

gegen heiße Mineralsäure viel beständiger als die vorangehenden Derivate, endlich schmilzt sie ohne Zersetzung bei 201—202°, während bei den anderen Verbindungen stets lebhaftes Schäumen und Schwärzung zu beobachten war. Löslich mit hellgelber Farbe in Pyridin, Aceton, Essigester, in der Wärme in Eisessig, Benzol, schwerer in den übrigen Lösungsmitteln, außer Wasser.

0.1870 g Sbst.: 20.0 ccm N (17.5°, 766 mm).

$C_{17}H_{11}O_5N_3$. Ber. N 12.46. Gef. N 12.42.

9) 2,4-Dinitrobenzyliden-8,2-aminonaphthol,



Ausbeute quantitativ, leicht löslich in Pyridin mit dunkelroter Farbe, in Essigester (1:14) orangerot, Benzol (1:25), Äthylalkohol (1:50), Toluol, schwerer in Äther (1:180). Die rotorangefarbenen Krystalle schmelzen bei 216° unter Verkohlung. Die alkoholische Lösung färbt sich auf Zusatz von wenig Alkali rein violett.

0.1338 g Sbst.: 14.0 ccm N (19°, 775 mm).

$C_{17}H_{11}O_5N_3$. Ber. N 12.46. Gef. N 12.21.

Die aus der Benzollösung gewonnenen rotgelben Nadelchen enthalten 1 Mol. Krystallbenzol, das sie nicht im Vakuum, sondern erst bei 105° abgeben, wobei die Farbe der Krystalle merklich heller wird.

0.2034 g Sbst.: 0.5004 g CO_2 , 0.0768 g H_2O . — 0.1312 g Sbst. verloren
0.0244 g C_6H_6 .

$C_{17}H_{11}O_5N_3 + C_6H_6$. Ber. C 66.55, H 4.09, C_6H_6 18.78.

Gef. » 67.08, » 4.19, » 18.57.

451. Hermann Leuchs und Wilhelm Manasse: Über die Isomerie der Carbäthoxylglycyl-glycinester.

[Mitteilung aus dem I. Chem. Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 8. Juli 1907.)

Zwei Tatsachen sind es, durch welche der Carbäthoxylglycyl-glycinester und die davon genetisch sich ableitenden Verbindungen bemerkenswert erscheinen. Erstens das Auftreten des genannten Esters in zwei anscheinend strukturreichen Formen¹⁾), die jedoch chemisch und physikalisch sich scharf unterscheiden, eine Isomerie, die sich auch bei den entsprechenden Diamiden vorfindet. Zweitens die ungewöhnliche Beständigkeit der durch Verseifung des Esters gebil-

¹⁾ Emil Fischer, diese Berichte 36, 2096 [1903].

deten Glycylglycin-*N*-carbonsäure¹⁾), während die Analogie anderer *N*-Carbonsäuren das Gegenteil erwarten ließ. Die Vermutung lag nahe, daß diese Säure überhaupt nicht die eigentliche Glycylglycin-*N*-carbonsäure sei, und diese Annahme wurde bestätigt durch die von dem einen von uns²⁾ (gleichzeitig auch von M. Siegfried³⁾) ausgeführte Synthese der Glycylglycin-*N*-carbonsäure in Form ihres Bariumsalzes, das sich durch seine Unbeständigkeit selbst gegen kaltes Wasser, durch den Zerfall in Bariumcarbonat und Glycylglycin als Salz der wahren Glycylglycin-*N*-carbonsäure erweist. Demnach muß schon bei der Verseifung des α -Carbäthoxylglycylglycinesters durch die Wirkung des Alkalis eine Isomerisierung bewirkt worden sein, und die so entstandene Dicarbonsäure bereits der β -Reihe angehören.

In dem Ester (C_2H_5O)OC.NHCH₂CO.NHCH₂CO₂C₂H₅ kommen für eine Umlagerung, das ist eine Wasserstoffverschiebung, vor allem die zwei .CO.NH-Gruppen in Frage; davon scheidet die endständige aus; denn hier würde eine Isomerisation von (OH)CO.NRH in (OH)₂C = N.R zu einem Isoeyansäurederivat führen, welches bestimmt nicht vorliegt.

Wir nahmen deshalb an, daß die in der Mitte befindliche Lactamgruppe CO.NH in C(OH) = N umgelagert wird und suchten diese Annahme durch das Studium *N*-substituierter Carbäthoxylglycylglycinester zu beweisen.

Zur Untersuchung kamen der Carbäthoxylglycyl-*N*-phenylglycinester und der Carbäthoxyl-*N*-phenylglycylglycinester, die aus dem Carbäthoxylglycylchlorid bzw. -*N*-phenylglycylchlorid durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminosäureestern synthetisiert wurden.

Bei dem ersten der genannten Ester ist, da er in der Mitte die Gruppe CO.N(C₆H₅) hat, eine Umlagerung ausgeschlossen, und dem entspricht sein Verhalten bei der Behandlung mit Alkali. Durch dieses wird er nicht allein verseift, sondern es wird gleichzeitig auch das am Stickstoff sitzende Carboxyl abgespalten und Peptid gebildet. Man darf jedoch annehmen daß zuerst eine *N*-Carbonsäure entstanden ist, die eben durch die leichte Ablösung von Kohlensäure als *N*-Carbonsäure eines richtigen Peptids erscheint.

Diese Tatsache ergibt die Möglichkeit einer neuen Synthese von Peptiden, voraussichtlich allerdings bloß von solchen, in denen in γ -Stellung zur endständigen Aminogruppe eine durch Alkyl oder Aryl substituierte Iminogruppe vorhanden ist.

¹⁾ Emil Fischer, diese Berichte **35**, 1097 [1902].

