

Über 4-Amino-*i*-phtalsäure und Abkömmlinge derselben

Von

Rudolf Wegscheider, w. M. k. Akad.,
Hans Malle†, Alfred Ehrlich und Robert Skutezky

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. März 1918)

Im nachfolgenden sind verschiedene Beobachtungen zusammengestellt, welche bei der Darstellung der 4-Amino-*i*-phtalsäure und ihrer am Stickstoff-methylierten Abkömmlinge aus *as-m*-Xylidin gemacht wurden.¹ Hinsichtlich der Einführung von Methyl am Stickstoff verhält sich die 4-Amino-*i*-phtalsäure ungefähr wie die Aminoterephtalsäure.² Zur Methylierung wurden Jodmethyl und Dimethylsulfat verwendet. Ein Versuch, die Einführung eines Methyls durch Einwirkung von Chloressigester auf Acetamino-*i*-phtalsäureester zu erzielen, schlug fehl. Hervorzuheben ist nur, daß die Einwirkung von Dimethylsulfat auf den Dimethylester der Aminosäure ohne Lösungs-

¹ Die Versuche wurden von den Herren Malle (der seither den Helden-
tod fand) 1905 bis 1906, Ehrlich 1907 bis 1908 und Skutezky 1911 bis
1913 ausgeführt. Außerdem sind einige Versuche aufgenommen oder berück-
sichtigt, welche die Herren Erich Frankl 1903 bis 1904, Hermann Ritter
v. Meyer 1907 bis 1908, Eugen Bujatti 1908, Nikola Smodlaka 1910
bis 1911, Johann Taub 1913 im hiesigen Laboratorium ausgeführt haben.
Die Anteile der einzelnen Herren sind, soweit möglich, durch die Anfangs-
buchstaben Ma, E, Sk, F, Me, B, Sm, T ersichtlich gemacht.

² Wegscheider, Faltis, Black und Huppert, Monatshefte für
Chemie, 33, 148 (1912).

mittel bei 100° sich als sehr geeignet zur Darstellung der 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure erwiesen hat, insbesondere auch darum, weil der als Nebenprodukt entstehende Ester der Monomethylaminosäure verhältnismäßig leicht abgetrennt werden kann.

Mehrere der hier beschriebenen Säuren zeigen die Eigentümlichkeit, daß der Schmelzpunkt bisweilen ausbleibt, so die 4-Amino-*i*-phtalsäure selbst, ferner die Acetaminosäure, Acetmethylaminosäure und Dimethylaminosäure. Diese Erscheinung ist auf Umwandlungen beim Erhitzen vor Erreichung des Schmelzpunktes zurückzuführen, die bei längerem Vorwärmen eintreten, bei raschem Erhitzen dagegen nicht, und die vielleicht auch durch Verunreinigungen katalytisch beeinflusst werden. Bei der Acetaminosäure beruht das Ausbleiben des Schmelzpunktes auf der beim Erhitzen eintretenden Umwandlung in eine bei 416° schmelzende Methylphenylketodihydrochinazolintricarbonsäure. In den anderen Fällen wurde die Art der eintretenden Umwandlung nicht ermittelt. Die Bildung eines Chinazolinabkömmlings aus der Acetaminosäure bei Temperaturen von 200° aufwärts steht nicht ohne Analogie da; dagegen ist bemerkenswert, daß der Dimethylester dieser Säure schon beim Erhitzen mit Dimethylsulfat auf 124° die gleiche Umwandlung erfährt.

Für die Lehre von den Gesetzmäßigkeiten bei der Esterbildung ist zu bemerken, daß die 4-Amino-*i*-phtalsäure ebenso wie manche andere Säuren von der Regel insofern abweicht, als sie bei der Veresterung mit Methylalkohol und Mineralsäuren und bei der Halbverseifung des Neutralesters eine und dieselbe Estersäure gibt. Von den dargestellten Verbindungen sind neu die 1-Methyl- und 1-Äthylestersäure der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure, die Neutralester und 1-Estersäuren der 4-Amino-*i*-phtalsäure mit Methyl und Äthyl, die 4-Acetmethylamino-*i*-phtalsäure, die 4-Methylamino-*i*-phtalsäure sowie ihr neutraler Methylester und eine (wahrscheinlich die 1-)Methylestersäure, die Dimethylamino-*i*-phtalsäure und ihr Dimethylester, die 2-Methyl-3-phenyl-4-keto-3,4-dihydrochinazolin-6,2',4'-tricarbonsäure, sowie deren neutraler Methyl- und Äthylester.

Darstellung des *as-m*-Azetxylids.

Das käufliche *as-m*-Xylidin diente als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Amino-*i*-phtalsäure; es erwies sich nach dem Trocknen mit Chlorcalcium bei der Fraktionierung als recht rein. Der von 212 bis 213° übergehende Anteil wurde nach dem Vorgang von A. W. Hofmann¹ durch Erhitzen mit Eisessig² acetyliert. In Übereinstimmung mit Willgerodt und Schmierer³ wurde es als zweckmäßig befunden, auf einen Gewichtsteil des Xylidins 1·5 Gewichtsteile Eisessig zu verwenden (Sk, T). Beim Zusammengießen scheiden sich Krystalle aus, die auf Grund des Umstandes, daß sie sich bei Zusatz von Wasser lösen (T), als Xylidinazetat anzusprechen sind. Die von Willgerodt und Schmierer angegebene Kochdauer (7 Stunden) wurde auf 10 Stunden verlängert. Dann wurde die noch warme Flüssigkeit in kaltes Wasser gegossen, die entstehenden festen Klumpen zerstoßen, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus einem Gewichtsteil Xylidin wurden so 1·28 Teile rohes (bei etwa 117 bis 122° schmelzendes) Acetxylid (theoretisch 1·347) erhalten (T). Zum Umkrystallisieren wurde für größere Mengen meist gewöhnlicher (nicht wie von anderen Autoren verdünnter) Alkohol verwendet (Ma), aus dem das Acetxylid in schönen weißen Nadeln oder in Schuppen krystallisiert. Hierdurch wurde unschwer der von Nölting und Forel⁴ sowie von Gräbe⁵ angegebene Schmelzpunkt 129° erreicht. Auch Fällen der alkoholischen Lösung mit Wasser (F) erwies sich als geeignet; man erhält es so in Schuppen (Sm).

Die Bemerkung von Willgerodt und Schmierer, daß die Ausbeute an Acetxylid bei Anwendung eines kleinen

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 9, 1295 (1876).

² Bogert, Wiggin und Sinclair (J. am. ch. soc., 29, 84 [1906]) haben Essigsäureanhydrid verwendet, Pawlewski (Ber. d. D. ch. Ges., 35, 111 [1902]) Thioessigsäure.

³ Ber. der Deutschen chem. Ges., 38, 1473 (1905).

⁴ Ebenda, 18, 2677 (1885).

⁵ Ebenda, 34, 1780, 4820 (1901).

Überschusses von Eisessig nur gering sei,¹ können wir übrigens nicht bestätigen. Schon bei Anwendung von $\frac{5}{4}$ Molen Eisessig auf 1 Mol Xylidin (Gewichtsverhältnis 0·62 : 1) und fünfständigem Kochen wurde eine ziemlich gute Ausbeute erhalten (Ma), die durch Verlängerung der Kochdauer auf 12 Stunden wesentlich verbessert werden konnte (E). Doch ist dann lebhaftes Kochen wesentlich; bei schwächerem Erhitzen sank die Ausbeute auf etwa 50% der theoretischen.

Bei Anwendung von 1·5 Molen Eisessig (Gewichtsverhältnis 0·75 : 1) und zwölfständigem Kochen (B, Sm, T) wurden aus einem Teil Xylidin 0·86 bis 1·10 Teile Acetylid erhalten. Die Ausbeute ist also bei Anwendung eines geringen Überschusses von Eisessig immerhin kleiner und insbesondere wesentlich unsicherer als bei Anwendung der 1·5fachen Gewichtsmenge.

Das Acet-*as-m*-Xylid verflüchtigt sich in geringem Maße mit Wasserdämpfen (E).

Oxydation des Acetylids.

Die 4-Acetamino-*i*-phtalsäure wurde von Hofmann² sowie von Ullmann und Uzbachian³ durch Oxydation des Acetylids erhalten. Außerdem wurde die Säure von Löwenherz⁴ aus *o*-Tolidin dargestellt. Da Herr Cahn-Speyer im hiesigen Laboratorium nach dem letzteren Verfahren nicht zum Ziele gelangte und andererseits Ullmann und Uzbachian eine vorzügliche Ausbeute erreichten, wurde das von letzteren Autoren angegebene Verfahren benutzt. Nur wurde nicht in dem von ihnen angegebenen Kupferkessel, sondern in Blechflaschen (bisweilen auch in Glasgefäßen) mit Rückflußkühler gearbeitet. Die von Ullmann und Uzbachian angegebene Ausbeute⁵ konnte nicht erreicht werden, weder bei Anwendung

¹ W. A. Noyes (Am. chem. j., 20, 798 [1898]) hat bei Anwendung gleicher Gewichtsteile und vier- bis fünfständigem Kochen aus einem Teil Xylidin 0·45 Teile Acetylid erhalten.

² Ber. d. Deutschen chem. Ges., 9, 1300 (1876).

³ Ebenda, 36, 1803 (1903).

⁴ Ebenda, 25, 2795 (1892).

⁵ Bogert, Wiggin und Sinclair (J. am. chem. soc., 29, 84) haben die Oxydation nach dem D. R. P. 94629 mit Kaliumpermanganat und

von Calciumpermanganat (Ma, Me, B, E, Sm, Sk, T), noch mit Kaliumpermanganat unter Einleiten von Kohlendioxyd (Sk). Um die Vermutung zu prüfen, ob nicht etwa Kupfer die Reaktion in günstigem Sinne beeinflusst, wurden einige Versuche unter Zusatz von Kupferspänen gemacht (Me, E); das hatte aber auf die Ausbeute keinen Einfluß. Ebensowenig ist die von Ullmann und Uzbachian angegebene Temperatur (95°) oder Anwendung einer Rührung wesentlich. Daher blieb man schließlich bei folgendem Verfahren:

40 g Acetylid wurden mit einer Lösung von Calciumpermanganat, welche 150 g reines $\text{Ca}(\text{MnO}_4)_2$ (d. i. z. B. 190 g 78prozentiges Handelspräparat) in 8 l enthielt, bis zur Entfärbung lebhaft gekocht, wozu 4 bis 5 Stunden erforderlich waren. Dann wurde vom Manganschlamm filtriert. Letzterer enthielt eine nicht unbeträchtliche Menge der Säure (etwa 7 bis 12% der Gesamtausbeute). Er wurde daher mit schwacher Sodalösung ausgekocht und abgepreßt. Die beiden Lösungen wurden auf 2 l eingeeengt, dann mit konzentrierter Salzsäure gefällt: Ausbeute 34·4 g oder 63% der theoretischen.

4-Acetamino-*i*-phtalsäure (Ma).

Die Säure wurde mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Sie ist im lufttrockenen Zustand krystallwasserfrei.

0·2831 g Säure gaben 0·1052 g H_2O und 0·5558 g CO_2 .

Gef. C 53·53, H 4·16%; ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}$ C 53·79, H 4·07%.

Die Titration einer aus Eisessig umkrystallisierten Probe mit Phenolphthalein als Indikator gab annähernd den nach der Formel zu erwartenden Kaliverbrauch. Die elektrische Leitfähigkeit der Säure wurde von P. Lux bestimmt.¹

Die Säure ist in heißem Wasser, entsprechend den Angaben von Hofmann und Löwenherz, schwer löslich (Ullmann und Uzbachian bezeichnen sie als in siedendem Wasser leicht löslich). In Eisessig ist sie leichter löslich; in

Magnesiumsulfat ausgeführt und dabei eine nahezu quantitative Ausbeute erhalten.

¹ Siehe Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 26, 1238, 1271 (1905).

der Hitze waren für 1 g ungefähr 75 cm^3 Eisessig nötig (Me). In Aceton ist sie ziemlich schwer, in Chloroform und Essigäther sehr schwer löslich. Beim fraktionierten Fällen der Lösung in Kalilauge durch Salzsäure erhält man nicht selten stark aschehaltige Fraktionen; diese lassen sich durch Verreiben mit Salzsäure (1 Teil konzentrierte Salzsäure, 4 Teile Wasser) reinigen (Me).

Das Verhalten der Säure beim Erhitzen ist noch nicht genau beschrieben worden. Hofmann sagt: »Die Säure schmilzt leider nicht ohne Zersetzung — diese erfolgt zwischen 270 und 280°« Nach Löwenherz zersetzt sie sich bei ungefähr 270°, nach Ullmann und Uzbachian schmilzt sie bei 289·5°. Nach unseren Erfahrungen färbt sich die Säure bei ungefähr 270° gelb. Bei raschem Erhitzen schmilzt die bei 100° getrocknete Säure bei 295 bis 296° korr. unter Gasentwicklung, wird aber sofort wieder fest und zeigt dann bis 350° keine Veränderung. Dieser Schmelzpunkt blieb beim Umkrystallisieren aus Wasser konstant. Am besten bestimmt man ihn, indem man die Kapillare in ein auf mindestens 260° vorgewärmtes $KHSO_4-H_2SO_4$ -Bad eintaucht. Bei langsamem Anwärmen zersetzte sich die Säure unter Gasentwicklung und Gelbfärbung zwischen ungefähr 277 und 290° ohne zu schmelzen. Nicht selten verläuft die Zersetzung so allmählich, daß sie im Kapillarrohr der Wahrnehmung entgeht. Ob die Kapillare offen oder zugeschmolzen war, machte keinen Unterschied. Das verwendete Thermometer war durch eine Siedepunktsbestimmung mit Benzophenon geprüft. Bisweilen bleibt der Schmelzpunkt auch bei raschem Erhitzen aus; es tritt dann nur bei 270° Verfärbung ein, ohne daß bis 300° eine sonstige Veränderung sichtbar wäre. Hierauf sind offenbar Verunreinigungen von Einfluß. Eine derartige Probe zeigte den Schmelzpunkt auch nicht nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, wohl aber nach dem Ausfällen aus alkalischer Lösung mit Salzsäure. Wie sich aus dem folgenden ergibt, beruht das Ausbleiben des Schmelzpunktes auf der Umwandlung in einen über 400° schmelzenden Stoff.

