

### 394. H. Salkowski: Ueber Esterbildung bei aromatischen Amidosäuren.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Kgl. Akademie zu Münster i. W.]

(Eingegangen am 29. Juli.)

Vor einigen Jahren machte ich die auffallende Beobachtung, dass das Chlorhydrat der *p*-Amidophenylessigsäure beim Umkrystallisiren aus siedendem Alkohol in das Chlorhydrat ihres Aethylsters,  $C_6H_4(NH_2)(CH_2 \cdot COOC_2H_5)HCl$  übergeht. Die beim Erkalten der alkoholischen Lösung ausgeschiedenen Blättchen ergaben bei der Analyse <sup>1)</sup> einen Chlorgehalt von 16.52 pCt., während sich nach der Formel  $C_6H_4(NH_2)CH_2COOH \cdot HCl$  18.93 pCt. Chlor berechnen, für den Ester dagegen 16.47 pCt.

Ueber die Ester aromatischer Amidosäuren ist überhaupt sehr wenig bekannt. Nach den vorhandenen Angaben und den über ihre Bildung herrschenden Vorstellungen <sup>2)</sup> durfte man eine so leichte Esterbildung nicht erwarten, es wurde daher auch zunächst nicht an eine solche gedacht. Die zuerst sich aufrägende Vermuthung, dass die Verbindung Krystallwasser oder Krystallalkohol enthalte, bestätigte sich nicht: sie erlitt bei längerem Trocknen bei 100° nur einen ganz minimalen Gewichtsverlust. Sodann lag der Gedanke nahe, dass durch den Alkohol der nur schwach basischen Amidosäure eine kleine Menge Chlorwasserstoff entzogen sei. In der That erhöhte sich der Chlorgehalt beim Lösen der fraglichen Verbindung in Salzsäure und Eindampfen auf dem Wasserbade bis zum berechneten Gehalt der salzsauren Amidosäure, denn die über Kalk getrocknete Verbindung enthielt nun 18.88 pCt. Chlor <sup>3)</sup> (berechnet 18.93). Allein wenn diese Zunahme des Chlorgehaltes auf einer blossen Bindung von Salzsäure beruhte, so hätte eine gewogene Menge beim Eindampfen mit Salzsäure an Gewicht zunehmen müssen. Der Versuch erwies das Gegentheil. 0.2593 g, zweimal mit verdünnter Salzsäure eingedampft, verloren 0.0329 g, beim dritten Eindampfen noch 0.0004 g; der ganze Gewichtsverlust betrug somit 0.0333 g = 12,86 pCt., d. h. genau so viel, als der Ester der HCl-Amidophenylessigsäure beim Verseifen verlieren musste (berechnet 12.99 pCt.). Der Rückstand gab 0.1744 AgCl = 19.08 pCt. Chlor (Analyse von Hrn. Assist. Simon). Durch das Eindampfen mit Salzsäure war die Verbindung demnach verseift. Ausserdem hätte, wenn der zu geringe Chlorgehalt der aus Alkohol

<sup>1)</sup> 0.3011 g über  $H_2SH_4$  bis zum constanten Gewicht getrocknet, gaben 0.2012 AgCl.

<sup>2)</sup> Vergl. H. Schiff, Ann. d. Chem. 201, 366, Anm. (1880).

<sup>3)</sup> 0.1485 g gaben 0.1134 g AgCl.

krystallisirten Verbindung auf Salzsäureentziehung beruhte, Wasser dieselbe oder eine noch stärkere Wirkung ausüben müssen. In Widerspruch hiermit lässt sich die Verbindung aus Wasser ohne Veränderung umkrystallisiren: die so erhaltenen hübschen Krystalle enthielten 16.52 pCt. Chlor (berechnet 16.47). Durch wiederholtes Eindampfen mit Wasser wird sie übrigens langsam verseift, die Gewichtsabnahme steigt hierbei allmählich weit über die berechnete Zahl, woraus auf Verdunstung der Verbindung mit den Wasserdämpfen zu schliessen ist; erst nach 15 maligem Eindampfen wurde das Gewicht des Rückstandes einigermaassen constant, sein Chlorgehalt betrug 18.24 pCt., er war also grösstentheils verseift.

