

Untersuchungen über die Veresterung unsymmetrischer zwei- und mehrbasischer Säuren

XXX. Abhandlung

Über die Veresterung der 4-Azetamino-*i*-phtalsäure

Von

Hermann Meyer

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien¹

(Vorgelegt in der Sitzung am 15. Jänner 1920)

Die verwendete Säure wurde aus *as-m*-Xylidin dargestellt.²

4-Azetamino-i-phtalsäuredimethylester. Da die Einwirkung von Jodmethyl auf das Silbersalz sehr unglatt verläuft, empfiehlt es sich, die Azetsäure nach dem Vorgang von Ehrlich³ mit einem Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure und Methylalkohol durch zweistündiges Erwärmen auf dem Wasserbad zu verestern und den erhaltenen Neutral-ester der entazetylierten Säure nach Malle⁴ durch dreiviertelstündiges Kochen mit dem doppelten der berechneten Menge Essigsäureanhydrid zu azetylieren.

¹ Die Versuche wurden in den Jahren 1907 und 1908 ausgeführt.
Wegscheider.

² Näheres hierüber siehe bei Wegscheider, Malle, Ehrlich und Skutezky, Mon. f. Chem. 39, 375 (1918).

³ A. a. O., p. 388; vergl. auch p. 395.

⁴ A. a. O., p. 381.

Neutrales Silbersalz. Die Säure wurde in Wasser suspendiert, in der berechneten Menge Ammoniak gelöst und das Silbersalz mit Silbernitrat aus der Lösung gefällt. Man erhielt 34 g Silbersalz aus 20 g Säure.

0·1600 g Substanz gaben 0·0837 g Ag. Ag gefunden 52·30%, berechnet für $C_{10}H_7O_5NAg_2$ 49·40%.

Vielleicht enthielt das Präparat etwas überschüssiges Ag_2O infolge eines kleinen Überschusses von NH_3 . Das Präparat war grau. Eine besser stimmende Analyse wird im Folgenden mitgeteilt.

Das Silbersalz war eine gallertartige Masse, die mittelst der Wasserstrahlpumpe schlecht von der Lösung zu trennen war; sie wurde durch Faltenfilter filtriert, dann mittelst einer Presse ausgepreßt und bei 100° getrocknet.

Versuch zur Darstellung des sauren Silbersalzes. 3 g reiner Azetaminoisophtalsäure wurden in der für das saure Salz berechneten Menge (11·03 cm^3) 1·217-n. Ammoniak. gelöst und mit der für die Bildung des sauren Salzes berechneten Silbernitratmenge (30 cm^3 0·4474-n. Lösung) gefällt. Der Niederschlag (2·4 g) erwies sich jedoch als neutrales Silbersalz.

0·2115 g Substanz gaben 0·1046 g Ag. Ag gefunden 49·450%, berechnet für $C_{10}H_7O_5NAg_2$ 49·390% Ag.

Saures Kalisalz. Der Versuch zur Darstellung des sauren Kalisalzes der Azetaminoisophtalsäure mißlang, wenn man entweder die Säure in Methylalkohol suspendierte und methylalkoholische Lauge hinzugab oder die wässrige Suspension mit wässriger Lauge versetzte. Im ersten Falle entstanden Fraktionen von zu hohem Kaliumgehalt (20 bis 24%) neben freier Säure. Im zweiten Falle schied sich beim Einengen immer zuerst freie Säure ab.

Erst auf Zusatz von wässriger KOH zur methylalkoholischen Suspension der Säure gelang es, saures Kalisalz der Azetaminoisophtalsäure zu bekommen.

40 g Säure wurden in ungefähr 1·5 l Methylalkohol suspendiert und dann 160·7 cm^3 wässrige 0·1134-n. Kalilauge hinzugegeben und längere Zeit gekocht. Sowohl das

Ungelöste (14 g) als die aus der Lösung erhaltene erste Fraktion (11 g) erwies sich als saures Kalisalz.

