

Zur Kenntnis der Aminosäuren

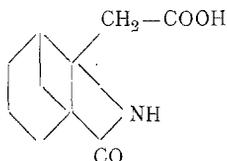
von

Dr. **Hans Meyer.**

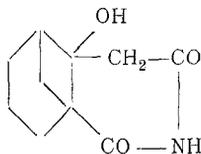
Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juli 1900.)

Beim Studium der Einwirkung von Ammoniak auf das Cantharidin¹ sah ich mich gezwungen, zwischen den beiden Formeln:



und



eines Derivates eine Entscheidung zu treffen.

Da hier die Methode des »Hofmann'schen Abbaues« mit alkalischer Bromlösung im Stiche lässt und eine Abspaltung des Amins ohne Zertrümmerung des Moleküls unausführbar erschien, auch wegen der erforderlichen hohen Temperatur keine absolut zuverlässige Entscheidung bringen konnte,² so musste nach neuen Kriterien gesucht werden.

¹ Siehe die nachfolgende Abhandlung.

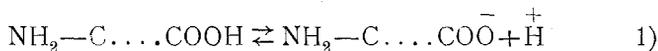
² Vergl. Kwizda, Monatshefte XII, 419.

Einen sicheren Anhaltspunkt zur Diagnose des Vorliegens der betreffenden Atomgruppen liefert nun das Verhalten der Substanzen mit Säureimid-, beziehungsweise Aminosäuren-Charakter gegen verdünntes Alkali, und da die hiebei aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten ein gewisses allgemeineres Interesse beanspruchen dürften, so soll im folgenden etwas eingehender über das Gewonnene berichtet werden.

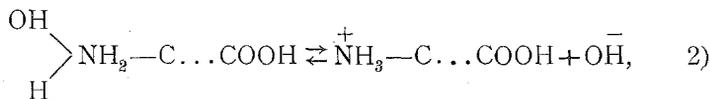
I. Acidimetrie der Aminosäuren.

Die Aminosäuren sind nach Bredigs Definition¹ amphotere Elektrolyte, das sind Stoffe, welche in wässriger Lösung sowohl $\overset{+}{\text{H}}$, als auch $\bar{\text{O}}\text{H}$ Ionen abzuspalten, beziehungsweise zu binden vermögen.

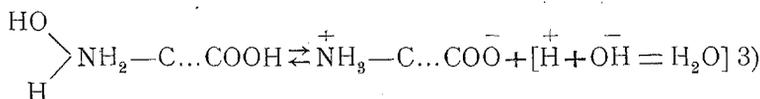
Von den Molekülen jeder Aminosäure wird ein Theil nach dem Säuredissociationsschema:



ein weiterer der basischen Function entsprechend nach



endlich ein dritter unter Bildung eines gleichzeitig positiv und negativ geladenen »Zwitterions«² nach der Gleichung:



in Lösung dissociirt sein.

Das Zwitterion bildet jenen Antheil der Substanz, den wir als »inneres Salz« oder als »betainartig gebunden« zu bezeichnen pflegen.

Mehr oder weniger überwiegt die Säuredissociation bei allen Aminosäuren, und dementsprechend zeigen sie entweder:

¹ Zeitschrift für Elektrochemie, VI, 33 (1899).

² F. W. Küster, Zeitschrift für anorg. Chemie, 13, 136.

entschieden saure oder nahezu oder vollkommen neutrale Reaction, eine alkalisch reagierende Aminosäure ist noch nicht mit Sicherheit beobachtet worden.

Es ist klar, dass wir aus der neutralen Reaction nicht auf eine ausschließlich betainartige Configuration der gelösten Substanz schließen dürfen, mindestens ein Theil wird sich extramolecular neutralisiert haben.¹

Setzen wir Kalilauge oder eine andere starke Base zu der Lösung einer Aminosäure, so wird je nach der Stärke ihrer basischen Function mehr oder weniger weitgehender Rückgang der Dissociation derselben eintreten und der Neutralisationspunkt wird erreicht, wenn die Summe der übrig gebliebenen positiven Reste und der K-Ionen der Zahl der Säureionen gleichgeworden ist. Dabei ist vorausgesetzt, dass die betreffende Aminosäure stark genug ist, um mit HOK neutrale, nicht hydrolytisch zerfallende Salze zu liefern.

Dies trifft für die den Aminosäuren zugrunde liegenden stickstofffreien Carbonsäuren ganz allgemein zu und eine Discussion der durch den Eintritt verschieden substituierter Ammoniakreste, beziehungsweise durch die Lage der Eintrittsstelle innerhalb des Säuremolecüls bedingten Gleichgewichtsänderungen des Systems wird geeignet sein, das verschiedene Verhalten der Aminosäuren bei der acidimetrischen Untersuchung im voraus zu präcisieren.

Der Einfluss des Ammoniakrestes auf den Grad der Acidität der Stammsubstanz muss sich in zweifacher Weise geltend machen.

Erstens wird die Negativität, oder was dasselbe ist, die durch den Dissociationscoefficienten definierte Stärke der Säure durch mittelbare Leitung innerhalb des Molecüls bei der Substitution eines Wasserstoffes durch den N-haltigen Rest verändert.

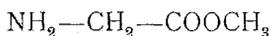
Vorzeichen und Grad der Affinitätsänderung sind bedingt durch den Charakter der an den Stickstoff gebundenen Radicale

¹ Vergl. die Anm. S. 828 von Meyer-Jacobsons Lehrbuch, Bd. I.

und durch die räumliche Entfernung des Amidorestes vom Carboxylwasserstoffe. Der Stickstoff selbst wird hiebei immer acidificierend wirken.

Ein Urtheil über die Größe des mittelbaren Einflusses kann man natürlich nur bei nichtionischen Reactionen gewinnen, unter Verhältnissen, wo der unmittelbare Einfluss der basischen Ionen des Ammoniumhydroxyds nicht ins Spiel kommt, also z. B. bei der Untersuchung der Stabilität der Ester.

Je negativer der Säurerest ist, umso energischer kann er das positive Alkyl binden, eine Schwächung der Säure bedingt leichteren Zerfall des Esters. So ist der Glycocollester:



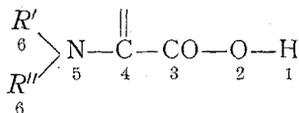
äußerst unbeständig, während der Hippursäureester:



in dessen Amidogruppe der negative Phenylrest den positiven Wasserstoff vertritt, sehr stabil ist. Es wird späterhin noch Gelegenheit gegeben sein, auf diese Verhältnisse näher einzugehen.

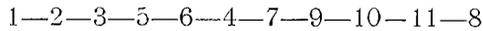
Der unmittelbare Einfluss der Hydroxylionen ist natürlich von der Concentration und Zahl dieser Ionen abhängig, mithin von der durch den Charakter der Substituenten des stickstoffhaltigen Restes bedingten Fähigkeit des N-Atomes fünfwertig aufzutreten und weiterhin Ionen abzuspalten. Es ist nun evident, dass die mittelbare Beeinflussung des Carboxylwasserstoffes durch die Aminogruppe, in Bezug auf seine mehr oder weniger große Neigung als Ion aufzutreten, relativ gering ist im Vergleiche zu der durch die Wirkung der Hydroxylionen bedingten Verminderung der Acidität.

Denn die geringste Entfernung der Amidogruppe:



vom Carboxylwasserstoff bringt den Stickstoff in die Stelle 5, die Substituenten am Stickstoffe in die Stellung 6. Es wird

daher, wenn wir die von Michael¹ angegebene Scala des mittelbaren und unmittelbaren Einflusses von Atomen einer normalen organischen Verbindung:



acceptieren, der Stickstoff aus der wichtigeren Stellung acidifizierend wirken und sein Einfluss kann aus der minderwichtigen Stelle der Substituenten höchstens übercompensiert, sehr leicht aber auch, durch saure Reste, verstärkt werden.

