

154. G. Ornstein: Darstellung und Verhalten der β -Methyl- und β -Methyl- α -oxy-cinchoninsäure.

Wie B. Mulert (diese Berichte **39**, 1901) erwähnt, habe ich nach dem von W. Pfitzinger¹⁾ angegebenen Verfahren β -Methyl-cinchoninsäure dargestellt. Diese Säure kann man durch Schmelzen mit Kaliumhydroxyd in die β -Methyl- α -oxy-cinchoninsäure verwandeln, also auf dieselbe Weise, wie Döbner und Miller²⁾ das niedere Homologe in α -Oxycinchoninsäure verwandelt haben.

In beiden Säuren stehen die Carboxylgruppen an einem Kohlenstoffatom, dessen Nachbarn voluminöse Substituenten tragen, die Methylgruppe einerseits, den Rest des Benzolkerns andererseits.

Es war deshalb zu erwarten, daß die Verbindungen sterische Behinderung im Sinne der V. Meyerschen Regeln³⁾ zeigen würden, daß sie also zur Bildung von Estern bei der Einwirkung von Alkohol und Chlorwasserstoff nicht befähigt sein und diese Ester, sowie die zugehörigen Amide nur schwierig verseift werden würden. Der Versuch hat diese Annahme bestätigt.

Die bei Gelegenheit dieser Untersuchung dargestellten Verbindungen sollen im folgenden kurz beschrieben werden⁴⁾.



10 g Isatin wurden in 80 g einer 40-prozentigen Kalilauge gelöst, 3.1 g Propionaldoxim zugesetzt und 12—16 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Den beim Abkühlen abgeschiedenen Krystallbrei, das Kaliumsalz der neuen Säure, saugt man über Glaswolle ab, wäscht mit möglichst wenig eiskalter 40-prozentiger Kalilauge aus, trocknet auf Ton, löst in Wasser und zersetzt mit der berechneten Menge Salzsäure. Die Säure scheidet sich als weißes Pulver ab, das aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wird. Ausbeute ca. 70%. Feine, weiße, perlmutterglänzende Blättchen. Schmp. 254°, übereinstimmend mit dem von K. Daniel⁵⁾ für die auf anderem Wege dargestellte Säure gefundenen. Löslich in heißem Wasser,

¹⁾ Journ. für prakt. Chem. [2] **66**, 263.

²⁾ Diese Berichte **12**, 99 [1879]; diese Berichte **16**, 2157 [1883].

³⁾ Diese Berichte **28**, 183 [1895].

⁴⁾ Ausführlicheres siehe in meiner Inauguraldissertation, Berlin 1904.

⁵⁾ Diese Berichte **23**, 2259 [1890].

Alkohol und Eisessig, sehr schwer löslich in Benzol und Äther. Enthält 2 Moleküle Wasser, die beim Trocknen im Vakuum entweichen.

0.6735 g Sbst. verlieren bei 100—110° 0.1058 g Wasser. — 0.1559 g Sbst.: 0.4025 g CO₂, 0.0656 g H₂O. — 0.1683 g Sbst.: 10.9 ccm N (13°, 757 mm).

C₁₁H₉O₂N. Ber. H₂O 16.00, C 70.56, H 4.82, N 7.51.

Gef. » 15.71, » 70.38, » 4.71, » 7.63.

Das salzsaure Salz entsteht durch Verdunstenlassen einer Lösung der Säure in konzentrierter Salzsäure. Starke, durchsichtige Nadeln, die mit Wasser sofort dissoziieren. Schmp. 240—241°.

Das Platindoppelsalz scheidet sich aus der salzsauren Lösung der Säure auf Zusatz von Platinchlorid als gelbes Pulver ab. Lange, hellorange-gelbe Nadeln aus wenig heißem Wasser mit etwas Salzsäure.

0.3329 g Sbst. verloren bei 100—110° 0.0525 g H₂O. — 0.2406 g Sbst.: 0.0594 g Pt.

(C₁₁H₉O₂N.HCl)₂PtCl₄+8H₂O. Ber. H₂O 15.55, Pt 24.92.

Gef. » 15.77, » 24.69.

Zersetzt sich beim Erhitzen, ohne zu schmelzen.

Pikrat: Aus einem Gemisch einer alkoholischen Lösung der Säure und einer kalt gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung scheidet sich nach eintägigem Stehen ein krystallinischer Brei ab, der aus wenig Alkohol umkrystallisiert wird. Verfilzte gelbe Nadelchen vom Schmp. 222—223°.

