

128. Zur Charakterisierung der 1,3,5-Amino-sulfo-benzoesäure und ähnlicher Amino-sulfo-carbonsäuren

(4. Mitteilung über Sulfo-carbonsäuren¹⁾)

von Paul Ruggli und Hans Dahn.

(23. VI. 44.)

In unserer letzten Mitteilung¹⁾ war die Darstellung von säureamid-artig gekoppelten Amino-sulfo-benzoesäuren des Typus I beschrieben worden. Da die Analysenzahlen bei diesen annähernd polymerhomologen Stoffen zu geringe Unterschiede aufweisen und osmotische Molekulargewichtsbestimmungen sowie Schmelzpunktsbestimmungen bei diesen Sulfosäuren nicht in Betracht kommen, war die Charakterisierung der Molekulargröße mit Schwierigkeiten verknüpft. Bisher führten nur zwei Wege zum Ziel, nämlich die Stickstoffbestimmung der stabilen Diazoniumsalze und die potentiometrische Titration der freien Aminogruppe mit Nitritlösung. Um weitere Möglichkeiten zur Charakterisierung zu gewinnen, prüften wir die Herstellung geeigneter Derivate am einfachsten Glied der Reihe, d. h. an der 1,3,5-Amino-sulfo-benzoesäure. Als brauchbar erwiesen sich 1. die Überführung in 1,3,5-Chlor-sulfo-benzoesäure und deren charakteristische Amide, 2. die Carbobenzoylierung der Aminogruppe.

1. Der Ersatz der Aminogruppe durch Chlor erfolgt durch Zersetzung der inneren Diazoniumverbindung mit Kupfer(I)-chlorid²⁾. Die entstehende 1,3,5-Chlor-sulfo-benzoesäure wird durch Phosphor-pentachlorid in ein Dichlorid (II) verwandelt, das sich mit kaltem Wasser zum kristallinen Sulfochlorid (III) hydrolysieren lässt. Letzteres wird durch Pyridin in einen Komplex (IV) verwandelt, der sich vom Chlor-sulfo-benzoylchlorid ableitet. Die drei Chloride wurden durch Amide und Anilide gekennzeichnet. Die Verbindungen ähneln in Schmelzpunkt, Löslichkeit und sonstigen Eigenschaften den analogen Körpern aus *m*-Sulfo-benzoesäure oder 1,3,5-Nitro-sulfo-benzoesäure³⁾, lassen sich aber durch den Chlorgehalt charakterisieren. Die freien Sulfo-benzoesäuren dieser Gruppe sind oft nur durch Hydrolyse der charakteristischen und gut umkrystallisierbaren Sulfochloride rein erhältlich.

2. Carbobenzoxy-chlorid oder Chlorameisensäure-benzylester $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OCOCl$ ergibt bekanntlich mit Aminoverbindungen Acyl-

¹⁾ Letzte Mitteilung: P. Ruggli und H. Dahn, *Helv.* **27**, 867 (1944); vgl. auch P. Ruggli und F. Grün, *Helv.* **24**, 9E (1941).

²⁾ Vgl. C. F. H. Allen und G. F. Frame, *J. Org. Chem.* **7**, 15 (1942).

³⁾ P. Ruggli und F. Grün, *Helv.* **24**, 212, 13E (1941).

derivate, die unter Vermeidung der oft gefährlichen Verseifungsmethoden durch blosse Hydrierung gespalten werden können¹⁾. Die Verwendbarkeit dieser Methode wurde bisher vorwiegend an aliphatischen Aminosäuren und andern biologischen Produkten erprobt. Die Brauchbarkeit zur Acylierung aromatischer Amine ist nur kurz in einem Patent²⁾ an den Beispielen Piperidin und p-Aminophenol erwähnt. Wir haben die Methode an einer Reihe weiterer aromatischer Amine geprüft und die Carbobenzoxyverbindungen des Anilins²⁾, p-Brom-anilins³⁾, p-Toluidins (V), der drei Phenylendiamine (VI), des Phenylhydrazins (VII), Benzidins sowie der Anthranilsäure und p-Amino-benzoesäure (VIII) krystallisiert erhalten. m-Toluidin, o-Anisidin und N-Methylanilin ergaben nur ölige Derivate. Die Schmelzpunkte dieser Carbobenzoxyderivate liegen stets tiefer als die der analogen Acetylverbindungen. In allen diesen Fällen gelingt die Carbobenzoxylierung nach *Schotten-Baumann* mit Natronlauge. Bei den Amino-benzoesäuren entstanden intermediär leicht verseifbare gemischte Anhydride des Typus IX⁴⁾.

