

Über einige Derivate der Chinolinsäure und Cinchomeronsäure

von

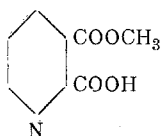
Dr. Alfred Kirpal.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Juli 1900.)

In meiner Abhandlung »Über die Ester der Chinolinsäure und Cinchomeronsäure«¹ habe ich einen sauren Ester der Chinolinsäure beschrieben, den ich durch verschiedenartige Esterificierungsmethoden, in besonders glatter Weise, durch Einwirkung von Methylalkohol auf Chinolinsäureanhydrid, erhalten habe.

Es wurde damals constatirt, dass dieser Ester beim Erhitzen über 140° Kohlensäure abspaltet und in Nicotinsäuremethylester übergeht, weshalb er als Chinolinsäure-β-Methylester



angesprochen wurde.

Auf Grund von Untersuchungen, die ich in der letzten Zeit vorgenommen habe, sehe ich mich genöthigt, von dieser Ansicht über die Constitution der von mir dargestellten Chinolinsäure-β-Methylester Abstand zu nehmen.

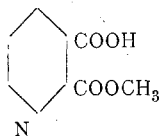
Philips² hat durch Einwirkung von Ammoniak auf Chinolinsäureanhydrid eine Chinolinaminsäure erhalten, in

¹ Monatshefte für Chemie, 20, 766.

² Annalen, 288, 253.

welcher das in α -Stellung befindliche Carboxyl amidiert ist, wie er durch den Abbau bis zu α -Oxypyridin bewiesen hat. Da diese Aminsäure, ebenso wie die von Goldschmiedt und Strache¹ dargestellte Cinchomeronaminsäure außerordentlich leicht verseifbar ist und mit Wasser in saures chinolinsaures Ammonium übergeht, hatte ich die Hoffnung, durch Behandlung der Chinolinaminsäure mit Methylalkohol, die Amidogruppe durch Methoxyl ersetzen zu können und so den gesuchten isomeren, sauren Ester der Chinolinsäure zu erhalten. Thatsächlich wurde die Philips'sche Chinolinaminsäure, bei mehrstündigem Erhitzen mit Methylalkohol im Einschmelzrohre auf 100°, vollkommen in sauren Methylester umgewandelt; der entstandene Ester war jedoch identisch mit dem von mir schon dargestellten, den ich als Chinolinsäure- β -Methylester bezeichnet hatte.

Ich versuchte nun, die umgekehrte Reaction anzuwenden, indem ich wässriges Ammoniak auf den Ester einwirken ließ; hierbei erhielt ich Chinolinaminsäure, welche genau den von Philips angegebenen Schmelzpunkt von 168·5° hatte, und welche ich durch Abbau in α -Oxypyridin übergeführt habe. Da nun bei der Überführung der Aminsäure in den Ester und umgekehrt des Esters in die Aminsäure ein Ortswechsel der verschiedenen Gruppen als höchst unwahrscheinlich erscheint und auch bei dem Hofmann'schen Abbau eine Umlagerung kaum denkbar ist, muss Methoxyl, wie Amidogruppe in α -Stellung sich befinden, und dem von mir beschriebenen Ester muss die Formel eines Chinolinsäure- α -Methylesters zukommen:



Die Umwandlung von Chinolinsäure- α -Methylester, beim Erhitzen, in Nicotinsäuremethylester, die bei nöthiger Vorsicht außerordentlich glatt verläuft, erfordert demnach die Annahme einer Wanderung des Methyls. Im Anschlusse daran habe ich das Verhalten von neutralem Chinolinsäuremethylester beim

¹ Monatshefte für Chemie, 11, 138.

Erhitzen untersucht und gefunden, dass der Ester hiebei theils in Pyridin zerfällt, theils unverändert destilliert; wird er jedoch mit Nicotinsäure innig gemischt und dann erhitzt, so ist neben Pyridin das Entstehen von Nicotinsäureester nachzuweisen. Eine Mischung von Picolinsäuremethylester und Nicotinsäure ließ jedoch beim Erhitzen das Entstehen von Nicotinsäureester nicht erkennen. Nach dem Gesagten könnte die Möglichkeit einer intermediären Bildung des Neutralesters bei der Umwandlung des Chinolinsäure- α -Methylesters in Nicotinsäureester abgeleitet werden, doch will ich hinzufügen, dass es mir nicht gelungen ist, ein solches Zwischenproduct nachzuweisen.

