

Über Esterbildung und Betaine

von

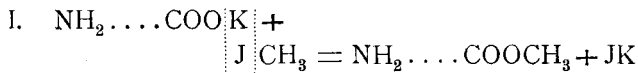
Dr. Hans Meyer.

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

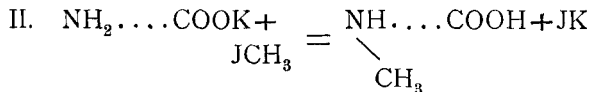
(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Februar 1903.)

Ein typisches Beispiel für die Richtigkeit des Grundsatzes, daß man aus der Konstitution eines Derivates nicht ohne weiters auf diejenige des Ausgangsmaterials schließen darf, liefern die Aminosäuren.

Während man erwarten sollte, daß die Salze dieser Substanzen nach dem Schema:



beim Behandeln mit Jodalkyl in die betreffenden Ester übergehen, erfolgt vielmehr nach der Gleichung:



Bildung von stickstoffalkylierter freier Säure, eine Reaktion, die, wie ich gezeigt habe,¹ unter passend gewählten Versuchsbedingungen quantitativ verläuft.

Es ist wohl zweifellos, daß der Grund für dieses Verhalten der Aminosäuren in der ungesättigten Natur des dreiwertigen Stickstoffs gelegen ist, und man ist wohl berechtigt, die oben gegebene Gleichung II als den Ausdruck für den Abschluß einer Reaktionsfolge etwa folgender Art:

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 930 (1900).

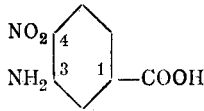
und Arbeiten ohne Lösungsmittel oder mit trockenem Alkohol, Äther etc.¹⁾;

3. ausschließlich Aminosäureester darstellen.

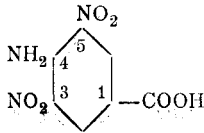
Letzteres Problem kann nun auf zweierlei Weise gelöst werden, entweder indem man in Orthostellung zur Aminogruppe einen negativen Substituenten einführt oder — was natürlich für präparative Zwecke ausschließlich in Betracht kommt — indem man in die Aminogruppe selbst, z. B. durch Acetylieren, einen sauren Rest einführt. Beim Durchsuchen der einschlägigen Literatur lassen sich hierfür zahlreiche Belege beibringen.

So liefern von den bekannten Nitroaminobenzoesäuren in Form der Silbersalze:

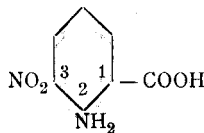
Die 4-Nitro-3-aminobenzoesäure:



den Äthylester² mit JC_2H_5 ; die 3-5-Dinitro-4-aminobenzoesäure:



den Methylester³ mit JCH_3 ; die 3-Nitro-2-aminobenzoesäure:



den Äthylester⁴ mit BrC_2H_5 (auch aus dem Kalisalz).

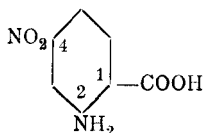
¹ So hat z. B. Hantzsch die Jodalkylate der Pyridincarbonsäureester erhalten. B. 19, 36 (1886).

² Thieme, J. pr. (2), 43, 465 (1891).

³ Salkowski, Ann., 163, 11 (1872).

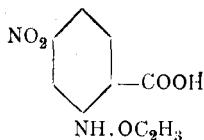
⁴ Zacharias, J. pr. (2), 43, 435 (1891). — Hübner, Ann. 195, 40 (1879).

Anderseits wird, wie zu erwarten, die 4-Nitro-2-amino-benzoessäure



in Form ihres Silbersalzes durch Jodäthyl in ein Gemisch von Nitroäthylaminobenzoessäure und deren Ester verwandelt.

