

Untersuchungen über die Esterbildungen aromatischer Säuren.

Von

Victor Meyer in Heidelberg.

Gelegentlich einer Untersuchung über die Mesitylenkarbonsäure machte ich die unerwartete Beobachtung, dass der Methyl-ester dieser Säure in der üblichen Weise mittels Methylalkohol und Salzsäure sich nicht erhalten liess, bezw. nur in kleiner Menge (bis zu etwa 9%) auftrat. Aus dem Silbersalz der Säure und Jodmethyl liess sich der Ester dagegen leicht darstellen. Der Gedanke lag nahe, dass diese eigentümliche Erscheinung auf die Anhäufung von Methylgruppen zurückzuführen sei, doch zeigte die leichte Esterifizierbarkeit einer der Mesitylenkarbonsäure isomeren Trimethylbenzoesäure, dass dieser Umstand für das Eintreten der Erscheinung ohne wesentlichen Einfluss ist.

Um derselben auf den Grund zu kommen, wurde eine Anzahl aromatischer Säuren unter genau gleichen Bedingungen esterifiziert. Als zweckmässig erwies sich eine Methode, welche ich auch später bei der Ausführung der Esterifizierungen beibehielt und welche — wenigstens bei den einfachen Homologen und Substitutionsprodukten der Benzoesäure — die grösste Ausbeute an Ester lieferte. Es wurden jedesmal 0,5 gr Säure in 10 ccm Methylalkohol gelöst und in die mit Eis gekühlte Lösung trockenes Salzsäuregas bis zur vollständigen Sättigung eingeleitet. Man trägt Sorge, dass die Temperatur beim Einleiten der Salzsäure nicht über 0° steigt. Das Gemisch blieb sodann 12 Stunden bei 0° stehen, wurde darauf mit dem mehrfachen Volumen Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Aethers wurde der Rückstand mit verdünnter Natronlauge geschüttelt, darauf mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und in einem

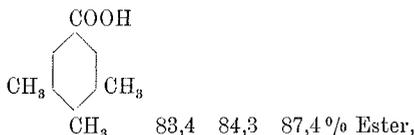
gewogenen Kölbchen verdampft. Der rückständige Ester wurde über Schwefelsäure getrocknet und gewogen.

Ich erhielt nach dieser Methode:¹⁾

Aus Benzoesäure	92—95 %	Ester
„ o-Toluylsäure	90—92 %	„
„ m-Toluylsäure	90—91 %	„
„ p-Toluylsäure	92 %	„
„ Mesitylensäure (1, 3, 5 Dimethylbenzoesäure)	92—93 %	„
„ Durylsäure (unsymmetr. Trimethylbenzoesäure)	83—87 %	„
„ Mesitylenkarbonsäure	8,2 %	„

Die Zahlen zeigen ohne weiteres, dass die Anzahl der Methylgruppen keinen Einfluss auf die Esterifizierbarkeit ausübt, da alle methylierten Substitutionsprodukte im Durchschnitt 90 % Ester liefern. Dagegen zeigt sich ein höchst auffallender Unterschied im Verhalten der beiden isomeren Trimethylbenzoesäuren.

Es lieferte die unsymmetrische Trimethylbenzoesäure:



während die symmetrische Trimethylbenzoesäure:

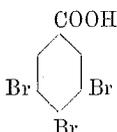


Hieraus zog ich den Schluss, dass die Esterifizierbarkeit aromatischer Säuren von der Stellung der Substituenten abhängig ist und dass sie eine geringe sei bei denjenigen Säuren, in welchen die Wasserstoffatome 1, 3, 5 substituiert sind.

¹⁾ Die folgenden Zahlen wurden bei den ersten von mir angestellten Versuchen erhalten. Später, als grössere Übung erlangt war, erhielt ich meist ca. 95 % Ester. Den oben hervortretenden kleinen Unterschieden ist keine Bedeutung beizulegen.

Um diese Annahme zu prüfen, stellte ich zwei isomere Tribrombenzoesäuren, die symmetrische und eine anders konstituierte Säure dar und verglich ihr Verhalten bei der Esterbildung. Der Versuch bewies die Richtigkeit dieser Annahme.

Die symmetrische Säure ergab bei der Esterifizierung 1,4, 1,8, 1,6% Ester, während die ihr isomere Tribrombenzoesäure:



92,6 und 95,6% Ester lieferte.

Es war also bewiesen, dass in der That diejenigen trisubstituierten Benzoesäuren, welche die Substituenten in symmetrischer (1, 3, 5) Stellung enthalten, in der Kälte durch Methylalkohol und Salzsäuregas nur in ganz beschränktem Masse esterifiziert werden können, während ihre Isomeren und Analogen der Esterifizierung keinerlei Schwierigkeiten entgegenzusetzen.

Das weitere Studium dieser Erscheinung lehrte, dass das Gesetz noch schärfer gefasst werden kann, als es nach diesen ersten Versuchen den Anschein hatte. Es zeigte sich, dass die symmetrisch substituierten Säuren bei der Esterifizierung mit Methylalkohol und Salzsäuregas bei 0° in 12 Stunden keine oder kaum wägbare Mengen Ester liefern, unter Bedingungen, bei denen die Benzoesäure und ihre Substitutionsprodukte im allgemeinen ca. 95% Ester bilden.

Ich konstatierte diese Thatsache zuerst bei der Untersuchung einiger Präparate von

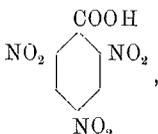
Mesitylenkarbonsäure,

welche ganz wechselnde, aber immer kleine Mengen an Ester lieferten. Ich erhielt aus dieser Säure bisweilen 5%, dann 2% und 1½% an Ester. Dies deutete darauf hin, dass die Bildung des Esters durch wechselnde Beimengungen einer anderen esterifizierbaren Säure bedingt sei. In der That erhält man ja die Säure aus Mesitylglyoxylsäure und es kann bei der Darstellung leicht geschehen, dass der Karbonsäure noch kleine Mengen dieser Säure anhaften. Der Versuch belehrte mich alsbald, dass die

Glyoxylsäure, wie zu erwarten, über 90% Ester liefert. Aus dieser Erkenntnis ergab sich ohne weiteres ein sehr einfaches Mittel, eine Säure von der angegebenen Konstitution von anhaftenden Verunreinigungen dadurch zu befreien, dass man sie wiederholt esterifiziert und die verunreinigenden Säuren als Ester entfernte.

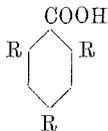
Durch zweimalige Esterifikation konnte ich die Mesitylenkarbonsäure vollkommen rein erhalten und diese reine Säure lieferte bei der Esterifizierung mit Alkohol und Salzsäure bei 0° in 12 Stunden keine wägbaren Mengen an Ester.¹⁾

Die symmetrische Trinitrobenzoesäure:



welche jetzt technisch dargestellt wird und mir in grösseren Mengen zugänglich war, ergab bei der Esterifizierung mit Alkohol ebenfalls keinen Ester. Die technische Säure liefert davon anfangs ca. 1 1/2%, wird sie aber durch einmalige Esterifikation gereinigt, so verschwindet auch diese kleine Menge.

Für die symmetrisch substituierten Säuren, welche die Gruppen CH₃, Br und NO₂ als Substituenten enthalten, und welche durch die allgemeine Formel:



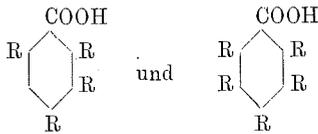
ausgedrückt werden können, war somit die Gesetzmässigkeit festgestellt, und es war anzunehmen, dass alle neutralen Gruppen in derselben Weise wirken würden. Es war nun meine Aufgabe, den Grund der seltsamen Erscheinung aufzusuchen.

