

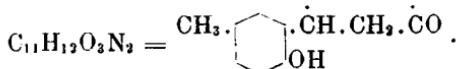
149° unter Zersetzung. Leicht löslich in heißem Alkohol und Wasser. Löslich in Alkalien, nicht löslich in verdünnten Säuren.

0.3530 g Sbst.: 35.6 ccm N (20°, 756 mm).

C₁₁H₁₄O₄N₂. Ber. N 11.8. Gef. N 11.4.

4-[2-Oxy-5-methyl-phenyl]-dihydro-uracil,

NH.CO.NH



Aus vorstehender Ureidosäure beim Erhitzen mit starker Salzsäure bis zum beginnenden Sieden. Beim Abkühlen fällt ein weißer, flockiger Niederschlag, der aus Alkohol umkristallisiert wird. Beginnt bei 235° sich zu zersetzen. Schmp. 245° unter Zersetzung. Löslich in Alkalien, unlöslich in verdünnten Säuren.

0.1951 g Sbst.: 22.5 ccm N (25°, 772 mm).

C₁₁H₁₂O₃N₂. Ber. N 12.7. Gef. N 13.0.

β -Amino- β -[2-oxy-5-methyl-phenyl]-propionsäure-äthylester, C₆H₅[CH(NH₂).CH₂.COOC₂H₅]¹(OH)²(CH₃)³.

Das Chlorhydrat dieses Esters erhält man durch viertelstündiges Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in ein Gemisch von 1 g Aminosäure und 5 ccm absoluten Alkohols ohne Kühlung. Beim Abkühlen in einer Kältemischung fallen derbe, weiße Krystalle aus. Zersetzungspunkt 149—150°. Leicht löslich in kaltem Wasser und heißem Alkohol, unlöslich in Äther.

0.3068 g Sbst.: 0.1710 g AgCl.

C₁₂H₁₇O₃N, HCl. Ber. Cl 13.7. Gef. Cl 13.8.

485. J. Houben und R. Freund: Synthese aromatischer Aminosäuren. V.¹⁾

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. November 1913.)

Wie in früheren Mitteilungen von dem einen von uns und seinen Mitarbeitern gezeigt worden ist, ist es möglich, die Kolbesche Synthese der Oxy-benzoësäuren aus Phenolaten und Kohlensäure auf Halogenmagnesium-Verbindungen der Arylamine zu übertragen und

¹⁾ Frühere Mitteilungen: J. Houben, B. 37, 3978 [1904]; J. Houben und A. Schottmüller, B. 42, 3729 [1909]; J. Houben, A. Schottmüller und R. Freund, B. 42, 4488 [1909]; J. Houben und R. Freund, B. 42, 4815 [1909].

sowohl sekundäre wie tertiäre, nicht aber primäre Basen in Aminosäuren überzuführen.

Während bei den sekundären Basen der Weg zweifellos über das Carbaminat führt, welches sich durch sukzessive Einwirkung eines Organomagnesiumhaloids und der Kohlensäure auf das Amin bildet, $R.NH(R') \rightarrow R.N(R')Mg.Hal \rightarrow R.N(R')COO Mg.Hal \rightarrow$ Umlagerung, scheint bei den tertiären eine direkte Kern-Carboxylierung auf bis jetzt noch nicht völlig aufgeklärte Weise vor sich zu gehen. Die in Betracht gezogene Annahme, es werde hierbei zunächst das *para*-ständige Wasserstoffatom durch einen Mg.Hal-Rest ersetzt, hat, wie früher auseinandergesetzt¹⁾, ihre Schwierigkeiten und harrt im übrigen noch immer eines exakten Beweises.

Eigentümlicherweise gelangen die bezeichneten Synthesen fast nur mit den Jodmagnesium-Verbindungen. Namentlich auch glückte die Übertragung der beim Dimethyl- und Diäthyl-anilin-Jodhydrat ausgeführten Kernsynthese auf die entsprechenden Brom- und Chlorhydrate in keiner Weise. Nur das Äthyl-anilin-magnesiumbromid hat bis jetzt, wenn auch in unbefriedigenden Ausbeuten, kerncarboxylierte Derivate gegeben. Aber damit ist immerhin die Aussicht auf Verwendung auch der billigeren und bequemeren Bromverbindungen an Stelle der Jodide erreicht und unsere bis dahin gehedte Ansicht von ihrer völligen Unbrauchbarkeit für unsere Synthesen widerlegt.