Im Gegensatze dazu haben auf die Fähigkeit des Stickstoffes in der ionisierbaren pentavalenten Form aufzutreten, die in nächster Entfernung wirkenden Reste aus den Stellungen 2 und 3 den größten Einfluss.

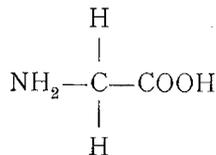
Es wird daher das acidimetrische Verhalten aller Aminosäuren, welches der Summe der mittelbaren und unmittelbaren Beeinflussungen von Carboxyl- und Amidogruppe entspricht, in allererster Linie durch den Charakter der dem Stickstoffe zunächst benachbarten Atome bedingt.

Die Richtigkeit dieses Satzes wird durch die im folgenden gegebene gruppenweise Zusammenstellung der verschiedenen Aminosäuren illustriert.

A. Primäre Aminosäuren.

Die beiden Wasserstoffatome der Aminogruppe verleihen dem Ammoniakreste stark basischen Charakter. Ist nun noch das die NH₂-Gruppe tragende C-Atom mit positiven Resten verbunden, so zeigen die betreffenden Säuren nur geringe Acidität.

Beispiele.



Glycocoll

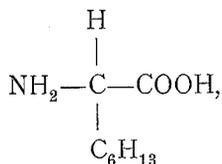
¹ Journ. prakt. Chemie (II) 60, 331 [1899].

- I. 0·408 g in 100 cm^3 Wasser bei 20° gelöst, wurden durch 2 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. Barytlösung neutralisiert. Indicator Phenolphthalein (Präparat von Merck).
- II. 1·245 g eines Präparates aus Chloressigsäure wurden siedend mit 11·5 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. Barythydrat neutralisiert. Beim Erkalten des bedeckten Gefäßes nahm die Färbung der Flüssigkeit sichtlich an Intensität zu. Es wurde nach dem Erkalten auf 20° mit HCl angesäuert und wieder mit Baryt neutralisiert. Verbraucht 9 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. Ba(OH)₂.
- III. 0·988 g desselben Präparates verbrauchten zur Neutralisation in der Kälte 2·3 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH. Mit weiteren 15 cm^3 KOH 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und siedend zurücktitriert. Verbrauch 3 cm^3 . Nach dem Erkalten weitere 11·9 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

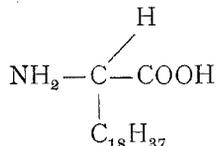
Demnach beträgt die Acidität in Procenten der Carboxylgruppe:

Nach Versuch	I.	3·6 bei 20° C.,	— bei 100° C.
»	»	II. 1·6 » 20° »	6·9 » 100° »
»	»	III. 1·9 » 20° »	8·3 » 100° »

Noch weniger sauer reagieren natürlich Substanzen, in denen entweder eines oder beide Wasserstoffe durch Alkyle substituiert sind, oder wo die Carboxylgruppe durch positive Gruppen von dem 1-Kohlenstoffatome getrennt ist. So reagieren die Aminocaprylsäure:¹



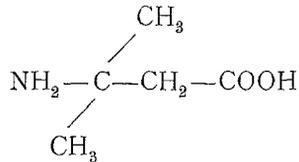
die Aminoarachinsäure:²



¹ Erlenmeyer und Sigel, Ann. 176, 344.

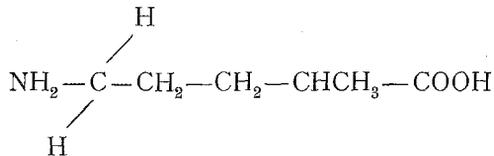
² Tassinari, Ber. 11, 2031.

und die β -Aminoisovaleriansäure:¹



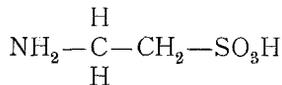
vollkommen neutral.

Auch bei weiterer Entfernung der NH_2 -Gruppe vom Carboxyle, wo nach der landläufigen Ansicht der Einfluss der Aminogruppe auf die Säure geschwächt sein sollte, stellt sich, wie das Beispiel der α -Methylhomopiperidinsäure:²

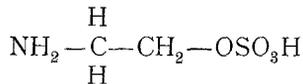


lehrt, Indifferenz gegen die Pflanzenfarbstoffe ein.

Selbst der starke Rest der Schwefelsäure wird durch die »aliphatische« Aminogruppe vollständig abgesättigt, wie dies Erlenmeyer³ beim Taurin:



und Gabriel⁴ bei der Aminoäthylschwefelsäure:



nachgewiesen haben.

Negative Gruppen, wie C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ oder COOH wirken nur aus der Stellung 2, sind aber aus der Stellung 3 bereits vollkommen unfähig, die Acidität des Systemes zu beeinflussen.

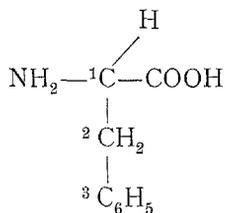
¹ Heintz, Ann. 198, 49.

² Aschan, Ber. 24, 2445.

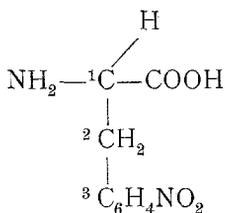
³ Verhandlungen des naturw. Vereines zu Heidelberg, 1867.

⁴ Ber. 21, 2667.

So reagiert die wässrige Lösung des Phenylalanins:¹

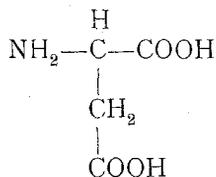


und des Nitrophenylalanins:²



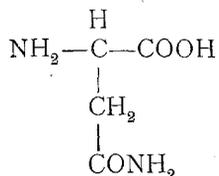
vollkommen neutral.

Auch die beiden Asparaginsäuren:



reagieren als einbasische Säuren. Die *l*-Säure neutralisiert nach Schiff³ 1·02 Äquivalente $\frac{1}{10}$ n. KOH und die *d*-Aminobernsteinsäure von Walden und Lutz⁴ lässt sich mit verdünntem Barytwasser und Phenolphthaleïn scharf als einbasische Säure titrieren.

Sehr interessant ist das Verhalten der beiden Asparagine, des gewöhnlichen oder β -Asparagins:



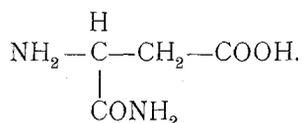
¹ Erlenmeyer und Lipp, Ann. 219, 196.

² Erlenmeyer und Lipp, Ann. 219, 217.

³ Ann. 303, 189.

⁴ Ber. 30, 2796.

und des von Piutti¹ entdeckten α -Asparagins:



In beiden Substanzen lässt sich der acidifizierende Einfluss der CONH_2 -Gruppe deutlich erkennen, und zwar ist α -Asparagin weit saurer als das Isomere.

Wenn aber Hugo Schiff in seiner schönen Abhandlung² »Über Methylenasparagine« schreibt: »Seiner Constitution nach ist α -Asparagin, dessen Carboxyl nicht direct an die Gruppe CHNH_2 gebunden ist, deutlich sauer. Der Einfluss des entfernteren Amides ist aber doch noch vorhanden, denn die concentrirtere wässrige Lösung wird bereits neutral, nachdem auf ein Molekül α -Asparagin 0.63 Moleküle Normalkali verbraucht worden«, so kann ich dieser Erklärungsweise nicht beipflichten.

Das α -Asparagin reagiert nicht deshalb sauer, weil sein Carboxyl nicht direct an die CHNH_2 -Gruppe gebunden ist, denn — wie weiter oben gezeigt wurde — reagieren selbst Körper mit der Kette $\text{NH}_2 - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{COOH}$ (und alle zwischenliegenden Glieder, auch die β -Aminopropionsäure³) neutral, falls in der Nachbarschaft des NH_2 sich keine negativen Substituenten befinden.

