Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der
Königlichen Akademie der Wissenschaften in München.

Ueber neue Arzneimittel;

von *Alfred Einhorn*.

[Zweite Abhandlung.]

(Eingelaufen am 6. März 1900.)

4. Ueber die Glycocollverbindungen der Ester aromatischer Amido- und Amidooxysäuren;

von *Alfred Einhorn* und *Max Oppenheimer*.

Die m-p-Amidooxybenzoësäuremethylester, die Orthoforme, bilden mit Mineralsäuren gut krystallisirende Salze, die wie die Ester selber die Fähigkeit besitzen, in Contact mit freiliegenden Nervenendigungen eine sehr lange anhaltende Localanästhesie zu erzeugen. Nichtsdestoweniger sind diese Salze zu subcutanen Injectionen durchaus unbrauchbar, weil ihre Lösungen sauer reagiren. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, die Orthoforme in zu diesem Zweck geeignete Substanzen überzuführen.

Die Fähigkeit, locale Anästhesie zu erzeugen, ist nach unserer Ansicht den Orthoformen in ihrer Eigenschaft als aromatische Ester eigen und resultirt nicht etwa von der Anwesenheit der Amidogruppe, letztere ist vielmehr nur von secundärer Bedeutung. Es sollte darum möglich sein, die Amidogruppe, welche in den Orthoformen durch die negativen Atom-complexe stark abgeschwächt ist, durch stärkere basische Gruppen zu substituiren, und so zu anästhesirenden Verbindungen zu gelangen, deren mineralsaure Salze neutrale Reaction zeigen und zu subcutanen Injectionen verwendbar wären.

Wir haben daher aus den Chloracetylverbindungen der m-p-Amidooxybenzoësäuremethylester mit Aminen die Glycocoll-

verbindungen der Orthoforme hergestellt, welche, wie zu erwarten war, neutral reagirende Salze bilden und anästhesiren. Merkwürdiger Weise ist aber das Anästhesirungsvermögen der Glycocolloverbindungen der Orthoforme weit schwächer als das ihrer Muttersubstanzen und sie sind aus diesem Grunde für unsere Zwecke unbrauchbar. Wir haben aber selbstverständlich ausser den Orthoformen noch andere Amido- und Amidooxyester der aromatischen Reihe in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen und schliesslich in der Diäthylglycocolloverbindung des 5-Amido-2-oxybenzoesäuremethylesters eine Substanz gefunden, deren neutral reagirendes salzsaures Salz nicht nur für subcutane Injectionen geeignet ist, sondern auch eine complete Anästhesie erzeugt, die sogar von längerer Dauer ist als die Empfindungslosigkeit, die man durch Cocaïn zu bewirken vermag. Bei der pharmakologischen Untersuchung der Verbindung, welche Herr Privatdocent Dr. Heinz in Erlangen auszuführen die Güte hatte, hat sich ferner herausgestellt, dass sie mehr als zehn Mal weniger giftig als Cocaïn ist und antiseptische Eigenschaften besitzt. Infolge dessen haben wir uns schon vor Jahresfrist veranlasst gesehen, die Verbindung, deren Fabrikation die Farbwerke vormals Meister, Lucius & Brüning in Höchst übernommen haben, durch eine Mittheilung in der Münchener Medicinischen Wochenschrift¹⁾ der ärztlichen Welt und zwar unter dem Namen „Nirvanin“ zu übergeben.

Es liegen zur Zeit mehr als 30 medicinische Publicationen über die Verbindung vor, aus denen zur Evidenz hervorgeht, dass sie zur Erzeugung von Infiltrations- und regionärer Anästhesie bei kleineren und grösseren chirurgischen Operationen geeignet ist und besonders auch mit Vortheil zur schmerzlosen Extraction der Zähne subcutan injicirt werden kann.

Wie die Orthoforme vermag die Verbindung, und hierdurch unterscheidet sie sich vom Cocaïn, jedoch nicht durch intacte Schleimhäute zu wirken; immerhin dürfte es Interesse

¹⁾ Münchener med. Wochenschr. 1898 Nr. 49.

bieten, dass man auf die beschriebene Weise der Salicylsäure die in der Praxis hauptsächlich geschätzten Eigenschaften des Cocaïns fast vollständig verleihen kann.

In chemischer Beziehung bot die Reaction, welche sich bei der Einwirkung der Amine auf die Chloracetylverbindungen der Ester aromatischer Orthoamidooxysäuren vollzieht, einige Beachtung, weil dabei neben den Glycocollverbindungen die entsprechenden Ketomorpholincarbonsäureester entstehen, die wie das Ketophenmorpholin²⁾ vielleicht nach zwei tautomeren Formen reagiren; so liefert z. B. der Chloracetyl-amido-p-oxybenzoësäuremethylester mit Diäthylamin den m-Diäthylglycocoll-p-oxybenzoësäuremethylester und den 2-Ketomorpholin-6-carbonsäuremethylester

Chloracetylverbindungen der Ester der aromatischen Amido- und Amidooxysäuren.