Die Acetaminosäure kann aus der 4-Amino-*i*-phtalsäure leicht durch Acetylierung erhalten werden.

10 g reine Aminosäure wurden mit 24 g Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Es trat teilweise Lösung ein; nach $2\frac{1}{2}$ Minuten wurde die Masse fest. Die Acetylierung war aber noch nicht vollständig; denn eine herausgenommene Probe zeigte nach dem Waschen mit Wasser den Schmelzpunkt 250 bis 255°. Daher wurde neuerdings Essigsäureanhydrid zugefügt und bis zur völligen Lösung erhitzt, dann in dünnem Strahl in Wasser eingegossen. Die Fällung zeigte sowohl bei raschem, als bei langsamem Erhitzen das Verhalten der Acetamino-*i*-phtalsäure aus *as*-Acet-*m*-Xylid. Auch ein Gemisch der beiden Proben verschiedener Herkunft zeigte bei raschem Erhitzen denselben Zersetzungspunkt.

Calciumsalz (Sk). Beim Eindampfen der durch Oxydation des Acetylylids mit Calciumpermanganat erhaltenen Lösungen wurde gelegentlich das Auftreten wohlausgebildeter Krystalle beobachtet, in denen das Calciumsalz der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure vermutet wurde. Daher wurde dieses Salz durch Kochen der Acetaminosäure mit Calciumcarbonat und Wasser, Abfiltrieren und Einengen der Lösung dargestellt. Das Salz ist in Wasser ziemlich leicht löslich und bildet gut ausgebildete Säulen, die an der Luft allmählich verwittern. Es hat die Formel $C_{10}H_7O_5N\text{Ca} \cdot 3H_2O$. Das Wasser entweicht bei 100° nur langsam, dagegen bei 137° ziemlich rasch. Das entwässerte Salz ist hygroskopisch.

0·2545 g Salz, welches durch Aufstreichen auf Tonplatten und Liegen auf Fließpapier von Mutterlauge befreit, aber noch nicht merklich verwittert war, verloren bei 180° 0·0443 g.

H_2O gef. 17·4; ber. für $C_{10}H_7O_5N\text{Ca} \cdot 3H_2O$ 17·10%.

0·2102 g des bei 180° getrockneten Salzes gaben 0·1089 g CaSO_4 .

Ca gef. 15·25; ber. für $C_{10}H_7O_5N\text{Ca}$ 15·35%.

Ester der 4-Azetamino-*i*-phtalsäure (Ma).

Der neutrale Methyl- und Äthylester der 4-Amino-*i*-phtalsäure, sowie die aus der Säure mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff erhältliche Estersäure wurden mit so viel Essigsäureanhydrid erhitzt, als zur völligen Lösung in der Siedehitze erforderlich war. Hierauf wurde in Wasser gegossen und bis zum Verschwinden des Essigsäureanhydrids erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert.

Der *Dimethylester* schmilzt bei 125 bis 126° und gibt mit dem acetylfreien Neutralester den Mischschmelzpunkt 90 bis 95°.

0·1925 g gaben nach Zeisel 0·3589 g AgJ.

OCH₃ gef. 24·63, ber. für C₁₂H₁₃O₅N = C₁₀H₇O₃N(OCH₃)₂ 24·71%.

Zur Darstellung genügt es, die dreifache Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid anzuwenden (Sk).

Dieser Ester wurde schon von Ullmann und Uzbachian¹ aus der Säure mit Dimethylsulfat dargestellt; über die Ausbeute geben sie nichts an. Im hiesigen Laboratorium wurde so keine gute Ausbeute erzielt (Sk). Die beste wurde erhalten, als 4 g Säure in wässriger Natriumcarbonatlösung mit 10 g Dimethylsulfat 5 Stunden geschüttelt wurden; durch zeitweiligen Zusatz von Natriumcarbonat wurde die Flüssigkeit fortwährend schwach alkalisch erhalten. 2 $\frac{1}{2}$ g Dimethylester (55% der theoretischen Menge) vom Schmelzpunkt 120 bis 123° schieden sich aus; 1 g Säure wurde durch Ansäuern des Filtrats zurückgewonnen. Als aber der Versuch mit 30 g Säure wiederholt wurde, war die Ausbeute viel ungünstiger (ein Drittel des Säuregewichts). Versuche mit kleineren Dimethylsulfatmengen gaben ebenfalls kleinere Ausbeuten, sowohl beim Schütteln, als beim Erwärmen am Wasserbad. Für die Darstellung des Esters wurde es daher im hiesigen Laboratorium vorgezogen, die aus Acetylid erhaltene rohe Acetamino-*i*-phtalsäure durch Schwefelsäure und Methylalkohol, wie im folgenden beschrieben, in den Amino-*i*-phtalsäureester zu verwandeln und letzteren zu acetylieren.

Der Dimethylester erleidet beim Erhitzen in einem mit Kohlendioxyd gefüllten Einschmelzrohr auf 200° eine Zersetzung, bei der benzollösliche, über 200° schmelzende, in Ammoniak teilweise lösliche Stoffe entstehen (Sk).

Die *Methylestersäure*, der die Formel einer 4-Acetamino-*i*-phtal-1-methylestersäure zuzuschreiben ist, schmilzt bei 218 bis 219°; der Mischschmelzpunkt mit acetylfreier Estersäure lag bei 189 bis 200°. Ihre Leitfähigkeit wurde von N. L. Müller gemessen.²

0·1913 g lieferten nach Zeisel 0·1889 g AgJ.

OCH₃ gef. 13·05; ber. für C₁₁H₁₁O₅N = C₁₀H₉O₄N(OCH₃) 13·08%.

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 36, 1804 (1903).

² Siehe Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 229 (1916).

Der *Diäthylester* schmolz bei 109 bis 110°. Die Höchster Farbwerke¹ geben 108° an.

1-Äthylestersäure (E). 2·1 g 4-Amino-*i*-phtal-1-äthylestersäure (aus der Säure mit alkoholischem Chlorwasserstoff dargestellt) wurden mit 15 g Essigsäureanhydrid 3 Viertelstunden gekocht. Durch Eingießen in Wasser wurden 2·3 g einer Fällung vom Schmelzpunkt 190 bis 193° erhalten, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol und aus Benzol den konstanten Schmelzpunkt 193·5 bis 194·5° annahm.

0·2685 g gaben nach Zeisel 0·2530 g AgJ.

OC₂H₅ gef. 18·07; ber. für C₁₂H₁₃O₃N = C₁₀H₈O₄N(OC₂H₅) 17·94%.

Verhalten der 4-Azetamino-*i*-phtalsäure beim Erhitzen (Ma).

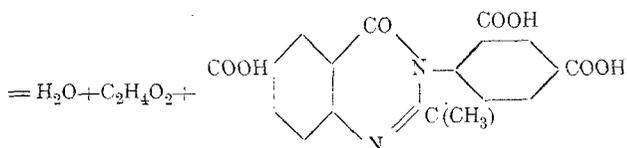
Zur Aufklärung des unregelmäßigen Verhaltens der Säure bei der Schmelzpunktsbestimmung war es wünschenswert, ihr Verhalten beim Erhitzen näher zu untersuchen. Die ersten Versuche lieferten kein glattes Ergebnis.

Eine Probe wurde im Wasserstoffstrom 3 Stunden auf 300°, dann 15 Stunden auf 340 bis 350° erhitzt. Hierbei entwich fortwährend Kohlendioxyd. Die Substanz sublimierte zum kleinen Teil: die Hauptmasse wurde gelb, später immer dunkler, schließlich schwarzbraun und kaliunlöslich.

Schon bei viertelstündigem Erhitzen der Acetaminosäure auf 300° tritt eine eingreifende Änderung der Eigenschaften und Zusammensetzung ein. Das Produkt löst sich nicht in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, wohl aber in Glycerin, woraus es durch Wasser wieder gefällt wird, und in Kalilauge, aus der es durch Säuren auch nach dem Kochen anscheinend unverändert gefällt wird. Die Verbrennungen des Produkts gaben aber schwankende Werte. Immerhin ließen sie erkennen, daß hauptsächlich Wasser abgespalten wird, wenn auch daneben weitergehende, unter CO₂-Abspaltung verlaufende Zersetzungen eintreten.

Daher wurde versucht, die Wasserabspaltung durch Anwendung wasserentziehender Mittel glatter zu gestalten. Durch Erhitzen einer kleinen Probe der Säure mit Phosphorsäure im Glycerinbad auf 200° und nachfolgendes Entfernen der Phosphorsäure mit Wasser wurde ein bei 267° schmelzender Rückstand erhalten; die Säure ist also bei dieser Behandlung nur etwas unreiner geworden, aber nicht wesentlich verändert. Konzentrierte Schwefelsäure wirkt bei 140° nur entacetylierend.

¹ Chem. Zentralbl., 1899, II, 462.



Ein Mol der Säure verliert sein Acetyl und wirkt als Amin auf ein zweites Mol der Säure. Es handelt sich also um die Einwirkung eines Amins auf eine acetylierte Aminosäure, analog der von Bischler und Burkart¹ untersuchten Einwirkung der Hitze auf die Ammonsalze der Formyl- und Acetylanthranilsäure. In gleicher Weise haben Bogert, Wiggin und Sinclair² das Ammonsalz der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure in einen Chinazolinabkömmling übergeführt. Ein genaues Vorbild der hier beschriebenen Reaktion bildet die Überführung der Acetanthranilsäure durch Erhitzen in das Chinazolinderivat durch Anschütz und Schmidt;³ bei Anthranilsäure wurde die analoge Umwandlung nicht erhalten.⁴

Nunmehr waren auch die Ergebnisse der ersten Versuche verständlich. Die Tricarbonsäure spaltet bei 300° allmählich CO₂ ab (wahrscheinlich aus dem dem Stickstoff benachbarten Carboxyl). Daher geben Präparate, die durch viertelstündiges Erhitzen auf 300° gewonnen wurden, schon wesentlich zu viel Kohlenstoff. Daneben scheinen allerdings noch andere Zersetzungen zu verlaufen, worauf der geringe Wasserstoffgehalt der Präparate hinweist.

- I. 0·2835 g (durch viertelstündiges Erhitzen auf 300° im Wasserstoffstrom gewonnen, Schmelzpunkt 385°) gaben 0·6437 g CO₂, 0·0780 g H₂O.
- II. 0·2703 g (durch Erhitzen im CO₂-Strom auf 300° erhalten, Schmelzpunkt 400 bis 404°) gaben 0·6157 g CO₂, 0·0720 g H₂O.

Gef. C I. 61·91, II. 62·12; H I. 3·08, II. 2·98⁰/₁₀. Ber. f. C₁₈H₁₂O₇N₂
C 58·70, H 3·29, für die Dicarbonsäure C₁₇H₁₂O₅N₂ C 62·94, H 3·73⁰/₁₀.

Solche Präparate enthalten noch viel mehr Tricarbonsäure, als nach dem Kohlenstoffgehalt anzunehmen wäre. Die Tricarbonsäure kann daraus durch Lösen in Kalilauge und Fällen mit Salzsäure gewonnen werden. So wurde z. B. das Präparat behandelt, mit dem die vorstehende Analyse I ausgeführt worden war. Die Fällung zeigte den Schmelzpunkt 400 bis 402° und gab folgende Analysenwerte:

¹ Ber der Deutschen chem. Ges., 26, 1349 (1893),

² J. am. ch. soc., 29, 85 (1907).

³ Ber. der Deutschen chem. Ges., 35, 3474 (1902).

⁴ Ebendort, p. 3476.

0·2605 g gaben 0·5605 g CO₂, 0·0830 g H₂O,

Gef. C 58·68, H 3·57; ber. f. C₁₈H₁₂O₇N₂ C 58·70, H 3·290/0.

Zur Sicherstellung der Formel der Tricarbonsäure wurde noch ihr *Äthylester* dargestellt. In die Suspension der Säure in Alkohol (für 15 g 1 l) wurde bei 75° 5 Stunden Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei völlige Lösung eintrat. Die Lösung wurde mit Wasser gefällt und die Fällung aus Alkohol umkrystallisiert. So wurde eine hellgelbe, außerordentlich fein verteilte Abscheidung erhalten, die langsam erhitzt, bei 330° zusammenschrumpft und bei 332° korr. völlig schmilzt. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol wurde einmal beobachtet, daß bei 133° Weichwerden eintrat und die Substanz bei 150 bis 155° zum größten Teil geschmolzen war; dann wurde sie wieder fest und schmolz neuerdings bei 321 bis 325°.

