

Mit Versuchen in dieser Richtung ist zur Zeit Hr. Howard beschäftigt. Dieselben lassen bisher erkennen, dass der Trimethyleniminring durch Säuren aufgespalten wird, sodass unter der Einwirkung von Salzsäure γ -Chlorpropylamin, unter der Einwirkung von Schwefelsäure γ -Oxypropylamin zu entstehen scheint. Dagegen gelingt es glatt, das Trimethylenimin aus der *p*-Toluolsulfoverbindung durch nascirenden Wasserstoff abzuspalten.

Auch die Darstellung des Bistrimethylendiimins und ähnlicher Homologen des Piperazins aus den Sulfamiden ist bereits in Angriff genommen. Ueber die Ergebnisse aller dieser Versuche soll später berichtet werden.

Berlin, den 28. December 1898.

552. Emil Fischer: Einfluss der Salzbildung auf die Verseifung von Amiden und Estern durch Alkalien.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Während das Xanthin stundenlang mit überschüssigem Alkali ohne merkliche Veränderung gekocht werden kann, ist das Trimethylxanthin (Caffein) gegen Basen sehr empfindlich. Durch Erwärmung mit Barytwasser oder verdünnten Alkalien oder selbst durch längeres Schütteln mit letzteren wird es total zersetzt, wobei als erstes Product die von Maly und Andreasch aufgefundene Caffeidincarbonsäure und daraus dann weiter durch Abspaltung von Kohlensäure das Caffeïdin entsteht. Diese Reaction ist nichts Anderes als die Verseifung einer Säureamidgruppe im Alloxankern des Moleküls. Die gleiche Erscheinung habe ich bei der neutralen Tetramethylharnsäure beobachtet. Dieselbe wird ebenfalls, im Gegensatz zu der in alkalischer Lösung sehr beständigen Harnsäure, schon bei gewöhnlicher Temperatur von Alkali zerlegt, wobei wiederum in dem Alloxankern eine Spaltung durch Verseifung eintritt und ein wahrscheinlich dem Caffeïdin analoges Product, das Tetramethylureïdin, entsteht¹⁾.

Die weitere Verfolgung dieser Erfahrung hat mich zunächst in der Puringruppe zu der Ueberzeugung geführt, dass die Verseifbarkeit von Säureamidgruppen durch Alkali ausserordentlich viel rascher stattfindet, wenn das System neutral ist, mit anderen Worten, dass die Salzbildung jene Verseifbarkeit erschwert. Um einen Maassstab für diesen Einfluss zu gewinnen, habe ich bei einer grösseren Anzahl von Purinderivaten die Zersetzung durch Alkali quantitativ bestimmt

¹⁾ Diese Berichte 30, 3013.

und die Resultate der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch zusammengestellt. Die folgende Tabelle enthält die Harnsäure und ihre Methyllderivate.

	angewandte Menge g	Normal- kalilaug ccm	Dauer des Erhitzen auf 100° Std.	zurück- gewonnen g	Verlust in Prozenten	Bemerkungen
Harnsäure a . . .	0.9965	36	36	0.8872	11	Lösung enthielt NH ₃ , aber weniger, als der verschwundenen Harnsäure entsprach.
» b . . .	1.0007	35	36	0.9138	8.7	Bei Versuch b war die Röhre mit Wasserstoff gefüllt.
1-Methylharnsäure	0.5044	15	15	0.4217	16.4	Lösung roch ziemlich stark nach NH ₃ .
7-Methylharnsäure	0.5789	20	16	0.5250	9.3	Gebildetes NH ₃ entsprach nur 5.1 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal.
9-Methylharnsäure	0.5398	16	18	0.3888	28	Gebildetes NH ₃ entsprach 6.67 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal.
1.3-Dimethylharnsäure	0.514	15	18	0.3277	36.2	Gebildetes NH ₃ bez. NH ₂ .CH ₃ entsprach 12.2 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal
1.7-Dimethylharnsäure	0.4968	15	15	0.4231	14.8	Geruch nach NH ₃ .
7.9-Dimethylharnsäure	0.5165	15	15	0.4684	7.4	» » »
3.7-Dimethylharnsäure	0.522	15	17	0.4553	12.8	» » »
3.7.9-Trimethylharnsäure . .	0.4142	10	15	0.2576	37.8	Starker Geruch nach Methylamin.
1.3.7-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffein) .	0.9732	20	36	0.6531	32.9	Rohr war mit Wasserstoff gefüllt.
1.3.9-Trimethylharnsäure . .	0.5036	10	1	0.092	81.7	Lösung roch stark nach Methylamin und entwickelte beim Ansäuern ziemlich viel CO ₂ .
1.7.9-Trimethylharnsäure . .	0.1	2	15	0.0779	22.1	Lösung roch nach Methylamin.

