

Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

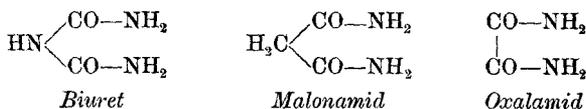
Theorie der Biuretreaktion

Von Paul Pfeiffer und Sigwart Saure

(Eingegangen am 29. Oktober 1940)

Im Jahre 1848 fand G. Wiedemann¹⁾ die interessante Tatsache, daß eine wäßrige Lösung von Biuret mit Kupfersalzen und Natron eine schöne rote Farbreaktion gibt. Eine entsprechende Farbreaktion der Proteine hatte F. Rose²⁾ bereits im Jahre 1835 beschrieben. Man nannte sie später die „Biuretreaktion der Eiweißkörper“.

In eingehenden Untersuchungen hat sich von 1896 ab insbesondere H. Schiff³⁾ mit der Biuretreaktion befaßt. Er stellte fest, daß das Biuret und seine Derivate keine isolierte Stellung im Verhalten gegen Kupfersalze und Alkali einnehmen, daß sich diesen Verbindungen vor allem Malonamid und Oxalamid mit zahlreichen Derivaten anschließen. Als wichtigste Grundtypen, welche die Biuretreaktion geben, sind also nach ihm die folgenden anzusehen:



H. Schiff studierte auch die „Biuretreaktion der Eiweißkörper“ und fand, daß beim Behandeln der Eiweißkörper (Eiweiß, Blutalbumin) in essigsaurer Lösung mit Natriumnitrit Verbindungen entstehen, die die Biuretreaktion nicht mehr geben.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 68, 323 (1848).

²⁾ Pogg. Ann. 18, 132 (1833).

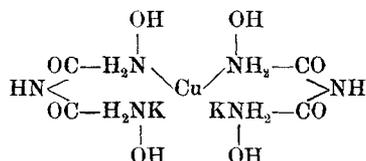
³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 298, 1354 (1896); Liebigs Ann. Chem. 292, 236 (1897); 319, 300 (1901); 352, 73 (1906).

Vor allem aber gelang es H. Schiff, das rote Salz zu isolieren, welches sich aus Biuret, Kupfersulfat und Kali bildet. Es besitzt nach seinen Analysen die Zusammensetzung:



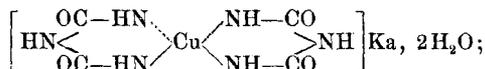
die von anderer Seite später bestätigt werden konnte.

Die Konstitutionsformel des Salzes schreibt er folgendermaßen:



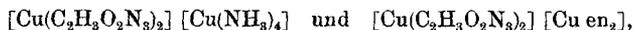
Nach unseren heutigen theoretischen Anschauungen ist aber eine derartige Formulierung nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Frage nach der Konstitution des Kupferbiuretkaliums bedeutet die von L. Tschugaeff¹⁾ 1907 aufgestellte Formel:

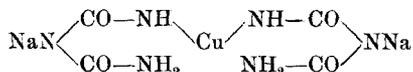


sie läßt vor allem klar erkennen, daß es sich bei dieser Verbindung um ein inneres Komplexsalz handelt; doch ist die Annahme, daß die Kaliumatome valenzmäßig zu den Stickstoffatomen gehören, sicherlich nicht zutreffend.

W. Traube²⁾ (von 1922 ab) hat vor allem das Verdienst, zahlreiche neue Salze der Kupferbiuret-säure $[\text{CuC}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{N}_3]\text{H}_2$ dargestellt zu haben; so beschreibt er die Verbindungen:



in denen sowohl im positiven wie im negativen Radikal Kupfer das Zentralatom ist. Die von ihm für Kupfer-biuret-natrium aufgestellte Konstitutionsformel:



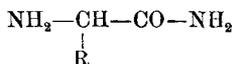
bedeutet gegenüber der von L. Tschugaeff einen Rückschritt.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1973 (1907).

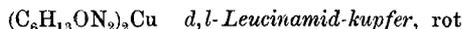
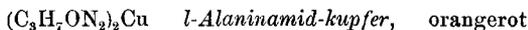
²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1908 (1922); 60, 43 (1927); 68, 1400 (1935).

ganz eindeutig, daß der Glykokollrest $—O.CO.CH_2.NH_2$ in den Schwermetallsalzen zweizählig auftritt; denn nur unter dieser Voraussetzung hat Kobalt in den Meisenheimerschen Salzen die Koordinationszahl 6, die ja typisch für sämtliche Kobaltkomplexe ist.

Denken wir uns nun im Glykokoll und den übrigen α -Aminosäuren die Hydroxylgruppe durch den Aminrest NH_2 ersetzt, so kommen wir zu den Aminosäureamiden

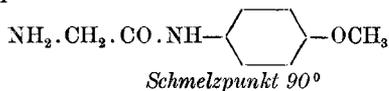
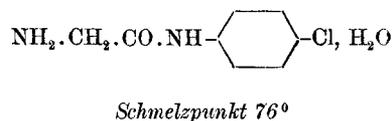
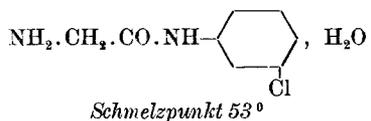
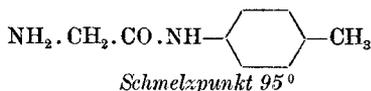
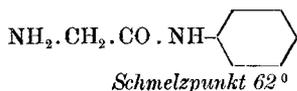


Daß diese Amide mit Kupfersalzen und Alkali rote Farbenreaktionen geben, ist bereits von H. Schiff gezeigt worden. Aber erst M. M. Rising und P. S. Yang¹⁾ haben in neuerer Zeit Kupferkomplexsalze von α -Aminosäureamiden in fester Form isoliert. Sie sind alkalifrei und entsprechen den Formeln:



Das Kupfersalz des Glycinamids ist nach ihnen ein bläulich-rosa gefärbtes, amorphes Pulver.

Diese Klasse komplexer Kupfersalze haben wir weiter ausgebaut. Es gelang uns, die Kupfersalze der folgenden Glycinanilide in kristallisierter Form darzustellen:



Von diesen Aniliden sind die chlor- und methoxyhaltigen Verbindungen neu. Sie bilden sich leicht durch Einwirkung von Ammoniak auf die Chloracetylderivate der entsprechenden aromatischen Amine.

¹⁾ J. biol. Chem. 99, 755 (1932/33).

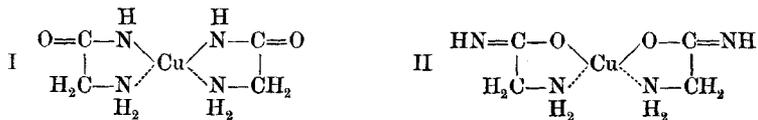
Wie aus der folgenden Zusammenstellung unserer Kupferkomplexsalze hervorgeht:

$(C_8H_9ON_2)_2Cu, 2\frac{1}{2} H_2O$	<i>Glycin-anilid-kupfer</i> , rotstichig violette Krystalle
$(C_9H_{11}ON_2)_2Cu, 1H_2O$	<i>Glycin-p-toluidid-kupfer</i> , violette Krystalle
$(C_8H_9ON_2Cl)_2Cu, 1H_2O$	<i>Glycin-m-chloranilid-kupfer</i> , violette Krystalle
$(C_8H_9ON_2Cl)_2Cu, 1H_2O$	<i>Glycin-p-chloranilid-kupfer</i> , tief violette Krystalle
$(C_9H_{11}O_4N_2)_2Cu, 6H_2O$	<i>Glycin-p-anisidid-kupfer</i> , tief blauviolette Krystalle

sind sie rotstichig violett bis blauviolett gefärbt; ihre Farbe ist also, bedingt durch die Arylierung der Säureamidgruppe tiefer als die Farbe der Rising-Yangschen Salze. Am tiefsten farbig ist die methoxyhaltige Verbindung. Beim Erhitzen verlieren sie sämtlich unter mehr oder weniger starker Aufhellung ihrer Farbe ihren Wassergehalt. Am stärksten ist die Aufhellung beim Anisididkörper, dessen Farbe von tief blauviolett in hell grauviolett übergeht. In Wasser sind die Salze schwer löslich oder fast unlöslich.