Das Haften größerer Radikale als Methyl oder Äthyl am Stickstoff des Arylamins scheint dem glatten Verlauf der Carboxyl-Wanderung abträglich. So erreichten wir beim Isoamyl-anilin, das wir zum Studium dieser Frage herangezogen haben, nicht annähernd die beim Methyl- und Äthyl-anilin erzielten Ausbeuten an Aminosäuren, so daß wir sogar von einer Analyse des Reaktionsproduktes Abstand nehmen mußten und zu seiner Charakterisierung eine zweite Synthese der *p*-Isoamylamino-benzoësäure benötigten.

Am interessantesten erschienen uns alle die Fälle, bei welchen das eingeführte Carboxyl in *ortho*-Stellung zum Stickstoff tritt, d. h. also in volliger Analogie zur Kolbeschen Umlagerung eine Bildung substituierter Anthranilsäuren stattfindet. Wie aus dem Experimentellen ersichtlich, ist in 4 Fällen ein derartiger Verlauf der Synthese festgestellt, abgesehen von den bereits mitgeteilten. Trotz der sehr geringen Mengen, in denen diese *o*-Aminosäuren unter den Reaktionsbedingungen bestehen bleiben — sie bilden sich wahrscheinlich in weit erheblicheren Anteilen —, halten wir einige Angaben über unsere Beobachtungen für angebracht, da sie immerhin bestimmte

¹⁾ B. 42, 4818 [1909].

Anhaltspunkte bezüglich interessanter homologer Anthranilsäuren geliefert haben.

Experimentelles.

Kerncarboxylierung des *N*-Isoamyl-anilins (Synthese der *p*-Isoamylamino-benzoësäure), $C_5H_{11} \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot COOH$.

33 g Isoamyl-anilin, 40 g Isoamyljodid, 5 g Magnesium werden durch Erhitzen auf 80° zur Reaktion gebracht, dann im Laufe eines Tages im Metallbad allmählich auf 220° erhitzt. Dann wird scharf getrocknete Kohlensäure zugeleitet und die Temperatur auf 260° gesteigert. Die Masse färbt sich rot und beginnt nach weiteren acht Stunden zäh zu werden und zu schäumen. Sie wird nun in Salzsäure gelöst, das nicht in Reaktion getretene Isoamyl-anilin mit Ammoniak wieder ausgefällt und auf einem nassen Faltenfilter abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure versetzt und gibt damit eine weiße Fällung, die getrocknet ca. 0.2 g wiegt. Aus Alkohol krystallisiert sie in schönen weißen Nadeln vom Schmp. $124-125^\circ$.

Darstellung der *p*-Isoamylamino-benzoësäure aus *p*-Amino-benzoësäure.

10 g reine *p*-Amino-benzoësäure werden mit 5 g Kaliumcarbonat in 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 11 g Isoamylbromid am Rückflußkühler gekocht. Nach einigen Stunden läßt man erkalten. Es scheiden sich Krysalte ab, die abgesaugt werden. Die Rohausbeute beträgt ca. 12 g. Durch Umkristallisierung erhält man die Säure rein. Sie zeigt den Schmp. $124-125^\circ$ (Capillarröhrchen), mit der aus Isoamylanilin gewonnenen den Mischschmelzpunkt $124-125^\circ$, ist also mit ihr identisch:

0.1517 g Sbst.: 0.3869 g CO_2 , 0.1140 g H_2O . — 0.1899 g Sbst.: 11.4 ccm N (21° , 760 mm).

$C_{12}H_{17}O_2N$. Ber. C 69.50, H 8.27, N 6.78.

Gef. » 69.56, » 8.41, » 6.84.

Die Säure bildet mit Alkalien eigenartige, schwammige Salze, die in alkalischer Lösung schwer löslich sind. Geringe Mengen der Säure vermögen konzentrierte Natronlauge in eine homogene gelatinöse Masse zu verwandeln.

N-Acetyl-[isoamyl-*p*-amino]-benzoësäure, $C_5H_{11} \cdot N(CO \cdot CH_3) \cdot C_6H_4 \cdot COOH$.