0.1523 g Sbst.: 17.9 ccm N (20°, 755 mm).

C₁₁H₉O₂N.C₆H₂(NO₂)₃(OH). Ber. N 13.50. Gef. N 13.60.

Das Natriumsalz wurde durch Auflösen der Säure in Soda, Eindampfen bis zur Staubtrockne und Extrahieren des Rückstandes mit absolutem Alkohol nach Abdampfen desselben als weißes Pulver erhalten.

Das Silbersalz fällt aus den wäßrigen Lösungen der Alkalisalze auf Zusatz von Silbernitrat als feinkrystallinischer, weißer Niederschlag aus. In Säuren und Ammoniak leicht löslich. Krystallisiert aus sehr viel siedendem Wasser in kleinen Nadelchen.

0.1648 g Sbst.: 0.0600 g Ag.

C₁₁H₈AgO₂N. Ber. Ag 36.70. Gef. Ag 36.41.

Beim direkten Erhitzen des Silbersalzes wird ein öliges, braunes Destillat erhalten, aus dem ein bei 187° schmelzendes Pikrat und ein bei 145° schmelzendes Goldchloriddoppelsalz erhalten wurde.

0.1078 g des letzteren lieferten 0.0435 g Au.

Für das Goldchloriddoppelsalz des β-Methyl-chinolins:

C₁₀H₉N.HCl.AuCl₃. Ber. Au 40.72. Gef. Au 40.35.

Sämtliche 3 Daten sind identisch mit denen, die für β-Methyl-chinolin¹⁾ festgestellt wurden.

¹⁾ Diese Berichte 18, 1642 [1885].

Der Äthyl- und der Methyl-ester der β -Methyl-cinchoninsäure entstehen beim 5-stündigen Erhitzen des Silbersalzes der Säure mit der berechneten Menge des betreffenden Jodalkyls im Rohr auf 100—150°.

Der Äthylester krystallisierte nicht. Sein Pikrat bildet schöne, hellgelbe Nadeln (aus Alkohol). Schmp. 175—176°.

0.1526 g Sbst.: 16,8 ccm N (15°, 755 mm).

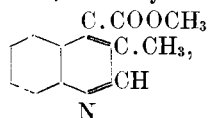
$C_{13}H_{13}NO_2 \cdot C_6H_5(NO_2)_3(OH)$. Ber. N 12.64. Gef. N 12.85.

Das Platindoppelsalz bildet, aus Wasser umkrystallisiert, matte, orangefarbene Plättchen. Schmp. 224—225°.

0.1943 g Sbst.: 0.0442 g Pt.

$(C_{13}H_{13}NO_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$. Ber. Pt 23.20. Gef. Pt 23.15.

Der Methyl-ester der β -Methyl-Cinchoninsäure,



bildet ein weißes, lockeres Pulver, leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, unlöslich in Äther und Benzol.

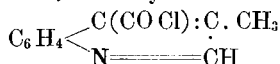
0.1645 g Sbst.: 0.4310 g CO_2 , 0.0828 g H_2O . — 0.1861 g Sbst.: 11 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{12}H_{11}O_2N$. Ber. C 71.60, H 5.51, N 6.98.

Gef. » 71.46, » 5.63, » 6.71.

Der Ester reagierte nicht mit Ammoniak. Das zugehörige Amid konnte nur auf dem Umwege über das Chlorid erhalten werden.

Chlorid der β -Methyl-cinchoninsäure,

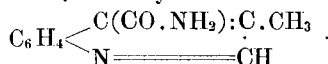


Zur Darstellung dieses Chlorids wird die Säure mit dem dreifachen Gewicht Thionylchlorid im Rohr 5 Stunden auf 100° erhitzt und die Lösung abgedampft. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und mit Ligroin bis zur Trübung versetzt. Das Chlorid scheidet sich in weißen Warzen oder Nadeln aus.

0.1640 g Sbst.: 0.1131 g Ag Cl.

$C_{11}H_9ONCl$. Ber. Cl 17.25. Gef. Cl 17.05.