Weitere Beweise dafür, dass der in Rede stehende Körper der Ester der salzsauren *p*-Amidophenylelessigsäure ist, sind die leidlich stimmende Elementaranalyse (von Hrn. Simon ausgeführt), welche ergab:

Analyse: Ber. Procente: C 55.68, H 6.49, N 6.49,  
 Gef. » » 56.21, » 6.80, » 6.64,

und das Verhalten gegen Natriumcarbonat. Trägt man die Verbindung in kalte Sodalösung ein, so scheidet sich der freie *p*-Amidophenylelessigester als ein Oel ab, welches entweder allmählich freiwillig oder bei Berührung mit bereits fest gewordenem Ester strahlighkrystallinisch erstarrt. Dieser bisher nicht bekannte Ester ist ein farbloser, bei 49.5° schmelzender Körper. Denselben Schmelzpunkt besitzt der aus salzsaurer *p*-Amidophenylelessigsäure durch Sättigen der alkoholischen Lösung mit Chlorwasserstoff, Eindampfen in gelinder Wärme, Zusatz von Sodalösung und Aufnehmen in Aether dargestellte Ester.

Endlich ist auch die Esternatur der Verbindung erwiesen worden durch Verseifung, die wie erwähnt schon bei anhaltendem Kochen mit Wasser allmählich eintritt, und Erkennung des Alkohols im Destillat durch die Jodoformreaction.

Bei weiterer Verfolgung der vorstehend beschriebenen Beobachtung interessirte mich zunächst die Frage, ob die Esterbildung schon bei gewöhnlicher Temperatur stattfindet. Dies ist nicht der Fall. Das Chlorhydrat der *p*-Amidophenylelessigsäure lässt sich bei Zimmertemperatur aus Alkohol ohne Veränderung umkrystallisiren. Es konnte daher auch die Löslichkeit bestimmt werden. 100 Theile der Lösung in Alkohol von 94 Gew.-pCt. bei 17 bis 18° enthielten im Mittel aus zwei Bestimmungen 3.03 Theile gelöst, 100 Theile dieses Alkohols lösen demnach bei 17 bis 18°  $\frac{3.03 \cdot 100}{100 - 3.03} = 3.12$  Theile. Der Rückstand löste sich in Sodalösung ohne Abscheidung von Oeltröpfchen, enthielt demnach keinen Ester. In der Siedehitze lässt sich die Löslichkeit des Chlorhydrates natürlich nicht bestimmen, weil es unter diesen Umständen in das Esterchlorhydrat übergeht.

Die Löslichkeit des Esterchlorhydrats ist gerade 3 Mal so gross. 100 Th. der bei 17 bis 18° gesättigten Lösung enthielten 8.57 Th. gelöst, woraus sich eine Löslichkeit von 9.73 Th. in 100 Th. Alkohol von 94 Gew.-Proc. berechnet.

#### Einfluss des Alkohols.

Ich habe sodann untersucht, ob sich das Chlorhydrat der *p*-Amidophenylelessigsäure gegen andere Alkohole ebenso verhält, wie gegen Aethylalkohol.

In Methylalkohol ist das Chlorhydrat sehr leicht löslich; das Product krystallisirt schlecht und ist daher nur unvollkommen von der Mutterlauge zu befreien. Es enthielt 18.06 pCt. Chlor, während sich aus der Formel  $C_6H_4(NH_2)CH_2COOCH_3$ , HCl 17.62 pCt. berechnen. Der Ueberschuss erklärt sich aus der Unvollkommenheit der Esterificirung. Der freie *p*-Amidophenylelessigsäuremethyl-ester wurde durch Sodalösung und Extrahiren mit Aether als ein Oel erhalten, welches auch in einer Kältemischung von Eis und Kochsalz flüssig blieb. Denselben Körper gab die eingedampfte Mutterlauge des Methyl-esters.

In normalem Propylalkohol löst sich das Chlorhydrat der *p*-Amidophenylelessigsäure weniger leicht. Die durch Kochen am Rückflusskühler hergestellte Lösung musste dann aber concentrirt werden, ehe eine Krystallisation erfolgte. Diese bildete weissliche Schüppchen von der Zusammensetzung des salzs. *p*-Amidophenylelessigsäurepropylesters (ber. für  $C_6H_4(NH_2)CH_2COOC_3H_7$ , HCl 15.47 pCt. Chlor; gefunden 15.40 pCt. und 15.41 pCt.). Der freie Ester bildet ein Oel, das in einer Kältemischung von Eis und Kochsalz nicht vollkommen zum Erstarren zu bringen war und bei der Entfernung daraus sogleich wieder schmolz. Eine zweite Krystallisation enthielt 18.21 pCt. Chlor, bestand also wesentlich aus unveränderter Amidosäure; sie löste sich in Natriumcarbonat auf, während nur Spuren von Oeltröpfchen ausgeschieden wurden. Die Esterificirung war demnach keine vollständige. Eine dritte Krystallisation gab einen mittleren Gehalt an Chlor (16.19 pCt.).