1 g *p*-Isoamylamino-benzoësäure wird in überschüssiger Natronlauge gelöst und mit einem Überschuß von Essigsäure-anhydrid geschüttelt, bis die Lösung sauer reagiert. Nach Zusatz von verdünnter Salzsäure fällt die Acetylverbindung sofort aus. Die Ausbeute beträgt 1.3 g, ist also gleich der theoretischen. Der Schmelzpunkt liegt bei $176-177^\circ$. Die Säure wird aus Wasser umkristallisiert. Hierbei setzt man nach dem Filtrieren etwas Salzsäure zu, um alle etwa nicht acetylierte Säure in Lösung zu halten. Die

acetylierte wird von verdünnter Mineralsäure zwar auch zuerst gelöst, fällt aber dann von selbst wieder aus und ist dann auch in reinem Wasser schwer löslich. Kocht man sie aber mit Wasser längere Zeit, so wird sie wieder leicht löslich. Dies Verhalten bedarf noch der Aufklärung.

0.1478 g Sbst.: 0.3654 g CO₂, 0.1033 g H₂O. — 0.1584 g Sbst.: 7.6 ccm N (21°, 762 mm).

C₁₄H₁₉O₃N. Ber. C 67.42, H 7.68, N 5.64.
Gef. » 67.43, » 7.82, » 5.48.

Einwirkung von Koblendioxyd auf Äthyl-anilin-magnesiumbromid beim Erhitzen im Druck-Kessel.

30 g Äthylanilin, 37 g Diäthylanilin, 27 g Bromäthyl und 62 g Magnesium werden unter Luft- und Feuchtigkeits-Abschluß allmählich erwärmt, schließlich 6 Stunden im Druckkessel auf 205° erhitzt, hierauf unter 27 Atmosphären Kohlensäuredruck auf 209° während 17 Stunden. Die Masse wird mit Chlorammonium versetzt und ein kräftiger Wasserdampfstrom eingeleitet. Das Salz der entstandenen *p*-Äthylamino-benzoësäure geht in Lösung, das *p*-Diäthylamino-benzoat nicht. So wurden 1 g *p*-Äthylamino-benzoësäure und 1.7 g Diäthylamino-säure gewonnen. Erstere krystallisierte aus Benzol in schön ausgebildeten rötlichen Rbomboedern vom Schmp. 175—176°, letztere aus Alkohol und schmolz in der Capillare bei 192—193°.

Die stark blau fluoreszierenden Mutterlaugen wurden ausgeäthert und so 1—2 g schöner, aber noch unreiner Krystalle gewonnen, die sich unschwer als *N*-Äthyl-anthranilsäure erkennen ließen, wie wir solche auch aus Äthyl-anilin-magnesiumjodid mit Kohlensäure erhalten haben¹⁾. Zur Charakterisierung der Säure haben wir noch einige ihrer Abkömmlinge dargestellt.

N-Carbomethoxy-*N*-äthyl-anthranilsäure,
C₆H₄(COOH).N(C₂H₅).COOCH₃.

0.5 g Athyl-anthranilsäure — aus *N*-Äthyl-anilin-magnesiumjodid und Kohlensäure gewonnen — wurden mit Natronlauge abgesättigt und mit Chlor-kohlensäure-methylester geschüttelt. Erhalten wurden 0.4 g Krystalle vom Schmp. 137° (Capillare). Die Säure bildet derbe, in Alkohol leicht lösliche Krystalle, die aus Wasser gut umkrystallisiert werden können.

0.1273 g Sbst.: 0.2771 g CO₂, 0.0678 g H₂O.

C₁₁H₁₃O₄N. Ber. C 59.16, H 5.87.
Gef. » 59.36, • 5.96.

Beim Erhitzen geht die Verbindung glatt in *N*-Äthyl-isato-säure-anhydrid über.

¹⁾ J. Houben und R. Freund, B. 42, 4825 [1909].

N-Carbäthoxyl-*N*-äthyl-antraniilsäure (E. Kellner¹)).
 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH}) \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$.

30 g Äthyl-anthranilsäure werden in 250 ccm Wasser mit 9.8 g Natriumcarbonat in Lösung gebracht und unter Wasserkühlung mit 23 g Chlorkohlen-säure-äthylester kräftig geschüttelt. Das ausfallende Öl erstarrt langsam in der Kälte und ist abgesaugt, im Mörser zerrieben und gründlich mit Wasser gewaschen nach dem Trocknen im Vakuum analysenrein. Der Schmelzpunkt ist 66–67° (Capillare), die Ausbeute beträgt 78% der theoretischen.