Es wird auch nicht der saure Charakter des Asparagins durch die Anwesenheit der CONH_2 -Gruppe abgeschwächt, wie Schiff meint, sondern vielmehr verstärkt, ja die Caramidgruppe äußert sogar einen stärkeren Einfluss als das Carboxyl, wie aus dem Vergleiche von Asparagin und Asparaginsäure hervorgeht. Dieses anscheinend paradoxe Verhalten wird verständlich, wenn wir bedenken, dass bei der Titration nicht die freie, sondern die durch Alkali neutralisierte Carboxylgruppe vorliegt.

¹ Gazz. chim. ital. 18, 463.

² Ann. 310, 37.

³ Heintz, Ann. 156, 48.

Die Acidität des Asparagins ist in hohem Maße von der Temperatur abhängig, worauf schon Claassen¹ und vor allem Degener² hingewiesen haben.

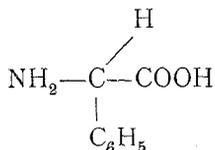
1·5 g krystallwasserhaltiges β -Asparagin wurden in 2 l Wasser gelöst und hievon je 100 cm^3 titriert ($\frac{1}{200}$ n. Lösung).

Es verbrauchten zur Neutralisation bei:

20° C. . . .	0·45 cm^3	$\frac{1}{10}$ n. Ba(OH) ₂ ,	entsprechend Carboxyl	9 ⁰ / ₀
29 » . . .	0·7	»	»	14
40 » . . .	0·8	»	»	16
50 » . . .	0·8	»	»	16
60 » . . .	1·0	»	»	20
70 » . . .	1·1	»	»	22
80 » . . .	1·4	»	»	28
90 » . . .	1·5	»	»	30
99 » . . .	1·5	»	»	30

Um den Einfluss der Concentration zu erfahren, wurden 0·7736 g in 100 cm^3 Wasser gelöst und bei 18° C. und bei Siedetemperatur titriert. Es wurden hiebei 4·5 cm^3 , beziehungsweise 15 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. Ba(OH)₂ verbraucht, entsprechend 8·8⁰/₀ und 29·2⁰/₀ gegen 9⁰/₀ und 30⁰/₀ in circa zehnfacher Verdünnung. Der Einfluss der Concentration innerhalb dieser Grenzen ist also nicht erheblich.

Während, wie oben dargelegt wurde, der Phenylrest und das Carboxyl aus der 3-Stellung die Acidität nicht mehr zu beeinflussen vermag, ist die Säure



von Stöckenius³ und Tiemann⁴ mit ausgeprägter Acidität ausgestattet, wie die Titration erwies:

¹ Zeitschrift der Zuckerind. d. D. R. 1894, 692.

² Festschrift der Techn. Hochschule zu Braunschweig, Carolo-Wilhelmina 1897, S. 454.

³ Ber. 11, 2002.

⁴ Ber. 13, 382.

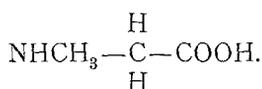
0·2880 g verbrauchten zur Neutralisation $19\cdot3\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $19\cdot1\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

B. Secundäre Aminosäuren.

Der Ersatz des einen Aminowasserstoffes durch Alkyl hat eine Vermehrung des basischen Charakters zur Folge.

Beispiele:



Sarkosin.

0·2366 g in 100 cm^3 Wasser gelöst, verbrauchten zur Neutralisation $0\cdot2\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}\text{n. Ba(OH)}_2$. — In der Siedehitze wurden noch weitere $0\cdot3\text{ cm}^3$ verbraucht.

Dies entspricht in Procenten eines Carboxyls:

bei 20° C. $0\cdot75\%$

gegenüber dem Mittelwerte für Glycocoll $2\cdot3\%$;

bei 100° C. $1\cdot9\%$

gegenüber dem Mittelwerte für Glycocoll $7\cdot6\%$.

Vom Äthylglycin gibt Heintz¹ sogar an, dass es in wässriger Lösung auf rothes Lackmuspapier schwach bläugend wirke. Bei einer Wiederholung des Versuches, der wichtig erscheint, weil hier vielleicht das einzige Beispiel einer alkalisch reagierenden Aminosäure vorliegen würde, konnte ich indess die Angabe von Heintz nicht bestätigen. Auch gegen Kali und Phenolphthaleïn zeigt die Substanz eine, wenn auch minimale, Acidität.

0·282 g wurden durch $0\cdot05\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}\text{n. KOH}$ neutralisiert.

¹ Ann. 128, 38. — Eine ähnliche Beobachtung (Journ. pr. Ch. II, 12, 250) war ich noch nicht zu controlieren in der Lage. Übrigens ist Lackmus, worauf vor kurzem (Ann. 310, 32) auch Schiff wieder aufmerksam machte, bei derartigen Säuren kein verlässlicher Indicator.

Kreatin:



reagiert bei 20° C. neutral. Bei 100° wurden 0·498 g durch 0·1 cm³ 1/10n. KOH neutralisiert.

β-v-Dimethyltaurin:



ertheilt nach Gabriel¹ dem Wasser nur schwach saure Reaction. Da das nicht substituierte Taurin neutral reagiert, so ist auch hier für die ganz reine Substanz Neutralität zu erwarten.

Tritt ein negativer Substituent, wie Phenyl oder ein Säurerest in die Aminogruppe ein, so wird die Wirkung des Iminowasserstoffes übercompensiert und die resultierende Säure ist daher immer stärker als die stickstofffreie Stammsubstanz.

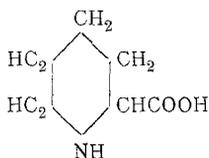
So erklärt sich der scheinbare Widerspruch, den Bredig constatieren zu müssen² glaubte, dass im Phenylglycocoll die Essigsäure durch den Eintritt des »basischen« Anilinrestes um das doppelte verstärkt werde.

Noch stärkere Säuren sind natürlich die Acetursäure und die Hippursäure. Zu den secundären Aminosäuren sind auch die cyclischen Carbonsäuren, welche sich vom Pyrrolidin und Piperidin ableiten, zu zählen.

Wie vorauszusehen, sind diese Säuren alle nahezu oder vollkommen neutral.

Beispiele:

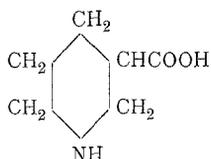
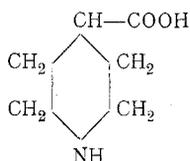
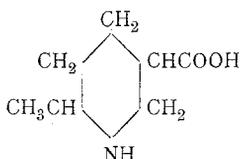
Pipecolinsäure:³



¹ Ber. 22, 2987.

² Zeitschrift für phys. Chemie, 3, 189.

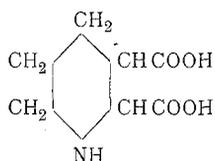
³ Ladenburg, Ber. 24, 640.

Nipicotinsäure:¹Isonipicotinsäure:²und α -Methylnipicotinsäure:³

hat zuerst Ladenburg mit seinen Schülern untersucht und gefunden, dass nur die concentrirten wässrigen Lösungen dieser Substanzen deutlich sauer reagieren.

Seither hat Willstädter⁴ gezeigt, dass ganz reine Pipicolinsäure auch in concentrirter Lösung vollkommen neutral reagiert und ich kann diese Angabe auch für die Nipicotinsäure bestätigen. Ist die Säure soweit gereinigt, dass sie schwefelsaure Permanganatlösung nur mehr langsam angreift, so ist auch alle Acidität verschwunden.

