

0.2031 g Subst.: 0.5339 g CO<sub>2</sub>, 0.1038 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 71.83, H 5.63.

Gef. » 71.69, » 5.73.

Die Verbindung schmilzt bei 192° und bildet blaß grünlichgelbe Krystalle, die hinter der Blauscheibe schwach gelbgrün fluorescieren. Ihre Lösung in Alkali ist farblos.

*p*-Dimethylamino-benzal-desoxybenzoin,

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH:C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

2 g Desoxybenzoin und 1.5 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd wurden in Gegenwart einiger Tropfen Piperidin 12 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Die braungelbe, beim Erkalten teilweise erstarrende Schmelze wurde mit Alkohol aufgeköcht, und der sich beim Abkühlen ausscheidende Körper einige Male aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 1.9 g. Die Nadeln, die nahezu die Farbe des Chromgelbes haben, schmelzen bei 167°.

0.1947 g Subst.: 0.6012 g CO<sub>2</sub>, 0.1121 g H<sub>2</sub>O. — 0.2003 g Subst.: 7.1 ccm N (15°, 740 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ON. Ber. C 84.40, H 6.42, N 4.28.

Gef. » 84.21, » 6.44, » 4.09.

### 93. E. Salkowski: Über Lactyl-*p*-aminobenzoessäure.

[Aus der Chemischen Abteilung des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 28. Februar 1917.)

In meiner Mitteilung »Über einige Isäthionsäure-Derivate<sup>1)</sup> habe ich erwähnt, daß auch andere organische Säuren außer der Isäthionsäure die Eigenschaft haben, den *p*-Aminobenzoessäure-äthylester (Anästhesin) zu lösen. In hervorragendem Grade tut dies die Milchsäure (Gärungsmilchsäure). Es schien mir von Interesse, zu versuchen, ob sich vielleicht auf demselben Wege, wie bei der Isäthionsäure, Lactyl-*p*-aminobenzoessäure erhalten ließe und aus dieser der Äthylester, der möglicherweise die gewünschten Eigenschaften, anästhesierend zu wirken und in Wasser löslich zu sein, zeigen könnte, wenn dies auch wenig wahrscheinlich war. Außerdem war eine Lactyl-*p*-aminobenzoessäure auch nach einer gewissen Richtung hin, auf die ich hier nicht näher eingehen möchte, von physiologischem Interesse.

<sup>1)</sup> B. 49, 1376 [1916].

Die Darstellung der Säure schloß sich eng an die der Isäthionylaminobenzoesäure an, nur mit dem Unterschied, daß nicht äquimolekulare Mengen in Anwendung kamen, sondern die Milchsäure im Überschuß. Der Überschuß wurde angewendet mit Rücksicht darauf, daß die käufliche Milchsäure ja stets Wasser enthält und Milchsäureanhydrid, von dem es zweifelhaft war, ob es sich an der Reaktion beteiligen würde, und ein Überschuß konnte unbedenklich angewendet werden, nachdem ein Vorversuch gezeigt hatte, daß eine reichliche Bildung der erwarteten Säure selbst bei Anwendung einer Milchsäure eintrat, die nur 20% Ester gelöst enthielt. Die Darstellung verlief folgendermaßen:

Es kamen in der Regel 5 g von beiden Materialien in Anwendung. Der *p*-Aminobenzoesäure-äthylester wurde in die erhitzte Milchsäure eingetragen, in der er sich leicht löste. Die Lösung wurde 4 Stunden bei 140–143° erhitzt. Nach dem Erkalten fand sich eine dunkelbraune, zähe, halbfeste Masse. Da diese sich schlecht aus dem Erhitzungsgefäß entfernen ließ, wurde sie durch Erhitzen mit etwa 20 ccm 15-prozentiger Natronlauge in Lösung übergeführt. Dabei trat zuerst Schmelzung unter Bildung öligler Tropfen ein, die sich allmählich lösten. Die auf etwa 50 ccm mit Wasser verdünnte Lösung wurde von einem geringen ungelösten Rest abfiltriert, dann mit Salzsäure versetzt, wobei sie sofort zu einem Krystallbrei erstarrte<sup>1)</sup>. Dieser wurde mit Wasser verdünnt, abgenutscht und einige Male mit kaltem Wasser gewaschen, dann aus siedendem Wasser — etwa 250 ccm — unter Zusatz von ein wenig Blutkohle (Merck) umkrystallisiert. Die Lösung erschien völlig farblos oder mit einem leichten Stich ins Gelbliche. Beim Erkalten schied sich alsbald die Säure in Nadeln aus, die nach dem Abnutschen und Trocknen an der Luft eine sehr leichte, wollige, aus mit einander verfilzten Nadeln bestehende Masse bildeten.

