

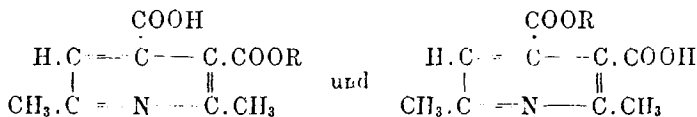
282. Otto Mumm und Else Gottschaldt:

Über die Halbestere der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 20. April 1922.)

In einer früheren Arbeit¹⁾ sind die beiden isomeren Äthylhalbestere der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure beschrieben worden:



Als β -Halbestere wurde derjenige von ihnen angesprochen, der bei vorsichtiger Verseifung des Diäthylesters entsteht, weil erwartet werden mußte, daß die sterisch nicht behinderte Carboxäthylgruppe in γ -Stellung leichter angegriffen würde als die β -ständige, die in beiden Orthostellungen Substituenten enthält. Dagegen war der aus dem Anhydrid mit Alkohol entstehende Halbestere als γ -Halbestere aufgefaßt worden, weil anzunehmen war, daß hier, wieder infolge sterischer Hinderung, der Alkoholrest an die γ -ständige Carboxylgruppe träte.

Von Wegscheider²⁾ ist nun darauf hingewiesen worden, daß dieser Beweis nicht stichhaltig ist, »weil die Halbverseifung bei den stickstoffhaltigen Säuren viele Unregelmäßigkeiten zeigt« und nach seinen Erfahrungen »bei der Bildung von Estersäuren aus Säure-anhydriden und Alkoholen meist nicht die sterische Hinderung in erster Linie maßgebend ist, sondern die Stärke der Carboxyle, indem nämlich die Alkylgruppe an das stärker saure Carboxyl geht«.

Um die Konstitution der beiden isomeren Halbestere endgültig zu klären, schien deshalb ein exakterer Beweis erwünscht, um so mehr, als dadurch das Material zur Ableitung von Gesetzmäßigkeiten bei der Verseifung und Veresterung, das gerade in der Pyridin-Reihe noch sehr beschränkt ist, vermehrt wurde.

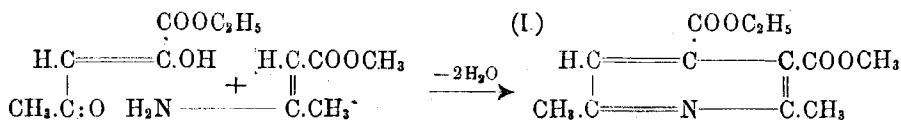
Dieser Beweis ließ sich nun in dem vorliegenden Falle ganz besonders leicht erbringen. Es brauchten nur durch direkte Synthese die beiden isomeren gemischten Methyl-äthyl-ester der Dimethyl-cinchomeronsäure dargestellt zu werden. Da bei diesen aus dem Verlauf der Synthese der Ort der Methyl- und

¹⁾ Mumm und Hüneke, B. 50, 1568 [1917].

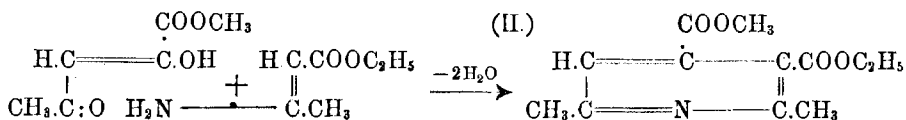
²⁾ B. 51, 1478 [1918]; M. 41, 203 [1920].

Äthylgruppe genau bekannt ist, und da mithin die beiden Carboxylgruppen kenntlich gemacht sind, konnte leicht entschieden werden, ob bei der Halbverseifung das β - oder das γ -ständige Carboxalkyl erhalten bleibt. Damit ist dann aber auch gleich für den isomeren Halbesther die Konstitution festgelegt.

Zur Darstellung des α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- β -methyl- γ -äthyl-esters brachten wir β -Amino-crotonsäure-methylester nach der Methode von Mumm und Hüneke¹⁾ mit aceton-oxalsaurem Äthyl zur Kondensation:



Der isomere β -Äthyl- γ -methyl-ester wurde analog gewonnen durch Kondensation von β -amino-crotonsäurem Äthyl mit aceton-oxalsaurem Methyl:



Zur Vervollständigung wurde auch der Dimethyl-ester bereitet und zwar durch Kondensation von Amino-crotonsäure-methyl-ester und aceton-oxalsaurem Methyl nach derselben Methode.