Bei der schwer acylierbaren Amino-sulfo-benzoesäure erwies sich das *Schotten-Baumann*'sche Verfahren als nicht anwendbar. Es gelang uns jedoch, durch Erwärmen in Chinolin (Pyridin war ungeeignet) auch die 1,3,5-Carbobenzoxy-amino-sulfo-benzoesäure (X) darzustellen. Die „Verseifung“ dieser Substanz war wie bei den andern Verbindungen durch hydrierende Spaltung möglich; wir stellten fest, dass diese Spaltung zu Toluol, Kohlendioxyd und Amino-sulfo-benzoesäure auch sehr gut mit *Raney*-Nickel gelingt, wie auch bei den andern von uns untersuchten Beispielen.

Bei der Darstellung der Carbobenzoxy-amino-sulfo-benzoesäure (X) in Chinolinlösung ist es übrigens bemerkenswert, dass der Säurechlorid-Charakter des Carbobenzoxy-chlorids nicht auf die Carboxylgruppe übertragen wird, wie dies z. B. beim Phosgen bekannt ist⁵⁾. Jedenfalls trat keine anderweitige Amidbildung auf; bei der Aufarbeitung mit Strontiumhydroxydlösung wurde nur Carbobenzoxy-amino-sulfo-benzoesäure (X) erhalten.

Diese ist auch mit stärkeren Mitteln wie Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid nicht in ein Säurechlorid zu verwandeln, sondern gibt, offenbar unter primärer Abspaltung des Acyls, amorphe unschmelzbare Produkte. Es war daher nicht möglich, den aliphatischen Peptidaufbau mittels der Carbobenzoxy-Verbindungen auf

¹⁾ *M. Bergmann* und *L. Zervas*, B. **65**, 1192 (1932).

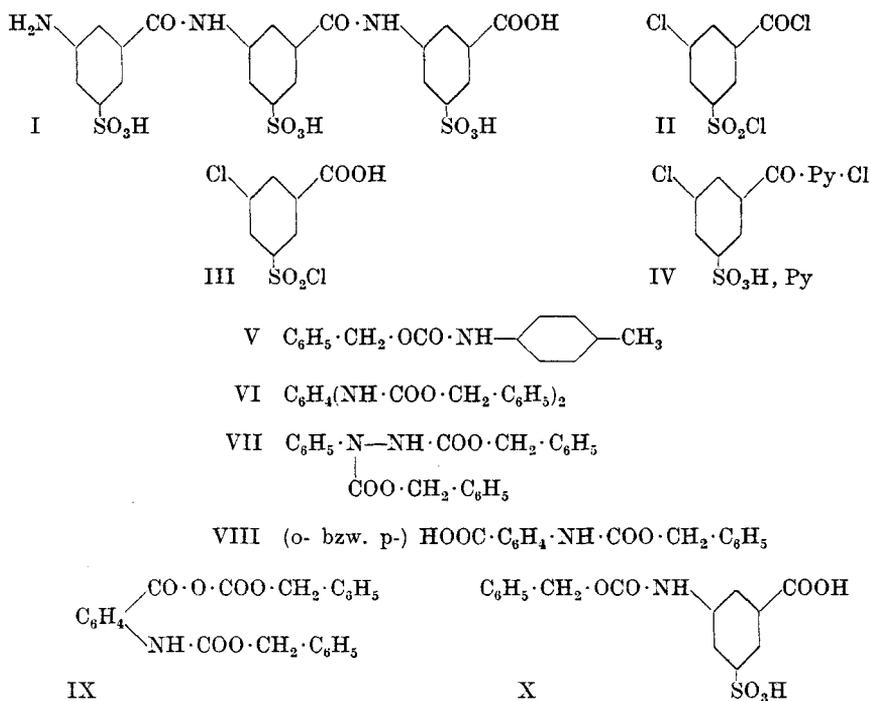
²⁾ *M. Bergmann* und *L. Zervas*, D.R.P. 556798, Frdl. **19**, 600.

³⁾ Diese beiden Substanzen waren bereits aus den entsprechenden Isocyanaten und Benzylalkohol dargestellt.