In allen Fällen ist ein Ueberschuss von Alkali angewandt, bei der Harnsäure, den Monomethyl- und Dimethyl-Harnsäuren ungefähr 6 Mol.-Gewichte und bei den Trimethylverbindungen, welche weniger Base für die Salzbildung verbrauchen, ungefähr 4 Mol.-Gewichte. Um den Einfluss der Luft auszuschliessen, geschah das Erhitzen in zugeschmolzenen Röhren aus Resistenzglas und in einigen Fällen in einer Wasserstoffatmosphäre. Der unangegriffene Theil der Säure wurde nach Beendigung des Versuches durch Ansäuern und blosse Krystallisation oder bei leichter löslichen Substanzen durch Eindampfen wieder isolirt. Die durch Zerstörung der Glassubstanz in Lösung gegangene Kieselsäure wurde bei den Bestimmungen selbstverständlich berücksichtigt. In allen Fällen war eine Zersetzung wahrnehmbar, welche sich schon durch die Entstehung von freiem Ammoniak bzw. Methylamin verrieth, deren Menge übrigens, wie einige Bestimmungen zeigten, bei Weitem nicht der Quantität der verschwundenen Säure entsprach, wenn ein totaler Zerfall in Ammoniak, Kohlensäure und Glykokoll angenommen wird. Auf die Untersuchung der Zersetzungspoducte habe ich verzichtet.

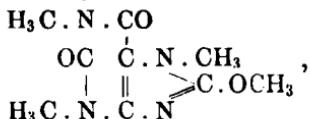
Wie aus der Zusammenstellung ersichtlich ist, schreitet die Empfindlichkeit gegen Alkali im Allgemeinen fort mit der Zahl der eingetretenen Methyle. Noch mehr aber ist sie durch deren Stellung beeinflusst, wie der Vergleich der isomeren Dimethyl- und insbesondere der Trimethyl-Harnsäuren zeigt. Die empfindlichste von allen in der Tabelle angeführten Substanzen ist die 1.3.9-Trimethylharnsäure. Denn sie war schon nach einstündigem Erhitzen zum grössten Theil zerstört. Trotzdem wird auch diese noch bei weitem übertroffen durch die Tetramethylharnsäure, wie namentlich der Vergleich in dem Verhalten gegen Alkali bei gewöhnlicher Temperatur beweist.

0.5216 g der 1.3.9-Trimethylharnsäure wurde in 10 ccm Normalalkalilauge gelöst und 14 Stunden bei 15—20° aufbewahrt. Durch Ausfällen mit Salzsäure und Verarbeiten der Mutterlange konnten 0.4488 g unveränderter Substanz zurückgewonnen werden. Der Verlust betrug also hier nur 14 pCt.

Im Gegensatz dazu wird die Tetramethylsäure, wenn man sie fein gepulvert bei 15° mit der zehnfachen Menge Normalkalilauge schüttelt, in 6 Stunden klar gelöst und völlig zersetzt, und die Reaction würde hier zweifellos noch viel rascher verlaufen, wenn die Substanz in Wasser leichter löslich wäre. Beim Erhitzen mit der obigen Menge Normalkalilauge findet in der That die Aufspaltung fast momentan statt.

Anfänglich glaubte ich, dass dieser Unterschied durch Structurverschiedenheit bedingt sei; denn im Gegensatz zur Tetramethylharnsäure, welche vier Lactamgruppen hat, können alle übrigen Methyl-

harnsäuren, je nach der Zahl der Wasserstoffatome, 1 bis 4 Lactimgruppen enthalten, und es ist sogar wahrscheinlich, dass in den Salzen diese Lactimformen die beständigeren sind. Ich habe deshalb noch das mit der Tetramethylharnsäure isomere Methoxycaffein,



in welchem eine solche Lactimgruppe enthalten ist, geprüft.

0.5 g fein gepulvertes Methoxycaffein wurden mit 10 ccm Normalkalilauge bei 100° geschüttelt. Schon nach 5 Minuten war der allergrösste Theil und nach weiteren 10 Minuten auch der Rest gelöst und völlig zersetzt. Denn beim starken Abkühlen schied sich nichts mehr aus, ebenso wenig beim Ansäuern, während das Methoxycaffein in kaltem Wasser außerordentlich schwer löslich ist.