Die (krystallwasserfreie) Säure gab sofort ohne weitere Reinigung auf Lactylaminobenzoesäure,  $C_{11}H_{11}NO_4$ , stimmende Zahlen.

0.1466 g Sbst.: 0.3092 g  $CO_2$ , 0.0700 g  $H_2O$ . — 0.1511 g Sbst.: 0.3175 g  $CO_2$ , 0.0727 g  $H_2O$ . — 0.1605 g Sbst.: 9.4 ccm  $N$  (15°, 756 mm).<sup>2)</sup>

Ber. C 57.42, H 5.26, N 6.70.

Gef. » 57.52, 57.30, » 5.30, 5.35, » 6.82.

Das Silbersalz wurde durch Fällung des Ammoniumsalzes mit einem geringen Überschuß von Silbernitrat als weißer Niederschlag erhalten, dann abgenutscht, mit Wasser gewaschen und abgepreßt.

<sup>1)</sup> Die salzsaure Mutterlauge enthält *p*-Aminobenzoesäure, auch in der Rohsäure war etwas von dieser nachweisbar, beim Umkrystallisieren scheidet sie sich als leichter löslich nicht aus.

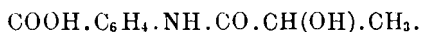
<sup>2)</sup> Die Bestimmungen von C, H und N sind, wie in meiner vorigen Mitteilung, von dem Präparator des Chemischen Universitätsinstituts Hrn. Wetzel ausgeführt.

0.3687 g bei 105° getrocknet (es verlor, exsiccator-trocken, dabei nur wenige Zehntel Milligramm an Gewicht) gaben beim Glühen 0.1265 g Silber.  
 $C_{10}H_{10}AgNO_4$ . Ber. 34.18. Gef. 34.31.

0.5060 g des durch Fällung einer genau neutralen Lösung des Natriumsalzes mit Kupfersulfat als mikrokristallinischer Niederschlag erhaltenen Kupfersalzes gab, bei 105° getrocknet, 0.0809 g CuO. Cu für  $(C_{10}H_{10}NO_4)_2Cu$ .  
 Ber. 13.26. Gef. 12.78.

0.5479 g erforderten zur Herstellung neutraler Reaktion (Phenolphthalein als Indikator) 26.0 %<sub>10</sub>-Natronlauge. Daraus ergibt sich als Mol.-Gew.  
 Ber. 209. Gef. 210.7.

Die Konstitution der Säure ist ohne Zweifel:



Von den Eigenschaften der Säure sei noch erwähnt: Schmp. 215°, sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in siedendem, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther.

Da ich Versuche über das Verhalten der Säure im Organismus in Aussicht genommen habe, wenn die Zeitumstände dieses gestatten, schien es mir wünschenswert, die Fällbarkeit und die Zersetzbarkeit der Säure festzustellen. Eine etwa 2 1/2-prozentige, genau neutrale Lösung (Natriumsalz) wird nicht gefällt durch Bariumchlorid, Zinksulfat, Zinkacetat, Quecksilberchlorid, gefällt durch Kalialaun (im Überschuß löslich; beim Stehen sehr bald kristallinisch werdender Niederschlag), Kupfersulfat (mikrokristallinisch), neutrales Bleiacetat (anfangs verschwindender, dann bleibender, im Überschuß des Fällungsmittels löslicher Niederschlag), bas. Bleiacetat, Ferrichlorid, Ferriammoniumsulfat, Silbernitrat (Niederschlag in  $NH_3$  löslich, bei Zusatz von NaOH und Kochen schöner zusammenhängender Silberspiegel).