Das Acetylderivat dieser Säure indes



gibt (als Natrium- oder Silbersalz) mit Äthyljodid den Ester.¹ Ebenso verhält sich nach einem Patente die Acetylanthranilsäure² und die gleichen Ergebnisse lieferten die von Zincke untersuchten Nitrouramidobenzoessäuren³ und die Uramidodibenzoessäuren sowie die Benzimidazol-*o*-dicarbonsäure.⁴ Auch Acetylglycinsilber wird nach Curtius⁵ durch JCH_3 und JC_2H_5 glatt esterifiziert.

Überträgt man die hier skizzierten Anschauungen auf die Pyridincarbonsäuren, welche ja eine den Aminosäuren ziemlich ähnliche Konstitution besitzen, so wird man auch hier ähnliche Gesetzmäßigkeiten anzutreffen hoffen dürfen. Dabei ist allerdings im Auge zu behalten, daß das Pyridin selbst eine weit geringere Tendenz zur Salzbildung besitzt als die den Aminosäuren zugrunde liegenden Verbindungen; es wird daher hier die Bildung von Carboxylestern, beziehungsweise Jodalkylaten von Carboxylestern im allgemeinen leichter stattfinden können.

¹ Wheeler und Barnes, American Chem. Journ., 20, 217 (1898).

² D. R. P. 113.94, Kl. 12 (1900).

³ Ann., 291, 321 (1896).

⁴ O. Fischer, B., 32, 1315 (1899).

⁵ B., 17, 167 (1884).

Die Untersuchung der Pyridincarbonsäuren, welche ich in Angriff genommen habe, hat denn auch sehr bemerkenswerte Resultate ergeben. Im folgenden soll ein Teil der ausgeführten Versuche besprochen werden; die Arbeit ist indessen noch nicht abgeschlossen und wird fortgesetzt.

Einwirkung von Jodalkyl auf Pyridincarbonsäuren.

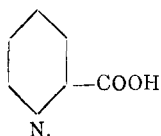
Läßt man Jodmethyl (-äthyl) auf die Lösung von Pyridincarbonsäuren in überschüssiger wässriger Soda bei gewöhnlicher oder mäßig erhöhter Temperatur einwirken, so werden dieselben im allgemeinen glatt in die entsprechenden Betaïne verwandelt. Ebenso verhält sich die Pyridin- β -sulfosäure.

$\alpha\alpha'$ -substituierte Säuren werden indes bei dieser Behandlungsweise durchaus nicht angegriffen.

Bringt man aber die trockenen Alkali- oder Silbersalze dieser Säuren andauernd mit Jodalkyl zusammen, so werden sie in Ester übergeführt.

Bei gleicher Behandlungsweise werden bekanntlich die anderen Pyridincarbonsäuren nach den Untersuchungen von Hantzsch in die Jodalkylate der Ester verwandelt.

1. Verhalten der Pikolinsäure

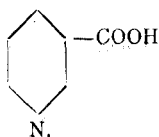


Pikolinsäure wurde mit überschüssiger zehnpromzentiger Sodalösung und überschüssigem Jodäthyl 10 Stunden lang auf den Siedepunkt des letzteren erwärmt. Nach dem Verjagen des überschüssigen Jodäthyls wurde durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure und Alkohol die Hauptmenge der anorganischen Salze entfernt, das Filtrat zur Trockne gedampft und wiederholt aus salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert. Das aschefreie Produkt gab dann nach dem Schütteln mit Silberoxyd, Entfernen des gelösten Silbers durch Eindampfen des Filtrates und Umkrystallisieren aus Alkohol vollkommen reines,

nur ganz schwach rosa gefärbtes Pikolinsäureäthylbetain¹ vom Schmelzpunkt 54 bis 55°, das sich mit einem von mir vor 10 Jahren auf andere Weise dargestellten Präparate — welches sich nota bene bis jetzt nahezu unverändert erhalten hat — in allen Stücken identisch erwies.