¹⁾ Unter Umständen, die zur Zeit (Januar 1896) noch nicht ganz sicher ermittelt sind, erleidet die Mesitylenkarbonsäure eine Veränderung, in welcher sie bei der beschriebenen Behandlung mehr oder weniger Ester liefert. Wird die so veränderte Säure längere Zeit auf ihren Siedepunkt erhitzt, dann destilliert und durch Umkrystallisieren gereinigt, so giebt sie wieder keinen Ester.

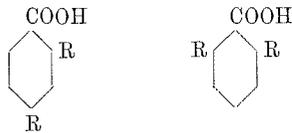
Derselbe konnte liegen in der Anwesenheit:

1. aller drei Substituenten;
2. eines Teiles derselben;
3. der beiden noch unersetzten H-Atome.

Um diese Frage zu prüfen, mussten erstens die Säuren untersucht werden, welche durch weitere Substitution aus den symmetrisch trisubstituierten entstehen, also tetra- und pentasubstituierte Säuren der Formeln:



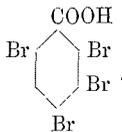
sowie die beiden substituierten Benzoesäuren:



welche aus der symmetrisch trisubstituierten durch Herausnahme je eines Substituenten entstehen können.

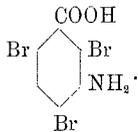
Diese Untersuchung brachte übrigens ziemlich grosse Schwierigkeiten mit sich, da es an bequemen Methoden zur Gewinnung der bezüglichen Säuren fehlte.

Tetrabrombenzoesäure:



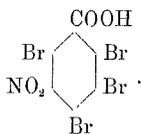
Esterifizierung: Die Säure gab keinen Ester.

Erwähnt sei, dass, wie zu erwarten, auch die Tribrommetaamidobenzoensäure:



keinen Ester gab.

Nitrotetrabrombenzoesäure:

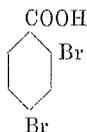


Um auch eine fünffach substituierte Benzoesäure untersuchen zu können, wurde die genannte Säure dargestellt.

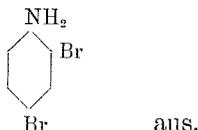
10 gr Tetrabrombenzoesäure (s. oben) wurden in kleinen Portionen zu mässig erwärmter rauchender Salpetersäure gegeben und das Ganze einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach zweistündigem Stehen wurde die Lösung in kaltes Wasser gegossen, die Säure abfiltriert und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Sie bildet farblose Nadeln vom Schmpkt. 235°.

Esterifizierung: Die Säure gab keinen Ester.

2.4 — Dibrombenzoesäure:



Um diese Säure zu gewinnen, gingen wir von dem leicht zugänglichen Dibromanilin:



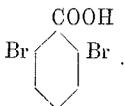
aus.

Dasselbe lieferte, diazotiert und mit Kupfercyanür nach Sandmeyer behandelt, das entsprechende Nitril. Dasselbe wurde mit konzentrierter Salzsäure bei 200° verseift.

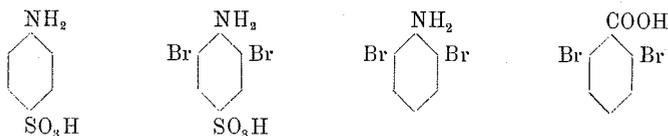
Die Säure bildet feine Nadeln, welche bei 163—164° schmelzen.

Esterifizierung: Die Säure gab 95% Ester.

2.6 — Dibrombenzoesäure:



Die Gewinnung dieser Säure war für die vorliegende Frage von fundamentaler Bedeutung. Nach vielen Versuchen gelangten wir endlich zu derselben, ausgehend von der Sulfanilsäure, durch folgende Stationen:



Das entsprechende 1, 2, 6-Dibromanilin ist schon von Heinichen¹⁾ erhalten worden. Dasselbe wurde auf die gleiche Weise wie das 2, 4-Dibromanilin in die entsprechende Säure übergeführt. Die Säure scheidet sich beim Ansäuern der alkalischen Lösung zuerst als Oel ab. Sie ist ziemlich löslich in Wasser, man nimmt sie daher in Aether auf, verdampft diesen und erhält so kleine Nadeln, welche bei 136—137° schmelzen. Wiederholt umkrystallisiert schmilzt die Säure bei 146,5° C.²⁾

Esterifizierung: Die Säure gab keinen Ester.

Sonach sind alle oben gestellten Fragen experimentell beantwortet. Das Ergebnis ist unzweideutig. Sobald in einer substituierten Benzoesäure die beiden, der COOH-Gruppe benachbarten H-Atome durch Radikale wie Br, NO₂, CH₃ etc., ersetzt sind, resultiert eine Säure, welche durch Alkohol und Salzsäure bei 0° nicht esterifizierbar ist. Die symmetrische (1, 3, 5) Stellung ist nicht notwendig, nur auf die beiden, dem Karboxyl benachbarten Radikale — auf die o-o-Stellung — kommt es an. Das Vorhandensein des dritten, oder weiterer Substituenten ist für das Zustandekommen der Erscheinung ganz unwesentlich.

Nachdem nun die Gesetzmässigkeit bei den Gruppen CH₃, NO₂, Br konstatiert worden, war es von Interesse, auch Säuren, welche die Karboxylgruppe und Hydroxylgruppe als Substituenten enthalten, in dieser Hinsicht zu prüfen.

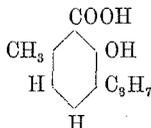
¹⁾ Ann. d. Chem. 253, 267.

²⁾ Nach einer mir von Herrn Professor Claus übersandten Dissertation A. Weills (Freiburg 1889) hatte derselbe die Säure bereits auf anderem Wege erhalten. Der Schmelzpunkt seiner Säure liegt bei 145° C.

Die Hydroxylgruppe

ordnet sich ebenfalls dem neuen Gesetze unter, obwohl ich aus dem Verhalten der Thymotinsäure, welche ich vor Jahren, ehe ich mich mit der Frage der Esterbildung beschäftigte, untersuchte, schliessen zu müssen glaubte, dass die Gesetzmässigkeit für die Hydroxysäuren nicht oder nur in beschränktem Masse gültig sei.

Die Thymotinsäure:



enthält die Karboxylgruppe benachbart zum Methyl und Hydroxyl. Sie gab mir, als ich sie mit Alkohol und Salzsäure in der Kälte esterifizieren wollte, keinen Ester — bzw. weniger als 1%; da ich aber bei langem Kochen ihrer alkoholischen Lösung im Salzsäurestrome den Ester, wenn auch immerhin in beschränkter Ausbeute, erhielt, so schloss ich — da mir die hindernde Wirkung der Methylgruppe bekannt war —, dass die Hydroxylgruppe die Esterbildung zwar erschweren, nicht aber ganz zu verhindern vermöge, wie die übrigen Gruppen.

Obwohl die Zahl der mir zur Untersuchung der Hydroxylgruppe zur Verfügung stehenden Säuren äussert spärlich ist, so konnte ich doch mit Sicherheit konstatieren, dass sich die hydroxylierten Säuren ebenso verhalten, wie die anderen o-o-substituierten Säuren, wenn eine der der Karboxylgruppe benachbarten Substituenten die Hydroxylgruppe ist.

Säuren, welche zwei Hydroxyle in o-o-Stellung enthalten, standen mir bisher nicht zur Verfügung; zweifellos werden sie sich ebenso verhalten.