Unsere Versuche auch Glycin-p-nitranilid (Schmp. 157°) und Glycin- α -naphthylamid (Schmp. 108°) in ihre Kupferkomplexsalze überzuführen, gaben kein positives Resultat (siehe den Versuchsteil).

Für die Formulierung der Komplexsalze der Aminosäureamide bestehen zwei Möglichkeiten, die durch die folgenden beiden Formelbilder wiedergegeben werden (Beispiel: Glycinamid-kupfer):

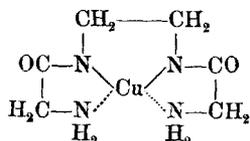


Entweder ist also in diesen Salzen das Kupferatom von 4 Stickstoffatomen oder aber von 2 Stickstoffatomen und 2 Sauerstoffatomen umgeben.

Um zwischen den beiden Formeln I und II zu entscheiden, haben wir eine Verbindung herzustellen versucht, in der die

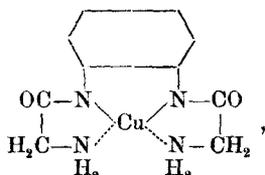
beiden NH-Stickstoffatome des Glycinamid-kupfers durch eine kurze Brücke verbunden sind. Sollte eine solche Verbindung existieren, so wäre damit die Formel I für Glycinamid-kupfer und seine Derivate sichergestellt. Denn die Formel II läßt eine solche Brückenbindung nicht zu, zumal wir ja heute wissen, daß in den Kupferkomplexsalzen mit 4-zähligen Zentralatom die 4 Liganden plan gelagert sind.

Ein Komplexsalz der gewünschten Art wäre die Verbindung:



Zu ihrer Synthese ließen wir Kupferhydroxyd auf eine wäßrige Lösung von Di-glycyl-äthylendiamin einwirken, welches seinerseits aus Di-chloracetyl-äthylendiamin und Ammoniak zugänglich ist. Es entstand eine tief rotviolette Lösung, die offenbar die gesuchte Verbindung enthielt, die aber nur in Form eines rotvioletten Films isoliert werden konnte.

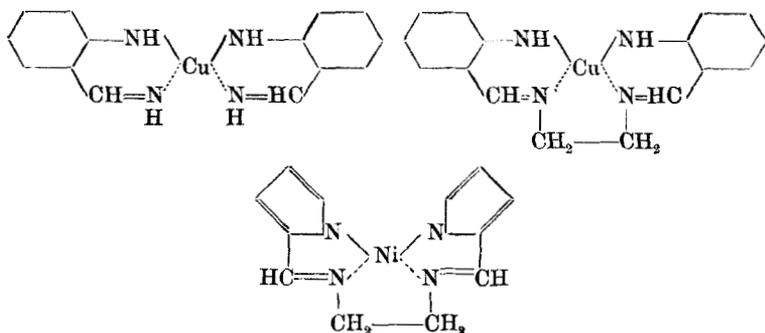
Als wir nun Di-glycyl-äthylendiamin durch Di-glycyl-o-phenylendiamin ersetzen, hatten wir vollen Erfolg. Zur Darstellung dieses Säureamids setzt man zunächst Chloracetylchlorid mit o-Phenylendiamin zum Di-chloracetyl-äthylendiamin um (Schmp. 202°) und läßt auf diese Verbindung Ammoniak einwirken. Das Di-glycyl-o-phenylendiamin, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, gibt mit Kupferacetat und Natronlauge das gesuchte Komplexsalz:



das kleine, tief blauviolette Kristalle bildet, welche 2½ Mol. Wasser enthalten.

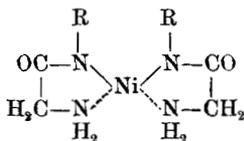
Damit ist nun die Konstitution der Kupfersalze der α-Aminosäureamide zugunsten des Schemas I entschieden. In diesen Salzen ist das Kupferatom nebervalenzartig an die basischen NH₂-Gruppen gebunden; gleichzeitig greift es sub-

stituierend in die NH_2 -Reste der Säureamidgruppen ein. Die leichte Substitutionsfähigkeit der H-Atome der Säureamidgruppen hängt damit zusammen, daß in ihnen die NH_2 -Reste an die Lückensysteme $\text{C}=\text{O}$ gebunden sind. Der entsprechende Ersatz von H-Atomen in NH_2 -Gruppen, die an einer $\text{C}=\text{C}$ -Lücke sitzen, ist von P. Pfeiffer u. W. Scholl¹⁾ verwirklicht worden. Sie haben u. a. die folgenden Komplexsalze beschrieben:



Den innerkomplexen Kupfersalzen der α -Aminosäureamide entsprechen nach Darstellung und Eigenschaften weitgehend die Nickelsalze dieser Amide. Zu ihrer Gewinnung läßt man auf die Aminosäureamide Nickelhydroxyd und Alkali einwirken. Zusatz von Alkali ist hier unbedingt erforderlich, während er bei der Darstellung der Kupfersalze der Reihe (bei Anwendung von Kupferhydroxyd) keine Rolle spielt.

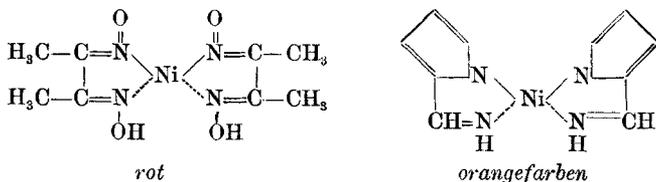
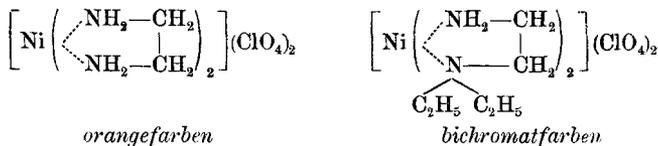
Analysiert wurden die Nickelsalze des Glycin-m-chloranilids, Glycin-p-chloranilids und Glycin-p-anisidids. Sie sind alle orangestichig rot gefärbt, gut kristallisiert und entsprechen dem Schema:



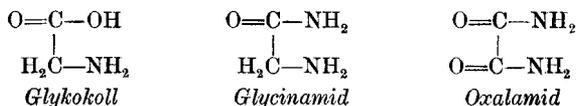
Die orangefarbene Farbe dieser Nickelsalze steht in bester Übereinstimmung mit der Erfahrung, daß fast alle komplexen und innerkomplexen Nickelsalze, in denen das zentrale Nickelatom

¹⁾ J. prakt. Chem. [2] 194, 231 (1937).

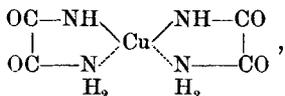
von 4 N-Atomen umgeben ist, orange bis rot gefärbt sind, wie die folgenden Beispiele zeigen:



Vom Glycinamid, das sich nach diesen Ausführungen in seiner komplexsalzbildenden Fähigkeit eng dem Glykokoll anschließt, kommen wir in unserer Problemstellung — Aufklärung der Biuretreaktion — nun dadurch einen erheblichen Schritt weiter, daß wir uns in ihm die CH_2 -Gruppe durch den CO-Rest ersetzt denken, also zum Oxalamid übergehen:



Es ist nicht zu erwarten, daß sich vom Oxalamid ein einigermaßen stabiles innerkomplexes Kupfersalz der Formel:



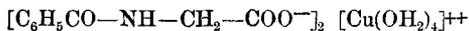
vergleichbar dem Glycinamidkupfer, ableitet, da dem Säureamid-Stickstoff erfahrungsgemäß nur eine geringe Nebenvalenzaffinität zu Schwermetallen zukommt.