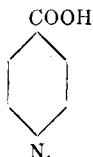
Daß dieses Betain nicht etwa durch Verseifung aus primär entstandenem Ester-Jodmethylat entstanden war, konnte dadurch erwiesen werden, daß eine Probe des nach dem Verjagen des überschüssigen Jodäthyls zur Trockne eingedampften Rohproduktes, der Methoxylbestimmung nach Zeisel unterworfen, ein vollkommen negatives Resultat ergab.

2. Verhalten der Nicotinsäure



Diese Säure, in gleicher Weise mit Jodmethyl behandelt, ging glatt in Trigonellin über, das leicht an seinem doppelten Schmelzpunkte (130° und 210°) und durch Darstellung des Goldsalzes (Schmelzpunkt 198°) erkannt werden konnte. Ebenso wenig wie bei der Pikolinsäure war Esterifikation (Prüfung nach Zeisel) noch unveränderte Carbonsäure (Prüfung mit Kupferacetat) konstatierbar.

3. Verhalten der Isonicotinsäure

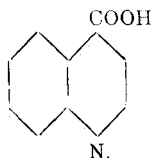


Das Jodmethylat der Isonicotinsäure ist in kaltem, namentlich saurehaltigem Wasser ziemlich schwer löslich. Nach Beendigung der Reaktion wurde daher die alkalische Flüssigkeit etwas konzentriert und nach dem Erkalten schwach angesäuert,

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie 15, 170 (1894).

worauf die Krystallisation von zentimeterlangen, glänzenden, strohgelben Nadeln begann, welche bald die Flüssigkeit vollständig erfüllten. Die abgesogene getrocknete Krystallmasse, welche aus 3 g Isonicotinsäure erhalten worden war, wog 6.2 g und war bereits aschenfrei. Schmelzpunkt 247° unter Zersetzung, der sich beim Umkrystallisieren aus Wasser nicht änderte. Die gelbe Farbe des Produktes scheint der Substanz eigentümlich zu sein, da sie sich weder durch Tierkohle noch durch schweflige Säure entfernen ließ. Durch Schütteln mit Silberoxyd etc. wurde das schön krystallisierende Isonicotinsäuremethylbetaïn¹ vom Schmelzpunkt 264° sofort vollkommen rein und farblos erhalten. Mit Salzsäure eingedampft, liefert das Betaïn das Chlormethylat der Isonicotinsäure, welches farblos ist und in langen Nadeln vom Schmelzpunkt 265° unter Zersetzung erhalten wurde. Leicht löslich in heißem Wasser.

4. Verhalten der Cinchoninsäure



Auch diese Säure gab ausschließlich Betaïn sowohl bei der Behandlung mit Jodmethyl als auch mit Jodäthyl. Die Isolierung der Jodalkylate erfolgt wie bei der Isonicotinsäure. Es wurden folgende Schmelzpunkte beobachtet:

Cinchoninsäuremethylbetaïn: 232° unter Zersetzung (Claus:² 236°), Cinchoninsäureäthylbetaïn: 204° (Claus: 199°).

Cinchoninsäurejodmethylat: 222° unter Zersetzung (Claus:² 224°), Cinchoninsäurejodäthylat: 200 bis 203° (Skraup:³ 207 bis 208°, Claus:² gegen 200°).

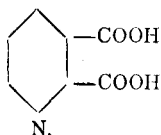
¹ Ternájkó, Monatshefte für Chemie, 21, 456 (1900).

² Ann., 270, 347 (1892).

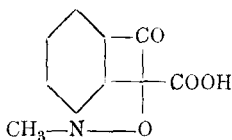
³ Monatshefte für Chemie, 15, 434 (1884).

Cinchoninsäurechlormethylat: 243° unter Zersetzung (Claus: 243°), Cinchoninsäurechloräthylat: 229° (Skraup: 229°).