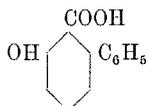
Hervorheben will ich jedoch, dass die mit Hydroxyl substituierten Säuren insofern eine besondere Stellung einnehmen, als die Salicylsäure¹⁾ und ihre Analogen sich bei weitem schwieriger esterifizieren, als die nicht hydroxylierten Säuren. Geprüft werden konnte bisher Thymotinsäure, 2, 3-Naphtolkarbonsäure und o-Phenylsalicylsäure. Die Phloroglucinkarbonsäure eignet sich nicht zur Untersuchung, da sie beim Esterifizieren Kohlensäure abspaltet.

¹⁾ Ber. d. D. Chem. Ges. 28, 189.

Thymotinsäure.

0,5 g der Säure, in der Kälte in der bekannten Weise esterifiziert, lieferten keinen Ester. — Bei der Verarbeitung des Reaktionsproduktes ist, wenn Hydroxysäuren vorliegen, darauf zu achten, dass deren Ester in Alkali löslich sind. Die Ausschüttlung darf daher nicht mit Natron, sondern muss mit verdünnter Sodaauslösung vorgenommen werden, wodurch eine Trennung der Säuren von den Estern ermöglicht wird.

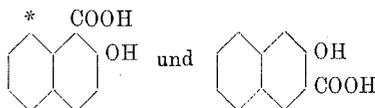
o-Phenylsalicylsäure:



Diese sehr interessante, der Salicylsäure äusserst ähnliche Säure, ist neuerdings von Städel¹⁾ dargestellt worden; eine kleine Probe derselben verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Entdeckers. In bekannter Weise mit Methylalkohol und Salzsäure behandelt, liefert sie keinen Ester.

Naphtolkarbonsäuren.

Hier sei hingewiesen auf das verschiedene Verhalten der beiden Oxynaphtoesäuren:



von welchen die erstere bei 0° keinen Ester liefert, während die isomere sich wie Benzoesäure verhält. (Das besternte Kohlenstoffatom wirkt wie ein Substituent.)

Das Verhalten der Karboxylgruppe und ihr Charakter als Substituent tritt bei den Säuren der Mellithsäuregruppe sowie bei der Pyromellithsäure und der Trimesinsäure ausgezeichnet hervor.

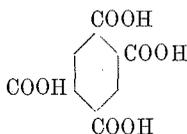
Mellithsäure.

Schon vor 32 Jahren fand Kraut²⁾, dass sich die Mellithsäure mit Alkohol und Salzsäure nicht esterifizieren lässt, und er stellte daher den Ester aus dem Silbersalze mit Jodmethyl dar. Dieser

¹⁾ Berichte d. D. Chem. Ges. 28, 111.

²⁾ Journ. f. prakt. Chem. 87, 64.

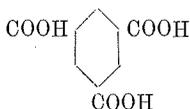
früher sehr auffällige Befund erscheint heute selbstverständlich, da in der Mellithsäure jedes Karboxyl von zwei andern umgeben ist. Um der Sache näher zu treten, habe ich die beiden, einander im übrigen so nahe stehenden Säuren, Mellithsäure und Pyromellithsäure, verglichen. Die Mellithsäure ergab, in Uebereinstimmung mit Kraut's Angabe, keinen Ester. Die Pyromellithsäure dagegen zeigte, wie wir es erwartet hatten, ein gänzlich anderes Verhalten. Mit der Konstitution:



enthält sie kein Karboxyl, welches beiderseitig von benachbarten Substituenten umgeben ist. Dem entsprechend lieferte sie 90 % neutralen (in Alkali unlöslichen) Ester. Die zu diesem Versuche verwandte Pyromellithsäure verdanke ich der Güte des Hrn. v. Baeyer, welchem ich hierfür meinen besten Dank sage.

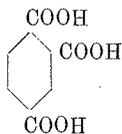
Von grossem Interesse wäre es, die sämtlichen Tri- und Tetrakarbonsäuren des Benzols zu prüfen. Leider sind jedoch diese Säuren zum Teil so schwer zugänglich, dass eine Prüfung mit allen bisher noch nicht vorgenommen werden konnte.

Von den Trikarbonsäuren des Benzols habe ich die Gültigkeit des neuen Gesetzes bei der Trimesinsäure:

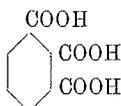


erprobt, von welcher mir Herr Prof. Stohmann ein prächtiges Präparat übersandte. Die Säure giebt — wie zu erwarten — mehr als 90 % des von Stohmann auf anderem Wege erhaltenen Esters.

Die ihr isomere Trimellithsäure:

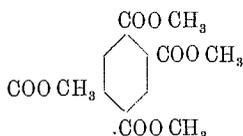


wird sich ebenso verhalten, sie wird einen dreifach substituierten Ester liefern, während die Hemimellithsäure:

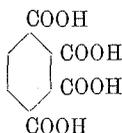


nur einen zweifach substituierten Ester bilden wird.¹⁾

Für die Tetrakarbonsäuren des Benzols habe ich weiter die Gesetzmässigkeit, ausser bei der oben erwähnten Pyromellithsäure, welche einen neutralen Tetramethylester der Formel:



liefert, noch bei der Phrehnitsäure:



nachgewiesen, welche ich ebenfalls der Güte des Hrn. v. Baeyer verdanke. Dieselbe lieferte einen zweifach sauren, in Alkali leicht löslichen Dimethylester vom Schmpkt. 176—177°.

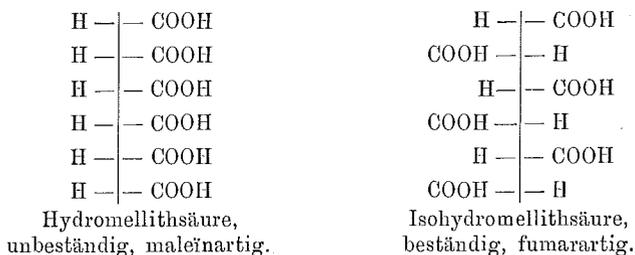
Die Hexakarbonsäure des Benzols, die Mellithsäure, liefert dagegen — in Uebereinstimmung mit der Theorie — keinen Ester.

Die vollkommene Uebereinstimmung dieses Befundes mit der Theorie beweist, dass auch die Karboxylgruppe sich mit Schärfe der für die Gruppen CH₃, NO₂, Br und OH ermittelten Gesetzmässigkeit unterordnet.

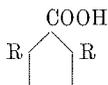
Auch die beiden isomeren Hexahydrokarbonsäuren, die Hydromellithsäure und Isohydromellithsäure habe ich auf Erwägungen stereochemischer Natur zur Untersuchung herangezogen, obwohl das neue Gesetz streng nur bei Benzolderivaten, nicht aber bei Abkömmlingen des Hydrobenzols oder der Fettreihe gilt. Denn während die Mellithsäure keinen Ester liefert, soll die Hydromellithsäure, nach Baeyer's Beobachtung, mit Alkohol

¹⁾ Diese Voraussage ist inzwischen durch Gräbe völlig bestätigt worden.

und Salzsäure einen Ester geben.¹⁾ In Uebereinstimmung stünde hiermit das Verhalten der Trikarballylsäure, Citronensäure und Akonitsäure, welche nach den vorliegenden Litteraturangaben durch Alkohol und Salzsäure bei 0° glatt in Trialkylester übergeführt werden. Es erschien nun sehr interessant die Hydro- und Isohydromellithsäure auf ihre Esterifizierbarkeit zu prüfen, da sich aus den gewonnenen Resultaten vielleicht neue Stützen für die stereochemische Auffassung dieser Säuren herbeischaffen liessen. Nach dem herrschenden, durch A. v. Baeyer auf Grund der van't Hoff'schen Arbeiten begründeten Vorstellungen über die cis- und trans-Säuren sind dieselben als cis- und trans-Form der Cyclohexanhexakarbonsäure anzusehen und können wohl, wenn man das Cyclohexan durch das Schema eines vertikalen Striches andeutet, übersichtlich folgendermassen formuliert werden:



Die Formulierung lässt erkennen, dass die beiden Säuren zur Prüfung der von mir aufgestellten stereochemischen Hypothese geeignet sind. Wird die Esterbildung bei Säuren der Formel:



durch die Raumfüllung der beiden, in o-Stellung befindlichen Substituenten verhindert, so ist zu erwarten, dass die Hydromellithsäure der Esterbildung einen grösseren Widerstand entgegensetzen werde, als die Isohydromellithsäure. Denn bei der letzteren sind die 6 Karboxylgruppen räumlich viel weiter von einander getrennt als bei der Isomeren, bei welcher die Nähe der sämtlichen Gruppen die Esterbildung wohl zu verhindern geeignet erscheint.

