

Das Ketochinazolin hat sich also aus dem Bromhydrat nach der folgenden Gleichung gebildet:



0.1648 g Sbst.: 0.4588 g  $\text{CO}_2$ , 0.0965 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

0.1432 g Sbst.: 14.4 ccm N (25°, 758 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. C 76.19, H 6.35, N 11.11.

Gef. » 75.93, » 6.51, » 11.18.

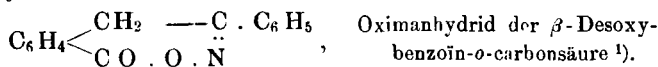
## 190. S. Gabriel und Theodor A. Maass: Ueber $\varepsilon$ -Amido-capronsäure.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

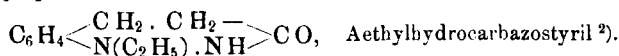
(Eingegangen am 27. April; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. S. Gabriel.)

Die Zahl der Verbindungen, welche einen siebengliedrigen heterocyclischen Complex aufweisen, ist nicht sehr gross. Die bisher untersuchten, stickstoffhaltigen, heptacyclischen Körper lassen sich auf folgende Ringsysteme zurückführen:

### 1. $\text{C}_5\text{NO}$ :



### 2. $\text{C}_5\text{N}_2$ :

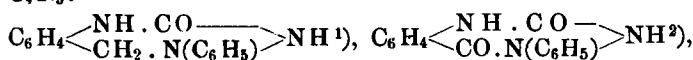
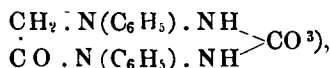
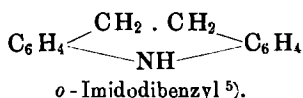
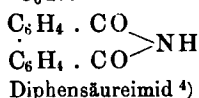


<sup>1)</sup> S. Gabriel, diese Berichte 18, 2449. Die analoge Verbindung, welche statt des Phenyls Methyl enthält, liegt offenbar in dem Oximanhydrid,  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$  (der Oximsäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{N.OH}) \cdot \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$ ) Gottlieb's (diese Berichte 32, 965 f.) vor.

<sup>2)</sup> E. Fischer und H. Kuzel, diese Berichte 16, 1449 (s. auch Ann. d. Chem. 301, 282).

Ob Phtalureid, welches aus Phtalursäure,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{array}$ , durch Phosphoroxychlorid unter Wasserabspaltung sich bildet, einen Siebenring enthält, d. h. der von A. Piutti (Ann. d. Chem. 214, 23) vorgeschlagenen Formel  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} > \text{CO}$  entspricht, oder ob es die Constitution  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{CO} \\ \text{CO} \end{array} > \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , besitzt, muss dahingestellt bleiben.

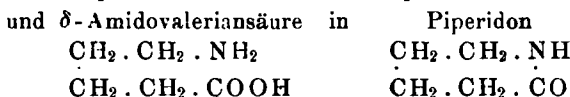
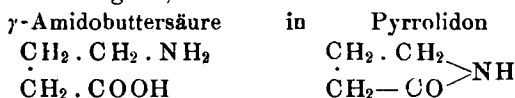
Ebenso zweifelhaft ist es, ob in dem Succidcyanäther und Succidcyanmethylläther N. Menschutkin's (Ann. d. Chem. 178, 204), welche durch Anlagerung von Aethylcyanat resp. Methylcyanat an Succinimid entstehen und

3.  $C_4N_3$ :4.  $C_3N_4$ :5.  $C_6N$ :

In allen diesen Verbindungen — nur die unter 4. angeführte ausgenommen — sind mit dem Siebenring ein oder mehrere Benzolringe combinirt.

Wir haben nun Versuche angestellt, einen stickstoffhaltigen Körper zu gewinnen, welcher ähnlich dem Suberon und seinen Derivaten lediglich einen siebengliedrigen Ring, und zwar  $C_6N$  nicht combinirt mit anderen cyclischen Complexen enthalten sollte.