Der Versuch zeigt, dass auch diese Substanz im Gegensatz zu dem nahe verwandten Hydroxycaffein von warmem Alkali sehr rasch zerstört wird. Mir scheint es deshalb kaum zweifelhaft, dass die Verzögerung der Reactionsgeschwindigkeit hier in engstem Zusammenhang mit der Salzbildung zu bringen ist.

Dass bei den Dioxypurinen (Xanthinen) und bei den Monoxypurinen (Hypoxanthinen) die Verhältnisse ebenso liegen, zeigt die zweite Tabelle.

	angewandte Menge g	Normal- kalilauge ccm	Dauer des Erhitzens auf 100° Stdn.	zurück- gewonnen g	Verlust in Prozenten	Bemerkungen.
Xanthin	0.497	20	12½	0.4721	5	schwacher Geruch nach NH ₃ .
Theobromin . . .	0.9744	20	15	0.5786	40.6	starker Geruch nach NH ₃ und beim Ansäuern Entwicklung von CO ₂ .
Paraxanthin . . .	0.4935	10	15	0.3358	32	starker Geruch nach NH ₃ .
Caffein	2.0	20	¼	—	100	Caffein nicht mehr nachweisbar.
Hypoxanthin . .	0.5115	20	22	0.4564	10.7	Ammoniakgeruch ziemlich stark.
7-Methylhypoxanthin . .	0.5049	12.5	15	0.4599	8.9	Ammoniakgeruch ziemlich stark.
1,7-Dimethylhypoxanthin . . .	0.4	10	2	—	100	starker Geruch nach Methylamin; unveränderte Base nicht mehr nachweisbar.

Für die Bestimmung der unveränderten Quantität wurde beim Xanthin, Theobromin, Paraxanthin, Hypoxanthin und Methylhypoxanthin mit Salzsäure übersättigt, dann mit Ammoniak versetzt, auf dem Wasserbade verdampft, und der Rückstand mit kaltem Wasser ausgelaugt. Die hierbei zurückbleibende Base wurde getrocknet, gewogen, und dann die beigemengte anorganische Substanz (Kieselsäure) durch Glühen bestimmt. Bei Caffein und Dimethylhypoxanthin, welche viel leichter löslich sind, wurde die alkalische Flüssigkeit mit Schwefelsäure schwach angesäuert, dann mit Ammoniak übersättigt, im Vacuum zur Trockne verdampft, zum Schluss unter nochmaligem Zusatz von etwas Ammoniak, und der Rückstand mit Chloroform ausgelaugt. Der Auszug hinterliess beim Dimethylhypoxanthin eine braunrothe, amorphe Masse, welche auch in kaltem Alkohol äusserst leicht löslich war, während das Dimethylhypoxanthin daraus sehr leicht krystallisiert.

Auch hier sind also die beiden neutralen Verbindungen, das Caffein und das Dimethylhypoxanthin, gegen Alkali ausserordentlich viel empfindlicher, als die unvollkommen methylirten und deshalb sauren Substanzen, und wiederum macht sich, wenigstens in der Xanthinreihe, eine stufenweise Veränderung der Stabilität mit der Anzahl der Methylgruppen bemerkbar.

Selbst bei dem Guanin, wo durch den Einfluss der Aminogruppe der elektronegative Charakter des Moleküls abgeschwächt und deshalb die verseifende Wirkung des Alkalis ebenfalls stark vermindert ist, bemerkt man bei der neutralen Dimethylverbindung noch eine ziemlich schnelle Zerstörung, während das Guanin und das Methylguanin unter denselben Bedingungen kaum angegriffen werden.

	angewandte Menge mg	Normal- kalilage ccm	Dauer des Erhitzen auf 100° Stdn.	zurück- gewonnen mg	Verlust in Prozenten	Bemerkungen.
Guanin	0.5092	20	12 $\frac{1}{2}$	0.4882	4.1	schwacher Geruch nach NH ₃ .
7-Methylguanin	0.5003	15	16	0.4914	1.8	
1.7-Dimethylguanin	0.1	1.5	3 $\frac{1}{2}$	—	—	unveränderte Base nicht mehr nachweisbar.

Bezüglich des Dimethylguanins bemerke ich noch, dass schon nach zweistündigem Erhitzen der allergrösste Theil zerstört war. Zum Nachweis der unveränderten Base diente starke Abkühlung der

alkalischen Flüssigkeit und Einimpfen eines Krystallchens. Ich habe mich durch einen besonderen Versuch überzeugt, dass man so in der obigen Lösung 0.01 g der Base noch mit grosser Leichtigkeit erkennen kann, und ich schliesse aus dem negativen Ausfall der Probe, dass nach 3½-stündigem Erhitzen die Menge der unveränderten Base jedenfalls unter 0.01 g gesunken war.

