

Über die Umlagerung von Cinchomeronmethylestersäure in Apophyllensäure und die Structur beider

von

Dr. Alfred Kirpal.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Jänner 1902.)

Ich habe seinerzeit¹ dem von Goldschmiedt und Strache² dargestellten sauren Ester der Cinchomeronsäure die Structur eines γ -Esters als wahrscheinlich zugesprochen; seither hat diese Annahme durch die Beobachtung Ternajgos,³ nach welcher das Silbersalz des Cinchomeronsäuremethylesters beim Erhitzen im Wasserstoffstrom unter Kohlensäureverlust in Isonicotinsäuremethylester übergeht, eine Stütze gefunden. Da jedoch, mit Rücksicht auf die Erfahrung, die bei ähnlichen Reactionen⁴ gemacht wurde, die Möglichkeit einer Alkylwanderung nicht ausgeschlossen erscheint, habe ich den Versuch gemacht, die Alkylstellung durch den Hofmann'schen Abbau einwandfrei sicherzustellen. Der Hofmann'sche Abbau hat mir bei der Ermittlung der Constitution des sauren Chinolinsäureesters gute Dienste geleistet und führte auch diesmal zum Ziele.

¹ Monatshefte für Chemie, 20, 766 (1899).

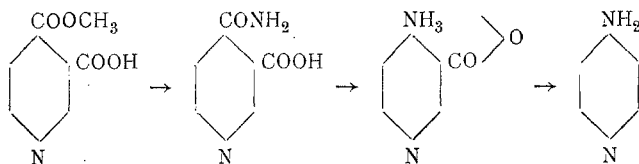
² Ebenda, 10, 157 (1889); 11, 137 (1890).

³ Ebenda, 21, 446 (1900).

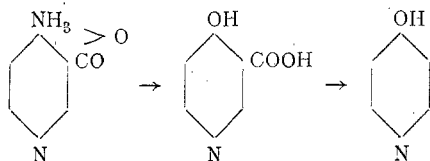
⁴ Goldschmiedt und Herzig, Monatshefte für Chemie, 3, 126 (1882); Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 16, 96 (1895); Wegscheider und Lipschitz, Monatshefte für Chemie, 21, 787 (1900); Kirpal, Monatshefte für Chemie, 21, 957 (1900).

Cinchomeronsäuremonomethylester geht bei der Behandlung mit concentrirtem wässerigen Ammoniak, wie ich gezeigt habe,¹ völlig in das Ammoniaksalz der Cinchomeronaminsäure über; aus der wässerigen Lösung dieses Salzes wurde die freie Aminsäure durch schweflige Säure gefällt. Die so dargestellte Cinchomeronaminsäure konnte durch Einwirkung von Natriumhypobromit in Amidopyridincarbonsäure übergeführt werden; letztere geht beim Erhitzen unter Verlust von Kohlensäure in das bekannte γ -Amidopyridin über; hiemit ist die γ -Stellung des Alkyls für den bisher einzig bekannten Monomethylester der Cinchomeronsäure einwandfrei dargestellt.

Folgende Formeln entsprechen den bei diesem Abbau auftretenden Verbindungen:



Das Zwischenglied dieser Reaction, die γ -Amidonicotinsäure, lässt sich zum Unterschied von α -Amidonicotinsäure² in verdünnter schwefelsaurer Lösung nicht diazotieren, wohl aber gelöst in concentrirter Schwefelsäure; durch Eintragen in Eiswasser erhält man γ -Oxynicotinsäure, welche beim Schmelzen unter Abspaltung von Kohlensäure in das schon bekannte γ -Oxypyridin übergeht — ein weiterer Beweis für die γ -Stellung der in obiger Säure enthaltenen Aminogruppe.



Blumenfeld hat in seiner Arbeit über Cinchomeronsäurederivate³ das Verhalten von Cinchomeronazid beim Erhitzen

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 957 (1900).

² Philip's Annalen, 288, 253 (1895).

³ Monatshefte für Chemie, 16, 693 (1895).

mit Salzsäure näher studiert und hat gefunden, dass das Azid hierbei drei verschiedene Zersetzungsproducte liefert.