- I. 0·2955 g ungelöst gebliebenes Salz (bei 100° getrocknet) gaben 0·0917 g K_2SO_4 .
- II. 0·2064 g ungelöst gebliebenes Salz von einer anderen Darstellung gaben 0·0641 g K_2SO_4 .
- III. 0·2723 g Salz (erste Fraktion aus der Lösung) gaben 0·0967 g K_2SO_4 .

K gefunden I. 13·94, II. 13·95, III. 15·95 $\frac{0}{10}$; berechnet für $C_{10}H_8O_5NK$ 14·98 $\frac{0}{10}$.

Veresterung der 4-Azetaminoisophtalsäure.

Die 4-Azetaminoisophtal-1-methylestersäure¹ entsteht bei der Verseifung des Neutralestere mit Alkalien in wässriger oder methylalkoholischer Lösung. Die bisher unbekannte isomere 3-Estersäure wurde bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das neutrale Silber- oder saure Kalisalz erhalten. Beim Erhitzen der Säure mit Methylalkohol im Einschmelzrohr und beim Kochen des Neutralestere mit verdünnter wässriger Salzsäure konnte keine Estersäure isoliert werden.

Einwirkung von Methylalkohol auf die Säure. Es gelang nicht, beim Erhitzen der Säure mit Methylalkohol mit Sicherheit Veresterung nachzuweisen.

Fünf Einschmelzröhren mit je 6 g Säure und 45 cm³ Methylalkohol wurden 20 Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurde der Röhreninhalt samt dem Ungelösten zur Trockene verdampft und wiederholt mit Benzol ausgekocht. Die Hauptmenge blieb ungelöst und erwies sich durch den Schmelzpunkt sowie durch den Mischschmelzpunkt mit Azetaminoisophtalsäure und Aminoisophtalsäure als unveränderte Azetsäure.

Aus der benzolischen Lösung krystallisierte eine Substanz vom Schmelzpunkt 230 bis 235°, die durch Umkrystallisieren aus Essigäther auf 235° gebracht werden konnte. Die gereinigte Substanz wog 0·5 g. In der Mutterlauge blieb nur eine ganz geringe Menge klebriger Substanz.

¹ A. a. O., p. 382.

Die bei 235° schmelzende Substanz ist in Methylalkohol leicht, in Benzol auch in der Hitze sehr schwer löslich und gab bei der kombinierten Methoxyl- und Methylimidbestimmung im ganzen nur 0·2% CH₃, war also kein Ester.

Es lag also nahe, an Kohlendioxydabspaltung zu denken, und in der Tat gab die Substanz mit der bei 250° schmelzenden *p*-Azetaminobenzoesäure keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Allerdings konnte der Schmelzpunkt 250° durch Umkrystallisieren nicht erreicht werden und der Mischschmelzpunkt (230 bis 233°) zeigte nicht die Erhöhung, die beim Mischen einer unreinen mit einer reinen Partie derselben Substanz zu erwarten wäre. Aber die Titration stimmte ungefähr auf *p*-Azetaminobenzoesäure.

0·2295 g Substanz brauchten 14·40 cm³ 0·09258-n. Kalilauge. Äquivalentgewicht gefunden 172, berechnet für Azetaminobenzoesäure 179.

Somit ist es immerhin wahrscheinlich, daß Kohlensäureabspaltung eingetreten war.

Auch beim Erhitzen der 4-Azetaminoisophtalsäure mit Methylalkohol auf 120 bis 130° wurde kein anderes Ergebnis erzielt. Die bei weitem überwiegende Menge der Säure blieb auch hier unverändert, insbesondere trat keine Azetyl-
abspaltung ein.

I. 0·2793 g Substanz brauchten bei der Azetylbestimmung nach Wenzel 13·00 cm³ 0·09258-n. KHO·CH₃CO gefunden 18·54%, berechnet für C₁₀H₉O₅N = C₈H₆O₄N(COCH₃) 19·29%.

