

Untersuchungen über die Veresterung unsymmetrischer zwei- und mehrbasischer Säuren

XXXIII. Abhandlung

Über die Veresterung der Aminodicarbonsäuren

Von

Rudolf Wegscheider

w. M. Akad.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 22. Jänner 1920)

Im folgenden sollen die Ergebnisse besprochen werden, welche bei der Untersuchung der Veresterung von Aminodicarbonsäuren erhalten wurden. Die nachstehende Zusammenstellung enthält die bei den verschiedenen Veresterungs- und Verseifungsreaktionen als Hauptprodukt erhaltenen Estersäuren. Wurden bei einer Reaktion beide Estersäuren isoliert, so ist die in kleinerer Menge entstehende in Klammern beigefügt. Für die Estersäuren werden hier nicht die üblichen Bezeichnungen verwendet, sondern sie werden durch die Stellung des veresterten Carboxyls zur Aminogruppe gekennzeichnet (bei aromatischen Säuren durch *o*, *m*, *p*, bei aliphatischen nach dem Schema $\text{COOH}(1)-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}(2)$). Es bedeuten also *o* und 1 Veresterung an dem der Aminogruppe benachbarten Carboxyl. Das bei der Veresterung eingeführte Alkyl ist bei der Asparaginsäure Äthyl, sonst immer Methyl.

Säure	Alkohol + Säure			Anhydrid + Alkohol	Einwirkung von Halogenalkyl auf			Dimethylsulfat	Halbverseifung							
	mit		ohne Katalysator		saures K-Salz	saures	neutrales		alkoholische Lösung		wässrige Lösung		mit Wasser			
	HCl	H ₂ SO ₄							KHO	HCl	KHO	HCl				
			Säure		Ag-Salz	KHO	HCl		KHO	HCl						
Asparaginsäure 1.	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4-Amino- <i>i</i> -phthalsäure 2	<i>p</i>	—	—	—	—	—	—	<i>p</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
4-Methylamino- <i>i</i> -phthalsäure 3.	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	—	<i>p</i>	<i>p</i> (o)	—	—	<i>p</i> (o)	<i>p</i> (o)	<i>p</i>	<i>p</i> (o)	<i>p</i> (o)	<i>p</i> (o)	<i>p</i> (o)	<i>p</i> (o)
4-Dimethylamino- <i>i</i> -phthalsäure 4.	<i>p</i>	—	o	—	o, 5	—	o	—	o	—	—	—	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Aminoterephthalsäure 6.	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	—	—	—	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>
Methylaminoterephthalsäure 8.	<i>m</i>	—	<i>m</i>	—	<i>m</i> 9	—	<i>m</i> 9	—	o (<i>m</i>)	o	o	o	—	—	—	—
Dimethylaminoterephthalsäure 10.	<i>m</i>	<i>m</i>	—	—	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	o (<i>m</i>)	—	—	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>
Benzoylasparaginsäure 11.	—	—	—	1	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
Acetamino- <i>i</i> -phthalsäure 12.	<i>p</i> 13	—	—	—	o	—	—	—	<i>p</i>	—	<i>p</i>	<i>p</i>	—	—	—	—
Acetaminoterephthalsäure 14.	<i>m</i> 13	—	<i>m</i>	—	o	—	—	—	<i>m</i>	—	<i>m</i>	<i>m</i>	—	—	—	—

- 1 Piutti, Gazz. chim., 17, 127 (1887); 18, 457, 472, 475 (1888); Wegscheider und Frankl, Mon. f. Ch., 27, 487 (1906).
- 2 Wegscheider, Frankl, Ehrlich, Mon. f. Ch., 39, 376, 393, 398, 400 (1918).
- 3 Taub, Unters. über die Veresterung usw., XXXI. Abh. (erscheint ungefähr gleichzeitig mit dieser Mitteilung).
- 4 Smodlaka, Unters. über Veresterung, XXIX. Abh. (erscheint ungefähr gleichzeitig).
- 5 Ist vielleicht nicht das primäre Reaktionsprodukt, sondern durch Verseifung des gebildeten Neutralesfers entstanden.
- 6 Cahn-Speyer, Mon. f. Ch., 28, 803 (1907); Wegscheider und Faltis, Mon., 33, 189 (1912).
- 7 Vielleicht nicht das primäre Reaktionsprodukt.
- 8 Wegscheider und Huppert, Mon. f. Ch., 33, 223 (1912).
- 9 Unter gleichzeitiger Methylierung am Stickstoff.
- 10 Wegscheider und Black, Mon. f. Ch., 33, 207 (1912).
- 11 Pauly und Weir, Ber. D. ch. G., 43, 661 (1910).
- 12 Maille, Mon. f. Ch., 39, 387 (1918); H. v. Meyer, Unters. über Veresterung, XXX. Abh. (erscheint ungefähr gleichzeitig).
- 13 Unter Entacetylierung.
- 14 Wegscheider und Faltis, Mon. f. Ch., 33, 185 (1912).