Er sagt: »Bei der Zersetzung des Cinchomeronazids mit Salzsäure bildet sich vorweg β -Amido- γ -Pyridincarbonsäure, in geringer Quantität γ -Amido- β -Pyridincarbonsäure, während Cinchomeronsäure in ganz untergeordneter Menge auftritt.«

Das Beweismaterial, welches Blumenfeld erbrachte, um in dem Zersetzungsproduct des Azids das Vorhandensein von γ -Amidonicotinsäure nachzuweisen, halte ich für nicht ganz zureichend; ferner habe ich die Beobachtung gemacht, dass salzsaure γ -Amidonicotinsäure einen Zersetzungspunkt hat, der ungefähr bei 270° liegt, während Blumenfeld für den in Frage kommenden Körper, den er für salzsaure γ -Amidonicotinsäure anspricht, den Schmelzpunkt von 225° beobachtet. Eine Wiederholung des Blumenfeld'schen Versuches erscheint mir also wünschenswert.

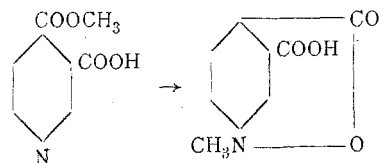
Im folgenden möchte ich über eine höchst bemerkenswerte Reaction, welche sich bei längerem Erhitzen von Cinchomeronsäure- γ -Methylester auf 154° vollzieht, berichten.

Wird Cinchomeronsäure- γ -Methylester längere Zeit auf 154° erhitzt, so beginnt er nach etwa 20 Minuten zu schmelzen,¹ wird das Erhitzen fortgesetzt, so wird die Schmelze schließlich unter geringem Aufschäumen wieder fest. Die feste Masse gibt beim Umkrystallisieren aus wenig heißem Wasser

¹ Goldschmiedt und Strache (Monatshefte für Chemie, 10, 157; 11, 137) geben für Cinchomeronsäuremonomethylester einen Schmelzpunkt von 152 bis 154° an, ich fand (Monatshefte für Chemie, 20, 766) den Schmelzpunkt bei 172° und erklärte diese Differenz damit, dass Dimorphie vorliegen könne, wie sie Wegscheider (Monatshefte für Chemie, 18, 589) bei der Hemipinmethylestersäure beobachtet hat. Ternajgo hat vor kurzer Zeit denselben Ester dargestellt und den Schmelzpunkt mit 154° verzeichnet. Durch die Güte des Herrn Prof. Herzig erhielt ich die Originalpräparate Strache's und Ternajgo's, letzteres trug die Signatur: »Cinchomeronsäure-Monomethylester, Schmelzpunkt 156° «. Ich konnte constatieren, dass beide Präparate mit dem von mir dargestellten Ester identisch sind und in Bezug auf den Schmelzpunkt ein völlig übereinstimmendes Verhalten zeigen. Durch langsames Erhitzen kann der Schmelzpunkt innerhalb bestimmter Grenzen beliebig herabgedrückt werden; als unterste Grenze beobachtete ich den Schmelzpunkt von 154° , als oberste den Schmelzpunkt von 172° , wobei ich nicht behaupten möchte, dass

Krystallnadeln, die bei 240° unter Zersetzung schmelzen; es ist dies der Schmelzpunkt der Apophyllensäure. In der That erwies sich die Substanz als identisch mit einem aus Cotarnin dargestellten Präparat der Apophyllensäure. Diese Umwandlung von Cinchomeronsäureester in Apophyllensäure bildet eine bisher noch nicht beobachtete Art der Betaïnbildung.¹

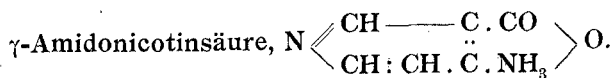
Die Reaction dürfte in folgendem Sinne verlaufen:



Hiernach wäre die Apophyllensäure als β -carboxyliertes Isonicotinsäurebetaïn aufzufassen. Bekanntlich hat Roser,² entgegen der Ansicht von Hantzsch,³ aus gegenwärtig allerdings nicht mehr stichhaltigen Gründen, die Apophyllensäure als β -carboxyliertes Isonicotinsäurebetaïn aufgefasst.

Zu einer weiteren Bestätigung obiger Structurformel der Apophyllensäure hoffe ich übrigens auf dem bei der Constitutionsbestimmung des Chinolinsäurebetaïns bewährten Wege kommen zu können.

Experimentelles.