Bei den Adeninen, welche gar keinen Sauerstoff enthalten und deshalb von Alkali bei 100° überhaupt nicht in merklicher Weise angegriffen werden, fällt allerdings der Unterschied weg. Denn hier sind auch die beiden neutralen Methylverbindungen ebenso beständig wie die Stammform. Die Neutralität ist also nicht die Ursache der Aufspaltung durch Alkalien, aber sie beschleunigt dieselbe in hohem Maasse.

Zu ähnlichen Resultaten führt die Betrachtung der *gechlorierten Purine*, bei welchen das Alkali in verschiedener Weise, entweder Halogen ablösend oder hydrolytisch spaltend, wirken kann. Bei den Trichlorpurinen, welche keinen Sauerstoff enthalten, tritt nur die erstere Reaction ein. Dass auch sie durch die Salzbildung beeinflusst wird, zeigt der Vergleich des sauren Trichlorpurins mit den beiden neutralen Methyltrichlorpurinen. Das erstere bildet leicht lösliche Alkalosalze, welche von überschüssiger Lauge bei gewöhnlicher Temperatur kaum verändert werden, und selbst bei 100° ist mehrstündige Einwirkung nötig, um das in Stellung 6 befindliche Chloratom abzuspalten¹⁾. Im Gegensatz dazu wird das neutrale 7-Methyltrichlorpurin schon durch blosses Schütteln mit Normalkalilauge im Laufe von 3 Stunden völlig gelöst, indem es ein Chlor gegen Hydroxyl austauscht und bei 100° erfolgt das Gleiche schon innerhalb einiger Minuten²⁾. Das 9-Methyltrichlorpurin ist zwar bei gewöhnlicher Temperatur, zum Theil wohl wegen seiner Unlöslichkeit, ziemlich beständig, wird aber bei 100° von Normalkalilauge auch innerhalb einiger Minuten unter Abspaltung von einem Chloratom gelöst³⁾.

Das Gleiche wiederholt sich bei den 8-Oxydichlorpurinen. So wird das neutrale 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin, wenn man es fein gepulvert mit der 20-fachen Menge Normalkalilauge bei 100° schüttelt, in 2—3 Minuten klar gelöst, indem es Chlor verliert und in eine chlorhaltige Säure übergeht, welche beim Ansäuern und Abkühlen auskristallisiert und sich in verdünnten Alkalien leicht wieder löst. Im Gegensatz dazu ist das 8-Oxy-2.6-dichlorpurin gegen Alkalien recht beständig, wie folgender Versuch zeigt:

¹⁾ Diese Berichte 30, 2227. Eine Lösung des Trichlorpurins in 3 Mol. Normalkalilauge, welche 30 Stunden bei 12—15° gestanden hatte, enthielt nur sehr wenig Chlormetall und schied beim Ansäuern den allergrössten Theil des Trichlorpurins unverändert aus.

²⁾ Diese Berichte 30, 1847.

³⁾ Diese Berichte 30, 1853.

0.5 g 8-Oxy-2,6-dichlorpurin wurden in 20 ccm Normalkalilauge gelöst und 22 Stunden auf 100° erhitzt. Ein Theil der Substanz war zersetzt, denn die Lösung roch schwach nach Ammoniak und enthielt auch Chlorkalium. Die grössere Menge aber war unverändert, denn durch Säure wurden 0.394 g abgeschieden, welche nach der Untersuchung des Ammoniumsalzes zum grössten Theil aus 8-Oxy-2,6-dichlorpurin bestanden und nur eine relativ kleine Menge eines anderen Productes enthielten.

Denselben Unterschied zeigen das saure 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin und das neutrale 1,7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurin. Das erstere verlor beim 16-stündigen Erhitzen mit der 20 fachen Menge Normalkalilauge auf 100° verhältnissmässig wenig Chlor, und beim Ansäuern wurden fast 80 pCt. der unveränderten Substanz zurückgewonnen. Als andererseits die Dimethylverbindung, fein gepulvert, mit der 20-fachen Menge Normalkalilauge bei 100° stark geschüttelt wurde, war schon nach einer Minute klare Lösung und völlige Zersetzung eingetreten, und beim Ansäuern und Abkühlen der Lösung schied sich eine neue, chlorhaltige Säure ab, welche aus heissem Wasser entweder in feinen Nadeln oder in kleinen, hübsch ausgebildeten Tafeln kristallisierte und ein ziemlich schwer lösliches Natriumsalz lieferte. Da das Chlor bei der Reaction nicht abgelöst wird, so findet hier aller Wahrscheinlichkeit nach eine Aufspaltung des Purinkernes statt.