⁴⁾ Analoge Anhydride, z. B. aus Phloroglucin-carbonsäure und Carbomethoxy-Reagens hat schon *E. Fischer* beobachtet, B. **47**, 768 (1914).

⁵⁾ Vgl. die theoretischen Überlegungen in der Diss. *H. Dahn*, Basel 1944.

unsere aromatische Sulfosäure zu übertragen. Hier bleibt die Bedeutung der Carbobenzyloxy-Verbindungen auf ihre analytische Verwendung beschränkt.



Experimenteller Teil.

1, 3, 5-Chlor-sulfo-benzoesäure.

2,16 g kryst. Kupfersulfat werden in 7 cm³ Wasser mit 0,56 g Kochsalz versetzt und unter Rühren eine Lösung von 0,46 g festem Natriumhydrogensulfit und 0,33 g Natriumhydroxyd in 3 cm³ Wasser zugegeben. Das abgeschiedene weisse Kupfer(I)-chlorid wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und in 10 cm³ konz. Salzsäure gelöst. Nach Kühlung auf 5° gibt man unter Rühren eine Suspension von Diazo-sulfo-benzoesäure hinzu, welche aus 1,6 g Amino-sulfo-benzoesäure (7,5 mMol) in 10 cm³ Wasser durch Zusatz von 0,41 g wasserfreiem Natriumcarbonat (7,7 mMol), 19 cm³ konz. Salzsäure und 4,4 cm³ 2-n. Natriumnitritlösung (7,6 mMol) bereitet ist. Die anfangs schwache Stickstoffentwicklung wird durch halbstündiges Erwärmen auf 60—70° vervollständigt. Nach Erkalten leitet man Schwefelwasserstoff ein, filtriert das Kupfersulfid ab und dampft das Filtrat zur Trockne. Die rohe Chlor-sulfo-benzoesäure enthält noch anorganisches Salz und ist hygroskopisch.

Die Reinigung erfolgt über das unten beschriebene Sulfochlorid (III), indem dieses umkrystallisiert und durch Erhitzen mit Wasser verseift wird. Das in der üblichen Weise gewonnene neutrale Strontiumsalz wird mit Schwefelsäure genau zerlegt. Das zur Trockne gedampfte Filtrat hinterlässt eine graue hygroskopische Krystallmasse, die in wenig Wasser gelöst, mit Tierkohle entfärbt und stark eingeengt wird. Beim Erkalten bilden sich strahlige Krystallaggregate der freien Chlor-sulfo-benzoesäure, die nochmals aus Wasser um-

krystallisiert werden. Zur Analyse wurde die Säure im Vakuum über Schwefelsäure zur Konstanz getrocknet.

7,883 mg Subst. gaben 4,691 mg AgCl
 2,235 mg Subst. verbrauchten 0,976 cm³ 0,02-n. KJO₃¹⁾
 $C_7H_3O_5ClS$ Ber. Cl 14,99 S 13,55%
 Gef. „ 14,71 „ 13,85%

Die trockene Substanz löst sich leicht in Wasser; kurz darauf krystallisiert ein Hydrat.

1, 3, 5-Chlor-sulfo-benzoesäure-dichlorid (II).

1,8 g Säure — hier kann das Rohprodukt verwendet werden — werden mit 5 g Phosphorpentachlorid eine Stunde im Wasserbad erwärmt, wobei sich die Masse verflüssigt. Nach Erkalten wird auf Eis gegossen und die wässrige Lösung vom öligen Dichlorid abdekantiert. Die folgenden Reaktionen zeigen die Analogie mit dem Dichlorid der Nitro-sulfo-benzoesäure.

Diamid. Das aus 1,8 g Säure erhaltene ölige Dichlorid wurde in 10 cm³ Benzol aufgenommen. 1 cm³ dieser Lösung wurde mit 2 cm³ konz. wässrigem Ammoniak geschüttelt. Nach Verdampfen des Benzols hinterblieb das Diamid als farblose, in Wasser unlösliche Krystallkruste, die nach Absaugen auf dem Wasserbad getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wurde, Smp. 142—143°. Das Diamid löst sich in 2-n. Sodalösung erst beim Erwärmen, wobei Verseifung eintritt.

