

Über Phenylglycin-ortho-carbonsäure, sowie über die Gewinnung von Glycocoll und seinen Derivaten

von

J. Mauthner und W. Suida.

Aus dem Laboratorium für angewandte medicinische Chemie
an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juli 1888.)

Gelegentlich unserer Studien über Gewinnung von Indol und seinen Derivaten aus Abkömmlingen des Orthotoluidins¹ haben wir auch einige aromatische Glycocolle in den Kreis unserer Versuche gezogen. Speciell interessirte uns das Orthotolyglycocoll, von dem wir bereits mitgetheilt haben, dass es bei der Destillation mit Zinkstaub Indol liefert.

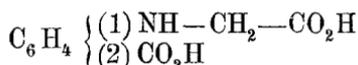
Wir versuchten nunmehr auch, die dem Orthotolyglycocoll entsprechende Phenylglycin-ortho-carbonsäure zu gewinnen. Durch Oxydation des Orthotolyglycocolls ist dies nicht gelungen, wohl aber auf synthetischem Wege.

Die diesbezüglichen Versuche haben uns in Betreff der Herstellung von Glycocollderivaten Resultate ergeben, welche sich verallgemeinern lassen, und die zu Methoden geführt haben, durch welche gute Ausbeuten erzielt werden können. Während bei der gewöhnlichen Art der Herstellung von Glycocollderivaten auf ein Molekül Monohalogenessigsäure je zwei Moleküle der entsprechenden Base zur Einwirkung gebracht werden, wovon das eine Molekül zur Bindung der bei der Reaction austretenden Halogenwasserstoffsäure verbraucht wird, versuchten wir eine Ersparniss an Material dadurch zu bewerkstelligen, dass wir

¹ Monatshette für Chemie. VII. 230.

dieses eine Molekül der Base durch eine äquivalente Menge eines Metallcarbonates ersetzen. Besonders erschien uns eine derartige Ersparniss am Platze, als wir daran gingen, die Phenylglycin-ortho-carbonsäure aus der noch immerhin kostspieligen Anthranilsäure darzustellen. Unsere Voraussetzung wurde insoferne bestätigt, als die Ersetzung der einen Hälfte des in Reaction gebrachten basischen Körpers durch ein Metallcarbonat nicht nur nicht störend wirkt, sondern im Gegentheil die Reaction im gewünschten Sinne befördert, was insbesondere bei der Darstellung der Amidoessigsäure in die Augen fällt. Das Metallcarbonat spielt hier offenbar dieselbe Rolle wie bei der Alkylierung mit Jodalkyl das zugesetzte Alkali.

Phenylglycin-ortho-carbonsäure.



Nachdem ein Versuch, diese Säure durch Zusammenschmelzen von Anthranilsäure (2 Moleküle) und Chloressigsäure (1 Molekül) daran gescheitert war, dass trotz Einhaltung einer Temperatur, welche nicht wesentlich den Schmelzpunkt der Anthranilsäure überstieg, Abspaltung von Kohlensäure eintrat, liessen wir die beiden Substanzen bei Gegenwart von Wasser in der Art aufeinander einwirken, dass wir mehrere Stunden am Rückflusskühler erhitzen. Es schied sich beim Erkalten in den dritischen Formen eine neue, sehr schwer lösliche Säure aus, welche zweifellos die erwartete Säure war. Dies ermuthigte uns die Darstellungsweise derselben in der oben angedeuteten Weise abzuändern; wir verfahren nunmehr mit Erfolg in der nachfolgenden Weise:

25 g Anthranilsäure, 20.6 g Chloressigsäure, 32.8 g kohlen-saures Natron wurden in einem Liter Wasser gelöst und die Lösung unter Ersatz des verdampfenden Wassers mehrere Stunden gekocht. Diese Mengen entsprechen nicht genau dem Verhältnisse von 1 Molekül Anthranilsäure: zu 1 Molekül Chlor-essigsäure: $1\frac{1}{2}$ Molekül Natriumcarbonat, sondern es ist hiebei ein Überschuss von Chloressigsäure und kohlen-saurem Natron gewählt worden, da wir bei quantitativen Versuchen vorher beobachtet hatten, dass ein Theil der Anthranilsäure unangegriffen