Als letztes Beispiel gebe ich endlich den Vergleich von Bromxanthin, Bromtheobromin und Bromcaffein. Das erstere wird von überschüssiger Kalilauge bei 100° kaum und selbst bei 120° nur sehr langsam angegriffen¹⁾. Das Bromtheobromin wird zwar beim Erhitzen mit 3 Mol.-Gew. Normalkalilauge auf 100° zum grösseren Theil in 3,7-Dimethylharnsäure verwandelt, aber die Reaction verlangt zur Vollendung viele (7—8) Stunden. Im Gegensatz hierzu ist das Bromcaffein wieder gegen Alkali sehr empfindlich. Als 1 g des fein gepulverten Präparates mit 11 ccm (3 Mol.) Normalkalilauge bei 100° stark geschüttelt wurde, war schon nach 3 Minuten der grösste Theil und nach 9 Minuten auch der Rest gelöst und gleichzeitig zersetzt. Hierbei wird nur eine kleine Menge von Brom abgespalten, das Hauptproduct ist eine bromhaltige, in Wasser leicht lösliche Substanz, welche vielleicht dem Caffeïdin entspricht. Offenbar findet also auch hier eine Aufspaltung des Purinkernes statt. Diese Empfindlichkeit gegen wässriges Alkali ist auch der Grund, warum ich früher zur Darstellung des Hydroxycaffeins zuerst durch Erwärmen mit alkoholischem Kali das Aethoxycaffein darstellte und dieses nachträglich mit Säuren verseifte. Das letztere Verfahren verdient überhaupt bei den neutralen Oxyhalogenpurinen den Vorzug,

¹⁾ Diese Berichte 28, 2480 und 2485.

wenn es sich darum handelt, ohne Aufspaltung des Purinkernes das Halogen durch Hydroxyl zu ersetzen.

Den Oxypurinen ist sowohl in der Structur wie in den Metamorphosen die Cyanursäure ziemlich nahe verwandt. Es war deshalb zu erwarten, dass zwischen der Cyanursäure und dem neutralen Trimethylisocyanurat auch ein ähnlicher Unterschied in dem Verhalten gegen Alkalien bestehen würde. Der Versuch hat das bestätigt.

0.994 g reine, wasserfreie Cyanursäure wurden in 36 ccm Normalkalilauge gelöst und im geschlossenen Rohr 8 Stunden auf 100° erhitzt. Dadurch wurde ein Theil zersetzt, denn die Lösung roch stark nach Ammoniak; aber beim Ansäuern schied sich eine reichliche Menge unveränderter Cyanursäure krystallinisch ab, und der Rest wurde durch Eindampfen der Lösung isolirt. Im Ganzen wurden 0.643 g oder 65 pCt. der angewandten Cyanursäure zurückgewonnen.

Als andererseits 1 g fein gepulvertes Trimethylisocyanurat mit 10 ccm Normalkalilauge bei 40–45° geschüttelt wurde, war schon nach 6 Minuten klare Lösung und völlige Zersetzung eingetreten. Beim Ansäuern der Flüssigkeit mit Schwefelsäure fand starke Entwicklung von Kohlensäure statt. Gleichzeitig entstand ein leicht lösliches Product von der Formel C₅H₁₁N₃O₂, welches zweifellos dem von Limpicht aus Triäthylisocyanurat durch Kochen mit Barytwasser dargestellten Triäthylbiuret¹⁾ entspricht und deshalb als Trimethylbiuret aufzufassen ist. Zur Isolirung der bisher unbekannten Substanz wurde die genau mit Schwefelsäure neutralisierte alkalische Lösung verdampft und der Rückstand mit Alkohol ausgekocht. Beim Verdampfen der alkoholischen Lösung bleibt das Trimethylbiuret als schwach gelb gefärbte, krystallinische Masse zurück; die Ausbeute ist fast der theoretischen gleich. Dasselbe wird entweder aus viel Aether oder noch besser aus warmem Benzol umkrystallisiert. Für die Analyse wurde es im Vacuum getrocknet.

0.1946 g Sbst.: 0.2960 g CO₂, 0.1354 g H₂O.

0.1174 g Sbst.: 29.2 ccm N (753 mm, 17°).

C₅H₁₁N₃O₂. Ber. C 41.38, H 7.59, N 28.96.

Gef. » 41.48, » 7.73, » 28.60.