So bildet Benzoylglycin:



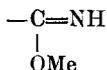
kein innerkomplexes Kupfersalz. Zwar läßt sich eine Kupferverbindung des Benzoylkörpers darstellen; diese ist aber nur hellblau gefärbt, löst sich mit der gleichen hellblauen Farbe in Wasser wie Kupfervitriol und gibt in wäßriger Lösung mit

Alkali sofort eine Fällung von Kupferhydroxyd. Es liegt also ein normales Salz vor, dem die Formel:

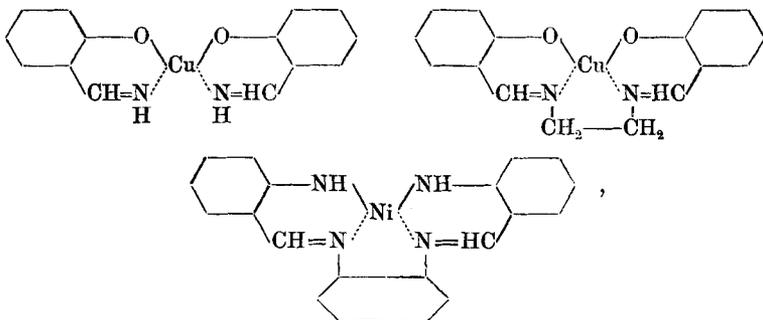


zukommt.

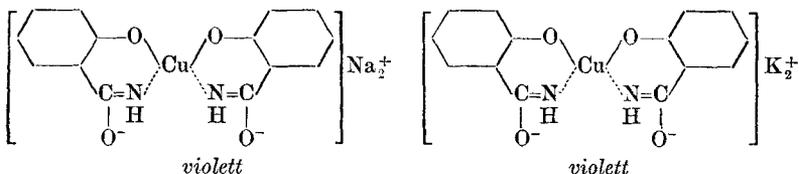
Durch einen einfachen Kunstgriff können wir aber eine Säureamidgruppe additionsfähig machen, wenn wir sie nämlich mit Alkali in die salzartige Gruppierung:



überführen. Dadurch entsteht der Iminrest $>C=NH$, von dem wir aus zahlreichen Untersuchungen wissen, daß er ganz besonders befähigt ist, Metallatome verschiedenster Art koordinativ zu binden¹⁾. Es seien hier einige Beispiele aus einer Arbeit von P. Pfeiffer²⁾ und seinen Mitarbeitern angeführt:



Daß der Salzrest ONa die Additionsfähigkeit der Imingruppe nicht stört, haben P. Pfeiffer u. H. Glaser³⁾ gezeigt. Sie beschreiben u. a. die Verbindungen:



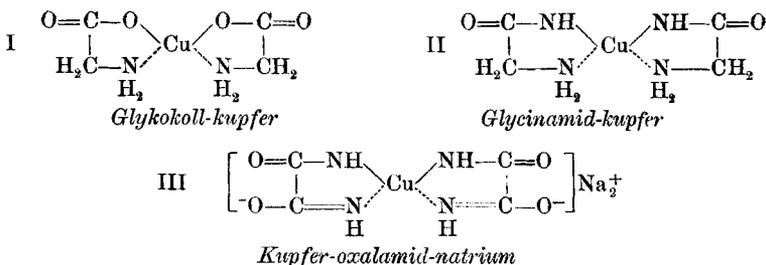
¹⁾ Vgl. hierzu vor allem M. M. Rising (l. c.) u. J. Feldman, Am. chem. Journ. 59, 1657 (1937).

²⁾ J. prakt. Chem. [2] 129, 163 (1931); Liebigs Ann. Chem. 503, 84 (1933).

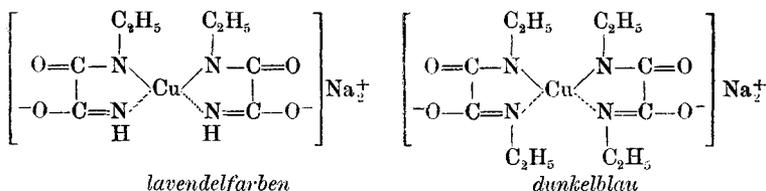
³⁾ J. prakt. Chem. [2] 151, 145 [1938].

die auch in der Farbe den typischen Biuret-kupfer-alkalisalzen nahestehen.

Nach diesen Überlegungen müßte also in Analogie zum Glycin-kupfer I und Glycinamidkupfer II ein Kupfer-oxalamidsalz der Formel III existieren:

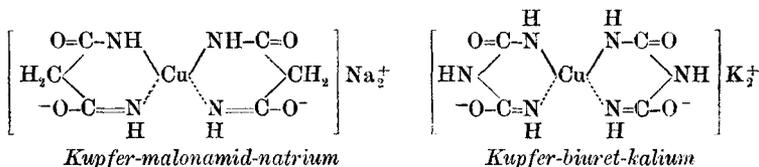


In der Tat konnte M. M. Rising die beiden Komplexsalze:



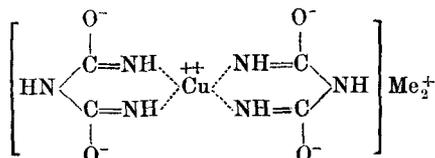
isolieren.

Damit sind auch die Konstitutionsformeln der Komplexsalze des Malonamids und Biurets ohne weiteres gegeben. Dem Kupfer-malonamid-natrium von M. M. Rising und dem Kupfer-biuret-kalium von H. Schiff kommen die folgenden Formeln zu:



Das Problem der Biuretreaktion ist so weitgehend gelöst. Jedenfalls ist es gelungen, die bei dieser Farbreaktion entstehenden Komplexsalze in nahe konstitutionelle Beziehung zum Glykokollkupfer zu bringen, also zu derjenigen Verbindung, von der ausgehend seinerzeit H. Ley die Theorie der inneren Komplexsalze entwickelt hat.

Notwendig ist noch ein Vergleich unserer Konstitutionsformel der Kupfer-biuret-alkalisalze mit der von M. M. Rising angegebenen Formulierung. Während wir diese Kupfersalze in Übereinstimmung mit dem Vorgehen von Tschugaeff zu den inneren Komplexsalzen rechnen, nimmt, wie die folgende Formel zeigt, Rising an, daß sie zu den Komplexverbindungen



vom Typus der Metallammoniakalze gehören. Im übrigen aber ist die Anordnung und gegenseitige Lage der Atome in beiden Formeln identisch, verschieden ist nur die Art der Bindung der einzelnen Atome, d. h. die Anordnung der Bindungselektronen. Die beiden Formeln stellen also mesomere Grenzzustände dar. Unsere Formulierung ist jedenfalls dann vorzuziehen, wenn es sich darum handelt, die nahen konstitutionellen Zusammenhänge zwischen den Komplexsalzen des Biurets und denen der α -Aminosäuren, der α -Aminosäureamide und der aromatischen *o*-Aminocarbonsäureamide zur Darstellung zu bringen.

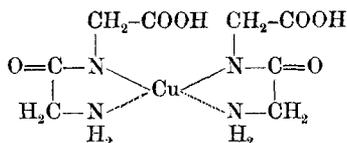
Über die Biuretreaktion der Eiweißkörper läßt sich vom konstitutionschemischen Standpunkt aus nur das mit Bestimmtheit aussagen, daß sie in Parallele zu der entsprechenden Farbenreaktion der Polypeptide gebracht werden muß, über die noch einiges mitgeteilt sei.

Das einfachste Dipeptid, das Glycyl-glycin



gibt mit Kupferhydroxyd ein blaues Kupfersalz¹⁾, dessen Farbe für ein normales Salz zu tief ist. Auch die Farbe der wäßrigen Lösung des Salzes ist tiefer als die einer gewöhnlichen Kupfersalzlösung, jedoch weniger tief als die einer Lösung des Glykokollkupfers. Es liegt also ein Komplexsalz vor, dem wahrscheinlich die Konstitutionsformel

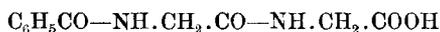
¹⁾ Ein solches Salz wurde bereits von E. Fischer u. E. Fournéau, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2872 (1901) beobachtet, aber nicht analysiert.



zukommt, nach der wir es mit einem Derivat des Glycinamidkupfers zu tun haben.

Fügt man zur blauen, wäßrigen Lösung des Salzes Kalilauge, so verschiebt sich die Farbe etwas nach violett hin; es findet dann Absättigung der Carboxylgruppen statt. Das Amid und das Anilid des Glycylglycins geben mit wäßrigem Kupferacetat und Alkali violette Lösungen.