blieb, den wir auf diese Weise, wenn auch nicht mit vollständigem Erfolge auf ein geringes Mass herabzudrücken suchten. Die gekochte Flüssigkeit wurde nach dem Abkühlen mit Salzsäure oder Schwefelsäure übersättigt und einen Tag lang stehen gelassen. Die nach dieser Zeit ausgeschiedene rohe Säure wurde abfiltrirt und gewaschen. Das Filtrat wurde zur Wiedergewinnung der nicht angegriffenen Anthranilsäure mit essigsauerm Natron und Kupferacetat in hinreichender Menge versetzt, von dem nahezu quantitativ ausgeschiedenen, anthranilsauren Kupfer abfiltrirt, das Filtrat mit Schwefelsäure wieder stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterliess beim Verdunsten noch etwas stärker verunreinigte Phenylglycin-ortho-carbonsäure. Durch wiederholtes Umkrystallisiren lässt sich die gewonnene rohe Säure allerdings reiner erhalten, doch ist es, um ein möglichst schwach gefärbtes, analysenreines Material zu bekommen, nothwendig, von vorneherein von einer durch Umkrystallisiren gereinigten Anthranilsäure auszugehen. Bei wiederholten Darstellungen der Säure erzielten wir, unter Berücksichtigung der wiedergewonnenen Anthranilsäure, eine Ausbeute von 70—80 Procent der theoretisch zu erwartenden Menge. Das zurückgewonnene anthranilsaure Kupfer kann man zur Verarbeitung auf Phenylglycin-ortho-carbonsäure unter entsprechender Abänderung der Mengenverhältnisse direct weiter verwenden.

Aus farbloser Anthranilsäure dargestellt, scheidet sich die Phenylglycin-ortho-carbonsäure beim Ansäuern der gekochten Lösung als sandiges, krystallinisches, hellgelb gefärbtes Pulver aus, welches nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser bei 207° C. unter reichlicher Gasentwicklung schmilzt. Die Säure ist frei von Krystallwasser und gab nach dem Trocknen bei 100° C. bei der Analyse folgende Zahlen:

- I. 0·3030 *g* gaben 0·6157 *g* Kohlensäure und 0·1334 *g* Wasser.
- II. 0·2730 *g* gaben 17·25 *cm*³ Stickstoff bei 16° C. und 742·5 *mm* Barometerstand.
- III. 0·2817 *g* einer anderen Darstellung gaben 0·5733 *g* Kohlensäure und 0·1175 *g* Wasser.

Berechnet für $C_9H_9NO_4$	Gefunden		
	I	II	III
C. . . . 55·38	55·42	—	55·50
H. . . . 4·61	4·88	—	4·63
N. . . . 7·18	—	7·19	—

Die Säure löst sich in Alkohol, Eisessig, Äther auf, in Benzol und Chloroform ist sie nahezu unlöslich.

Beim Erhitzen für sich schmilzt sie unter Gasentwicklung; das entstehende Product ist in Wasser löslich und scheint Phenylglycocoll zu sein.

Die wässrige Lösung des Ammonsalzes gibt mit salpetersaurem Silber einen in Ammoniak und in Salpetersäure löslichen Niederschlag. Essigsäures Blei erzeugt eine weisse, flockige Fällung, Eisenchlorid einen violettbraunen Niederschlag. Kupferacetat erzeugt keine Fällung; kocht man aber die damit versetzte Lösung des Ammoniumsalses, so tritt scheinbar Reduction ein unter Ausscheidung eines braunen Beschlages. Fehling'sche Lösung wird jedoch nicht reducirt. Quecksilberchlorid erzeugt in der Kälte keine Fällung, beim Kochen entsteht ein krystallinischer, gelber Niederschlag.

Calciumsalz. Zur Herstellung desselben wurde die Säure mit Kalkmilch versetzt, hierauf Kohlensäure eingeleitet, zur Trockene verdampft, mit Wasser aufgenommen, filtrirt und mit Alkohol gefällt. Der voluminöse weisse Niederschlag wurde bei 100° getrocknet, und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0·4323 g gaben 0·1039 g Calciumoxyd.

Berechnet für $C_9H_7NO_4Ca$	Gefunden
Ca. . . . 17·17%	17·17%

Bei der trockenen Destillation dieses Salzes entstehen mindestens zwei Producte, von denen eines basischer Natur ist, und sich bei einer vorläufigen Analyse des Platindoppelsalzes als Anilin erwies.

0·3722 g des über Schwefelsäure getrockneten Platindoppelsalzes gaben 0·1195 g Platin.

Berechnet für $(C_6H_7N, HCl)_2PtCl_4$	Gefunden
Pt. 32·64%	32·10%

Saures Kaliumsalz. Eine alkoholische Lösung der freien Säure wurde mit alkoholischer Kalilauge neutralisirt; der Niederschlag aus verdünntem Weingeist umkrystallisirt, gab mikroskopisch kleine, farblose Blättchen.