Die wäßrige Lösung der Säure färbt sich mit Ferrichlorid nicht, während die *p*-Aminobenzoesäure damit braunrote Färbung gibt, bezw. so gefärbten Niederschlag. Diese Reaktion kann zur Prüfung von Lactyl-*p*-aminobenzoesäure auf etwa beigemengte *p*-Aminobenzoesäure dienen.

Die Säure wird durch anhaltendes Erhitzen mit verdünnter Salzsäure und Natronlauge zersetzt.

0.5 g 2 Stunden am Rückflußkühler mit 50 ccm %<sub>1</sub>-Salzsäure gekocht, dann auf dem Wasserbad zur Trockne; Rückstand in Natriumcarbonatlösung gelöst, mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallene Säure erwies sich nach Schmelzpunkt und Eisenchlorid-Reaktion usw. als *p*-Amino-benzoesäure. Das eingedampfte Filtrat ergab keine weitere Kristallisation dieser Säure, die Mutterlauge enthielt reichlich Milchsäure. Die Lactyl-aminobenzoesäure war also restlos gespalten.

1 g mit 50 ccm %<sub>1</sub>-Natronlauge 2 Stunden gekocht: vollständige Zersetzung, reichliche Milchsäure-Abspaltung.

Dagegen wurde die Säure unzersetzt wiedererhalten, als 0.5 g mit der doppelten Menge Natriumcarbonatlösung, wie zur Bildung des normalen Salzes erforderlich, auf dem Wasserbad völlig zur Trockne gedampft wurde: weder *p*-Aminobenzoesäure, noch Milchsäure war nachweisbar. Die Säure ist also resistenter, als die Isäthionylaminobenzoesäure, von der unter gleichen Bedingungen ein Teil zersetzt wird.

Bei der Darstellung der Lactyl-aminobenzoesäure aus Anästhesin war mir aufgefallen, daß die Schmelze zur Lösung Erhitzen mit Natronlauge erforderte, kohlen saure Alkalien nicht lösend wirkten. Dieses Verhalten brachte mich auf die Vermutung, daß das Reaktionsprodukt gar nicht die Säure darstellt, sondern den Äthylester, daß also abweichend von der Einwirkung der Isäthionsäure auf das Anästhesin kein Äthylalkohol abgespalten wird. Diese Vermutung konnte leicht bestätigt werden.

Das Reaktionsprodukt einer Operation mit 5 g Anästhesin wurde unter Zusatz von Wasser geschmolzen, mit heißem Wasser in einen Rundkolben gespült und nach Zusatz von etwa 20 ccm 15-prozentiger Natronlauge am Rückflußkühler bis zur völligen Lösung erhitzt (sonst war meistens etwas Öl ungelöst geblieben). Der Kühler trug an seinem oberen Ende einen mit einem Minimum von Wasser beschickten Absorptionsapparat.

Nach Beandigung des Erhitzens gab der Inhalt des Absorptionsapparates schwache Jodoformreaktion, enthielt gleichzeitig Spuren von Ammoniak, die sich durch vorübergehende Schwärzung (Jodstickstoffbildung) bei Zusatz der Jodjodkaliumlösung bemerkbar machten.

Von dem Inhalt des Kolbens wurden etwa 30 ccm abdestilliert. Proben des Destillates gaben Jodoform-Reaktion und mit Kaliumchromat + Schwefelsäure Acetaldehyd, kenntlich an dem charakteristischen Geruch und der sofortigen Schwärzung eines mit ammoniakalisch-alkalischer Silberlösung getränkten Filtrierpapier-Streifens beim Einführen in das betreffende Reagensglas. Es gelang auch, aus der Hauptmenge des Destillates durch fraktionierte Destillation einige auf einem Uhrglas aufgefangene Tropfen zu erhalten, die angezündet mit blauer Flamme brannten.