Konstitution der Estersäuren.

Die angenommene Konstitution der Estersäuren beruht auf folgendem Grundlagen:

Asparaginsäure: Bildung aus Oximidobernsteinestersäure von bekannter Konstitution (Piutti).

Benzoylasparaginsäure (Pauly und Weir): 1. Identität der *N*-benzoylierten Methylesteramide aus *l*-Asparagin und aus 2-Benzoylasparagin-1-methylestersäure; 2. Leitfähigkeit der Estersäuren.

4-Amino-*i*-phtalsäure: 1. Überführung der einen Estersäure in 4-Oxyphthal-1-estersäure? (Frankl); 2. Darstellung durch Reduktion der Nitro-*i*-phtalestersäuren,¹ deren Konstitution aus der Leitfähigkeit folgt;² 3. Überführung einer Estersäure in die Acetamino-*i*-phtalestersäure (Malle), deren Konstitution auf anderem Weg festgelegt ist.

4-Methylamino-*i*-phtalsäure: Die Konstitution ist lediglich auf Grund der Bildung aus Säure und Alkohol angenommen.

4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure: Überführung der 1-Estersäure in *p*-Dimethylaminobenzoessäureester, während die 3-Estersäure einen abweichenden Reaktionsverlauf gibt (Smolaka).

4-Acetamino-*i*-phtalsäure: 1. Überführung der einen Estersäure in den Ester der Anhydrosäure (H. v. Meyer); 2. auch die Leitfähigkeit der 1-Estersäure³ stützt die angenommene Formel (K gef. 0·069, ber. 0·050, ber. für 3-Estersäure 0·011);⁴ 3. Darstellung der einen Estersäure aus der 4-Amino-*i*-phtalestersäure von anderweitig ermittelter Konstitution (Malle).

Aminoterephtalsäure: 1. Darstellung aus den Nitroterephtalestersäuren,⁵ deren Konstitution aus der Leitfähigkeit unzweifelhaft hervorgeht;⁶ 2. Überführung einer Estersäure in die *b*-Oxytereptalestersäure (Cahn-Speyer), deren Konstitution durch ihre Eigenschaften (Eisenreaktion, Löslichkeit in Chloroform)⁷ und insbesondere durch die Leitfähigkeit⁸ sichergestellt ist; 3. Überführung in die Acetaminoterephtalestersäuren (Faltis), deren Konstitution auf anderem Weg ermittelt wurde.

Methylaminoterephtalsäure: Darstellung beider Estersäuren aus den Aminoterephtalestersäuren (Huppert).

¹ Axer, Untersuchungen über die Veresterung, XXXII. Abh. (erscheint ungefähr gleichzeitig).

² Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 226 (1916).

³ Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 229 (1916).

⁴ Wegen der zu benutzenden Faktoren siehe Wegscheider, Mon. f. Ch., 26, 1271 (1905); 37, 225 (1916).

⁵ Wegscheider, Mon. f. Ch., 28, 819 (1907).

⁶ Wegscheider, Mon. f. Ch., 23, 332, 301 (1902).

⁷ Bittner, Mon. f. Ch., 21, 650 (1900).

⁸ Wegscheider, Mon. f. Ch., 23, 301, 333 (1902).

Dimethylaminoterephtalsäure: Die Leitfähigkeit und vielleicht auch die Farbe machen die angenommene Konstitution wahrscheinlich.¹

Acetaminoterephtalsäure: 1. Überführung der einen Estersäure in den Ester der Anhydrosäure (Faltis); 2. Leitfähigkeit der Estersäuren;² 3. Darstellung aus den Aminoterephtalestersäuren von anderweitig festgestellter Konstitution (Faltis).

Somit ist die Konstitution der Estersäuren in fast allen Fällen in einer von den Veresterungsregeln unabhängigen Weise bewiesen, bei der Dimethylaminoterephtalsäure wenigstens wahrscheinlich gemacht. Ausgenommen sind nur die Estersäuren der 4-Methylamino-*i*-phtalsäure.

Das Verhalten der Aminogruppe als Substituent.

1. *Sterische Wirkung.* Messungen über die Veresterungsgeschwindigkeit der drei Aminobenzoesäuren durch alkoholische Salzsäure hat Kailan³ ausgeführt. Aus ihnen geht hervor, daß alle drei Aminobenzoesäuren langsamer verestert werden als Benzoesäure, die Anthranilsäure aber bei weitem am langsamsten. Besonders bemerkenswert ist, daß die Amidogruppe in *o*-Stellung wesentlich stärker verzögernd wirkt als die Nitrogruppe. Setzt man die Veresterungsgeschwindigkeit der Benzoesäure gleich 1, so hat sie bei substituierten Benzoesäuren nach Kailan⁴ ungefähr folgende Werte (Konzentration des Chlorwasserstoffes 0·1667, des Wassers 0·052, Temperatur 25°):

	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
Aminobenzoesäuren	0·009	0·61	0·68
Nitrobenzoesäuren	0·054	0·57	0·69
Oxybenzoesäuren	0·04	1·17	0·43

Daß die Aminogruppe in *o*-Stellung viel stärker verzögernd wirkt als die Nitro- oder Hydroxylgruppe, kann schwerlich lediglich auf ihre Raumerfüllung bezogen werden.