Bei der Leichtigkeit, mit welcher durch Erhitzen

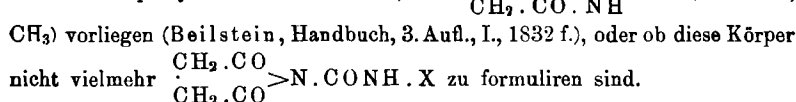


übergehen, schien es uns aussichtsvoll, aus der  $\varepsilon$ -Amidocaprönsäure,  $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ , die noch unbekannt, auf gleichem Wege zu einer Verbindung zu gelangen, die einen aus 6 C und 1 N bestehenden Ring enthalten würde. Zur

#### *Darstellung der $\varepsilon$ -Amidocaprönsäure*

gingen wir vom  $\delta$ -Phenoxybutylamin<sup>6)</sup>,  $C_6H_5O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , aus, welches durch Reduction des  $\gamma$ -Phenoxybutyronitrils,

beim Erhitzen wieder in diese Componenten zerfallen, Alkylderivate des hypothetischen heptacyclischen Succinureids, d. h.



<sup>1)</sup> M. Busch, diese Berichte 27, 2897.

<sup>2)</sup> H. Rupe und A. Rösler, Ann. d. Chem. 301, 94.

<sup>3)</sup> H. Rupe, G. Heberlein und A. Rösler, ebend. 88.

<sup>4)</sup> C. Graebe und Ch. Aubin, ebend. 247, 270.

<sup>5)</sup> J. Thiele und O. Holzinger, ebend. 305, 100.

<sup>6)</sup> S. Gabriel, diese Berichte 24, 3231 f.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ , entsteht, das seinerseits aus Trimethylenchlorobromid,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$ , durch auf einander folgende Behandlung mit Cyankalium und Phenolnatrium zu gewinnen ist.

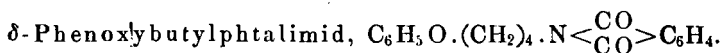
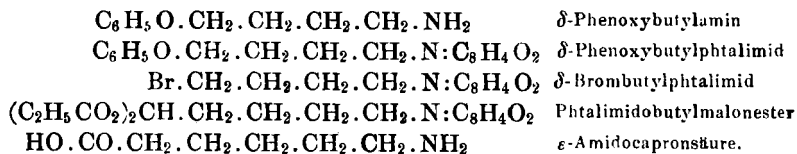
Zur bequemerem Charakterisirung dieser flüssigen Base haben wir bei der Gelegenheit ihr Benzoylderivat, das  $\delta$ -Phenoxybutylbenzamid,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{COC}_6\text{H}_5$ , in üblicher Weise hergestellt, welches nicht in Wasser, aber leicht in den üblichen Lösungsmitteln löslich, aus siedendem Ligoïn in seidenglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt  $72^\circ$  anschießt.

0.1400 g Sbst.: 6.3 ccm N ( $16^\circ$ , 748 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ . Ber. N 5.20. Gef. N 5.24.

Um vom  $\delta$ -Phenoxybutylamin zur  $\epsilon$ -Amidocaprönsäure zu gelangen, muss Phenoxy,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ , durch den Complex  $\text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$  ersetzt werden. Wir bewirkten diese Umwandlung in der Weise, dass wir zunächst die Amidogruppe durch Einführung des Phtalylrestes festlegten, dann  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})$  durch Br, letzteres durch den Rest des Malonesters,  $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , ersetzten und schliesslich das Product verseifen, wobei die gewünschte Säure resultirte, indem die Amidogruppe unter Abspaltung des Phtalyls regenerirt und der Malonesterrest in  $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$  verwandelt wurde.

Diese Umsetzungen, die im Folgenden beschrieben sind, mögen zur bequemerem Uebersicht zunächst durch die Formeln der Producte veranschaulicht werden:



Man schüttet 14.8 g Phtalsäureanhydrid in 16.5 g  $\delta$ -Phenoxybutylamin ein, erhitzt das Gemisch, welches sich freiwillig erwärmt hat, allmählich auf  $200^\circ$ , bis sich im Halse des Kolbens nicht mehr ein Wasserbeschlag zeigt, und lässt dann die klare Schmelze in einer Schale erkalten, wobei sie zu einem steinharten, krystallinischen Kuchen erstarrt. Für die weitere Umsetzung ist die Substanz hinreichend rein. Der zur Analyse bestimmte Antheil wurde aus verdünntem Alkohol in farblosen, rhombischen Blättchen und gypsähnlichen Krystallen vom Schmelzpunkt  $101^\circ$  erhalten. Der Körper siedet unzersetzt unter stark vermindertem Druck, bei gewöhnlichem Druck geht er gegen  $400^\circ$  unter theilweiser Zersetzung über.