Die von Philips bei dem Hofmann'schen Abbau der Chinolinaminsäure eingehaltenen Versuchsbedingungen führten bei dem Abbau der Cinchomeronaminsäure nicht zu einem

diese Grenze nicht noch erweitert werden könnte, da die Substanz beim Erhitzen eben eine wesentliche Veränderung erfährt.

Die frühere Annahme einer Dimorphie zur Deutung der Schmelzpunktsdifferenzen scheint mir nunmehr unnöthig zu sein.

¹ Ich beabsichtige, die Giltigkeit dieser Reaction näher zu verfolgen und möchte mir für die nächste Zeit die weitere Anwendung derselben vorbehalten.

² Ber., 19, 37 (1886).

³ Annalen, 234, 116 (1886).

einheitlichen Product; nach meinen in dieser Richtung angestellten Versuchen hat sich folgendes Verfahren als das zweckdienlichste erwiesen.

5 g Cinchomeronaminsäure wurden in 100 cm^3 fünfprocentiger Natronlauge gelöst und in der Kälte ungefähr 800 cm^3 einer Bromlauge hinzugefügt, welche im Liter 15 g Natriumhydroxyd und 8.5 g Brom enthielt.

Die Lösung wurde kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und nach dem Erkalten schweflige Säure bis zur Sättigung eingeleitet. Beim Einengen bis auf etwa 100 cm^3 scheidet sich ein Haufwerk nadelförmiger Krystalle ab, welche zur weiteren Reinigung aus verdünnter Schwefelsäure umkrystallisiert wurden. Das schwefelsaure Salz der Amidosäure ist in Wasser schwer löslich und eignet sich vorzüglich, den Körper von allen Beimengungen zu befreien. Zur Darstellung der freien Amidosäure wird das Salz in Wasser suspendiert und bis zur Neutralisation der Schwefelsäure mit Ammoniak versetzt; die langen Nadeln des schwefelsauren Salzes sind nach einiger Zeit in dicke kurze Prismen der freien Amidosäure umgewandelt. Bei weiterem Umkrystallisieren aus heißem Wasser erhält man farblose derbe Prismen; bei raschem Abkühlen einer etwas verdünnteren Lösung lassen sich zarte Nadeln erhalten, die jedoch nach längerem Stehen in die andere Modification übergehen.

- I. 0.1981 g Substanz, getrocknet bei 100°, gaben 0.3741 g Kohlensäure und 0.0777 g Wasser.
 II. 0.1437 g Substanz, getrocknet bei 100°, gaben 26.4 cm^3 Stickstoff bei 19° und 728 mm Druck.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_6H_6O_2N_2$
C	51.50	52.17
H	4.35	4.34
N	20.21	20.29

Ich habe es unterlassen, die Basicität der γ -Amidonicotinsäure zu untersuchen, weil ich den diesbezüglichen Arbeiten

H. Meyer's¹ nicht vorgreifen will, und stellte demselben das hierzu nöthige Material zur Verfügung.

Beim Erhitzen über 340° erleidet die Amidosäure Zersetzung.

Eine größere Partie, circa 1 g, wurde im Retörtchen in einem Metallbade vorsichtig erhitzt; gleichzeitig mit eintretender Zersetzung destilliert ein Öl in die Vorlage, welches nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrt. Aus Benzol umkrystallisiert, schmolz die Substanz bei 154 bis 155° und gab mit Chloroform und alkoholischem Kali die Isonitrilreaction. Ein zum Vergleiche aus Isonicotinsäure dargestelltes Präparat von γ -Amidopyridin zeigte einen Schmelzpunkt² von 154°.

Das bei der Zersetzung der Aminosäure überdestillierende Öl muss daher als γ -Amidopyridin angesprochen werden.

Salze der γ -Amidonicotinsäure.

Schwefelsaures Salz. Es wird erhalten durch Auflösen in heißer verdünnter Schwefelsäure; aus dieser Lösung scheiden sich beim Erkalten lange farblose Nadeln desselben ab. Aus Wasser kann es unverändert umkrystallisiert werden.

0.3030 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0.1685 g BaSO_4 .

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $2(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2)\text{H}_2\text{SO}_4$
H_2SO_4	23.7	23.9

Salzsaures Salz. Die Amidosäure löst sich leicht in warmer verdünnter Salzsäure; beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat in zarten glänzenden Nadeln ab, die einen Zersetzungspunkt von 270° zeigen.