Schon vor längerer Zeit hat Wegscheider¹ eine ähnliche Wanderung bei der α -Hemipinmethylestersäure beobachtet, und jüngst haben Wegscheider und Lipschitz² bei dem Studium der Ester der 3-Nitrophthalsäure mit meinen Beobachtungen analoge Umlagerungserscheinungen wahrnehmen können.

Chinolinsäuremonomethylester aus Chinolin- α -Aminsäure.

1 g Chinolinaminsäure, dargestellt nach Philips, wurde mit einem großen Überschuße von absolutem Methylalkohol übergossen und im Einschmelzrohre 3 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Öffnen zeigte sich im Rohre kein Druck; am Boden des Rohres hatte sich eine weiße Krystallmasse ausgeschieden, welche den Schmelzpunkt von 195° zeigte; es ist dies der Schmelzpunkt des Ammoniaksalzes des Chinolinsäuremethylesters. Der Alkohol hinterließ nach dem Abdampfen einen mit dem ausgeschiedenen gleichen Körper; die Masse wurde in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, beim Reiben mit einem Glasstabe schied sich sofort eine dichte Krystallmasse aus, welche identisch war mit dem von mir aus Chinolinsäureanhydrid und Methylalkohol dargestellten Ester. Die leichte und nahezu quantitative Umwandlung der Chinolinaminsäure in den sauren Ester beim Erhitzen mit Methylalkohol auf 100° ist sehr bemerkenswert, da ähnliche Reactionen nur bei viel höherer Temperatur und auch dann nur bis zu

¹ Monatshefte 16, 96.

² Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, Jahrgang 1900, Nr. XVI.

einem bestimmten Grenzwerte beobachtet wurden; sie steht offenbar mit der leichten Verseifbarkeit der Aminsäuren durch Wasser in Zusammenhang. Die leichte Beweglichkeit der Amidogruppe dürfte durch die benachbarte freie Carboxylgruppe bedingt sein.

Hiermit in Übereinstimmung habe ich gefunden, dass Cinchomeronaminsäure, wie dies im folgenden ersichtlich sein wird, ebenfalls glatt in die zugehörige Estersäure umgewandelt werden kann, während Picolinsäureamid oder Nicotinsäureamid viele Stunden mit Methylalkohol im Rohre auf 100° erhitzt wurden, ohne hierbei eine Veränderung zu erfahren. Letztere beide Amide sind auch gegen Wasser sehr beständig und können damit gekocht werden, ohne zu verseifen.

Dass freie Säuren unter Umständen die Reaction bei der Einwirkung von Alkoholen auf Amide beschleunigen können, hat Bonz¹ in seiner Arbeit »Über die Bildung von Amid aus Ester und Ammoniak und die Umkehrung dieser Reaction« gezeigt. So konnte er beobachten, dass bei der Umsetzung von Butyramid mit Alkoholen freie Buttersäure die Reaction beschleunigt.

Chinolinaminsäure aus Chinolinsäuremonomethylester.

10 g Ester, dargestellt aus Chinolinsäureanhydrid und Methylalkohol, wurden mit der sechsfachen Menge concentrirten wässrigen Ammoniaks übergossen. Hierbei schied sich das Ammoniaksalz des Esters ab; es musste durch gelindes Erwärmen und tüchtiges Schütteln in Lösung gebracht werden, um die Einwirkung zu beschleunigen. Nach 24 Stunden wurde die klare Lösung in flache Schalen gegossen und bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches bei Zimmertemperatur stehen gelassen; beim Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure fiel nun Chinolinaminsäure in weißen Prismen aus; sie hatte genau den von Philips für Chinolin- α -Aminsäure angegebenen Schmelzpunkt von 168·5°.

Diese Chinolinaminsäure wurde nun genau nach der Vorschrift von Philips der Hofmann'schen Reaction unterworfen

¹ Zeitschrift für physik. Chemie, II, 865.

und hiebei ein Körper erhalten, der nach seinen Eigenschaften vollkommen mit der von Philips beschriebenen α -Aminonicotinsäure übereinstimmte.