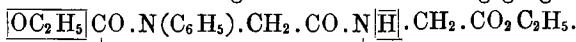
²⁾ Hermann Leuchs, diese Berichte **39**, 861 [1906].

³⁾ M. Siegfried, diese Berichte **39**, 399 [1906].

Ganz anders als der oben genannte Ester verhält sich der mit ihm stellungsisomere Carbäthoxyl-*N*-phenylglycylglycinester, ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. Die Gruppe $\text{CO}\cdot\text{NH}$ gestattet eine Umlagerung, und es entsteht bei der Verseifung eine starke zweibasische Säure, die sehr beständig ist in der Hinsicht, daß sie nicht Kohlensäure abspaltet, und die darin ein Analogon der sogenannten Glycylglycincarbonsäure von E. Fischer ist. Charakteristisch unterscheidet sie sich jedoch chemisch von dieser durch die Leichtigkeit, mit der sie in eine monomolekulare Anhydridsäure sich verwandelt. Dieser Übergang findet teilweise und allmählich schon bei gewöhnlicher Temperatur statt, wird aber fast momentan vollständig durch die Wirkung von Hitze oder Salzsäure. Die Anhydridbildung findet sich auch bei allen Derivaten wieder: Bei der Veresterung der Dicarbonsäure mit Alkohol und Salzsäure entsteht ein Anhydridester; dieser gibt mit alkoholischem Ammoniak ein Anhydridamid; das neutrale Silbersalz spaltet beim Kochen mit Wasser Silberoxyd ab, und es entsteht das Salz der Anhydridsäure. Durch Alkali hingegen wird die Anhydridbindung wieder aufgespalten und neutrales Salz der Dicarbonsäure gebildet.

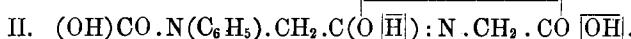
Nur auf dem Wege über das neutrale Silbersalz, das mit Jodäthyl behandelt wurde, gelang es, den zweifachen Ester der Dicarbonsäure zu erhalten. Dieser war, wie erwartet, nach den Erfahrungen an der Glycylglycincarbonsäure von E. Fischer, verschieden von dem ursprünglichen Ester, der zur Darstellung der Dicarbonsäure gedient hatte. Seine Zugehörigkeit zur β -Reihe zeigte sich auch darin, daß er durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure oder Erhitzen auf 220° ein Molekül Alkohol verlor und in den schon erwähnten Anhydridester überging, der durch saure Veresterung der Dicarbonsäure entsteht.

Die Bildung von Anhydriden aus den Verbindungen der β -Reihe kann nach den von uns gemachten theoretischen Annahmen jedenfalls nicht in der Weise verlaufen sein, daß z. B. aus dem β -Diester ein Hydantoinerivat von der folgenden Formel hervorgegangen ist:



Auch ist nicht einzusehen, warum eine solche Substanz nicht viel eher aus dem α -Diester entstehen sollte, bei dem sicher eine Imidogruppe vorliegt.

Setzt man eine Lactimgruppe in der Dicarbonsäure voraus, so gibt es für die Wasserabspaltung zwei Möglichkeiten. Es sind diese:



Beide führen zu einem γ -Lacton, und zwar zu einem solchen, in dem ein Glied des Lactonrings ein Stickstoffatom ist. In der Tat entspricht das Verhalten der Verbindungen der β -Reihe dem von Lactonen, γ -Oxysäuren und Estern, so besonders der allmähliche Übergang in die Anhydride, die geringe Beständigkeit des Diesters in der Wärme und gegen Salzsäure. Wir haben die Formel II verworfen, da die sogenannte Glycylglycincarbonsäure keine Neigung zur Anhydridbildung zeigt, obwohl bei ihr die analoge Wasserabspaltung einen Ring von fast der gleichen Zusammensetzung schließen müßte. Andererseits spricht für die Formel I die bekannte Beobachtung, daß die Lactonbildung und die ähnliche Anhydridbildung bei den Bernsteinsäuren um so leichter erfolgt, je mehr Alkylgruppen den zu schließenden Ring substituieren.

Dann ist hier eine Substanz zu erwähnen, die nach der von dem einen von uns beim Carbäthoxylglycylchlorid aufgefundenen Reaktion¹⁾ aus dem Carbäthoxyl-N-phenylglycylchlorid unter Abspaltung von Chloräthyl entsteht: das N-Phenylglycin-N-carbonsäureanhydrid. Der Vergleich der Formel dieses Körpers $\text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}:\text{O}$ mit der

Formel I des Lactons $\text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}:\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ zeigt die
große Ähnlichkeit.

Die Abspaltung von Chloräthyl erfolgt bei der phenylierten Verbindung im Einklang mit der eben angeführten Regel viel leichter als bei dem nicht substituierten Säurechlorid.

In gleicher Weise wie das Alkali scheint Ammoniak eine Isomerisierung hervorzubringen. Behandelt man nämlich den α -Diester mit alkoholischem Ammoniak, so entsteht ein Esteramid, das jedoch schon der β -Reihe angehört; denn durch bloßes Erhitzen, übrigens auch durch längere Einwirkung von Ammoniak in der Wärme, verwandelt es sich unter Austritt von Alkohol in ein Anhydridamid.

Dieses Amid ist identisch mit dem, welches aus dem Lactonester der β -Reihe $\text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{O}) \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ erhalten wird.

Diese Tatsache gibt eine weitere Stütze für die angenommene Formel der Lactonsäure, da man weiß, daß bei Körpern vom Typus des Carbäthoxylglycylglycinesters zuerst das C-Carbäthoxyl mit Ammoniak reagiert, und da infolgedessen bloß das N-Carboxyl für die Anhydridbildung übrig bleibt.