I. 0·1443 g gaben 0·3394 g CO₂, 0·0659 g H₂O.

II. 0·2428 g gaben nach Zeisel 0·3870 g AgJ.

III. 0·2148 g gaben nach Zeisel 0·2883 g AgJ.

IV. 0·1353 g gaben bei der Äthoxylbestimmung 0·1913 g AgJ, bei der nachfolgenden Äthylimidbestimmung nichts.

Gef. C 64·13, H 5·11, OC₂H₅ II. 30·56, III. 25·74, IV. 27·110/0. Ber. für den Triäthylester C₂₄H₂₄O₇N₂ = C₁₈H₉O₄N₂(OC₂H₅)₃ C 63·69, H 5·35, OC₂H₅ 29·880/0.

Die Übereinstimmung der Äthoxylbestimmungen untereinander ist sehr mangelhaft; vermutlich liegt einer jener Fälle vor, wo Verharzung die Erzielung guter Ergebnisse erschwert. Daß es sich nicht um eine Wanderung des Alkyls an den Stickstoff handelt, zeigt Analyse IV. Wenn auch die Analysen der Annahme günstig sind, daß der erwartete Triäthylester vorlag, so bleibt doch der hohe Schmelzpunkt auffallend, zumal eine im folgenden zu beschreibende Substanz, die wahrscheinlich der zugehörige Trimethylester ist, bei 205° schmilzt. Immerhin hat sich aber auch eine Andeutung eines zweiten, tiefer liegenden Schmelzpunktes ergeben, wie schon erwähnt wurde.

In ammoniakhaltigem Wasser löst sich der Triäthylester nicht. Er bildet beim Verreiben damit eine unfiltrierbare Suspension, der er durch Schütteln mit Äther entzogen werden kann. Beim Verseifen mit Kalilauge erhält man anscheinend die Tricarbonsäure zurück (Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser 405 bis 408°).

Einwirkung von Methylalkohol und Mineralsäuren auf 4-Acetamino-*i*-phtalsäure.

Ebenso wie bei der Acetaminoterephtalsäure¹ führt die genannte Reaktion auch bei der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure nur zu Estern der entacetylierten Säure.

(Ma). Die Veresterung wurde zunächst durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die methylalkoholische Suspension der Säure bewirkt. Die direkt erhaltene oder durch Fällung mit Wasser hervorgerufene Ausscheidung wurde in ammoniakhaltigem Wasser suspendiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nachdem so der Neutralester abgetrennt war, wurden die sauren Substanzen aus der ammoniakalischen Lösung durch Salzsäure gefällt. Als in die Suspension von 10 g Acetamino-*i*-phtalsäure in 120 cm³ Salz Methylalkohol unter Erwärmen 4 Stunden Chlorwasserstoff eingeleitet wurde, trat zuerst Lösung, dann Bildung einer weißen Fällung ein. Erhalten wurden 3·93 g eines Neutralesters und 3·71 g einer Estersäure, deren Schmelzpunkte ohne weitere Reinigung bei 129 bis 130° (aus Benzol 130 bis 130·5°), beziehungsweise 223 bis 224° lagen, also nahezu mit denen der von E. Frankl (siehe später) mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff dargestellten Ester der Amino-*i*-phtalsäure übereinstimmten (130, beziehungsweise 224 bis 225°). Mischschmelzpunkte bewiesen die Identität mit den letztgenannten Estern. Auch eine Methoxylbestimmung an der Estersäure zeigte die erfolgte Entacetylierung.

0·2150 g gaben 0·2629 g AgJ.

Gef. 16·15% OCH₃; ber. für C₈H₆O₃N(OCH₃) 15·90,
für C₁₀H₈O₄N(OCH₃) 13·08%.

Außerdem wurden durch Eindampfen des Filtrats von der Estersäurefällung 0·97 g entacetylierte und unveresterte *as*-Amino-*i*-phtalsäure gewonnen, die mindestens teilweise durch Verseifung bei der Aufarbeitung entstanden sein kann.

(E). Selbst bei starker Verminderung des Chlorwasserstoffgehaltes des Gemisches trat Entacetylierung (und zwar

¹ Wegscheider und Faltis, Monatshefte für Chemie, 33, 194 (1912).

auch an dem unveresterten Teil der Säure) ein. Es wurden 2.5 g Säure mit 50 cm³ Methylalkohol und 2.5 cm³ mit Cl₂H gesättigten Methylalkohols entweder 1 Stunde gekocht oder 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, die Lösung in Wasser gegossen, die Fällung abfiltriert und die Lösung ausgeäthert, wodurch sie von organischer Substanz fast völlig befreit wurde. Dann wurden Fällung und Ätherrückstand vereinigt. Beim Auskochen mit Benzol blieben ungefähr 1.4 g Amino-*i*-phtalsäure ungelöst (korr. Schmelzpunkt z. B. 300 bis 313°, Mischschmelzpunkt mit Aminosäure 304 bis 311°, mit Acetaminosäure vom Schmelzpunkt 296° 273 bis 278°). Aus der Benzollösung krystallisierten 0.31 bis 0.53 g Amino-*i*-phtalmethylestersäure (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 220 bis 224°) und ungefähr 0.07 g unter 100° schmelzende Substanz.

Auch methylalkoholische Schwefelsäure gibt Ester der entacetylierten Säure. Aus 5 g acetylierter Säure, die mit 40 cm³ einer Mischung gleicher Raumteile Methylalkohol und Schwefelsäure 2 Tage gestanden und dann behufs Erzielung vollständiger Lösung eine halbe Stunde am Wasserbad oder sofort 2 Stunden am Wasserbad erwärmt worden war, wurden durch Eingießen in Wasser und Behandlung mit verdünntem Ammoniak 3.3 bis 3.6 g Neutralester vom Schmelzpunkt 118 bis 125° erhalten, die durch den Mischschmelzpunkt als Ester der entacetylierten Säure erkannt wurden. Bei zweistündigem Erwärmen von 10 g Acetaminosäure mit einer Mischung von 20 cm³ Schwefelsäure und 60 cm³ Methylalkohol wurden durch Eingießen in Wasser, Ausäthern der Mutterlauge und Ammoniakbehandlung 3.9 g Neutralester der Aminosäure und 5.2 g saure Substanzen vom Schmelzpunkt 190 bis 215°, die nicht weiter untersucht wurden, erhalten.

Selbst bei Zusatz von viel Eisessig zu einem Gemisch von 10 Teilen Methylalkohol und einem Teil Schwefelsäure tritt zwar nicht vollständige, aber beträchtliche Acetylabspaltung ein; dagegen wurde unter diesen Umständen keine Esterbildung beobachtet, da offenbar die Essigsäure rascher mit dem Methylalkohol reagiert als die aromatische Säure.

Überführung der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure in 4-Amino-*i*-phtalsäure.

1. Mit Chlorwasserstoff und Weingeist. In dieser Weise haben Ullmann und Uzbachian¹ die Entacetylierung bewirkt. Sie nahmen ein Gemisch von 2 Raumteilen Alkohol und 3 Raumteilen konzentrierter Salzsäure. Beim Erkalten schied sich das Chlorhydrat aus, welches mit Natriumacetat die Säure lieferte.

Im hiesigen Laboratorium wurde beim Arbeiten nach dieser Vorschrift nie direkt eine Chlorhydratabscheidung erhalten (F, Ma, E, Me), sondern erst nach dem Einengen (Ma, E); wahrscheinlich haben Ullmann und Uzbachian während des Erhitzens einen beträchtlichen Teil der Flüssigkeit verdampfen lassen. Auch die Zerlegung des Chlorhydrats durch Natriumacetat gelang nicht immer (ohne Ermittlung der richtigen Mengenverhältnisse), da es sich in der Natriumacetatlösung völlig auflösen kann. Es wurde daher vorgezogen, das Chlorhydrat durch Wasser zu zerlegen; dreibis viermaliges Auskochen genügt (Ma).

(E). Bei der Entacetylierung nach Ullmann und Uzbachian tritt auch teilweise Veresterung ein. Diese wurde nachgewiesen, indem bei einem Versuch mit 20 g Acetaminsäure die erhaltene Lösung in Wasser gegossen wurde. Die Fällung und die durch Ausäthern der Mutterlauge gewonnene Substanz gaben durch Auskochen mit Benzol und Ammoniaktrennung eine nicht unbedeutliche Menge neutraler Substanz von tiefem Schmelzpunkt (um 70°) und saure Substanzen vom Schmelzpunkt 180 bis 202°. Aus letzteren wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol und Benzol Amino-*i*-phtaläthylestersäure (Schmelzpunkt 214 bis 217°, Identifizierung durch den Mischschmelzpunkt) isoliert. Daneben blieben Fraktionen übrig, deren Schmelzpunkt (um 190°) durch weiteres Umkrystallisieren nicht stieg und die sowohl mit Amino- als mit Acetamino-*i*-phtaläthylestersäure Schmelzpunktserniedrigungen gaben. Vielleicht enthielten sie Acetaminobenzoensäuren.

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 36, 1804 (1903).

Daher wurde das Verfahren von Ullmann und Uzbachian dahin abgeändert, daß die erhaltene Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Wasser ausgekocht wurde. Das Wasser nahm etwa 10% der organischen Substanz auf. Das in Wasser Unlösliche gab an heißen Alkohol ein unscharf (250 bis 300°) schmelzendes Gemisch ab, welches, einem quantitativen Versuch zufolge, durch Alkali verseifbare Stoffe enthielt (aber viel weniger als das ursprüngliche Reaktionsprodukt). Diese durch wenig Alkohol ausziehbaren Anteile gaben bei der Verseifung Amino-*i*-phtalsäure. Die Ausbeute an Amino-*i*-phtalsäure betrug 80% der theoretischen.

2. Mit wässerigen Säuren. Da die Methode von Ullmann und Uzbachian immerhin nicht völlig befriedigend ist, wurde die Entacetylierung mit mäßig verdünnter Schwefelsäure versucht, aber mit ganz ungenügendem Ergebnis (E). Wurde mit einem Gemisch von 3 Raumteilen Schwefelsäure und 2 Teilen Wasser nach dem Vorgang von Löwenherz¹ gekocht, so trat bald Lösung ein. Bei Anwendung von 5 g Acetaminosäure wurden nach dreiviertelstündigem Kochen durch Wasser 1.4 bis 3 g unreine Amino-*i*-phtalsäure ausgefällt. Die Mutterlauge gab an Äther eine Substanz ab, aus der am Wasserbad Nadeln vom Aussehen der Benzoesäure (Schmelzpunkt 110 bis 125°) sublimierten. Diese waren wahrscheinlich unreine Anthranilsäure; mit Benzoesäure gaben sie wie zu erwarten, eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Als Sublimationsrückstand blieben Körner vom Schmelzpunkt 140 bis 162° (wohl unreine *p*-Aminobenzoesäure) zurück. Bei Anwendung verdünnterer Schwefelsäure (2:3 oder 1:3) war die Ausbeute an Substanz, die Amino-*i*-phtalsäure enthalten konnte, noch schlechter; die Bildung niedrig schmelzender, wohl durch CO₂-Abspaltung entstehender Säuren wurde auch in diesem Fall beobachtet.

Daß Salzsäure aus der Acetamino-*i*-phtalsäure nicht bloß Acetyl, sondern auch Kohlendioxyd abspaltet, hat schon A. W. Hofmann² gefunden.

¹ Ber. der Deutschen Ges., 25, 2795 (1892).

² Ebendort, 9, 1301 (1876).

Besser geht die Entacetylierung mit konzentrierter Schwefelsäure. Dies zeigt der in dem Abschnitt über das Verhalten der Acetaminosäure beim Erhitzen mitgeteilte Versuch, bei dem eigentlich die Erreichung einer Wasserabspaltung beabsichtigt war.

3. Durch Veresterung. Die Amino-*i*-phtalsäure läßt sich, wie im folgenden dargelegt wird, zweckmäßig in Form ihrer Ester reinigen. Da nun die Acetaminosäure bei der Veresterung mit Methylalkohol und Mineralsäuren glatt entacetyliert wird, läßt sich ihre Überführung in reine Aminosäure vorteilhaft durch Veresterung und Verseifung der gereinigten Ester bewirken. Geeignete Vorschriften hierfür werden im folgenden mitgeteilt. Braucht man die Ester der Aminosäure, so ist dieser Vorgang um so vorteilhafter, da dann eine Operation wegfällt.

4-Amino-*i*-phtalsäure (Ma).

Um ganz reine Säure herzustellen, wurden Proben der aus der Acetaminosäure mit weingeistigem Chlorwasserstoff erhaltenen Säure aus Wasser und aus Alkohol umkrystallisiert; ferner wurde eine Probe aus alkalischer Lösung fraktioniert mit Salzsäure gefällt. Wegen der Stärke der Aminosäure eignet sich Salzsäure besser als die von Löwenherz¹ angewendete Essigsäure.

Alle drei Reinigungsverfahren führten zu einer Säure, die unter Zersetzung bei 336 bis 337° korr.² schmolz. Der Schmelzpunkt kann übrigens (wenigstens bei nicht ganz reiner Säure) auch ausbleiben. So wurde durch Entacetylieren mittels Schwefelsäure³ eine 4-Amino-*i*-phtalsäure erhalten, die bis 380° nicht schmolz. Dieses Ausbleiben des Schmelzpunktes muß natürlich auf der Umwandlung in ein hochschmelzendes Produkt beruhen, die aber nicht der Umwandlung der acetylierten Säure analog ist (vielleicht Bildung

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 25, 2795 (1892).

² Bereits mitgeteilt, Monatshefte für Chemie, 31, 1298 (1910).

³ Siehe den Abschnitt über das Verhalten der acetylierten Säure beim Erhitzen.

eines Anhydrids?). Ullmann und Uzbachian geben 328 bis 329° an; ob die Zahl für den herausragenden Faden korrigiert ist, ist nicht erwähnt. In Aceton ist die Säure sehr wenig löslich (Ma), ebenso in Äther (F). Aus der alkoholischen Lösung wird sie durch Tierkohle beträchtlich adsorbiert (E). Sie ist gut titrierbar.