II. 0·3148 g Substanz brauchten bei der Titration 28·6 cm³ 0·09792-n. KHO. Äquivalentgewicht gefunden 112·4, berechnet für ½ C₁₀H₉O₅N 111·5, für ½ C₈H₇O₄N 90·5.

Auch bei zehnstündigem Erhitzen der Azetaminoisophtalsäure mit Methylalkohol auf 200° wurden benzollösliche Produkte nur in sehr geringen Mengen erhalten. Sie enthielten nur wenig neutrale Substanz; die aus Benzol auskrystallisierten Anteile zeigten aber unschärfere und tiefere (zwischen 153 und 199° liegende) Schmelzpunkte.

Veresterung der Säure mit Jodmethyl und Silberoxyd.
Nachdem die Darstellung eines sauren Silbersalzes nicht gelungen war, wurde versucht, es behufs Einwirkung von Jodmethyl durch die freie Säure gemischt mit der zur Bildung des sauren Silbersalzes nötigen Menge Silberoxyds zu ersetzen.

10 g 4-Azetaminoisophtalsäure wurden mit Azeton überschüttet und hierauf die aus 8·4 g Silbernitrat dargestellte Menge Silberoxyd hinzugegeben, entsprechend einem zehnpromzentigen Überschuß über die zur Bildung des sauren Salzes erforderliche Menge. Zu dieser Suspension von Säure und Silberoxyd in Azeton wurde das anderthalbfache der für die Bildung der Estersäure berechneten Menge Jodmethyl hinzugegeben und der Kolben fest verschlossen. Das Gemenge war anfangs grau, wurde aber immer heller, bis es nach 11 Tagen gelblich grau war. Es wurde nun abfiltriert, die Azetonlösung zur Trockene verdampft und der Rückstand mit Benzol ausgekocht.

Die Benzollösung enthielt wesentlich Azetaminoisophtalsäure-dimethylester, der durch Behandeln mit sehr verdünntem Ammoniak von geringen Mengen freier Säure und etwas schmieriger Substanz befreit wurde. Er wurde durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol auf den Schmelzpunkt 118 bis 120° gebracht (1·2 g) und durch den Mischschmelzpunkt identifiziert.

Der in Benzol ungelöst gebliebene Teil des in Azeton gelösten (1·9 g) bestand wesentlich aus freier Azetaminoisophtalsäure.

Da noch viel Substanz fehlte, wurde der in Azeton ungelöst gebliebene Teil mit Benzol ausgekocht, wodurch noch 0·2 g Neutralester gewonnen wurden, hierauf wiederholt mit Methylalkohol, welcher 2·9 g freie Azetsäure auszog.

Somit wurden im Ganzen 1·4 g Neutralester und 4·8 g freie Säure erhalten. Der Rest muß als Silbersalz vorhanden gewesen sein; Estersäure konnte nicht nachgewiesen werden.

Einwirkung von Jodmethyl auf das neutrale Silbersalz.

Zu 60 g trockenen Silbersalzes wurde soviel Methylalkohol gegeben, daß das Ganze breiartig wurde, und dann ein Überschuß von Jodmethyl; das Gemenge blieb 14 Tage bei Zimmertemperatur in einem gut verschlossenen Kolben stehen. Dabei ging die anfangs graue Farbe des Silbersalzes allmählich in eine hellgelbe über. Dann wurde die Hauptmenge des Jodmethyls durch einen Luftstrom bei Zimmertemperatur vertrieben, der Methylalkohol abgedampft und der Rückstand

neunmal mit je einem Liter Benzol ausgekocht. Die ersten Auszüge enthielten Neutralester und eine neue Estersäure, die folgenden fast nur Estersäure.

Wegen der Schwerlöslichkeit der Estersäure ist das Ausziehen mit Benzol sehr umständlich. Die Anwendung anderer Lösungsmittel, welche die Estersäure leichter lösen, wie Methylalkohol oder Essigäther, erwies sich als wenig vorteilhaft, denn diese Lösungsmittel lösen auch freie Azetaminoisophtalsäure, die immer entsteht, in nicht unerheblicher Menge auf.

