

Untersuchungen über die Veresterung unsymmetrischer zwei- und mehrbasischer Säuren

XXIX. Abhandlung

Über die Veresterung der 4-Dimethylaminoisophtal- säure

Von

Mag. pharm. Nikola Smodlaka

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien¹

(Vorgelegt in der Sitzung am 15. Jänner 1920)

Die zu den Versuchen nötige 4-Dimethylamino-*i*-phtal-
säure wurde aus *as-m*-Xylidin durch Azetylierung, Oxydation
des Azetylyds zu 4-Azetamino-*i*-phtalsäure, Überführung
dieser Säure in 4-Amino-*i*-phtalsäuredimethylester durch
Methylalkohol und Schwefelsäure, Methylierung dieses Esters
mit Dimethylsulfat und Verseifung des so erhaltenen Di-
methylamino-*i*-phtalsäureesters dargestellt.²

4-Dimethylamino-*i*-phtal-1-methylestersäure.

Sie entsteht bei der Veresterung der Säure mit methyl-
alkoholischem Chlorwasserstoff (Darstellungsmethode), ferner

¹ Die Versuche wurden in den Jahren 1910 und 1911 ausgeführt,
konnten aber aus Zeitmangel erst jetzt zur Veröffentlichung gebracht werden.
Wegscheider.

² Näheres hierüber siehe bei Wegscheider, Malle, Ehrlich und
Skutezky, Mon. f. Ch. 39; 377, 378, 395, 402, 414 (1918), wo auch
meine einschlägigen Versuche mitgeteilt sind.

bei der Verseifung des Neutralesters mit Wasser oder wässriger Salzsäure (letzteres Verfahren ebenfalls zur Darstellung geeignet). In Chloroform, Alkohol und Azeton ist sie leicht löslich, schwerer in Äther, heißem Benzol und heißem Wasser. Die Lösungen fluoreszieren nicht. Sie bildet bei langsamem Krystallisieren aus Benzol Prismen, sonst gewöhnlich ein weißes, krystallinisches Pulver und schmilzt bei 180°. Die Annahme über die Stellung der methylierten Karboxylgruppe beruht auf der Bildung bei der Veresterung mit Chlorwasserstoff und Methylalkohol und auf dem Verhalten ihres Silbersalzes bei der Destillation. Ihre elektrische Leitfähigkeit in wässriger Lösung wurde von A. Klemenč gemessen.¹

0·3604 g mit CH₃O-HCl dargestellter und aus Benzol umkrystallisierter Substanz gaben bei der Methoxylbestimmung 0·4785, bei der nachfolgenden Methylimidbestimmung 0·6805, zusammen 1·1590 g AgJ.

CH₃ gef. am O 8·50, am N 12·08, zusammen 20·58%; ber. für C₁₁H₁₃O₄N = C₈H₄O₃(OCH₃)N(CH₃)₂ am O 6·73, am N 13·47, zusammen 20·20%.

4-Dimethylamino-*i*-phtal-3-methylestersäure.

Sie entsteht bei der Veresterung der Säure mit Methylalkohol im Einschmelzrohr, bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das neutrale Silber- oder das saure Kalisalz, bei der Halbverseifung des Neutralesters in methylalkoholischer Lösung durch Kali oder Chlorwasserstoff (Darstellungsmethode). Ihr Schmelzpunkt liegt nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 190°; die Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich denen der isomeren Estersäure. Die Lösungen fluoreszieren nicht. Die Estersäure bildet weiße glänzende längliche Blättchen. Ihre Leitfähigkeit wurde von A. Klemenč gemessen.²

0·4732 g gaben bei der Methoxylbestimmung 0·8123, bei der nachfolgenden Methylimidbestimmung 0·6880, im ganzen 1·5003 g AgJ.

CH₃ gef. am O 10·99, am N 9·30, zusammen 20·29%; ber. für C₁₁H₁₃O₄N 6·73, 13·47 und 20·20%.