Das Trimethylbiuret schmilzt bei 126° (corr.), ist in Wasser und Alkohol sehr leicht, in kaltem Benzol ziemlich schwer, in Aether noch schwerer und in Ligroin sehr schwer löslich. Es krystallisiert meist in feinen Nadeln oder Prismen. Ueber den Schmelzpunkt erhitzt, entwickelt es stechend riechende Dämpfe und gibt außerdem ein krystallinisch erstarrndes Destillat.

Die Aufspaltung des Trimethylisocyanurats durch Alkali findet nach folgender Gleichung statt:



¹⁾ Ann. d. Chem. 109, 104.

der Vorgang ist der Spaltung der Tetramethylbarnsäure oder der Verwandlung des Caffeins in Caffeidin an die Seite zu stellen. Anders verbält sich das isomere Trimethylcyanurat; es wird bekanntlich durch Alkali in Cyanursäure oder in Dimethylcyanursäure umgewandelt^{1).}

Die im Vorstehenden geschilderten Erfahrungen haben mich veranlasst, dasselbe Phänomen bei einfacheren Amiden und ferner bei einigen Estern zu verfolgen; ich wählte dafür zunächst die Derivate der Salicylsäure. Auch hier zeigt sich bei dem Salicylamid und dem Salicylsäuremethylester, welche beide noch Alkalialze bilden, eine grössere Beständigkeit bei der Verseifung, als bei dem neutralen Methylsalicylamid bzw. Methylsalicylsäureester.

0.9977 g Salicylamid wurden mit 21.9 ccm Normalkalilauge (3 Mol.) 2 Stunden auf 100° erhitzt, und nach dem Abkühlen das unveränderte Amid durch Einleiten von Kohlensäure in Freiheit gesetzt. Der grösste Theil schied sich sofort krystallinisch ab, der Rest wurde ausgeäthert. Zurückgewonnen: 0.8164 g, mithin ca. 82 pCt. der angewandten Menge.

0.9997 g reines Methylsalicylamid, $C_6H_4<\begin{matrix} CO \cdot NH_2 \\ OCH_3 \end{matrix}$, wurden mit 13.2 ccm Normalkalilauge (2 Mol. Kali, weil hier kein Alkali durch die Salzbildung in Anspruch genommen wird) und 8.7 ccm Wasser (um denselben Verdünnungsgrad wie im vorigen Versuch zu haben) 2 Stunden auf 100° erhitzt, wobei das Product nach ganz kurzer Zeit in Lösung ging. Die rasch abgekühlte Flüssigkeit wurde dann unter guter Kühlung mit festem Kali versetzt und das alsbald ausfallende unveränderte Amid mit Chloroform ausgeschüttelt. Zurückgewonnen: 0.17 g, mithin nur ca. 17 pCt. der angewandten Menge. Aus der Mutterlauge schied sich beim Ansäuern die gebildete Methylsalicylsäure ab, von der 0.65 g isolirt werden konnten. Bei einem zweiten, ganz ähnlich ausgeführten Versuch betrug die Menge des unveränderten Methylsalicylamids 17.8 pCt. der angewandten Quantität.

Bei den Methylestern der Salicylsäure erfolgt die Verseifung bei 100° zu rasch, weshalb der Versuch bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt wurde.

1.0006 g Salicylsäuremethylester, in 20 ccm Normalkalilauge (3 Mol. Kali) gelöst, blieb 3 $\frac{1}{4}$ Stunden bei 15—18° stehen. Durch Uebersättigen mit Kohlensäure und Ausäthern wurden 0.288 g, mithin 28.8 pCt., unveränderter Ester zurückgewonnen.

Als andererseits 1 g Methylsalicylsäuremethylester, $C_6H_4<\begin{matrix} OCH_3 \\ COOCH_3 \end{matrix}$, mit 12 ccm Normalkalilauge (2 Mol. Kali) bei 14° geschüttelt wurde,

¹⁾ A. W. Hofmann, diese Berichte 19, 2067.

war schon nach 1 Stunde klare Lösung und völlige Verseifung eingetreten.

Dass auch bei ungenügender Menge von Alkali der Unterschied bestehen bleibt, zeigt folgender Versuch: Von 1 g Methylsalicylsäureester, welcher in einer Mischung von 3 ccm Doppelnormalkalilauge (1 Mol. Kali) und 4 ccm Methylalkohol gelöst und 2 Stunden bei 17—18° aufbewahrt war, wurden 0.192 g, d. i. 19.2 pCt., zurückgewonnen. Dagegen waren von 1 g Salicylsäuremethylester, welcher in 5 ccm Doppelnormalkalilauge ($1\frac{1}{2}$ Mol. Kali) und 6.5 ccm Methylalkohol 2 Stunden bei derselben Temperatur gestanden hatte, 0.825 g unverändert.