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 935 (1900).

² Wilh. Bertelsmann, Inaug.-Diss., Gadderbaum (Basel, 1895) gibt den Schmelzpunkt 140 bis 141° an. H. Meyer (Monatshefte für Chemie, 22, 114 [1901]) hat den Schmelzpunkt corrigiert und mit 143° angegeben; er theilt mir privatim mit, dass hier ein Druckfehler vorliegt und dass es richtig 153° heißen soll.

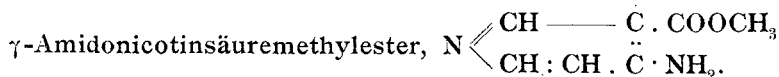
0·1133 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten 6·7 cm³ 1/10-normale Silberlösung. Für die Formel C₆H₆O₂N₂·HCl berechnet: 6·5 cm³ 1/10-normale Silberlösung.

Chloroplatinat. Es wurde dargestellt durch Zusatz von Platinchlorid zu einer Lösung der Aminosäure in verdünnter Salzsäure. Durch Umkrystallisieren aus verdünnter Salzsäure wurden Aggregate von orangegefärbten Prismen erhalten. Zersetzungspunkt gegen 250° bei raschem Erhitzen.

0·1440 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·0408 g Platin.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für 2(C ₆ H ₆ O ₂ N ₂ ·HCl) Pt Cl ₄
Pt.	28·33	28·35

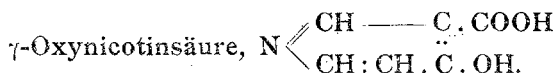


5 g γ-Amidonicotinsäure, fein gepulvert, wurden in einem großen Überschusse von Methylalkohol suspendiert und bei Siedehitze Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Die klare Lösung wurde noch einige Zeit im Sieden erhalten und schließlich der überschüssige Alkohol abdestilliert. Nach dem Neutralisieren mit Soda wurde der Ester mit Chloroform extrahiert. Er ist leicht löslich in heißem Chloroform und in Alkohol, etwas schwerer löslich in Äther. Aus heißem Wasser wird er in centimeterlangen Spießen erhalten. Durch verdünnte Schwefelsäure wird er äußerst schwierig, durch concentrirte Salzsäure oder durch Lauge leicht verseift. Schmelzpunkt des Esters 173°.

0·1728 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·2681 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₆ H ₅ ON ₂ (OCH ₃)
OCH ₃	20·4	20·39



Wie schon hervorgehoben wurde, lässt sich γ -Amidonicotinsäure in verdünnter schwefelsaurer Lösung nicht diazotieren; leicht gelingt dies jedoch, wenn man concentrirte Schwefelsäure verwendet, in welcher die Amidosäure ohne Veränderung löslich ist.

2 g des schwefelsauren Salzes von γ -Amidonicotinsäure wurden in der vierfachen Menge concentrirter Schwefelsäure gelöst und unter starker Kühlung durch Einleiten von salpetriger Säure diazotiert. Sobald die Lösung zu einer weißen Masse erstarrt ist, wird diese auf Eis gebracht; dabei tritt stürmische Stickstoffentwicklung ein.

Die wässrige, stark verdünnte Lösung wird in der Siedehitze mit reinem Baryumcarbonat übersättigt und das klare Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt; es scheidet sich alsbald das Baryumsalz der Oxynicotinsäure in Form von Nadeln ab.

Zur Darstellung der freien Säure wurde das Salz in heißem Wasser gelöst und der Baryt durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure gefällt. Aus dem eingekochten Filtrat scheidet sich beim Erkalten ein Haufwerk weißer zarter Kristallnadeln ab, welche aus nahezu reiner Oxynicotinsäure bestehen. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert.

0.1635 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 14.8 cm³ Stickstoff bei 17.5° und 734 mm Druck.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₆ H ₅ O ₃ N
N	10.11	10.07

Die γ -Oxynicotinsäure lässt sich glatt titrieren. 0.0975 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation 7 cm³ $\frac{1}{10}$ -normale Lauge. Berechnet: 7.01 cm³ $\frac{1}{10}$ -normale Lauge.

Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bei 250° ; gleichzeitig tritt Kohlensäureentwicklung ein.