Nach der für das Glycyl-glycin-kupfer aufgestellten Formel sollte Benzoyl-glycyl-glycin:

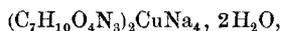


kein Kupferkomplexsalz gaben, da ja durch die Benzoylierung der additionsfähige NH_2 -Rest des Glycyl-glycins in eine Säureamidgruppe umgewandelt ist, von der wir wissen, daß sie nur geringe Neigung zur Bindung an Kupfer hat. In der Tat ist die Kupferverbindung des Benzoyl-glycyl-glycins ein normales Salz von hellblauer Farbe¹⁾



dessen hellblaue Lösungsfarbe in Wasser nicht von der einer Kupfervitriollösung unterschieden werden kann. Kalilauge fällt aus der hellblauen Lösung des Salzes sofort Kupferhydroxyd aus; dieses löst sich in überschüssiger Lauge mit tief blauer Farbe, also unter Komplexsalzbildung.

Von den Komplexsalzen der Tripeptide kennen wir bisher nur die blauviolette Kupfer-natriumverbindung des Sarkosyl-glycyl-glycins:



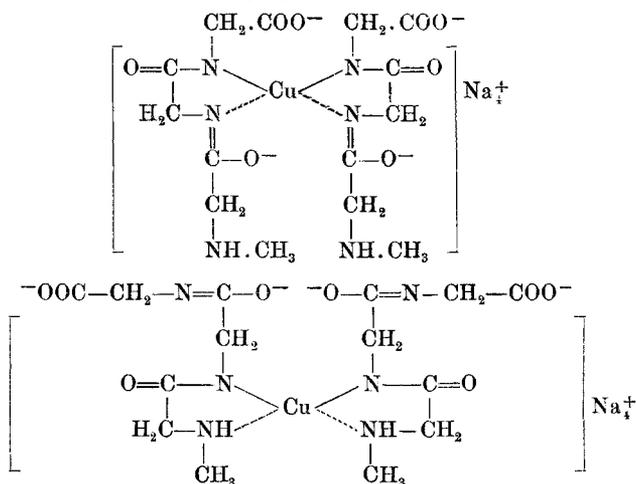
die von J. Feldman²⁾ dargestellt worden ist.

Für diese Verbindung kommen in erster Linie die folgenden beiden Konstitutionsformeln in Betracht, zwischen denen nicht entschieden werden kann. Nach der zweiten Formel, die in

¹⁾ Th. Curtius, J. prakt. Chem. [2] 26, 191 (1882), gibt den Wassergehalt zu $3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O an.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 1657 (1937).

mesomerer Schreibweise von J. Feldman vertreten wird, käme das Tripeptid-komplexsalz in nahe konstitutionelle Beziehung zum Kupfersalz des Glycyl-glycins.



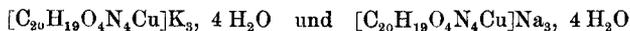
Auch von höheren Polypeptiden sind schon eine Reihe von Kupferalkalikomplexsalzen bekannt, die alle violett bis rosa gefärbt sind¹⁾. Es müssen aber noch weitere Untersuchungen abgewartet werden, bis für sie eindeutige Konstitutionsformeln aufgestellt werden können.

Eine Überraschung erlebten wir, als wir Acetyl-glycin-anilid



mit wäßrigem Kupferacetat und Alkali behandelten. Es entstand keine violette bis blaue, sondern eine tief grüne Lösung. Eine analoge Farbenreaktion zeigten auch Chloracetyl-glycin-anilid und Benzoyl-glycin-anilid; dagegen gaben Acetyl-glycyl-glycin-anilid und Benzoyl-glycyl-glycin-anilid mit Kupferacetat und Alkali wiederum violette Lösungen.

In 2 Fällen gelang es, die Träger der grünen Farbenreaktion zu isolieren. Es handelt sich um die beiden Verbindungen



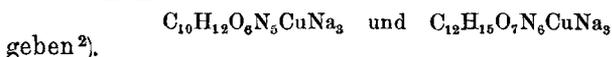
¹⁾ J. Feldman, J. Amer. chem. Soc. 59, 1657 (1937); M. M. Rising, F. M. Packer und D. R. Gaston, J. Amer. chem. Soc. 56, 1178 (1934); P. E. Wenaas, J. Amer. chem. Soc. 59, 1353 (1937); J. E. Sauerwein, J. Amer. chem. Soc. 59, 2177 (1937).

Wie wir nachträglich fanden, hatten schon Hugouenq, Florence und Couture¹⁾ ein grünes Kupfer-kaliumsalz des Acetyl-glycin-anilids beschrieben, ihm aber die Formel

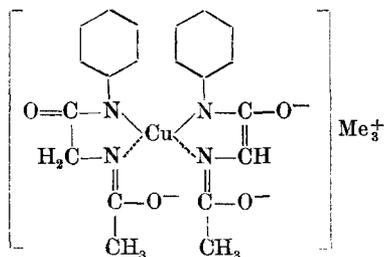


zuerteilt, die nach unseren Analysen, die ganz eindeutig das Atomverhältnis von Cu:K bzw. Cu:Na gleich 1:3 ergeben, nicht stimmen kann.

Das eigenartige Atomverhältnis Cu:Na=1:3 haben wir übrigens auch bei den Kupfer-natriumsalzen des Tetra-glycyl-glycins und Pentaglycyl-glycins, denen die Entdecker die Formeln



Die Konstitution der beiden grünen Komplexsalze wird am einfachsten durch die Formel



wiedergegeben.

Versuchsteil

A. Kupfersalze

1. Glycyl-glycin-kupfer

Das angewandte Glycyl-glycin, dargestellt nach E. Fischer und E. Fourneau³⁾, bildete farblose, glänzende Blättchen, die sich bei 215—220° zersetzen.

Man erhitzt eine Lösung von Glycyl-glycin in möglichst wenig Wasser mit einem Überschuß an Kupferhydroxyd⁴⁾ auf dem Wasserbad, bis sich die Flüssigkeit tiefblau gefärbt hat, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum weitgehend ein. Es

¹⁾ C. 1927, II, 465.

²⁾ Vgl. Anm. 1, S. 109.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2870, 2871 (1901).

⁴⁾ Dargestellt nach Böttger, J. prakt. Chem. 73, 491 (1858).

scheidet sich dann ein zäher Sirup aus, der nach längerer Zeit zum Teil krystallinisch erstarrt. Die kleinen, blauen Krystalle werden aus wenig Wasser umkrystallisiert. — Die Farbe der tiefblauen, wäßrigen Lösung des Salzes verschiebt sich auf Zusatz von Alkali nach violett. Beim Erhitzen kein nennenswerter Gewichtsverlust. Von etwa 200° ab Zersetzung.

Die Existenz eines Kupfersalzes des Glycyl-glycins ist bereits von E. Fischer und E. Fourneau erwähnt worden, ohne daß sie aber die Verbindung näher beschrieben und analysiert haben.

19,001 mg Subst.: 4,706 mg CuO. — 8,069 mg Subst.: 1,181 ccm N (22°, 766 mm).

$C_8H_{14}O_6N_4Cu$ Ber. Cu 19,52 N 17,20 Gef. Cu 19,79 N 17,07

2. Benzoyl-glycin-kupfer

H. Schwarz¹⁾ erhielt diese Verbindung aus dem Kaliumsalz der Hippursäure mit Kupfersulfat; wir stellten sie einfacher aus Hippursäure in siedender wäßriger Lösung und Kupferhydroxyd dar. Schöne, hellblaue Nadeln von der Farbe des Kupfervitriols. In kaltem Wasser nur mäßig löslich mit der Farbe einer gewöhnlichen Kupfersalzlösung; Kalilauge gibt sofort einen Niederschlag von Kupferhydroxyd. Das Salz enthält 4 Moleküle Wasser (nicht drei wie Schwarz angibt), die bei 100° i. V. abgegeben werden, wobei die Farbe von blau nach grün umschlägt.

Hydrat.

0,0584 g lufttr. Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0086 g H₂O.

$C_{18}H_{16}O_6N_2Cu, 4H_2O$ Ber. H₂O 14,64 Gef. H₂O 14,73

Wasserfreies Salz.

13,032 mg Subst. 2,480 mg CuO.

