd destilliertem Diäthylamin in 20 ccm Toluol oder absol. Benzol 2.5 Stdn. auf  $150^\circ$  im Bombenrohr erhitzt. Von u. U. entstandenen geringen Mengen Lacton — z. Tl. enthält auch das angewandte Säurechlorid geringe Mengen — wird durch Ausäthern in saurer Lösung befreit. Aus der wieder alkalisch gemachten



Lösung wird das basische Produkt durch Ausäthern gewonnen. 4 g vom Sdp.<sub>16</sub> 190°. Enthält kein Halogen mehr. Mit Salzsäure bildet sich ein leicht lösliches Chlorhydrat, das aus Benzol umkristallisiert wird. Schmp. 168°, doch tritt schon bei etwa 155° Sintern ein unter HCl-Abspaltung.

2.862 mg Sbst.: 0.260 ccm N (19°, 730 mm).

$C_{17}H_{28}ON_3$ . Ber. N 10.14. Gef. N 10.20.

31.80 mg Sbst.: 14.60 mg AgCl.

$C_{17}H_{28}ON_3Cl$ . Ber. Cl 11.34. Gef. Cl 11.35.

Das Chlorhydrat ist sehr leicht löslich in Wasser, schmeckt bitter und bewirkt starken Speichelfluß.

### 2-[[ $\beta$ -Chlor-äthyl]-benzoesäure-diäthylamid (X).

Zu 28 g der Verb. IX, gelöst in 80 ccm absol. Benzol, werden 24 g wasserfreies Diäthylamin, vermischt mit 60 ccm absol. Benzol, unter guter Eiskühlung und intensivem Rühren im Laufe von etwa 2 Stdn. zugetropft. Man läßt noch einige Zeit bei etwa 20° stehen, erwärmt dann langsam auf 50—60° und hält etwa 2 Stdn. bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen, von entstandenen geringen Mengen Base durch Waschen mit kalter, 2-proz. Schwefelsäure befreit. Da bei einer Destillation des Reaktionsproduktes die Gefahr sekundärer Reaktionen besteht, wurde Äther und Benzol ohne starke Erwärmung nach guter Trocknung entfernt und der Rückstand direkt zu folgenden Umsetzungen benutzt.

### 2-[[ $\beta$ -Methylamino-äthyl]-benzoesäure-diäthylamid (XII).

10 g des Säureamids X werden mit 25 ccm absol. trockner Methylamin-Benzol-Lösung (etwa 5 g Methylamin enthaltend) im Bombenrohr 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Base wurde der Benzol-Lösung mit Schwefelsäure entzogen und aus der sauren Lösung nach Übersättigen mit Alkali gewonnen. Ausb. 3.7 g; Sdp.<sub>15</sub> 182°. Farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Säuren, aber auch schon in Wasser. Zieht begierig Kohlensäure aus der Luft an. Geschmack brennend bitter; wirkt speicheltreibend und etwas adstringierend.

Bei der Destillation wurde etwas höher siedende Base erhalten, die sich im Hochvakuum bei 230° destillieren ließ. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Verbindung, die aus 2-[[ $\beta$ -Chlor-äthyl]-benzoesäure-diäthylamid (X) durch Reaktion mit schon gebildetem 2-[[ $\beta$ -Methylamino-äthyl]-benzoesäure-diäthylamid entstanden ist (XIII). Die Bildung dieser Base läßt sich durch einen größeren Überschuß an Methylamin etwas unterdrücken.

2.239 mg Sbst.: 0.240 ccm N (20°, 729 mm).

$C_{14}H_{22}ON_3$ . Ber. N 11.96. Gef. N 11.72.

Das Chlorhydrat der Base XIII war in Wasser außerordentlich leicht löslich; es konnte nicht kristallisiert erhalten werden.