Ein ähnliches Resultat gab der Vergleich des *p*-Oxybenzoësäuremethylesters und des Anissäuremethylesters. Wegen der geringen Löslichkeit des letzteren in Wasser musste der Versuch mit der methylalkoholischen Lösung ausgeführt werden. Dass hierbei die Verseifung sehr viel langsamer stattfindet, ist leicht begreiflich.

2.0049 g *p*-Oxybenzoësäuremethylester wurden in 25 ccm Methylalkohol gelöst und dazu unter Abköhlen 3.15 ccm Kalilauge (in 1 ccm 0.696 g Kali enthaltend, mithin 3 Mol.) zugegeben und $6\frac{1}{3}$ Stunden bei 18° aufbewahrt, dann mit Kohlensäure übersättigt, mit Wasser stark verdünnt und der unveränderte Ester ausgeäthert. Zurückgewonnen: 1.9572 g, mithin zersetzt 2.4 pCt.

2.0012 g Anissäuremethylester, $C_6H_4 < \begin{matrix} OCH_3 \\ COOCH_3 \end{matrix}$, in 25 ccm Methylalkohol gelöst, dazu unter Abköhlen 1.92 ccm derselben Kalilauge (2 Mol. Kali) und 1.2 ccm Wasser hinzugefügt; die Mischung blieb ebenfalls $6\frac{1}{3}$ Stunden stehen, und der unveränderte Ester wurde auch durch Einleiten von Kohlensäure, Zusatz von Wasser und Äthern isolirt. Zurückgewonnen: 1.3284 g, mithin zersetzt 33.6 pCt.

Ferner habe ich den Acetessigester und den neutralen Dimethylacetessigester neben einander geprüft und die Verseifung, welche bei gewöhnlicher Temperatur zu rasch von Statten geht, bei 0° ausgeführt. Eine Lösung von 1 g Acetessigester in 23 ccm Normalkalilauge (3 Mol.), welche bei 0° hergestellt war und auch bei dieser Temperatur gehalten wurde, schied nach 1 Stunde beim Ansäuern noch eine erhebliche Menge unveränderten Esters ab. Als andererseits 1 g Dimethylacetessigester mit 12.7 ccm Normalkalilauge (2 Mol) bei 0° geschüttelt wurde, war nach 10 Minuten der allergrösste Theil und nach 15 Minuten auch der Rest völlig gelöst, und beim Ansäuern fand keine Abscheidung mehr statt. Demnach scheint auch hier die Verseifung durch die Neutralität wesentlich befördert zu werden.

Schliesslich habe ich Hippursäure, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, und Benzoylmethylamid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_3$, verglichen, obschon sie sich in der Zusammensetzung schon stärker von einander unter-

scheiden, als die vorhergehenden Beispiele. Man hätte eigentlich erwarten sollen, dass der Einfluss des elektronegativen Carboxyls in der Hippursäure die hydrolytische Spaltung befördern würde. In Wirklichkeit aber findet dieselbe langsamer statt. 0.977 g Hippursäure wurden mit 16.7 ccm (3 Mol.) Normalkalilauge 2 Stunden auf 100° erhitzt. Zurückgewonnen: 0.4832 g, also gespalten 50.5 pCt. Die unveränderte Hippursäure war von der gebildeten Benzoësäure durch Auskochen mit Ligroin getrennt worden. Andererseits wurden 0.9949 g Benzoylmethylamid mit 14.8 ccm (2 Mol.) Normalkalilauge und 1.9 ccm Wasser 2 Stunden auf 100° erhitzt. Zurückgewonnen: 0.2608 g, mithin gespalten 73.8 pCt.

Dass endlich bei den Cyaniden die Verhältnisse ähnlich liegen, zeigt der Vergleich von Cyankalium und Acetonitril. Von beiden wurde je 1 g mit der für 1 Mol. KOH berechneten Menge Normalkalilauge 3 Stunden auf 100° erhitzt. Von dem ersten waren nach der Bestimmung des Ammoniaks nur 14 pCt. zerstört, und die Mutterlauge enthielt eine grosse Quantität von unverändertem Salz. Bei dem Acetonitril waren dagegen mehr als 90 pCt. in Ammoniak und Essigsäure zerlegt, welche beide titrimetrisch bestimmt wurden, und unverändertes Nitril konnte überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden. Allerdings kann man hier den Einwurf machen, dass das Cyankalium vielleicht nicht die Structur der Nitrile, sondern die der Isonitrile besitzen, und dass die letzteren gegen Alkali beständiger seien.