War die Ansicht von Mumm und Hüneke über die Konstitution der beiden Äthyl-halbesther der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure richtig, so mußte bei der partiellen Verseifung des β -Methyl- γ -äthyl-esters ein Methylester, nämlich der noch unbekannte β -Methyl-halbesther, entstehen, während die Verseifung des isomeren β -Äthyl- γ -methyl-esters zu einem Äthyl-halbesther, nämlich zu dem von Mumm und Hüneke beschriebenen β -Äthyl-halbesther führen mußte. Diese Erwartungen wurden erfüllt. Bei der Verseifung des β -Methyl- γ -äthyl-esters mit alkoholischer Kalilauge erhielten wir einen noch unbekanntesten Ester, der aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 199⁰ krystallisierte und nach der Analyse ein Methylester war; dagegen entstand bei der Verseifung des β -Äthyl- γ -methyl-esters der bekannte Äthylester vom Schmp. 162⁰.

Damit ist bewiesen, daß bei der partiellen Verseifung der neutralen Ester der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure die Estergruppe in γ -Stellung verseift wird unter Bildung des β -Halbesthers. Für

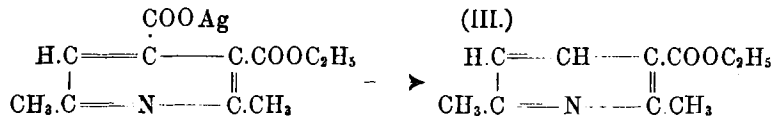
1) B. 50, 1568 [1917].

den Ester, der aus dem Anhydrid mit Alkohol entsteht, bleibt daher nur die Formel des γ -Esters. Es hat sich also bestätigt, daß, wie Mumm und Hüneke annahmen, sowohl bei der partiellen Verseifung als auch bei der Umsetzung des Anhydrids mit Alkohol die sterisch nicht behinderte Carboxylgruppe zunächst reagiert.

Der Vollständigkeit halber wurde auch der γ -Methyl-halbestere aus dem Anhydrid mit Methylalkohol gewonnen. Er stellt eine farblose Krystallmasse vom Schmp. 165° dar. Die Schmelzpunkte der beiden isomeren Methyl-halbestere der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure zeigen dieselben Regelmäßigkeiten wie die der entsprechenden Äthyl-halbestere und die der Methyl-halbestere der Cinchomeronsäure, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

	Cinchomeronsäure- monomethylester:	α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- monomethylester:	monoäthylester:
β -Halbestere	182°	198°	161°
γ -Halbestere	172°	165°	151°

Die Beweisführung für die Konstitution der Halbestere der Dimethyl-cinchomeronsäure fand noch darin eine Stütze, daß das Silbersalz des β -Äthyl-halbesters bei der trockenen Destillation im Vakuum — wenn auch nur in geringer Ausbeute — den bereits von Guareschi und Grande¹⁾ beschriebenen α, α' -Dimethyl-nicotinsäure-äthyl-ester lieferte:



Ein analoger Versuch mit dem Silbersalz des γ -Äthyl-halbesters, der den Ester der α, α' -Dimethyl-iso-nicotinsäure hätte liefern müssen, führte nicht zum Ziel.

In vollem Einklang mit den Ergebnissen der Konstitutionsermittlung steht das Verhalten der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure bei der Veresterung. Kam trockne gasförmige Chlorwasserstoffsäure auf eine absolut-äthylalkoholische Suspension der Säure zur Einwirkung, so entstand als alleiniges Veresterungsprodukt der γ -Äthyl-halbestere. Es wird also auch in diesem Fall die sterisch nicht behinderte Carboxylgruppe in γ -Stellung zunächst angegriffen, während die in β -Stellung befindliche unversehrt bleibt. Die Reaktion ist also vollkommen analog der Darstellung des γ -Halbesters aus dem Anhydrid mit Alkohol.