Das in Benzol unlösliche wurde durch Auskochen mit Methylalkohol in (von organischen Substanzen freies) Jodsilber und Azetaminoisophtalsäure zerlegt. Letztere wurde durch den Schmelzpunkt, sowie durch Mischschmelzpunkte mit Azetaminoisophtalsäure und Aminoisophtalsäure identifiziert; im letzteren Falle trat eine Schmelzpunktserniedrigung auf. Die ersten benzolischen Auszüge gaben zuerst Krystallisationen mit unscharfen Schmelzpunkten zwischen 190 und 250°, aus denen durch Behandeln mit verdünntem Ammoniak 4-Azetaminoisophtalsäuredimethylester abgeschieden werden konnte; die sauren Substanzen wurden aus der ammoniakalischen Lösung durch Ansäuern wiedergewonnen. Aus der benzolischen Mutterlauge krystallisierte ebenfalls Neutralester, der durch Umkrystallisieren leicht auf den Schmelzpunkt 123 bis 124° gebracht und durch den Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte.

Die späteren benzolischen Auszüge gaben Krystallisationen mit unscharfem Schmelzpunkt zwischen 210 und 252°, die letzten Auszüge solche mit tieferen Schmelzpunkten (zwischen 190 und 217°); die Mutterlaugen enthielten klebrige Substanzen, die von neutralen Stoffen fast frei waren und nach deren Abtrennung durch Ansäuern der ammoniakalischen Lösung auf den Schmelzpunkt 218 bis 223° gebracht wurden.

Die um 200° oder höher schmelzenden sauren Substanzen wurden durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Methylalkohol auf den Schmelzpunkt 264 bis 265° gebracht. Daneben blieb eine unreinere, bei 244 bis 251° schmelzende,

aber mit der Substanz vom Schmelzpunkt 264 bis 265° identische Fraktion übrig, ferner kleine Mengen tiefer und meist sehr unscharf schmelzender Fraktionen. Unter den letzteren erweckten zwei schärfer schmelzende (223 bis 229° und 200 bis 205°) und voneinander nicht wesentlich verschiedene (Mischschmelzpunkt 203 bis 215°) den Verdacht, daß sie wesentlich aus 4-Azetaminoisophtal-1-methylestersäure bestehen könnten. Diese Vermutung erwies sich aber als unbegründet, da die Fraktion 223 bis 229° mit dieser Estersäure den Mischschmelzpunkt 195 bis 200° gab.

Die Substanz vom Schmelzpunkt 264 bis 265° erwies sich durch den Mischschmelzpunkt identisch mit der 4-Azetaminoisophtal-3-methylestersäure, welche auch durch Einwirken von Jodmethyl auf das saure Kalisalz erhalten wurde, und wurde ebenso wie letztere durch Kalilauge zur 4-Azetaminoisophtalsäure verseift. Ausbeute: 6 g Neutralester, 0·4 g reine und 0·6 g unreine (244 bis 251°) 3-Estersäure, 0·1 g Fraktionen zwischen 200 und 229°, Fraktionen vom Schmelzpunkt 198 bis 244°, 190 bis 212° und 150 bis 197° in ganz kleinen Mengen (unter 0·1 g), 17 g freie Säure.

Somit verläuft die Einwirkung von Jodmethyl auf das neutrale Silbersalz bei Gegenwart von Methylalkohol sehr unglatt.¹ Sie liefert nur etwa 20% der angewandten Säure in Form von Neutralester, dafür aber in kleiner Menge Estersäure und als Hauptprodukt freie Säure.