¹ Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 234 (1916).

² Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 239 (1916).

³ Mon. f. Ch., 27, 997 (1906).

⁴ Mon. f. Ch., 27, 1036 (1906); 28, 115 (1907); Lieb. Ann., 351, 213 (1907).

Vielmehr ist wahrscheinlich, daß die Anthranilsäure zum Teil (durch innere Salzbildung) in einen Zustand übergeht, der weniger reaktionsfähig ist als die eigentliche Säureform.¹ Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese beiden Wirkungen der Aminogruppe durch weitere Substituenten verschieden beeinflußt werden. Ein direkter Einfluß der Raumerfüllung sollte durch den Eintritt weiterer Substituenten in nicht benachbarter Stellung viel weniger verändert werden als die Fähigkeit zur inneren Salzbildung. Jedenfalls gestatten aber die Beobachtungen an einbasischen Säuren, anzunehmen, daß die Verzögerung der Veresterung durch die Aminogruppe insbesondere in benachbarter Stellung zum Teil auf einer sterischen Hinderung beruht. Der gleiche Einfluß ist daher auch bei der Veresterung zweibasischer Säuren zu erwarten, und zwar auch für substituierte (alkylierte oder acylierte) Aminogruppen.

2. *Elektrochemische Wirkung.*² Die acylierte (acetylierte, benzoyleierte) Aminogruppe in benachbarter Stellung ist zweifellos ein negativierender Substituent.

Nicht ganz so zweifellos ist das Verhalten der nicht substituierten Aminogruppe. In der Regel erscheint sie als ein positiverer Substituent. Doch habe ich darauf hingewiesen, daß sie bisweilen als negativierend erscheint, wenn andere substituierende Gruppen da sind und man für diese die sonst geltenden Faktoren einsetzt. Die letztere Annahme ist aber nicht einwandfrei, wie aus den verschiedenen Ausnahmen von der Ostwald'schen Faktorenregel hervorgeht. Auch der wiederholt³ hervorgehobene Umstand, daß die Asparaginsäure eine höhere Dissoziationskonstante hat als die Bernsteinsäure, kann nicht unbedingt als ein Beweis für die negativierende Wirkung der Aminogruppe betrachtet werden. Walden nimmt im Sinne

¹ Mit der Annahme, daß bei 25° die innere Salzbildung die Veresterung mit HCl erschwert, wäre die Annahme nicht unvereinbar, daß sie bei höherer Temperatur die Veresterung ohne Katalysator erleichtern kann. Ein Fall, der zu dieser Vermutung führen könnte, wird im folgenden erwähnt.

² Vgl. Wegscheider, *Mon. f. Ch.*, 26, 1265 (1905).

³ Walden, *Z. physik. Ch.*, 8, 482 (1891); Bredig, ebendort. 13, 312 (1894); Pauly und Weir, a. a. O.

Bischoff's eine Änderung der Atomschwingungen durch die Aminogruppe an, Bredig eine negativierende Wirkung der Ammoniumhydroxydgruppe. Auch ohne Heranziehung der Bischoff'schen Anschauungen kann man die scheinbare negativierende Wirkung der Aminogruppe auf sterische Verhältnisse zurückführen. Denn viele substituierte Bernsteinsäuren haben zu große Affinitätskonstanten.¹ Wenn diese Unregelmäßigkeit auch erst bei den zweifach substituierten Bernsteinsäuren stark hervortritt, so ist sie doch auch schon bei der Äpfelsäure und den monoalkylierten Bernsteinsäuren unverkennbar. Es ist wohl möglich, daß die räumliche Konfiguration der Bernsteinsäure durch den Eintritt von Substituenten derart verändert wird, daß die Carboxyle einander genähert und dadurch ihre gegenseitige negativierende Wirkung verstärkt wird.

Somit gestattet das bisher bekannte Tatsachenmaterial, an der Annahme festzuhalten, daß die Aminogruppe ein positiverer Substituent ist. Das gleiche ist dann auch für alkylierte Aminogruppen anzunehmen; denn die alkylierten Aminosäuren haben kleinere Konstanten der Säuredissoziation als die nicht alkylierten, wie folgende Zusammenstellung zeigt:²

	Nicht alkyliert	Monomethyliert	Dimethyliert
Aminoessigsäure	1.8×10^{-10}	1.2×10^{-10}	1.3×10^{-10}
Anthranilsäure	1.06×10^{-5}	4.6×10^{-6}	2.1×10^{-9}
<i>m</i> -Aminobenzoesäure	1.63×10^{-5}	8×10^{-6}	8×10^{-6}
<i>p</i> -Aminobenzoesäure.	1.21×10^{-5}	9.2×10^{-6}	9.4×10^{-6}