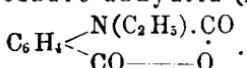
0.1936 g Sbst.: 0.4321 g CO₂, 0.1130 g H₂O. — 0.1824 g Sbst.: 9.8 ccm N (18°, 748 mm Hg).

$C_{12}H_{15}O_4N$. Ber. C 60.76, H 6.33, N 5.91.

Gef. » 60.87. » 6.51. » 6.12.

Die Verbindung löst sich leicht in vielen organischen Lösungsmitteln, auch in heißem Wasser. Zur Analyse diente ein Präparat, welches durch Fällen einer ammoniakalischen Lösung mit Salzsäure gewonnen worden war.

N-Äthyl-isatosäure-anhydrid (E. Kellner²),



15 g Carbäthoxyl-äthyl-antranilsäure werden im Ölbad 2 Stunden auf etwa 170° erhitzt, die nach dem Erkalten erstarrte Schmelze aus Alkohol umkrystallisiert. Man gewinnt 9.1 g Äthyl-isatosäureanhydrid vom Schmp. 123–124° (Capillarrohr), entsprechend einer Ausbeute von 76 % der theoretischen. Die Substanz stellt gelbliche Blättchen von rautenförmiger Begrenzung vor. Durch mehrfaches Umkrystallisieren wird sie fast farblos, ohne daß sich der Schmelzpunkt ändert. Sie sublimiert zu schönen, strahligen Krystallgebilden oder rautenförmigen Tafeln.

0.2004 g Sbst.: 0.4615 g CO₂, 0.0878 g H₂O. — 0.1741 g Sbst.: 11.1 ccm N (16°, 752 mm Hg).

$C_{10}H_9O_3N$. Ber. C 62.83, H 4.71, N 7.33.

Gef. » 62.81, » 4.90, » 7.37.

Das Anhydrid ist schwer löslich in Äther, noch weniger in Petroläther und Ligroin. Von den meisten andern gebräuchlichen Lösungsmitteln wird es hingegen aufgenommen.

Einwirkung von Kohlensäure in der Hitze auf *N*-Methyl-*o*-toluidino-magnesiumiodid unter Druck.

Dieser Versuch ist eine Abänderung des von Houben und Schottmüller³⁾ beschriebenen der Art, daß statt des dort ange-

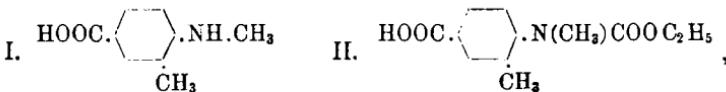
¹⁾ Inaug.-Diss. von Erich Kellner (Berlin 1910), S. 20 u. 21.

²⁾ *ibid.*, S. 23.

³⁾ J. Houben und A. Schottmüller, B. 42, 4490 [1909].

wandten Gemisches von *o*-Toluidin und Dimethyl-*o*-toluidin Monomethyl-*o*-toluidin zur Verwendung kam, außerdem mit starkem Kohlensäuredruck gearbeitet wurde.

70 g Methyl-*o*-toluidin, 5 g Magnesium und 30 g Jodmethil wurden am Rückflußkühler zur Reaktion gebracht, dann eine Stunde ohne Kohlensäure auf 200° und 17 Stunden unter 28 Atmosphären Kohlensäuredruck auf 210° im Druckkessel erhitzt. Dann wurde die Masse mit Salzsäure zersetzt, mit Natriumacetat versetzt und die entstandene Aminosäure ausgeäthert. Es wurde indessen nur 1.1 g Säure erhalten, die aus Wasser in glänzend weißen Blättchen kristallisierte und in der Capillare bei 199° schmolz. Sie war offenbar identisch mit der von Houben und Schottmüller bereits beschriebenen *N*-Methyl-*o*-toluidin-*p*-carbonsäure (Formel I),



vom Schmp. 201° und wurde noch durch ihr Carbäthoxyl-Derivat charakterisiert.

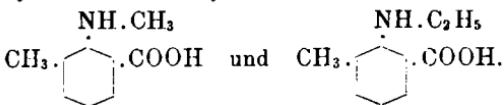
N-Carbäthoxy-*N*-methyl-*o*-toluidin-*p*-carbonsäure (Formel II).