¹⁾ Ann. Chem., Supl. 7, 15.

Diese Erwägungen gaben die Veranlassung, das Verhalten der beiden Säuren bei der Esterbildung zu studieren. Vorläufige Versuche ergaben, dass die beiden Säuren bei der Behandlung mit Alkohol und Salzsäure keine neutralen Körper liefern, sondern dass als Produkte der Reaktion nur stark saure, in Wasser leicht lösliche Substanzen entstehen, welche man zunächst wohl geneigt sein konnte, in beiden Fällen für die unveränderten Säuren zu halten. Freilich gelang es nicht, die beiden Produkte ganz als solche rein zu erhalten. Da die Hydromellithsäure bekanntlich eine hygroskopische, aus einem komplizierten Gemenge schwer rein zu erhaltende Verbindung ist, und da die aus Isohydromellithsäure erhaltene Säure sich verschieden von dieser erwies, insofern für das Silbersalz derselben ein geringerer Silbergehalt gefunden wurde, so habe ich, um die Frage nach etwaiger Bildung saurer Ester in ganz unzweideutiger Weise zu entscheiden, gemeinsam mit Hrn. J. van Loon folgenden Weg eingeschlagen:

Die beiden Säuren wurden mit Alkohol und Salzsäuregas in der bekannten Weise behandelt, die erhaltenen Produkte nach völliger Beseitigung des Alkohols (in der weiter unten zu beschreibenden Weise) scharf getrocknet und dann durch mehrtägiges Kochen mit wässriger Natronlauge am Rückflusskühler verseift; alsdann wurde geprüft, ob hierbei Methylalkohol gebildet werde oder nicht. Das Ergebnis war:

Die Hydromellithsäure ergab nicht die geringste Spur von Methylalkohol, während aus der Isohydrosäure Methylalkohol in Substanz isoliert werden konnte, welcher in Jodmethyl übergeführt wurde. Letzteres wurde völlig rein erhalten und mit aller Sicherheit identifiziert. Im folgenden gebe ich die genaue Beschreibung der Versuche.

4 g Hydromellithsäure wurden in bekannter Weise esterifiziert. Nach 12 Stunden setzt man so viel verdünnte Natronlauge zu, bis die Flüssigkeit nur noch ganz schwach sauer reagiert, dampft zur Trockne und erhitzt während eines Tages auf dem Wasserbad, um den Alkohol ganz auszutreiben. Den Rückstand verseift man durch zweitägiges Kochen mit verdünnter Natronlauge, und destilliert dann mit dem Hempel'schen Aufsatz 100 ccm ab. Diese 100 ccm werden noch zweimal fraktioniert; so wurde eine Fraktion von 4 ccm erhalten. Aus dieser Flüssigkeit konnte

durch Sättigen mit Pottasche kein Alkohol abgeschieden werden, während es sehr wohl gelang, aus 400 ccm Wasser 0,1 g absichtlich zugesetzten Methylalkohol zu isolieren.

Das Ergebnis zeigt, dass das Einwirkungsprodukt von Methylalkohol und Salzsäure auf Hydromellithsäure sicher kein Ester ist, wie Baeyer, der es zuerst (in der Aethylreihe) gelegentlich darstellte, aber nicht analysierte, vermutet hatte.¹⁾ Die Reindarstellung eines Silbersalzes aus dem Produkte gelang mir nicht. Dies ist wohl eine teilweise veränderte, vielleicht zum Teil anhydrierte Hydromellithsäure.

Isohydromellithsäure.

Die Isohydromellithsäure stellte ich nach Baeyer²⁾ dar. Sie bildet weisse, harte Prismen, die in Wasser leicht löslich sind.

Zur weiteren Identifizierung stellte ich den neutralen Methyl-ester aus dem Silbersalz und Jodmethyl dar; er zeigte den von Baeyer angegebenen Schmelzpunkt 124°.

Mit 7 g dieser Säure wurde genau verfahren, wie bei der Hydromellithsäure angegeben; bei dieser Operation konnte ca. 0,7 ccm feuchter Methylalkohol in Substanz isoliert werden. Derselbe wurde als Jodmethyl bestimmt und zeigte den richtigen Siedepunkt.

Demgemäss liefert die Isosäure, im Gegensatz zu ihrer isomeren, bei der Behandlung mit Methylalkohol und Salzsäure zwar keinen neutralen, wohl aber einen sauren Methylester.

Dieser wurde in Silbersalz übergeführt, dessen Metallgehalt auf die Formel:

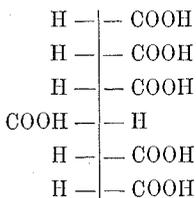


stimmte.

In diesen der Theorie nach vorauszusehenden Ergebnissen darf eine neue Stütze der stereochemischen Hypothese über die Ursache des Estergesetzes erblickt werden. Der Umstand, dass in der Isohydromellithsäure nur ein Karboxyl durch Alkohol und Salzsäure esterifizierbar ist, lässt es möglich erscheinen, dass in ihr nur ein Karboxyl aus der cis- in die trans-Stellung übergegangen sei, dass sie also die Konstitution:

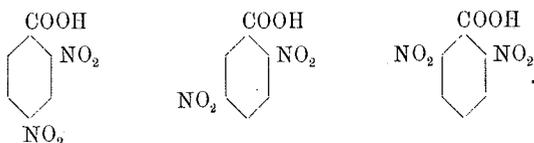
¹⁾ Ann. d. chem. Suppl. 7, 18.

²⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 7, 43.



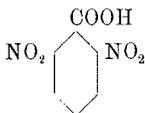
besitze. Diese Formel lässt vermuten, dass die Säure leicht einen Monoester, etwas schwieriger einen Triester geben werde. Die Darstellung dieses letzteren mittels Alkohol und Salzsäure ist mir indessen trotz mehrfacher Versuche nicht gelungen.

Eine weitere Bestätigung und praktische Verwendung fand das Gesetz bei der o-o-Dinitrobenzoesäure, welche sich in eleganter Weise aus dem komplizierten Säuregemisch isolieren lässt, welches bei der Nitrierung der o-Nitrobenzoesäure entsteht. Bei der Nitrierung entstehen nach Griess nicht weniger als drei isomere Binitrosäuren der Formeln:



Die Trennung dieser Säuren erreichte Griess in mühevoller Weise durch fraktionierte Krystallisation der Baryumsalze. Die Isolierung der Säure ist daher eine äusserst schwierige Operation.

Auf Grund der bei der Esterifikation gemachten Erfahrungen musste sich die Trennung der Säuren jedoch leicht durchführen lassen, wenn man sie gemeinsam der Esterifikation unterwarf. Da zwei derselben Ester bilden werden, die dritte aber unangegriffen bleiben wird, so wird voraussichtlich durch eine mehrmalige Behandlung mit Alkohol und Salzsäure die Säure:

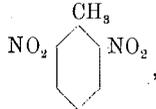


leicht rein erhalten lassen. Ehe ich an die Ausführung dieser Trennung ging, erhielt ich ein Schreiben des Herrn Dr. Eduard Martz in Stuttgart, welcher die Methode der Esterifizierung zur Trennung des oben erwähnten Säuregemisches benutzt hatte. Der-

selbe hat gefunden, dass ein Teil der Säure der Esterbildung entgeht, und er erkannte diesen in der That als fast reine o-o-Dinitrobenzoesäure.