Allerdings ist auch diese Regelmäßigkeit nicht ohne Ausnahme. Denn bei der Aminoterephtalsäure verstärkt Methylierung am Stickstoff den Säurecharakter, und zwar derart, daß die Dimethylaminoterephtalsäure wahrscheinlich sogar eine stärkere Säure ist als die Terephtalsäure.³ Wie bei der Asparaginsäure halte ich es vorläufig für berechtigt, anzunehmen, daß bei der Dimethylaminoterephtalsäure der aus anderen Verbindungen berechnete Faktor für die gegenseitige Beeinflussung der beiden Carboxyle nicht anwendbar ist.

¹ Wegscheider, Mon. f. Ch., 23, 308 (1902).

² Die Zahlen sind der Zusammenstellung von Lundén (Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen, Stuttgart 1908) entnommen.

³ Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 235 (1916).

Prüfung der Veresterungsregeln.¹

Einwirkung von Alkoholen auf die Säuren bei Gegenwart von Mineralsäuren. Wenn die Aminogruppe sterische Hinderung auszuüben vermag, ist zu erwarten, daß überwiegend das entferntere Carboxyl verestert wird (nach der Bezeichnung in der Zusammenstellung 2, *m* oder *p*). Das trifft in allen neun untersuchten Fällen zu.² Da in sieben Fällen die Konstitution der Estersäuren auf anderem Weg sichergestellt ist, werden hierdurch auch die Konstitutionsannahmen für die Estersäuren in den zwei übrigen Fällen gestützt.

Einwirkung des Alkohols auf die Säure bei Abwesenheit eines Katalysators. Auch hier ist dasselbe Ergebnis zu erwarten wie im vorigen Fall. Damit stehen aber von den fünf untersuchten Fällen nur vier im Einklang. Eine Ausnahme bildet die 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure.

Für die Deutung dieser Ausnahme können zwei Erscheinungen herangezogen werden. Erstens tritt die Veresterung bei dieser Säure besonders schwer ein. Bei achtstündigem Erhitzen auf 100° konnte keine Veresterung nachgewiesen werden. Sie wurde erst bei 140° beobachtet und war auch bei dieser Temperatur sehr geringfügig. Bei den sich normal verhaltenden Säuren wurden folgende Ausbeuten an Estersäure erhalten:

	Temperatur	Dauer des Erhitzens	Ausbeute
4-Methylamino- <i>i</i> -phtalsäure . . .	100°	8 Stunden	10 0/10
Aminoterephtalsäure	100	26 >	20
Methylaminoterephtalsäure	100	10 >	23

Die zweite in Betracht zu ziehende Erscheinung ist die, daß 4-Dimethylamino-*i*-phtal-1-methylestersäure und beide Estersäuren der Dimethylaminoterephtalsäure ungewöhnlich kleine Affinitätskonstanten haben. Das weist

¹ R. Wegscheider, Mon. f. Ch., 16, 141 (1895); 18, 629 (1897); 21, 811 (1900); 24, 416, 918 (1903).

² Durch die Feststellung, daß man bei der Veresterung der hier besprochenen Säuren durch Alkohol mit der Annahme der sterischen Hinderung auskommt, soll keineswegs bestritten werden, daß auch bei dieser Reaktion bisweilen andere Einflüsse über die sterischen die Oberhand gewinnen können. Bei Michael und Wolgast, Ber. D. ch. G., 42, 3169 (1909), sowie Rosanoff und Prager, Z. physik. Ch., 66, 275 (1909), liegt aber wohl Verdeckung der sterischen Hinderung durch die katalytische Wirkung der Säure selbst vor.

darauf hin, daß weitgehend innere Salzbildung eintritt.¹ Die Aminoterephthal-estersäuren zeigen insbesondere, daß auch ein nicht in *o*-Stellung befindliches Carboxyl zur inneren Salzbildung befähigt ist. Man könnte also annehmen, daß in der freien Dimethylamino-*i*-phtalsäure innere Salzbildung mit dem in *p*-Stellung zur Dimethylaminogruppe stehenden Carboxyl eintritt und dieses dadurch seine Veresterbarkeit verliert; so ist denn nur die Veresterung des sterisch behinderten Carboxyls in *o*-Stellung möglich. Die Affinitätskonstante der freien Säure kann nicht als Wahrscheinlichkeitsgrund für diese Annahme dienen, steht ihr aber immerhin nicht im Weg; im Sinn dieser Annahme kann gedeutet werden, daß selbst bei $v = 2048$ die zweite Dissoziationsstufe nicht merkbar ist. Es kann aber nicht verkannt werden, daß die Annahme der inneren Salzbildung in *p*-Stellung trotz Vorhandenseins eines Carboxyls in *o*-Stellung gezwungen ist und durch die Leitfähigkeiten der isomeren Estersäuren nicht gestützt wird. Daher ist vielleicht auch die schon früher angedeutete Annahme in Betracht zu ziehen, daß bei höherer Temperatur die Veresterung an dem zur Salzbildung verwendeten Carboxyl leichter eintritt.