Versuche, bei denen das Silbersalz bloß mit Jodmethyl (ohne Methylalkohol) 14 Tage stehen gelassen wurde, lieferten kein wesentlich anderes Ergebnis. Zwar war die Ausbeute an Neutralester bisweilen besser, blieb aber immer unter 40% der theoretischen. 3-Estersäure wurde ebenfalls erhalten, aber nicht in wesentlich besserer Ausbeute. Die Menge der freien Säure war bisweilen nicht viel kleiner als bei Gegenwart von Methylalkohol, bisweilen aber gering. Im letzteren Falle war die Gesamtausbeute an Substanz, die in organischen Lösungsmitteln löslich war, unbefriedigend, so daß

¹ Vergleiche dazu Wegscheider und Frankl, Mon. f. Chem. 28, 82 (1907).

anzunehmen ist, daß noch ein erheblicher Teil des Silber-salzes unangegriffen geblieben war.

Einwirkung von Jodmethyl auf das saure Kalisalz; 4-Azetaminoisophtal-3-methylestersäure. Bei 30 stündigem Kochen des sauren Kalisalzes mit Jodmethyl am Rückfluß-kühler trat keine erhebliche Veresterung ein. Aus dem nach dem Abdunsten des Jodmethyl bleibenden Rückstand nahm Benzol nur ganz unbedeutende Mengen auf. Beim Verreiben mit Wasser blieb (wahrscheinlich infolge des Zerfalles des sauren Kalisalzes in freie Säure und neutrales Salz) Azet-aminoisophtalsäure ungelöst; dieselbe Säure wurde beim An-säuern der wässerigen Lösung erhalten. Die Identifizierung geschah durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt; von dem in Wasser ungelösten Teil wurde auch eine Azetyl-bestimmung nach Wenzel gemacht.

0·2902 g Substanz verbrauchten $13\cdot77\text{ cm}^3$ 0·09247-n. Kalilauge. CH_3CO gefunden 18·88%, berechnet für $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{N}(\text{COCH}_3)$ 19·29%.

Auch bei zehnstündigem Erhitzen im Einschmelzrohr auf 100° trat keine erhebliche Veresterung ein.

Daher wurden 6 g saures Kalisalz mit Jodmethyl zu einem dünnen Brei vermischt und 12 Stunden auf 150° erhitzt. Hierauf wurde das Jodmethyl am Wasserbad verjagt und der Rückstand zwölfmal mit Benzol ausgekocht. Die ersten Auszüge waren stark, die letzten nur schwach von Jod gefärbt.

Die zwei ersten Auskochungen* gaben ölige Rückstände, die beim Behandeln mit Ammoniak geringe Mengen einer dunkelblauen¹ klebrigen Substanz ungelöst ließen. Die ammoniakalischen Lösungen gaben Fällungen vom Schmelzpunkt 170 bis 206° , beziehungsweise 239 bis 246° .

Ein dritter Auszug gab eine Krystallisation vom Schmelzpunkt 247 bis 255° und einen Abdampfrückstand, der nach dem Ausfällen aus ammoniakalischer Lösung mit Salzsäure bei 215 bis 221° schmolz.

¹ Vergl. die Beobachtung über die Farbstoffbildung aus 4-Methylamino-i-phtalsäure beim Erhitzen mit Methylalkohol auf 170° in der ungefähr gleichzeitig zur Veröffentlichung gelangenden Arbeit von Johann Taub.

Die Fraktionen 170 bis 206° und 215 bis 221° (0·1 g) wurden zusammen aus Methylalkohol umkrystallisiert. Die so gereinigte Substanz wurde bei 205° schwarz und schmolz mit Zersetzung bei 245°. Sie war also jedenfalls keine 4-Azetaminoisophtal-1-methylestersäure.