0·2385 g gaben 0·4648 g CO₂, 0·0874 g H₂O.

0·3372 g verbrauchten 37·4 cm³ Kalilauge (1 cm³ = 0·00561 g KOH; Indikator Phenolphthalein).

Gef. C 53·14, H 4·10, N 1·116⁰/₁₀. Ber. für C₈H₇O₄N C 53·02, H 3·90, N 1·114⁰/₁₀.

Für die Reinigung größerer Mengen kommt das Umkrystallisieren mit Wasser wegen der außerordentlich geringen Löslichkeit¹ nicht in Betracht. Aber auch die Löslichkeit in Alkohol ist nicht so groß, daß die Reinigung mit diesem Lösungsmittel bequem wäre. Die Methode der fraktionierten Fällung aber leidet an zwei Übelständen: die Menge der reinen Fraktionen ist verhältnismäßig gering und die Bestimmung zahlreicher Schmelzpunkte bei wiederholtem Fraktionieren ist wegen der hohen Temperatur umständlich. Dagegen hat sich die Reinigung durch Veresterung mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff als zweckmäßig erwiesen, über die im folgenden berichtet wird.

Versuche zur Darstellung eines sauren Kalisalzes blieben erfolglos. Bei dreistündigem Kochen der Säure mit der berechneten Menge wässriger Kalilauge blieb fast die Hälfte der Substanz als freie Säure ungelöst, die nur einen ganz unbedeutenden Kaligehalt hatte. In der berechneten Menge (45·7 cm³) 0·606 normaler alkoholischer Kalilauge lösen sich 5 g Säure beim Kochen vollständig auf. Erst bei starkem Einengen schied sich der größte Teil der Substanz aus. Die erhaltene Krystallisation hatte jedoch einen zu kleinen Kaligehalt.

0·7932 g gaben 0·2152 g K₂SO₄.

K gef. 12·18; ber. für C₈H₆O₄NK 17·81⁰/₁₀.

¹ Vgl. die Beobachtung von P. Lux bei Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 227 (1916).

Veresterung der 4-Amino-*i*-phtalsäure mit Methylalkohol und Mineralsäuren.

(F). 10 g trockene Amino-*i*-phtalsäure wurden mit 120 *cm*³ Methylalkohol versetzt und in das Gemisch Chlorwasserstoff eingeleitet. Zuerst trat allmählich Lösung ein; nach etwa 2 Stunden begann sich ein voluminöser flockiger Niederschlag auszuschcheiden. Das Einleiten des Chlorwasserstoffes wurde, ohne zu erwärmen, bis zur Sättigung des Methylalkohols fortgesetzt, dann filtriert und mit etwas Methylalkohol nachgewaschen.

Das Ungelöste war rein weiß, färbte sich nach kurzem Stehen an der Luft oberflächlich gelb, war unlöslich in chlorwasserstoffhaltigem, dagegen löslich in reinem Methylalkohol und daraus durch Wasser nicht fällbar. Ein Schmelzpunkt konnte nicht beobachtet werden, da sich die Substanz beim Erhitzen allmählich dunkel färbte. Dieser Stoff bestand aus Chlorhydraten, die durch Verreiben mit Wasser nicht zerlegt werden konnten.

Das Filtrat wurde auf ungefähr ein Drittel eingengt. Beim Erkalten oder Versetzen mit Wasser schied sich ein Niederschlag ab, der weder durch Verreiben mit Wasser, noch durch längerés Stehenlassen über Kalk im Vakuum salzsäurefrei erhalten werden konnte.

Daher wurden Ungelöstes und Filtrat vereinigt und mit wässrigem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dabei schied sich ein voluminöser Niederschlag aus, der beim Ausäthern völlig in Lösung ging und aus Neutralester bestand; die ammoniakalische Lösung enthielt die Estersäure.

Der 4-Amino-*i*-phtalsäuredimethylester war löslich in Benzol, schied sich aber daraus nur ölig ab, ferner löslich in Methylalkohol, aus dem er in schwach gelb gefärbten, kugelförmig angeordneten Nadeln krystallisierte. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren zeigte er den Schmelzpunkt 130°. ¹ Bei der im folgenden beschriebenen Darstellung in größerem

¹ Vorläufig mitgeteilt, Monatshefte für Chemie, 31, 1298 (1910).

Maßstab gelang es Herrn Smodlaka, den Schmelzpunkt auf 131.5° hinaufzubringen.

0.1938 g gaben nach Zeisel 0.4400 g AgJ.

OCH_3 gef. 30.0; ber. f. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N} = \text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{N}(\text{OCH}_3)_2$ 29.67 $\frac{0}{10}$.

4-Amino-i-phtal-1-methylestersäure.¹ Die vom Neutralester befreite ammoniakalische Lösung gab mit Salzsäure einen voluminösen Niederschlag, der durch erhebliche Mengen Äther in Lösung gebracht werden konnte. Der Ätherrückstand war in Benzol ziemlich schwer, in Methylalkohol bedeutend leichter löslich; die Löslichkeit nimmt mit steigender Temperatur ziemlich wenig zu. Die Estersäure beginnt bei 222° sich dunkel zu färben und schmilzt bei 224 bis 225° unter mäßiger Gasentwicklung. Die Konstitution ergibt sich aus der Bildungsweise. Hiermit steht im Einklang, daß bei einem Diazotierungsversuch in schwefelsaurer Lösung neben 4-Oxy-*i*-phtalsäure Anteile erhalten wurden, die die gleiche Eisenreaktion zeigten, aber in Äther, Alkohol, Benzol und kaltem Chloroform löslicher waren als die Säure. Wahrscheinlich lag die noch unbekannte 4-Oxy-*i*-phtal-1-methylestersäure vor, die aber wegen der schlechten Ausbeute nicht rein erhalten werden konnte.

0.2658 g Amino-*i*-phtalmetylestersäure gaben 0.3200 g AgJ.

OCH_3 gef. 15.8; ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N} = \text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3\text{N}(\text{OCH}_3)$ 15.9 $\frac{0}{10}$.

Ausbeute: 3 g reiner und 0.5 g unreiner Neutralester, 5.5 g reine und 1.0 g unreine Estersäure.

(Ma). Neutralester und Estersäure zeigen ebenso wie andere primäre aromatische Amine mit nicht zu stark negativen Gruppen² in konzentrierter Salzsäure eine Ligninreaktion. Ein eingetauchter Fichtenholzspan, sowie damit betupftes Zeitungspapier färben sich intensiv rot, während Filterpapier und Leinwand diese Reaktion nicht zeigen.

¹ Die Leitfähigkeit wurde von P. Lux bestimmt (Monatshefte für Chemie, 37, 227 (1916).

² Vgl. Schapringger, Beilstein's Handbuch, 3. Aufl., I., 1078; Piutti, Chem. Zentr., 1898, II., 990; Grandmougin, ebendort, 1906, II., 1780; oder Schwalbe, Chemie der Zellulose, Berlin, Bornträger, 1911, p. 368.

(E). Beim Stehenlassen von 10 *g* Aminosäure mit einem Gemisch von 100 *cm*³ Methylalkohol und 5 *g* konzentrierter Schwefelsäure ist nach 2 Tagen der größte Teil der Säure noch unverestert.

Anwendung der Veresterung zur Reinigung der Aminosäure (Ma). 100 *g* rohe 4-Amino-*i*-phtalsäure wurden in 1200 *cm*³ Methylalkohol eingetragen und bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet. Hierzu waren ungefähr 7 Stunden erforderlich. Das ausgeschiedene Chlorhydrat, welches bei Anwendung dieser größeren Mengen viel Estersäure und wenig Neutral-ester enthielt, wurde abfiltriert, mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, der Neutralester, der die Hauptmenge der Verunreinigungen enthielt, durch Ausäthern entfernt und dann durch Ansäuern fast reine Estersäure gewonnen. Diese wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert (Schmelzpunkt dann 224 bis 225°), hierauf in Kalilauge gelöst, behufs Verseifung noch vier Drittel der zur Lösung erforderlichen Kalimenge hinzugefügt und eine halbe bis drei Viertelstunden gekocht. Da kalt gefällte Aminosäure schlecht filtriert, wurde die heiße Lösung mit Salzsäure angesäuert, nach dem Erkalten filtriert und bis zum Verschwinden der Chlorreaktion gewaschen. Die so erhaltene Säure ist rein weiß und zeigt den richtigen Schmelzpunkt. Die alkoholische Mutterlauge von der Veresterung wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand verseift. Hierdurch erhält man eine Säure, deren Schmelzpunkt um 4 bis 5° zu tief liegt.

(Me) Ganz ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn man statt der Aminosäure die Acetaminosäure in gleicher Weise behandelt. Dies ist der beste Weg zur Darstellung der freien Aminosäure. Soll dagegen die Acetaminosäure in den Neutralester der Aminosäure umgewandelt werden, so ist die im folgenden beschriebene Veresterung mit Schwefelsäure vorzuziehen.

Darstellung des 4-Amino-*i*-phtalsäuredimethylesters aus 4-Acetamino-*i*-phtalsäure.

(Sm). Ein Gewichtsteil 4-Acetamino-*i*-phtalsäure wurde in ein Gemisch von je zwei Gewichtsteilen Methylalkohol und konzentrierter Schwefelsäure eingetragen und 2 bis 3 Stunden am Wasserbad erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde in drei Raumteile kalten Wassers eingegossen. Hierbei schied sich der Neutralester ziemlich rein (Schmelzpunkt ungefähr 120°) ab. Durch Behandlung mit Alkalien kann er von geringen Mengen saurer Substanzen befreit werden. Durch Ausäthern der Mutterlauge wurden noch geringe, aber bisweilen doch nicht ganz unerhebliche Mengen gewonnen, die noch Neutralester enthielten. Das Rohprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute an reinem Neutralester betrug

etwa 0·66 bis 0·75 Gewichtsteile oder 70 bis 80% der theoretischen.

Auch bei etwas anderen Mengenverhältnissen wurden ähnliche Ausbeuten erzielt (z. B. bei zweistündigem Erhitzen von 10 *g* Säure mit 16 *g* Schwefelsäure und 32 *g* Methylalkohol 6·9 *g* Neutralester) (T). Bei Vorwiegen des Methylalkohols in dem Gemisch erhält man aber manchmal viel Ester-säure, wie ein in dem Abschnitt über Einwirkung von Methylalkohol und Mineralsäuren auf Acetaminosäure mitgeteilter Versuch mit dem Raumverhältnis 3 : 1 zeigt. Ein an derselben Stelle mitgeteilter Versuch mit dem Raumverhältnis 1 : 1 zeigt, daß auch mit größerem Schwefelsäuregehalt gearbeitet werden kann. Dieses Gemisch muß aber in genügendem Überschuß angewendet werden, bietet also keinen Vorteil. Nimmt man auf einen Gewichtsteil Acetaminosäure nur je 2 *cm*³ Methylalkohol und Schwefelsäure, so muß man mehr als 6 Stunden erhitzen, um ungefähr 60% der theoretischen Ausbeute zu erzielen; die Säure wird zwar schon nach einer halben Stunde gelöst, aber nach drei Viertelstunden ist noch reichlich unveresterte Säure vorhanden, die beim Verdünnen mit Wasser zum großen Teil neben dem Neutralester ausgeschieden wird (Sk).

Halbverseifung des 4-Amino-*i*-phtalsäuredimethylesters.

(F). 1·5 *g* Neutralester wurden mit der theoretischen Menge von methylalkoholischem Kali gekocht. Nach mehreren Stunden konnte in einer herausgenommenen Probe noch Neutralester durch Ausfällen mit Wasser nachgewiesen werden. Um die Estersäure weiterer Verseifung zu entziehen, wurde der Alkohol teilweise verdampft, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. So wurde 1 *g* Neutralester zurückgewonnen. Dieser wurde neuerdings mit der theoretischen Menge methylalkoholischen Kalis 12 Stunden gekocht. Dann wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Äther nahm fast nichts mehr auf. Die beiden wässrig-alkoholischen Lösungen wurden vereinigt, angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde mit viel Benzol ausgekocht. Der benzollösliche Teil wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als 4-Amino-*i*-phtal-1-methylestersäure charakterisiert. Der in Benzol ungelöst gebliebene Teil erwies sich bei der Methoxylbestimmung als davon frei und zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Wasser den Schmelzpunkt der Amino-*i*-phtalsäure. Ausbeute: Säure 0·5 *g*, Estersäure 0·7 *g*.

(Ma). Eine Wiederholung des Versuches unter etwas abgeänderten Bedingungen (5 g Neutralester mit 25 cm³ Methylalkohol und der theoretischen Menge 0·84 normaler methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde gekocht, die Verseifung des unverändert gebliebenen Neutralesters zweimal in der gleichen Weise wiederholt) gab neben 0·17 g unangegriffenen Neutralesters 1·55 g freie Säure und 2 g 1-Estersäure.

Äthylester der 4-Amino-*i*-phtalsäure (Ma).

10 g Amino-*i*-phtalsäure wurden mit 120 cm³ absoluten Äthylalkohols 3 $\frac{1}{2}$ Stunden am Wasserbad mit Rückflußkühler erhitzt und während dieser Zeit Chlorwasserstoffgas durchgeleitet. Es trat völlige Lösung ein. Die beim Erkalten eintretende Ausscheidung wurde mit ammoniakhaltigem Wasser versetzt, behufs Abtrennung des Neutralesters ausgeäthert, dann die Estersäure aus der ammoniakalischen Lösung durch Salzsäure ausgefällt. Sowohl Estersäure als Neutralester wurden aus Alkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert.