Halbverseifung der Neutralester. Vom Gesichtspunkt der sterischen Hinderung aus wäre die Bildung der 1- und *o*-Estersäuren zu erwarten, so daß die HCl-Veresterung und die Halbverseifung isomere Estersäuren geben. Eine Anzahl Ausnahmen von dieser Regel ist bereits bekannt. Bei den Aminosäuren ist sie in der Mehrzahl der untersuchten Fälle ungültig.

Vor allem ist hervorzuheben, daß der Reaktionsverlauf nicht selten vom angewendeten Lösungsmittel abhängt. In fünf Fällen wurde die Verseifung sowohl in wässriger als in methylalkoholischer Lösung untersucht. In drei Fällen (Methylamino-*i*- und -terephthalsäure, Acetamino-*i*-phtalsäure) ist das Lösungsmittel ohne auffallenden Einfluß auf den qualitativen Reaktionsablauf. Bei den beiden Dimethylaminosäuren ist dagegen der Reaktionsablauf vom Lösungsmittel abhängig. In auffallendem Gegensatz dazu steht es, daß in den untersuchten Fällen Ätzkali und Chlorwasserstoff im gleichen Lösungsmittel dieselbe Estersäure als Hauptprodukt geben. Es ist daher nur zwischen der Verseifung in alkoholischer und in wässriger Lösung zu unterscheiden.

In alkoholischer Lösung fügen sich von den neun untersuchten Säuren nur drei (die beiden Dimethylamino-

¹ Wegscheider, Mon. f. Ch., 37, 235 (1916).

säuren und die Methylaminoterephtalsäure) der Regel, daß das der Aminogruppe benachbarte veresterte Carboxyl gegen Verseifung besser geschützt sei. Abweichend verhalten sich die untersuchten Säuren mit nicht substituierter oder acylierter Aminogruppe, ferner die Methylamino-*i*-phtalsäure.

In wässriger Lösung tritt der Einfluß der sterischen Hinderung noch stärker zurück. Nur bei der Methylaminoterephtalsäure wird die Verseifung durch die sterische Hinderung bestimmt, in den vier anderen untersuchten Fällen (Methyl- und Acetamino-*i*-phtalsäure, beide Dimethylaminosäuren) dagegen nicht.

Daß bei der Verseifung der Neutralester nicht bloß die sterische Hinderung, sondern auch die Säureeigenschaften der Carboxyle in Betracht kommen, zeigt sich darin, daß bei den acylierten Aminosäuren durchwegs die stärker saure Estersäure entsteht, also die Verseifung an dem der acylierten Aminogruppe benachbarten Carboxyl leichter eintritt.

Bei den nicht acylierten Aminosäuren dagegen bietet die Halbverseifung ein ungefähr ebenso unregelmäßiges Bild wie die Affinitätskonstanten ihrer Estersäuren. Soweit diese Affinitätskonstanten bekannt sind, gilt in alkoholischer Lösung, daß die stärker saure Estersäure entsteht (Amino- und Dimethylamino-*i*-phtalsäure, Dimethylaminoterephtalsäure), jedoch mit einer Ausnahme (Aminoterephtalsäure). Dabei ist zu beachten, daß bei den Amino-*i*-phtalestersäuren eine Unregelmäßigkeit in den Affinitätskonstanten auftritt, da die Estersäure mit freiem Carboxyl in *o*-Stellung zur Aminogruppe die größere Affinitätskonstante hat. Im ganzen wird immerhin die Vermutung nahegelegt, daß die Verseifung eines alkylierten Carboxyls erschwert wird, wenn es zur Betainbildung verwendet wird. Denn aus den Leitfähigkeiten der Dimethylaminoestersäuren ergibt sich, daß in ihnen insbesondere das in *o*-Stellung zur Aminogruppe befindliche Carboxyl große Neigung zur inneren Salzbildung hat. Nimmt man an, daß dasselbe Carboxyl auch im Neutralester in Betainbildung eintritt und dadurch schwer verseifbar wird, so folgt in Übereinstimmung mit dem Versuch die Bildung der *o*-Estersäuren.