¹ Mitgeteilt von Wegscheider, Mon. f. Chem. 37, 228 (1916), vergl. auch p. 235.

² Mon. f. Chem. 37, 228 (1916).

Einwirkung von Methylalkohol und Chlorwasserstoff auf die Säure.

Auf diesem Weg (durch Sättigen mit Chlorwasserstoff in der Wärme) hat Ehrlich den Neutralester dargestellt.¹ Um die primär entstehende Estersäure zu erhalten, wurde die Veresterung unter milderer Bedingungen untersucht.

Bei 15stündigem Stehen von 2 g Säure mit 150 cm³ Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war, blieb die Säure größtenteils unverändert, offenbar wegen ihrer geringen Löslichkeit in dieser Flüssigkeit. Es wurden 0·05 g Neutralester und 0·08 g Estersäure erhalten. Ungefähr ebensoviel wurde auch bei 48stündigem Stehen mit einprozentigem methylalkoholischem Chlorwasserstoff erhalten.

Bei siebenstündigem Kochen von 2 g Säure mit Methylalkohol, der in 100 cm³ 5 g HCl enthielt, wurden 0·7 g Neutralester, 0·25 g 1-Estersäure und 0·6 g Säure erhalten. Bei einer Wiederholung dieses Versuches unter sonst gleichen Umständen, aber mit einem Methylalkohol, der 3 g HCl in 100 cm³ enthielt, ergaben sich 0·25 g Neutralester und bloß einige Zentigramm 1-Estersäure.

Zweckmäßiger ist es bei Zimmertemperatur zu arbeiten. 5 g Säure wurden mit 300 cm³ Methylalkohol, der 15 g Chlorwasserstoff enthielt, 5 Tage stehen gelassen. Es trat bald völlige Lösung ein. Erhalten wurden 0·05 g Neutralester und 1·15 g 1-Estersäure, der Rest der Substanz fast vollständig als freie Säure. Auch bei dreitägigem Stehen war die Ausbeute ungefähr dieselbe (aus 2 g Säure 0·52 g 1-Estersäure); halbtägiges Stehen gab dagegen nur 0·20 g Estersäure aus 2 g Säure.

Die Aufarbeitung geschah bei den Versuchen mit verdünntem methylalkoholischem Chlorwasserstoff in folgender Weise. Es wurde mit Wasser verdünnt, wobei mit Ausnahme des Versuches mit 3 g HCl in 100 cm³ Methylalkohol keine Ausscheidung eintrat, dann mit Kalilauge schwach alkalisch gemacht. Hierbei schied sich Neutralester aus, wenn er in erheblicher Menge gebildet worden war; der Rest wurde durch Ausäthern der alkalischen Lösung gewonnen. Dann wurde angesäuert und wieder ausgeäthert, wobei Estersäure

¹ Mon. f. Chem. 39, 416 (1918).

in den Äther ging. Aus der Mutterlauge krystallisierte beim Einengen freie Säure, die aber vielleicht zum Teil durch Verseifung der noch vorhandenen Estersäure gebildet worden sein kann. Die Estersäure wurde durch Umkrystallisieren aus Benzol auf den Schmelzpunkt 180° gebracht.

Bei einem Versuch wurden 2 g Säure mit 200 cm^3 HCl-gesättigten Methylalkohols 5 Stunden gekocht. Es wurden 0.6 g Neutralester und 0.2 g einer sauren, ungefähr bei 187° schmelzenden Substanz erhalten, die nicht genauer untersucht wurde. Wahrscheinlich lag die 3-Estersäure vor. Ihre Bildung unter diesen Umständen ist nicht befremdlich, da der Neutralester durch methylalkoholischen Chlorwasserstoff zu 3-Estersäure verseift wird.

Einwirkung von Methylalkohol und Schwefelsäure auf die Säure.