$C_{18}H_{16}O_6N_2Cu$ Ber. Cu 15,15 Gef. Cu 15,20

3. Benzoyl-glycyl-glycin-kupfer

Darstellung des Benzoyl-glycyl-glycins nach E. Fischer²⁾
 Farblose Krystalle vom Schm. 206°.

4,125 mg Subst.: 0,433 ccm N (22°, 749 mm).

$C_{11}H_{13}O_4N_2$ Ber. N 11,82 Gef. N 11,79

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 54, 47 (1845).

²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 612, 618 (1905).

Th. Curtius¹⁾ erhielt das Kupfersalz durch Zugabe von Kupfernitrat zu einer ammoniakalischen Lösung von Benzoyl-glycyl-glycin. — Wir stellten die Verbindung aus dem Benzoyl-glycyl-glycin mit einem Überschuß von Kupferhydroxyd in heißer wäßriger Lösung dar und behandelten das rohe Kupfersalz erneut mit Kupferhydroxyd. Kleine, hellblaue Krystalle von der Farbe des Kupfervitriols, die sich in heißem Wasser ziemlich schwer mit hellblauer Farbe lösen. Auf Zusatz von Kalilauge zu der hellblauen Lösung fällt zunächst Kupferhydroxyd aus, welches mit mehr Alkali mit tiefblauer Farbe in Lösung geht. Das Salz hat keinen Schmelzpunkt; es zersetzt sich bei höherer Temperatur. Durch Einwirkung von Schwefelsäure wird unverändertes Benzoyl-glycyl-glycin zurückgebildet. Im lufttrocknen Zustand enthält das Salz 4 Moleküle Wasser; Curtius gibt den Wassergehalt seines Salzes zu $3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O an.

Hydrat.

0,0755 g lufttr. Salz verloren beim Erhitzen auf 100° i. V. 0,0090 g H_2O .
 $C_{22}H_{22}O_8N_4Cu, 4H_2O$ Ber. H_2O 11,88 Gef. H_2O 11,92

Wasserfreies Salz.

16,143 mg Subst.: 2,378 mg CuO . — 4,968 mg Subst.: 0,472 ccm N (22° , 745 mm).
 $C_{22}H_{22}O_8N_4Cu$ Ber. Cu 11,91 N 10,50 Gef. Cu 11,77 N 10,78

4. Glycin-anilid-kupfer

Darstellung des Glycin-anilids nach J. V. Dubsy²⁾. Farblose Nadeln vom Schmp. 62° . Als Nebenprodukt tritt Imino-di-acetanilid $NH(CH_2.CO.NH.C_6H_5)_2$ vom Schmp. 139° auf, dessen wäßrige Lösung durch Kupferacetat tiefblau gefärbt wird; fügt man noch Kalilauge hinzu, so geht die blaue Farbe in ein rotstichiges Violett über.

Zur Gewinnung des Kupfersalzes erhitzt man Glycinanilid in möglichst wenig Wasser mit einem Überschuß von Kupferhydroxyd, filtriert und läßt das tiefviolette Filtrat im Vakuum-exsiccator eindunsten. Rotstichig-violette, rhombische Krystalle, die mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet werden.

¹⁾ J. prakt. Chem. [2] 26, 191 (1882).

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1702 (1917).

Das lufttrockene Salz enthält $2\frac{1}{2}$ Mol. Wasser. Es löst sich in heißem Wasser mäßig gut mit violetter Farbe. Bei etwa 190° tritt Zersetzung ein.

Hydrat.

0,1051 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0114 g an Gewicht.

$C_{16}H_{18}O_2N_4Cu$, $2\frac{1}{2}H_2O$ Ber. H_2O 11,07 Gef. H_2O 10,85

Wasserfreies Salz.

15,198 mg Subst.: 3,67 mg CuO . — 10,214 mg Subst.: 1,375 ccm N (22° , 745 mm).

$C_{16}H_{18}O_2N_4Cu$ Ber. Cu 17,57 N 15,49 Gef. Cu 17,70 N 15,27

5. Glycin-p-toluidid-kupfer

Darstellung des Glycin-p-toluidids nach den Angaben des DRP. 59121¹⁾ aus Chloracetyl-p-toluidid²⁾ mit stärkstem alkoholischem Ammoniak im Autoklaven bei $250-300^{\circ}$. Farblose Nadeln vom Schmp. $94-95^{\circ}$.

Die Gewinnung des Kupfersalzes erfolgt wie üblich: Umsatz des Glycin-p-toluidids in konz. wäßriger Lösung mit einem Überschuß von Kupferhydroxyd bei Wasserbadtemperatur. Kleine, rotstichige-violette, rhombische Krystalle, die mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Es liegt ein Dihydrat vor. In Wasser verhältnismäßig schwer löslich mit violetter Farbe, in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. Gegen 195° Zersetzung.

Hydrat.

0,0449 g lufttr. Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0037 g an Gewicht.

$C_{18}H_{22}O_2N_4Cu$, $2H_2O$ Ber. H_2O 8,69 Gef. H_2O 8,24

Wasserfreies Salz.

15,208 mg Subst.: 3,098 mg CuO . — 5,769 mg Subst.: 0,731 ccm N (21° , 745 mm).

$C_{18}H_{22}O_2N_4Cu$ Ber. Cu 16,31 N 14,38 Ge. Cu 16,27 N 14,42

6. Glycin-m-chloranilid-kupfer

Darstellung des Glycin-m-chloranilids in Anlehnung an DRP. 59121. Man erhitzt 10 g Chloracetyl-m-chloranilid³⁾ mit

¹⁾ Friedländer, III, 916.

²⁾ Darstellung nach P. J. Meyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 8, 1154 (1875).

³⁾ Darstellung nach H. Beckurts u. G. Frerichs, Arch. 253, 244 (1915).

250 ccm stärkstem alkoholischem Ammoniak 18 Stunden lang im Autoklaven auf 50—60°, dampft die Lösung auf dem Wasserbad ein, kocht den Rückstand mit viel schwach salzsaurem Wasser aus, filtriert, engt zur Krystallisation ein und gibt einen Überschuß an wäßrigem Ammoniak hinzu. Die Flüssigkeit erstarrt dann zu einem Krystallbrei von farblosen Nadelchen, die aus Wasser umkrystallisiert werden. Schmp. der Nadeln 53°; leicht löslich in Wasser und Alkohol. Ausbeute 30% d. Th. Analysiert wurde die lufttrockne Substanz.

4,485 mg Subst.: 7,804 mg CO₂, 2,170 mg H₂O. — 5,249 mg Subst.: 0,634 ccm N (23°, 766 mm).

C ₈ H ₉ ON ₂ Cl, H ₂ O	Ber. C 47,39	H 5,47	N 13,83
	Gef. „ 47,46	„ 5,41	„ 14,04

Zur Darstellung des Kupfersalzes wird eine Lösung von 0,184 g Glycin-m-chloranilid in wenig Wasser mit 0,049 g Kupferhydroxyd auf dem Wasserbad erwärmt. Das Kupferhydroxyd geht in Lösung, gleichzeitig fällt ein aus kleinen, rhombischen, violetten Krystallen bestehender Niederschlag aus, der mit Alkohol gewaschen wird. Die Verbindung läßt sich auch aus Glycin-m-chloranilid (in wäßriger Lösung) mit einem Überschuß von Kupferacetat unter Zusatz von Natriumacetat erhalten. Es entsteht eine violette Lösung aus der bei vorsichtigem Einengen rhombische, violette Krystalle ausfallen.

Das nach dem ersten oder zweiten Verfahren erhaltene Kupfersalz, das sich bei ungefähr 200° zersetzt und in den üblichen Lösungsmitteln fast unlöslich ist, enthält im lufttrockenen Zustand nicht ganz 1 Molekül Wasser. Zur Analyse trocknen i. V. bei 100°.

Wasserfreies Salz.

16,627 mg Subst.: 3,058 mg CuO. — 4,207 mg Subst.: 0,489 ccm N (22°, 748 mm).