Auch mit Amylalkohol entsteht der HCl-*p*-Amidophenylelessigsäureamylester,  $C_6H_4(NH_2)(CH_2COOC_5H_{11})$ , HCl. Der noch einmal aus Amylalkohol umkrystallisirte Körper bildet feine verfilzte Nadeln (Chlor gef. 13.69 pCt., ber. 13.79 pCt.). Der freie Ester ist ein Oel.

#### Einfluss der Stellung der Amidogruppe<sup>1)</sup>.

Salzsaure *m*-Amidophenylelessigsäure verhält sich genau so wie die *p*-Verbindung. Aus ihrer Lösung in kaltem abs. Alkohol

<sup>1)</sup> vergl. auch den folgenden Abschnitt.

behufs vollkommenerer Reinigung durch Aether ausgeschieden, bildet sie ein krystallinisches Pulver, in dem 18.66 pCt. Chlor gefunden wurden (ber. 18.93 pCt.). Der durch Lösen in heissem Alkohol entstehende Salzsäureäthylester ist in Alkohol so leicht löslich, dass er sich erst aus der syrupdicken Lösung auszuschcheiden beginnt und daher von der Mutterlauge nicht getrennt werden konnte. Die im Vacuum eingetrocknete Substanz gab aus diesem Grunde einen zu hohen Chlorgehalt (gefunden 17.02 pCt. statt der für *m*-Amidophenylesterechlorhydrat berechneten 16.47 pCt.). Später gelang es, den Ester aus seiner absolut-alkoholischen Lösung durch successiven Zusatz von absolutem (mit amalgamirtem Aluminium entwässertem) Aether rein zu erhalten; zuerst schieden sich hierbei kleine Kryställchen der unveränderten salzs. Amidosäure, dann hübsche nadelförmige Krystalle des salzs. Amidoesters ab, die 16.57 pCt. Chlor enthielten.

In Sodalösung eingetragen scheidet das Esterchlorhydrat den freien *m*-Amidophenylesterester als ein Oel ab, während aus dem Chlorhydrat der Amidosäure die freie *m*-Amidophenylestere Säure als fester, krystallisirter, in überschüssigem Natriumcarbonat löslicher Körper erhalten wird.

#### Einfluss der Natur der Amidosäure.

Die bisherigen Versuche waren sämmtlich mit Derivaten der Phenylestere Säure angestellt. Es entstand nun die Frage, ob und in wie weit die beobachtete Reaction mit der Natur der Phenylestere Säure als solcher zusammenhängt. Ich habe in dieser Beziehung nur einen Versuch ausgeführt und zwar mit *m*-Amidobenzoestere Säure. Das salzsaure Salz derselben ist in heissem Alkohol ziemlich schwer löslich. Die durch längeres Kochen am Rückflusskühler hergestellte Lösung schied beim Erkalten Krystalle aus, welche 20.52 pCt. Chlor enthielten und demnach unveränderte Amidosäuren waren (der Formel  $C_6H_4(NH_2)COOH, HCl$  entspricht ein Chlorgehalt von 20.46 pCt.). Auch die Mutterlauge enthielt keinen Ester, denn ihr Abdampfungsrückstand löste sich in Sodalösung klar auf. Das Chlorhydrat der *m*-Amidobenzoestere Säure wird also durch kochenden Alkohol nicht esterificirt. (Der *m*-Amidobenzoester, sowie sein Chlorhydrat (Chlorgehalt 17.62 pCt.) sind bereits von Gustav Müller<sup>1)</sup> beschrieben.)

Hr. stud. Rintelen, den ich zur weiteren Untersuchung des Gegenstandes in den bereits angegebenen und einigen weiteren Richtungen veranlasst habe, hat auch für die *o*- und *p*-Amidobenzoestere Säure nachgewiesen, dass durch Erhitzen ihrer salzsauren Salze mit Alkohol keine Esterbildung eintritt; die Salze krystallisirten aus heissem Alkohol mit unverändertem Aussehen und unverändertem Chlorgehalt.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 19, 1494. (1886).

Auch lösten sie sich in Sodalösung ohne Abscheidung flüssiger oder fester Ester auf<sup>1</sup>).