Die folgenden Benzolauszüge gaben farblose Krystallisationen mit ziemlich scharfen, zwischen 249 und 257° liegenden Schmelzpunkten, die sich als 4-Azetaminoisophtal-3-methylestersäure erwiesen. Die Mutterlaugen wurden vereinigt und gaben einen geringen Abdampfückstand vom Schmelzpunkt 245 bis 249°, der wahrscheinlich ebenfalls 3-Estersäure war. Dieser Abdampfückstand wurde mit der Fraktion 239 bis 246° aus dem zweiten Benzolauszug vereinigt (zusammen 0·2 g). Das Gemisch zeigte den Schmelzpunkt 200 bis 215°. Die beiden Fraktionen waren also verschieden. Man kann daher vermuten, daß die Fraktion vom Schmelzpunkt 239 bis 246° in der Hauptsache *p*-Azetaminobenzoesäure war.

Das in Benzol unlösliche wurde mit kaltem Wasser verrieben. Hierbei blieb 1·0 g Azetaminoisophtalsäure (Schmelzpunkt 294°) ungelöst, während die Ausfällung der wässerigen Lösung noch 0·1 g derselben Substanz ergab. Die Substanz gab mit Azetaminoisophtalsäure keine Schmelzpunktserniedrigung, dagegen mit Aminoisophtalsäure den Mischschmelzpunkt 269°. Der in Wasser ungelöst gebliebene Teil der Säure kann nur zum kleinsten Teil der Zerlegung des sauren Kalisalzes durch Wasser seine Entstehung verdanken, da dieser Vorgang ebensoviel in Wasser ungelöst bleibende wie in Form des Neutralsalzes in Lösung gehende Säure liefern muß.

Es haben also bei der Einwirkung von Jodmethyl Nebenreaktionen stattgefunden, welche freie Säure geliefert haben.

Die aus Benzol auskrystallisierten Fraktionen mit den Schmelzpunkten zwischen 249 und 257° wurden durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol auf den konstant bleibenden Schmelzpunkt 265° gebracht (1·2 g). Daneben wurden 0·4 g vom Schmelzpunkt 262 bis 264°, 0·3 g vom Schmelzpunkt

245 bis 250° und 0·2 g vom Schmelzpunkt 210 bis 215° erhalten. Auch diese letztgenannte Fraktion war von 4-Azetaminoisophthal-1-methylestersäure verschieden, da sie mit ihr den Mischschmelzpunkt 185° gab. Mit ungefähr der gleichen Menge der Substanz vom Schmelzpunkt 265° gemischt, schmolz sie bei 241°; sie scheint daher mit ihr in der Hauptsache identisch zu sein.

Ausbeute aus 6 g Salz entsprechend 5·1 g Säure: 1·2 g reine und 0·9 g unreine 3-Estersäure, 1·1 g Säure, 0·3 g sonstige Fraktionen, keine 1-Estersäure.

Die Substanz vom Schmelzpunkt 265° erwies sich bei der Analyse als 4-Azetaminoisophthal-3-methylestersäure. Die Konstitution folgt aus der Isomerie mit der bei 218° schmelzenden 1-Estersäure.

0·2608 g gaben bei der Methoxybestimmung 0·2531 g, bei der Methylimidbestimmung 0·0202 g, zusammen 0·2733 g AgJ. OCH₃ gefunden 13·85% (davon bei der Methoxybestimmung 12·83%) berechnet für C₁₁O₁₁H₅N = C₁₀H₈O₄N(OCH₃) 13·08%.

Bei der Verseifung mit Kalilauge liefert sie Azetaminoisophthalsäure (Schmelzpunkt des Verseifungsproduktes 285°, keine Schmelzpunktserniedrigung mit Azetaminosäure, dagegen Mischschmelzpunkt mit Aminosäure 274°).

Die 3-Estersäure ist in Methylalkohol schwerer löslich als die 1-Estersäure. Zum Umkrystallisieren eignet sich auch Essigäther. In Benzol ist die Substanz sehr schwer löslich. Es wurde daher auch ein Gemisch von Benzol mit 5 Volumprozenten Methylalkohol versucht, aber nicht weiter verwendet, da man bisweilen ölige Abscheidung bekommt. In Wasser ist die Estersäure fast unlöslich.¹

Halbverseifung des Dimethylesters der 4-Azetaminoisophthalsäure.