0.1800 g Sbst.: 7.5 ccm N ( $22^\circ$ , 758 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ . Ber. N 4.74. Gef. N 4.75.

$\delta$ -Brombutylphtalimid, Br.  $(\text{CH}_2)_4 \cdot \text{N} : \text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2$ .

Wenn man das vorbeschriebene Phenoxybutylphtalimid mit Bromwasserstoffsäure kochte, so konnte entweder der Phenoxy- oder der Phtalyl-Rest oder beide Reste gleichzeitig abgespalten werden, d. h. entweder Brombutylphtalimid oder Phenoxybutylamin oder Brombutylamin resultiren.

Der Versuch ergab, dass durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.49 die Substanz grösstentheils unverändert bleibt, dass sie dagegen mit rauchender Bromwasserstoffsäure in dem gewünschten Sinne unter folgenden Bedingungen umgesetzt wird.

15 g Phenoxybutylphtalimid wurden mit 60 ccm bei  $0^\circ$  gesättigter Bromwasserstoffsäure in einer Druckflasche auf der Schüttelmaschine 2 Stunden lang bei  $100^\circ$  durchgeschüttelt. Dabei war eine völlig klare, röthliche Lösung entstanden, welche stark nach Phenol roch. In Wasser gegossen, liess sie ein schwachröthliches Oel ausfallen, welches sehr bald krystallinisch erstarrte. Nach dem Waschen und Trocknen auf Thon wurde das Product in heissem Lignoïn gelöst, aus dem es sich beim Erkalten in schneeweissen Nadeln vom Schmelzpunkt  $80.5^\circ$  abschied.

0.3193 g Sbst.: 14.6 ccm N ( $19^\circ$ , 760 mm).

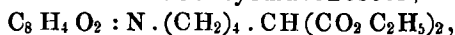
0.2083 g Sbst.: 0.1350 g AgBr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NBrO}_2$ . Ber. Br 28.34, N 4.97.

Gef. » 27.80, » 5.28.

Die Ausbeute betrug 7.5 — 8 g, d. h. 53 — 55 pCt. der Theorie.

Phtalimidobutylmalonester,



gewinnt man als farbloses, dickes Oel, wenn man 18 g Malonester mit einer Lösung von 2.3 g Natrium in 100 ccm absolutem Alkohol vermischt, 28 g Brombutylphtalimid zugiebt und das Ganze 2 Stunden lang am Rückflusskühler kocht, alsdann den von abgeschiedenem Bromnatrium durchsetzten Kolbeninhalt durch einen Dampfstrom von Alkohol und unverbrauchtem Malonester befreit und die im Kolben verbliebene Oelschicht mit Aether ausschüttelt. Da das Product meist noch Spuren von Brom enthielt und nicht erstarren wollte, wurde von einer Analyse Abstand genommen. Die bei der Zerlegung des Körpers beobachteten Producte zeigten aber, dass thatsächlich der erwartete Ester vorlag.

$\epsilon$ -Amidocaprönsäure,  $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ .

25 g des vorbeschriebenen Esters werden mit 100 ccm Bromwasserstoffsäure ( $d = 1.49$ ) am Rückflusskühler gekocht; nach 2 — 3 Stunden ist das Oel unter Kohlensäureentwicklung in Lösung gegangen, und es beginnt schon in der Wärme Phtalsäure sich ab-

zuscheiden. Man verdünnt nun mit etwa dem gleichen Volumen Wasser, filtrirt die völlig erkaltete Flüssigkeit von der Phtalsäure ab und dampft das Filtrat im Vacuum bei ca. 60° ein, wobei ein von etwas Phtalsäuredurchsetzter Syrup verbleibt. Dieser wird mit eiskaltem Wasser gelöst, von der Phtalsäure abfiltrirt und auf dem Wasserbade völlig eingedampft. Die hinterbliebene, fast farblose, dicke Flüssigkeit erstarrt, wenn man sie im Exsiccator erkalten lässt, zu einer faserigen Krystallmasse, die aus dem Bromhydrat der  $\epsilon$ -Amidocaprinsäure,  $C_6H_{13}NO_2 \cdot HBr$ , besteht. Der für die Analyse bestimmte Theil des Salzes wurde in siedendem, absolutem Alkohol gelöst und daraus mit wasserfreiem Aether als farbloses Krystallmehl niedergeschlagen, welches von 90° an sinterte und gegen 105° zu einer von Luftblasen getrübbten Flüssigkeit schmolz.