Als Grund für die Beständigkeit der β -Glycyl- und β -N-Phenylglycylglycin-N-carbonsäure mag man die Bildung eines inneren Salzes

¹⁾ Diese Berichte 39, 857 [1906].

nach dem Schema $\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ ansehen. Doch



scheinen dem die Stärke der Säure wie die Eigenschaften ihrer Alkalosalze zu widersprechen. Viel wahrscheinlicher ist es, daß durch die Anordnung der Doppelbindungen im Molekül die Substanz zu einer starken zweibasischen Säure wird, der aus diesem Grund im Gegensatz zur eigentlichen Glycylglycincarbonsäure, die eine schwache Säure ist und stark alkalisch reagierende Alkalosalze bildet, die Beständigkeit des *N*-Carboxyls eigentlich ist.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint uns die Isomerie der Carbäthoxylglycylglycinester und der davon abstammenden Körper als eine solche selbständiger Lactam- und Lactimformen erwiesen. Für die hier festgestellte Art der Isomerie hat allerdings die übliche Auffassung als Pseudomerie mit stabilen und labilen Modifikationen keine Geltung. Die bekannte Isomerie der 3-Methylharnsäuren¹⁾ ist von E. Fischer, die offenbar analoge der ϵ -Methylhyantoin²⁾ von C. Harries und M. Weiss in ähnlicher Weise erklärt worden; diese Erklärung findet durch die Ergebnisse in dem hier experimentell untersuchten einfachen Fall eine gute Stütze.

N-Carbäthoxylglycyl-*N*-phenylglycinester,
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$.

50 g Carbäthoxylglycin wurden nach der Vorschrift von E. Fischer und E. Otto³⁾ mit Hilfe von Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt. Dieses wurde in 150 ccm absolutem Äther aufgenommen und dann allmählich in eine konzentrierte Lösung von 122 g *N*-Phenylglycinester in trocknem Äther eingetragen, wobei mit Eiswasser gekühlt wurde, da die Reaktion unter ziemlicher Wärmeentwicklung verläuft. Das bei der Umsetzung entstandene Phenylglycinesterchlorhydrat setzte sich in Form eines schmutzigbraunen Sirups ab, erstarre aber beim Reiben. Es wurde abfiltriert, nachdem auch ein Rest unveränderten Aminosäureesters durch Einleiten trockner Salzsäure als unlösliches Salz ausgefällt war.

Die ätherische Lösung wurde eingedampft, zuletzt mit Hilfe des Vakuums; es hinterblieben 94 g eines zähflüssigen, gelben Öles, das zu etwa $\frac{2}{3}$ aus dem gesuchten Ester bestand. Dieser krystallisierte zwar bei längerem Stehen aus, jedoch ist es praktischer, den Ester durch Auskochen mit viel hochsiedendem Ligroin von den darin noch schwerer löslichen sirupösen Verunreinigungen zu trennen.

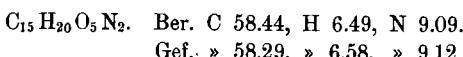
¹⁾ Diese Berichte **32**, 435 [1899]. ²⁾ Ann. d. Chem. **327**, 355 ff.

³⁾ Diese Berichte **36**, 2106 [1903].

Die ersten Extraktionen gaben beim Abkühlen und längeren Reiben reinweiße Krystallisationen des Esters, während die späteren ein gelb gefärbtes Produkt lieferten.

Für die Analyse wurde der Ester nochmals aus viel Ligroin umgelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1638 g Sbst.: 0.3501 g CO₂, 0.0970 g H₂O. — 0.1504 g Sbst.: 12.2 ccm N (22°, 755 mm).



Der Ester krystallisiert in Aggregaten meist sternförmig verwachsener Nadeln. Er zeigt den Schmp. 58—59°; er ist in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich, sehr schwer nur in Ligroin, fast unlöslich ist er in Wasser.

Um uns über den Verlauf der Verseifung des Esters zu orientieren, haben wir bei einem Vorversuch 3 g mit 29.3 ccm *n*-Natronlauge (3 Moleküle) 2 Stunden lang am Rückflußkühler, in einer vor Kohlensäure geschützten Atmosphäre gekocht; dann in der Hitze mit Bariumchloridlösung versetzt, den Niederschlag von Carbonat rasch abfiltriert, mit heißem Wasser ausgewaschen, getrocknet und gewogen. Seine Menge war 1.7 g. Demnach waren 12.6 % Kohlensäure abgespalten worden, während sich für 1 Molekül 14.3 % berechnen.

N-Glycyl-N-phenylglycin, NH₂.CH₂.CO.N(C₆H₅).CH₂.CO₂H.

Den übrigen Teil des Moleküls, der nach obigem nur ein Dipeptid oder die es bildenden Aminosäuren sein konnte, haben wir, wie folgt, isoliert. Wir verwendeten nicht wie beim Isomeren 2 Moleküle *n*-Natronlauge, sondern drei, da durch die Kohlensäure während der Reaktion das unwirksame Natriumcarbonat entsteht.

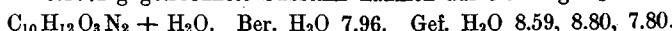
5 g Ester wurden mit 49 ccm *n*-Lauge 3 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde der klaren Lösung das Salzsäureäquivalent zugefügt, wobei eine reichliche Gasentwicklung eintrat. Unter stark vermindertem Druck wurde das Wasser möglichst verdampft, und der Rückstand, bestehend aus einem von Chlornatrium durchsetzten Sirup, mit kleinen Mengen absolutem Alkohol einige Male extrahiert und vom Kochsalz abfiltriert.