Circa 1 g der Substanz wurde längere Zeit, über ihren Schmelzpunkt, auf 260° erhitzt, und als keine Gasentwicklung mehr auftrat, die Schmelze mit heißem Wasser extrahiert und mit Thierkohle gereinigt. Das wasserhelle Filtrat wurde nahezu zur Trockene gebracht und schied nun farblose Täfelchen ab, welche den Schmelzpunkt von 66° zeigten; es ist dies der von Haitinger und Lieben¹ angegebene Schmelzpunkt des γ -Oxypyridins.

Umwandlung von Cinchomeronsäure- γ -Methylester in Apophyllensäure.

0.5 g Cinchomeronsäure- γ -Methylester wurden im Ölbade zum Schmelzen erhitzt und dann längere Zeit auf einer Temperatur von 154° erhalten; nach etwa 30 Minuten erstarrt die Masse wieder vollständig; vorher ist geringes Aufschäumen zu beobachten. Die feste Masse wird in heißem Wasser gelöst und mit Thierkohle entfärbt. Aus der klaren Lösung krystallisierte die Substanz nach einigem Stehen in den für die Apophyllensäure charakteristischen Rhombenoctaedern. Beim Umkrystallisieren aus wenig heißem Wasser wurden Nadeln erhalten, die bei 240° schmolzen; die Ausbeute an dem Umwandlungsproducte ist nahezu quantitativ.

Bestimmung von $(N)CH_3$:

0.1285 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0.1723 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_7H_4O_4N(CH_3)$
$(N)CH_3 \dots$	8.60	8.28

Eine kristallographische Untersuchung, die Herr Prof. Pelikan in liebenswürdigster Weise vorzunehmen die Güte

¹ Monatshefte für Chemie, 6, 300 (1885).

hatte, lässt darüber keinen Zweifel aufkommen, dass hier in der That Apophyllensäure vorliegt. Ich gebe im folgenden eine kleine tabellarische Übersicht über das Resultat der Messungen, welche von Hausmann¹ und Brauns² an Apophyllensäure und von Pelikan an meinem Präparate durchgeführt worden sind.

	Hausmann	Brauns	Pelikan
Krystallsystem	rhombisch	rhombisch	rhombisch
111 : $\bar{1}\bar{1}1$	73° 32'	73° 19'	circa 73°
111 : $\bar{1}1\bar{1}$	76° 38'	76° 51'	76° 05'
Basiswinkel	92° und 88°	—	92° und 88°
Spaltbarkeit	nach 001	nach 001	nach 001
Spaltfläche	Perlmutterglanz	Perlmutterglanz	Pleochroitisch

Die in der Arbeit von Ternajgo³ angegebene Darstellungsmethode der Cinchomeronsäure veranlasst mich, meinerseits die hiebei gemachten Erfahrungen bekannt zu geben.

Koenigs⁴ empfiehlt zur Darstellung von Cinchomeronsäure aus Chinin letzteres vor der Oxydation mit Salpetersäure durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure zu entmethylieren. Wiewohl die Reaction außerordentlich glatt verläuft, möchte ich dieselbe zur Darstellung von Cinchomeronsäure nicht empfehlen, da man nach der alten Vorschrift von Weidel und Schmidt⁵ rascher und bequemer zum Ziele kommt, doch ist zur Erzielung einer guten Ausbeute unbedingt erforderlich, die salpetersaure Lösung genügend lange zu erhitzen. 50 g Chinin werden mit der 30fachen Menge Salpetersäure (spec. Gew. 1.4) 5 Tage unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, die Lösung ist

¹ Annalen, 50, 24 (1844).

² Annalen, 234, 120 (1886).

³ Monatshefte für Chemie, 21, 448 (1900).

⁴ Ber., 30, 1329 (1897).

⁵ Ber., 12, 1146 (1879).

dann lichtgelb gefärbt und die Reaction beendet. Auf diese Weise wurden 20 g, das sind 80% der Theorie, an rein weißer Cinchomeronsäure gewonnen.

Ternajgo empfiehlt ein Oxydationsgemisch von concentrirter Salpetersäure (spec. Gew. 1·4) und rother rauchender Salpetersäure. Ich fand, dass ein Zusatz von rauchender Salpetersäure die Oxydation des Chinins wohl ein wenig beschleunigt, sonst aber keinerlei Einfluss auf den Verlauf des Processes hat.