5 g Säure wurden in ein Gemisch von je 75 cm^3 Methylalkohol und konzentrierter Schwefelsäure eingetragen und durch 7 Stunden am Wasserbad erwärmt. Ob eine kürzere Einwirkungsdauer vorteilhaft ist, wurde nicht untersucht. Bei Verminderung der Flüssigkeitsmenge auf je 50 cm^3 geht die Säure nicht leicht in Lösung. Nach dem Erhitzen wurde in Wasser gegossen. Äther nahm aus der Lösung nichts Erhebliches auf. Dagegen fielen beim Neutralisieren mit Kalilauge 3.5 g Neutralester aus.

Einwirkung von Methylalkohol ohne Mineralsäuren auf die Säure.

Bei achtstündigem Erhitzen von 1 g Säure mit 20 cm^3 Methylalkohol auf 100° im Einschmelzrohr trat keine erhebliche Veresterung ein. Als aber unter sonst gleichen Verhältnissen auf 140° erhitzt und dann von der unveränderten Säure abfiltriert wurde, gab das Filtrat einen geringen Abdampfrückstand, der bei 187° schmolz und mit der 3-Estersäure keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Bei der 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure verläuft also die Veresterung der Säure mit Methylalkohol bei Gegenwart und Abwesenheit von Mineralsäuren qualitativ verschieden, im Gegensatz zu dem Verhalten der meisten anderen Dikarbonsäuren.

Halbverseifung des 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäuredimethylesters mit Ätzkali.

Bei der Halbverseifung mit methylalkoholischem Kali bekommt man sowohl in der Hitze als bei Zimmertemperatur beträchtliche Mengen freier Säure. Für die Gewinnung von Estersäure hat es sich als zweckmäßig erwiesen, 5 g Dimethylester mit etwa 60 cm^3 Methylalkohol, der die für die Halbverseifung berechnete Menge Kali enthält, 10 bis 15 Minuten am Wasserbad zu kochen. Dann wird am Wasserbad zur Trockene verdampft, in wenig Wasser aufgenommen, der unveränderte Neutralester durch Abfiltrieren und Ausäthern entfernt, dann mit Salzsäure gefällt und die Mutterlauge abermals ausgeäthert. Die so erhaltenen sauren Substanzen werden durch Auskochen mit viel Benzol in Säure und Estersäure zerlegt. Die erhaltene Estersäure war die 3-Estersäure. Sie war sofort ziemlich rein, da sie schon durch zwei- bis dreimaliges Umkrystallisieren aus Benzol auf den Schmelzpunkt 188 bis 189° gebracht werden kann. Sie war zunächst gelblich, wurde aber durch wiederholtes Umkrystallisieren farblos. Aus 5 g Neutralester wurden 1.45 g reine Estersäure erhalten.

Bei der Halbverseifung mit wässriger Kalilauge könnte Estersäure nicht isoliert werden. Es wurde 1 g Dimethylester mit der theoretischen Menge Ätzkali in 25 cm^3 Wasser 25 Minuten gekocht, worauf die Reaktion neutral wurde. Ein Teil des Neutralesters war unverändert, der andere in freie Säure übergegangen.¹

Verseifung des Dimethylesters mit methylalkoholischem Chlorwasserstoff.

In eine zweiprozentige methylalkoholische Lösung des Esters wurde am Wasserbad Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach einer Stunde war der Neutralester noch größtenteils unverändert. Nach 4 Stunden wurde am Wasserbad zur Trockene verdampft. Der Rückstand enthielt keinen Neutralester mehr, da er in Ammoniak völlig löslich war, und schmolz

¹ Vergl. Wegscheider, Mon. f. Chem. 29, 130 (1908).

gegen 180° . Er bestand wesentlich aus der 3-Estersäure, da er sich durch Umkrystallisieren aus Benzol leicht auf den Schmelzpunkt 190° bringen ließ und dann mit der durch Kaliverseifung gewonnenen Estersäure keine Schmelzpunkts-erniedrigung gab.