3,990 mg Subst. gaben 0,421 cm³ N₂ (19°, 744 mm)
 $C_7H_7O_3N_2ClS$ Ber. N 11,96 Gef. N 11,80%

Di-anilid. 1 cm³ der Benzollösung des Dichlorids wurde mit ätherischem Anilin eine Stunde gekocht. Nach längerem Stehen wurde das Anilinhydrochlorid abfiltriert, das Filtrat mit verdünnter Salzsäure von Anilin befreit und die abgetrennte Äther-Benzollösung teilweise abdestilliert. Die erhaltene Krystallkruste wurde nach Auskochen mit Wasser aus Alkohol umkrystallisiert, Smp. 170—171°.

4,765 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N₂ (19°, 744 mm)
 $C_{19}H_{15}O_3N_2ClS$ Ber. N 7,24 Gef. N 7,31%

1, 3, 5-Chlor-benzoesäure-sulfochlorid (III).

Eine benzolische Lösung des Dichlorids (II) wurde bei Zimmertemperatur mit Wasser verrührt. Nach 72 Stunden war das Öl zu einem Pulver erstarrt, das in Äther leicht, in Benzol schwerer löslich war. Nach Umkrystallisieren aus Benzol und Chloroform lag der Smp. bei 160—161°.

2,032 mg Subst. gaben 2,271 mg AgCl
 $C_7H_4O_4Cl_2S$ Ber. Cl 27,80 Gef. Cl 27,64%

Sulfamid (Carboxyl-ammoniumsalz). 0,4 g 1,3,5-Chlor-benzoesäure-sulfochlorid (III) werden mit 10 cm³ konz. Ammoniaklösung übergossen, wobei alles unter Erwärmung in Lösung geht. Nach Eindampfen zur Trockne wird der graue Rückstand aus 1 cm³ Wasser unter Zusatz eines Tropfens Ammoniak umkrystallisiert. Man erhält 0,2 g farblose Krystalle, die nach nochmaligem Umlösen aus Wasser bei 197—199° schmelzen.

3,609 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (18°, 741 mm)
 $C_7H_6O_4NCIS, NH_3$ Ber. N 11,09 Gef. N 10,78%

Sulfanilid. 0,4 g Chlor-benzoesäure-sulfochlorid (III) werden in 10 cm³ Äther mit 0,8 cm³ Anilin zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten schüttelt man mit verdünnter Salzsäure und dampft die Ätherschicht zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Alkohol oder viel Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,25 g farblose Krystalle,

¹⁾ Diese Schwefelbestimmung erfolgte nach *K. Bürger*, Z. angew. Ch. 54, 480 (1941), durch Schmelzen mit Kalium und titrimetrische Sulfidbestimmung mit Jodid-Jodat und Natriumthiosulfat.

die in Äther leicht, in Wasser schwer, in verdünntem Ammoniak leicht löslich sind, Smp. 179—180°.

4,866 mg Subst. gaben 0,207 cm³ N₂ (16°, 740 mm)
 C₁₃H₁₀O₄NClS Ber. N 4,49 Gef. N 4,88%

Benzamid (mit freier Sulfogruppe). 0,8 g 1,3,5-Chlor-benzoesäure-sulfochlorid (III) werden mit 1 cm³ Pyridin übergossen, wobei sich unter Selbsterwärmung eine homogene Lösung bildet, die das Pyridin-Addukt des Chlor-sulfo-benzoylchlorids (IV) enthält. Nach Verdünnen mit 5 cm³ Äther wird das Gemisch mit Ammoniakgas gesättigt. Der Niederschlag wird abgesaugt und auf dem Wasserbad getrocknet. Da die Löslichkeits-eigenschaften des Körpers — im Gegensatz zum Sulfamid — denen des Ammonium-chlorids sehr ähnlich sind, lassen sich kleine Mengen nicht durch Umkrystallisieren reinigen. Daher wurde das Gemisch fünf Stunden im Vakuum auf 220—240° erwärmt, bis keine Sublimation mehr sichtbar war. Der durch Tierkohle entfärbte Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert, Smp. ungefähr 290°.

4,496 mg Subst. gaben 0,247 cm³ N₂ (15°, 740 mm)
 C₇H₆O₄NClS Ber. N 5,94 Gef. N 6,34%

Carbobenzoxy-Verbindungen.

Das Reagens wurde nach *M. Bergmann* und *L. Zervas*¹⁾ durch Versetzen von 240 cm³ gekühlter 20-proz. Phosgen-Toluollösung mit 45 cm³ Benzylalkohol, halbstündiges Stehen in Eis und Vertreiben des überschüssigen Phosgens und Toluols im Vakuum bei 60° mit 80—90-proz. Ausbeute erhalten.