Eine geringe Menge von Krystallen hatte sich aus der alkoholischen Lösung nach einigen Tagen abgeschieden, die Hauptmenge wurde aber erst beim Konzentrieren unter stark vermindertem Druck gewonnen. Die Gesamtausbeute war 1.7 g oder etwa 50 % der Theorie.

Für die Analyse wurde das Peptid in wenig kaltem Wasser gelöst, Alkohol zugefügt und durch längeres Reiben und Einimpfen die Krystallisation bewirkt.

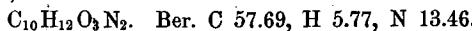
Das an der Luft getrocknete Präparat verlor bei 80° und 12 mm Druck über Phosphorpanoxyd etwas mehr als ein Molekül Wasser, nahm aber an der Luft sehr rasch Wasser auf und zwar dann genau ein Molekül.

0.3459 g Sbst. verloren 0.0297 g H₂O. — 0.1932 g Sbst. verloren 0.0170 g H₂O. — 0.1772 g getrocknete Substanz nahmen auf 0.0150 g H₂O.



Die Verbrennung der wasserfreien Substanz gab folgende Zahlen:

0.1772 g Sbst.: 0.3738 g CO₂, 0.0914 g H₂O. — 0.1574 g Sbst.: 18.9 ccm N (22°, 750 mm).



Gef. » 57.53, » 5.73, » 13.58.

Das Peptid hatte sich beim Trocknen nicht in merklicher Menge in das Diketopiperazin verwandelt.

Es krystallisiert aus Alkohol in büschelförmig vereinigten, sehr kleinen Prismen, die in absolutem Alkohol im Gegensatz zur nicht-krystallisierten Form so gut wie unlöslich sind. In Wasser sind sie spielend leicht löslich. Beim Erhitzen geht das Peptid allmählich unter Wasserverlust in *N*-Phenyl- α,γ -diketopiperazin über, und es zeigt deshalb annähernd dessen Schmp. 245° (korrig. 251°).

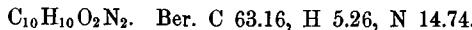
N-Glycyl-*N*-phenylglycinanhydrid.

Diese Substanz erhielten wir, als wir von Chloracetylphenylglycin aus zu dem an erster Stelle beschriebenen Ester gelangen wollten, und zu dem Zweck die chlorhaltige Substanz mit 5 Teilen wäßrigem Ammoniak 1 Stunde auf 100° erhitzten.

Nach dem Verjagen des Ammoniaks auf dem Wasserbad und Aufnehmen des sirupösen Rückstandes in heißem Wasser fielen beim Abkühlen perlmutterglänzende Blättchen des Anhydrids aus. Die Ausbeute betrug 25 % der Theorie, und die Mutterlauge enthielt jedenfalls als Hauptmenge das gesuchte Dipeptid, von dessen Isolierung wir jedoch absahen.

Für die Analyse wurde das Diketopiperazin aus 40 Teilen heißem Alkohol umgelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1593 g Sbst.: 0.3685 g CO₂, 0.0769 g H₂O. — 0.1294 g Sbst.: 16.2 ccm N (18°, 765 mm).



Gef. » 63.09, » 5.36, » 14.63.

Der Körper schmilzt unter Aufschäumen bei 245° (251° korrig.) zu einer tiefbraunen Flüssigkeit. Er ist leicht löslich in heißem Wasser und Eisessig, schwer löslich in Alkohol (1:40), Methylalkohol, Aceton, Chloroform, sehr schwer in kaltem Wasser und Essigester, fast unlöslich in Äther, Ligroin, Benzol.

N-Carbäthoxyl-*N*-phenylglycinester.

Dieser Ester ist inzwischen auch von A. und L. Lumière und H. Barbier¹⁾) aus Chlorkohlensäureester und Phenylglycinester bei Gegenwart von

¹⁾ Chem. Centralblatt 1906, I, 1015.

Natriumacetatlösung dargestellt worden. Wir benutzten Sodalösung und erhielten so eine Ausbeute von 90 % der Theorie.

Den Siedepunkt des reinen, analytischen Esters fanden wir, im Gegensatz zu ihrer Angabe ($K_{p,14} = 187-188^\circ$), unter 14 mm Druck bei $177-178^\circ$ (korrig.).

Carbäthoxyl-N-phenylglycinamid, $C_9H_5O_2C.N(C_6H_5).CH_2.CO.NH_2$.

Das Amid wurde bereitet durch Erhitzen des Esters mit methylalkoholischem Ammoniak auf 125° . Es war identisch mit dem von anderer Seite aus Phenylglycinamid und Chlorkohlensäureester erhaltenen Produkt¹⁾:

Carbäthoxyl-N-phenyl-glycin, $C_9H_5O_2C.N(C_6H_5).CH_2.CO_2H$.

Diese Säure wird praktischer als aus Phenylglycin und Chlor-kohlensäureester aus ihrem Ester durch Verseifung dargestellt.

10 g davon wurden mit 44 ccm *n*-Natronlauge (1.1 Molekül) eine Stunde auf der Maschine geschüttelt, worauf klare Lösung eingetreten war. Nach Zugabe des Säureäquivalents schied sich ein dickes Öl ab, das ausgeäthert wurde. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und hinterließ in nahezu quantitativer Ausbeute ein dickes, zähflüssiges, schwachgelbes Öl, das weder krystallisierte, noch im Vakuum unzersetzt destillierte. (Vergl. Chem. Zentralblatt 1906, I, 1015.)

Wir haben die Säure in Form ihres gutkrystallisierten Ammoniumsalzes zur Analyse gebracht, das in einer Ausbeute von 80 % der Theorie aus der Lösung der Säure in 10 Teilen alkoholischem Ammoniak sich abscheidet.