¹⁾ C. 1899, II, 440; vgl. auch Weiß, B. 19, 1307 [1886].

Als zweites Esterifizierungsmittel wurde methylschwefelsaures Kalium verwandt¹⁾ und mit dem Kaliumsalz der Säure zur Reaktion gebracht. Es ließ sich erwarten, daß in diesem Falle die Veresterung weiterschreiten würde als bei der Veresterung mit Alkohol und gasförmiger Chlorwasserstoffsäure. Diese Erwartung bestätigte sich. Unter Veresterung auch des sterisch behinderten β -Carboxyls entstand der Dimethylester; die Ausbeute daran war allerdings infolge weitgehender Zersetzung unter den angewandten Versuchsbedingungen schlecht.

Nachdem nunmehr die Konstitution der beiden isomeren Halbestere einwandfrei bewiesen war, erschien es von Interesse, die Affinitätskonstanten derselben wie auch der freien α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure zu bestimmen. In der folgenden Tabelle sind die nach der Methode von Ostwald aus Leitfähigkeitsmessungen abgeleiteten Werte zusammengestellt und zum Vergleich die Werte für Cinchomeronsäure selbst und ihre Halbestere hinzugefügt.

	α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure	Cinchomeronsäure
Freie Säure	0.1666 ²⁾	0.21
β -Äthyl-halbestere	0.0019	0.0665
γ -Äthyl-halbestere	0.0021	0.0666

Bei der Betrachtung der Tabelle fällt besonders der große Unterschied in den Affinitätskonstanten für die Halbestere der Cinchomeronsäure und der Dimethyl-cinchomeronsäure auf. Die Ursache dafür dürfte darin zu suchen sein, daß durch die α -ständigen Methylgruppen die basischen Eigenschaften des Pyridin-Stickstoffs verstärkt werden³⁾ und infolgedessen die Neigung zur Bildung innerer Salze zunimmt.

Beschreibung der Versuche.

α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- β -methyl- γ -äthyl-ester (I).

10 g Aceton-oxalsäure-äthylester (dargestellt nach Claisen und Stylos⁴⁾) wurden unter Eiskühlung ziemlich schnell mit 8 g β -Amino-crotonsäure-methylester versetzt und

¹⁾ H. Meyer, M. 15, 164 [1894].

²⁾ Der Wert gilt für etwa 0.01-n. Lösung. Mit steigender Verdünnung nimmt die Affinitätskonstante ab.

³⁾ Die gleiche Erscheinung beobachtet man, wenn man Pyridin mit entsprechenden Homologen vergleicht; z. B. Meyer-Jacobson, II, 3, S. 804 [1920].

⁴⁾ B. 20, 2188 [1887].

lebhaft geschüttelt. Allmählich trat Lösung und Abscheidung von Wassertröpfchen ein. Die durch das Wasser getrübe Lösung blieb über Nacht im Eisschrank stehen; am folgenden Tage wurde sie kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt und das Öl mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde 3 Tage mit Natriumsulfat getrocknet, nach dem Filtrieren der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand im Vakuum fraktioniert. Unter 13 mm Druck gingen bei 158⁰ 11.2 g, entspr. 75% der Theorie, über.

Die Kondensation ließ sich in ätherischer Lösung mit etwa derselben Ausbeute ausführen. Dazu wurden äquimolekulare Mengen Aceton-oxal-säure-äthylester und Amino-crotonsäure-methylester in der 3-fachen Gewichtsmenge absoluten Äthers gelöst und unter Kühlung zusammengegeben. Zum Trocknen wurde sofort Natriumsulfat zugegeben und das Gemisch nach 4-tägigem Stehen, wie oben angegeben, aufgearbeitet.

Der gelb gefärbte Ester erstarrte sehr schwer beim Stehen in einer Kältemischung. Der einmal erstarrte Ester schmolz erst bei 22⁰.

0.1434 g Subst.: 0.3201 g CO₂, 0.0836 g H₂O (nach Dennstedt¹⁾). — 0.4608 g Substanz lieferten soviel NH₃, wie 19.12 ccm $\frac{n}{10}$ -HCl entspricht²⁾.

C₁₂H₁₅O₄N. Ber. C 60.8, H 6.3, N 5.9.