Carbobenzoxy-anilid (Carbanilsäure-benzylester). Zu einer eisgekühlten Mischung von 2 g Reagens und 2 cm³ Benzol werden 2,8 cm³ Chinolin²⁾ hinzugetropft, wobei die Temperatur auf 30° steigt und bei weiterem Kühlen in reichlicher Menge ein schönes farbloses Additionsprodukt ausfällt, das wegen seiner Zerfliesslichkeit nicht isoliert wurde. Gibt man nun 1 cm³ Anilin und 2 cm³ Benzol hinzu, so geht der farblose Niederschlag unter Gelbfärbung vorübergehend in Lösung, worauf sich bei weiterem Kühlen ein gelber Niederschlag bildet. Durch Erwärmen unter Rückfluss erhält man eine homogene Lösung, die beim Abkühlen Krystalle (Anilin-hydrochlorid) ausscheidet. Man äthert aus, wäscht den Äther mit verdünnter Salzsäure und trocknet über Calciumchlorid. Nach dem Abdestillieren hinterbleibt ein bald krystallisierendes Öl, das nach Umlösen aus Methanol den Smp. 74—75° zeigt.

4,803 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N₂ (19°, 741 mm)
 C₁₄H₁₃O₂N Ber. N 6,16 Gef. N 6,48%

Trotz Anwendung berechneter Mengen Anilin konnte dieses im salzsauren Waschwasser reichlich nachgewiesen werden, ein Zeichen, dass die äquivalente Menge Reagens nicht ausreicht, sondern ein Überschuss genommen werden muss. Ein analoger Versuch mit Pyridin statt Chinolin zeigte ungünstigen Verlauf und gab nur geringe Ausbeute. Wohl aber liess sich — wenigstens in diesem einfachen Falle — die Reaktion ohne Tertiärbase durch Zusammengeben der Komponenten in Äther, Waschen mit verdünnter Salzsäure und Vertreiben des Äthers in einfacher Weise durchführen.

Die hydrierende Spaltung wurde bisher nur mit Edelmetallkatalysatoren ausgeführt, gelingt aber auch mit *Raney-Nickel* und Wasserstoff. 0,1 g Carbobenz-oxyanilid wurden in 10 cm³ Methanol und 5 cm³ Wasser zwei Stunden bei Zimmertemperatur in der Mikro-Hydrierapparatur mit Wasserstoff und *Raney-Nickel* geschüttelt. Ein Gasverbrauch war kaum zu bemerken, da für jede absorbierte Wasserstoffmolekel eine Molekel Kohlendioxyd frei wird. Die farblosen Krystalle gehen allmählich in Lösung und nach Öffnung der Apparatur ist der Geruch nach Toluol wahrzunehmen.

¹⁾ B. 65, 1192 (1932).

²⁾ Zur Umsetzung mit den gewöhnlichen aromatischen Aminen kann auch Natronlauge verwendet werden. Wir haben Chinolin vorgezogen, mit Rücksicht auf die weiter unten beschriebene Umsetzung mit Amino-sulfo-benzoesäure, da bei Amino-sulfosäuren die Verwendung von Natronlauge unvorteilhaft ist.

Carbobenzoxy-p-brom-anilid (p-Brom-carbanilsäure-benzylester). 1 g p-Bromanilin wurde in 5 cm³ 2-n. Natronlauge suspendiert und portionsweise mit Carbobenzoxy-chlorid geschüttelt, bis die Diazotierbarkeit aufhörte; dazu waren 3,5 g Reagens (etwa 3,5 Mol) erforderlich. Durch Absaugen der wässrigen und öligen Anteile wurde ein krystallines Produkt erhalten, das nach Waschen mit Wasser und Salzsäure auf Ton im Vakuum getrocknet wurde. Die erhaltenen 1,6 g wurden wiederholt aus 6 cm³ Methanol umkrystallisiert. Lange schmale mikroskopische Prismen vom Smp. 117—118° (Lit. 123°).

C₁₄H₁₂O₂NBr Ber. N 4,58 Gef. N 4,71%

Carbobenzoxy-p-toluidid (p-Methyl-carbanilsäure-benzylester V). Die Darstellung erfolgte mit p-Toluidin analog dem vorigen Beispiel und ergab aus Methylalkohol mikroskopische Nadeln vom Smp. 82°, Ausbeute 79%.