Die Chloracetylverbindungen der Amidobenzoësäure- und Amidozimmtsäureester haben wir durch mehrstündiges Kochen der in der achtfachen Menge Benzol gelösten Amidoester mit einem geringen Ueberschuss von Chloracetylchlorid bis zum Aufhören der Salzsäureentwicklung dargestellt, die in der Regel nach zwei Stunden sistirte. In einigen Fällen scheiden sich die Chloracetylverbindungen der Amidoester direct beim Erkalten, gewöhnlich aber erst nach vorherigem Eindunsten

²⁾ Wheeler und Barnes, Amer. chem. Journ. **20**, 555.

aus der Benzollösung in krystallisirtem Zustande ab. Die Chloracetylverbindungen der verschiedenen Amidosalicylsäure-ester lassen sich auf die gleiche Weise gewinnen, während der p-Amido-m-oxy- und der p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester, die sich in Benzol nicht so leicht lösen, in Benzol suspendirt der Einwirkung von Chloracetylchlorid unterworfen werden. In diesen Fällen ist acht- bis zehnstündiges Kochen auf dem Wasserbade erforderlich, bis sich die Orthoforme vollständig in die in Benzol ganz unlöslichen Chloracetylverbindungen verwandeln.

Chloracetylanthranilsäuremethylester,

Derselbe ist leicht löslich in Aether, Essigäther, Chloroform und Benzol und krystallisirt aus absolutem Alkohol in feinen, filzigen Nadeln. Schmelz. 98—99°.

0,2174 g gaben 0,4184 CO₂ und 0,0915 H₂O.

0,2162 g „ 12,2 ccm Stickgas bei 10,5° und 710 mm Druck.

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₀ NO ₃ Cl	Gefunden
C	52,74	52,48
H	4,39	4,64
N	6,15	6,29

Chloracetyl-m-amidobenzoësäuremethylester,

Den zur Darstellung der Chloracetylverbindung benutzten öligen m-Amidobenzoësäuremethylester haben wir durch achtstündiges Kochen einer mit Salzsäure gesättigten methylalkoholischen Lösung der m-Amidobenzoësäure auf dem gewöhnlichen Wege dargestellt.

Die Chloracetylverbindung ist leicht in Benzol, Alkohol und Essigäther löslich und krystallisirt aus verdünntem Spirit in schwach braun gefärbten Kryställchen. Schmelzp. 98—99°.

0,2578 g gaben 0,4988 CO₂ und 0,1088 H₂O.

0,2963 g „ 16,7 ccm Stickgas bei 12,5° und 723,5 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₁₀ NO ₃ Cl	
C	52,74	52,75
H	4,39	4,65
N	6,15	6,34

Chloracetyl-p-amidobenzoësäuremethylester,

Der p-Amidobenzoësäuremethylester ist noch nicht beschrieben worden, sein salzsaures Salz scheidet sich direct ab, wenn man die mit Salzsäure gesättigte Lösung der p-Amidobenzoësäure in der zehnfachen Menge Methylalkohol sechs Stunden rückfliessend kocht und erkalten lässt. Auf Zusatz von Soda zur wässrigen Lösung erhält man den freien *p*-Amidobenzoësäuremethylester, der aus methylalkoholischer Lösung auf Zusatz von heissem Wasser in dünnen, glimmerglänzenden Blättchen krystallisirt. Schmelzp. 112°.

0,291 g gaben 19,2 ccm Stickgas bei 14° und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₈ H ₉ NO ₂	
N	9,27	9,60

Die Chloracetylverbindung des Esters ist in Benzol schwer löslich und krystallisirt aus absolutem Alkohol in derben, weissen Krystallen. Schmelzp. 138°.

0,3033 g gaben 17,5 ccm Stickgas bei 11,5° und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₁₀ NO ₃ Cl	
N	6,15	6,40

Chloracetyl-m-amidozimmtsäuremethylester,

Er löst sich in Benzol und Alkohol und scheidet sich aus Spirit in feinen Nadelchen ab. Schmelzp. 122°.

0,2033 g gaben 10,2 ccm Stickgas bei 14° und 715 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{12}H_{12}NO_3Cl$	
N	5,52	5,54

Chloracetyl-p-amidozimmtsäuremethylester,

Den p-Amidozimmtsäuremethylester haben wir durch zwei-stündiges Kochen der mit Salzsäure gesättigten Lösung der p-Amidozimmtsäure in der zehnfachen Menge Methylalkohol dargestellt, wobei sich schon zu Beginn der Reaction ein Theil des salzsauren Salzes des Esters und der Rest beim Erkalten in hellbraunen Nadeln abscheidet, die sich bei circa 215° zer-setzen. Mit Soda fällt aus der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes der p-Amidozimmtsäuremethylester aus, welcher aus Benzol in prismatischen, goldbraunen Nadeln, Schmelzp. 128° bis 129°, krystallisirt. Derselbe wurde auch aus dem p-Nitro-zimmtsäuremethylester dargestellt, welcher zu dem Zweck in das Doppelte der berechneten Menge einer mit Salzsäure ge-sättigten Zinnchlorür-Eisessiglösung eingetragen wird. Bei ge-lindem Erwärmen löst er sich auf und nach einiger Zeit fällt das Zinndoppelsalz des Amidoesters aus, welches man abfiltrirt und in verdünnte Natronlauge einträgt, wobei sich der Ester abscheidet, den man ausäthert.