Bei der Verseifung der Dimethylaminosäureester in wässriger Lösung entstehen dagegen die schwächer sauren Estersäuren. Die Ergebnisse bei den Aminosäuren und alkylierten Aminosäuren (insbesondere in wässriger Lösung) sind jedenfalls nicht restlos durch die Annahme darstellbar, daß sowohl das Fehlen der sterischen Hinderung als der stärker saure Charakter des Carboxyls die Verseifung begünstigen. Denn, wenn die Aminogruppe positivierend ist, müßten beide Umstände zusammenwirken, um die Verseifung des von der Aminogruppe entferneren Carboxyls zu erleichtern, also zur Bildung der *l*- oder *o*-Estersäuren führen. Wohl aber sind die Erscheinungen in der Hauptsache mit der von mir schon früher¹ ausgesprochenen Annahme vereinbar, daß in wässriger Lösung eine Wechselwirkung zwischen dem Wasser und der Aminogruppe eintritt, welche dann zur Verseifung an der der Aminogruppe benachbarten Carboxylgruppe führt. In alkoholischer Lösung muß diese Wasserwirkung zurücktreten, und zwar entweder bloß wegen der geringeren Konzentration des Wassers oder auch (wenn auch unwahrscheinlicher), weil auch der Alkohol mit der Aminogruppe in Wechselwirkung tritt, und zwar in einer Weise, welche die Verseifung nicht befördert.

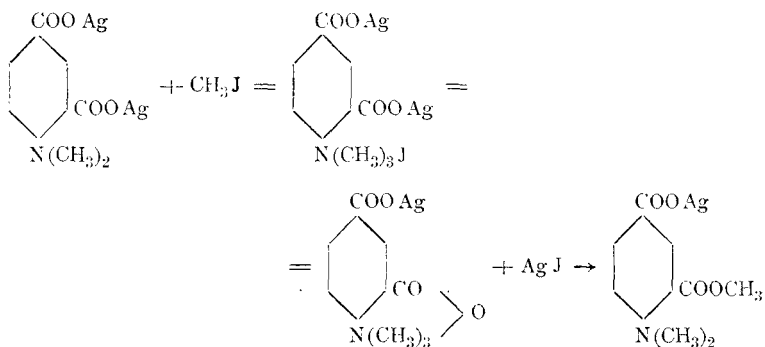
Einwirkung von Alkoholen auf Säureanhydride. Die einzige vorliegende Beobachtung (Benzoylasparaginsäure) steht mit der Regel im Einklang, daß das stärkere Carboxyl verestert wird.

Einwirkung von Halogenalkyl oder Dimethylsulfat auf die Säuren oder ihre Salze. Die acylierten Aminosäuren geben entsprechend der negativierenden Wirkung der acylierten Aminogruppe durchwegs *o*-Estersäuren. Betrachtet man die

¹ Mon. f. Ch., 33, 209 (1912). Die dort gemachte Annahme, daß bei der Verseifung durch alkoholischen Chlorwasserstoff eine direkte Einwirkung von Chlorwasserstoff auf die veresterte Carboxylgruppe eintritt, halte ich gegenwärtig (höchstens abgesehen von dem Anfang der Verseifung in absolut alkoholischer Lösung) nicht mehr für wahrscheinlich. Denn es liegen Gründe für die Annahme vor, daß schon in schwach wasserhaltigem Alkohol die Verseifung überwiegend durch das Wasser bewirkt wird (Kailan, Mon. f. Ch., 27, 552 [1906] und insbesondere Wegscheider und v. Amann, ebendort, 36, 649, 684 [1915]).

Amino- oder alkylierte Aminogruppe als positivierende Substituenten, so ist bei den Säuren, welche diese Gruppe enthalten, die Bildung der 2-, *m*- oder *p*-Estersäure zu erwarten. Das trifft bei sechs von den untersuchten sieben Säuren zu, gleichgültig, ob die freie Säure, das saure Kali-, das saure oder neutrale Silbersalz mit Jodmethyl oder die Säure bei Gegenwart von Bariumcarbonat mit Dimethylsulfat behandelt wird.

Eine Ausnahme macht die 4-Dimethylamino-*i*-phtalsäure, welche bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das saure Kali- oder das neutrale Silbersalz die 3-Estersäure gegeben hat. Im ersteren Fall ist es leicht möglich, daß die erhaltene Estersäure auf einem Umweg (durch Verseifung von gebildetem Neutralester) entstand. Dagegen ist diese Erklärung kaum auf den abnormen Reaktionsverlauf bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das Silbersalz anwendbar. Denkbar wäre, daß das regelwidrige Reaktionsprodukt auf dem Umweg über das Betain entsteht:



Überblick. Die gemachten Annahmen über die Rolle der Aminogruppe lassen bei Amino- und alkylierten Aminosäuren erwarten: Bildung der Estersäure mit Veresterung an dem der Aminogruppe benachbarten Carboxyl bei der Halbverseifung, Veresterung an dem von der Aminogruppe entfernteren Carboxyl bei der Veresterung der Säure oder ihres Anhydrids mit Alkohol sowie bei der Einwirkung von Jodmethyl oder Dimethylsulfat auf die Säure oder ihre Salze. Wenn die Halbverseifung nicht entsprechend dem Einfluß der sterischen

Hinderung verläuft, so wird die erstgenannte Estersäure überhaupt nicht als Hauptprodukt bei einer der betrachteten Reaktionen auftreten. Dieser Fall liegt bei der 4-Amino- und 4-Methylamino-*i*-phtalsäure sowie bei der Aminoterephtalsäure vor (wenigstens soweit die betreffenden Reaktionen untersucht sind). Demgemäß wurde bei der Amino-*i*- und -terephtalsäure die zweite Estersäure überhaupt nicht aus der Säure oder ihrem Neutralester erhalten, sondern nur aus den entsprechenden Nitroestersäuren. Dagegen konnte aus der Methylamino-*i*-phtalsäure die zweite Estersäure gewonnen werden, weil sie u. a. bei einigen Verseifungsreaktionen des Neutralesters als Nebenprodukt in faßbarer Menge entstand.