Amid der β -Methyl-cinchoninsäure,



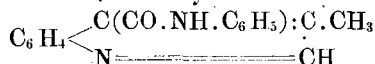
Beim Einleiten von trockenem Ammoniak in die benzolische Lösung des Chlorids fällt ein weißes Pulver aus, welches das oben formulierte Amid und Salmiak enthält. Die Masse wird abgesaugt, mit

kaltem Wasser extrahiert und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Das Amid bildet weiße Nadeln vom Schmp. 228—229°. Die Verbindung ist beständig gegen 15-prozentige kochende Kalilauge, salpetrige Säure bewirkt eine glatte Verseifung.

0.1504 g Sbst.: 21.5 ccm N (21.5°, 762 mm).

$C_{11}H_{10}ON_2$. Ber. N 15.09. Gef. N 14.97.

Anilid der β -Methyl-cinchoninsäure,



Das Anilid wird erhalten, wenn die benzolische Lösung des Chlorids mit dem doppelten der für 2 Mol. berechneten Menge frisch destillierten Anilins versetzt wird. Die Mischung wird eingedampft, mittels verdünnter Salzsäure Anilin und Anilinchlorhydrat entfernt und der Rückstand aus verdünntem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Weiße Flocken oder Nadeln. Schmp. 238—239°.

0.1578 g Sbst.: 14.6 ccm N (18°, 763 mm).

$C_{17}H_{14}ON_2$. Ber. N 10.71. Gef. N 10.89.

α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure,



Fein gepulverte β -Methyl-cinchoninsäure wird in eine Schmelze von 5 Teilen Kali und etwa 2 Teilen Wasser eingetragen und vorsichtig unter fortwährendem Umrühren erhitzt. Die Masse färbt sich unter Aufschäumen braun; ist sie dunkelbraun geworden, so ist die Reaktion beendet. Aus der filtrierten wäßrigen Lösung des Reaktionsgemisches fällt verdünnte Salzsäure die neue Verbindung als bräunlichen Niederschlag aus, der zur Reinigung in sodaalkalischer Lösung mit Tierkohle gekocht wird. Beim Ansäuern der filtrierten Lösung erhält man ein weißes Pulver, das, aus heißem Wasser umkrystallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 311—312° ausscheidet. Die Säure enthält 1 Mol. Krystallwasser.

0.2217 g Sbst. verloren bei 100—110° 0.0186 g H_2O . — 0.1581 g Sbst.: 0.3775 g CO_2 , 0.0627 g H_2O . — 0.1819 g Sbst.: 10.8 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{11}H_9O_3N$. Ber. C 65.02, H 4.47, N 6.92, H_2O 8.70.

Gef. » 65.12, » 4.44, » 6.84, » 8.39.

Die Säure wurde noch auf einem anderen Wege nach der Methode von Camps¹⁾ erhalten durch Kochen von aus Isatin und Propionensäureanhydrid hergestellten Propionylisatin mit ca. 2-proz. Natronlauge.

¹⁾ Chem. Zentralbl. 1900, I, 427. Auf diesem Wege ist die Säure inzwischen auch von Hans Meyer (Monatsh. für Chem. 26, 1322 [1905]) erhalten worden; die Meyersche Publikation ist etwa 1 Jahr nach der Drucklegung meiner Dissertation erfolgt. Den Schmelzpunkt der Säure gibt Meyer zu 315—317° an.

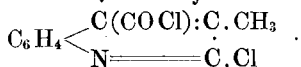
Das Natriumsalz wurde in gleicher Weise wie das der β -Methylcinchoninsäure hergestellt; es bildet ein weißes, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver.

Das Silbersalz wird beim Versetzen der wäßrigen Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitrat erhalten. Es bildet, aus sehr viel heißem Wasser umkrystallisiert, kleine, wasserfreie Nadeln.

0.2120 g Sbst. hinterließen beim Glühen 0.0735 g Ag.

Ber. Ag 34.81. Gef. Ag 34.67.

Chlorid der α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure,

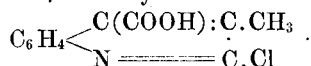


α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure wird mit der dreifachen Menge Thionylchlorid 5 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Die klare Lösung hinterläßt nach dem Abdampfen im Vakuum eine sirupöse, bald krystallinisch werdende Masse, die zur Reinigung mit siedendem Petroläther behandelt wird. Die erhaltene Lösung hinterläßt beim Abdunsten im Vakuum das Reaktionsprodukt in gelblichen, harten, prismatischen Krystallen vom Schmp. 52°. Leicht löslich in allen indifferenten Lösungsmitteln.