Durch Diazotierung und nachherige trockene Destillation wurde schließlich α -Oxypyridin vom Schmelzpunkte 106° erhalten. Es kann demnach über die Identität der Chinolinaminsäure, dargestellt einerseits aus Chinolinsäureanhydrid und Ammoniak, anderseits aus Chinolinsäureester und Ammoniak, keinerlei Zweifel existieren.

Der von mir früher als β -Ester bezeichnete Körper muss daher als Chinolinsäure- α -Methylester bezeichnet werden.

Versuch zur Darstellung von α, β -Diaminopyridin.

Blumenfeld¹ hatte versucht, aus Cinchomeronsäure-diamid ein Diaminopyridin zu erhalten; da er jedoch trotz der mannigfachsten Variationen dieses Ziel nicht erreichen konnte, habe ich mich veranlasst gesehen, bei der Chinolinsäure einen anderen Weg einzuschlagen.

Ich gieng aus von Chinolin- α -Aminsäure und wollte nun durch doppelten Hofmann'schen Abbau eine Carboxylgruppe nach der anderen durch die Aminogruppe ersetzen. Leider geht bei dem langen Wege, der hier zu machen ist, so viel Material verloren, dass mir zu der Endreaction nur sehr wenig Substanz zur Verfügung stand. Ausgehend von 100 g Chinolinsäure, hatte ich unter Bildung von Chinolinsäureanhydrid, Chinolinaminsäure, α -Aminonicotinsäure und α -Aminonicotinsäureester schließlich bloß 3 g Aminonicotinsäureamid erhalten, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 50% bei jeder einzelnen Operation entspricht.

Der Versuch, den ich mit diesen 3 g Aminonicotinsäureamid auf gut Glück machen konnte, ließ mich das erwartete Diaminopyridin leider nicht erhalten.

Der α -Aminonicotinsäureester und das Amid desselben sind zwei sehr schön krystallisierende Körper, von denen der erstere in besonders guter Ausbeute erhältlich ist.

¹ Monatshefte für Chemie, 16, 693.

α -Aminonicotinsäuremethylester.

α -Aminonicotinsäure (10 g) wurden mit 60 cm^3 absolutem Methylalkohol übergossen, zum Sieden erhitzt und Salzsäuregas eingeleitet. Sobald die Flüssigkeit mit Salzsäure gesättigt ist, kann die Reaction als beendet betrachtet werden. Hierauf wird der Alkohol abdestilliert und nach dem Erkalten die überschüssige Säure mit Natronlauge neutralisiert, hiebei scheidet sich der Ester in dichten, feinen Nadelchen ab.

Der ätherische Extract dieser Masse hinterlässt nach dem Abdestillieren einen öligen Rückstand, der bald zu feinen asbestartigen Krystallnadeln erstarrt. Ausbeute 80%. Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol und wurde, aus Wasser und Alkohol umkrystallisiert, in langen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkte 85° erhalten.

Die Methoxylbestimmung gab folgende Werte:

0·2056 g Substanz gaben 0·3176 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_6H_5N_2O \cdot OCH_3$
O—CH ₃ . . 20·37	20·39

 α -Aminonicotinsäureamid.

Der Ester der Aminonicotinsäure ist in wässrigem Ammoniak schwer löslich und bleibt ein Theil desselben auch nach tagelangem Stehen mit Ammoniak unverändert; auf folgende Weise wurde jedoch eine vollständige Umsetzung erreicht: 6 g α -Aminonicotinsäureester wurden in wenig Methylalkohol gelöst, mit etwa 50 cm^3 wässrigem, bei 0° gesättigten Ammoniak versetzt und in der Druckflasche verschlossen, hiebei schied sich eine reichliche Menge des unveränderten Esters ab, doch gieng nach einiger Zeit unter öfterem Schütteln alles in Lösung. Nach zwei Tagen wurde die Flasche geöffnet und es zeigte sich, dass, als der Druck aufgehoben war, sogleich kurze, farblose, prismatische Krystalle ausfielen, deren Menge sich beim Stehen der Flüssigkeit in einer Schale noch vermehrte.