0.3243 g Sbst.: 0.2850 g AgBr.

$C_6H_{13}NO_2Br$ . Ber. Br 37.7. Gef. Br 37.4.

Um die freie Amidosäure zu gewinnen, wurde das rohe Bromhydrat in Wasser gelöst und mit feuchtem Silberoxyd gekocht, bis Silber in Lösung nachzuweisen war; dann filtrirte man die Flüssigkeit vom Bromsilber ab, entsilberte sie heiss mit Schwefelwasserstoff und dampfte sie auf dem Wasserbade ein. Der teigige Rückstand verwandelte sich im Exsiccator oder bei längerem Erwärmen auf 100° in eine krümelige Krystallmasse von roher Amidosäure. Zur Reinigung wurde sie mit wenig warmem Holzgeist fein verrieben und auf Thon abgesogen, wobei ca. 4.4 g schneeweisser Säure hinterblieben. Um diese weiter zu reinigen, wurden 2 g in 125 ccm Holzgeist am Rückflusskühler gekocht, die Lösung von Spuren ungelöster Substanz filtrirt und heiss mit trockenem Aether bis zur eben beginnenden Trübung versetzt, dann mit Thierkohle einmal aufgekocht und filtrirt, wonach sich die neue Säure als schneeweisses, feines Krystallpulver (Blättchen) abschied. Trotz dieser umständlichen Processe gelang es uns nicht, die Säure völlig rein zu erhalten. Die Analysen ergaben nämlich:

0.2120 g Sbst.: 0.4199 g  $CO_2$ , 0.1894 g  $H_2O$ .

0.2038 g Sbst.: 19.2 ccm N (22°, 756 mm).

$C_6H_{13}NO_2$ . Ber. C 54.96, H 9.92, N 10.68.

Gef. » 54.02, » 9.92, » 10.69.

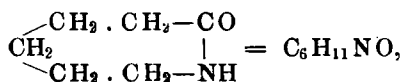
Die Säure sintert von 190° an und schmilzt bei 202 – 203° zu einer klaren Flüssigkeit, aus der allmählich Gasblasen aufsteigen; sie löst sich sehr leicht in Wasser, nicht in absolutem Alkohol, wenig in kochendem Holzgeist.

Wasserabspaltung aus der  $\epsilon$ -Amidocaprinsäure.

Während die Ueberführung der  $\gamma$ -Amidobuttersäure und  $\delta$ -Amidovaleriansäure in die zugehörigen Lactame Pyrrolidon und Piperidon

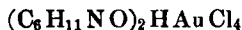
ohne Schwierigkeit erfolgt, vollzieht sich der analoge Vorgang bei der  $\varepsilon$ -Amidocapronsäure sehr wenig glatt, wie aus Folgendem ersichtlich ist.

$\varepsilon$ -Amidocapronsäure (6 g, rohe) wurden im Fractionirkölbchen über einer kleinen Flamme so lange vorsichtig geschmolzen, als noch unter Aufschäumen Wasser entwich; dann destillierte man die Schmelze bei 10–15 mm Druck, wobei anfangs ein fast farbloses Oel, dann unter Gelb- bis Braun-Färbung eine zähe, gelatinöse Masse übergang. Das farblose Oel wurde für sich aufgefangen und nochmals bei 10–15 mm Druck destilliert. Es erstarrt zu einer blättrigen Krystallmasse (2.5 g), riecht coniinartig — doch scheint der Geruch von Verunreinigungen herzurühren —, löst sich sehr leicht in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol, und schießt aus einer kleinen Menge warmen Lignoöls in grossen, farblosen Blättchen an, die indess, wie unter dem Mikroskop zu ersehen war, von Oeltröpfchen durchsetzt, also noch nicht völlig rein waren; auf nicht völlige Reinheit deutete auch der unscharfe Schmelzpunkt 65–69°, zumal die Substanz schon gegen 50° erweichte. Daher wurde die Substanz selbst nicht analysirt. Dass sie aber das erwartete Lactam,



ist, geht mit Sicherheit aus der Analyse ihres Goldsalzes hervor, welches das einzige, nicht gar zu leicht lösliche Salz der Base zu sein scheint.