0.1745 g Sbst.: 0.2052 g AgCl.

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ONCl}_2$. Ber. Cl 29.07. Gef. Cl 29.08.

α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure,



Diese Säure wird durch Kochen des Chlorids mit Wasser bis zur völligen Lösung erhalten. Aus der eingedampften Flüssigkeit scheiden sich reichlich Krystalle ab, die nach dem Trocknen am Rückflußkühler mit Aceton gekocht werden.

α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure geht hierbei in Lösung, während etwas zurückgebildete α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure zurückbleibt. Zur weiteren Reinigung wird der beim Abdampfen des Acetons verbleibende Rückstand in wenig Aceton gelöst und vorsichtig mit Petroläther versetzt. Die Säure wird so in Form kleiner, weißer Nadeln vom Schmp. 191—192° erhalten.

0.1235 g Sbst.: 0.0790 g AgCl. — 0.1275 g Sbst.: 7.4 ccm N (24°, 745 mm).

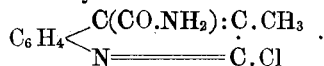
$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. Cl 16.00, N 6.34.

Gef. » 15.82, » 6.54.

Wird die Säure mit Wasser im Rohr auf 120° erhitzt, so wird das in α -Stellung befindliche Chloratom durch die Hydroxylgruppe

ersetzt unter Rückbildung von α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure vom Schmp. 311—312°.

α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure-amid,



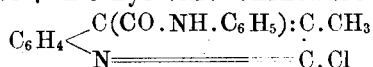
Diese Verbindung erhält man durch Einleiten von trockenem Ammoniak in die Ligroinlösung des α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäurechlorids. Man wäscht die abgeschiedene Masse mit Wasser und krystallisiert aus wenig Alkohol unter Zusatz von heißem Wasser um. Weiße Nadeln vom Schmp. 270—271°.

0.1523 g Sbst.: 16 ccm N (17°, 760 mm). — 0.1319 g Sbst.: 0.0875 g AgCl.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}$. Ber. N 12.07, Cl 16.10.

Gef. » 12.37, » 16.40.

α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure-anilid,

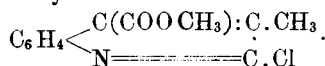


Das Anilid wird durch Behandeln der Ligroinlösung des Chlorids mit dem doppelten der berechneten Menge Anilin gewonnen. Man dampft ein, entfernt Anilin und salzsaures Anilin mit verdünnter Salzsäure und krystallisiert aus heißem Alkohol um. Weiße Flocken vom Schmp. 267—268°.

0.1079 g Sbst.: 9.1 ccm N (20°, 743 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}$. Ber. N 9.47. Gef. N 9.61.

α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure-methylester,



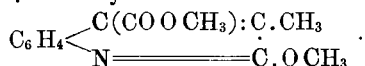
Das Chlorid wird in Methylalkohol gelöst und schnell eingedampft. Die zurückbleibende helle, sirupöse Masse erstarrt bald zu kleinen, weißen Krystallhaufen, die durch Aufstreichen auf Ton und Umkrystallisieren aus Äther weiter gereinigt werden. Weiße Nadeln vom Schmp. 78—79°.

0.2067 g Sbst.: 0.4652 g CO_2 , 0.0824 g H_2O . — 0.1660 g Sbst.: 0.0996 g AgCl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. C 61.13, H 4.28, Cl 15.05.

Gef. » 61.38, » 4.46, » 14.84.

α -Methoxy- β -methyl-cinchoninsäure-methylester,



Die Verbindung entsteht bei 2-stündigem Erhitzen des Chlorids mit überschüssigem Methylalkohol im Rohr auf 100°.

Aus Benzol mit Petroläther lange, weiße Nadeln vom Schmp. 184—185°.

0.1729 g Sbst.: 0.4268 g CO₂, 0.0896 g H₂O. — 0.1538 g Sbst.: 8.4 ccm N (24°, 753 mm).

C₁₃H₁₃O₃N. Ber. C 67.49, H 5.67, N 6.10.
Gef. » 67.32, » 5.80, » 6.22..

Alle Versuche, durch Verseifung dieses Esters oder durch Methylierung der α -Chlor- β -methylcinchoninsäure zu der entsprechenden α -methoxylierten freien Säure zu gelangen, waren erfolglos.