Verseifung des Dimethylesters durch Wasser oder Salzsäure.

Im Gegensatz zur Verseifung durch Kali oder Chlorwasserstoff in methylalkoholischer Lösung führt die Verseifung durch Wasser oder wässrige Salzsäure zur 1-Estersäure.

Halbstündiges Kochen mit reinem Wasser gibt nur eine ganz geringfügige Verseifung. Es wurden nur einige Milligramm erhalten, die ungefähr bei 140° schmolzen und wegen der kleinen Menge nicht identifiziert werden konnten.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Einwirkung des Wassers in homogener Lösung untersucht, da unter diesen Umständen die Bildung einer erheblichen Menge Estersäure viel eher zu erwarten war. Zu diesem Zweck wurde der Ester in Methylalkohol gelöst, soviel Wasser zugegeben, daß die Lösung in der Hitze eben trüb wurde und dann 7 Stunden gekocht. Beim Erkalten krystallisiert der Neutralester in reichlicher Menge aus. Das Filtrat hinterließ beim Eindampfen einen Rückstand, der 15% des Estergewichtes ausmachte. Schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol schmolz er bei 180° und gab mit der durch Veresterung mit methylalkoholischem Chlorwasserstoff erhaltenen 1-Estersäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

Durch vierstündiges Kochen von 1 g Neutralester mit 50 cm^3 0.1-n.-Salzsäure erhielt man die 1-Estersäure in sehr guter Ausbeute (90% der theoretischen). Durch direktes Ausäthern der wässrigen Lösung läßt sich nur ein Teil gewinnen; der Rest ging erst aus ganz schwach saurer Lösung (hergestellt durch Neutralisieren und schwaches Ansäuern) in Äther. Schon das Rohprodukt schmolz in der Nähe von 180° ; es konnte durch Umkrystallisieren aus Benzol leicht auf den Schmelzpunkt 179 bis 180° gebracht werden und gab mit der 1-Estersäure anderer Herkunft keine Schmelzpunkts-

erniedrigung. Bei halbstündigem Kochen mit Salzsäure unter Anwendung der angegebenen Mengenverhältnisse war noch keine erhebliche Verseifung nachweisbar; nach sechsständigem Kochen war überwiegend freie Säure vorhanden und die Ausbeute an Estersäure auf 25% zurückgegangen.

Einwirkung von Jodmethyl auf das saure Kalisalz.

Da die Herstellung des sauren Kalisalzes in fester Form nicht gelungen war,¹ wurden 4 g Säure mit der berechneten Menge methylalkoholischer Kalilauge versetzt und durch Zugabe von 200 cm³ Methylalkohol in Lösung gebracht. Dann wurden 30 cm³ Jodmethyl zugesetzt und 10 Stunden gekocht. Beim Erkalten entstand eine Ausscheidung. Aus dem Filtrat wurden durch Einengen vier weitere Fraktionen erhalten. Die drei ersten Fraktionen bestanden in der Hauptsache aus freier Säure, gaben aber beim Auskochen an Benzol merkwürdigerweise eine kleine Menge (0·06 g) Neutrall-ester ab. Die vierte Fraktion schmolz bei ungefähr 175°. Beim Umkrystallisieren aus Benzol wurden daraus 0·15 g 3-Estersäure vom Schmelzpunkt 190° erhalten. Eine bei ungefähr 180° schmelzende Nebenfraktion (0·06 g) erwies sich durch den Mischschmelzpunkt ebenfalls als 3-Estersäure. Die fünfte Fraktion bestand überwiegend aus Jodkalium. Da die Veresterung geringfügig und trotzdem die organischen Substanzen größtenteils als freie Säuren vorhanden waren, muß eine zur Bindung des gesamten Kaliums ausreichende Menge Jodwasserstoff durch Einwirkung von Jodmethyl auf Methylalkohol gebildet worden sein. Unter diesen Umständen ist es nicht sicher, daß die 3-Estersäure das primäre Reaktionsprodukt ist. Sie könnte auch der Verseifung von gebildetem Neutrall-ester durch methylalkoholischen Jodwasserstoff ihre Entstehung verdanken.