Die Hexahydrochinolinsäure von Besthorn:⁵



¹ Ladenburg und Karan, Ber. 25, 2773.

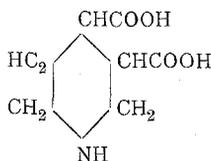
² Ladenburg und Wendler, Ber. 25, 2769.

³ Auerbach, Ber. 25, 3492.

⁴ Ber. 29, 390.

⁵ Ber. 28, 3153.

und die Hexahydrocinchomeronsäure von Königs und Wolff



reagieren einbasisch, werden aber zweibasisch beim Übergange in das Nitrosamin.¹

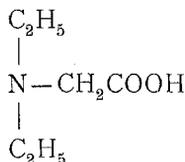
Analog verhält sich nach Skraup² die Cincholoiponsäure.

Cincholoipon³ und Merochinen⁴ geben keine gut charakterisierten Salze mit Metalloxyden, dagegen besitzen die Nitroso- und Acetylverbindungen derselben den ausgesprochenen Charakter einbasischer Säuren.

C. Tertiäre Aminosäuren.

Sind beide Amidwasserstoffe durch positive Reste substituiert, so entstehen Substanzen ohne merklichen Säurecharakter; immerhin mag gelegentlich in ähnlicher Weise wie bei den Nitrilbasen⁵ die Fähigkeit zur Bildung von fünfwertigem Stickstoff, etwa aus sterischen Gründen, verringert sein.

So reagiert,⁶ im Gegensatz zu dem neutralen Äthylglycin, das Diäthylglycocoll:



»eher schwach sauer als alkalisch«.

Die hierhergehörigen stickstoffalkylierten Pyrrolidin- und Piperidinderivate zeigen keinerlei saure Eigenschaften.

¹ Ber. 29, 2189.

² Monatshefte für Chemie, VIII, 825.

³ A. a. O. IX, 825.

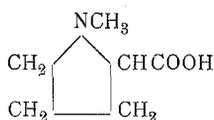
⁴ Königs, Ber. 27, 905.

⁵ Ostwald, Journal für prakt. Chemie, II, 33, 360.

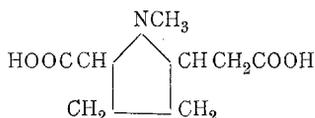
⁶ Heintz, Ann. 140, 219.

Beispiele.

Hygrinsäure:



ist nach den Versuchen von Liebermann und Kühling¹ der Salzbildung mit Basen unfähig, auch die von Willstädter titrierte² Tropinsäure reagiert ihrer Formel:³



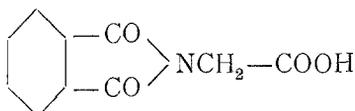
gemäß als einbasische Säure.

Das Arekaidin⁴ reagiert ebenfalls nahezu neutral:

0.482 g verbrauchten bei 20° 0.4 cm³ 1/10n. KOH.

Auf die Frage nach der Constitution dieser Substanz wird weiter unten noch näher eingegangen werden.

Tertiäre Aminosäuren mit negativen Substituenten sind natürlich starke Säuren, so ist beispielsweise die Phthaloyl-aminoessigsäure:



nach Ostwalds Messungen der Hippursäure an Acidität überlegen⁵ und ebenso lassen sich die mit der negativen Methylengruppe beladenen Asparagine von Schiff:

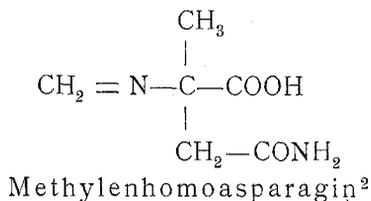
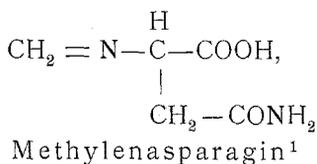
¹ Ber. 24, 412.

² Ber. 28, 3278.

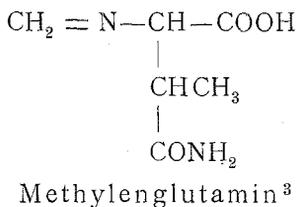
³ Willstädter, Ber. 31, 1536.

⁴ Jahns, Arch. f. Pharm. 229, 683. — Ich habe die Substanz durch Reduction von Trigonellin mit Zinn und Salzsäure dargestellt. Das Trigonellin erhält man weit bequemer als nach der Methode von Hantzsch (Behandeln von nicotinsaurem Kali mit Jodmethyl, Verwandeln in das Chlormethylat mit Chlorsilber, Extraction mit Chloroform etc.) durch Erhitzen von freier Nicotinsäure mit Jodmethyl auf 150° und Schütteln des in Wasser gelösten Reactionproductes mit Silberoxyd. Das Filtrat wird mit H₂S behandelt, zur Trockene gedampft und nochmals aus wenig Wasser umkrystallisiert.

⁵ Zeitschrift für physik. Chemie, 3, 190.



und



als einbasische Säuren titrieren.

D. Aromatische Aminosäuren.

Das Verhalten der aromatischen Aminosäuren ist durch den Charakter des Benzolkernes bestimmt. In welcher relativen Stellung Amidogruppe und Carboxyl sich auch befinden mögen, immer ist die NH_2 -Gruppe an ein Kohlenstoffatom gebunden, welches seinerseits eine doppelte Bindung besitzt. Auf den stark acidifizierenden Einfluss der Gruppe



ist schon wiederholt hingewiesen worden; zuerst wohl von Ostwald,⁴ dann von Marckwald,⁵ Ernest Charon⁶ und namentlich auch von Henrich.⁷

¹ Ann. 310, 32.

² A. a. O. 39.

³ A. a. O. 43.

⁴ Zeitschrift phys. Ch. 3, 170, 241, 369.

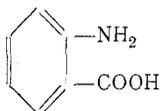
⁵ Ann. 279, 9. — Ber. 28, 1501.

⁶ Thèse Gauthier-Villars, 1898. — Compt. Rend., Bd. 128, 736.

⁷ Ber. 31, 2103. — Monatshefte, XVIII, 155; XX, 544.

Die in 1., 2. befindliche stark negative Gruppe paralyisiert nun die Wirkung der Aminowasserstoffe so vollständig, dass, wie der Versuch zeigte, die drei isomeren Aminobenzoensäuren ein ganzes Molekül Alkali zu ihrer Neutralisation benöthigen.

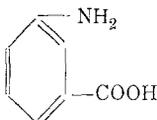
1. Anthranilsäure:



0.487 g verbrauchten $35.8 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $35.5 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

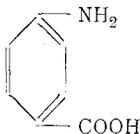
2. Metaaminobenzoensäure:



0.243 g verbrauchten $17.7 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $17.7 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

3. Paraaminobenzoensäure:



0.482 g verbrauchten $35.2 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $35.15 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

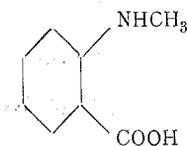
Um den etwaigen Einfluss einer den Amidorest substituierenden Alkylgruppe kennen zu lernen, habe ich mir Methyl-, Äthyl-, *n*-Propyl-, Isobutyl- und Isoamyl-anthranilsäure bereitet.

Diese Substanzen, von denen nur die Methylanthranilsäure sich in der Literatur verzeichnet findet, nach der üblichen Methode mittels alkoholischen Kalis und Jodalkyl darzustellen, gelingt nicht in befriedigender Weise. Die Ausbeute beträgt kaum mehr als 10 bis 20% an dem reinen Derivate; nebenbei wird etwas Carboxylester und viel tertiäre Säure gebildet, ein

Theil der Anthranilsäure wird zurückgewonnen. Es hat sich nun gezeigt, dass man die homologen Anthranilsäuren in ausgezeichneter Ausbeute und gleich nahezu rein erhält, wenn man anthranilsaures Kali in der zehnfachen Menge Wassers gelöst, mit der berechneten Menge Jodalkyl einige Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Schon während des Kochens scheidet sich die Hauptmenge des Reactionsproductes als helles Öl ab, das beim Erkalten zu einem Kuchen erstarrt, während sich der Rest in langen, fluorescirenden Nadeln in der Flüssigkeit ausscheidet.