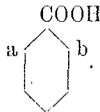
Die für meine Versuche nötige o-o-Dinitrobenzoesäure habe ich auf anderem Wege gewonnen.

Durch die Güte der chemischen Fabrik Griesheim erhielt ich ein Präparat von reinem o-o-Dinitrotoluol:



welches daselbst in grösserer Menge dargestellt und von Herrn Dr. Lepsius eingehend untersucht ist. Durch Oxydation mit Salpetersäure im Rohr bei 150° C. wird dies leicht zu Dinitrobenzoesäure oxidiert. Schon die rohe Säure gibt nur minimale Mengen Ester, aber gerade die Nichtesterifizierbarkeit der reinen Säure ist das beste Mittel zur völligen Reinigung derselben. Wird eine grössere Menge der rohen Säure mit Alkohol und Salzsäure behandelt und so von kleinen Beimengungen befreit, so erhält man die Säure völlig rein. Sie gibt dann keine Spur Ester.

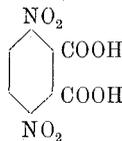
Die o-o-Dinitrobenzoesäure bildet einen vorzüglichen Ausgangspunkt für die Gewinnung unsymmetrisch substituierter Benzoesäure der Formel 1, 2, 6:



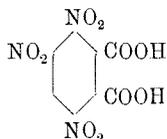
Indem man die Nitrosäure zur Amidosäure reduziert und die Amidogruppe durch andere Reste ersetzt, erhält man leicht unsymmetrisch substituierte Säuren der obigen Formel.

Auch die Dinitrophthalsäuren, welche Herr Professor Will studierte, ordnen sich dem neuen Gesetze unter, worauf mich Herr Professor Will in einer freundlichen Zuschrift aufmerksam machte.

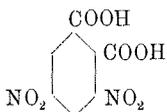
Die Säure:



lieferte ihm mit Alkohol und Salzsäure keinen Ester, während die isomere Säure:

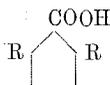


leicht einen Ester, aber, entsprechend der Theorie, nur einen einfach alkylierten gibt. Weiter gibt die Säure:



nach Beilstein und Kurbatow¹⁾ mit Alkohol und Salzsäure einen Monoester.

Von grossem Interesse erschien mir nun die Frage, in wie weit die Esterbildung bei Säuren der Formel:



von der Raumerfüllung der Substituenten abhängig sei und in wie weit diese ihrer Natur und ihrem Atomgewicht nach hemmend auf das Eintreten der Reaktion wirken.

Die Esterbildung kann durch Substituenten, welche sich in o-o-Stellung zur Karboxylgruppe befinden und grösser sind als Wasserstoff, völlig aufgehoben werden; die Salzbildung dagegen, welche momentan eintritt und die Esterbildung in Bezug auf glatten Verlauf und Raschheit des Eintretens bei weitem übertrifft — so z. B. die sofortige Ausfällung der unlöslichen Silbersalze — wird durch die Substituenten nicht beeinflusst. Auch geben die Säuren, welche sich mit Alkohol und Salzsäure nicht esterifizieren lassen, dennoch bei der Behandlung ihrer Silbersalze mit Jodmethyl leicht die Ester. Das Silberatom, durch die Salzbildung an das Karboxyl gebunden, gewinnt unter allen Umständen den für seinen Eintritt notwendigen Platz und schafft dadurch auch Raum für das in seiner Vertretung eintretende Alkyl; oder, in der Sprache eines

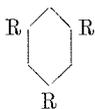
¹⁾ Ann. d. Chem. 202, 227.

derberen Bildes ausgedrückt: das an das Karboxyl tretende Silberatom drängt die benachbarten, die Esterbildung erschwerenden Gruppen so weit aus ihrer Lage, dass sie nunmehr einen störenden Einfluss durch ihre eigene Raumerfüllung nicht mehr auszuüben vermögen.

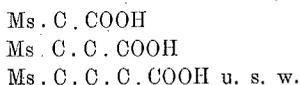
Diese Hypothese lässt eine Anzahl von Erscheinungen als wahrscheinlich voraussehen, deren Eintreffen oder Ausbleiben zur Prüfung ihrer Berechtigung dienen konnte.

Esterbildung bei Säuren mit Seitenketten von verschiedener Kohlenstoffatomzahl.

1. Bei Annahme der genannten Hypothese lässt sich erwarten, dass die Erscheinung verschwinden wird, wenn man das Karboxyl durch Einschieben von einem oder mehreren Kohlenstoffatomen von dem Benzolkern trennt. Bezeichnen wir allgemein ein Radikal $C_6H_2R_3$ (1, 3, 5)

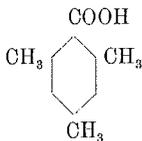


als ein „mesitylenartiges“ und drücken es durch das Zeichen „Ms“ aus, so steht zu erwarten, dass Ms. COOH keinen Ester geben — dass aber die Säuren:



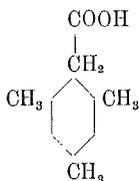
glatt Ester geben werden. Dies konnte an einer Anzahl von Säuren geprüft und bestätigt werden. Die zwischen Ms und COOH stehenden Radikale waren entweder CH_2 - oder CO-Gruppen.

Die Mesitylameisensäure:



(Mesitylenkarbonsäure) liefert, wie schon oben nachgewiesen, bei 0° keinen Ester, während die ihr so ausserordentlich nahe stehende

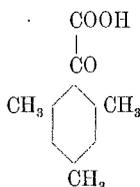
Mesitylessigsäure:



96 % Mesitylessigester liefert.

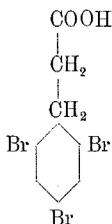
Wie zu erwarten verhält sich die

Mesitylgyoxylsäure:

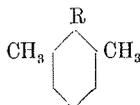


genau so; sie liefert ebenfalls über 90 % Ester.

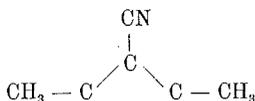
Symmetrische Tribromphenylpropionsäure:



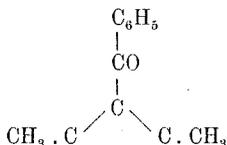
Um zu dieser für die Prüfung der Gesetzmässigkeit wichtigen Säure zu gelangen, gedachte ich, vom Mesitylaldehyd ausgehend, zu der entsprechenden Zimmtsäure zu gelangen und die letztere zu hydrieren. Es zeigte sich jedoch, dass der Mesitylaldehyd der Perkin'schen Synthese nicht zugänglich ist. Es ist dies nicht besonders befremdend, da viele aromatische Körper, welche einen Substituenten in der Stellung:



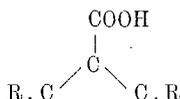
enthalten, gewisse sonst typische Reaktionen nicht zeigen. So z. B. sind die Nitrile:



schwer verseifbar; die Ketone:



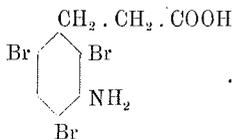
lassen sich nicht in Oxime überführen; die Säuren:



sind nicht oder nur schwer esterifizierbar.