Gef. » 60.9, » 6.5, » 5.8.

Setzt man zu der ätherischen Lösung des Esters eine kaltgesättigte ätherische Lösung von Pikrinsäure, so fällt das Pikrat des Esters aus in Tafeln vom Roh-Schmelzpunkt 141—143⁰. Es ist leicht löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, Benzol und Chloroform, schwer in Äther, mittel in Wasser und Alkohol. Nach dem Unkrystallisieren aus Alkohol zeigt es den Schmp. 143—144⁰.

Zur Darstellung des als Ausgangsmaterial erforderlichen β -Amino-crotonsäure-methylesters verfährt man zweckmäßig folgendermaßen: Je 10 g acetessigsäures Methyl wurden mit etwa den doppelten Volumen absol. Äthers versetzt und auf das gekühlte Gemisch ein Strom von Ammoniak geleitet. Nach 2-tägigem Stehen im Eisschrank war der Ammoniak-Geruch noch wahrzunehmen. Der Äther wurde nun verdunstet, der Rückstand im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet und einmal aus Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 8—9 g, entspr. 80—90% der Theorie.

Ein von Conrad und Epstein³⁾ empfohlener Zusatz von Ammoniumnitrat erwies sich nicht als zweckmäßig, da der auf diese Weise dargestellte Ester schwer frei von Ammoniumnitrat zu erhalten ist.

1) Dennstedt-Verbrennungen sind als solche bezeichnet. Wo nichts angegeben ist, wurde nach Liebig verbrannt.

2) Der Stickstoff wurde nach Kjeldahls Methode mit einer Abänderung von Krüger, B. 27, 609 [1894], bestimmt.

3) B. 20, 3054 [1887].

α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- β -äthyl-
 γ -methyl-ester (II.).

4 g aceton-oxalsaures Methyl, in der 3-fachen Menge absol. Äthers gelöst, wurden unter Eiskühlung schnell mit einer Lösung von 3.6 g β -Amino-crotonsäure-äthylester in der 3-fachen Menge Äther und mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Nach 4-tägigem Stehen im Eisschrank wurde aus der filtrierten Lösung der Äther abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Es gingen unter 0.45 mm Druck bei 115° 4 g reiner Ester, entspr. 60% der Theorie, über. Bei der Destillation im gewöhnlichen Vakuum (13 mm) trat erhebliche Zersetzung ein.

Der gelbliche Ester erstarrte beim Erkalten und schmolz bei 52° . Er war leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Benzol; mittel in Eisessig und Petroläther, aus letzterem krystallisierte er in Prismen.

0.1212 g Sbst.: 0.2706 g CO_2 , 0.0705 g H_2O (nach Dennstedt). —
0.3613 g Sbst. lieferten soviel NH_3 , wie 14.48 ccm $\frac{n}{10}$ -HCl entspricht.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 60.8, H 6.3, N 5.9.
Gef. » 60.9, » 6.5, » 5.6.

Die ätherische Lösung des Esters lieferte beim Versetzen mit einer kaltesättigten ätherischen Pikrinsäure-Lösung das Pikrat des Esters in feinen zu Nestern vereinigten Nadeln, die beim Stehen unter der Mutterlauge in derbere Krystalle übergingen. Es war leicht löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, Benzol und Chloroform, schwer in Äther, mittel in Wasser und Alkohol. Aus letzterem krystallisierte es in zweigartigen Krystallen vom Schmp. 137° .

Ein Gemisch der Pikrate des β -Methyl- γ -äthylesters und des β -Äthyl- γ -methylesters zeigte den wesentlich herabgesetzten Schmp. 122 – 123° .