5. Verhalten der Chinolinsäure



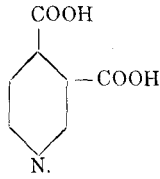
5 g Chinolinsäure wurden mit überschüssiger zehnpromen- tiger Sodalösung und überschüssigem Jodmethyl 18 Stunden lang in der Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur gemischt, das überschüssige Jodmethyl durch Ausschütteln mit Chloroform (welches alsdann, ohne Rückstand zu hinterlassen, verflüchtigt wurde) entfernt und mit verdünnter Salzsäure übersättigt. Nach mehreren Stunden hatten sich 4.1 g große, stark glänzende, farblose Krystalle in einzelnen Individuen ausgeschieden, die durch den Schmelzpunkt 151° und die Überführbarkeit in Trigonellin durch einstündiges Kochen mit Alkohol (Kirpal's Reaktion) als das kürzlich im hiesigen Laboratorium dargestellte¹ Chinolinsäure-β-methylbetain



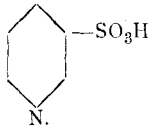
erkannt wurden. Aus der eingeeengten Mutterlauge wurden noch geringe Mengen Betain gewonnen. Da sich weder durch Ausschütteln mit Chloroform aus der alkalischen noch durch Äther aus der angesäuerten Lösung etwas extrahieren ließ, ist hier weder neutraler noch saurer Ester gebildet worden.

Derselbe Versuch wurde noch in der sonst gewöhnlich geübten Ausführungsweise (Erwärmen auf die Siedetemperatur des Jodalkyls) mit gleichem Erfolge wiederholt.

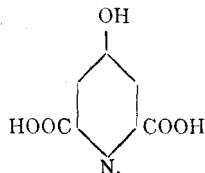
¹ Kirpal, Monatshefte für Chemie, 22, 361 (1901).

6. Verhalten der Cinchomeronsäure

Diese Säure verhielt sich der isomeren Dicarbonsäure vollkommen analog. Aus 4 g Säure wurden direkt¹ 3·2 g vollkommen reiner Apophyllensäure erhalten. Andere Reaktionsprodukte ließen sich nicht nachweisen.

7. Verhalten der Pyridin-β-sulfosäure

Pyridinsulfosaures Kalium wurde mit überschüssiger Sodalösung und Jodmethyl 12 Stunden lang erwärmt und die Flüssigkeit zur Trockne gedampft. Ein Teil des Rückstandes wurde mit Kalilauge erhitzt und die ersten Tropfen des Destillates im Zeisel'schen Apparate geprüft. Es ließ sich keine Esterbildung nachweisen. Durch Ansäuern und fraktioniertes Fällen mit Ätheralkohol wurde aus dem Reste des in wenig Wasser aufgenommenen Reaktionsproduktes das von Hantzsch² entdeckte Methylbetaïn der Pyridinsulfosäure isoliert, welches nach wiederholtem Umkrystallisieren aus wenig Wasser bei 130° unter Zersetzung schmolz.

8. Verhalten der Chelidamsäure

Hatten alle bis jetzt besprochenen Pyridincarbonsäuren in glatter Reaktion die entsprechenden Betaïne entweder als

¹ Die Mutterlauge lieferte noch 0·3 g schwach gefärbter Apophyllensäure. B., 19, 36 (1886).

Jodmethylate der Säuren (Monocarbonsäuren) oder direkt als freie Betaïne (Dicarbonsäuren, Pyridinsulfosäure) geliefert, so zeigte sich die in beiden Orthostellungen zum Stickstoff substituierte Chelidamsäure selbst beim 36stündigen Digerieren mit Sodalösung völlig unverändert und konnte nach dem Ansäuern der von Jodmethyl befreiten Lösung quantitativ zurückgewonnen werden. Den Schmelzpunkt der reinen Chelidamsäure, welcher in der Literatur verschieden (von 220 bis 260°) angegeben ist, fand ich konstant bei 248° liegend.

Wird trockenes chelidamsaures Natrium mit überschüssigem Jodäthyl mehrere Tage lang in gelinder Wärme (circa 25°) digeriert, so hinterbleibt nach dem Abdunsten des unverbrauchten Jodäthyls ein farbloser Sirup, der mittels Chloroform vom Jodnatrium getrennt wird. Das so erhaltene Produkt ist in Soda unlöslich und stellt offenbar den wasserfreien Chelidamsäurediäthylester dar. Die Substanz ist unzersetzt flüchtig und erstarrt selbst beim Abkühlen auf -20° noch nicht.