0·2837 g gaben 0·1050 g schwefelsaures Kalium.

Berechnet für $C_9H_8NO_4K$	Gefunden
K. 16·77%	16·61%

Barytsalz. Dieses wurde durch Lösen der freien Säure in warmem Barytwasser, Einleiten von Kohlensäure, Filtriren der heissen Lösung und längeres Stehenlassen der Letzteren in der Form breiter Nadeln erhalten; dasselbe krystallisirt mit 2 Molekülen Krystallwasser, wie folgende Bestimmung zeigt

I. 0·5162 g lufttrockenes Salz gaben bei 105° C. getrocknet 0·0506 g Wasser ab, und lieferten 0·2784 g kohlen-sauren Baryt.

II. 0·3839 g der bei 105° C. getrockneten Substanz gaben 0·2705 g schwefelsauren Baryt.

Berechnet für $C_9H_7NO_4Ba + 2H_2O$	Gefunden	
H_2O 9·83%	9·84%	
Berechnet für $C_9H_7NO_4Ba$	Gefunden	
Ba. 41·51%	I	II
	41·42%	41·60%

Silbersalz. Bringt man eine Lösung des Ammonsalzes der Phenylglycin-ortho-carbonsäure mit Silbernitrat zusammen, so entsteht ein voluminöser, weisser Niederschlag, der sich am Lichte in kurzer Zeit, beim Erhitzen sofort unter Spiegelbildung zersetzt. Es ist bei aller Vorsicht nicht gelungen, das Silbersalz in unzersetztem Zustande zur Analyse zu bringen, die Verbindung schwärzte sich auch im Dunkeln über Schwefelsäure

getrocknet, nach kurzer Zeit. Ein solches Präparat gab bei der Analyse folgende Zahl:

0·4054 g gaben 0·2188 g Silber.

Berechnet für	Gefunden
$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4\text{Ag}_2$	
Ag . . . 52·81%	53·97%

Ein Versuch, die Säure in üblicher Weise durch Lösen in Alkohol und Einleiten von Chlorwasserstoffgas zu ätherificiren, führte nur zu einer Äthersäure. Das mit Wasser aus der alkoholischen Lösung ausgeschiedene, anfangs ölige, später krystallinisch erstarrende Product wurde in wenig Chloroform gelöst, die filtrirte Lösung mit viel Petroleumäther gefällt und rasch von dem ausgeschiedenen harzartigen Körper abfiltrirt. Im Filtrat schied sich nach einigem Stehen die Äthersäure in krystallinischem Zustande farblos aus.

0·2973 g der bei 100° C. getrockneten Substanz gaben 0·1623 g Wasser und 0·6481 g Kohlensäure.

Berechnet für	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	
C . . . 59·19%	59·45%
H . . . 5·83	6·06

Neben dieser Äthersäure bildet sich noch eine zweite Substanz bei der Ätherificirung, welche in Chloroform schwer löslich ist, und die vorläufig nicht näher untersucht wurde.

Glycocoll.

Die Erfahrungen, welche wir bei der Herstellung der Phenylglycin-ortho-carbonsäure gesammelt hatten, liessen uns, wie in der Einleitung bereits angedeutet, unsere Versuche auch auf die Gewinnung des Glycocolls selbst aus Chloressigsäure ausdehnen, da es ja durch die Versuche von Heintz bekannt ist, wie schwer es ist, aus Chloressigsäure und Ammoniak allein in wässriger Lösung nennenswerthe Mengen von Glycocoll zu gewinnen, ein Umstand, der Nencki¹ veranlasste, die Darstellung dieses

¹ Berichte XVI. 2827.

Körpers auf trockenem Wege, durch Erhitzen von Chloressigsäure mit kohlensaurem Ammon vorzuschlagen. Es zeigte sich bei unseren Versuchen, dass es auch in wässriger Lösung möglich ist, nicht unerhebliche Mengen von Glycocoll aus Chloressigsäure zu erhalten, vorausgesetzt, dass man nicht Ammoniak allein, sondern neben diesem das kohlen saure Salz eines Metalles auf dieselbe einwirken lässt. Welches Metallcarbonat die günstigste Wirkung ausübt, ist Gegenstand unserer weiteren Versuche; es ist sehr wahrscheinlich, dass sich auch hier ähnliche Unterschiede ergeben werden, wie die interessanten Untersuchungen von J. Schreiber¹ über die Bildung von Glycol säure und Diglycolsäure aus Chloressigsäure sie gezeigt haben.