Das Rohproduct wird in nicht zu wenig heißem Alkohol gelöst und vorsichtig bis zur Trübung mit warmem Wasser versetzt. Nach dem Erkalten ist dann die Lösung mit langen Nadeln des analysenreinen Reactionsproductes erfüllt. Die untersuchten Substanzen sehen einander alle sehr ähnlich. Sie bilden langgestreckte, breite Nadeln von bläulichem Flächenschimmer. Ihre Lösungen, namentlich in Alkalien, fluorescieren wunderschön blau. In Alkohol und Äther sind sie sehr leicht, in Wasser fast gar nicht löslich. In reinem Zustande farblos und geruchlos, werden sie beim längeren Aufbewahren eigenthümlich gelbgrau.

Methylanthranilsäure:



Dieselbe ist schon durch das D. R. P. 79404 der Actiengesellschaft für Anilinfabr. Berlin¹ bekannt. Von Zacharias² wurde sie als Nebenproduct aus *o*-Nitrosomethylaminobenzoesäureester durch Erhitzen mit NH₃ erhalten. Der Schmelzpunkt meines Productes lag bei 178° C. (Fortmann³ 179°, Act. für Anil. Berl.: 177·5°).

¹ Patentblatt 16, 195.

² Journal für prakt. Chemie, [2] 43, 449.

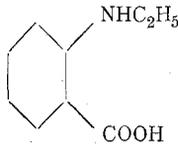
³ Journal für prakt. Chemie. [2] 47, 400.

Die Titration ergab:

0·302 g verbrauchten zur Neutralisation $19\cdot2\text{ cm}^3\ 1/_{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $20\cdot0\text{ cm}^3\ 1/_{10}\text{n. KOH}$.

Äthylanthranilsäure:



Diese Substanz schmilzt bei 152 bis 153° C . (uncorr.) Farblose, lange Nadeln.

Eine Elementaranalyse bewies die Reinheit des untersuchten Präparates.

0·1519 g gaben $0\cdot3646\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0964\text{ g H}_2\text{O}$.

In 100 Theilen:

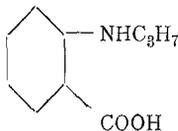
	Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$	Gefunden
C	65·5	65·5
H	6·7	7·05

Resultat der Titration:

0·1964 g verbrauchten $11\cdot9\text{ cm}^3\ 1/_{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $12\cdot66\text{ cm}^3\ 1/_{10}\text{n. KOH}$.

n-Propylanthranilsäure:



Die Substanz bildet auch im reinsten Zustande etwas grünlichige, platte Nadeln. Schmelzpunkt 110° C . (uncorr.)

Stickstoffbestimmung:

0·250 g gaben bei $t = 20^\circ\text{ C}$. und $b = 752\text{ mm}$ Druck $17\cdot4\text{ cm}^3$ feuchten Stickstoff.

In 100 Theilen:

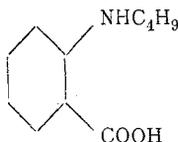
	Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$	Gefunden
N	7·82	7·85

Die Titration ergab:

0·328 g verbrauchten $17·8 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH.}$

Berechnet $18·32 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH.}$

Isobutylanthranilsäure:



Schmelzpunkt $84^\circ \text{ C. (uncorr.)}$ Lange, farblose Nadeln.

Die Analyse ergab:

0·256 g gaben 0·6432 g CO_2 und 0·186 g H_2O .

In 100 Theilen:

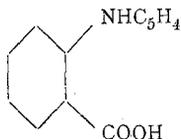
	Berechnet für $C_{11}H_{15}O_2N$	Gefunden
C	68·4	68·5
H	7·8	8·07

Die Titration ergab:

0·218 g verbrauchten $10·4 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH.}$

Berechnet $11·3 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH.}$

Isoamylanthranilsäure:



Schmelzpunkt $68 \text{ bis } 70^\circ \text{ C. (uncorr.)}$ Lange, farblose Nadeln. Nur durch wiederholtes Umkrystallisieren kann die Substanz von dem anhaftenden »Amylgeruche« befreit werden.

Die Elementaranalyse lieferte nachfolgende Zahlen:

0·2012 g gaben 0·5133 g CO₂ und 0·1468 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für <u>C₁₂H₁₇O₃N</u>	Gefunden
C	69·6	69·58
H	8·2	8·11

Titration:

0·228 g verbrauchten zur Neutralisation 10·4 cm³ 1/10n. KOH.

Berechnet 11·0 cm³ 1/10n. KOH.

Nach den gegebenen Daten zeigt sich demnach in allen Fällen eine durch das Alkyl bedingte, allerdings recht kleine Abschwächung der Acidität. Dieselbe beträgt für

Methyl	4	%
Äthyl	6	
<i>n</i> -Propyl	3	
<i>i</i> -Butyl	7·5	
<i>i</i> -Amyl	5·5	

des für COOH berechneten Wertes. Die Titrations wurden mit einer wiederholt controlierten 1/10n. Kalilauge bei Zimmertemperatur durchgeführt.

E. Pyridinderivate

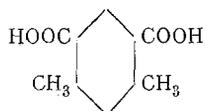
(Pyridin-, Chinolin- und Isochinolincarbonsäuren).

Wie wohl nicht anders zu erwarten, ist in keiner der drei relativen Lagen von Stickstoff und Carboxyl eine Abschwächung des sauren Charakters zu constatieren, wie folgende Tabelle ergibt:

Stellung	Name der Säure	Substanz- menge Gramm	Verbrauchte	Berechnete
			Kubikcentimeter $\frac{1}{10}$ n. KOH	
Py α	Picolinsäure	0·2900	23·6	23·6
β	Nicotinsäure	0·3410	27·7	27·73
γ	Isonicotinsäure	0·2180	17·8	17·73
γ	Cinchoninsäure	0·5740	32·3	33·16
$\alpha\beta$	Chinolinsäure	0·3112	37·5	37·26
$\beta\gamma$	Cinchomeronsäure	0·3784	45·8	45·3
$\beta\gamma$	Papaverinsäure	0·2106	14·5	14·54
$\alpha'\beta$	Isocinchomeronsäure	0·1890	22·5	22·6
$\alpha\beta\gamma$	Pyridintricarbonsäure	0·1012	14·5	14·4

Da bekanntlich¹ der basische Charakter der Pyridinderivate durch den Eintritt von Methyl in den Kern erhöht werden kann, mussten auch homologe Säuren untersucht werden.

Lutidindicarbonsäure:



Die nach Schiff und Prozio² dargestellte Substanz wurde wiederholt aus viel siedendem Wasser umkrystallisiert.

0·214 g bei 120° zur Gewichtskonstanz getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation 22·0 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

Berechnet 22·1 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

α' -Methylpicolinsäure.

Diese, seither auf gleiche Weise von Ladenburg und Scholtze³ und Pinner⁴ aus der Fraction 145 bis 150° des

¹ Walker, Z. f. phys. Chem., 4, 340.

² Gaz. chim. ital. 25, II, 77.

³ Ber. 33, 1081.

⁴ Ber. 33, 1225.

Theerlutidins durch gelinde Oxydation erhaltene Säure wurde zweimal über das Kupfersalz gereinigt und dann nach Pinner's Angabe durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Benzol von den letzten Spuren Nicotinsäure getrennt.