0,2337 g gaben 17,1 ccm Stickgas bei 14° und 722 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_{11}NO_3$	
N	7,9	8,17

Der Chloracetyl-p-amidozimmtsäuremethylester ist in Aether unlöslich und krystallisirt aus absolutem Alkohol in glänzenden, hellbraunen Nadeln und Blättchen. Schmelzp. 155—156°.

0,313 g gaben 0,6529 CO₂ und 0,1358 H₂O.

0,2786 g „ 14,5 ccm Stickgas bei 13,5° und 724 mm Druck.

	Berechnet für $C_{12}H_{12}NO_3Cl$	Gefunden
C	56,80	56,86
H	4,73	4,79
N	5,52	5,83

3-Chloracetyl-amido-o-oxybenzoësäuremethylester,

Aus Sprit krystallisirt die Verbindung in feinen, filzigen Nadelchen. Schmelzp. 106°.

0,2204 g gaben 11,7 ccm Stickgas bei 11° und 707 mm Druck.

	Berechnet für $C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Gefunden
N	5,74	5,96

5-Chloracetyl-amido-o-oxybenzoësäureester,

Der *Methylester* krystallisirt aus absolutem Alkohol in derben Krystallen. Schmelzp. 157°.

0,2911 g gaben 15,3 ccm Stickgas bei 10,5° und 707 mm Druck.

	Berechnet für $C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Gefunden
N	5,74	5,83

Der *Aethylester* löst sich leicht in Benzol, Alkohol und Chloroform und scheidet sich aus Sprit in feinen, weissen Nadelchen ab. Schmelzp. 131,5°.

0,2813 g gaben 14,4 ccm Stickgas bei 14° und 722 mm Druck.

	Berechnet für $C_{11}H_{12}NO_4Cl$	Gefunden
N	5,43	5,71

Kocht man den fein gepulverten Methylester mit Soda-lösung, so wird er verseift und beim Ansäuern fällt die *5-Chloracetyl-amido-o-oxybenzoësäure* aus, welche sich aus Eisessig in kleinen, warzenförmig gruppirten, grau gefärbten Kryställchen abscheidet, die bei 233—234° unter Zersetzung schmelzen.

Die Säure enthält 1 Mol. Krystallwasser, welches sie beim Trocknen verliert und giebt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

0,3568 g verloren bei 105° 0,0268 aq.

0,2528 g gaben 0,1437 AgCl.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_8NO_4Cl + aq$	
aq	7,27	7,51
AgCl	14,34	14,04

p-Chloracetylamido-*m*-oxybenzoësäuremethylester,

Die Verbindung ist unlöslich in Benzol und krystallisirt aus Alkohol in feinen, verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 187° bis 188°, an der Luft färbt sie sich schwach rosa.

0,2724 g gaben 14 ccm Stickgas bei 13° und 726 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	
N	5,74	5,79

m-Chloracetylamido-*p*-oxybenzoësäuremethylester,

Aus Alkohol scheidet sich die Verbindung in feinen Nadelchen ab. Schmelzp. 191—192°.

0,2905 g gaben 15,4 ccm Stickgas bei 14,5° und 726 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	
N	5,74	5,93

Einwirkung der Amine auf die Chloracetylverbindungen aromatischer Amido- und Oxyamidoester.

Die beschriebenen chloracetylierten Amido- und Amido-oxybenzoësäureester haben wir zur Gewinnung der Glycocol-Verbindungen mit primären und secundären Aminen umgesetzt.

Hierbei liefern die acylierten Amidoester, mag man Mono- oder Dimethyl- oder Aethylamin anwenden, in guter Ausbeute die Salze der Glycocollamidoester, z. B.:

Abweichend verhalten sich jedoch die Chloracetylverbindungen derjenigen aromatischen Amidooxysäureester, in welchen sich die Amido- und Oxygruppe in Orthostellung zu einander befinden, während diejenigen, in welchen diese Gruppen in anderen Stellungen stehen, sich normal verhalten.

Die Abweichung bei den orthosubstituirten Amidooxystern besteht darin, dass sich neben den Glycocollverbindungen, durch Abspaltung von Salzsäure aus den Chloracetyl-amido-o-oxysäureestern, die Morpholincarbonsäureester bilden; so verläuft z. B. die Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-Orthoform folgendermassen:

Methylamin und Aethylamin gelangten in $33\frac{1}{3}$ procentiger wässriger Lösung in der Regel in der Weise zur Einwirkung, dass die Chloracetylverbindungen mit einem Ueberschuss der theoretisch erforderlichen Menge wässriger Aminlösung und absolutem Alkohol in einer Druckflasche circa drei Stunden im Wasserbade erwärmt wurden. Die Methyl- und Aethylglycocollverbindungen der resultirenden aromatischen Amido- und Amidooxysäureester liefern mit salpetriger Säure sämmtlich Nitroverbindungen, welche die Liebermann'sche Reaction geben.

Dimethylamin haben wir im Ueberschuss in 15 procentiger alkoholischer Lösung in der Kälte 24 Stunden auf die Chloracetylverbindungen einwirken lassen und schliesslich noch eine Stunde erwärmt.