Der 4-Amino-*i*-phtalsäurediäthylester schmilzt bei 79 bis 80°.

0·1903 g gaben 0·3769 g AgJ.

OC₂H₅ gef. 37·96; ber. für C₁₂H₁₅O₄N = C₈H₅O₂N(OC₂H₅)₂ 37·98 $\frac{0}{10}$.

Die 4-Amino-1-äthylestersäure schmolz bei 216·5 bis 218°. Ihre Konstitution ergibt sich aus der Bildungsweise. Die elektrische Leitfähigkeit in wässriger Lösung wurde von N. L. Müller gemessen.¹

0·2473 g gaben 0·2817 g AgJ.

OC₂H₅ gef. 21·84; ber. für C₁₀H₁₁O₃N = C₈H₆O₃N(OC₂H₅) 21·54 $\frac{0}{10}$.

Einwirkung von Chloressigester auf Acetamino-*i*-phtalsäureester (Sk).

Ein Versuch, für die Darstellung der Methylamino-*i*-phtalsäure von dem Einwirkungsprodukt des Chloressigsäuremethylesters auf Acetamino-*i*-phtalsäuredimethylester auszugehen, blieb erfolglos.

¹ Siehe Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 227 (1916).

2 g Ester der Acetaminosäure wurden mit 1 g Chloressigester im Glycerinbad 3 Stunden auf 133 bis 136° erhitzt. Nach dem Abtreiben des überschüssigen Chloressigesters mit Wasserdampf befand sich im Kolben eine Suspension eines rein weißen Stoffes (1·5 g) vom Schmelzpunkt 118 bis 122° in Wasser.

0·2267 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·4463, bei der nachfolgenden Methylimidbestimmung (Erhitzen bis 315°) 0·0266 g, zusammen 0·4729 g AgJ.

CH₃ gef. als Methoxyl 12·60, als Methyl am N 0·75, zusammen 13·35%; ber. für den Ester der Amino-*i*-phtalsäure C₁₀H₁₁O₄N 14·37, für den Ester der Acetaminosäure C₁₂H₁₃O₅N 11·97%.

Diese Zahlen deuten darauf hin, daß die Einwirkung wesentlich in einer ziemlich weitgehenden Entacetylierung des Esters bestand. Auch die Verbrennung der daraus durch Verseifung mit alkoholischem Kali gewonnenen Säure, die bis 306° nicht schmolz, steht mit dieser Annahme im Einklang.

I. 0·1604 g gaben 0·3130 g CO₂, 0·0615 g H₂O.

II. 0·1422 g gaben 0·2738 g CO₂, 0·0556 g H₂O.

Gef. C I. 53·21, II. 52·52; H I. 4·29, II. 4·38%. Ber. für Aminosäure C₈H₇O₄N C 53·02, H 3·90, für Acetaminosäure C₁₀H₉O₅N C 53·79, H 4·07%.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf 4-Amino-*i*-phtalsäure.

1. *In Kalilauge.* (Ma). 10 g 4-Amino-*i*-phtalsäure wurden in Wasser unter Zusatz von Kalilauge bis zur eben alkalischen Reaktion gelöst und mit 30 g Dimethylsulfat 2½ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Durch zeitweiligen Zusatz von Kalilauge wurde die Flüssigkeit schwach alkalisch erhalten, beziehungsweise die ausgeschiedenen freien Säuren wieder in Lösung gebracht. Als hierauf mit Salzsäure versetzt wurde, entstand ein zwischen 250 und 280° schmelzender Niederschlag. Als dieser Niederschlag durch Umkrystallisieren aus Alkohol in neun Fraktionen zerlegt worden war, schmolz nur eine Fraktion (die vierte) bei 256 bis 259°; die anderen wurden bei 240 bis 250° braun (einige zeigten auch undeutliches Erweichen), schienen aber selbst bei 285° nicht völlig geschmolzen zu sein. Als die hochschmelzenden Fraktionen neuerdings aus Alkohol umkrystallisiert wurden, zeigten die drei ersten Fraktionen Schmelzpunkte zwischen 250 und 262°; die vier folgenden waren bei 280° noch nicht voll-

ständig geschmolzen. Diese Unregelmäßigkeiten hängen mit dem Verhalten der Dimethylamino-*i*-phtalsäure zusammen. Der Schmelzpunkt ist in diesem Fall nur mit Vorsicht zur Beurteilung des Ergebnisses des Umkrystallisierens zu gebrauchen. Wie eine Methylbestimmung ergab, enthalten die letzten Fraktionen zum Teil unmethylierte Säure; ob daneben Mono- oder Dimethylamino-*i*-phtalsäure zugegen ist, wurde nicht untersucht.

0·2585 *g* gaben 0·2370 *g* AgJ.

Gef. 5·86% CH₃; ber. für C₈H₆O₄N(CH₃) 7·70%.

Die Fraktionen mit Schmelzpunkten zwischen 250 bis 262° waren dagegen fast reine 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol wurden zwei Fraktionen analysiert.

Die Dimethylaminosäure zeigt die zur Zeit der Ausführung dieser Analysen erst in wenigen Fällen¹ beobachtete Eigenschaft, schon bei der Methoxylbestimmung (und zwar bei etwa dreiviertelstündigem Kochen mit Jodwasserstoff) einen beträchtlichen Teil des Methyls abzuspalten.

I. 0·2080 *g* Substanz (Schmelzpunkt 255 bis 259, bei raschem Erhitzen 270 bis 273°) gaben bei der Methoxylbestimmung 0·1552, bei der Methylimidbestimmung weitere 0·3006, zusammen 0·4558 *g* AgJ.

II. 0·2275 *g* (Schmelzpunkt 256 bis 262°) gaben bei der Methoxylbestimmung 0·0823, bei der Methylimidbestimmung 0·4295, zusammen 0·5118 *g* AgJ.

CH₃ gef. im ganzen I. 14·02, II. 14·39% (davon bei der Methoxylbestimmung I. 4·77, II. 2·31%). Ber. für C₈H₅O₄N(CH₃)₂ 14·37%.

(E). Bei einer Wiederholung des Versuches wurden aus 10 *g* Säure als Rohprodukt 9·4 *g* vom Schmelzpunkt 284 bis 286° mit 10·25% Methyl am N erhalten. Nun wurde versucht, ob man nicht durch neuerliche Methylierung mit Dimethylsulfat und Kali zu reiner Dimethylsäure gelangen könne. Bei Anwendung gleicher Gewichtsmengen von Dimethylsulfat und Reaktionsprodukt stieg aber der Methylgehalt nur auf 12·07%. Als nun die Dimethylsulfatbehandlung noch einmal wiederholt wurde, bekam man mit Salzsäure keine Fällung mehr. Es war eine weitergehende Umwandlung eingetreten,

¹ Busch, Ber. der Deutschen chem. Ges., 35, 1565 (1902); Goldschmiedt und Hönigschmid, ebendort, 36, 1850 (1903) und Monatshefte für Chemie, 24, 707 (1903); Decker, Ber. der Deutschen chem. Ges., 36, 2896 (1903). Nach Abschluß der hier beschriebenen Versuche erschien die Arbeit von Goldschmiedt, Monatshefte für Chemie, 27, 849 (1906).

so daß Stoffe von den Eigenschaften methylierter Amino-*i*-phtalsäuren nur in geringer Menge isoliert werden konnten.

2. *Mit Wasser und Bariumcarbonat*¹ (E). Dimethylsulfat bei Gegenwart von Bariumcarbonat wirkt nur sehr träge ein.

Behufs Darstellung der Monomethylaminosäure wurden 5 g Aminosäure mit 4·35 g Dimethylsulfat ($1\frac{1}{4}$ Mol für 1 Mol Säure), 8·16 g Bariumcarbonat (1·5 Mole) und 100 cm³ Wasser am Wasserbad mit Rückflußkühler bis zum Verschwinden des Dimethylsulfats erwärmt. Das Filtrat vom Bariumsulfat wurde mit Natriumcarbonatlösung gekocht und nach dem Abfiltrieren des Bariumcarbonats mit Salzsäure gefällt. Der Niederschlag schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, wodurch Estersäuren entfernt wurden, bei 303 bis 307° und enthielt nur 4·08% Methyl am N (berechnet für Monomethylaminosäure 7·70%). Durch neuerliche Behandlung des Produkts mit Dimethylsulfat stieg der N-Methylgehalt nur auf 5·42%.

Bei Anwendung von 4 Molen Dimethylsulfat in zwei Portionen und 5 Molen Bariumcarbonat konnte unter anderem Amino-*i*-phtal-1-methylestersäure vom Schmelzpunkt 223 bis 224° isoliert werden, die durch den Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Die daraus dargestellte Säure (Schmelzpunkt 317 bis 318°) war so gut wie frei von N-Methyl (gef. 0·65%). Neben dieser Estersäure wurden als in Alkohol schwerer löslich Säuren mit Schmelzpunkten von 267° aufwärts erhalten. Es wurde versucht, sie in Form ihrer Estersäuren zu trennen. Die Veresterung geschah durch viertägiges Stehenlassen mit Methylalkohol, der in 100 cm³ 7·8 g HCl enthält. Indes ließ sich das Gemisch der Estersäuren durch Umkrystallisieren aus Benzol oder Methylalkohol nur sehr unvollkommen trennen.

3. *Einwirkung auf das trockene Kalisalz* (E). Das aus 10 g Amino-*i*-phtalsäure dargestellte trockene neutrale Kalisalz wurde mit 60 g Dimethylsulfat 10 Minuten am Rückflußkühler gekocht, dann noch 20 Minuten mit kleiner Flamme weiter erhitzt. Dann wurde mit Wasser bis zum Verschwinden des Dimethylsulfats erwärmt. Sowohl durch unvollständiges Neutralisieren mit Kali, als durch Ausäthern der Mutterlauge wurden braune Sirupe erhalten, die nach dem Verseifen 7 g einer bei 262° schmelzenden Säure mit 9·99% CH₃ gaben. Durch neuerliche gleiche Behandlung mit Dimethylsulfat stieg der Schmelzpunkt auf 268 bis 271°, der CH₃-Gehalt auf 12·47% (5·8 g). Durch Behandlung mit Salzsäure und

¹ Vgl. Wegscheider, Faltis und Black, Monatshefte für Chemie, 33, 154 (1912).

Kaliumnitrit sowie Reinigung des Rohproduktes durch Fällen der alkalischen Lösung mit Salzsäure wurde ein bei 265 bis 271° unkorrigiert schmelzendes Produkt erhalten, welches in Wasser etwas löslich war und den Methylgehalt der Dimethylamino-*i*-phtalsäure zeigte.

0·1555 *g* gaben 0·3500 *g* AgJ.

CH₃ gef. 14·40, ber. 14·37 ⁰/₁₀.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf das Kalisalz der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure.

Dimethylsulfat wirkt auf die acetylierte Säure schwerer ein als auf die Amino-*i*-phtalsäure.

1. *In wässriger Lösung* (Ma). 10 *g* Säure wurden mit 30 *g* Dimethylsulfat und Kalilauge ebenso wie die Aminosäure behandelt. Durch Ausfällen mit Salzsäure wurde dann ein Gemenge erhalten, dessen Entwirrung durch Umkrystallisieren aus Alkohol nicht gelang. Die meisten Fraktionen verhielten sich wie ein Gemisch von Acetamino-*i*-phtalsäure und Amino-*i*-phtalsäure. Eine Stickstoffmethylbestimmung an einer solchen Fraktion nach Herzig-Meyer lieferte ein negatives Ergebnis. Nur eine Fraktion vom Schmelzpunkt 259 bis 260° wurde erhalten, welche annähernd reine Dimethylamino-*i*-phtalsäure war.

2. *Ohne Lösungsmittel* (E). Bei einstündigem Erhitzen des neutralen Kalisalzes aus 120 *g* Acetaminosäure mit der doppelten Gewichtsmenge Dimethylsulfat wurde ein Produkt erhalten, welches nach anhaltender Verseifung mit Kali nur 3·76 ⁰/₁₀ enthält. Dieses Produkt (100 *g*) gab bei neuerlicher Behandlung seines Kalisalzes mit Dimethylsulfat eine Säure mit 10·09 ⁰/₁₀ CH₃ in schlechter Ausbeute. Nur ein kleiner Teil blieb beim Zersetzen des Dimethylsulfats mit Wasser ungelöst (7·5 *g*) oder ging aus der Mutterlauge in Äther (7 *g*). Diese Anteile schmolzen nach Verseifung unscharf zwischen 240 und 270°. Die Hauptmenge wurde aus der Mutterlauge durch Neutralisieren mit Bariumcarbonat, Fällen des gelösten Bariums durch Natriumcarbonat, Eindampfen der neutralisierten Lösung und Ausziehen mit Alkohol gewonnen. So wurde ein weicher Brei (90 *g*) erhalten, der nach anhaltendem Kochen mit Kalilauge beim Ansäuern nur 17 *g* Säure ausfallen ließ.

Die so erhaltenen 31·5 *g* wurden mit konzentrierter Salzsäure zu einem dünnen Brei verrieben, 9 *g* Kaliumnitrit in konzentrierter wässriger Lösung zugetropt und 24 Stunden stehen gelassen. Ein Teil blieb ungelöst. Er wurde mit Alkohol ausgekocht. Das hierbei ungelöst bleibende gab beim Umkrystallisieren aus viel Wasser eine Substanz, die (abweichend von den in Alkohol oder Wasser leichter löslichen Produkten) keine Nitroso- und keine Eisenreaktion gab und sich als Dimethylamino-*i*-phtalsäure erwies.