C₁₀H₁₀O₂N₄Cl₂Cu Ber Cu 14,76 N 13,01 Gef Cu 14,69 N 13,24

7. Glycin-p-chloranilid-kupfer

Die Darstellung des Glycin-p-chloranilids entspricht ganz dem unter (6) angegebenen Verfahren zur Gewinnung der m-Verbindung. Aus Alkohol umkrystallisiert: Farblose Nadeln vom Schmp. 76°. Leicht löslich in Alkohol, mäßig löslich in

Wasser. Ausbeute 35% d. Th. Analysiert wurde die lufttr. Substanz.

4,776 mg Subst.: 8,335 mg CO₂, 2,310 mg H₂O. — 9,803 mg Subst.: 1,195 ccm N (23°, 751 mm).

C ₈ H ₉ ON ₂ Cl, H ₂ O	Ber. C 47,39	H 5,47	N 13,83
	Gef. „ 47,60	„ 5,41	„ 13,89

Kupfersalz: Man erhitzt eine Lösung von 0,184 g Glycin-p-chloranilid in möglichst wenig Wasser mit 0,049 g Kupferhydroxyd. Während das Kupferhydroxyd in Lösung geht, fallen tief violett gefärbte, kleine, rhombische Krystalle aus, die mit Alkohol gewaschen werden. Ein Überschuß von Kupferhydroxyd ist zu vermeiden! In Wasser wie in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln fast unlöslich: Zersetzungspunkt etwa 205°. Das lufttrockne Salz enthält etwa 3% Wasser (berechnet für Monohydrat 4,0% H₂O).

Wasserfreies Salz (getr. bei 100° i. V.).

14,805 mg Subst.: 2,686 mg CuO. — 9,630 mg Subst.: 1,128 ccm N (21°, 748 mm).

C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₄ Cl ₂ Cu	Ber. Cu 14,76	N 13,01	Gef. Cu 14,49	N 13,38
--	---------------	---------	---------------	---------

8. Glycin-p-anisidid-kupfer

Verfährt man zur Darstellung des Glycin-p-anisidids nach der Vorschrift des DRP. 59121, so entsteht nicht das freie Anisidid, sondern in der Hauptsache sein Hydrochlorid. Um das freie Anisidid zu erhalten, wird eine wäßrige Lösung des Reaktionsproduktes mit überschüssigem Silberoxyd geschüttelt; dann wird filtriert und in das Filtrat Schwefelwasserstoff eingeleitet. Aus dem Filtrat des Silbersulfid-Niederschlags scheidet sich nach weitgehendem Einengen das gesuchte freie Anisidid aus, das aus Alkohol umkrystallisiert wird. Farblose Krystalle vom Schmp. 90°.

Kupfersalz: Eine Lösung von 0,2 g rohem Anisididhydrochlorid in möglichst wenig Wasser wird mit 1,5 ccm n-Natronlauge versetzt; dann wird die Lösung mit einem Überschuß von Kupferhydroxyd auf dem Wasserbad erhitzt. Es entsteht eine tief violette Lösung, aus der sich nach dem Filtrieren und Abkühlen tief violette, fast schwarz aussehende Krystalle abscheiden, die mit Wasser und Alkohol gewaschen

und an der Luft getrocknet werden. In den üblichen Lösungsmitteln fast unlöslich; bei etwa 200° Zersetzung. Es liegt ein Hexahydrat vor, das seinen Wassergehalt bei 100° i. V. verliert, wobei die Farbe in ein helles Grauviolett übergeht.

Hydrat.

0,0349 g Subst. verloren i. V. bei 100° 0,0074 g H₂O.

C₁₅H₂₂O₄N₄Cu, 6H₂O Ber. H₂O 20,69 Gef. H₂O 21,20

Wasserfreies Salz.

17,637 mg Subst.: 3,366 mg CuO. — 5,858 mg Subst.: 0,682 ccm N (22°, 748 mm).

C₁₅H₂₂O₄N₄Cu Ber. Cu 15,07 N 13,28 Gef. Cu 15,25 N 13,26

9. Di-glycyl-äthylendiamin-kupfer

Di-chloracetyl-äthylendiamin¹⁾: Man läßt zu 60 ccm einer 10%-igen, wäßrigen Lösung von Äthylendiamin unter Turbinieren und dauernder Kühlung 11,3 g Chloracetylchlorid tropfen. Es scheidet sich sofort ein farbloses, krystallinisches Produkt aus, das aus Alkohol umkrystallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 171—172°.

Di-Glycyl-äthylendiamin: Man erhitzt 3 g Di-chloracetyl-äthylendiamin 6—8 Stunden lang mit etwa 30 ccm stärkstem alkoholischem Ammoniak im Bombenrohr auf 100°. Es entsteht eine klare Lösung, die so weit eingedampft wird, daß ein sirupöser Rückstand bleibt. Er wird in Wasser gelöst; dann wird die wäßrige Lösung zur Entfernung des Ammoniumchlorids und zur Überführung des Hydrochlorids in die freie Base mit einem Überschuß von frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt. Das Filtrat des Chlorsilberniederschlags wird auf dem Wasserbad eingedampft. Es hinterbleibt ein zähflüssiges Öl, das im Vakuumexsiccator über Phosphor-pentoxyd nach längerer Zeit zu einer hygroskopischen, krystallinen Masse erstarrt. In diesem Produkt liegt im wesentlichen das gesuchte Di-glycyl-äthylendiamin vor, das zur näheren Charakterisierung in das Pikrat übergeführt wurde. Gibt man zu einer alkoholischen Lösung des rohen Di-glycyl-äthylendiamins die alkoholische Lösung eines Überschusses an Pikrin-

¹⁾ Vgl. hierzu auch P. Bergell, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 123, 284 (1922).

säure, so fällt sofort ein gelber, mikrokrystalliner Niederschlag aus, der mit etwas Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Gelbe, mikroskopische Krystalle vom Schmelzpunkt 238—241°. Zur Analyse Trocknen i. V. bei 100°.

4,899 mg Subst.: 6,245 mg CO₂, 1,570 mg H₂O. — 5,300 mg Subst.: 1,021 ccm N (23°, 755 mm).

C ₈ H ₂₀ O ₁₆ N ₁₀	Ber. C 34,16	H 3,19	N 22,16
	Gef. „ 34,71	„ 3,56	„ 22,07

Komplexverbindung. Eine wäßrige Lösung des Di-glycyl-äthylendiamins färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat (oder Kupferhydroxyd) und Kalilauge tiefviolett. Die Versuche ein krystallinisches, komplexes Kupfersalz zu isolieren, führten nicht zum Ziel. Es ließen sich nur violette Filme erhalten, die aber nicht analysiert wurden.

10. Di-glycyl-o-phenylendiamin-kupfer

Di-chloracetyl-o-phenylendiamin. Man läßt zu einer benzolischen Lösung von 4,32 g o-Phenylendiamin unter kräftigem Rühren 4,52 g Chloracetylchlorid tropfen. Es bildet sich ein krystalliner Niederschlag, der abfiltriert, zur Entfernung von salzsaurem o-Phenylendiamin mit wenig Wasser ausgekocht und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Lange, dünne, farblose Nadeln, die bei 202° schmelzen. Analysiert wurde die lufttrockene Substanz.

5,336 mg Subst.: 9,000 mg CO₂, 1,820 mg H₂O. — 13,190 mg Subst.: 14,620 mg AgCl.

C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	Ber. C 45,98	H 3,86	Cl 27,17
	Gef. „ 46,00	„ 3,82	„ 27,41

Di-glycyl-o-phenylendiamin. Man übergießt 2 g Di-chloracetyl-o-phenylendiamin mit 100 ccm stärkstem alkoholischem Ammoniak und läßt die Aufschlammung zwei Tage lang bei Zimmertemperatur im geschlossenen Gefäß stehen. Das Chloracetylprodukt geht dann in Lösung. Man filtriert und dampft ein. Es hinterbleibt so das Di-glycyl-o-phenylendiamin als gelbes, zähes Öl, das nicht zur Krystallisation zu bringen war. Ein gut krystallisiertes Pikrat oder Styphnat darzustellen, gelang ebenfalls nicht. Doch ließ sich die rohe Base recht glatt in das gesuchte Komplexsalz überführen.