0.94 g der *N*-Methyl-*o*-toluidin-*p*-carbonsäure wurden in 5.6 ccm *n*-Natriumlauge gelöst und mit 0.62 g Chlorkohlensäureester geschüttelt. Der ausfallende Niederschlag wurde aus Wasser umkristallisiert und wog dann 1 g, was 74 % der theoretischen Ausbeute entspricht. Die in Mineralsäuren unlösliche Verbindung bildet weiße Blättchen vom Schmp. 143—144° (Capillare).

0.1598 g Sbst.: 0.3538 g CO₂, 0.0910 g H₂O. — 0.1853 g Sbst.: 10.2 ccm N (16°, 745 mm).

C₁₂H₁₅NO₄. Ber. C 60.71, H 6.37, N 6.92.
Gef. » 60.39, » 6.37, » 6.28.

N-Methyl- und *N*-Äthyl-*o*-toluidin-*o*'-carbonsäure,

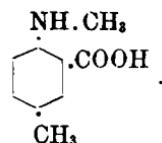


Bei einer Wiederholung der Carboxylierung des *N*-Methyl-*o*-toluidins wurden kleine Mengen einer Säure erhalten, die sich durch intensiv kornblumenblaue Fluoreszenz ihrer alkoholischen Lösungen sofort als eine *o*-Aminosäure kennzeichnete. Sie schmolz scharf bei 149° (Capillare). Zur Analyse reichte die erhaltene Substanz nicht aus. Wir fassen sie daher nur mit allem Vorbehalt als die vizinale *N*-Methyl-*o*-toluidin-*o*'-carbonsäure auf.

Ähnliches gilt von einer Aminosäure, die wir beim Erhitzen von Äthyl-*o*-toluidin, Jodäthyl und Magnesium bei 32 Atmosphären Kohlensäuredruck gewannen. Sie zeigte in der Capillare den scharfen Schmp.

137°, in alkoholischer Lösung intensiv blaue Fluorescenz und sublimierte in prachtvollen Nadeln. Wahrscheinlich liegt in ihr die *N*-Äthyl-*o*-toluidin-*o*'-carbonsäure obiger Formel vor.

Kern-Carboxylierung des *N*-Methyl-*p*-toluidins. Synthese der *N*-Methyl-*p*-toluidin-*o*-carbonsäure,



20 g *N*-Methyl-*p*-toluidin, 24 g Jodmethyl, 4.1 g Magnesium wurden unter Zuhilfenahme eines Kubikzentimeters Äther zur Reaktion gebracht. Dann wurden noch 23 g *N*-Dimethyl-*p*-toluidin als Lösungsmittel zugefügt und 50 Stdn. unter Einleiten trockner Kohlensäure auf 260° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird mit Salzsäure zersetzt, durch Zugabe von Natriumacetat essigsaurer gemacht und ausgeäthert, der Äther verdampft und der verbleibende Rückstand mit Petroläther extrahiert. So gewinnt man etwa 1 g Krystalle, die, mehrfach aus Petroläther umkristallisiert, in der Capillare nicht ganz scharf bei 128° schmelzen.

0.1266 g Sbst.: 0.3030 g CO₂, 0.0760 g H₂O.

C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.41, H 6.71.

Gef. » 65.27, » 6.72.

Über die Konstitution dieser Säure kann nach Entstehungsweise und Eigenschaften kein Zweifel herrschen. Sie zeigte ganz die charakteristischen Eigentümlichkeiten der *o*-Amino-benzoësäuren, so namentlich die blaue Fluorescenz alkoholischer Lösungen im höchsten Grade, und sublimierte in feinen Nadelchen.

486. Wilhelm Traube und Harold W. Dudley¹⁾:
Über die Methylierung des Guanins und über neue Synthesen des Paraxanthins, Heteroxanthins und 1-Methyl-xanthins.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. November 1913.)

Von den der Theorie nach möglichen Methylderivaten des Guanins sind bisher zwei bekannt geworden, das 7-Methyl-guanin und das 1.7-Dimethyl-guanin. Beide wurden von E. Fischer²⁾ synthetisch dargestellt; das 7-Methyl-guanin isolierten Krüger und Salomon³⁾ später auch aus dem Harn.

¹⁾ Vergl. H. W. Dudley, Inaugural-Dissertation, Berlin 1912.

²⁾ B. 30, 2400 [1897]. ³⁾ H. 26, 389.