Für die Analyse war es in einer Ammoniakatmosphäre über Ätzkali getrocknet.

0.1628 g Sbst: 0.3274 g CO_2 , 0.0998 g H_2O . — 0.2772 g Sbst.: 23.6 ccm N (23° , 757 mm).

$C_{11}H_{16}N_2O_4$. Ber. C 55.00, H 6.67, N 11.67.

Gef. » 54.85, » 6.81, » 11.66.

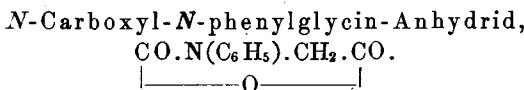
Das Salz krystallisiert in büschelförmig vereinigten Nadeln, die unscharf gegen 175° (korrig.) schmelzen. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, nicht in Äther. Es gibt beim Kochen mit Alkohol Ammoniak ab.

***N*-Carbäthoxyl-N-phenylglycylchlorid**,
 $C_9H_5O_2C.N(C_6H_5).CH_2.COCl$.

10 g der Säure wurden in einem Destillierkolben unter Kühlung durch eine Kältemischung mit 8 g Thionylchlorid (1.5 Mol.) übergossen. Dabei trat geringe Gasentwicklung ein, die sich steigerte, als man den Kolben allmählich auf gewöhnliche Temperatur sich erwärmen ließ.

¹⁾ Chem. Zentralbl. 1906, I, 1015.

Zum Schluß wurde noch 15 Minuten auf 40° und 5 Minuten au 60° erwärmt. Dann wurde das überschüssige Thionylchlorid bei 40° unter stark verminderterem Druck abdestilliert. Das verbleibende gelbe Öl wurde in 80 ccm ganz trockenm Äther aufgenommen. Dabei entstand eine leichte Trübung, die sich nach einigem Stehen als krystallinischer Belag an der Wandung absetzte. Die davon abgegossene klare Lösung des Chlorids wurde sofort mit Glykokollester zur Reaktion gebracht.



Dieses Anhydrid entstand stets in wechselnden Mengen bei der Darstellung des eben beschriebenen Chlorids als die in Äther unlösliche Abscheidung, und am reichlichsten, wenn nur die berechnete Menge von Thionylchlorid zur Verwendung kam. In einer Ausbeute von 80 % der Theorie (auf Carbäthoxylylphenylglycin berechnet) wurde es durch Erwärmen des von Thionylchlorid befreiten Säurechlorids auf 80—90 % erhalten. Unter heftiger Entwicklung von Chloräthyl — das Gas brannte mit leuchtender, grüngesäumter Flamme — erstarrte der Kolbeninhalt zu einer braungefärbten Krystallmasse. Diese wurde zur Entfernung von etwa unveränderter Säure oder Chlorid mit trockenm Äther extrahiert und dann in warmem Aceton oder Chloroform aufgenommen. Da die durch Abkühlen und Konzentrieren der Lösung gewonnenen Krystallfraktionen noch gelblich waren, wurden sie nochmal in gleicher Weise gereinigt.

Für die Analyse war das Präparat über Schwefelsäure getrocknet.

0.1549 g Sbst : 0.3465 g CO₂, 0.0562 g H₂O. — 0.1790 g Sbst.: 13.2 ccm N (19°, 746 mm).

C₉H₇O₃N. Ber. C 61.02, H 3.95, N 7.91.
 Gef. » 61.01, » 4.03, » 7.72.

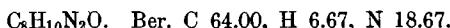
Das Anhydrid ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, Essigester, etwas weniger in Benzol, sehr schwer in Äther und Wasser, fast nicht in Ligroin. Säuren und Basen lösen es unter Zersetzung. Es krystallisiert in kleinen, farblosen, harten, verwachsenen Tafeln.

Es schmilzt bei 139—140° (corr. 142°) unter Kohlensäureentwicklung, und es entsteht dabei eine amorphe Substanz, die gegen 245° schmilzt, weder in Säuren noch in Alkalien sich löst und vermutlich ein Anhydrid der Formel (N(C₆H₅).CH₂.CO)_x ist.

Gegen kochenden Alkohol ist das *N*-Carboxyl-*N*-phenylglycin-Anhydrid ziemlich beständig. In alkoholischem Ammoniak löste sich das Anhydrid unter Erwärmung. Beim Abkühlen der Lösung schieden sich perlmutterglänzende Krystalle ab, die, aus Alkohol umgelöst, den

Schmp. 136° (korrig. 138°) zeigten und bei der Analyse auf das *N*-Phenylglycinamid stimmende Zahlen gaben.

0.1735 g Sbst.: 0.4070 g CO₂, 0.1052 g H₂O. — 0.1342 g Sbst.: 22 ccm N (23°, 754 mm).

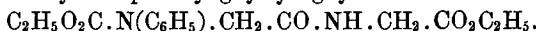


Ber. C 64.00, H 6.67, N 18.67.

Gef. » 63.98, » 6.74, » 18.46.

Das zum Vergleich aus Phenylglycinester und alkoholischem Ammoniak bei 100° bereitete Amid zeigte übereinstimmende Eigenschaften: den Schmelzpunkt von 136°, leichte Löslichkeit in Alkohol, Aceton, heißem Wasser, Schwerlöslichkeit in Äther. Die Literaturangaben¹⁾ führen wohl irrtümlich den Schmp. 133° und leichte Löslichkeit in Äther an.

Carbäthoxyl-*N*-phenylglycyl-glycinester der α -Reihe.