Bei den Acylaminoestersäuren liegt die Sache anders, da die Estersäure mit Veresterung an dem der Acylaminogruppe benachbarten Carboxyl nicht bloß bei der Halbverseifung, sondern auch bei der Einwirkung von Alkohol auf das Anhydrid oder von Jodalkyl (oder Dialkylsulfat) auf die Säure oder ihre Salze zu erwarten ist. Daher konnten aus den Säuren beide Estersäuren erhalten werden, obwohl bei ihnen die Halbverseifung nicht durch die sterische Hinderung bestimmt wird.

Physikalische Eigenschaften der Estersäuren.

Für die 4-Amino-*i*-phtalsäuren und die Aminoterephtalsäuren gilt folgendes:

Auf die Fluoreszenz und vielleicht auch auf die Farbe hat die Veresterung keinen auffälligen Einfluß. Vielleicht sind alle hierhergehörigen Stoffe weiß, obwohl einige als gelb beschrieben sind. Denn es hat sich in mehreren Fällen gezeigt, daß die gelbe Farbe sehr hartnäckig anhaftet, aber durch bestimmte Operationen beseitigt werden kann.¹ Auf-

¹ Beispiele dafür bei Wegscheider und Huppert, Mon. f. Ch., 33, 145, 228 (1912). Die beobachtete Gelbfärbung würde aber in manchen Fällen anderweitig beobachteten Regelmäßigkeiten entsprechen; vgl. H. Liebermann, Habilitationsschrift, Berlin 1913, p. 53. Jedenfalls muß die Frage offen gelassen werden, ob nicht in jenen Fällen, wo ein gewöhnlich gelber Stoff durch bestimmte Operationen weiß erhalten wurde, eine polymorphe Umwandlung vorlag.

fällige Fluoreszenz tritt auf bei den Amino- und Methylamino-säuren und ihren Estern, dagegen nicht bei den dimethylierten oder acylierten Aminosäuren.¹

Die Schmelzpunkte gibt folgende Zusammenstellung:²

Stammsubstanz Substituent	Säure	Terephthalsäure		
		<i>o</i> -Estersäure	II. Estersäure	Dimethylester
NH ₂	325	217	217	134
NHCH ₃	274	209	187	90
N(CH ₃) ₂	280	133	179	69
NHCOCH ₃	272	255	208	167
NCH ₃ COCH ₃	216	—	—	79
Stammsubstanz		Isophthalsäure		
NH ₂	337	229	225	131
NHCH ₃	298	221	245	113
N(CH ₃) ₂	285	190	180	71
NHCOCH ₃	296	265	219	126
NCH ₃ COCH ₃	323	—	—	—

Aus diesen Zahlen sind etwa folgende (nicht ausnahmslos gültige) Regelmäßigkeiten zu erkennen.

Methylierung am Stickstoff drückt den Schmelzpunkt herab (mit Ausnahme der Methylierung der Methylaminoterephthalsäure, 4-Amino-*i*-phtal-1-methylestersäure und Acetamino-*i*-phtalsäure).

Acetylierung am Stickstoff erhöht den Schmelzpunkt bei jenen Estersäuren, welche das veresterte Carboxyl in *o*-Stellung zur Aminogruppe haben, und beim Aminoterephthalsäuredimethylester, drückt ihn herab bei den Säuren (Ausnahme

¹ Über die Fluoreszenz acetylierter und dimethylierter Aminoterephthalester vgl. Kauffmann und Weissel, Lieb. Ann., 393, 4, 7, 9 (1912). Bei der Zitierung von im hiesigen Laboratorium bestimmten Schmelzpunkten haben diese Autoren bisweilen Zahlen benutzt, die von uns nicht für die reinsten erhaltenen Proben, sondern für Fraktionen angegeben worden waren, wie sie eben bei der Aufarbeitung eines Versuches erhalten wurden.

² Auf die Besonderheiten, welche die Schmelzpunkte mancher freier Säuren zeigen, ist hier keine Rücksicht genommen; siehe diesbezüglich die angegebenen Abhandlungen.

Methylamino-*i*-phtalsäure) und in geringerem Maß auch bei den Estersäuren anderer Stellung sowie bei den Dimethylestern der Amino-*i*-phtalsäure und Methylaminoterephtalsäure.

Die Abkömmlinge der 4-Amino-*i*-phtalsäure haben höhere Schmelzpunkte als die entsprechenden der Aminoterephtalsäure (Ausnahme Dimethylester der Amino- und Acetaminosäuren).