Der Aceton-oxalsäure-methylester wurde nach der Methode dargestellt, die von Claisen und Stylos¹⁾ für den Äthylester angegeben ist. 20 g oxalsaures Methyl wurden in 10 g getrocknetem und frisch destilliertem Aceton unter Zugabe von etwas Äther gelöst und die Lösung tropfenweise unter Umrühren zu der in einer Schale befindlichen gekühlten Lösung von 4 g Natrium in 40 g absol. Methylalkohol gegeben. Nach mehrstündigem Stehen in Kältemischung wurde das Natriumsalz abgesaugt und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Ausbeute betrug 25 g oder 89% der Theorie. Zur Zersetzung des Natriumsalzes erwies es sich am zweckmäßigsten, das Salz in möglichst wenig Wasser von 0° zu lösen und mit der berechneten Menge 5-n. Schwefelsäure zu zersetzen. Der abgeschiedene Ester wurde filtriert und ge-

1) B. 20, 2188 [1887].

trocknet. Die Ausbeute betrug nur 50%. Geringe weitere Mengen Ester ließen sich durch sofortiges Ausäthern des Filtrats und Verdunsten des Äthers gewinnen.

Dimethyl-cinchomeronsäure-dimethylester.

10 g β -Amino-crotonsäure-methylester, in der 3-fachen Gewichtsmenge absol. Methylalkohols gelöst, wurden unter Eiskühlung ziemlich schnell zu einer Lösung von 12.5 g Acetonoxalsäure-methylester in der 3-fachen Menge absol. Methylalkohols gegeben und die Mischung mit Natriumsulfat zum Trocknen versetzt. Nach 4-tägigem Stehen im Eisschrank wurde der Methylalkohol aus der filtrierten Lösung bei Zimmertemperatur im Vakuum abdestilliert. Es hinterblieb eine eisblumen-artige Krystallmasse vom Roh-Schmelzpunkt 42—43°. Die Krystalle waren leicht löslich in Methylalkohol, Äther, Aceton, Essigester, Eisessig, Benzol und Chloroform; mittel in Wasser und Petroläther. Aus letzterem krystallisierte der Ester in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 48°

0.1064 g Subst.: 0.2308 g CO₂, 0.0548 g H₂O (nach Dennstedt).
0.4184 g Subst. lieferten soviel NH₃, wie 18.60 ccm n/10-HCl entspricht.

C₁₁H₁₃O₄N. Ber. C 59.2, H 5.8, N 6.3.

Gef. » 59.2, » 5.8, » 6.2.

Verseifung des α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- β -methyl- γ -äthyl-esters zum β -Methyl-halbester.

Die Verseifung wurde ausgeführt nach einer Methode, die Kaas¹⁾ bei der Darstellung des Monomethyl-esters der Cinchomeronsäure anwandte. 1 g β -Methyl- γ -äthyl-ester wurde in alkoholischer Lösung unter sehr guter Kühlung langsam mit genau 1 Mol. alkoholischer Kalilauge versetzt. Das Gemisch blieb 1 Tag im Eisschrank stehen und wurde dann auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Durch Ausschütteln mit Äther wurden Spuren etwa unverseiften Methyl-äthyl-esters entfernt. Die Ausbeute an Kaliumsalz betrug 1 g. Zur Umwandlung in den freien Halbester wurden 0.9 g des trocknen Salzes mit der berechneten Menge Chlorwasserstoffsäure versetzt und im Vakuum-Exsiccator eingeengt; der sich in prismatischen Krystallen abscheidende Ester wurde abgesaugt und weiterer Ester aus dem zur Trockne gebrachten Filtrat durch Auskochen mit absol. Methylalkohol gewonnen, aus welchem der Ester beim Erkalten auskrystallisierte. Der so erhaltene β -Methylhalbester der Dimethyl-cinchomeronsäure war leicht löslich in

¹⁾ M. 23, 683 [1902].

Wasser; schwer in Äther und Benzol; mittel in Alkohol, Essigester, Eisessig und Aceton; aus Alkohol krystallisierte er in Nadeln, die in der Mitte verdickt waren, vom Schmp. 198—199°.

0.1045 g Sbst.: 0.2211 g CO₂, 0.0531 g H₂O (nach Dennstedt).
 C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.4, H 5.3.
 Gef. » 57.7, » 5.7.

Verseifung des Dimethyl-cinchomeronsäure-
 β-methyl-γ-äthyl-esters zur Dimethyl-
 cinchomeronsäure.