Eine aus 10 g Carbäthoxyl-*N*-phenylglycin bereitete Lösung des Chlorids wurde allmählich unter Umschütteln zu einer mit Eis gekühlten, scharf getrockneten, ätherischen Lösung von überschüssigem Glycinester gegeben, der nach der Vorschrift von Emil Fischer²⁾ aus 40 g des Hydrochlorats bereitet war. Die Umsetzung verlief unter geringer Wärmeentwicklung und unter Abscheidung von krystallisiertem Glycinesterchlorhydrat. Nach viertelstündigem Stehen wurde durch Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in die gekühlte, alkalisch reagierende, ätherische Lösung auch der überschüssige Glycinester als Salz gefällt. Dann wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und in das eingeengte Filtrat trocknes Ammoniak eingeleitet, um das stets vorhandene Carbäthoxylphenylglycin, das von mangelhafter Chlorierung oder der Zersetzung des Chlorids durch Feuchtigkeit herstammt, als Ammoniumsalz zu beseitigen. Wurde die Behandlung mit Ammoniak unterlassen, so gelang es nicht, den gesuchten Ester krystallisiert zu gewinnen.

Das Filtrat vom Ammoniumsalz hinterließ nach dem völligen Verjagen des Äthers 10.4 g eines zähen, schwach gelb gefärbten Öls, das in einigen Tagen in Form von sehr weichen, feinen Nadeln krystallinisch erstarrte. Die Ausbeute, die wesentlich von der Chlorierung abhängt, betrug bis zu 75 % der Theorie.

Zur Reinigung wurde der Ester in wenig Alkohol gelöst und durch Zusatz von Petroläther bis zur Trübung, Abkühlen und Reiben in farblosen Krystallen erhalten, die bei 62—63° schmolzen. Für die Analyse wurden sie über Schwefelsäure getrocknet.

0.1822 g Sbst.: 0.3901 g CO₂, 0.1049 g H₂O. — 0.1827 g Sbst.: 15 ccm N (19°, 747 mm).

¹⁾ B. J. Meyer, diese Berichte 8, 1157 [1875]. — C. A. Bischoff, diese Berichte 22, 1809 [1889].

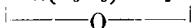
²⁾ Diese Berichte 34, 436 [1901].

$C_{15}H_{20}O_5N_2$. Ber. C 58.44, H 6.49, N 9.09.
Gef. » 58.39, » 6.40, » 9.32.

Der Ester ist mit Ausnahme von Petroläther in organischen Solventien sehr leicht löslich, in Wasser schwer löslich.

Durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure wird er nicht verändert; ebensowenig durch Erhitzen bis auf 280°.

N-Phenylglycyl-glycinamid-*N*-carbonsäure-Lacton,
 $OC.N(C_6H_5).CH_2.C:N.CH_2.CO.NH_2$.



2 g des α -Esters wurden mit 20 ccm eines Methylalkohols, der bei 0° mit Ammoniak gesättigt war, 3 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Beim Erkalten schied sich die Hauptmenge des amidierten Produktes in schönen Krystallen ab. Sie wurden abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Mit einer geringen Menge aus der Mutterlauge betrug die Ausbeute 87 % der Theorie.

Zur Analyse wurde die Substanz aus viel heißem Methylalkohol (etwa 600 Teilen) umgelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1085 g Sbst.: 0.2255 g CO_2 , 0.0437 g H_2O . — 0.1606 g Sbst.: 24.8 ccm N (21°, 765 mm).

$C_{11}H_{11}O_3N_3$. Ber. C 56.65, H 4.72, N 18.03.
Gef. » 56.68, » 4.48, » 17.79.

Nach der Analyse ist bei der Reaktion eine OC_2H_5 -Gruppe gegen die NH_2 -Gruppe ausgetauscht und außerdem ein Molekül Alkohol abgespalten worden. Da die gleiche Verbindung auch aus dem der β -Reihe angehörigen, später zu beschreibenden Lactonester entsteht, so muß Ammoniak gleichfalls eine isomerisierende Wirkung ausüben, und die gewählte Formel trägt dem Rechnung.

Das Amid krystallisiert in kurzen, harten Prismen, die zugespitzt sind, es sintert von 280° an und schmilzt bei 294—296° (korrig. 305°) zu einer braunen Flüssigkeit. Das Amid ist in Wasser und organischen Solventien so gut wie unlöslich, wenig nur in siedendem Methylalkohol löslich.

Carbäthoxyl-*N*-phenylglycyl-glycinamid der β -Reihe,
 $C_2H_5O_2C.N(C_6H_5).CH_2.C(OH):N.CH_2.CO.NH_2$.

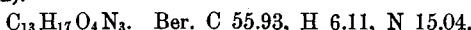
Dieser Ester ist das erste Reaktionsprodukt von Ammoniak mit dem α -Diester. Es läßt sich bloß fassen, wenn die Einwirkung in der Kälte erfolgt.

1 g α -Diester wurde in 10 ccm eines absoluten Alkohols gelöst, der bei gewöhnlicher Temperatur mit Ammoniak gesättigt war. Nach zwei Tagen hatte sich eine geringe Menge eines krystallinischen Niederschlags gebildet, der nach seinen Eigenschaften das oben beschriebene Lactonamid war. Das

Filtrat davon wurde in der Kälte von Ammoniak befreit und mit Petroläther versetzt. Die Menge der so abgeschiedenen Krystalle war 0.3 g und ebensoviel wurden noch erhalten, als der in der Mutterlauge befindliche α -Diester wieder 2 Tage mit Ammoniak reagiert hatte.

Für die Analyse wurden die Krystalle in kaltem, absolutem Alkohol gelöst, von geringen Mengen von Lactonamid abfiltriert und mit Petroläther gefällt, wobei sich nadelförmige Krystalle abschieden.

0.1554 g Sbst.: 0.3194 g CO₂, 0.0868 g H₂O. — 0.1070 g Sbst.: 14 ccm N (21°, 766 mm).



Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, stufenweise schwerer in Essigester, Chloroform, Wasser, Benzol, Äther, Petroläther. Im Capillarrohr rasch erhitzt schmilzt der Ester bei 134—135° (korrig. 137°). Bei weiterem Erwärmen entwickelt er gegen 220° Alkoholdampf und geht dabei wieder in ein festes Produkt über, das seinerseits erst bei 294—296° schmilzt. Es ist dies das Lactonamid, wie durch direkten Vergleich, auch durch die Mischprobe festgestellt worden ist.

Verseifung des Carbäthoxylphenyl-glycylglycinesters (α -Reihe) zur *N*-Phenylglycylglycin-N-carbonsäure (β -Reihe),
 $\text{HO}_2\text{C.N(C}_6\text{H}_5\text{).CH}_2\text{.C(OH):N.CH}_2\text{.CO}_2\text{H.}$

6 g Diester wurden mit 39 ccm Normalnatronlauge (2 Moleküle) auf dem Wasserbad erwärmt. Es erfolgte rasch Lösung und nach einer Stunde war, wie eine Titration ergab, fast alles Alkali neutralisiert. Der erkalteten Lösung wurde dann, um die Säure in Freiheit zu setzen, das Säureäquivalent zugefügt. Eine Gasentwicklung war dabei nicht zu bemerken. Nach dem Eindampfen der klaren Lösung unter stark verminderter Druck hinterblieb ein mit Chlornatrium durchsetzter, hellbraun gefärbter Sirup, der durch Aufnehmen in absolutem Alkohol vom Salz befreit wurde. Das alkoholische Filtrat wurde nach Zusatz von etwas Wasser im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde beim Verreiben mit Äther pulvrig, ging aber jetzt nur noch teilweise mit Wasser in Lösung. Der darin schwer lösliche Anteil erwies sich als ein Anhydrid der Dicarbonsäure, die so leicht Wasser abspaltet, daß es auch bei sehr vorsichtigem Konzentrieren nicht gelang, sie krystallisiert und zugleich frei von Anhydrid zu erhalten.

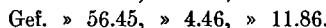
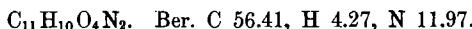
N-Phenylglycyl-glycin-N-carbonsäure-Lacton,
 $\text{O:C.N(C}_6\text{H}_5\text{).CH}_2\text{.C:N.CH}_2\text{.CO}_2\text{H.}$
 --- O ---

Deshalb haben wir das Verseifungsprodukt in dieses Anhydrid übergeführt und es so isoliert. Die Verwandlung geschieht leicht und quantitativ durch Kochen mit verdünnter Salzsäure.

Die wie beschrieben erhaltene Lösung von Dicarbonsäure und Kochsalz wurde mit 5 ccm 20-prozentiger Salzsäure versetzt und 5 Minuten lang im Sieden erhalten, wobei schon in der Hitze die Hälfte des Lactons in schönen Krystallen ausfiel; nach dem Erkalten betrug ihre Menge 2.75 g. Durch nochmaliges Aufkochen der Mutterlauge wurden erhalten 1.7 g, die Gesamt-ausbeute stieg dadurch auf 98 % der Theorie.

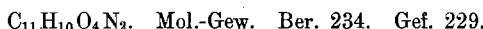
Zur Analyse wurde die Verbindung aus 200 Teilen heißem Wasser um-gelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1517 g Sbst.: 0.3140 g CO₂, 0.0609 g H₂O. — 0.1854 g Sbst.: 19.0 ccm N (18°, 759 mm).



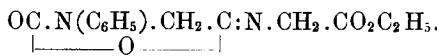
Eine Molekulargewichtsbestimmung gab folgende Zahlen:

0.2267 g Sbst. erhöhen den Siedepunkt von 16.2 g Aceton um 0.11°.



Die Substanz schmilzt bei 249—250° (korrig. 255—256°), sie kry-stallisiert aus Wasser in Form farbloser, verfilzter, harter Krystalle, die unter dem Mikroskop das Aussehen von Prismen mit abgeschrägten Ecken haben. Sie ist sehr leicht löslich in Eisessig und stufenweise schwerer in Aceton, Essigester, Alkohol, heißem Wasser (1:200), un-löslich in Ligroin, Benzol, Chloroform. Die wäßrige Lösung reagiert stark sauer.

N-Phenylglycyl-glycinester-N-carbonsäure-Lacton,

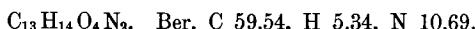


Der Versuch, die rohe, jedoch ziemlich reine Dicarbonsäure durch alkoholische Salzsäure in den zweifachen Ester überzuführen, ergab, daß auch dabei Wasserabspaltung stattfindet und daß bloß eine Carb-äthoxylgruppe entsteht. Die so erhaltene Verbindung war identisch mit dem Ester der aus der Lactonsäure in ähnlicher Weise sich bildete.

1 g davon wurde in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 20 ccm alkoholischer Salzsäure 5 Minuten lang gekocht. Beim Erkalten der Lösung schied sich schon der größte Teil in irisierenden Krystallen ab. Zusammen mit einer geringen Menge aus der Mutterlauge war die Ausbeute 90 % der Theorie.

Der aus Alkohol umgelöste Ester gab folgende Zahlen:

0.1517 g Sbst.: 0.3304 g CO₂, 0.0736 g H₂O. — 0.1782 g Sbst.: 17 ccm N (23°, 761 mm).



Eine Bestimmung des Molekulargewichts nach der Gefriermethode lieferte folgende Daten:

0.3429 g Sbst. bewirkten in 16.1 g Eisessig eine Depression von 0.305°.
 $C_{13}H_{14}O_4N_2$. Mol.-Gew. Ber. 262. Gef. 272.