Komplexsalz. Man versetzt eine wäßrige Lösung der rohen Base mit einer wäßrigen Lösung von Kupferacetat und einigen Tropfen Natronlauge und engt die tiefviolette Flüssigkeit vorsichtig im Vakuumexsiccator ein. Es scheidet sich dann das Kupfersalz in kleinen tief-blauvioletten Krystallen aus, die abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Das Salz ist in Wasser und in Alkohol fast unlöslich.

Beim Trocknen des Salzes i. V. bei 140° geht die Farbe des Salzes in rot-violett über; gleichzeitig wird 1 Mol. H_2O abgegeben.

Analyse des lufttr. Salzes.

12,732 mg Subst.: 3,222 mg CuO. — 4,098 mg Subst.: 0,646 ccm N (22° , 762 mm).

$C_{10}H_{12}O_2N_4Cu$, 1,5 H_2O	Ber. Cu 20,46	N 18,03
	Gef. „ 20,22	„ 18,25

Cu:N = 1:4,10

11. Kupfer-acetyl-glycin-anilid-kalium.

Acetyl-glycin-anilid. Die Verbindung wird zweckmäßig in Abänderung eines Verfahrens von L. Hugouenq, G. Florence und E. Couture¹⁾ folgendermaßen erhalten: Man schlämmt 5 g Acetyl-glycin in 15 g Anilin auf und erhitzt das Gemisch zum Sieden. Das Acetyl-glycin geht dann vollkommen in Lösung. Nach 15 Minuten beginnt die Abscheidung von Krystallen. Man kühlt sofort ab, saugt den Krystallbrei ab und krystallisiert das Reaktionsprodukt aus Alkohol um. Das reine Acetyl-glycin-anilid schmilzt bei $185-186^{\circ}$. H. Scheibler und H. Neef²⁾ welche die Verbindung auf anderm Wege erhalten haben, geben als Schmelzpunkt $186-188^{\circ}$ an. Nach den französischen Forschern soll er bei 191° liegen.

Komplexsalz. Man gibt zu einer alkoholischen Lösung von 0,38 g Acetyl-glycin-anilid einen Überschuß an Kupferhydroxyd und 2 ccm n-Kalilauge. Beim Erhitzen des Reaktionsgemisches auf dem Wasserbad bildet sich eine dunkelgrüne Lösung, deren Filtrat bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt wird. Dann wird so lange Aceton hinzugegeben, bis

¹⁾ C. 1924, II, 465.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1511 (1926).

ein grüner, mikrokrystalliner Niederschlag ausfällt. Ein Überschuß an Äther ist schädlich, da er die Bildung eines grünen Öls bedingt, das sich allen Krystallisationsversuchen entzieht. Die grünen Krystalle werden möglichst schnell abfiltriert und im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet.

Das Komplexsalz zersetzt sich an der Luft schnell unter Braunfärbung. Mit Wasser tritt sofort Hydrolyse unter Rückbildung von Acetyl-glycin-anilid ein. In wäßriger Kalilauge ist das Salz mit tiefgrüner Farbe leicht löslich. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dann wurde sie mit 20°-iger methylalkoholischer Schwefelsäure abgeraucht; im Rückstand wurde das Kupfer elektrolytisch bestimmt, das Kalium als Kaliumsulfat (1. und 2. Proben verschiedener Darstellung).

1. 68,530 mg Subst.: 6,934 mg Cu, 28,219 mg K₂SO₄.

2. 55,292 mg Subst.: 5,664 mg Cu, 24,189 mg K₂SO₄.

C₂₀H₁₉O₄N₄CuK₃, 4H₂O Ber. Cu 10,06 K 18,56
 Gef. 1. „ 10,12, 2. 10,24 1. „ 18,47, 2. 19,63
 1. Cu:K = 1:2,97 2. Cu:K = 1:3,12

12. Kupfer-acetyl-glycin-anilid-natrium

Man gibt zu einer Lösung von 0,38 g Acetyl-glycin-anilid in Alkohol 2 ccm n-Natronlauge und einen Überschuß an Kupferhydroxyd und erhitzt das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad. Es entsteht eine tiefgrüne Lösung, die filtriert und mit Äther versetzt wird. Der grüne, mikrokrystalline Niederschlag wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über NaOH getrocknet.

An der Luft zersetzt sich das Komplexsalz schnell unter Braunfärbung; mit Wasser tritt sofort Hydrolyse unter Rückbildung von Acetyl-glycin-anilid ein. In wäßriger Natronlauge löst sich das Salz leicht mit tiefgrüner Farbe. Zur Analyse Erhitzen i. V. auf 100° bis zur Gewichtskonstanz.

43,217 mg Subst.: 4,688 mg Cu, 15,280 mg Na₂SO₄. — 5,038 mg Subst.: 0,432 ccm N (21°, 760 mm).

C₂₀H₁₉O₄N₄CuNa₃, 4H₂O Ber. Cu 10,89 Na 11,82 N 9,60
 Gef. „ 10,85 „ 11,45 „ 9,96

Cu:Na = 1:2,92

Mit H₂SO₄ keine CO₂-Entwicklung; das Salz ist also frei von Carbonat.

B. Nickelsalze**1. Glycin-m-chloranilid-nickel**

Eine Lösung von 0,18 g Glycin-m-chloranilid in möglichst wenig Wasser wird mit etwas weniger als der berechneten Menge frisch gefälltem Nickelhydroxyd und mit 6 Tropfen n-Natronlauge versetzt. Beim Erhitzen des Reaktionsgemisches tritt Rotfärbung ein; das Nickelhydroxyd geht nach und nach in Lösung, während gleichzeitig orangestichig rote, kleine Blättchen auskrystallisieren. Sobald alles Nickelhydroxyd gelöst ist, filtriert man die orangestichig roten Krystalle ab, wäscht sie mit Alkohol und trocknet sie an der Luft. Ohne Alkali-zusatz tritt die Komplexsalzbildung nicht ein.

Mit roter Farbe schwer löslich in Alkohol und Wasser, in den sonstigen üblichen Lösungsmitteln unlöslich. Oberhalb etwa 340° Zersetzung. Die Substanz enthält etwa 1 Molekül Wasser, welches bei 100° i. V. abgegeben wird.

Wasserfreie Substanz.

14,583 mg Subst.: 5,333 mg NiSO₄. — 4,385 mg Subst.: 0,491 ccm N (20°, 766 mm).

C₁₆H₁₆O₂N₄Cl₂Ni Ber. Ni 13,78 N 13,16 Gef. Ni 13,87 N 13,15

2. Glycin-p-chloranilid-nickel

Darstellung analog der des Nickelsalzes 1. aus 0,18 g Glycin-p-chloranilid, 0,12 g Nickelacetat und 6 Tropfen n-Natronlauge in wenig Wasser bei gewöhnlicher Temperatur. Kleine orangestichig-rote Blättchen, die mit Wasser und Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Oberhalb etwa 340° Zersetzung. Das Salz enthält 2 Moleküle Wasser, welche bei 100° i. V. ohne Farbänderung abgegeben werden.

Hydrat.

0,0222 g Subst verloren bei 100° i. V. 0,0015 g H₂O.

C₁₆H₁₆O₂N₄Cl₂Ni, 2H₂O Ber. 7,78 Gef. H₂O 6,76

Wasserfreies Salz.

10,582 mg Subst: 3,828 mg NiSO₄. — 5,391 mg Subst.: 0,605 ccm N (21°, 766 mm).

C₁₆H₁₆O₂N₄Cl₂Ni Ber. Ni 13,78 N 13,16 Gef. Ni 13,72 N 13,13

3. Glycin-p-anisidid-nickel

Man erhitzt eine wäßrige Lösung von 0,2 g rohem Glycin-p-anisidid-hydrochlorid (vgl. Seite 115) auf dem Wasserbad mit einem Überschuß von frisch gefälltem Nickelhydroxyd und gibt zu dem Reaktionsgemisch bis zur bleibenden Rotfärbung tropfenweise n-Natronlauge. Erhitzt man nun weiter, so fällt bald ein Niederschlag von orangestichig-roten Blättchen aus. Zur Befreiung von beigemischem Nickelhydroxyd wird die Aufschlammung unter dauerndem Umschütteln so lange mit verdünnter Essigsäure versetzt, bis das Nickelsalz gerade in Lösung gegangen ist. Es bildet sich eine grün-blaue Lösung, die schnell filtriert und bis zur bleibenden Rotfärbung mit n-Natronlauge versetzt wird. Das Nickelsalz krystallisiert dann in feinen, orangestichig-roten Blättchen aus, die mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Die Verbindung ist in den üblichen Lösungsmitteln, auch in Wasser fast unlöslich. Beim Erhitzen tritt oberhalb etwa 360° Zersetzung ein. Es liegt ein Hexahydrat vor, das seinen Wassergehalt beim Erhitzen verliert.