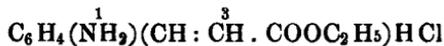
Hr. Rintelen hat ferner die isomeren Amidohydrozimmtsäuren und Amidozimmtsäuren der gleichen Prüfung unterzogen.

Salzsaure *p*-Amidohydrozimmtsäure giebt beim Kochen mit Alkohol den salzs. *p*-Amidohydrozimmtsäureäthylester,  $C_6H_4(NH_2)(CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5)HCl$ , der beim Abkühlen auskrySTALLISIRT (Chlor gef. 15.75 pCt., berechnet für den Ester 15.47 pCt., für die Säure 17.62 pCt.). Der freie, durch Eintragen in Sodalösung abgeschiedene Ester war ölig und konnte erst beim Abkühlen unter 0° und Reiben mit einem Glasstab fest, undeutlich krystallinisch, erhalten werden. Ebenso wurde mit Amylalkohol der Salzsäure-*p*-amidohydrozimmtsäureamylester erhalten. Die aus der Lösung ausgeschiedenen Nadeln enthielten 13.4 pCt. Chlor (ber. 13.1 pCt.). Der freie Ester ist ölig.

Die Versuche mit *m*-Amidohydrozimmtsäure sind noch nicht beendigt.

*p*-Amidozimmtsäure wird beim Kochen ihres Chlorhydrats mit Alkohol zwar verändert, denn beim Eintragen des — bisher nur amorph erhaltenen — Productes in Sodalösung wird ein Oel abgeschieden, das in der Regel erst langsam erstarrt; jedoch gab die Chlorbestimmung ein zu hohes Resultat, das sogar noch höher war, als die für die salzsaure Amidosäure berechnete Zahl (gef. 19.2 pCt., berechnet für den Ester 15.6 pCt., für die Säure 17.3 pCt.). Dem Anschein nach ist das aus der Lösung durch Silbernitrat gefällte Chlorsilber nicht rein; dieser Punkt bedarf noch näherer Prüfung.

*m*-Amidozimmtsäure gab beim Kochen ihres Chlorhydrats mit Alkohol den salzsauren *m*-Amidozimmtsäureester,



(Chlor gefunden 15.7 pCt., berechnet 15.6 pCt.). Der freie Ester ist bis jetzt nur ölig erhalten.

*o*-Amidozimmtsäure verhält sich wie die Isomeren. Der freie Ester ist bis jetzt nur als Oel erhalten.

<sup>1</sup>) Der *p*-Amidobenzoësäureäthylester scheint noch nicht beschrieben zu sein. Ich habe ihn deshalb durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine alkoholische Lösung von *p*-Amidobenzoësäure dargestellt. Das hierbei zunächst erhaltene Chlorhydrat  $C_6H_4(NH_2)(COOC_2H_5)HCl$  (Chlor gef. 17.65 pCt., ber. 17.62 pCt.) bildet feine, seidenglänzende Nadeln; durch Sodalösung wird daraus der freie Ester in kleinen, bei 89 bis 90° schmelzenden Nadelchen abgeschieden.

## Einfluss der Säure.

Hr. Rintelen hat zum Vergleich mit dem Verhalten des Chlorhydrats auch das Brom- und Jodhydrat, sowie das Nitrat und Sulfat der *p*-Amidophenylelessigsäure mit kochendem Alkohol behandelt und bei den drei ersten Salzen ebenfalls die Esterbildung constatirt, während das Sulfat, das selbst in heissem Alkohol sehr wenig löslich ist, unverändert auskrystallisirt. Der bromwasserstoffsäure *p*-Amidophenylelessigester,  $C_6H_4(NH_2)(CH_2 \cdot COOC_2H_5)HBr$  enthielt 31.07 pCt. Brom (berechnet für den Ester 30.77 pCt., für die Säure 34.48 pCt.), das jodwasserstoffsäure Salz 41.1 pCt. Jod (berechnet für den Ester 41.37 pCt., für die Säure 45.52 pCt.). Beim Nitrat wurde die Esterbildung durch Abscheidung des freien Esters mittels Natriumcarbonat constatirt.