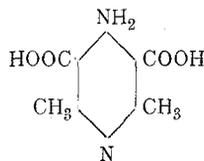
0·328 g der wasserfreien Säure wurden durch $23\cdot9\text{ cm}^3$ $\frac{1}{10}$ n. KOH neutralisiert.

Berechnet $24\cdot0\text{ cm}^3$ $\frac{1}{10}$ n. KOH.

Demnach hat der Eintritt von Methyl die Basicität der Pyridincarbonensäuren nicht vermindert.¹

Aminopyridincarbonensäuren.

Von den zehn theoretisch möglichen Aminopyridincarbonensäuren sind erst drei bekannt: die α -Amino- β' -Carbonensäure von Marckwald,² die α -Amino- β -Carbonensäure von Philips³ und die β -Amino- γ -Carbonensäure von Blumenfeld.⁴ Die beiden ersteren wurden der Titration unterworfen und gaben die für ein Äquivalent Kaliverbrauch berechneten Zahlen. Es ist aber beabsichtigt, die Untersuchung auch auf die übrigen Aminosäuren auszudehnen, denn die eigenartigen Verhältnisse des Pyridinmoleküles lassen es denkbar erscheinen, dass unter gewissen Umständen, etwa aus der γ -Stellung, die Aminogruppe anders wirksam auftritt, als aus der α - oder β -Stellung. Gibt doch auch Marckwald an,⁵ dass die »sauren« Salze der Säure



neutral reagieren.

¹ Vergl. Ostwald, Z. f. phys. Chem., 3, 391.

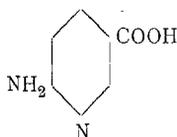
² Ber. 27, 1319.

³ Ann. 288, 262.

⁴ Monatshefte für Chemie, XVI, 702.

⁵ Ber. 27, 1323.

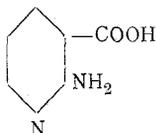
Titration der α -Amino- β' -Pyridincarbonsäure:



0·312 g verbrauchten zur Neutralisation 22·6 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

Berechnet 22·6 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

Titration der α -Amino- β -Pyridincarbonsäure:



0·228 g verbrauchten zur Neutralisation 16·4 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

Berechnet 16·5 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH.

F. Betaine.

Es wurde eine Anzahl Betaine untersucht, weil hier, wo die größtmögliche Basicität realisiert ist, vielleicht ein alkalisch reagierender Körper angetroffen werden konnte.

Da dies nun nicht der Fall ist, ist a fortiori die Möglichkeit der Existenz einer alkalisch reagierenden Aminosäure mit nicht-quaternärer Kohlenstoff—Stickstoffbindung als außerordentlich gering zu betrachten.

Picolinsäureäthylbetain.¹

0·388 g reagierten bei 20° vollkommen neutral. Bei 100° wurde 0·1 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH aufgenommen.

Nicotinsäuremethylbetain²

reagiert nach Hantzsch neutral. — Auch diese Substanz nimmt, wie wohl alle Betaine, beim Erhitzen eine sehr geringe

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, XV, 170.

² Ber. 19, 33.

Kalimenge (gefunden für $9.281 \text{ g } 0.05 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. KOH}$) auf, die in der Kälte wieder abgespalten wird.

Apophyllensäure.

I. 0.2464 g eines Präparates aus Cotarnin verbrauchten $13.6 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. KOH}$.

Berechnet für ein Carboxyl. . . $13.61 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. KOH}$.

II. 0.2654 g eines synthetischen Productes neutralisierten $14.4 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. Ba(OH)}_2$.

Berechnet für 1 COOH. . . . $14.66 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. Ba(OH)}_2$.

Die Apophyllensäure reagiert also vollkommen als einbasische Säure.¹

Betain aus Schlempe.

Die freie »Base« reagiert bei 20° vollkommen neutral. Bei 100° wurden von 0.472 g noch nicht $0.1 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. KOH}$ aufgenommen. Das HCl-Salz ergab:

0.480 g verbrauchten 30.4 statt $31.2 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. KOH}$.

Die neutrale Reaction der Lösungen von Pyridinbetain,² Cinchoninsäuremethylbetain,³ Paraoxycinchoninsäuremethylbetain⁴ und Cinchoninsäurebenzylbetain⁵ wurde von ihren Entdeckern ausdrücklich constatirt.

Cinchomeronsäureäthylbetain hat Blumenfeld⁶ als einbasische Säure titriert.

G. Hydrazonsäuren.

Die beiden untersuchten Säuren ließen sich, wie zu erwarten war, glatt titrieren.

¹ Vergl. v. Gerichten, Ann. 210, 85.

² v. Gerichten, Ber. 15, 1251.

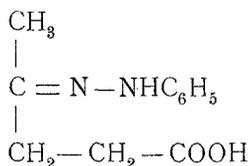
³ Claus, Ann. 270, 348.

⁴ Claus, Ann. 282, 96.

⁵ Claus und Muchall, Ber. 18, 305.

⁶ Monatshefte für Chemie, XVI, 689.

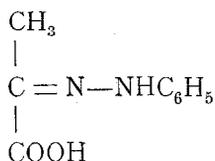
Laevulinsäurephenylhydrazon:



0.442 g verbrauchten $24.7 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. Ba(OH)}_2$.

Berechnet. $24.86 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. Ba(OH)}_2$.

Brenztraubensäurephenylhydrazon:



0.304 g verbrauchten $17.0 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet. $17.1 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Allgemeine Bemerkungen.

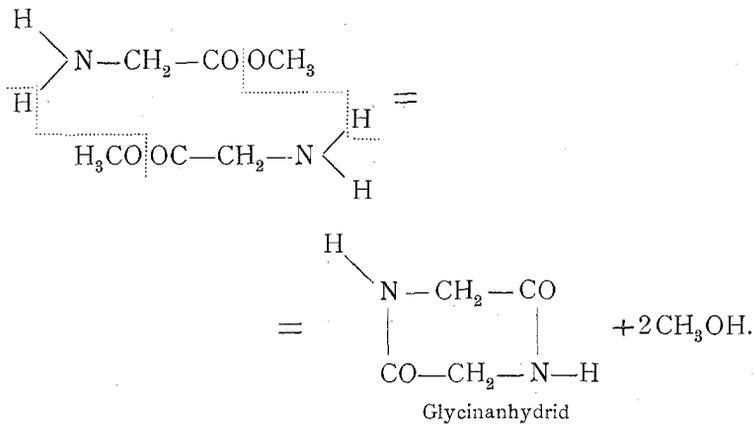
Die oben dargelegten Gründe für die jeweiligen Aciditätsverhältnisse der Aminosäuren lassen sich in verschiedentlichen Fällen auch zur Erklärung anderer Erscheinungen heranziehen.

So zeigen Acidität der Aminosäuren und Stabilität ihrer Ester vollständigen Parallelismus.

Die neutralen oder nur schwach sauren, gesättigten Aminosäuren, sowie die Carbonsäuren des Piperidins und Pyrrolidins sind äußerst unbeständig.

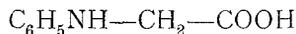
Sie verhalten sich eben wie ein Gemisch von Säureester und Ammoniumbase, reagieren daher auch in ganz analoger Weise; entweder so, dass Verseifung zu dem Ammoniumsalze eintritt, oder so, dass unter Abspaltung von Alkohol ein Säureamid entsteht.

Auf letztere Weise entstehen z. B. aus den Aminosäuren der Fettreihe die sogenannten Anhydride:



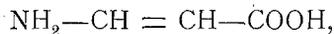
Natürlich sind auch Zwischenproducte dieser Reaction denkbar. Bei den Aminosäuren mit herabgesetzter Basicität wird man zwei Classen zu unterscheiden haben.

Die erste, wo wie z. B. bei der Hippursäure:



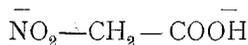
der saure Substituent seine Wirkung ausschließlich auf den Aminorest ausübt: Die Substanzen dieser Gruppe sind stabile Säuren, welche auch stabile Ester liefern.