0·1210 g gaben 0·2695 g AgJ.

CH₃ gef. 14·24, ber. 14·37 %.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf 4-Amino-*i*-phtalsäure-dimethylester (Sm).

Bei zweistündigem Kochen des Esters mit Dimethylsulfat über freier Flamme trat weitgehende Verkohlung ein. Wurde im Ölbad gekocht, so war die Verkohlung wesentlich geringer; aber es gelang nicht, den gewünschten Ester der Dimethylaminosäure in befriedigender Ausbeute und Reinheit zu gewinnen. Dagegen liefert Erhitzen am Wasserbad ein gutes Ergebnis.¹

Der Ester wurde in Anteilen zu 25 bis 30 g mit der anderthalbfachen Gewichtsmenge Dimethylsulfat (für 1 Mol Ester 2·5 Mole Dimethylsulfat) 4 Stunden am Wasserbad erwärmt. Die entstandene braune dicke Lösung wurde abgekühlt und dann in dünnem Strahl in kaltes Wasser gegossen. Hierbei schied sich (meist in geringer Menge) ein kaffeebrauner körniger Niederschlag aus, der bei 104 bis 107° schmolz und in der Hauptsache aus 4-Monomethylamino-*i*-phtalsäuredimethylester bestand. Das saure Filtrat gibt an Äther nur wenig ab. Es wurde daher mit Kalilauge alkalisch gemacht. Hierdurch wurde 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäuredimethylester als körniger Bodensatz ausgefällt (aus 25 g Aminoester 21 bis 24 g), der roh bei etwa 61° schmolz. Eine kleine Menge kann noch aus der Mutterlauge durch Ausäthern gewonnen werden. Der Ätherrückstand ist bisweilen ölig, kristallisiert aber dann.

Bisweilen war ohne erkennbare Ursache das Mengenverhältnis der beiden Produkte ein ganz anderes, indem überwiegend der Ester der monomethylierten Säure entstand. Bei neuerlicher Behandlung desselben mit Dimethylsulfat in der früher angegebenen Weise konnte er aber in den Ester der dimethylierten Säure übergeführt werden.

¹ In ganz ähnlicher Weise haben Kauffmann und Weissel (Lieb. Ann., 393, 26 (1912) den Aminoterephtalsäuredimethylester dargestellt. Die hier beschriebenen Versuche sind vor dem Erscheinen dieser Arbeit ausgeführt worden.

Läßt man die Einwirkung von 2·5 Molen Dimethylsulfat auf 1 Mol des Esters der Aminosäure durch vierstündiges Erhitzen auf 80° vor sich gehen, so erhält man mehr Ester der monomethylierten Säure, aber auch nicht unbedeutliche Mengen des Esters der dimethylierten Säure.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf 4-Acetamino-*i*-phtalsäuredimethylester (Sk).

Beim Kochen des Esters mit Dimethylsulfat trat Verkohlung ein. Als 12 g Ester mit 20 g Dimethylsulfat 2 Stunden am Wasserbad erwärmt, dann das heiße Gemisch in Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen wurde, waren 10 g ausgeschieden. Diese Substanz wurde mit verdünntem Ammoniak behandelt. Der größte Teil blieb ungelöst, schmolz bei 120 bis 123° und erwies sich als unveränderter Acetamino-*i*-phtalsäureester, dem vielleicht etwas entacetylierter Ester beigemischt war.

0·1213 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·2370 g AgJ. Die Methylimidbestimmung gab kein AgJ.

OCH_3 gef. 25·81, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N} = \text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}(\text{OCH}_3)_2$ 25·73⁰.

Die ammoniakalische Lösung gab beim Ansäuern 0·75 g eines bei 227 bis 232° schmelzenden Stoffe, der wohl eine unreine 4-Amino-*i*-phtalmethylestersäure war. Denn bei der Verseifung wurde daraus eine bis 336° nicht schmelzende Säure erhalten, die bei der Methylimidbestimmung ein negatives Ergebnis lieferte.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Einwirkung des Dimethylsulfats bei 112 bis 115°. Dagegen tritt bei 120 bis 124° eine Reaktion (aber nicht die gewünschte Methylierung am Stickstoff) ein.

10 g 4-Acetamino-*i*-phtalsäuredimethylester wurden mit 20 g Dimethylsulfat 2 Stunden in einem Chlorcalciumbad auf 124° erhitzt, dann in eine schwache Ammoniaklösung eingetragen und einen Tag stehen gelassen. Es entsteht eine starke Abscheidung, die schon nach einmaligem Umkrystalli-

sieren aus Alkohol bei 201 bis 205° schmilzt.¹ Aus der ammoniakalischen Lösung krystallisierte nach dem Abfiltrieren des Hauptprodukts bisweilen eine kleine Menge einer bei 65 bis 68° schmelzenden Substanz, die zufolge des Mischschmelzpunktes vom 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäuredimethylester verschieden war (vielleicht *p*-Methylaminobenzoesäuremethylester?). Durch Ausäthern konnte aus dieser Lösung nichts erhebliches gewonnen werden; nach dem Ansäuern gingen etwa 0·2 g in den Äther, die bis 305° nicht schmolzen. Durch Einengen der angesäuerten Lösung konnten noch 0·6 g gewonnen werden, die beim Umkrystallisieren aus Alkohol neben höher schmelzenden Substanzen auch etwas von dem bei 205° schmelzenden Hauptprodukt gaben.

Das Hauptprodukt wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol auf den Schmelzpunkt 205·5° gebracht. Es ist in Chloroform sehr leicht, in Essigäther leicht, in Alkohol ziemlich leicht, in Äther schwer, in Benzol und Wasser fast unlöslich. Es läßt sich auch durch Fällern aus Chloroform mit wenig Äther reinigen. Bei raschem Zusatz von viel Äther wurde dagegen ein Sirup erhalten, der in Benzol ziemlich leicht löslich ist und nicht mehr zur Krystallisation gebracht werden konnte (z. B. nicht aus Weingeist, durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure oder durch Fällern aus Benzol mit Petroläther; auch ein Versuch, den Sirup durch Vakuumdestillation zu reinigen, schlug fehl, da bis 320° nichts überging und dann teilweise Verkohlungen eintrat).

Der Stoff ist in verdünnter, kalter Salzsäure unlöslich, dagegen in heißer löslich und krystallisiert beim Erkalten nicht aus. In heißer, verdünnter Kalilauge löst er sich nur sehr langsam; die Lösung gab bei einem Versuch durch Ansäuern eine Fällung vom Schmelzpunkt 303 bis 306°, bei einem anderen dagegen eine bis 340° nicht schmelzende Säure. Der Unterschied rührt wohl daher, daß die Verseifung das zweite Mal weiter ging. Durch zweistündiges Erhitzen mit dem 2·5fachen Gewicht Essigsäureanhydrid am Wasserbad

¹ Gießt man das Reaktionsprodukt in reines Wasser, so enthält die Ausscheidung auch saure Produkte und schmilzt tiefer (z. B. bei 168 bis 178°).

wird der Stoff nicht verändert; beim Eingießen in Wasser fällt er wieder aus.

Die Substanz ist schwefelfrei, wie sowohl durch die qualitative Prüfung mit Natrium und Nitroprussidnatrium, als auch durch eine quantitative Bestimmung nach Asboth nachgewiesen wurde. Die Analysen führen zu der Annahme, daß 2-Methyl-3-phenyl-4-keto-3,4-dihydrochinazolin-6,2',4'-tricarbonsäuretrimethylester vorliegt, also der Trimethylester der Säure, die beim Erhitzen der 4-Acetamino-*i*-phtalsäure entsteht. Die Erkennung der Natur dieses Stoffes wurde sowohl durch seine Schwerverbrennlichkeit erschwert (die drei ersten Verbrennungen, die hier nicht aufgeführt sind, gaben zu niedrige Werte), als auch durch seine Assoziation in Lösungen und dadurch, daß Acetylbestimmungen nach Wenzel 7·6 und 6·90% CH_3CO gegeben hatten. Man muß wohl annehmen, daß bei dieser Operation die Substanz aufgespalten wird. Bei vollständiger Aufspaltung müßte sie 10·50% CH_3CO geben.

- I. 0·1800 g gaben bei 21° und 750 mm über KHO 1 : 1 9·7 cm^3 N_2 .
- II. 0·3772 g gaben bei 23° und 753·7 mm 20·38 cm^3 N_2 .
- III. 0·1797 g gaben 0·4002 g CO_2 , 0·0740 g H_2O .
- IV. 0·1350 g gaben 0·3024 g CO_2 , 0·0542 g H_2O .
- V. 0·1521 g gaben 0·3391 g CO_2 , 0·0602 g H_2O .
- VI. 0·1835 g (noch dreimal umkrystallisiert) gaben 0·4126 g CO_2 , 0·0707 g H_2O .
- VII. 0·2132 g (von derselben Probe wie VI.) gaben bei 17° und 751 mm 12·41 cm^3 N_2 .
- VIII. 0·1483 g gaben nach Zeisel 0·2613 g AgJ.
- IX. 0·1250 g gaben 0·2172 g AgJ.
- X. 0·0949 g gaben 0·1685 g AgJ.
- XI. 0·1534 g gaben 0·2654 g AgJ.

Gef. C III. 60·73, IV. 61·09, V. 60·80, VI. 61·32%; H III. 4·61, IV. 4·49, V. 4·43, VI. 4·31%; N I. 6·18, II. 6·18, VII. 6·77%; OCH_3 VIII. 23·27, IX. 22·96, X. 23·46, XI. 22·87%. Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2 = \text{C}_{18}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2(\text{OCH}_3)_3$ C 61·44, H 4·42, N 6·83, OCH_3 22·69%.

Molekulargewichtsbestimmungen zeigten, daß dieser Ester in Lösung meist assoziiert ist. So ist er in Essigester (wenigstens in konzentrierten Lösungen) beim Siedepunkt wahrscheinlich bimolekular:

- I. 0·9123 *g* in 25·1 *g* Essigsäureäthylester, Siedepunktserhöhung 0·121°.
 II. 1·7660 *g* in 25·1 *g*, Erhöhung 0·191°.

Molekelgewicht gef. (mit $K = 26\cdot8$) I. 805, II. 987; ber. für $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2]_2$ 820.

In verdünnter Acetonlösung nähert sich das Molekelgewicht der einfachen Formel und nimmt mit steigender Konzentration zu:

- I. 0·2591 *g* in 15·84 *g* (= 20 *cm*³) Aceton, Siedepunktserhöhung 0·050°.
 II. 0·4169 *g* in 15·84 *g* Aceton, Erhöhung 0·074°.
 III. 0·5726 *g* in 15·84 *g* Aceton, Erhöhung 0·082°.

Molekelgewicht gef. (gerechnet mit dem Acetongewicht 15·64 *g* wegen des im Kühler befindlichen Teils und mit $K = 17\cdot2$) I. 570, II. 620, III. 767; ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2$ 410.

Die Beobachtungen sind nicht zahlreich und nicht genau genug, um das Polymerisationsgleichgewicht genau zu berechnen. Immerhin kann gesagt werden, daß sie mit der Annahme verträglich sind, daß sich in der Acetonlösung ein Gleichgewicht zwischen Doppel- und einfachen Molekeln einstellt. Wenn man mit v das Volum in Litern bezeichnet, in dem 820 *g* Substanz enthalten sind, mit α den Dissoziationsgrad, wenn man ferner annimmt, daß das Volum der untersuchten Lösungen gleich dem Acetonvolum (also 20 *cm*³) war, und wenn man $k = 4\alpha^2/(1-\alpha)v = 4 \times 10^{-3}$ setzt, so berechnen sich Zahlen für die Siedepunktserhöhung, die mit den gefundenen leidlich übereinstimmen. Aus k berechnet sich zunächst α , dann das scheinbare Molekelgewicht $820/(1+\alpha)$ und daraus die zu erwartende Siedepunktserhöhung:

	I.	II.	III.
v	63·7	39·3	28·6
α	0·222	0·180	0·1555
Molekelgewicht ber.....	671	695	710
Siedepunktserhöhung ber.....	0·042	0·066	0·089
Siedepunktserhöhung gef.....	0·050	0·074	0·082

Einwirkung von Jodmethyl und Kalilauge auf 4-Amino-*i*-phtalsäure (E).

Die Stickstoffmethylierung verläuft mit Jodmethyl ebenso unglatt wie mit Dimethylsulfat in wässriger Lösung.

10 *g* Säure wurden mit Kalilauge neutralisiert und mit 50 *cm*³ Wasser, sowie 45·6 *g* Jodmethyl 10 Stunden gekocht. Aus dem Reaktionsprodukt, welches sich zum Teil während des Kochens abschied, zum Teil durch Ansäuern der Mutterlauge erhalten wurde und beim Verseifen seinen Schmelzpunkt

nicht wesentlich änderte, also ziemlich frei von Estersäuren war, konnte als in Alkohol schwerstlöslicher Anteil eine Säure mit $10\cdot42\%$ CH_3 am N erhalten werden.

Einwirkung von Jodmethyl auf die Alkalisalze des 4-Acetamino-*i*-phtalsäuredimethylesters.

Da Methylamino-*i*-phtalsäure durch Einwirkung von Dimethylsulfat oder Jodmethyl auf Amino-*i*-phtalsäure nicht rein erhalten werden konnte, wurde zu ihrer Darstellung vom Neutralester der Acetaminosäure ausgegangen.