Zur Gewinnung dieses Salzes versetzt man eine concentrirte Lösung mit starker Goldchlorid-Lösung, wobei eine citronengelbe Emulsion entsteht, die sich beim Reiben in goldgelbe Nadeln verwandelt; sie werden auf Thon abgesogen und schiessen aus einer kleinen Menge warmen Wassers in derben Prismen vom Schmp. 75–76° an, welche den Analysen zu Folge die Formel



besitzen:

0.2261 g Sbst.: 0.0789 g Au.

0.2407 g Sbst.: 0.2254 g CO<sub>2</sub>, 0.0901 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>. Ber. C 25.48, H 4.07, Au 34.71.

Gef. » 25.54, » 4.15, » 34.90.

Da nun die Mehrzahl der Goldsalze der allgemeinen Formel RHAuCl<sub>4</sub> nicht R<sub>2</sub>HAuCl<sub>4</sub> entspricht, so wurde der Versuch angestellt, ob das dem vorliegenden  $\varepsilon$ -Amidocapronsäurelactam analoge Pyrrolidon ein Goldsalz von gleichem Typus liefert. Es ergab sich, dass das Pyrrolidonchloraurat, welches, nach der früheren Angabe <sup>1)</sup> be-

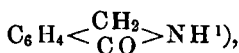
<sup>1)</sup> S. Gabriel, diese Berichte 22, 3339.

reitet, Krystalle vom Schmp.  $82^{\circ}$  darstellt, thatsächlich die entsprechende Formel, also  $(C_6H_7NO)_2HAuCl_4$ , besitzt:

0.3475 g Sbst.: 0.1329 g Au.

$C_8H_{15}N_2O_2AuCl_4$ . Ber. Au 38.63. Gef. Au 38.24.

Es verdient übrigens bemerkt zu werden, dass eine den vorliegenden Lactamen analoge Base, Graebe's Phtalimidin,



ebenfalls ein abnormes Salz,  $(C_6H_7NO)_2HAuCl_4$ , liefert.

*Physiologische Wirkung* der  $\epsilon$ -Amidocapronsäure und ihres Lactams. Da nach C. Schotten's<sup>2)</sup> Untersuchungen  $\gamma$ -Amidobuttersäure und  $\delta$ -Amidovaleriansäure ungiftig sind, während Pyrrolidon und Piperidon starke Giftwirkung äussern, schien es von Interesse, auch die vorliegenden Körper einer physiologischen Prüfung zu unterziehen.

Hr. Dr. med. Wilhelm Sternberg war so freundlich, die einschlägigen Versuche anzustellen und theilt uns mit, dass, wie erwartet,  $\epsilon$ -Amidocapronsäure nicht giftig ist, dass das Lactam dagegen als giftig und zwar als Nervengift anzusehen ist. Die Einzelheiten seiner Beobachtungen wird Hr. Dr. Sternberg an anderer Stelle veröffentlichen.

### 191. Richard Willstätter: Ueber die Einwirkung von Natrium auf Malonsäureester.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 27. April.)

Die Acetessigestersynthese blieb in ihrer Anwendung bei zweibasischen Säuren auf Bernsteinsäureester beschränkt, bis Adolf von Baeyer<sup>3)</sup> im Jahre 1885 in seiner Untersuchung »Ueber die Synthese des Acetessigäthers und des Phloroglucins« einen der einfachsten Uebergänge von der aliphatischen zur aromatischen Reihe bei der Einwirkung von Natrium auf Malonsäureester in der Wärme beobachtete. Die Condensation des Malonesters führte bekanntlich zum Phloroglucintricarbonsäureester. Dass bei dieser Synthese drei Moleküle Malonsäureester unter Austritt ebenso vieler Moleküle Alkohol mit einander in Reaction treten, im Gegensatz zur Entstehung des

<sup>1)</sup> Vergl. S. Gabriel und W. Landsberger, diese Berichte 31, 2732.

<sup>2)</sup> Vgl. diese Berichte 23, 1772.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 18, 3454.