Danach ist es nicht zweifelhaft, daß sich nicht wie bei der Isäthionsäure die entsprechende Säure bildet, sondern der Äthylester.

Zur Reinigung, namentlich Befreiung von beigemischter Milchsäure wurde die ätherische Lösung einer anderen Quantität des Rohproduktes wiederholt so lange mit erneuten Quantitäten schwacher Natriumcarbonatlösung geschüttelt, bis in der alkalischen Flüssigkeit keine Milchsäure mehr nachweisbar war<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Die Prüfung auf Milchsäure geschah durch Zusatz von Jod-Jodkalium-Lösung + Natronlauge. Dabei ist es jedoch erforderlich, den in der Probe gelösten Äther vorher durch Erhitzen zu entfernen, da sonst die Jodoform-Ausscheidung trotz der Gegenwart von Milchsäure ausbleiben kann. Das Ver-

dann mit Wasser geschüttelt. Die ätherische Lösung hinterließ nach Abdestillieren und anhaltendem Erhitzen zur Vertreibung anhängenden Äthers einen bräunlichen Sirup, der keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Da der Äthylester keine der gewünschten Eigenschaften zeigte, d. h. weder anästhesierend wirkte, noch in Wasser löslich war, wurde auf die Darstellung desselben aus der Säure verzichtet. Der Verlust der spezifischen anästhesierenden Wirkung durch Einführung des Milchsäurerestes ist in theoretischer Beziehung nicht ohne Interesse.

Die Lactyl-*p*-aminobenzoesäure läßt sich auch, wie kaum gesagt zu werden braucht, durch Erhitzen eines innigen Gemisches von *p*-Aminobenzoesäure und Milchsäure (auflösen tut sich die *p*-Aminobenzoesäure in der Milchsäure nicht) darstellen. Das Reaktionsprodukt hat ein ganz anderes Aussehen, als das aus dem Anästhesin erhaltene. Es bildet eine gelbe harte Masse, die sich nicht nur in Natronlauge, sondern auch in Natriumcarbonatlösung löst, indessen erfolgt die Lösung bei der harten Beschaffenheit der Schmelze nur langsam und schwer vollständig, es empfiehlt sich daher, auch hier Natronlauge anzuwenden, jedoch genügt eine verdünnte Lösung. Ein geringer Überschuß von Salzsäure zur Fällung schadet nicht. Selbstverständlich ist die Darstellung aus der *p*-Aminobenzoesäure der aus dem Äthylester vorzuziehen, sie empfiehlt sich u. a. auch dadurch, daß die alkalische Lösung weniger gefärbt erscheint.

#### **94. Siegfried Skraup: Erwiderung auf die Bemerkungen von Werner Schulemann zu meiner Arbeit<sup>1)</sup>: »Über Vitalfärbung mit einfachsten Farbstoffen und ihre Fixierung.**

(Eingegangen am 21. März 1917.)

Von den im letzten Heft der »Berichte« erschienenen Bemerkungen<sup>2)</sup> zu meiner genannten Arbeit muß ich eine einzige als stichhaltig anerkennen. Die Arbeit von Schulemann in der Deutschen med. Wochenschr. 1914, Nr. 30 habe ich zu meinem größten Bedauern übersehen, und es ist demnach in meiner Veröffentlichung in der Besprechung der vorhandenen Literatur von Seite 2146, 105 mm an der

hältnis ist also dasselbe, wie ich es früher für die Prüfung auf Phenol durch Bromwasser in ätherhaltigen Lösungen angegeben habe (H. 8, 428 [1883]), übrigens auch für die Prüfung auf Jod in dünnen Jodkaliumlösungen durch Ansäuern, Kaliumnitrit und Chloroform (H. 83, 164 [1913]).

<sup>1)</sup> B. 49, 2142 [1916],

<sup>2)</sup> B. 50, 402 [1917].