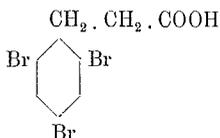
Ich habe daher statt der dreifach methylierten die dreifach gebromte Säure dargestellt. Dies geschah auf einem Wege, welcher sich meist bewährt, wenn es sich um Darstellung symmetrisch trisubstituierter Säuren handelt: es wird eine Nitrogruppe in *m*-Stellung zu der, die Karboxylgruppe tragenden kohlenstoffhaltigen Seitenkette eingeführt, die Nitro- zur Amidogruppe reduziert und dann die Amidosäure mit Bromwasser bromiert. Da nach dem Orientierungsgesetz die so eingeführten Substituenten stets zum Amid in die Para- und in die beiden Orthostellungen treten, so werden auf solche Art stets symmetrisch trisubstituierte Säuren erhalten. Im vorliegenden Falle wurde *m*-Nitrozimmtsäure reduziert, die Amidosäure tribromiert und die Amidogruppe eliminiert. Bei der Reduktion vollzog sich zugleich die Umwandlung der substituierten Zimmtsäure in die entsprechende Phenylpropionsäure.

Tribromamidophenylpropionsäure:



Der Nitrozimmtsäureaethylester wurde in Alkohol suspendiert und dann allmählich Zinkstaub unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure eingetragen. Nach 24-stündigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch mit Soda neutralisiert und mit Essigsäure schwach angesäuert. Aus der sauren Lösung wurde das Zink durch Schwefelwasserstoff gefällt, das Filtrat mit etwas Schwefelsäure versetzt und eingedampft. Da sich das schwefelsaure Salz der in Lösung befindlichen m-Amidohydrozimmtsäure nicht abschied, so wurde die Lösung direkt mit überschüssigem Bromwasser behandelt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde durch Auflösen in Ammoniak und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt, und endlich aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Tribrom-m-amidophenylpropionsäure bildet glänzende Blättchen, die bei 188° schmelzen, sie lieferte bei der Esterifizierung in der Kälte 98,8% Ester.

Symm. Tribromphenylpropionsäure:



entsteht aus der Amidosäure durch Elimination der Amidogruppe mittels Aethylnitrit.

Durch eine siedende alkoholische Lösung der Amidosäure wurde ungefähr 1/2 Stunde lang ein Strom „salpetriger Säure“ geleitet, der auf Zusatz von Wasser erhaltene Niederschlag in Ammoniak gelöst und mit Salzsäure ausgefällt. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert bildet die Säure feine Nadeln, die bei 150° schmelzen. Die Säure gab in der Kälte mit Alkohol und Salzsäure 89% Ester.

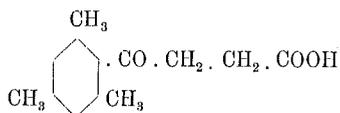
Der Ester bildet feine Nadeln, die bei 78° schmelzen.

Symm. Trimethyl-β-benzoylpropionsäure.

Als Beispiel eines Körpers von der Formel



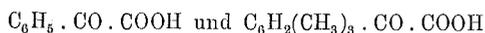
erschien die Verbindung:



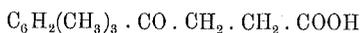
geeignet. Das dieser Mesitylverbindung entsprechende Phenyl-derivat ist von Burker aus Benzol, Bernsteinsäureanhydrid und Chloraluminium erhalten worden. Die gesuchte Verbindung wurde dementsprechend leicht aus Mesitylen gewonnen.

Die aus Ligroinbenzol umkrystallisierte Säure bildet Nadeln und schmilzt bei 109°. Sie lieferte bei der Esterifizierung ca. 90% Ester.

Da sich die aromatischen Glyoxylsäuren, wie



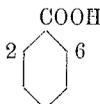
durch Jodwasserstoff bei 160° leicht zu den entsprechenden Phenyl-essigsäuren reduzieren lassen, so hoffte ich, in analoger Weise aus der Säure:



durch Jodwasserstoff Mesitylbuttersäure erlangen zu können. Es zeigte sich jedoch bei diesem Anlass wiederum, dass gewisse Säuren vom Typus der β -Benzoylpropionsäure eine unerwartete Unbeständigkeit zeigen, denn statt der zu erwartenden Mesitylbuttersäure erhielt ich deren Spaltungsprodukte Mesitylen und Bernsteinsäure. Konzentrierte Salzsäure bewirkte die gleiche Spaltung. Diese Erscheinung ist auffallend, da sonst eine solche Spaltung aromatischer Ketone nicht eintritt und daher die Annahme nahe liegt, sie wäre durch die Anwesenheit der Karboxylgruppe bedingt. Wenn dies der Fall ist, so erscheint es bemerkenswert, dass die Glyoxylsäuren, bei welchen doch die Karboxylgruppe mit dem Ketonkarbonyl sogar direkt verbunden ist, bei der angegebenen Behandlung sich vollkommen beständig erweisen und nicht in analoger Weise in Kohlenwasserstoff und Oxalsäure gespalten werden.

In allen bislang mitgeteilten Fällen habe ich lediglich das Eintreten und Ausbleiben der Reaktion geprüft und keine Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf derselben genommen. Es erschien nun nicht unmöglich, da zwei in o-o-Stellung befindliche

Substituenten die Esterifizierung meist ganz aufheben, dass schon ein Substituent allein, einen verzögernden Einfluss ausüben werde. Die herrschende Annahme der freien Drehbarkeit von einfach gebundenen Atomen um die Achse der verbindenden Valenz führt nämlich zu dem Schlusse, dass der Hydroxylwasserstoff der Benzoesäure sich ebenso häufig in der Nähe des Platzes 2 wie des Platzes 6 befindet:



Hindert nun das Eintreten von Radikalen an 2 und 6 die Esterbildung ganz, so ist anzunehmen, dass sie, falls nur einer dieser Plätze besetzt ist, bedeutend langsamer eintreten werde wie beim Freisein beider Plätze. Denn im letzteren Falle kann die Esterbildung in jedem Zeitdifferential vor sich gehen, ist aber einer derselben besetzt, so wird sie sich nur in denjenigen Augenblicken vollziehen, in welchen der Hydroxylwasserstoff sich nicht auf der substituierten, sondern auf der unbesetzten Seite befindet.

Zeitliche Messungen habe ich nun in der Weise vorgenommen, dass isomere Säuren in gleich viel Alkohol, der mit Salzsäure gesättigt war, gelöst wurden und 2 Stunden im gleichen Wasserbehälter der Esterifizierung überlassen wurden. Leider mussten bei diesen Versuchen (abgesehen von der Toluylreihe) die p-Säuren ausser Betracht gelassen werden, da sie in mit Salzsäure gesättigtem Alkohol sehr schwer, teilweise fast unlöslich sind, vergleichende Versuche aber nur mit Lösungen vorgenommen werden können. Die o- und m-Säuren sind indessen in der genannten Flüssigkeit genügend löslich, um den Versuch durchführbar zu machen.

Die Ausführung geschah folgendermassen: Je 1 g der Säure wurde in 10 ccm abs. Aethylalkohol gelöst, die Lösung mit 90 ccm mit Salzsäure gesättigtem abs. Aethylalkohol versetzt und durch dieselbe ein ganz langsamer Strom Salzsäuregas geleitet. Je 2 isomere Säuren wurden gleichzeitig behandelt und befanden sich in dem gleichen Kühlgefäss, dessen Temperatur möglichst konstant auf 20° gehalten wurde. Nach 5 Stunden wurde mit Wasser verdünnt und sowohl der gebildete Ester als die unveränderte Säure bestimmt.

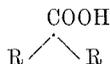
Es ergab sich:

bei	o- 26 %	m- 59 %	p-Toluylsäure 41,8 %	wurden esterifiziert.
bei	o- 30,5 %	m-Brombenzoesäure 69,6 %		wurden esterifiziert.
bei	o- 8,3 %	m-Nitrobenzoesäure 69,9 %		wurden esterifiziert. ¹⁾

Diese Versuche zeigen also auf's Deutlichste, dass stets die o-Verbindungen bei weitem langsamer esterifiziert werden, als ihre Isomeren.