Hydrat.

0,0457 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0096 g H₂O.

C₁₈H₂₂O₄N₄Ni, 6H₂O Ber. H₂O 20,58 Gef. H₂O 21,01

Wasserfreies Salz.

11,251 mg Subst.: 4,189 mg NiSO₄. — 4,875 mg Subst.: 0,566 ccm N (22°, 757 mm).

C₁₈H₂₂O₄N₄Ni Ber. Ni 14,08 N 13,44 Gef. Ni 14,12 N 13,38

C. Aminoderivate, die zu Farbreaktionen geüent haben

1. Glycin-p-nitranilid

Man geht vom Chloracetyl-p-nitranilid aus, das nach Beckurts und Frerichs¹⁾ gewonnen wird, und setzt das Amid im wesentlichen nach den Angaben des D.R.P. 59121 mit stärkstem alkoholischen Ammoniak im Autoklaven bei 50° bis 60° um (Versuchsdauer 18 Stunden). Aus Alkohol umkrystallisiert: Hellgelbe Blättchen vom Schmp. 157°. Leicht löslich in heißem Alkohol, verhältnismäßig schwer löslich in Wasser.

¹⁾ Arch. Pharm. 253, 250 (1915).

Ausbeute etwa 35% d. Th. Eine alkoholische Lösung der Verbindung färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat tief grün; durch Alkali nimmt die grüne Lösung eine grau-braune Farbe an; gleichzeitig fällt ein grau-brauner Niederschlag aus. Analysiert wurde die lufttrockne Substanz.

5,101 g Subst.: 0,934 ccm N (21°, 771 mm).

$C_8H_9O_3N_3$ Ber. N 21,54 Gef. N 21,57

2. Glycin- α -naphthylamid

Man setzt Chloracetyl- α -naphthylamin [dargestellt nach O. Tommasi¹⁾], in Anlehnung an die Angaben des D.R.P. 59 121 mit Ammoniak um. Aus Alkohol umkrystallisiert: Farblose, derbe Prismen vom Schmp. 108°, die in Alkohol sehr leicht löslich sind, sich aber in Wasser verhältnismäßig schwer lösen. Eine alkoholische Lösung des Amids färbt sich unter Zusatz von Kupferacetat tief grün; durch Alkali tritt Zersetzung unter Bildung eines grau-braunen Niederschlags ein. Analysiert wurde die lufttrockne Substanz.

8,657 mg Subst.: 1,060 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{12}H_{12}ON_2$ Ber. N 14,00 Gef. N 13,98

3. Benzoyl-glycin-anilid

Man kocht 25 g Anilin und 5 g Hippursäure 5 Stunden lang am Rückflußkühler. Beim Erkalten scheidet sich das Anilid als Krystallbrei aus, der scharf abgesaugt und aus Methylalkohol umkrystallisiert wird. Farblose Nadelchen, die bei 210° schmelzen. Th. Curtius²⁾, der die Verbindung aus Hippursäureazid und Anilin erhalten hat, gibt den Schmelzpunkt zu 208,5° an. Eine wäßrige Lösung des Amids färbt sich beim Versetzen mit Kupferacetat und Alkali intensiv grün. Ein festes Kupfersalz ließ sich nicht isolieren.

4. Glycyl-glycin-amid

Man sättigt eine Lösung von Chloracetyl-glycin-amid³⁾ (Schmp. 129—130°) in absolutem Alkohol unter Eiskühlung

¹⁾ Bull. Soc. chim. France, Mém. 20, 21 (1873).

²⁾ J. prakt. Chem. [2] 52, 258 [1895].

³⁾ Darstellung nach P. Bergell, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 97, 298 (1916).

mit trockenem Ammoniak, läßt das Reaktionsgemisch in einem geschlossenen Gefäß über Nacht stehen und dampft i. V. zur Trockne ein. Dann kocht man den Rückstand mehrmals mit abs. Alkohol aus, filtriert die vereinigten Auszüge und engt stark ein. Beim Abkühlen krystallisieren farblose Nadelchen aus, die aus Alkohol umkrystallisiert werden. Schmelzpunkt der farblosen Nadeln, die aus dem Hydrochlorid des Glycyl-glycin-amids bestehen, 185°. Eine wäßrige Lösung der Verbindung färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat und Kalilauge tief rotviolett; beim Einengen der Lösung i. V. erhält man eine glasige violette Masse, die nicht zur Krystallisation zu bringen war. Analysiert wurde das lufttrockne Amidhydrochlorid.

3,766 mg Subst.: 3,995 mg CO₂, 1,908 mg H₂O. — 3,540 mg Subst.: 0,780 ccm N (23°, 749 mm).

C ₄ H ₉ O ₂ N ₃ , HCl	Ber. C	28,65	H	6,01	N	25,08
	Gef. „	28,93	„	5,88	„	25,04

5. Glycyl-glycin-anilid

Man sättigt eine Lösung von 3 g Chloracetyl-glycin-anilid¹⁾ (Schmp. 173—174°) in 20—25 ccm abs. Alkohol unter starker Kühlung mit trockenem Ammoniak und erhitzt das Reaktionsgemisch im Bombenrohr 3 Stunden lang auf dem Wasserbad auf 100°. Nach beendeter Reaktion engt man die Lösung zur Hälfte ein und versetzt mit Äther, worauf ein farbloser, krystalliner Niederschlag ausfällt, der mehrmals aus Alkohol mit Äther umgefällt wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 232°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol. Eine wäßrige Lösung der Verbindung färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat und Kalilauge tief violett. Analysiert wurde die lufttrockne Substanz, in der das Hydrochlorid des Glycyl-glycin-anilids vorliegt.

5,102 mg Subst.: 9,245 mg CO₂, 2,640 mg H₂O. — 3,227 mg Subst.: 0,487 ccm N (20°, 758 mm).

C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃ , HCl	Ber. C	49,26	H	5,79	N	17,25
	Gef. „	49,41	„	5,79	„	17,54

6. Acetyl-glycyl-glycin-anilid

Darstellung nach L. Hugounenq, G. Florence und E. Couture²⁾ durch 5-stündiges Erhitzen von Acetyl-glycin

¹⁾ Th. Curtius, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 2461 (1910).

²⁾ C. 1924, II, 465.

mit Anilin. Farblose Blättchen, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 244—245° schmelzen (die Autoren geben 246° an). Eine wäßrige Lösung der Verbindung färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat und Alkali tief rotviolett. Ein krystallisiertes Komplexsalz ließ sich nicht isolieren.

7. Benzoyl-glycyl-glycin-anilid

Die Verbindung ist von Th. Curtius¹⁾ aus Benzoyl-glycyl-glycin-azid und Anilin erhalten worden. Ein einfacheres Verfahren ist das folgende: Man erhitzt eine Aufschlammung von 1,2 g Benzoyl-glycyl-glycin in 5 g Anilin auf 80°. Der Benzoylkörper geht bald in Lösung. Sobald von der Oberfläche aus die Abscheidung von farblosen Krystallen beginnt, läßt man abkühlen, filtriert das ausgeschiedene Anilid ab und krystallisiert es aus Alkohol um. Feine, farblose Nadelchen vom Schmp. 240—242° (nach Curtius 238—240°). Eine alkoholische Lösung der Verbindung färbt sich auf Zusatz von Kupferacetat und Alkali tief rotviolett. Ein Komplexsalz ließ sich nicht isolieren.

2,456 mg lufttr. Subst.: 0,283 ccm N (23°, 769 mm).

$C_{17}H_{17}O_3N_3$ Ber. N 13,51 Gef. N 13,45

Bonn, im Oktober 1940.

¹⁾ J. prakt. Chem. [2] 70, 80 (1904).