Übergießt man indes den Sirup mit Wasser, so erstarrt nach kurzem Umrühren die ganze Masse zu einem Kuchen bei 76° schmelzender Krystalle, welche durch Umkrystallisieren aus Alkohol auf den konstanten Schmelzpunkt 80 bis 81°, den Lerch¹ für seinen Ester $C_7H_3NO_5(C_2H_5)_2 + H_2O$ anführt, gebracht wurden.

Ich habe denselben Ester auch nach dem Verfahren von Lerch (Esterifikation mit Schwefelsäure und Alkohol) und aus dem Dichlorid dargestellt und in jedem Falle identische Produkte erhalten. Das mittels Thionylchlorid dargestellte Chelidamsäurechlorid bildet einen farblosen Sirup.

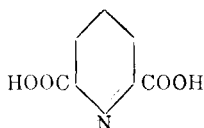
Die Äthoxylbestimmung ergab für den mittels Jodäthyl dargestellten krystallisierten Ester: aus 0·1925 g Substanz 0·349 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_5 + H_2O$	Gefunden
C_2H_5O	35·0	34·85

¹ Monatshefte für Chemie 5, 399 (1884).

9. Verhalten der Dipikolinsäure



Ebensowenig wie die Chelidamsäure wird die Dipikolinsäure von Jodäthyl und Sodalösung angegriffen.

Nach dem Vertreiben des Jodalkyls erhält man durch Ansäuern eine reichliche Krystallisation von feinen glänzenden Krystallnadeln, deren Gewicht demjenigen der angewandten Dipikolinsäure ungefähr gleichkommt. Diese Krystalle sind indessen nicht Dipikolinsäure, sondern ein saures Natriumsalz, das dem von Pinner¹ beschriebenen Kaliumsalz $C_7H_4NO_4K \cdot C_7H_5NO_4 + 3H_2O$ analog zusammengesetzt ist. Aus heißem Wasser läßt sich das Salz unverändert umkrystallisieren, wird aber beim Kochen mit verdünnter Salzsäure in Dipikolinsäure verwandelt. An der Luft färbt es sich langsam rosa. Beim Erhitzen bläht es sich auf unter Entwicklung einer voluminösen Asche (»Pharaoschlange«).

Die Analyse ergab: 0·3455 g lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0·046 g an Gewicht und lieferten 0·062 g Na_2SO_4

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{14}H_9N_2O_8Na + 3H_2O$	Gefunden
H_2O	13·2	13·3
Na	5·6	5·6

Wird trockenes dipikolinsaures Kalium oder Silber längere Zeit mit Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, so geht es vollständig in den neutralen Dimethylester über. Derselbe schmilzt bei 121° und ist wasserfrei. Er ist in kaltem Alkohol und Wasser schwer löslich und bildet große, wohlausgebildete Krystalle. In reinem Zustande ist er geruchlos.

¹ B., 33, 1229 (1900).

Die Methoxylbestimmung ergab: 0·1580 g lieferten 0·405 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	34·3	33·9

Denselben Ester konnte ich aus dem Dipikolinsäurechlorid erhalten.

Letzteres, mittels Thionylchlorid bereitet, krystallisierte nach längerem Stehen im Vakuum in breiten Nadeln vom Schmelzpunkt 61°. Siedepunkt nach Siwoloboff 280 bis 284°.