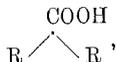
Eine Frage, welche kaum geringeres Interesse beanspruchte, als die Esterbildung, war die nach der Verseifbarkeit isomerer Ester.

Die Säuren der Formel:



setzen der Esterbildung grossen Widerstand entgegen, es könnte daher zunächst erwartet werden, dass sie sich als leichter verseifbar erweisen werden, wie ihre Isomeren. Vom Standpunkte meiner Hypothese aber ist das Gegenteil zu erwarten.

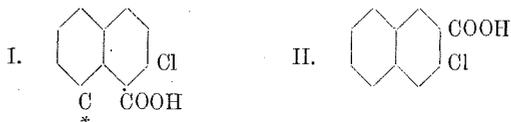
Wird die Esterbildung dadurch erschwert, dass die Raumerfüllung zweier benachbarter Radikale den Zutritt der Alkyle verhindert, so werden diese, wenn sie einmal gewaltsam eingeführt worden sind, wiederum durch die Nähe jener benachbarten Radikale vor weiteren Angriffen geschützt werden. Diese Erwägung führte zu der Annahme, dass die Ester der Säuren:



welche sich schwierig erzeugen lassen — wenn einmal gebildet — auch viel schwieriger verseifbar sein werden, als ihre leicht darstellbaren Isomeren. Diese sich aus der Hypothese ergebende Schlussfolgerung, welche zur Prüfung ihrer Berechtigung besonders brauchbar erscheint, hat sich in der That vollkommen bestätigt.

¹⁾ Genaue und umfassendere Messungen wurden seither von Professor H. Goldschmidt ausgeführt.

Zur Prüfung dienten zunächst die beiden Chlornaphtoesäuren, welche nach Versuchen des Herrn Nerking sich bei der Esterifizierung ganz verschieden verhalten:



Säure I verhält sich gleich einer o-o-disubstituierten Benzoesäure, indem das mit einem Stern bezeichnete Kohlenstoffatom wie ein in o-Stellung befindlicher Substituent wirkt: sie gab mit Alkohol und Salzsäure in der Kälte keinen Ester. Die Säure II aber, bei welcher nur einer der Ortho-Plätze neben dem Karboxyl besetzt ist, gab in der Kälte leicht und glatt mehr als 90% Ester.

Beide Säuren habe ich nun in ihre Aethylester übergeführt — Säure I mittels des Silbersalzes, Säure II mit Hilfe von Alkohol und Salzsäure — und es wurde nunmehr die Verseifungsgeschwindigkeit in folgender Weise bestimmt:

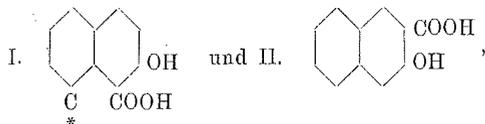
0,7 g jedes der beiden Ester wurden in 9,1 ccm Weingeist gelöst, mit einer Lösung von 1,71 g Aetznatron in 76 ccm Weingeist vermischt und beide Verseifungsgemische in einem und demselben Wasserbehälter von 12° C. 2 Stunden stehen gelassen. Als dann wurde mit Wasser verdünnt, der unangegriffene Ester mit Aether extrahiert und die durch Verseifung gebildete Säure aus der angesäuerten Lösung des Kalisalzes mit Aether extrahiert.

So wurden gewonnen:

aus dem Ester der Säure I: keine wägbaren Mengen Säure,
 " " " " " " II: 0,5 g Säure.

Dies überraschende Resultat zeigt deutlich, dass derjenige Ester, welcher sich schwer bildet, auch bei weitem schwerer verseift wird als der isomere.

Zu einem ganz gleichen Ergebnisse gelangte ich bei der Untersuchung der beiden Oxynaphtoesäuren der Formel:



von welchen die erste bei 0° keinen, die zweite dagegen ca. 90% Ester giebt.

Beide Säuren wurden in ihre Methylester übergeführt, die erstere mittels des Silbersalzes, die zweite mittels Alkohol und Salzsäure; 0,92 g jedes der beiden Ester wurden in 12 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit einer Auflösung von 2,25 g Kali in 50 ccm Weingeist versetzt und beide Lösungen im Wasserbade von 15° C. 4 Stunden stehen gelassen. Alsdann wurde mit Wasser versetzt, die unverseiften Ester mit Kohlensäure ausgefüllt und mit Aether ausgezogen. Darauf wurden die alkalischen Lösungen der entstandenen Kalisalze angesäuert und mit Aether extrahiert. Man erhielt:

aus Ester I: keine wägbaren Mengen,
„ „ II: 0,29 g Säure.

Die Regel, dass Ester, welche sich leicht bilden, auch leicht verseifbar sind und umgekehrt, ist also eine allgemein gültige.

Eine weitere Bestätigung findet diese Regel bei den o-substituierten Benzoesäuren. Ich habe oben gezeigt, dass die o-Brombenzoesäure schwerer esterifiziert wird, als die m-Brombenzoesäure. Die erstere lieferte in einer gewissen Zeit 30,5% Ester, die letztere ca. 70%. Bei der Verseifung der beiden Ester unter genau den gleichen Bedingungen ergab die o-Säure an verseiftem Ester 69%, die m-Säure dagegen 89%. Es zeigt sich hier wiederum, dass der schwerer entstehende Ester auch der schwerer verseifbare ist.

Aehnliche Beobachtungen über die Verseifbarkeit der Ester sind schon früher von Conrad und Brückner, sowie von Brühl und von Wegscheider gemacht worden. Die Erstgenannten¹⁾ fassten ihre in der aliphatischen Reihe gewonnenen Resultate dahin zusammen, „dass die Geschwindigkeit der Verseifung ebenso „wie die Bildung der Ester der ein und mehr basischen Säuren „der Fettreihe mit der Stärke der Säure zunimmt.“ Damit sprachen sie deutlich aus, dass die Geschwindigkeit der Verseifung und die Leichtigkeit der Esterbildung im gleichen Sinne steigen und fallen.

¹⁾ Zeitschr. f. physikal. Chemie, S. 290.

Ein ähnliches Verhalten konstatierte Brühl¹⁾ bei unsymmetrischen Dikarbonsäuren, insbesondere bei der Kamphersäure und Wegscheider bei der Hemipinsäure.

„Verzögerte“ und „verhinderte“ Esterbildung.

Eine äusserst interessante Verschiedenheit der hemmenden Wirkung auf die Esterbildung zeigen die verschiedenen Radikale, welche bei der Untersuchung in Betracht kamen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Säuren, welche neben dem Karboxyl die Radikale: Cl, Br, J, NO₂ enthalten, soweit nachweisbar, gar nicht esterifiziert werden, weder wenn man sie wochenlang in der Kälte, noch viele Stunden lang in der Hitze behandelt. Anders wirken die Radikale CH₃ und OH. Die Säuren, welche diese neben dem Karboxyl enthalten, werden zwar äusserst schwierig esterifiziert, so dass sie bei der meist von mir benutzten Methode (12-stündige Versuchsdauer bei 0°, bei welcher die übrigen einfachen aromatischen Säuren ca. 90% Ester geben) keine nachweisbare Mengen an Ester erzeugen. Arbeitet man aber in der Hitze, indem man einen Salzsäurestrom durch die kochende alkoholische Lösung während 3—5 Stunden gehen lässt, oder lässt man denselben bei 0° wochenlang die Lösung passieren, so werden sie in erheblichem Masse esterifiziert. Als Beispiel diene das folgende:

Mellithsäure, symm. Trinitrobenzoesäure, symm. Tribrom- und Trichlorbenzoesäure, o-o-Dibrombenzoesäure geben weder in der Hitze noch in der Kälte merkliche Mengen von Ester.