Diäthylamin wurde mit den Chloracetylverbindungen der Orthoamidooxyester unter Abkühlung entweder direct oder in Verbindung mit Pyridin zusammengebracht, bei den meisten anderen Estern gelangte es jedoch und zwar ebenfalls in geringem Ueberschuss in absoluter alkoholischer Lösung zur Einwirkung und es war dann circa dreistündiges Erwärmen auf dem Wasserbade erforderlich. Die Fälle, bei denen wir von dieser Regel abweichen mussten, werden wir im Folgenden besonders berücksichtigen.

Zur Isolirung der Glycocollverbindungen haben wir die Reaktionsmasse in der Regel durch Eindunsten auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit und den Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei etwa nicht in Reaction getretene Chloracetylverbindung ausfällt, die man abfiltrirt. Macht man nun mit kohlensaurem Kali alkalisch — in einigen Fällen ist sogar Sättigung erforderlich, und äthert aus, so bleiben beim Abdestilliren des Lösungsmittels, nachdem sich zuvor die überschüssigen Aminbasen verflüchtigt haben, die Glycocollverbindungen der aromatischen Amido- resp. Amidooxyester theils als Oele, theils krystallisirt zurück. Dieselben liefern in Wasser leicht lösliche, neutral reagirende, salzsaure Salze.

Glycocollanthranilsäuremethylester,

Der *Methylglycocollanthranilsäuremethylester* stellt ein goldgelbes Oel dar, löst sich in Aether und giebt mit alkoholischer Salzsäure ein *salzsaures Salz*, das aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aether in feinen, weissen Kryställchen vom Schmelzp. 202° erhalten wird und neutral reagirt.

0,1724 g gaben 17,0 ccm Stickgas bei 11° und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	
N	10,83	10,90

Der *Aethylglycocollanthranilsäuremethylester* bildet ein farbloses Oel und giebt mit alkoholischer Salzsäure ein *salzsaures Salz*, welches in Wasser leicht löslich ist. Aus Aceton krystallisirt es auf Zusatz weniger Tropfen Wasser und schmilzt unter Zersetzung bei 191° .

0,2506 g gaben 22,3 ccm Stickgas bei $13,5^{\circ}$ und 724 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	
N	10,27	10,15

Der *Dimethylglycocollanthranilsäuremethylester*, ebenfalls als farbloses Oel erhalten, giebt mit Halogenwasserstoffsäuren Salze.

Das *bromwasserstoffsaure Salz* krystallisirt aus absolutem Alkohol in derben, weissen Kryställchen und schmilzt bei 195° unter Zersetzung. Es ist von den Salzen, welche wir unter Händen hatten, das einzige, welches in wässriger Lösung sauer reagirt.

0,2623 g gaben 0,4333 CO_2 und 0,1314 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HBr}$	
C	45,42	45,10
H	5,36	5,56

Diäthylglycocollanthranilsäuremethylester. Die farblose, in Aether lösliche ölige Base liefert ein *bromwasserstoffsäures Salz*, das aus Alkohol auf Zusatz von Aether in feinen, sternförmig gruppirten Nadelchen vom Schmelzpt. 120° krystallisirt.

0,173 g gaben 12,7 ccm Stickgas bei $11,5^{\circ}$ und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_2O_3.HBr$	
N	8,11	8,15

Glycocol-m-amidobenzoësäuremethylester,

Der *Aethylglycocol-m-amidobenzoësäuremethylester* wird als farbloses Oel erhalten, welches allmählich erstarrt und bei $68-69^{\circ}$ schmilzt, jedoch schon vorher erweicht. Die Verbindung ist in Aether, Alkohol, Chloroform und Essigäther löslich und liefert mit alkoholischer Salzsäure ein *salzsaures Salz*, das aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aceton in feinen Nadelchen ausfällt. Schmelzpt. $193-194^{\circ}$.

0,2171 g gaben 19,9 ccm Stickgas bei $12,5^{\circ}$ und 724 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{12}H_{16}N_2O_3.HCl$	
N	10,27	10,48

Diäthylglycocol-m-amidobenzoësäuremethylester. Die als farblose, ölige Base erhaltene Verbindung giebt mit alkoholischer Salzsäure ein *Chlorhydrat*, das aus Alkohol auf Zusatz von Aether in feinen, schüsselförmig aggregirten Nadelchen ausfällt. Schmelzpunkt 177° .

0,1682 g gaben 0,3434 CO_2 und 0,1105 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_2O_3.HCl$	
C	55,90	55,67
H	6,98	7,29

Glycocol-p-amidobenzoësäuremethylester,

Der *Methylglycocol-p-amidobenzoësäuremethylester* wird nicht mit Aether, sondern mit Chloroform isolirt und bleibt beim Verdunsten des Lösungsmittels als Oel zurück, welches zu einem Krystallkuchen erstarrt. Die Verbindung ist in Aether unlöslich und krystallisirt aus Essigäther in feinen Nadelchen. Schmelzp. 108—109°.

Mit alkoholischer Salzsäure entsteht ein *salzsaures Salz*, das sich aus absolutem Alkohol in feinen, sternförmig angeordneten Nadelchen ausscheidet. Schmelzp. 225—226°.