Schliesslich sind einige vorläufige Versuche über den Grad der Esterbildung angestellt. Dass die Esterificirung eine totale sei, konnte nicht erwartet werden und im Vorstehenden ist bereits wiederholt darauf hingewiesen worden, dass ein Theil der angewendeten Amidosäure unverändert blieb. Um in einem speciellen Falle einen ungefähren Anhalt für den Grad der Esterificirung zu gewinnen, hat Hr. Rintelen die Gewichtszunahme einer gewogenen Menge salzsaurer *p*-Amidophenylelessigsäure beim Kochen mit Alkohol und Eindampfen der alkoholischen Lösung festgestellt. In zwei Versuchen wurde eine Gewichtszunahme gefunden, welche einer Esterificirung von 65.5 resp. 62.1 pCt. der angewendeten Substanz entspricht. Ferner wurde durch directes Wägen des mit Natriumcarbonat abgeschiedenen Esters eine Esterbildung von 65.1 pCt. gefunden. Diese, unter sich leidlich übereinstimmenden Zahlen zeigen, dass unter den Bedingungen des Versuchs fast zwei Drittel der Amidosäure esterificirt wurden. Bei weiteren Versuchen wird die Zeitdauer des Erhitzens mit zu berücksichtigen sein.

Will man die im Vorangehenden dargelegten Thatsachen schon jetzt verallgemeinern, so ergeben sich folgende Schlüsse:

1. Aromatische Amidosäuren, welche das Carboxyl nicht direct an den Benzolkern gebunden enthalten, werden beim Kochen ihrer neutralen chlorwasserstoffsäuren (bromwasserstoff-, jodwasserstoff-, salpetersäuren) Salze mit den gesättigten einatomigen Alkoholen der Fettreihe zum grössten Theil in die entsprechenden Ester verwandelt.
2. Die Stellung der Amidogruppe zur kohlenstoffhaltigen Seitenkette ist hierbei ohne bemerkbaren Einfluss.

Im Satz 1. ergibt sich eine unverkennbare Analogie mit dem von v. Meyer und Sudborough<sup>1)</sup> aufgefundenen interessanten Gesetze,

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 1580 (1894).

wonach die di-orthosubstituirten Benzoësäuren durch Methylalkohol und Salzsäure nicht esterificirt werden, wohl aber di-*o*-substituirte Säuren mit längerer Seitenkette. Auch in unserm Falle verhindert die directe Bindung des Carboxyls an den Benzolkern die Esterbildung.

Der Esterificirung der Säuren mittels Alkoholen und Salzsäure kann die neue Reaction nicht an die Seite gestellt werden, da der allgemeinen Annahme gemäss in den Chlorhydraten der Amidosäuren die Salzsäure in der Art des Chlorammoniums gebunden ist; zum mindesten ist an eine vorübergehende Bildung von Säurechloriden gemäss der Friedel'schen<sup>1)</sup> Erklärung der Esterbildung hier nicht zu denken. Ebenso wenig an eine wasserentziehende Wirkung der (gebundenen) Salzsäure. Vielleicht spielt hier das Chlor als Ion eine Rolle. Eine Erklärung für die so auffallend leichte Esterbildung wage ich indess vor der Gewinnung weiterer Anhaltspunkte nicht zu geben.

Schliesslich bemerke ich noch, dass sämmtliche in der vorliegenden Arbeit enthaltenen Chlor- etc. Bestimmungen gewichtsanalytisch ausgeführt sind; der so viel kürzere maassanalytische Weg war durch die bei Amidosubstanzen so häufigen, wenn oft auch nur sehr geringen Färbungen, die zumal beim Zusatz des als Indicator dienenden Kaliumchromats auftreten, ausgeschlossen. Die Volhard'sche Methode wurde nicht versucht, da sie voraussichtlich dieselbe Schwierigkeit geboten hätte.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

---

### 395. J. A. Le Bel: Zusatz zu H. P. Walden's Veröffentlichung über active Halogenverbindungen<sup>2)</sup>.

(Eingegangen am 29. Juli.)

Es versteht sich von selbst, dass es immer für die Wissenschaft nützlich ist, wenn von mehreren Seiten mit denselben Stoffen gearbeitet wird, und dies um so mehr, wenn es sich um Reactionen handelt, welche von theilweiser Racemisirung begleitet sind und wo also die Drehungen durch die Darstellungsprocesse beeinflusst werden; aber gerade deswegen und auch ohnedies sollten die früher gemachten Beobachtungen angegeben werden.

Nun habe ich im Bull. de la société chimique 1893, 9, 674, die Frage über active Halogenderivate schon behandelt und selbst theilweise dieselben Stoffe bearbeitet; namentlich habe ich schon das links-

---

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Chem. N. F. 5, 488 (1869).

<sup>2)</sup> Diese Berichte 28, 1287.