(E). In die heiße Lösung von 10 g des Neutralesters in 50 cm^3 Toluol wurden $1\cdot5\text{ g}$ Natriumdraht (aus Versehen mehr als die berechnete Menge) eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wurden 13 g Jodmethyl hinzugefügt und eine Stunde am Wasserbad erwärmt. Hierbei schied sich das Jodnatrium nebst etwas organischer Substanz ($0\cdot7\text{ g}$) ab, die nach Verseifung und Entacetylierung nur $0\cdot60\%$ CH_3 enthielt (unreine Amino-*i*-phtalsäure). Die Toluollösung wurde eingedampft, der hinterbleibende hellgelbe Sirup durch zehnstündiges Erhitzen mit alkoholischer Kalilösung verseift, der Alkohol verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Salzsäure gefällt. Das Filtrat wurde neutralisiert, eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und aus dem Abdampfrückstand des Alkohols die Säure durch Auflösen in wenig Wasser und Fällung mit Salzsäure freigemacht. Beide Salzsäurefällungen (zusammen $5\cdot9\text{ g}$) wurden mit Wasser ausgekocht, wobei der größte Teil ($5\cdot5\text{ g}$) in Lösung ging. Diese lösliche Säure wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt und erwies sich als Acetmethylamino-*i*-phtalsäure.

Die Entacetylierung der Acetmethylamino-*i*-phtalsäure gelang nicht durch Schwefelsäure, da weitergehende Zersetzung eintrat. 1 g Säure wurde mit einem Gemisch von 2 Teilen Wasser und 3 Teilen Schwefelsäure $1\frac{1}{2}$ Stunden gekocht, wobei bald Lösung eintrat. Nach dem Verdünnen mit Wasser, wobei nichts ausfiel, wurde ausgeäthert und der Rest der organischen Substanz durch Ausziehen der trockenen Kalisalze mit Alkohol gewonnen. Der Schmelzpunkt lag bei 157 bis 159° .

$0\cdot0890\text{ g}$ gaben $0\cdot2054\text{ g}$ CO_2 und $0\cdot0486\text{ g}$ H_2O , d. i. $62\cdot94\%$ C, $6\cdot11\%$ H. Ber. für Methylamino-*i*-phtalsäure $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ C $55\cdot4$, H $4\cdot6$, für Methylaminobenzoessäure $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ C $63\cdot6$, H $6\cdot0$, für Acetmethylaminobenzoessäure $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ C $62\cdot2$, H $5\cdot7\%$.

Wahrscheinlich lag 4-Methylaminobenzoessäure (Schmelzpunkt 155 bis 156 , bisweilen auch 158 bis 160° nach Jaffé,¹ 161° nach Houben und

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., **38**, 1210 (1905); Chem. Zentralbl., 1905 I, 548.

Schottmüller¹ vor, der vielleicht noch etwas Acetmethylaminobenzoesäuren² beigemischt waren.

Dagegen gelang die Entacetylierung mit Salzsäure. 1 g Säure wurde mit 4 cm³ Alkohol und 12 cm³ konzentrierter Salzsäure bis zur Lösung erhitzt, in Wasser gegossen und das Ausfallende verseift. Die beim Ansäuern der alkalischen Lösung herausfallende Säure (0·6 g) erwies sich als acetylfrei. Die mit dieser Substanz ausgeführte N-Methylbestimmung ist bei der Méthylamino-*i*-phtalsäure angeführt.

(Sk). Wiederholungen dieser Methylierung gaben schlechte Ausbeuten, und zwar auch dann, wenn die Natriummenge auf 1 g vermindert oder 1·5 g Natrium in die erkaltete Lösung des Esters, in der bereits reichliche Krystallisation eingetreten war, eingetragen wurde; im letzteren Fall trat freiwillige Erwärmung ein. Die Toluollösungen enthielten beträchtliche Mengen von 4-Amino-*i*-phtalsäuredimethylester, der beim Einengen auskrystallisierte oder durch Petroläther gefällt wurde; der acetylierte Ester blieb in der Mutterlauge. Der erhaltene Aminoester schmolz bei ungefähr 130°.

0·2035 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·4568 g AgJ; die Methylimidbestimmung verlief negativ.

OCH₃ gef. 29·96, ber. für C₈H₅O₂N(OCH₃)₂ 29·68%.

Daher wurde mit Rücksicht auf die Erfahrungen von Wegscheider, Black und Huppert bei der Methylierung des Acetaminoterephtalsäureesters³ das Natrium durch Kalium ersetzt. Es erwies sich als vorteilhaft, die Bildung des Kaliumsalzes des Esters rasch zu bewirken. Ein Versuch, bei dem das Kalium allmählich (innerhalb einer Stunde) unter nur zeitweiliger Erwärmung am Wasserbad eingetragen wurde, gab keine befriedigende Ausbeute. Schließlich blieb man bei folgender Vorschrift:

Die heiße Lösung von 20 g Acetaminoester in 120 cm³ Benzol wird mit 3·2 g Kalium (ber. 3·11 g) versetzt, bis zum Verbrauch des Kaliums gekocht, dann 35 g Jodmethyl hinzugefügt und 2 Stunden am Wasserbad erwärmt. Auf das Kühlrohr wurde ein Chlorcalciumrohr aufgesetzt. Nach dem Kochen wird filtriert und die Lösung abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wird mit kaltem Methylalkohol angerührt, wodurch unveränderter oder entacetylierter Neutraester zur Krystallisation gebracht wird. Dann wird filtriert, das Filtrat wieder zur Trockne verdampft und der abermals sirupöse Rückstand

¹ Ber. der Deutschen chem. Ges., 42, 3744 (1909).

² Siehe Fortmann, Jahrb. für prakt. Chemie, N. F., 55, 128 (1897); Schultz und Flachsländer, Chem. Zentr., 1902, II, 448.

³ Monatshefte für Chemie, 33, 157 (1912).

noch zweimal in derselben Weise behandelt. Behufs Überführung in die Methylaminosäure wurde der Sirup mit salzsäurehaltigem Alkohol eine halbe Stunde am Wasserbad erhitzt, die Lösung am Wasserbad abgedampft, bis auch der Chlorwasserstoff möglichst vollständig ausgetrieben war und der Rückstand mit alkoholischem Kali in nicht zu großem Überschuß 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Schließlich wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt.

Noch besser ist es, die Menge des Kaliums um 10 bis 15% zu vermindern. Die Ausbeute an Methylamino-*i*-phtalsäure wird dadurch nicht vermindert. Man erhält dann mehr Acetamino-*i*-phtalsäureester unverändert zurück und findet weniger saure Substanzen in dem in Benzol ungelösten Anteil.

4-Acetmethylamino-*i*-phtalsäure (E).

Die aus dem Acetamino-*i*-phtalsäureester durch Einwirkung von Natrium und Jodmethyl und nachfolgende Verseifung gewonnene Säure zeigte folgende Eigenschaften: In einer zugeschmolzenen Kapillare wurde in einem innerhalb 5 Minuten auf 200° erhitzten Bade Zersetzung unter Lichtgelbfärbung bei 223° und Schmelzen unter Rotfärbung bei 322 bis 323° unkorrekt beobachtet, wenn nur in der Nähe der zu bestimmenden Temperaturen langsam erhitzt wurde. Bei langsamerem Anwärmen tritt kein sichtbarer Zersetzungspunkt auf; er bleibt sogar beim Eintauchen in ein auf 200° vorgewärmtes Bad aus, wenn von da ab langsam erhitzt wird. In offener Kapillare tritt beim Eintauchen in ein über 223° vorgewärmtes Bad sofort sichtbare Zersetzung, dann bei 323° Schmelzen ein. Dagegen blieben sowohl Zersetzungs- als Schmelzpunkt aus, wenn die Kapillare in ein nicht oder auf eine tiefere Temperatur als 223° vorgewärmtes Bad eingetaucht wurde; es ist dann nur ein Zusammensintern bei ungefähr 300° zu bemerken.

Die Säure löst sich in etwa der zehnfachen Menge heißen Wassers und krystallisiert daraus in farblosen Nadeln

oder Flocken. Ihre Leitfähigkeit wurde von N. L. Müller gemessen.¹

0·1780 g gaben bei der Methylimidbestimmung nach Herzig und Meyer 0·1710 g AgJ.

0·2320 g gaben bei der Acetylbestimmung nach Wenzel Essigsäure, die 10·75 cm³ 0·09938 normaler Kalilauge verbrauchte.

Gef. CH₃ 6·14, CH₃CO 19·810/0.

Ber. f. C₁₁H₁₁O₅N = C₈H₅O₄N(CH₃)(COCH₃)CH₃ 6·34, CH₃CO 18·140/0.

4-Methylamino-*i*-phtalsäure (E).

Von den im vorstehenden beschriebenen Reaktionen ist zu ihrer Darstellung die Einwirkung von Jodmethyl auf die Alkalisalze des Acetamino-*i*-phtalsäuredimethylesters geeignet. Die Methylaminosäure wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser (Sm) oder Alkohol gereinigt. Aus ersterem Lösungsmittel fällt sie als sehr feines Pulver aus, aus letzterem in schmutzigweißen Körnern. Aus beiden Lösungsmitteln krystallisiert sie langsam. Aus einem Liter bei 100° ungefähr gesättigter Lösung schieden sich erst nach mehreren Stunden 0·6 g ab (Sk).² In Alkohol ist die Säure leichter löslich als in Wasser. Beim Erhitzen zeigte die Säure folgendes Verhalten: Wurde sie in geschlossener Kapillare in ein auf 293° vorgewärmtes Bad gebracht und dann so erhitzt, daß die Temperatur in einer Minute um einen Grad stieg, so färbte sie sich lichtgelb, zersetzte sich bei 296° korr. und schmolz unmittelbar darauf unter Lichtbraunfärbung bei 297·5 bis 298·5° korr. In einem nicht vorgewärmten Bade wurde der Schmelzpunkt um 9° tiefer gefunden. Der Mischschmelzpunkt mit 4-Amino-*i*-phtalsäure lag bei ungefähr 300°. Dagegen gibt die 4-Methylaminosäure mit der 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (258°).

In alkoholischer oder verdünnter alkalischer Lösung fluoresziert die Säure blauviolett.

¹ Siehe Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 229 (1916).

² Vgl. Müller bei Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 228.

- I. 0·2047 *g* gaben nach Herzig und Meyer 0·2405 *g* AgJ.
 II. 0·2773 *g* (aus dem Aminosäuredimethylester durch Dimethylsulfat und Verseifung des gebildeten Esters mit methylalkoholischem Kali dargestellt) gaben nach Herzig-Meyer 0·3608 *g* AgJ (Sm).
 CH₃ gef. I. 7·51. II. 8·33; ber. für C₉H₉O₄N = C₈H₆O₄N(CH₃) 7·70%.

Ein Versuch, die Säure mit Salzsäure und Natriumnitrit in eine Nitrosoverbindung überzuführen, lieferte kein reines Produkt.

4-Methylamino-*i*-phtalsäuredimethylester.

(Sm). Das, wie früher angegeben, durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf den Ester der Amino-*i*-phtalsäure erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Benzol (nötigenfalls unter Anwendung von Tierkohle) auf den Schmelzpunkt 115° gebracht. Der Ester wurde fast weiß erhalten.

- I. 0·1813 *g* gaben bei der Methoxylbestimmung 0·5245 *g*, bei der Methylimidbestimmung 0·0675 *g*, zusammen 0·5920 *g* AgJ.
 II. 0·2023 *g* gaben bei der Methoxylbestimmung 0·5637 *g*, bei der Methylimidbestimmung 0·0970 *g*, zusammen 0·6607 *g* AgJ.

CH₃ (am O und N) gef. I. 20·89, II. 20·89, davon am O I. 18·51, II. 17·82%; ber. für C₁₁H₁₃O₄N = C₈H₄O₂(OCH₃)₂NCH₃ 20·20%, davon am O 18·47%. Daß das Methyl am Sauerstoff zu hoch gefunden wurde, kommt von der leichten Abspaltung des Stickstoffmethyls her und hängt von der Art der Ausführung der Methoxylbestimmung ab. Eine Analyse einer noch nicht ganz reinen Probe gab Gesamtmethyl 22·32, davon am O 15·93, am N 6·39%, was der nach der Formel zu erwartenden Verteilung des Methyls auf O- und N-Methyl ziemlich nahekommt.

(Sk). Zur Reinigung unreinen Neutralesters, wie er z. B. bei Veresterung von Methylaminosäure, die auch Aminosäure enthält, gewonnen wird, kann die Überführung in die Nitrosoverbindung dienen. In Anlehnung an die von Kauffmann und Weissel¹ zur Nitrosierung des Methylaminoterephtalsäureesters gegebene Vorschrift wurden 4·5 *g* eines derartigen unreinen Neutralesters in einem Gemisch von 30 *cm*³ Wasser und 50 *cm*³ 27-prozentiger Salzsäure gelöst, dann unter Eiskühlung und guter Rührung mit einer Turbine eine konzentrierte Kaliumnitritlösung (2·1 *g* in 4 *cm*³) innerhalb einer halben Stunde in kleinen Anteilen dazugegeben; die Zusätze erfolgten alle 5 Minuten. Es trat bald eine teils flockige, teils sich an den Gefäßwänden anlegende, etwas sirupöse Ausscheidung ein. Nach Beendigung des Kalium-

¹ Liebig's Ann., 393, 26 (1912).

nitritzusatzes wurde noch eine halbe Stunde unter Eiskühlung gerührt. Dabei wurde die Ausscheidung fest. Sie wurde abfiltriert und wog 3·7 g.