1. Mit methylalkoholischem Kali. 2·4 g Neutralester wurden in 50 cm³ Methylalkohol gelöst und hierauf die

¹ Vergl. die Beobachtung von A. Klemenc bei Wegscheider, Mon. f. Chem. 37, 229 (1916).

berechnete Menge Kalilauge (2.4 cm^3 einer wässrigen Lösung, die 0.223 g KOH im Kubikzentimeter enthielt) hinzugegeben. Nach fünfständigem Kochen war die Lösung noch schwach alkalisch; sie wurde bis zur Hälfte eingeeengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Äther nahm 0.15 g unverseiften Neutralesters auf. Die wässrige Lösung gab mit Salzsäure eine Fällung (1.76 g), die bei 209 bis 212° , nach dem Umkrystallisieren bei 214 bis 216° schmolz und mit der durch Azetylieren der Aminoisophtalestersäure bereiteten 4-Azetaminoisophtal-1-methylestersäure keine Schmelzpunkts-erniedrigung gab.

Somit bewirkt methylalkoholisches Kali eine verhältnismäßig glatte Verseifung zu 1-Estersäure.

2. *Mit wässriger Kalilauge.* Bei fünfständigem Erhitzen des Neutralesters mit der für die Halbverseifung berechneten Menge 1.43 -n. wässriger Kalilauge blieb ein Teil des Neutralesters unverseift. Die Lösung enthielt wesentlich freie Azetaminoisophtalsäure, die nur durch wenig Estersäure verunreinigt war.

Eine bessere Ausbeute an Estersäure wurde erzielt, als 12 g Neutralester nur mit der Hälfte der für die Halbverseifung erforderlichen wässrigen Kalilauge (19.2 cm^3 , enthaltend 0.0697 g KOH im Kubikzentimeter) bis zum Neutralwerden gekocht wurden. Dieser Punkt war schon nach einer Stunde erreicht. Zwei Drittel des angewandten Neutralesters blieben unverseift (Schmelzpunkt 118 bis 120°) und wurden nach dem Erkalten abfiltriert. Die wässrige Lösung gab durch Ansäuern ein Gemisch ungefähr gleicher Teile von freier Azetaminosäure und Estersäure, die durch Auskochen mit Benzol getrennt wurden. Die Estersäure schmolz bei 212 bis 214° , nach dem Umkrystallisieren bei 215 bis 216° und gab mit der 4-Azetaminoisophtal-1-methylestersäure keine Schmelzpunktserniedrigung, war also damit identisch.

3. *Mit wässriger Salzsäure.* 0.5 g Neutralester wurden mit wenig Wasser und einem Tropfen konzentrierter Salzsäure 8 Stunden lang gekocht. Dabei hatte sich fast gar nichts gelöst. Der Lösung konnte durch Äther nur eine

geringe Menge Substanz entzogen werden, die übrigens in Ammoniak größtenteils ungelöst blieb.

Das in der verdünnten Salzsäure ungelöst gebliebene war in verdünntem Ammoniak unlöslich und schmolz bei 105°. Da aber das Sinken des Schmelzpunktes zeigte, daß der Neutralester nicht unverändert geblieben war, wurde die bei 105° schmelzende Substanz neuerlich mit wenig Wasser und zwei Tropfen konzentrierter Salzsäure 10 Stunden gekocht. Es blieb wieder fast alles ungelöst. Der Schmelzpunkt war aber nunmehr auf 122 bis 124° gestiegen. Mit dem Neutralester der Azetaminoisophthalsäure gab die Substanz eine starke Schmelzpunktserniedrigung (91 bis 113°). Somit mußte Azetyl abgespalten worden sein. Der Schmelzpunkt des reinen 4-Aminoisophthalsäuredimethylester liegt nach Frankl bei 130°.