0,1724 g gaben 17,0 ccm Stickgas bei 11° und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	
N	10,83	11,02

Den *Aethylglycocol-p-amidobenzoësäuremethylester* erhält man aus verdünntem Alkohol in glimmerglänzenden Blättchen, Schmelzp. 101—102°, er ist in Alkohol leicht, in Aether schwer löslich.

0,2461 g gaben 26,1 ccm Stickgas bei 11,5° und 708 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	
N	11,86	11,90

Das salzsaure Salz fällt aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aether in sternförmig aggregirten Nadelchen aus. Schmelzp. 218°.

Der *Diäthylglycocol-p-amidobenzoësäuremethylester*, zunächst als Oel erhalten, erstarrt nach einigen Tagen zu einer strahligen Krystallmasse, die in Alkohol und Aether löslich ist und aus verdünntem Sprit in langen Nadeln vom Schmelzp. 59—60° krystallisirt.

Zur Darstellung der hygroskopischen halogenwasserstoffsauren Salze leitet man in die Lösung des Esters in wasserfreien Aether Halogenwasserstoff ein, wobei die Salze krystallinisch ausfallen, man filtrirt sie schnell ab, wäscht mit Aether nach und trocknet sie auf Thon im Exsiccator.

Das *salzsaure Salz* krystallisirt aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aether in warzenförmig angeordneten Nadelchen. Schmelzpt. 186—187°.

0,1926 g gaben 15,9 ccm Stickgas bei 14° und 716 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_2O_3.HCl$	
N	9,31	9,14

Das *bromwasserstoffsaurer Salz* wird wie das Chlorhydrat gereinigt und in warzenförmig aggregirten Kryställchen vom Schmelzpt. 170,5° erhalten.

0,1942 g gaben 0,3477 CO_2 und 0,1112 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_2O_3.HBr$	
C	48,69	48,81
H	6,08	6,33

Diäthylglycocoll-m-amidozimmtsäuremethylester,

Das *salzsaure Salz* krystallisirt aus Alkohol auf Zusatz von Aether in freien, sternförmig angeordneten Nadelchen, Schmelzpunkt 165°, und scheidet mit Soda den Ester als Oel ab.

0,1862 g gaben 0,4002 CO_2 und 0,121 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{16}H_{22}N_2O_3.HCl$	
C	58,80	58,59
H	7,04	7,19

Diäthylglycocoll-p-amidozimmtsäuremethylester,

Der *Ester* selbst bildet ein zähes, nicht krystallisationsfähiges Oel und liefert mit alkoholischer Salzsäure ein *salzsaures Salz*, das aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aether in zu Warzen vereinten Nadelchen krystallisirt. Schmelzp. 188° bis 189°.

0,2678 g gaben 0,5758 CO₂ und 0,1782 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ ·HCl	
C	58,80	58,62
H	7,04	7,34

Einwirkung von Diäthylamin auf p-Chloracetylamidom-oxybenzoësäuremethylester,

Bei der Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetylorthoform entsteht hauptsächlich der 2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäuremethylester und daneben Diäthylglycocollorthoform. Die Ausbeute an letzterer Verbindung kann man jedoch steigern, wenn man die folgenden Reactionsbedingungen einhält:

7,5 g Chloracetylorthoform werden in 25 ccm Pyridin eingetragen und zu dem Brei unter Eiskühlung 2,2 g Diäthylamin hinzugefügt und umgerührt. Nimmt man nach einiger Zeit die Reactionsmasse aus dem Eis heraus, so findet unter Temperatursteigerung Lösung statt, bald scheidet sich jedoch in feinen Nadeln eine Krystallmasse ab. Nach etwa 12 Stunden verdünnt man mit Wasser, säuert unter guter Kühlung mit

Salzsäure an und filtrirt, wobei circa 2,5 g 2-Ketophenmorpholincarbonsäuremethylester zurückbleiben. Macht man das stark verdünnte Filtrat nun mit Soda alkalisch, so scheiden sich 2 bis 3 g Diäthylglycocollorthoform aus.

Der *p*-Diäthylglycocollamido-*m*-oxybenzoësäuremethylester,

ist leicht löslich in Aether und Aceton und krystallisirt aus verdünntem Alkohol in feinen Blättchen. Schmelzp. 157—158°.

0,2439 g gaben 0,5344 CO₂ und 0,1618 H₂O.

	Berechnet für C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	Gefunden
C	60,0	59,76
H	7,14	7,36

Das *salzsaure Salz* scheidet sich aus Aceton in feinen, sternförmig gruppirten Nadeln ab, Schmelzp. 95—96°, und giebt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

Der 2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäuremethylester,

entsteht aus dem Chloracetylorthoform nicht nur mit Diäthylamin, sondern auch beim Auflösen in verdünnter Natronlauge oder beim Erwärmen der in verdünntem Sprit gelösten Chloracetylverbindung mit Pottasche. In beiden Fällen scheidet sich die Morpholinverbindung bald in feinen, verfilzten Nadeln aus; sie ist in Alkohol, Aceton und Essigäther sehr schwer, in Benzol und Aether gar nicht löslich. Aus Eisessig krystallisirt sie in feinen, verfilzten Nadeln; Schmelzp. 253°. In verdünnter Natron-

lange löst sie sich auf und fällt mit Säuren wieder unverändert aus.