Der Einfluss der Salzbildung beschränkt sich übrigens nicht auf die Wirkung der Alkalien, sondern tritt auch bei den Umsetzungen mit Kaliumhydrosulfid hervor, wie folgender Fall beweist. Während das saure Trichlorpurin sich in einer normalen Lösung von KHS leicht löst, aber bei Zimmertemperatur in 24 Stunden nur Spuren von Halogen verliert, wird das neutrale 7-Methyltrichlorpurin beim mehrstündigen Schütteln mit derselben Flüssigkeit grösstenteils in Thiochlorpurine verwandelt¹⁾.

Der Unterschied von Chloralhydrat und Trichloressigsäure, von welchen das erstere durch Alkali am leichtesten gespalten wird, gehört vielleicht auch hierhin. Dass man aber in der Verallgemeinerung der Betrachtung nicht zu weit gehen darf, beweist andererseits das Verhalten des Chloracetals, Cl·CH₂·CH(O₂C₂H₅)₂, welches das Halogen an Alkalien sehr viel schwerer abgibt, als der Chloraldehyd oder die Chloressigsäure.

Immerhin glaube ich, dass sich noch viele Beispiele für die obige Regel finden lassen, und welche praktischen Vortheile man aus der Kenntniss derselben bei präparativen Arbeiten ziehen kann, habe ich bei dem Studium der Puringruppe zur Genüge erfahren.

¹⁾ Diese Berichte 31, 432.

Was speciell die Verseifung der Amide und Ester betrifft, so scheint mir nach dem vorliegenden Beobachtungsmaterial der verzögernde Einfluss der Salzbildung ein allgemeines Phänomen zu sein. Wenn dem wirklich so ist, so wäre hier für die Veränderung der Reactionsgeschwindigkeit ein neues Princip erkannt, dessen theoretische Erklärung für die Verwandtschaftslehre nicht ohne Interesse ist.

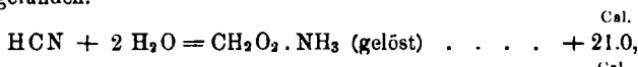
Wie weit dasselbe mit thermischen Verhältnissen zusammenhängt, lässt sich zur Zeit leider nicht übersehen¹⁾.

Lohnender ist die Betrachtung des Phänomens im Lichte der modernen Lösungstheorie, worauf Hr. van 't Hoff mich privatim aufmerksam machte. Bekanntlich nimmt man an, dass bei der Verseifung durch Alkalien die negativ geladenen Hydroxylionen thätig sind.

Bezeichnet man nun bei den oben besprochenen Reactionen die Salze mit Rücksicht auf ihren elektrischen Zustand durch das allgemeine Symbol $\bar{R} \overset{+}{K}$ oder soweit sie ionisiert sind, durch $\bar{R} | \overset{+}{K}$ im Gegensatz zu den neutralen, nicht ionisierbaren Methylverbindungen RCH_3 , so wird man zwischen \bar{OH} und \bar{R} eine elektrische Abstossung annehmen dürfen, welche die chemische Wechselwirkung erschweren kann.

Schliesslich sage ich Hrn. Dr. F. Hübner für die Hülfe, welche er mir bei dieser Untersuchung leistete, besten Dank.

¹⁾ Nur für einen der von mir besprochenen Fälle, für die Verseifung der Blausäure und des Acetonitrils, habe ich die vollständigen thermischen Daten gefunden.



Berthelot, Thermochemie II, 633.

Da der Process in alkalischer Lösung stattfindet, so ist im ersten Falle

Cal.

die Neutralisationswärme $HCN + KOH = \dots \dots + 2.96$ in Abzug zu bringen. Andererseits kann die Neutralisationswärme von Ameisensäure und Essigsäure mit Kali vernachlässigt werden, weil sie gleich gross ist. (Berthelot, Thermochemie II, 198.)

Hier fällt also gegen Erwarten die grössere Wärmetonung 18.04 gegen 12.7 mit der geringeren Reactionsgeschwindigkeit zusammen. Aber man darf darauf kein besonderes Gewicht legen, da es zweifelhaft ist, ob die beiden Cyanverbindungen gleiche Structur haben.

Anders scheinen die Verhältnisse bei Paraoxybenzoësäure und Anissäure zu liegen; denn der Unterschied in der Bildungswärme zwischen Anissäure und ihrem Methylester (135.2—124.4) ist erheblich grösser, als zwischen Paraoxybenzoësäure und ihrem Methylester (138.1—134.4). Aber für die völlige Berechnung fehlt die Neutralisationswärme der Anissäure.