3,819 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N₂ (19°, 741 mm)

C₁₅H₁₅O₂N Ber. N 5,81 Gef. N 6,13%

m-Toluidin ergab auf diesem Wege nur ein öliges Produkt. Das mit o-Toluidin zu erwartende Produkt ist auf anderem Wege (aus o-Tolyl-isocyanat) bereits dargestellt. Auch mit o-Anisidin und N-Methyl-anilin entstanden ölige Produkte.

Carbobenzoxy-phenylen-diamide (Phenylen-di-(carbaminsäure-benzylester), VI). Die drei Phenylen-diamine wurden analog mit Carbobenzoxy-chlorid und Natronlauge umgesetzt, wobei man auf 1 g Diamin 3,5 g Reagens verbrauchte. Die Ausbeute war durchweg gut. Aus o-Phenylen-diamin entstanden prismatische Tafelchen vom Smp. 107° aus Methanol. Die m-Verbindung ergab kleine Kryställchen vom Smp. 115—116° aus Methanol. Die schwerlösliche p-Verbindung wurde aus wenig Pyridin enthaltendem Aceton oder aus Eisessig umkrystallisiert, Tafeln vom Smp. 222,5—223°.

(ortho) 3,459 mg Subst. gaben 0,229 cm³ N₂ (19°, 743 mm)

(meta) 4,787 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N₂ (19°, 743 mm)

(para) 4,559 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (19°, 743 mm)

C₂₂H₂₀O₄N₂ Ber. N 7,48 Gef. N 7,55; 7,55; 7,26%

Di-carbobenzoxy-phenylhydrazid (Phenylhydrazin-di-(carbonsäure-benzylester), VII). Der Umsatz des Carbobenzoxy-Reagens mit Phenylhydrazin ergab bei analogem Verlauf kleine Prismen vom Smp. 108—108,5° aus Methanol; beide Stickstoffatome waren carbobenzoxyliert, was auch aus der Unlöslichkeit in Salzsäure hervorgeht.

3,775 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (19°, 741 mm)

C₂₂H₂₀O₄N₂ Ber. N 7,48 Gef. N 7,55%

Di-carbobenzoxy-benzidid (Diphenyl-p,p'-di-(carbaminsäure-benzylester)). Die analoge Umsetzung mit Benzidin ergab sehr kleine Prismen, die in fast allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich waren und aus heissem Pyridin umkrystallisiert wurden. Smp. 266—266,5°.

4,835 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N₂ (19°, 744 mm)

C₂₅H₂₄O₄N₂ Ber. N 6,19 Gef. N 6,30%

Carbobenzoxy-anilid-o-carbonsäure (2-Carboxy-carbanilsäure-benzylester, VIII). Die Umsetzung von 1 g Anthranilsäure, in Natronlauge gelöst, verbrauchte 6 g Carbobenzoxy-chlorid bis zum Verschwinden der Diazotierbarkeit; infolgedessen wurde mehr 2-n. Natronlauge (etwa 10 cm³) zur Erhaltung der alkalischen Reaktion verbraucht. Eine vorhandene ölige Schicht bestand offenbar aus überschüssigem Reagens, Dibenzylcarbonat, Benzylalkohol und einem gemischten Anhydrid aus Benzyl-kohlensäure und Carbobenzoxy-anthranilsäure. Letzteres wurde aus der abgetrennten Ölschicht durch Äther ölig gefällt. Diese Fällung gab nach viertägigem Stehen mit 2-n. Salzsäure 1,2 g krystalline Carbobenzoxy-anthranilsäure, die aus Eisessig umkrystallisiert kleine Prismen vom Smp. 140—141° bildete.

5,570 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (19°, 744 mm)

C₁₅H₁₃O₄N Ber. N 5,16 Gef. N 5,47%

Die Umsetzung mit p-Aminobenzoessäure wurde analog wie bei der o-Verbindung durchgeführt und ergab 1,2 g feine Prismen vom Smp. 214—215° aus Eisessig. Dieser Schmelzpunkt wurde erst erhalten, als Reste von beigemischtem Anhydrid (analog dem oben erwähnten) durch Aufnehmen in Natronlauge und Fällen mit Salzsäure entfernt wurden.