Die ungesättigten Aminosäuren andererseits, welche die Doppelbindung in $\alpha\beta$ -Stellung zum Carboxyl haben, z. B.

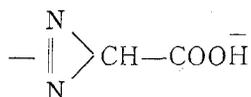


sind als solche äußerst unbeständig oder überhaupt nicht existenzfähig, liefern aber stabile Ester.

Hier ist ein Kohlenstoffatom stärker als den Affinitätsverhältnissen dieses Elementes entspricht, mit negativen Gruppen beladen und daher tritt bei solchen ungesättigten Säuren ebenso wie bei der Nitroessigsäure:

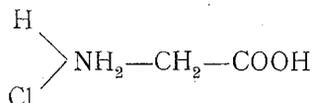


oder der Diazoessigsäure



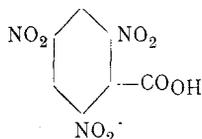
Kohlensäureabspaltung ein.

Wird aber in den Stammsubstanzen dieser Körper, also z. B. in der Chloressigsäure, der negative Carboxylwasserstoff durch die positive Alkylgruppe compensiert, so kann man ebenso in diese neutralisierten Substanzen negativere Gruppen einführen, ohne die Stabilität des Systems zu erschüttern, wie man anderseits leicht die durch Mineralsäuren in Bezug auf die Aminogruppe neutralisierten Säuren des Typus:



in stabile Ester verwandeln kann.

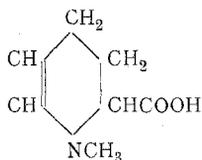
Für die größere Stabilität der ungesättigten cyclischen Gebilde, also z. B. der Benzol- und Pyridincarbonsäuren, liefert die Thiele'sche Theorie der gegenseitigen Neutralisation der conjugierten Doppelbindungen eine ausreichende Erklärung. Es ist übrigens auch hier zu beobachten, dass eine Anhäufung stark negativer Gruppen im Moleküle wie in der schon in wässriger Lösung zersetzlichen Trinitrobenzoesäure:



sich bemerkbar macht, während die Nähe des acidificierenden Stickstoffes die leichte Abspaltbarkeit der in α -Stellung befindlichen Carboxylgruppen im Pyridin bedingt.

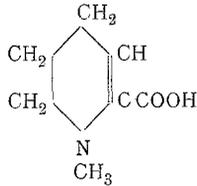
Die angeführten Gesetzmäßigkeiten lassen sich auch für Constitutionsbestimmungen verwerten.

So lässt sich z. B. mit Sicherheit behaupten, dass die von Jahns¹ dem Arekaidin zugetheilte Formel einer Tetrahydro-*n*-Methylnicotinsäure in Bezug auf die von demselben der Doppelbindung zugewiesene Stellung:



¹ Archiv f. Pharm. 229, 683.

kaum die richtige sein kann, denn das Arekaidin reagiert neutral, während eine Substanz mit negativ substituiertem Stickstoffe entschieden sauer reagieren müsste. Da die gleichen Erwägungen für die Formel



geltend gemacht werden können, bleibt für das Arekaidin nur die Wahl zwischen



Versuche, auch hier eine Entscheidung zu bringen, sind im Gange.

Noch ein Wort über die beobachtete starke Zunahme der Acidität der Aminosäuren mit der Temperatur.

Dieselbe lässt sich keinesfalls mit einer durch die vergrößerte Dissociation der Säure bedingten Zunahme der H-Ionenzahl allein erklären, da die gefundenen Werte weit über das Maß einer nach den bisherigen Beobachtungen möglichen Zunahme hinausgehen. Vielmehr ist jedenfalls ein Hauptfactor dieser Erscheinung die mit zunehmender Temperatur rasch abnehmende Fähigkeit des Stickstoffes in der pentavalenten Form aufzutreten.

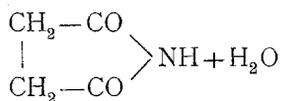
II. Acidimetrie der Säureimide.

Alle untersuchten Säureimide — es wurden substituierte und nichtsubstituierte Repräsentanten der Fettreihe, sowie aromatische und Pyridinderivate ausgewählt — zeigten bei der Titration mit $\frac{1}{10}$ n. KOH- oder $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung das gleiche

Verhalten: Sie wurden bei Siedehitze rasch, bei Zimmertemperatur langsam, aber ebenso vollständig schon durch äquimolekulare Mengen Alkali glatt verseift. Die Titration dieser Substanzen — je nach der Löslichkeit in wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung durchgeführt — bietet das Bild eines »verzögerten Neutralisationsphänomens«.

Als Indicator diente neutralisierte Phenolphthaleinlösung. Die Resultate waren sowohl bei Anwendung von Kalilauge, als mit Baryhydrat dieselben.

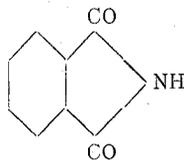
1. Succinimid:



0·350 g verbrauchten zur Rothfärbung des Phenolphthaleins in der Kälte 3 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. KOH. Die Lösung wurde nun zum Sieden erhitzt, wobei Entfärbung eintrat. Nun wurden noch successive 27 cm^3 KOH zugefügt, wobei stets nach kurzem Schütteln die Röthung verschwand. Ein weiterer Zusatz von 0·5 cm^3 verursachte bleibende Färbung, die nach 12 Stunden noch nicht verblasst war.

Berechnet	29·9 cm^3 ,
gefunden	30·0

2. Phtalimid:

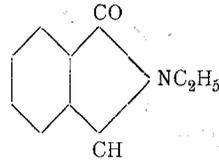


Das in wässrigem Alkohol aufgelöste Phtalimid (0·291 g) nahm direct in der Kälte 4 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. $\text{Ba}(\text{OH})_2$ auf. Weitere 19 cm^3 verschwanden rasch bei mäßigem Erwärmen. Der letzte Zusatz von 0·5 cm^3 verschwand noch innerhalb einer Minute. Weitere 0·3 cm^3 verursachten intensive Rothfärbung, die nach 24 Stunden, während welcher Zeit das Kölbchen

bedeckt gestanden hatte, durch $0.1 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. HCC}$ zum Verschwinden gebracht wurde.

Berechnet 19.8 cm^3 ,
 gefunden 19.7

3. Äthylphtalimid:

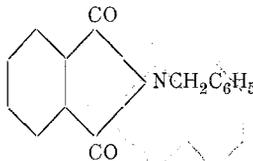


ließ sich bei Siedehitze innerhalb weniger Minuten austitrieren.

0.2604 g neutralisierten $15.0 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Verbraucht von 0.322 g $20.3 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$,
 berechnet 21.6

4. Benzilphtalimid:

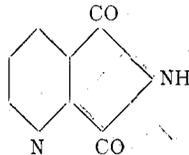


Die in wässrigem Alkohol suspendierte Substanz ließ sich siedend in wenigen Minuten titrieren, wobei sie successive in Lösung gieng.

0.3155 g verbrauchten bis zur bleibenden Röthung $13.55 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

Berechnet $13.31 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}\text{n. KOH}$.

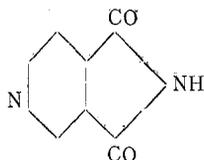
5. Chinolinsäureimid:



Die ersten 16 cm^3 verschwanden sehr rasch. Die zuletzt nach Zusatz von 0.3 cm^3 entstandene Rothfärbung war nach

vierstündigem Erhitzen der Lösung auf dem Wasserbade noch nicht verschwunden.