Durch Kochen mit Salzsäure werden beide Carboxalkylgruppen verseift. 3 g des Esters wurden mit 4.2 ccm konz. Chlorwasserstoffsäure 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten krystallisiert das Chlorhydrat der Dimethyl-cinchomeronsäure aus. Es wird aus verd. Chlorwasserstoffsäure umkrystallisiert und nach dem Auflösen in Wasser mit dem dritten Teil der zur völligen Neutralisation nötigen Menge Alkali versetzt. Beim Einengen im Vakuum-Exsiccator schied sich ein chlorfreier weißer Niederschlag ab, der filtriert wurde. Er schmolz im zugeschmolzenen Schmelzpunktsrohr bei 275°. Der Schmelzpunkt wies auf die Dimethyl-cinchomeronsäure hin, und auch die Löslichkeitsverhältnisse stimmten mit dieser überein.

Das als Zwischenprodukt entstehende salzsaure Salz der Dimethyl-cinchomeronsäure wurde auch direkt aus der Säure dargestellt. Zu diesem Zweck wurde die gepulverte Säure in kochender Salzsäure gelöst und die Lösung im Vakuum-Exsiccator eingengt. Die sich dabei abscheidenden langen Prismen waren bis 330° nicht geschmolzen. Sie waren leicht löslich in Wasser (nach einiger Zeit tritt infolge Hydrolyse Trübung ein), mittel in Eisessig, schwer in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Benzol, Petroläther. Umkrystallisiert wurden sie aus verd. Salzsäure. Dabei krystallisierte das Salz mit 1 Mol. Krystallwasser, das zusammen mit dem Molekül Chlorwasserstoff bei 140° im Vakuum abgespalten wird, indem reine Dimethyl-cinchomeronsäure vom Schmp. 277° zurückbleibt.

0.1150 g Sbst. verloren an Gewicht 0.0252 g.
 C₉H₉O₄N, HCl + H₂O. Ber. HCl + H₂O 21.8. Gef. HCl + H₂O 21.9.
 0.1617 g Sbst. titriert (Phenol-phthalein) verbr. 19.4 ccm ⁿ/₁₀-Na OH.
 C₉H₉O₄N, HCl + H₂O. Ber. 19.4 ccm ⁿ/₁₀-Na OH.

α, α'-Dimethyl-cinchomeronsäure-γ-methyl-
 halbester.

Der γ-Methyl-halbester wurde nach der Methode von Goldschmiedt und Strache¹⁾ gewonnen. 2.1 g Dimethyl-cincho-

¹⁾ M. 10, 157 [1889]; 11, 137 [1890].

meronsäure-anhydrid¹⁾ wurden kalt in absol. Methylalkohol gelöst, filtriert und das Filtrat über Nacht stehen gelassen. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum-Exsiccator zur Trockne gebracht. Der entstandene Ester schmolz roh bei 155—159°; er war leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, schwer in Äther, Ligroin; gut krystallisierte er aus Essigester unter Zusatz von Tierkohle in farblosen, in der Mitte verdickten rhomboedrischen Platten mit abgerundeten Ecken vom Schmp. 165°.

Verseifung des Dimethyl-cinchomeronsäure-
β-äthyl-γ-methyl-esters zum β-Äthyl-halbester.

Die Verseifung wurde ganz wie beim β-Methyl-γ-äthyl-ester ausgeführt. 1 g β-Äthyl-γ-methyl-ester wurde unter guter Kühlung mit 23 ccm alkoholischer Kalilauge (1 Mol) versetzt. Das Gemisch blieb 1 Tag im Eisschrank stehen und wurde dann auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Die Ausbeute an Kaliumsalz betrug nach dem Ausschütteln mit Äther 1.03 g. Zur Umwandlung in den freien Halbester wurde 1 g des Salzes mit der berechneten Menge Salzsäure versetzt und im Vakuum-Exsiccator eingeengt. Die sich abscheidenden Krystalle wurden abfiltriert und ergaben 0.65 g freien Ester; weiterer Ester ließ sich aus dem zur Trockne gebrachten Filtrat durch Auskochen mit Alkohol gewinnen.

Der Ester war mittel löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Essigester, Eisessig; schwer in Äther, Petroläther, Benzol. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, aus dem er in Form feiner Nadeln erhalten wurde, zeigte er den Schmp. 165°. Ein Gemisch mit β-Äthyl-halbester früherer Herstellung vom Schmp. 161° zeigte den zwischen beiden liegenden Schmp. 162°. Es ist also bei der Verseifung der β-Äthyl-halbester der Dimethyl-cinchomeronsäure entstanden, und zwar in größerer Reinheit, als er bis jetzt vorlag.