4,461 mg Subst. gaben 0,208 cm³ N₂ (19°, 744 mm)
 $C_{15}H_{13}O_4N$ Ber. N 5,16 Gef. N 5,32%

Carbobenzoxy-1, 3, 5-amino-sulfo-benzoessäure (X).

2,4 g Carbobenzoxy-Reagens wurden mit 5 cm³ Benzol versetzt und mit Eis gekühlt, worauf man langsam 5,3 cm³ frisch destilliertes Chinolin¹⁾ zugibt, so dass die Temperatur nicht über 10° steigt. Beim Reiben mit dem Glasstab fällt die Additionsverbindung des Reagens mit Chinolin reichlich aus. Unter Rühren und weiterer Kühlung wird das Chinolin-salz aus 1 g Amino-sulfo-benzoessäure hinzugegeben, das durch Lösen in 5 cm³ Chinolin von 100° und Erkalten dargestellt ist. Die Additionsverbindung geht in Lösung und es fallen gelbe Flocken aus, die beim weiteren Köhlen in 15 Minuten zu gelben Krystallen werden. Sie werden nun durch Erwärmen auf 50—60° in Lösung gebracht. Auch jetzt ist die Reaktion noch nicht beendet; man heizt daher eine halbe Stunde²⁾ im siedenden Wasserbad, worauf sich das Produkt als Öl unter der Benzol-Chinolin-Schicht abscheidet. Falls noch Amin nachweisbar ist (Diazotierung und Kupplung einer Probe), wird die Reaktion durch Zugabe von weiteren 0,5 g Reagens vervollständigt.

Nach Abgießen der oberen Schicht wird das Öl mit 2 g Strontiumhydroxyd (+ 8 H₂O) in 60 cm³ Wasser versetzt und zur Entfernung von Chinolin und Benzol dreimal ausgeäthert. Nach Ausfällen des überschüssigen Strontiumhydroxyds durch Einleiten von Kohlendioxyd, Aufkochen, Filtrieren und Waschen wird das Filtrat auf dem Wasserbad bis auf 5 cm³ eingedampft, worauf sich nach Erkalten 1,8 g farblose Krystalle absaugen lassen. Durch Umkrystallisieren aus der vierfachen Menge heißen Wassers lässt sich beigemischtes Strontiumchlorid entfernen und man erhält das reine Strontiumsalz der Carbobenzoxy-amino-sulfo-benzoessäure (Hexahydrat).

14,142 mg Subst. gaben 4,765 mg SrSO₄
 1,835 g Subst. verloren bei 180° 0,375 g H₂O
 $C_{15}H_{11}O_7NSr, 6 H_2O$ Ber. Sr 16,08 H₂O 19,83%
 Gef. „ 16,07 „ 20,41%

Durch Zusatz von Bariumchlorid lässt sich aus der Lösung des Strontiumsalzes das Bariumsalz fällen, das infolge seiner geringeren Löslichkeit noch leichter zu reinigen ist.

Die freie Carbobenzoxy-1, 3, 5-amino-sulfo-benzoessäure lässt sich erhalten, wenn man das Strontium- oder Bariumsalz mit verdünnter Schwefelsäure genau zerlegt und das Filtrat unter vermindertem Druck — andernfalls kann Selbstverseifung eintreten — einengt. Das zähe Öl wird über Calciumchlorid krystallin und ist etwas hygroskopisch. Im Gegensatz zur nicht acylierten Amino-sulfo-benzoessäure löst es sich spielend im Wasser, lässt sich aber aus viel Alkohol umkrystallisieren. Die Säure verkohlt oberhalb 260°.

5,566 mg Subst. gaben 0,199 cm³ N₂ (16°, 740 mm)
 $C_{15}H_{13}O_7NS$ Ber. N 3,98 Gef. N 4,11%

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

¹⁾ Versuche zur Carbobenzoxylierung der Amino-sulfo-benzoessäure in gekühlter Natronlauge nach dem üblichen Verfahren ergaben trotz vielfachem Überschuss keine genügende Acylierung, was auf der schweren Acylierbarkeit der Amino-sulfo-benzoessäure beruht. Auch Pyridin bewährte sich nicht; vgl. *B. Josephson*, *Bioch. Z.* **264**, 441 (1933).

²⁾ Längeres oder stärkeres Erhitzen, z. B. auf 150°, bewirkt eine Spaltung.