0,2676 g gaben 0,5694 CO₂ und 0,1096 H₂O.

0,220 g „ 13,6 ccm Stickgas bei 12,5° und 726 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₉ NO ₄	
C	57,97	58,03
H	4,34	4,54
N	6,76	6,98

Nach Versuchen des Herrn Dr. Pfyl kann man die vorliegenden Ester leicht verseifen und auch in das Amid überführen.

2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäure. Wenn man den Ester mit verdünnter Soda (1 : 10) erhitzt, so löst er sich auf und beim Ansäuern fällt die Säure in unreinem Zustande aus. Zur Reinigung benutzt man das Natronsalz, das in Wasser schwer löslich ist und daraus in Prismen krystallisirt. Scheidet man die Säure aus dem gereinigten Salz ab, so fällt sie weiss aus und krystallisirt dann aus viel Sprit oder Holzgeist in kleinen, zu Drusen vereinten Nadelchen. Schmelzp. 290°.

0,214 g gaben 0,439 CO₂ und 0,0698 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₉ H ₇ NO ₄	
C	55,9	55,9
H	3,6	3,6

2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäureamid. Wird der 2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäureester oder besser das Chloracetylorthoform mit dem zehnfachen Volumen methylalkoholischen Ammoniaks 24 Stunden auf 140° erhitzt und der Rohrinhalt, welcher nicht in Reaction getretenen Ketomorpholincarbonsäureester enthält, eingedunstet, so hinterbleibt ein Rückstand, den man mit warmem, verdünnten, wässrigen Ammoniak extrahirt, welches die durch theilweise Verseifung entstandene Säure und das Amid löst, den Morpholincarbonsäureester jedoch zurücklässt. Beim Erkalten der ammoniakalischen Lösung bleibt die Säure gelöst und das Amid scheidet sich ab, es krystallisirt aus sehr verdünntem Ammoniak in mikroskopischen, kleinen,

weissen Blättchen vom Schmelzp. 270° und ist in warmem Wasser, Alkohol, Eisessig und Aceton löslich, desgleichen in Natronlauge (wohl in der Pseudoform), mit der es beim Kochen Ammoniak entwickelt, und in concentrirter Salzsäure.

0,11 g gaben 14,5 ccm Stickgas bei 16° und 722 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_8N_2O_3$	
N	14,5	14,5

Einwirkung von Diäthylamin auf *m*-Chloracetylamido-*p*-oxybenzoësäuremethylester,

Auch bei dieser Reaction entsteht neben dem Diäthylglycoll-Orthoform-neu ein Ketophenmorpholincarbonsäureester. Die beste Ausbeute an Glycocolloverbindung wurde erhalten, als wir allmählich 6 g pulverisirte Chloracetylverbindung unter Eiskühlung in 5 g Diäthylamin eintrugen, dann noch 1 g Diäthylamin hinzufügten und mit verdünnter Salzsäure ansäuerten. Beim Filtriren erhält man dann 2 g Ketophenmorpholincarbonsäureester, während sich aus dem Filtrat auf Zusatz von Soda 4 g *m*-Diäthylglycocollamido-*p*-oxybenzoësäuremethylester abscheiden. Derselbe ist leicht in Aether und Alkohol löslich und krystallisirt aus Aceton in feinen, prismatischen, glimmerglänzenden Blättchen. Schmelzp. $174,5^{\circ}$.

0,1902 g gaben 0,4178 CO_2 und 0,1263 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_2O_4$	
C	60,0	59,90
H	7,14	7,37

Das *salzsaure Salz* fällt aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aether in langen, feinen, zerbrechlichen Nadeln aus,

die sehr hygroskopisch sind, in der Regel zwischen 60—80° erweichen, dann wieder erstarren und schliesslich erst bei 162° schmelzen. Mit Eisenchlorid giebt die Verbindung eine violette Färbung.

Der 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäuremethylester,

wird aus der Chloracetylverbindung ausser mit Diäthylamin auch mit verdünnter Natronlauge oder besser mit kohlensaurem Kali auf dieselbe Weise dargestellt, wie der schon beschriebene isomere 5-Carbonsäuremethylester, er zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie dieser und krystallisirt aus viel Methylalkohol oder Sprit in feinen, verfilzten Nadeln; Schmelzp. 193—194°. In verdünnter Natronlauge löst er sich auf und fällt durch Säuren wieder aus.

0,2476 g gaben 0,5246 CO₂ und 0,0904 H₂O.

0,2431 g „ 15,2 ccm Stickgas bei 12,5° und 716 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₉ NO ₄	
C	57,97	57,78
H	4,34	4,05
N	6,76	6,99

Herr Dr. Pfyl hat auch diesen Ester verseift und in das Amid übergeführt, wobei in derselben Weise verfahren wurde, wie bei dem 2-Ketophenmorpholin-5-carbonsäuremethylester.