Umwandlung des β-Äthyl-halbesters
der Dimethyl-cinchomeronsäure in Dimethyl-
nicotinsäure-äthylester (III.).

Um das Silbersalz des β-Äthyl-halbesters darzustellen, wurden 3 g Halbester in Wasser gelöst, fast völlig mit verd. Natronlauge neutralisiert und mit einer wäßrigen Lösung der berechneten Menge Silbernitrat gefällt. Nach mehrstündigem Stehen wurde das Salz filtriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen

¹⁾ Mumm und Hüneke, B. 50, 1571 [1917].

und im Exsiccator getrocknet. Das in quantitativer Ausbeute entstehende Salz ist verhältnismäßig lichtbeständig.

Es wurde in einem schwer schmelzbaren evakuierten Rohr langsam erhitzt; dabei destillierte bei etwa 140° eine fast farblose Flüssigkeit in die mit Kältemischung gekühlte Vorlage. Sie wurde mit Äther aufgenommen und auch der Rohrinhalt mit Äther ausgezogen. Die beim Verdunsten des Äthers zurückbleibende Flüssigkeit wurde im Vakuum fraktioniert. Die Hauptmenge ging unter 18 mm Druck bei 118° als fast farbloser Dimethyl-nicotinsäure-äthylester über. Für diesen ist in der Literatur der Sdp. 255—257 bei gewöhnlichem Druck, 140° bei 30 mm angegeben¹⁾.

0.0915 g Subst.: 0.2249 g CO_2 , 0.0623 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 67.0, H 7.3.

Gef. » 67.0, » 7.6.

Eine ätherische Lösung des Esters liefert mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung ein Pikrat, das aus wenig Alkohol in ganz feinen, zu Warzen vereinigten Nadeln vom Schmp. 139° krystallisiert.

Veresterung der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure zum γ -Äthyl-halbester.

5.4 g gepulverte Säure wurden mit der 10-fachen Menge absol Äthylalkohols aufgeschwemmt und ein Strom von gasförmiger, getrockneter Salzsäure in das Gemisch geleitet. Dabei erwärmte sich das Gemenge, und in kurzer Zeit war eine klare Lösung entstanden. Bald aber schied sich wieder ein weißer Niederschlag ab. Von nun an wurde das Gemenge auf dem Wasserbade erwärmt und dabei noch etwa 1 Stde. Salzsäure eingeleitet. Danach wurden Alkohol und Salzsäure im Vakuum bei Wasserbadtemperatur abdestilliert und der letzte Rest im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und Natronkalk entfernt. Da sich für das als feste weiße Masse zurückbleibende salzsaure Salz kein geeignetes Krystallisationsmittel fand, wurde das Rohprodukt mit der Hälfte der zur völligen Neutralisation nötigen Menge Natriumhydroxyd, die durch eine Titration ermittelt wurde, versetzt und die Lösung im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand wurde das Veresterungsprodukt durch Auskochen mit Alkohol und Einengen der alkoholischen Lösung in einer Menge von 3 g erhalten. Es zeigte den Schmp. 151 — 152° , sein Gemisch mit dem aus Anhydrid dargestellten γ -Äthyl-halbester der Dimethyl-cinchomeronsäure schmolz bei der gleichen Temperatur. Beide sind demnach identisch, und es entsteht also bei der Veresterung

¹⁾ vergl. C. 1899, II 140 u. B. 19, 1307 [1886].

der freien Säure mit Äthylalkohol und gasförmiger Salzsäure der γ -Äthyl-halbest. er.

Veresterung der α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure
zum Dimethylester.