Bei dem letzten dieser Versuche, beim Erhitzen des α -methoxylierten Esters mit Wasser im Rohr auf 180°, hatten sich Nadeln abgeschieden, die nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol den Schmp. 297° zeigten.

Die Analysenzahlen entsprachen der empirischen Formel der gesuchten Säure:

0.1480 g Sbst.: 0.3588 g CO₂, 0.0650 g H₂O.
C₁₂H₁₁O₃N. Ber. C 66.32, H 5.11.
Gef. » 66.12, » 4.91.

Jedoch zeigten die Eigenschaften, Unlöslichkeit in kohlen-saurem Alkali und verdünnten Säuren, Leichtlöslichkeit in freiem Alkali, daß nicht die gesuchte Säure, sondern der isomere Methyl-ester der α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure vorlag; das Methyl am Hydroxyl hatte sich also labiler erwiesen als das am Carboxyl haftende.

Amid und Anilid der α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure wurden aus den entsprechenden Derivaten der α -Chlor- β -methyl-cinchoninsäure durch Erhitzen mit Wasser im Rohr auf 180° erhalten.

α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure-amid,



Zur Reinigung wird die Verbindung in Eisessig gelöst und aus der mit Wasser verdünnten Lösung durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak abgeschieden. Schmp. 353—354°.

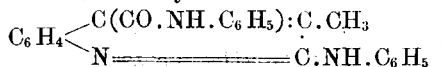
0.1367 g Sbst.: 16.5 ccm N (22°, 765 mm).
C₁₁H₁₀O₂N₂. Ber. N 13.89. Gef. N 14.06.

α -Oxy- β -methyl-cinchoninsäure-anilid,



Das Anilid wurde aus heißem Alkohol unter Zusatz von Petroläther unkrystallisiert. Schmp. 314—315°.

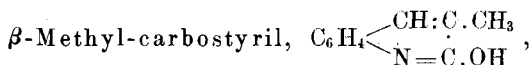
0.1114 g Sbst.: 9.6 ccm N (20°, 758 mm).
C₁₇H₁₄O₂N₂. Ber. N 10.09. Gef. N 10.01.

α -Anilido- β -methyl-cinchoninsäure-anilid,

Die Verbindung entstand beim Erhitzen des Chlorids mit dem dreifachen der berechneten Menge Anilin im Ölbade auf 200°. Das Produkt wurde mit Äther, dann mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen und schließlich mit Alkohol ausgekocht. Weiße Kryställchen, die nur in viel heißem Eisessig löslich waren und hieraus als weißes Pulver erhalten wurden. Schmp. 322—323°.

0.1416 g Sbst.: 14.6 ccm N (23°, 751 mm). — 0.1540 g Sbst.: 16.0 ccm N (23°, 739 mm).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ON}_3$. Ber. N 11.9. Gef. N 11.75, 11.69.

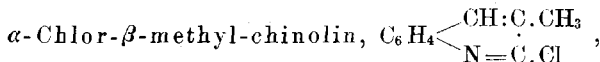


entsteht nach der Methode von Königs¹⁾ durch Erhitzen des gepulverten Silbersalzes der α -Oxy- β -methylcinchoninsäure im Kohlensäurestrom als gelblich-weißes Sublimat, das aus wenig Alkohol unter Zusatz von heißem Wasser in gelblichen, federartigen Nadeln vom Schmp. 234—235° krystallisiert. Aus heißem Aceton kräftige, glänzende Nadeln.

0.1297 g Sbst.: 0.3578 g CO_2 , 0.0678 g H_2O . — 0.1493 g Sbst.: 11.7 ccm N (17°, 738 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}$. Ber. C 75.42, H 5.72, N 8.82.

Gef. » 75.25, » 5.85, » 8.96.



entsteht beim Erhitzen von β -Methyl-carbostyryl, Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid im Ölbade auf 130—140°. Das Reaktionsprodukt wird in Natronlauge gelöst und mit Wasserdampf destilliert. Die gesuchte Verbindung geht in Form von Öltropfen über, die schon im Kühler zu weißen, völlig reinen Krystallen erstarrten. Schmp. 89—90°.

0.1723 g Sbst.: 0.1393 g AgCl.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NCl}$. Ber. Cl 19.97. Gef. Cl 19.99.

Technologisches Institut der Universität Berlin.

¹⁾ Diese Berichte **16**, 2153 [1883].