Die 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäure, die durch das in Wasser schwer lösliche Natronsalz, welches grosse Prismen bildet, gereinigt wurde, krystallisirt aus viel Sprit oder Methylalkohol in zu Würzchen vereinigten kleinen Nadelchen. Schmelzp. 285°.

0,23 g gaben 15 ccm Stickgas bei 13° und 719 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₉ H ₇ NO ₄	
N	7,2	7,28

Das *2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäureamid* scheidet sich aus sehr verdünntem Ammoniak in winzigen, weissen Blättchen ab und löst sich in der Wärme in Alkohol und Wasser. In concentrirter Salzsäure ist es schwer löslich, hingegen leicht in Natronlauge (wahrscheinlich in der Pseudoform), mit der es beim Erwärmen Ammoniak entwickelt.

0,096 g gaben 13 ccm Stickgas bei 19° und 720 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_8N_2O_3$	
N	14,5	14,7

Einwirkung von Diäthylamin auf 3-Chloracetylamido-o-oxybenzoësäuremethylester,

Von allen untersuchten chloracetylirten Amidooxybenzoësäureestern besitzt der in der Ueberschrift genannte Ester die grösste Neigung, in den zugehörigen Ketomorpholincarbonsäureester überzugehen, jedoch lässt sich auch in diesem Falle die Diäthylglycocolloverbindung, wenn auch in geringerer Ausbeute, darstellen. Nach mannigfachen Versuchen sind wir schliesslich bei dem folgenden Verfahren stehen geblieben:

Zu einer Lösung von 5 g der Chloracetylverbindung in 17 ccm Pyridin tropft man unter Eiskühlung 1,5 g Diäthylamin, wobei ein gelblicher Krystallbrei entsteht, der allmählich in Lösung geht. Nach etwa 15 Stunden ist die Masse mit derben Krystallen des Ketomorpholincarbonsäureesters durchsetzt. Man verdünnt nun mit Wasser, säuert mit Salzsäure an, filtrirt 3 g des erwähnten Esters ab und macht das Filtrat mit Soda alkalisch. Hierbei trübt sich die Flüssigkeit milchig und nach einiger Zeit fällt der *3-Diäthylglycocollamidosalicylsäuremethylester* in zu Flocken vereinten, feinen Nadeln aus. Er ist in

den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich und schmilzt nach dem Reinigen durch das salzsaure Salz bei 41—42°.

Das *salzsaure Salz* des Esters scheidet sich aus der Lösung in alkoholischer Salzsäure auf Zusatz von Aether ab und krystallisirt aus Aceton in feinen, sternförmig gruppirten Nadelchen, die 2 Mol. Krystallwasser enthalten und bei circa 75—76° schmelzen, jedoch schon vorher erweichen. Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung des Salzes violett.

0,2845 g verloren bei 105° 0,0293 g aq.

0,192 g gaben 0,3376 CO₂ und 0,1193 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ .HCl + 2aq	
aq	10,21	10,29
C	47,65	47,91
H	7,09	6,90

2-Ketophenmorpholin-4-carbonsäuremethylester,

Diese Verbindung, welche sich analog den schon beschriebenen isomeren Substanzen darstellen lässt, krystallisirt aus Methylalkohol in derben Nadeln. Schmelzp. 200—201°.

0,2429 g gaben 0,5149 CO₂ und 0,0988 H₂O.

0,2804 g „ 17,5 ccm Stickgas bei 14,5° und 716 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₉ NO ₄	
C	57,97	57,76
H	4,34	4,48
N	6,76	6,89

5-Glycocollamido-2-oxybenzoesäureester,

5-Methylglycocollamidosalicylsäuremethylester. Die aus dem reinen salzsauren Salz abgeschiedene Base wird als farbloses Oel erhalten, welches beim Verweilen im Exsiccator allmählich zu einer strahligen, aus Nadeln bestehenden Krystallmasse erstarrt, die leicht in Alkohol, Aether, Chloroform und Aceton löslich ist, bei 73—74° schmilzt, jedoch schon vorher erweicht.

Mit alkoholischer Salzsäure entsteht ein *salzsaures Salz*, das aus viel absolutem Alkohol in feinen Nadelchen krystallisiert und bei 220° unter Zersetzung schmilzt. Eisenchlorid erzeugt in seiner wässrigen Lösung eine violette Färbung.

0,1906 g gaben 17,8 ccm Stickgas bei 10,5° und 710 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$	
N	10,20	10,41

5-Aethylglycocollamidosalicylsäuremethylester. Auch dieser Ester wird bei der Isolirung aus dem gereinigten salzsauren Salz zunächst als Oel erhalten und erstarrt erst nach und nach, er ist leicht in den gebräuchlichen Solventien löslich und schmilzt bei 58—59°.

Das *salzsaure Salz* krystallisiert aus absolutem Alkohol in feinen, seidenglänzenden, verfilzten Nadeln vom Schmelzp. 225,5°, es löst sich in Wasser leicht auf und färbt sich mit Eisenchlorid violett.

0,158 g gaben 13,6 ccm Stickgas bei 10,5° und 708,5 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$	
N	9,70	9,7

5 - Diäthylglycocollamidosalicylsäuremethylester (Nirvanin),

Die aus dem umkrystallisirten salzsauren Salz gewonnene Base ist ein dickflüssiges, schwach gelb gefärbtes, nicht krystallisationsfähiges Oel.