Die Veresterung wurde nach der Methode von H. Meyer¹⁾ ausgeführt. 1.15 g bei 110° getrocknetes Kaliumsalz der Dimethyl-cinchomeronsäure wurden mit 1.3 g trockenem methylschwefelsaurem Kalium innig vermischt und, mit trockenem Methylalkohol angerührt, im Bombenrohr 7 Stdn. auf 135° erhitzt. Die filtrierte braune Lösung wurde im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure zur Trockne gebracht. Es hinterblieb ein dunkelbrauner Rückstand, aus dem sich mit heißem Petroläther ein Körper ausziehen ließ, der beim Erkalten in weißen, zu Warzen vereinigten Nadeln krystallisierte. Der zum zweiten Male umkrystallisierte Körper zeigte den Schmp. 48° des Dimethylesters, und auch der Misch-Schmelzpunkt beider Substanzen ergab denselben Wert. Bei der Veresterung der Säure mit methylschwefelsaurem Kalium entsteht also — allerdings unter weitgehender Zersetzung des Ausgangsmaterials — der Dimethylester.

Bestimmung der Affinitätskonstanten.

Die Bestimmungen wurden nach der Methode von Ostwald²⁾ ausgeführt. Die Temperatur betrug 25°. Das Leitfähigkeitswasser war nach Nernst³⁾ durch Ausfrierenlassen von destilliertem Wasser dargestellt.

In den folgenden Tabellen bedeuten: v das Volumen in Litern, in welchem 1 Mol der Substanz gelöst ist, λ die molekulare Leitfähigkeit, λ_∞ die nach Ostwald geschätzte molekulare Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung und K die Affinitätskonstante.

α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- β -äthylhalbest. er.

$$\lambda_\infty = 374$$

v . . .	100	200	400	800
λ . . .	15.12	22.76	31.42	43.88
K . . .	0.0017	0.0019	0.0019	0.0019

$$K = 0.0019.$$

¹⁾ M. 15, 164 [1894].

²⁾ vergl. z. B. Ostwald-Luther, Leipzig 1902, S. 395 u. f.

³⁾ Ph. Ch. 8, 120 [1891].

α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure- γ -äthylhalbester.

	$\lambda_{\infty} = 374$			
ν . . .	108.1	216.2	432.4	864.8
λ . . .	17.41	24.67	33.78	46.35
K . . .	0.0021	0.0021	0.0021	0.0020
	K = 0.0021.			

 α, α' -Dimethyl-cinchomeronsäure.

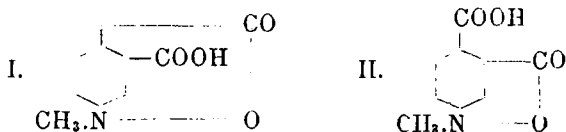
	$\lambda_{\infty} = 376$				
ν . . .	87.7	175.4	350.8	701.6	1403.2
λ . . .	118.8	156.0	189.7	233.0	269.8
K . . .	0.1666	0.1676	0.1463	0.1439	0.1301.
	K = 0.1666.				

233. Otto Mumm und Else Gottschaldt:
Über Apophyllensäure und α, α' -Dimethyl-apophyllensäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 20. April 1922.)

Als Apophyllensäure hatte Wöhler¹⁾ ein im Jahre 1844 entdecktes Abbauprodukt des Narkolins bezeichnet, das durch spätere Arbeiten²⁾ als Methyl-betain der Cinchomeronsäure erkannt worden ist. Zweifelhaft ist nur noch, ob ihm die Formel eines β -carboxylierten Isonicotinsäure-methylbetains (I.) oder diejenige eines γ -carboxylierten Nicotinsäure-methylbetains (II.) zukommt.



Für Formel I. spricht die Tatsache, daß der Cinchomeronsäure- γ -methylhalbester sich bei erhöhter Temperatur quantitativ in Apophyllensäure umlagern läßt, und die Entstehung von Isonicotinsäure-betain³⁾ aus Apophyllensäure beim Erhitzen mit Phenol. Daß der aus Apophyllensäure über ihr Silbersalz mit Jodmethyl zu erhaltende Ester⁴⁾, wie feststeht, sich von Formel II. ableitet, deutet dagegen darauf hin, daß der Säure diese Formel zukommt.

1) A. 50, 21 [1844].

2) v. Gerichten, A. 210, 79 [1881]; Roser, A. 231, 119 [1886].

3) Goldschmidt und Hönigschmid, M. 24, 705 [1903].

4) Kirpal, M. 24, 519 [1903].