Dieser Dipikolinsäureester hat ein besonderes Interesse. Bekanntlich hat ja Ramsay aus α -Lutidin eine Dicarbonsäure erhalten,¹ welche Weidel und Herzig als mit verunreinigter Isocinchomeronsäure identisch betrachteten,² eine Ansicht, welche diese Forscher aufrecht erhielten,³ obwohl Epstein⁴ verschiedene Gründe vorbrachte, welche diese Substanz als Dipikolinsäure aufzufassen veranlassen sollten. Die Frage nach der Konstitution der Ramsay'schen Säure ist also noch nicht als gelöst zu betrachten. Nach den eben mitgeteilten Beobachtungen läßt sich indes mit Bestimmtheit behaupten, daß von allen Pyridindicarbonsäuren bloß die Dipikolinsäure als einzige Diorthoverbindung imstande sein kann, mit Jodalkyl einen Neutralester zu liefern.

Nun hat Ramsay einen derartigen Ester aus dem Silbersalze seiner Säure mit JCH₃ erhalten und die Beschreibung dieses Esters — der allerdings nicht ganz rein gewesen sein kann, denn er zeigte »Mäusegeruch« wie bekanntlich die meisten ungereinigten Ester der Pyridincarbonsäuren — stimmt ebenso wie die Charakterisierung des Säurechlorids und Amids ausreichend auf die entsprechenden Derivate der Dipikolinsäure, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

¹ Ib. 1877, 468; 1878, 438.

² Monatshefte für Chemie, 1, 1 (1880).

³ Monatshefte für Chemie, 6, 980 (1885).

⁴ Ann., 231, 26 (1885).

Säure von Ramsay	Dipikolinsäure nach Epstein	Dipikolinsäure nach Hans Meyer
Schmelzpunkt der Säure: 236°	236°	236°
Chlorid: Schmelzpunkt 60·5 bis 61°, Siedepunkt 284°.	60 bis 61° 284°	61° 280 bis 284°
Dimethylester: Aus dem Chlorid und Holzgeist oder aus dem Silbersalz und JCH ₃ . Rhomboedrische (?) Krystalle. Schmelzpunkt 117·5°. Riecht mäuseartig. Löslich in Wasser, Alkohol und Äther.	—	Aus dem Chlorid und Holzgeist oder aus dem K-, oder Ag-Salz und JCH ₃ . Anscheinend rhomboedrische Krystalle. Schmelzpunkt 121°. Geruchlos. Leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol und Äther.
Amid: Beim Überleiten von Ammoniak über das erwärmte Chloridpulver. Schmelzpunkt 295·5 bis 297°. Unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in Alkohol.	—	Aus dem Ester beim Stehenlassen mit konzentriertem wässrigem Ammoniak. Feines Krystallpulver. Schmelzpunkt 302°. Unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in Alkohol. Unzersetzt flüchtig (sublimierbar).

Die Ramsay'sche Säure ist sonach endgiltig als Dipikolinsäure zu betrachten und die betreffenden Derivate (siehe Beilstein, IV, S. 163) sind letzterer Säure zuzusprechen und unter der Rubrik »Isocinchomeronsäure« zu streichen.

Das Verhalten der Chelidamsäure und der Dipikolinsäure läßt sich nicht ganz auf dieselben Gründe zurückführen wie dasjenige der orthosubstituierten aromatischen Aminosäuren, denn die Carboxylgruppe kann in der alkalischen Lösung unmöglich »negativierend« wirken; vielmehr verhindern hier die beiden in Orthostellung befindlichen Substituenten die Bildung einer quaternären Verbindung rein »sterisch«, ähnlich wie dies bei tertiären aromatischen Basen E. Fischer und

Windaus,¹ Pinnow² und andere, bei Chinolinbasen Decker³ beobachtet haben.

Ich war daher auch nicht sonderlich erstaunt, zu finden, daß weder Lutidindicarbonsäure noch Collidindicarbonsäure unter den geschilderten Versuchsbedingungen reagierten.

Weitere Untersuchungen in der eingeschlagenen Richtung behalte ich mir vor.

¹ B., 33, 345, 1967 (1900).

² B., 32, 1401 (1899).

³ B., 24, 1984 (1891); 33, 2275 (1900); 36, 261 (1903).