Einwirkung von Jodmethyl auf das Disilbersalz.²

Zwei anscheinend in gleicher Weise ausgeführte Ver-
suche, bei denen das Silbersalz mit überschüssigem Jod-

¹ Mon. f. Chem. 39, 415 (1918).

² Mon. f. Chem. 39, 415 (1918).

methyl 4 Tage stehen gelassen wurde, verliefen wesentlich verschieden. Der eine gab in fast theoretischer Ausbeute Neutralester, der zum größeren Teil im Jodmethyl gelöst war, zum kleineren aus dem Ungelösten durch Methylalkohol ausgezogen wurde.

Bei dem anderen, mit 4 g Silbersalz ausgeführten Versuch hinterließ das Jodmethyl nur einen kleinen, unter 50° sehr unscharf schmelzenden Rückstand. Das in Jodmethyl Ungelöste gab beim Auskochen mit Benzol 0·25 g vom Schmelzpunkt 153 bis 160°. Durch Umkrystallisieren aus Benzol wurden daraus 0·12 g vom Schmelzpunkt 175 bis 179° (bei 170° Braunfärbung) gewonnen. Diese Fraktion war unreine 3-Estersäure, da sie mit einer reinen Probe dieser Estersäure den Mischschmelzpunkt 184 bis 186, dagegen mit der 1-Estersäure 140 bis 150° gab. Das in Benzol Ungelöste gab an siedenden Methylalkohol 0·35 g freie Säure ab. Das nunmehr ungelöst Gebliebene enthielt neben Jodsilber noch unverändertes Silbersalz der 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure, aus dem sich die Säure durch Zerlegung mit Kalilauge gewinnen ließ. Es hat sich nachträglich nicht mehr feststellen lassen, ob etwa ein Feuchtigkeitsgehalt des Silbersalzes an dem abweichenden Verlauf der Reaktion schuld war.

Destillation der Silbersalze der Estersäuren.

Die Destillation der Salze von Estersäuren behufs Überführung in Neutralester durch Kohlendioxydabspaltung ist nicht immer ein brauchbares Mittel zur Ermittlung der Konstitution der Estersäuren, da Umlagerungen eintreten können. So hat Wegscheider¹ aus beiden isomeren Hemipinmethyl-estersäuren durch Destillation der Silbersalze Veratrumsäureester erhalten, ebenso Wegscheider und Lipschitz² aus den Silbersalzen beider isomerer 3-Nitrophtalmethylestersäuren *m*-Nitrobenzoesäureester. Wenn aber die isomeren Estersäuren verschiedene Produkte liefern, darf wohl angenommen werden, daß Umlagerung ausgeblieben ist. Das war der Fall

¹ Mon. f. Chem. 16, 97, 102 (1895).

² Mon. f. Chem. 21, 800 (1900).

bei der Destillation der Kalisalze der Trimellithdimethylestersäuren.¹ Ebenso hat auch die Destillation der Silbersalze der 4-Dimethylamino-*i*-phtalestersäuren zur Festlegung ihrer Konstitution geführt.

Die Silbersalze wurden durch Auflösen der Estersäuren in der berechneten Menge Ammoniak oder Kalilauge und Fällung mit Silbernitrat hergestellt. Die Niederschläge wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum im Ölbad destilliert.