Symm. Trinitrobenzoesäure wird bei wochenlangem Behandeln mit Alkohol und Salzsäure nicht nachweisbar esterifiziert.

Dagegen liefern Mesitylenkarbonsäure, Thymotinsäure und Phenylsalicylsäure, bei welchen die Radikale CH₃ und OH neben dem Karboxyl stehen, zwar in der Kälte in 12 Stunden keine merklichen Mengen von Ester, dagegen geben sie bei der geschilderten Behandlung in der Hitze:

¹⁾ B. 25. 1796. 26. 284, 337, 1097.

Thymotinsäure	23,3 %,
Mesitylenkarbonsäure	64,5 %,
o-Phenylsalicylsäure	76,5 % Ester.

Die Mesitylenkarbonsäure gibt, während einer Woche ununterbrochen bei 0° mit Alkohol und Salzsäure behandelt, 26% in zwei Wochen bei gleicher Behandlung 46% Ester.

Es erscheint möglich, dass der auffallende Unterschied, welchen die eine oder andere Klasse von Radikalen zeigt, auf der Verschiedenheit ihrer Grösse beruht.

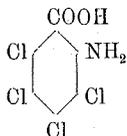
Ob er durch die Grösse der betreffenden Substituenten allein bedingt ist, kann natürlich nicht mit Bestimmtheit behauptet werden, da ja auch andere Unterschiede, wie z. B. die grössere Negativität von Chlor, Brom und Nitro gegenüber dem weniger ausgesprochenen Charakter vom Methyl und Hydroxyl in Betracht kommen. Immerhin stimmt die beobachtete Erscheinung mit der Annahme, von welcher ich ausgegangen war, überein, d. h. diejenigen Radikale, welche die Esterbildung auch in der Wärme aufheben, haben bei weitem grössere Atomgewichte als die, welche nur in der Kälte vollständig verhindernd wirken. Es bestehen nämlich die Beziehungen:

CH ₃ = 15	} vermögen in der Hitze die Esterbildung nur zu erschweren, OH = 17 } nicht aber aufzuheben.
OH = 17	
Cl = 35,4	} heben auch in der Hitze die Esterbildung vollständig auf.
NO ₂ = 46	
Br = 80	
J = 127	

Der Wasserstoff mit dem Atomgewicht 1 erscheint in dieser Reihe nur als das Element mit dem bei weitem kleinsten Atomgewicht, welches daher eine hemmende Wirkung am wenigsten erkennen lässt.

Wenn man auch diese Erscheinungen keineswegs als einen entscheidenden Beweis für die Richtigkeit der Hypothese ansehen wird, muss doch zugegeben werden, dass sie mit derselben in gutem Einklange stehen, und dass ich dieselben, von jener Annahme geleitet, in gewissem Umfange voraussehen konnte. Von besonderem Interesse ist daher die Prüfung weiterer Gruppen von kleinem Atomgewicht, so z. B. der Amidogruppe, deren Gewicht nur 16 beträgt. Freilich lassen sich die aromatischen Amidosäuren mit

Alkohol und Salzsäure nicht in gleicher Weise glatt esterifizieren¹⁾, wie die übrigen Karbonsäuren, da die durch die Amidgruppe bedingte Salzbildung störend wirkt. Allein die Fähigkeit, mit Salzsäure Salze zu bilden, ist bei den, mit mehreren negativen Radikalen substituierten Amidosäuren kaum mehr vorhanden, und so hoffte ich, dass die Untersuchung sich mit der, nicht allzu schwer zugänglichen Tetrachloranthranilsäure:

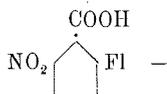


bei welcher das Karboxyl sich zwischen Chlor und der Amidgruppe befindet, werde durchführen lassen.

Es war zu erwarten, dass diese Säure sich den methyl- und hydroxylhaltigen anschliessen, dass also die Amidogruppe die Esterbildung zwar in der Kälte ganz aufheben, in der Hitze aber nur verzögern werde.

Die Säure liefert, wie erwartet, in 12 Stunden bei 0° keine Spur eines Esters, dagegen bei der oben beschriebenen Behandlung in der Hitze 22%. Demnach ist die Erwartung völlig bestätigt; trotzdem möchte ich den Versuch nicht als entscheidend ansehen, da der erhaltene Ester eine amorphe, bei 150—160° verkohlende Substanz ist, welcher zwar in kalten Alkalien unlöslich und durch kochende alkoholische Kalilauge verseifbar ist, im übrigen aber doch nicht die gewöhnlichen Eigenschaften der Ester zeigt. Ich beabsichtige daher, den Versuch noch auf andere negativ substituierte Amidosäuren auszudehnen.

Auch der Einfluss des Fluors, welches den Halogenen analog zu wirken pflegt, aber mit dem Atomgewicht 19 den Radikalen OH und CH₃ nahe steht, verdient geprüft zu werden. Hoffentlich gelingt es, das hierzu erforderliche Versuchsmaterial — eine Säure der Formel:



in genügender Menge zu erlangen.

¹⁾ H. Schiff, Ann. d. Chem. **201**, 366. Vergl. auch G. Müller, Berichte d. D. Chem. Ges. **19**, 1494.

Für die definitive Entscheidung der Frage ist die Untersuchung dieser Säure von entscheidender Bedeutung. Durch die Untersuchung der Fluornitrobenzoesäure wird diese interessante Frage hoffentlich bald ihre definitive Erledigung finden.¹⁾

Noch muss ich darauf hinweisen, dass die relativen Raumerfüllungen der Radikale und Gruppen hier direkt der Grösse ihrer Atomgewichte entnommen sind, abweichend von der Methode, dieselben aus dem beobachteten spezifischen Volumen der Verbindungen abzuleiten. Eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen der einen und der anderen Betrachtungsweise ist nicht zu erwarten. Denn abgesehen davon, dass durch die neueren Forschungen²⁾ das alte Lehrgebäude von dem Molekularvolumen ganz ins Wanken geraten ist, bleibt zu erwägen, dass bei der Berechnung der Raumerfüllung der Radikale aus den spezifischen Volumen sich die gesamte Raumerfüllung derselben ergibt; im vorliegenden Falle aber kommt es auf diese gar nicht an, sondern lediglich auf die Raumerfüllung der dem Benzolkern räumlich nahe stehenden Atome. So erscheint z. B. sehr wohl möglich, dass Methyl und alle seine normalen Homologen ganz den gleichen Wirkungswert haben, da doch vor allem nur das erste, direkt an den Benzolkern gebundene Kohlenstoffatom in Betracht kommt, weniger oder gar nicht aber die anderen, welche räumlich weit von der Karboxylgruppe entfernt sind und daher einen erschwerenden Einfluss auf die Esterbildung ebensowenig ausüben werden, wie Substituenten, welche sich in Meta- und Parastellung zum Karboxyl befinden.

Heidelberg, Januar 1896.

¹⁾ Während des Druckes der Abhandlung ist das Gewünschte gelungen. Die genannte Säure gab wirklich in der Kälte keinen, in der Hitze reichliche Mengen von Ester. Demnach verhält sich Fluor gleich dem CH_3 und OH , aber ganz abweichend von den Halogenen und der Nitrogruppe — wie es nach meiner Theorie zu erwarten war.

²⁾ Man vergleiche besonders Horstmann in Graham-Otto's Lehrbuch der Chemie, 3. Aufl., I. Bd., III. Abt., II. Kapitel, Braunschweig 1893, S. 446.