Von den isomeren Estersäuren der acetylierten Säuren hat diejenige den höheren Schmelzpunkt, bei der das veresterte Carboxyl der Acetaminogruppe benachbart ist. Bei den Amino- und Methylaminosäuren herrscht diesbezüglich keine Regelmäßigkeit.

Säuren mit Iminogruppe und mit Stickstoff als Glied einer offenen Kette.

Es liegen nur vereinzelte Beobachtungen vor. Baron, Remfry und J. F. Thorpe¹ haben gefunden, daß der α -Cyan- β -iminoglutar säure diäthylester bei der Halbverseifung die Estersäure $\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH}) \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ gibt, deren Konstitution aus der Überführung in den Glutazincarbonsäureäthylester folgt. Dies entspricht dem Satz, daß am sterisch behinderten Carboxyl schwerer Verseifung eintritt. Die Iminogruppe spielt dabei überhaupt keine Rolle.

Beobachtungen über Bildung von Estersäuren aus Säuren mit Stickstoff als Glied einer offenen Kette sind von Vorländer und v. Schilling² an der Phenylglyzin-*o*-carbonsäure, von Vorländer und Meusel³ an der Acetphenylglyzin-*o*-carbonsäure gemacht worden. In beiden Fällen geben die Veresterung der Säure mit Alkohol und Mineralsäuren und die Halbverseifung der Regel entsprechend verschiedene Estersäuren. Im Fall der nicht acetylierten Säure wurde durch die Darstellung aus Anthranilsäureester und Chloressigsäure gezeigt, daß bei der durch Halbverseifung erhaltenen Ester-

¹ Chem. Zentr., 1905, I, 592.

² Ber. D. ch. G., 33, 553 (1900).

³ Ber., 33, 3184 (1900); Leitfähigkeitsmessungen Ber., 35, 1686 (1902), oder Z. physik. Ch., 45, 380 (1903).

säure das aromatische Carboxyl verestert ist. Dieser Konstitutionsbeweis wurde von der chemischen Fabrik von Heyden AG.¹ durch Darstellung der zweiten Estersäure aus Anthranilsäure und Chloressigester ergänzt. Die Bildung der Estersäuren verläuft daher durchwegs entsprechend dem bekannten Einfluß der sterischen Hinderungen. Das aliphatische Carboxyl ist an CH_2 gebunden und unterliegt daher keiner erheblichen sterischen Hinderung, das aromatische dagegen hat einen *o*-Substituenten. Es ist bemerkenswert, daß hier die Halbverseifung im Gegensatz zu den früher besprochenen Acetaminsäuren entsprechend dem Einfluß der sterischen Hinderung verläuft; der Stickstoff spielt hier keine Sonderrolle. Für die Estersäuren der acetylierten Säure liegt kein Konstitutionsbeweis vor, da die Affinitätskonstanten in diesem Fall keinen sicheren Schluß gestatten.

Zusammenfassung.

Die Aminodicarbonsäuren und, soweit bekannt, auch andere Dicarbonsäuren, welche Iminogruppen oder Stickstoff als Glied einer offenen Kette enthalten, befolgen im allgemeinen die für die Bildung von Estersäuren geltenden Regeln. Dabei sind die Aminogruppen als sterisch hindernd, ferner die nicht substituierten oder alkylierten Aminogruppen als positivierend, die acylierten Aminogruppen als negativierend anzunehmen. Größere Unregelmäßigkeiten zeigt die Halbverseifung. Vor allem ist nicht selten der Verlauf in alkoholischer und in wässriger Lösung verschieden; dagegen macht es keinen Unterschied, ob die Verseifung durch Ätzkali oder Chlorwasserstoff bewirkt wird. Bei der Halbverseifung der acylierten Aminosäureester überwiegt der Einfluß der Stärke der Carboxyle gegenüber dem der sterischen Hinderung. Dagegen läßt sich die Halbverseifung der Ester nicht substituierter oder am Stickstoff alkylierter Aminosäuren nicht restlos auf den Einfluß der sterischen Hinderung und der Stärke der Carboxyle zurückführen, ins-

¹ Chem. Zentr., 1901, II, 382.

besondere nicht in wässriger Lösung. Bei den übrigen untersuchten Reaktionen zeigt nur die Dimethylamino-*i*-phtalsäure Unregelmäßigkeiten, und zwar bei der Einwirkung von Alkohol auf die Säure ohne Katalysator und bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Salze. Es ist nicht undenkbar, daß alle diese Unregelmäßigkeiten (auch bei der Halbverseifung) auf die Beteiligung der Aminogruppe an diesen Reaktionen zurückgeführt werden können.

Außerdem werden die Gesetzmäßigkeiten der physikalischen Eigenschaften der Amino-*i*- und -terephthalsäuren und ihrer Ester (insbesondere die der Schmelzpunkte) besprochen.