Bei der Verwendung von kohlen saurem Natron ergibt sich nur wegen Entfernung des gebildeten Chlornatriums einige Schwierigkeit, welche wir durch Überführung des Glycocolls in das in verdünntem Alkohol ziemlich leicht lösliche, salzsaure Salz zu umgehen versucht haben. Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt.

50 g Chloressigsäure wurden in Wasser gelöst, 53 g kohlen saures Natron eingetragen und mit einem grossen Überschuss von wässrigem Ammoniak versetzt. Die Lösung wurde 7 bis 8 Stunden unter Ersatz des verdampfenden Ammoniaks gekocht, dann eingeengt, mit Salzsäure versetzt, und bis zur Syrupdicke abgedampft. Die dickflüssige Masse wurde nun mit absolutem Alkohol gefällt und von dem abgeschiedenen Salzgemisch abfiltrirt.

Das eingedampfte Filtrat wurde mit feuchtem Kupferhydroxyd digerirt, heiss filtrirt und mit Alkohol versetzt. Nach zwei- bis dreitägigem Stehen hatte sich ein sehr reichlicher, blauer, krystallinischer Niederschlag ausgeschieden, der abfiltrirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt wurde. Die vom Schwefelkupfer getrennte Flüssigkeit wurde eingedampft; es blieb ein dicker, von wenig Chlorammonium durchsetzter Syrup zurück, der beim Umrühren zu einer festen, weissen Masse erstarrte, welche mit Alkohol gewaschen wurde. Die getrocknete Masse wog 19.2 g. Da sie sich noch als verunreinigt erwies,

¹ Journ. f. prakt. Chem. [2] 13. Bd. 436.

wurde sie neuerdings mit Kupferhydroxyd in wässriger Lösung digerirt, aus der filtrirten Flüssigkeit das Kupfersalz mit Alkohol gefällt, und ein Theil desselben zur Analyse aus Wasser umkrystallisirt.

- I. 0·4825 g des lufttrockenen Salzes gaben 0·0348 g Wasser ab, und hinterliessen beim Glühen 0·1667 g Kupferoxyd.
 II. 0·4025 g des lufttrockenen Kupfersalzes von einer zweiten Darstellung gaben 0·0317 g Wasser ab und hinterliessen beim Glühen 0·1397 g Kupferoxyd.

Berechnet für $(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)_2\text{Cu} + \text{H}_2\text{O}$	Gefunden	
	I	II
$\text{H}_2\text{O} \dots 7\cdot86\%$	$7\cdot21\%$	$7\cdot88\%$
Berechnet für $(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)_2\text{Cu}$		
$\text{Cu} \dots 29\cdot92\%$	$29\cdot71\%$	$30\cdot06\%$

Die Ausbeute an Glycocol, berechnet nach dem Gewichte des gereinigten Kupfersalzes, betrug 16—18% der theoretischen Menge. Die aus dem Kupfersalz durch Schwefelwasserstoff abgechiedene Substanz zeigte alle dem Glycocol zukommenden Eigenschaften.

Um das Verhalten des kohlensauren Natrons auf die Chlor-essigsäure allein kennen zu lernen, haben wir die beiden Substanzen im Verhältnisse von 1 Molekül zu 1 Molekül in wässriger Lösung drei bis vier Stunden gekocht und gefunden, dass bei dieser Operation drei Viertel der theoretischen Menge an Glycol-säure gewonnen werden kann, wenn man die gekochte Flüssigkeit mit Essigsäure ansäuert, mit einer concentrirten Lösung von essigsaurem Kalk versetzt, und das nach einiger Zeit in schönen Krystallbüscheln ausgeschiedene Salz in bekannter Weise mit Oxalsäure zerlegt. Ein Theil des umkrystallisirten Calciumsalzes zeigte folgenden Gehalt an Calcium:

0·4862 g gaben nach dem Trocknen bei 115° C. 0·1442 g Calciumoxyd.

Berechnet für $(C_2H_3O_3)_2Ca$	Gefunden
Ca . . . 21·05%	21·18%

Da bei der vorhin mitgetheilten Art der Darstellung von Glycocoll mittelst Natriumcarbonat die Abscheidung des Chlornatriums und Chlorammoniums und die Reinigung des Glycocolls Schwierigkeiten bereitet, so haben wir uns veranlasst gesehen, das kohlensaure Natrium durch Bleicarbonat zu ersetzen. Die bei einem derartigen Versuch, der sich wesentlich einfach ergestaltete, als der oben beschriebene, erzielte Ausbeute war eine bedeutend bessere.

Hierüber, sowie über einige unter Anwendung von kohlensaurem Natron hergestellte Derivate des Glycocolls werden wir nach den Ferien berichten.