4-Dimethylamino-i-phtal-1-methylestersäure (Schmelzpunkt 180°). Das aus dem Silbersalz erhaltene Destillat war ein gelbliches, später erstarrendes Öl. Das zuerst übergehende schmolz bei 80 bis 90°, das später übergehende in der Gegend von 160°. Der Destillationsrückstand war entweder fest oder bei stärkerem und längerem Erhitzen (bis über 300° Badtemperatur) ein dickes dunkles Öl von sehr unangenehmem Geruch. Das Destillat wurde durch verdünntes Ammoniak in einen sauren Anteil vom Schmelzpunkt 230 bis 233° (vielleicht *p*-Dimethylaminobenzoesäure, deren Schmelzpunkt nach Michler² bei 235, nach Pinnow,³ sowie Houben und Schottmüller⁴ bei 238° liegt) und einen neutralen Anteil zerlegt. Der Schmelzpunkt des letzteren wurde durch nochmalige Behandlung mit sehr verdünnter Kalilauge auf 95 bis 96° erhöht. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhielt man weiße glänzende, sich fett anfühlende Schuppen vom Schmelzpunkt 97 bis 98°. Zum Vergleich wurde *p*-Aminobenzoesäure nach den Angaben von Willstätter und Kahn⁵ in *p*-Dimethylaminobenzoesäure übergeführt und letztere mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff verestert. Der so erhaltene *p*-Dimethylaminobenzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt 98 bis 99°⁶ gab mit dem durch Destillieren

¹ Wegscheider und Auspitzer, Mon. f. Chem. 31, 1275, 1286, 1289 (1910).

² Ber. D. chem. Ges. 9, 401 (1876).

³ Ber. D. chem. Ges. 32, 1408 (1899).

⁴ Ber. D. chem. Ges. 42, 3737 (1909).

⁵ Ber. D. chem. Ges. 37, 411 (1904).

⁶ Im reinen Zustand schmilzt er nach E. Bischoff (Ber. D. ehem. Ges. 22, 343 [1889]) bei 102°.

des Silbersalzes gewonnenen neutralen Stoff keine Schmelzpunktserniedrigung. Somit kann die Bildung des *p*-Dimethylaminobenzoessäureesters aus der 4-Dimethylamino-*i*-phtalestersäure vom Schmelzpunkt 180° als nachgewiesen gelten, was mit der angenommenen Formel der 1-Estersäure im Einklang steht.

4-Dimethylamino-i-phtal-3-methylestersäure (Schmelzpunkt 190°). Die Destillation des Silbersalzes gab in kleiner Menge ein dickflüssiges, in Benzol lösliches Öl, welches sich in Ammoniak nicht löste. Durch methylalkoholisches Kali wurde es auch bei langem Kochen nur zum Teil verseift. Nach dem Abdampfen und Aufnehmen mit Wasser wurde das unverseifte Öl durch Ausäthern beseitigt. Bei Zusatz von Säure schied sich noch vor Erreichung der sauren Reaktion ein weiches Harz aus, beim Sauerwerden eine kleine flockige Fraktion, die sehr unscharf bei 140° schmolz. Das Unverseifte ging bei der Wasserdampfdestillation zum Teil als Öl (Methylantranil?) über; der unflüchtige, ebenfalls ölige Anteil hielt einem neuerlichem Verseifungsversuch fast völlig stand. Das Harz wurde ebenfalls nochmals verseift. Dabei erhielt man aus der Lösung eine sehr kleine Menge einer in Alkohol und Benzol leicht löslichen, stark blau fluoreszierenden Säure; das Filter, auf dem das ungelöste gesammelt worden war, färbte sich beim Trocknen intensiv blau. Infolgedessen könnte man es für möglich halten, daß das Harz Indoxyl oder Methyloxyd enthielt, und darin einen Beweis für die angenommene Konstitution der Estersäure erblicken. Eine nähere Untersuchung war wegen Substanzmangels nicht möglich. Jedenfalls ist der Versuch aber insofern für die Konstitution der Estersäuren beweisend, als er zeigt, daß die Destillation der Silbersalze der beiden Estersäuren wesentlich verschieden verläuft und daß daher Umlagerung nicht oder nur in untergeordneten Maß eintritt.