Behufs Rückverwandlung in den Methyaminoester wurden 2·5 g Nitroso-
produkt mit 50 cm³ Methylalkohol, der 7 0/10 Chlorwasserstoff und 4 g krystalli-
siertes Zinnchlorür enthielt, auf dem Wasserbad 40 Minuten erwärmt, dann
erkalten gelassen. Erst nach energischer Kühlung unter der Wasserleitung
schied sich das Zinndoppelsalz in weißen Nadeln ab. Diese wurden abgesaugt,
mit wenig Wasser angerührt und mit konzentrierter Sodalösung alkalisch
gemacht. Das Ungelöste wurde abgesaugt, mit Alkohol ausgekocht und der
so gewonnene Ester aus Alkohol umkrystallisiert. So wurde 1 g Methyl-
aminoester vom Schmelzpunkt 113 bis 113·5° erhalten. Das Filtrat vom
Zinndoppelsalz wurde mit Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff gesättigt.
Dann wurde filtriert, die Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der
Äther wurde zweimal mit Wasser gewaschen und enthielt dann 0·3 g vom
Schmelzpunkt 108·5 bis 113°.

Veresterung der 4-Methylamino-*i*-phtalsäure (Sk).

Es wurde Säure verwendet, die aus Acetaminoester mit Kalium und Jodmethyl dargestellt war und noch etwas Amino-
säure enthielt.

Bei einem Versuch wurden 5 g Säure mit 60 cm³ ungefähr dreiprozen-
tigen methylalkoholischen Chlorwasserstoffs 3 Wochen stehen gelassen. Ein
Teil der Säure blieb ungelöst und unverestert. Nur wenig Neutralester war
gebildet worden. Die Reinigung der entstandenen Estersäure machte Schwierig-
keiten. Die dabei in geringer Menge auftretenden, niedrig (bei 203 bis 206°)
schmelzenden Fraktionen erwiesen sich als unreine Amino-*i*-phtalmethyl-
estersäure.

0·0938 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·1146 g AgJ, bei der Methyl-
imidbestimmung nichts.

OCH₃ gef. 16·14, ber. für C₉H₉O₄N 15·91 0/10.

Bei einem zweiten Versuch wurden 5 g Säure mit 80 cm³
einer zehnpromzentigen Lösung von Chlorwasserstoff in Methyl-
alkohol 3 Stunden am Wasserbad erwärmt. Hier gelang die
Reinigung der Estersäure besser, offenbar, weil die beigemenigte
Aminosäure größtenteils in den Neutralester überging. Beim
Eingießen in Wasser schied sich ein Öl ab, welches nach
einigen Stunden erstarrte. Nun wurde filtriert; das Filtrat gab
beim Einengen fast 1 g Säure zurück. Die durch den Wasser-
zusatz erzeugte Krystallisation wurde mit verdünntem Ammoniak

verrührt. 1·6 g Neutralester vom Schmelzpunkt 80 bis 90° blieben ungelöst. Die Lösung gab beim Ansäuern 2·25 g, die größtenteils bei 228 bis 237°, aber bis 250° noch nicht klar schmolzen.

Diese Estersäurefraktionen wurden aus ammoniakalischer Lösung durch Salzsäure fraktioniert gefällt. Die letzten Fraktionen schmolzen von ungefähr 270° aufwärts und waren wohl freie Säure. Die ersten Fraktionen wurden durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol größtenteils auf den Schmelzpunkt 238 bis 239° (unter Dunkelfärbung und Gasentwicklung) gebracht. Dieser Stoff erwies sich als eine 4-Methylamino-*i*-phtalmethylestersäure und darf nach ihrer Bildungsweise mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit als die 1-Estersäure angesprochen werden.

I. 0·1371 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·2112 g, bei der Methylimidbestimmung 0·0807 g AgJ.

II. 0·1468 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·2415, bei der Methylimidbestimmung 0·0864 g AgJ.

CH₃ gef. I. 13·62, II. 14·30% (davon bei der Methoxylbestimmung I. 9·86, II. 10·53); ber. für C₁₀H₁₁O₄N = C₈H₅O₃(OCH₃)NCH₃ 14·37% (davon am O 7·19).

Daneben wurden unscharf um 250° schmelzende Fraktionen beobachtet, die nach der Methoxyl-Methylimidbestimmung, Verbrennung und nach der Methylimidbestimmung in der daraus durch Verseifung erhaltenen Säure ebenfalls Methylamino-*i*-phtalestersäure zu sein schienen. Es muß dahingestellt bleiben, ob diese Fraktionen die zweite Estersäure enthielten. Infolgedessen ist auch die Konstitution der eben beschriebenen Estersäure nicht ganz sicher.

Der erhaltene Neutralester wurde mit Petroläther ausgekocht. Hierbei geht überwiegend der Ester der Methylaminosäure in Lösung, der darin zwar auch nicht leicht, aber doch viel leichter löslich ist als der Ester der Aminosäure. Die reinsten so erhaltenen Fraktionen zeigten den Schmelzpunkt 106 bis 109°. Daß sie hauptsächlich aus dem Ester der Methylaminosäure bestanden, wurde durch die früher beschriebene Nitrosierung gezeigt.

4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure.

Sie wurde zuerst von Malle durch Einwirkung von Dimethylsulfat und Kali, auf die Aminosäure in wässriger Lösung dargestellt. Besser als die Einwirkung von Dimethylsulfat oder Jodmethyl auf die Säure in wässriger Lösung bei Gegenwart von Base eignet sich zu ihrer Darstellung die Einwirkung von Dimethylsulfat auf den Aminoester. Die Verseifung des so entstehenden Neutralesters wurde in folgender Weise ausgeführt:

10 g Ester wurden mit einer Lösung von 5.2 g (ber. 4.73 g) KOH in wenig Alkohol 4 bis 7 Stunden gekocht, am Wasserbad zur Trockne verdampft, in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Hierdurch fielen 7.3 g Säure aus. Die Mutterlauge kann man in schwach saurem Zustand zur Trockne verdampfen und den Rückstand mit Alkohol ausziehen, wodurch man noch etwas Säure erhält (Sm).

Die Säure wird am besten aus Wasser umkrystallisiert. In der Hitze lösen sich etwa 2 g im Liter (E). Sie krystallisiert daraus je nach den Umständen als weißes Pulver, in weißen glänzenden Nadeln (Sm), warzenförmigen Krystallaggregaten oder Schuppen und zeigt in wässerig-alkalischer Lösung keine Fluoreszenz (E). Alkohol, in dem die Säure auch schwer löslich ist, eignet sich zum Umkrystallisieren weniger, da der Löslichkeitsunterschied in der Hitze und in der Kälte nicht sehr groß ist (Sm).

Der Schmelzpunkt ist sehr von der Art des Erhitzens abhängig. In offener Kapillare im Anschütz'schen Apparat wurde Zersetzung unter lebhafter Gasentwicklung bei ungefähr 242° beobachtet, wobei bisweilen Schmelzen, bisweilen aber nur ein Weichwerden eintrat. Bei sehr langsamem Erhitzen wird die Zersetzung unmerklich und es wird nur Dunkelfärbung beobachtet. Bei einem Versuch in zugeschmolzener Kapillare im Roth'schen Apparat war von etwa 210° ab schwache Gelbfärbung bemerkbar, die auch bei 240° noch unbedeutend war. Bei 259° trat an einigen der Wand anliegenden Stellen Braunfärbung ein, aber bis 260° kein Schmelzen. Beim Eintauchen einer geschlossenen Kapillare in ein auf 200° vorgewärmtes Kaliumhydrosulfatbad und ziemlich lang-

samem Weitererhitzen trat ebenfalls bei ungefähr 210° Gelbfärbung, dann bei 268° korr. Sintern und bei 273 bis 274° Schmelzen unter Aufschäumen und Dunkelbraunfärbung ein. Beim Eintauchen in ein auf 275° vorgewärmtes Bad wurde der Schmelzpunkt 284·5 bis 285·5° beobachtet. Ein Gemisch mit 4-Amino-*i*-phtalsäure schmolz ungefähr bei 295°.

Nach einem (allerdings nicht mit reiner Säure ausgeführten) Versuch scheint die 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure von Tierkohle beträchtlich adsorbiert zu werden. Ihre Leitfähigkeit wurde von N. L. Müller bestimmt.¹

(Sm). 0·2183 g gaben nach Herzig-Meyer 0·4951 g AgJ.

CH₃ gef. 14·51, ber. für C₁₀H₁₁O₄N = C₈H₅O₄N(CH₃)₂ 14·37 0/10.

Analysen der aus der Aminosäure mit Dimethylsulfat und Kali dargestellten Proben sind schon im vorhergegangenen mitgeteilt.

Disilbersalz (Sm). Die Lösung der Säure in der zur Bildung des neutralen Kalisalzes erforderlichen Menge ziemlich konzentrierter Kalilauge gab mit einer konzentrierten Lösung der berechneten Menge Silbernitrat einen feinpulverigen, gelblichen Niederschlag in fast theoretischer Ausbeute, der mit Wasser gewaschen wurde.

0·3798 g gaben 0·1898 g Ag.

Ag gef. 50·0, ber. für C₁₀H₉O₄NAg₂ 51·00 0/10.

Versuche zur Herstellung saurer Salze (Sm). Die Säure löst sich beim Erwärmen mit der zur Herstellung des sauren Kalisalzes nötigen Menge ziemlich konzentrierter Kalilauge. Beim Einengen kristallisiert aber ein Gemisch aus, dessen Kaligehalt den des sauren Kalisalzes wesentlich übertrifft.

I. 0·7223 g bei 140° getrockneter Substanz gaben 0·2928 g K₂SO₄.

II. 0·5598 g von einer neuen Darstellung gaben 0·2242 g K₂SO₄.

K gef. I. 18·20, II. 17·97; ber. für C₁₀H₁₀O₄NK 15·81 0/10. Die erste Analyse würde einem Gemisch von 18·3 Molprozenten neutralen und 81·7 Molprozenten sauren Salzes entsprechen. Doch kann auch ein Gemisch von neutralem Salz und freier Säure vorgelegen haben.

Noch ungünstiger war das Ergebnis eines Versuches das saure Kalisalz in methylalkoholischer Lösung herzustellen.

¹ Vgl. Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 37, 228 (1916).

0·4343 g der Krystallisation (bei 140° getrocknet) gaben 0·1996 g K_2SO_4 .

K gef. 20·63, ber. für $C_{10}H_{10}O_4NK$ 15·81, für $C_{10}H_9O_4NK_2$ 27·42 $\frac{0}{10}$.

Die aus wässriger Lösung erhaltene Probe mit 18·2 $\frac{0}{10}$ K (81·7 Molprozent saures Salz) gab nach dem Auflösen in Wasser mit Silbernitrat eine Fällung, deren Zusammensetzung einem Gemisch von 53 Molprozenten neutralen und 47 Molprozenten sauren Silbersalzes entsprach.

0·1790 g Silbersalz gaben 0·0793 g Ag.

Ag gef. 44·3, ber. für $C_{10}H_9O_4NAg_2$ 51·0, für $C_{10}H_{10}O_4NAg$ 34·1 $\frac{0}{10}$.

Es besteht daher keine Aussicht, aus der Lösung des reinen sauren Kalisalzes reines saures Silbersalz zu erhalten.

4-Dimethylamino-*i*-phtalsäuredimethylester.

(E). Aus der Säure wurde er in folgender Weise erhalten: 4·5 g Dimethylamino-*i*-phtalsäure wurden in 50 cm^3 Methylalkohol in der Wärme durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas verestert. Da durch Eingießen in Wasser nichts ausfiel, wurde die Lösung nahezu neutralisiert und ausgeäthert. Der sirupöse Ätherrückstand wurde mit verdünntem Ammoniak behandelt und der ungelöste Neutralester aus Petroläther bis zum Schmelzpunkt 69 bis 70° umkrystallisiert. Der Ester ist in Petroläther recht leicht löslich und krystallisiert daraus in großen wasserhellen Drusen.

(Sm). Das durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf den Aminoester in der früher beschriebenen Weise erhaltene Rohprodukt gab beim Umkrystallisieren aus Alkohol farblose, glasglänzende Krystallplättchen vom Schmelzpunkt 71°. Nach mehrstündigem Erwärmen auf 100° bleibt der Stoff sirupös, erstarrt aber beim Einimpfen und zeigt dann den Schmelzpunkt 61°. Der Mischschmelzpunkt mit dem reinen Stoff liegt dann bei 65°. Es tritt also hierbei Umlagerung in ein Betain nicht oder nur in geringem Maß ein. Beim Erwärmen auf die Temperatur des siedenden Anilins tritt Verflüchtigung ein; beim Versuch, die Substanz zu sublimieren, erhält man ölige Tropfen. Beim Destillieren mit Wasserdampf tritt keine oder nur geringe Verflüchtigung und keine beträchtliche Verseifung ein.

(E). I. 0·1740 *g* gaben bei der Methoxylbestimmung 0·3609, bei der Methylimidbestimmung weitere 0·3400 *g* AgJ.

(Sm). II. 0·2020 *g* gaben 0·4508 *g* CO₂, 0·1125 *g* H₂O.

III. 0·1647 *g* gaben bei der Methoxylbestimmung 0·3844, bei der Methylimidbestimmung 0·3043 *g* AgJ.

Gef. C 60·85, H 6·23, CH₃ am O I. 13·26, III. 14·94, im ganzen I. 25·76, III. 26·76⁰/₁₀. Ber. für C₁₂H₁₅O₄N = C₈H₃O₂(OCH₃)₂N(CH₃)₂
C 60·74, H 6·38, CH₃ am O und N je 12·67, im ganzen 25·34⁰/₁₀.