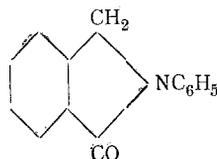
6. Cinchomeronsäureimid:



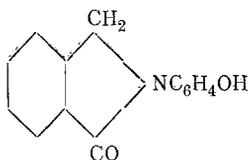
0.128 g verbrauchten siedend $8.4 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. Ba(OH)}_2$ bis zur bleibenden Rothfärbung.

Berechnet. . . . $8.65 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ n. Ba(OH)}_2$.

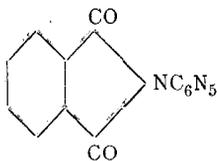
Dass Phtalidanil:



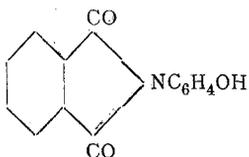
und Oxyphthalidanil:



selbst durch kochendes alkoholisches Kali nicht verändert werden, habe ich gelegentlich¹ mitgetheilt. Phtalanil:



dagegen und Oxyphthalanil:



lassen sich glatt verseifen.

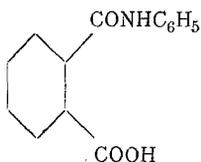
¹ Monatshefte für Chemie, XX, 364.

7. Phtalanil:

0·405 g verbrauchten mit $\frac{1}{10}$ n. Ba(OH)₂ titriert, 18·9 cm³.

Berechnet 18·2 cm³.

Die Titration der siedenden Lösung verlief recht glatt und rasch, aber immerhin weitaus langsamer als diejenige von zur Gegenprobe untersuchter Phtalanilsäure:



welche ergab:

Verbraucht für 0·428 g 18 cm³ $\frac{1}{10}$ n. Ba(OH)₂,
berechnet 17·99 » »

8. Paraoxypthtalanil:

0·192 g verbrauchten 9·4 cm³ $\frac{1}{10}$ n. Ba(OH)₂.

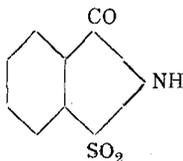
Berechnet 8·0 cm³.

Das Plus ist auf Rechnung des phenolischen Hydroxyls zu setzen. Auch die Paraoxybenzoesäure zeigt ein etwas vergrößertes Neutralisationsvermögen.

0·566 g verbrauchten 43 cm³ Ba(OH)₂.

Berechnet 41 cm³.

9. Saccharin (Orthobenzoesäuresulfimid):



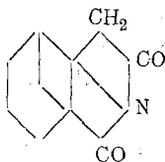
Das Saccharin verhält sich insoferne etwas anders als die Carbonsäureimide, als es direct und sofort schon in der Kälte ein Molekül Alkali verbraucht.

0·593 g verbrauchten zur Neutralisation $31\cdot8\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}\text{n. Ba(OH)}_2$.

Berechnet..... $32\cdot2\text{ cm}^3$.

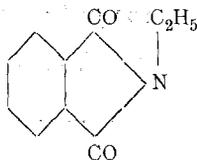
Wahrscheinlich findet hier keine Aufspaltung zum Salze der Amidosäure, sondern Ersatz des Imidwasserstoffes durch das Alkali statt.

Den Übergang von den Säureimiden zu den Amidosäuren bildet eine Substanz, die zuerst von Anderlini¹ erhalten wurde und welcher nach meinen Untersuchungen² höchstwahrscheinlich die Constitution:



besitzt.

Hier ist, im Gegensatze z. B. zum Äthylphtalimid:



die dritte Valenz des Stickstoffes an ein Kohlenstoffatom jenes Ringes gebunden, welcher den Ammoniakrest enthält.

Dadurch ist die Spaltbarkeit aufgehoben, und so zeigt denn auch das Dehydrocantharidinimid bei der Titration ein durchaus anderes Verhalten wie die substituierten Dicarbonsäureimide:

0·2404 g neutralisierten in der Kälte 2 cm^3 , siedend noch weitere $3\cdot7\text{ cm}^3$.

Berechnet für ein Äquivalent..... $13\cdot6\text{ Ba(OH)}_2$.

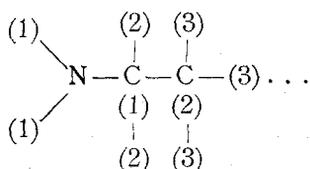
Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich kurz in folgende Punkte zusammenfassen:

¹ Gazz. chim. ital. 23, I, 126 [1893].

² Siehe die folgende Mittheilung.

1. Die Größe der Acidität der verschiedenen Gruppen von Aminosäuren, gemessen an der Menge Alkali, welche ein Äquivalent der Säure zu ihrer Neutralisation bedarf, schwankt zwischen 0 und 1; alkalisch reagierende Aminosäuren sind nicht mit Sicherheit bekannt und ist die Existenz derselben aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich.

Das Verhalten der einzelnen Säuren wird ausschließlich durch den elektrochemischen Charakter der dem Aminstickstoffe zunächst befindlichen Gruppen bedingt. Gruppen, welche sich in größerer Entfernung als (2) vom Stickstoffe befinden, üben nur mehr in sehr geringem Maße einen Einfluss auf die Stärke der Aminosäure aus.



Aminosäuren, welche in (1) und (2) ausschließlich positive Gruppen tragen, sind durchwegs neutral oder äußerst schwach sauer (primäre und alkylsubstituierte Aminosäuren der Fettreihe, Piperidin- und Pyrrolidincarbonsäuren, Betaine). Aminosäuren, welche in einer der (1)-Stellungen einen sauren Substituenten tragen, sind unbedingt echte Säuren, welche ein volles Äquivalent Base zu neutralisieren vermögen. In diese Gruppe gehören: Die am Stickstoffe durch einen Säurerest oder Methylen substituierten Aminofettsäuren, die aromatischen Carbonsäuren und die Pyridin-(Chinolin-, Isochinolin-)Derivate. Der Säurecharakter der beiden letzteren Classen wird durch die negative Natur der doppelten Bindungen bedingt. Substitution des einen Aminowasserstoffes in aromatischen Aminosäuren durch Alkyle übt einen kleinen, aber merklichen, die Acidität herabsetzenden Einfluss aus.

Substitution durch einen negativen Rest in einer (2)-Stellung führt entweder zur Bildung einer »vollkommenen« Säure (Substituent: C_6H_5) oder, falls der Substituent nur sehr schwach sauer ist (Substituent: CONH_2), zu Substanzen, die nur einen Bruchtheil eines Äquivalentes Alkali zu neutralisieren vermögen (α -Phenylglycin, Asparagine).

Die Stabilität der Aminosäureester ist ihrer Acidität reciprok. Man kann darnach unterscheiden: *a)* Aminosäuren ohne ausgesprochenen Säurecharakter; diese sind selbst beständig, bilden aber sehr labile Ester (intermolekulare Säureamidbildung bei den Glycinen); — *b)* Aminosäuren, deren basische Function durch negative Substituenten am Stickstoffe paralytisch ist; diese sind beständig und bilden stabile Ester (Acetursäure); — *c)* Aminosäuren, deren α -Kohlenstoffatom durch negative Gruppen übersättigt ist; diese sind als solche unbeständig, liefern aber stabile Ester (ungesättigte Aminosäuren der acyclischen Reihe). Ihre Analoga bilden die Nitro- und Diazotessigsäure.

2. Säureimide. Alle Säureimide, substituierte und nicht-substituierte Derivate der Fettreihe, der aromatischen und der Pyridinreihe, lassen sich bei gewöhnlicher Temperatur durch ein Äquivalent Alkali zu den neutral reagierenden Amidosäuresalzen verseifen und zeigen dabei die Erscheinung der »verzögerten« Titrierbarkeit.

Saccharin bildet insofern eine Ausnahme, als hier durch die Häufung negativer Reste der Iminwasserstoff den Charakter eines Carboxylwasserstoffes erlangt, so dass die Substanz sich glatt und ohne Ringsprengung titrieren lässt.