Der Körper zeigte den constanten Schmelzpunkt von 195° und wurde daher direct zur Analyse verwendet.

Eine Stickstoffbestimmung ergab, dass hier α -Aminonicotinsäureamid vorlag.

0.1082 g Substanz gaben 30.7 cm^3 N bei 22° Temperatur und 741 mm Barometerstand.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$
N	31.31	30.65

Das α -Aminonicotinsäureamid krystallisiert aus Wasser in centimeterlangen, breiten Nadeln und kann damit lange Zeit gekocht werden, ohne eine Veränderung zu erfahren, auch bei anhaltendem Erhitzen mit Methylalkohol unter Druck auf 100° blieb es völlig unverändert.

Cinchomeronaminsäure aus Cinchomeronsäuremonomethylester.

Cinchomeronsäureester ist in concentrirtem wässerigen Ammoniak leicht löslich und geht damit nach 24-stündigem Stehen völlig in das Ammoniaksalz der Cinchomeronaminsäure über. Auch hier wurde die freie Aminsäure nach völligem Verschwinden des Ammoniakgeruches durch Einleiten von Schwefligsäuregas gefällt. Durch Auflösen in verdünntem Ammoniak und abermaliges Fällern durch schweflige Säure wurde die Cinchomeronaminsäure in Gestalt weißer prismatischer Tafeln erhalten. Sie schmilzt bei 170° ; hiebei tritt Gasentwicklung ein, die Masse erstarrt wieder und schmilzt dann abermals bei 225° ; es ist dies der Schmelzpunkt des Cinchomeronsäureimides.

Die lufttrockene Substanz verliert bei 100° zwei Moleküle Krystallwasser.

0.4511 g Substanz verloren bei 100° an Gewicht 0.0803 g.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O}$
H_2O	17.80	17.82

0.152 g trockene Substanz gaben 22.3 cm^3 Stickstoff bei 15° Temperatur und 743 mm Barometerstand.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_7H_6N_2O_3$
N	16·70	16·86

Zum Vergleiche mit der auf diesem Wege erhaltenen Cinchomeronaminsäure stellte ich auch die Aminsäure nach Goldschmiedt und Strache¹ aus Anhydrid mit Ammoniak dar und fand, dass beide Körper identisch sind, es muss daher der von Goldschmiedt und Strache dargestellten Cinchomeronsäure dieselbe Structur zukommen wie dem von mir seinerzeit als γ -Ester bezeichneten Cinchomeronsäuremethylester. Einen stricten Beweis für die γ -Stellung der Estergruppe hoffe ich in Kürze durch den Hofmann'schen Abbau erbringen zu können, diesbezügliche Versuche sind im Gange.

Cinchomeronsäuremethylester aus Cinchomeronaminsäure.

1 g Aminsäure wurde mit einem Überschusse von Methylalkohol im Einschmelzrohre drei Stunden auf 100° erhitzt; nach dem Erkalten war im Rohre keinerlei Rückstand zu bemerken; die klare Lösung wurde eingedampft, sie hinterließ einen syrupösen Rückstand, der in wenig Wasser gelöst, beim Reiben mit einem Glasstabe sofort zu einem Krystallbrei von dem bekannten Ester erstarrt.

Die Umwandlung von Aminsäure in Ester erfolgt also auch hier außerordentlich glatt. Es ist bemerkenswert, dass hier das Entstehen des Ammoniaksalzes des Esters, sowie bei Chinolinaminsäure, nicht beobachtet werden konnte.

Ternajgo² konnte durch Destillation des Silbersalzes von Cinchomeronsäureester, γ -Pyridincarbonensäure erhalten; dies würde für die von mir ausgesprochene Annahme eines γ -Esters sprechen, wenn nicht die Erfahrungen, die ich bei dem Chinolinsäureester gemacht und die citierten Beobachtungen Wegscheiders lehren würden, dass bei solchen Reactionen Umlagerungen der Methylgruppe nicht ausgeschlossen sind.

¹ Monatshefte für Chemie, 11, 138.

² Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, Jahrgang 1900, Nr. XI.