Das *salzsaure Salz*, welches wir in der Regel mit alkoholischer Salzsäure dargestellt haben, krystallisirt aus absolutem Alkohol in Nadeln, die bei 185° unter Zersetzung schmelzen. Die wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

0,2488 g gaben 0,487 CO₂ und 0,1544 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ .HCl	
C	53,08	53,05
H	6,63	6,87

Das *Golddoppelsalz* fällt aus der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes mit Goldchlorid als flockiger Niederschlag aus und krystallisirt aus Sprit in orangegelben, prismatischen Nadeln, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten und bei 170—171° unter Zersetzung schmelzen.

0,2051 g verloren bei 105° 0,0061 aq.

0,2289 g gaben 0,0712 Au.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ .HCl.AuCl ₃ + 1 aq	
aq	2,82	2,97
Au	30,89	31,10

Platindoppelsalz. Platinchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung des salzsauren Nirvanins einen lachsfarbenen, pulvrigen Niederschlag des Platindoppelsalzes, welcher wegen seiner Unlöslichkeit nicht umkrystallisirt werden konnte, er enthält 1 Mol. Krystallwasser und zersetzt sich bei circa 210°.

0,2604 g verloren bei 105° 0,0048 aq und gaben 0,0519 Pt.

	Berechnet für	Gefunden
	(C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ .HCl) ₂ .PtCl ₄ + 1 aq	
aq	1,82	1,84
Pt	19,73	19,93

Quecksilberdoppelsalz. Mit Quecksilberchlorid giebt die wässrige Lösung des salzsauren Nirvanins einen krystallinischen Niederschlag des Doppelsalzes, der in Wasser und Alkohol schwer löslich ist und aus Spirit in feinen Nadelchen vom Schmelzp. 150—151° krystallisirt. Das Doppelsalz enthält 1 Mol. Krystallwasser, das sich bei 105°, unter geringer Zersetzung der Verbindung, verflüchtigt.

0,3472 g verloren 0,012 aq.

0,2332 g „ 0,0077 aq.

0,4021 g gaben 0,1528 HgS.

	Berechnet für	Gefunden	
	$C_{14}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl \cdot HgCl_2 + 1 aq$		
aq	2,97	3,45	3,30
Hg	33,08	32,75	—

5-Diäthylglycocollamidosalicylsäureamid. Herr Dr. Pfyl hat beobachtet, dass das Nirvanin mit methylalkoholischem Ammoniak nach einigen Wochen schon bei gewöhnlicher Temperatur, innerhalb acht Stunden jedoch beim Erhitzen im Rohre auf 130° in das Amid übergeht. Zur Isolirung desselben dunstet man den Rohrinhalt ein, löst den Rückstand in Wasser und extrahirt die wässrige Lösung mit Chloroform. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt dann das Amid, welches aus Benzol in weissen Nadeln, Schmelzp. 144°, krystallisirt und in den gebräuchlichen Solventien leicht löslich ist.

0,222 g gaben 32 ccm Stickgas bei 18° und 723 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{13}H_{19}N_3O_3$	
N	15,8	15,7

Im Gegensatze zum Nirvanin besitzt das Amid nicht die Fähigkeit, complett zu anästhesiren.

5-Diäthylglycocollamidosalicylsäureäthylester. Auch diese Verbindung ist ein nicht krystallisationsfähiges Oel und giebt mit alkoholischer Salzsäure ein *salzsaures Salz*, das aus absolutem Alkohol in feinen Nadeln vom Schmelzp. 198,5° krystallisirt, seine wässrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett.

0,1848 g gaben 0,37 CO₂ und 0,1201 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ .HCl	
C	54,46	54,59
H	6,95	7,19

Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität
Greifswald.

Ueber die p-Toluylo-benzoësäure;

von *H. Limpricht* und *O. Wiegand*.

(Eingelaufen am 8. März 1900.)

Aus der p-Toluylo-benzoësäure entsteht durch Wasserabgabe das β -Methylantrachinon, wie zuerst von Elbs¹⁾ beobachtet und hier schon vor Jahren²⁾ bei Bearbeitung jener Säure wiederholt bestätigt wurde. Aber noch andere Verbindungen leiten sich durch Wasserabgabe von der Toluylo-benzoësäure ab und diese sind es vorzugsweise, die in der vorliegenden Abhandlung besprochen werden sollen. Es mag gleich bemerkt werden, dass sie nicht — wie das β -Methylantrachinon und seine Abkömmlinge — krystallisiren, sondern bis jetzt nur im amorphen Zustande und als nicht scharf charakterisirte Verbindungen auftraten, obgleich in mehrmal wieder aufgenommenen, zeitraubenden Untersuchungen versucht wurde, zu besseren Resultaten zu gelangen.

Für die p-Toluylo-benzoësäure haben wir die schon früher von uns angewandte Formulirung beibehalten, nämlich

¹⁾ Journ. f. pract. Chem. [2] **41**, 4.

²⁾ Diese Annalen **299**, 304.