Der Ester krystallisiert in breiten, dicht verwachsenen Prismen, die bei 153—154° (korrig. 155°) schmelzen. Er ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, Essigester und Benzol, ziemlich leicht in Alkohol und Eisessig, schwer in Äther, noch schwerer in Wasser, nicht in Petroläther.

Durch alkoholisches Ammoniak wird der Lactonester sehr leicht und glatt in ein Lactonamid verwandelt, das als identisch mit dem Einwirkungsprodukt von Ammoniak auf den α -Diester schon beschrieben worden ist.

Silbersalz der *N*-Phenylglycyl-glycin-*N*-carbonsäure.

Da eine direkte Veresterung der Dicarbonsäure unmöglich war, haben wir den Umweg über das Silbersalz eingeschlagen und zuerst dieses, wie folgt, dargestellt.

3 g der Lactonsäure wurden zur Aufhebung der Lactonbindung mit 2 Molekülen *n*-Natronlauge, = 25.7 ccm, eine Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Darnach wurde neutralisiert, wozu nur 0.7 ccm n -Salpetersäure erforderlich waren. Durch Zugabe von 10 ccm $\frac{1}{10}$ -Silbernitratlösung in der Kälte wurde das aus der Lauge stammende Chlor gefällt und das Filtrat mit 44 ccm 10-prozentiger Silbernitratlösung versetzt. Der entstandene weiße, voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt, mit eiskaltem Wasser ausgewaschen und rasch auf porösem Ton getrocknet. Erhalten wurden 4 g.

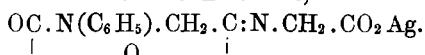
Die für die Analyse benutzte Menge war noch einiges Mal mit kaltem Wasser und zuletzt mit Alkohol ausgewaschen worden. Das lufttrockene Präparat enthielt Krystallwasser, das es aber im Vakuum über Schwefelsäure vollständig verlor.

0.2544 g Sbst.: 0.1174 g Ag.

$C_{11}H_{10}O_5N_2Ag_2$. Ber. Ag 46.35. Gef. Ag 46.15.

Das Salz löst sich in Wasser nicht unbeträchtlich. Es färbt sich am Licht ziemlich rasch, im Dunklen schon bei 80° braun. Beim Kochen mit Wasser wird es schnell zersetzt und liefert dabei hauptsächlich unter Abspaltung von Silberoxyd das

Silbersalz des *N*-Phenylglycyl-glycin-*N*-carbon-säure-Lactons,



Dieses fällt aus der vom Oxyd abfiltrierten Lösung in stark glänzenden, vierseitigen Tafeln aus, die identisch sind mit dem Salz, welches direkt aus der Lactonsäure gewonnen wird.

0.0474 g Sbst.: 0.0150 g Ag.

$C_{11}H_9O_4N_2Ag$. Ber. Ag 31.67. Gef. Ag 31.65.

Das Salz löst sich in etwa 50 Teilen heißem Wasser; am Licht färbt es sich braun.

Carbäthoxyl-N-phenylglycyl-glycinester der β -Reihe,
 $C_2H_5O_2C.N(C_6H_5).CH_2.C(OH):N.CH_3.CO_2C_2H_5.$

2 g frisch bereitetes Silbersalz der Dicarbonsäure wurden mit absolutem Äther übergossen und mit überschüssigem Jodäthyl (3 ccm) eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Vom entstandenen Jod-silber wurde abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und Äther und Jodäthyl verdampft. Das verbleibende, fast farblose Öl erstarrte beim Verreiben mit etwas Petroläther krystallinisch. Die Ausbeute betrug 1.1 g oder 90 % der Theorie. Aus viel Ligroin umgelöst, zeigte der Ester den Schmp. 105—106° (korrig. 107°); er schmilzt demnach 43° höher als der isomere α -Ester. Zur Analyse wurde der Ester in warmem, absolutem Alkohol gelöst, und die beim Abkühlen erfolgende Krystallisation durch Zusatz von etwas Ligroin verstärkt.

Er wurde über Schwefelsäure getrocknet.

0.1097 g Sbst.: 0.4265 g CO_2 , 0.1149 g H_2O . — 0.1456 g Sbst.: 12 ccm N (24°, 761 mm).

$C_{15}H_{20}O_5O_2$. Ber. C 58.44, H 6.49, N 9.09.
 Gef. » 58.33, » 6.40, » 9.31.

Der Ester ist in Aceton, Chloroform, Essigester, Benzol, Eisessig spielend leicht, in Alkohol und Äther etwas weniger löslich. In Ligroin und Wasser ist er sehr schwer löslich, und er fällt beim Abkühlen dieser Lösungen sofort in kleinen, breiten Prismen oder gestreiften Tafeln aus.

Im allgemeinen unterscheidet sich der β -Ester von der α -Verbindung durch etwas geringere Löslichkeit sowie durch seine größere Neigung zu krystallisieren.

Ein wesentlich verschiedenes Verhalten in chemischer Hinsicht zeigen die beiden Ester bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure.

Der α -Ester wird selbst durch längeres Kochen damit nicht verändert. Der β -Ester geht schon durch 10 Minuten langes Erwärmen vollständig in den oben beschriebenen Lactonester vom Schmp. 153—154° über.

Die Analyse der so erhaltenen Verbindung gab die der Formel entsprechenden Werte.

0.0882 g Sbst.: 0.1926 g CO_2 , 0.0407 g H_2O .
 $C_{13}H_{14}O_4N_2$. Ber. C 59.54, H 5.34.
 Gef. » 59.56, » 5.13.

Der gleiche Übergang in den Lactonester findet beim Erhitzen des β -Diesters auf etwa 220° statt.