Daß alkoholische Salzsäure leicht Azetyl abspaltet, ist bekannt; sie kann aber gleichzeitig Ester verseifen oder Estersäure in Neutralester überführen. Die Anwendung wässriger Salzsäure bietet dagegen, falls die Reaktion auch in anderen Fällen ebenso verläuft, ein Mittel, die Ester azetylierter Aminosäuren zu entazetylieren, ohne gleichzeitig an den Karboxylgruppen etwas zu ändern.

Konstitution der Estersäuren.

Behufs Ermittlung der Konstitution der Estersäuren wurde von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß die 4-Azetamino-*i*-phtalsäure in eine Anhydrosäure überführbar ist, welche durch Wasserabspaltung zwischen der Azetaminogruppe und dem benachbarten, in 3 stehenden Karboxyl entstehen muß.¹ Es waren zwei Wege denkbar. Entweder konnte man die Anhydrosäure verestern und dann Wasser anlagern; so mußte die Azetamino-1-estersäure entstehen. Oder man konnte untersuchen, welche der beiden Azetaminoestersäuren befähigt ist, unter Wasserabspaltung in den Ester der Anhydrosäure überzugehen. Diese Wege sind bereits von Wegscheider und

¹ Bogert, Wiggin und Sinclair, J. am. ch. soc. 29, 84 (1907).

Faltis¹ zur Konstitutionsermittlung der Azetaminoterephtal-estersäuren eingeschlagen worden. Nur der zweite Weg hat in beiden Fällen zum Ziel geführt.

Anhydro-4-azetamino-i-phtalsäure. Die Anhydrosäure wurde durch fünfstündiges Kochen der Azetsäure mit dem zehnfachen Gewichte Essigsäureanhydrid ohne Schwierigkeiten erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 262 bis 264°, in Übereinstimmung mit der Angabe der genannten Autoren (264°). Dagegen gelang die Darstellung des Silbersalzes nicht, dessen Behandlung mit Jodmethyl beabsichtigt war, da teilweise Wasseranlagerung eintritt. Die Anhydrosäure wurde in Wasser suspendiert, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit Silbernitrat gefällt.

0·0703 g Silbersalz gaben 0·0286 g Ag.

Ag gefunden 40·7⁰/₀.

Berechnet für C₁₀H₆O₄NAg 34·6⁰/₀ Ag, für C₁₀H₇O₅NAg₂ 49·4⁰/₀ Ag.

Somit war der erste Weg nicht gangbar.

Überführung der 4-Azetamino-i-phtal-1-methylestersäure in den Methylester der Anhydro-4-azetamino-i-phtalsäure. Daß die bei 218° schmelzende Azetamino-*i*-phtalestersäure die 1-Estersäure ist, ergibt sich aus ihrer Überführbarkeit in den Anhydroester.

Die Azetaminoestersäure wurde nach Malle² durch Azetylierung der 4-Amino-*i*-phtal-1-methylestersäure dargestellt. Zu den Angaben Malle's sei hinzugefügt, daß die Estersäure in Azeton und Essigäther leicht, in Chloroform etwas schwerer löslich ist.

1·7 g dieser Estersäure (nicht ganz rein, Schmelzpunkt 216 bis 217°) wurden mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid 3 Stunden gekocht. Beim Erkalten schied sich der Anhydroester ab (0·8 g). Der Schmelzpunkt war bei 172° und wurde durch Umkrystallisieren aus Essigsäureanhydrid nicht geändert.

¹ Mon. f. Chem., 33, 188, 194, 199 (1912).

² Mon. f. Chem. 39, 382 (1918).

I. 0·2053 g Substanz gaben 0·4524 g CO₂ und 0·0788 g H₂O.

II. 0·1766 g Substanz gaben 0·3901 g CO₂ und 0·0668 g H₂O.

Gefunden C I. 60·09, II. 60·24⁰/₀, H I. 4·30, II. 4·23⁰/₀, berechnet für C₁₁H₉O₄N C 60·26⁰/₀, H 4·14⁰/₀.

Die Mutterlauge wurde in Wasser gegossen; dabei schied sich unveränderte Estersäure ab.
