

Über Cinchomeron- und Apophyllensäure

von

Mag. pharm. **Karl Kaas**,

Assistent im chem. Institute.

Aus dem chemischen Institute der Universität Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Jänner 1902.)

Im hiesigen Institute ist, wie demnächst von anderer Seite berichtet werden soll, untersucht worden, ob die Hexahydrocinchomeronsäure nach Methylierung und Addition von Jodmethyl in der Kalischmelze sich ähnlich der Cincholoiponsäure verhält. Von dieser ist ja durch Skraup gezeigt worden, dass sie, in der erwähnten Weise behandelt, in eine dreibasische gesättigte Säure der achten Reihe übergeht, ihr Kohlenstoffskelet also unverändert bleibt, während die meisten bisher untersuchten Pyridincarbonensäuren unter analogen Umständen eine tiefer gehende Spaltung erfahren.

Das Jodmethylderivat der Methylhexahydrocinchomeronsäure kann erhalten werden, wenn man von der Apophyllensäure ausgeht, indem man diese nach der Vorschrift von Königs und Wolff¹ reduciert, die Hexahydrosäure esterificiert und den Ester mit Jodmethyl behandelt. Es lassen aber die Ausbeuten zu wünschen übrig; das Ausgangsmaterial, das Cotarnin, ist ziemlich kostspielig, und die Reactionen, die vom Cotarnin bis zu dem gewünschten Jodmethylderivat führen, sind recht zahlreich.

Aus diesem Grunde habe ich versucht, ob es präparativ vortheilhaft wäre, von der relativ leicht zugänglichen Cinchomeronsäure auszugehen.

¹ Berl. Ber., 29, 2192.

Gelegentlich dieser Untersuchungen, die, neben bemerkt, zu einem abschließenden Resultate bisher nicht geführt haben, habe ich einige Beobachtungen gemacht, die ich heute schon veröffentliche, weil durch einen Briefwechsel der Herren Professoren G. Goldschmiedt in Prag und Skraup mir bekannt wurde, dass Herr Kirpal theilweise zu demselben Ergebnisse gekommen ist wie ich und vor einigen Tagen eine Abhandlung hierüber zur Veröffentlichung vorgelegt hat.

Die Reinigung der Cinchomeronsäure lässt sich, wie im experimentellen Theile ausführlicher mitgetheilt steht, wesentlich vereinfachen.

Von den sauren Estern der Cinchomeronsäure ist bisher nur einer bekannt, der nach den Untersuchungen von Goldschmiedt und Strache¹ entsteht, wenn Cinchomeronsäureanhydrid in Methylalkohol gelöst wird.

Der bisher unbekannt zweite saure Ester entsteht, wie ich fand, bei partieller Verseifung des neutralen mit alkoholischer Kalilauge. Auch bei vorsichtiger Reaction wird ein Theil vollständig verseift und ein anderer Theil bleibt unverändert. Die Trennung des sauren Esters ist deshalb ziemlich umständlich, kann aber durch fractioniertes Fällen mit Äther endlich bewirkt werden. Der neue Ester schmilzt etwas niedriger wie der schon bekannte, nämlich bei 160°.

Die beiden Estersäuren sind außerdem durch ihre Krystallform, Löslichkeit, durch ihre Kupfersalze und ihre Jodmethylate als verschieden erkannt werden. Die schon länger bekannte soll α -, die neue β -Estersäure genannt werden.

Wird der α -Ester auf etwa 180° bis zur Gewichtsconstanz erhitzt, so ist in der entstandenen Schmelze freie Cinchomeronsäure und Apophyllensäure nachzuweisen.

Die Apophyllensäure entsteht aber auch aus dem α -Ester in geringer Menge, wenn derselbe mit Jodmethyl reagiert und aller Wahrscheinlichkeit nach, auch wenn ein bisher in reinem Zustande nicht isoliertes Additionsproduct von Cinchomeronsäureanhydrid und Jodmethyl aus Methylalkohol umkrystallisiert wird.

¹ Monatshefte für Chemie, 10, 156 (1889).

Die neu erhaltene β -Estersäure wird von mir noch weiter untersucht werden.

Darstellung der Cinchomeronsäure.

Bei der Gewinnung der Säure wurde im wesentlichen nach den Angaben von Weidel und Schmidt¹ verfahren. Die erhaltene Rohsäure wurde jedoch behufs Reinigung in das Chlorhydrat übergeführt und letzteres durch Umkrystallisieren aus verdünnter Salzsäure gereinigt. Durch Zerlegung des Chlorhydrates mit viel Wasser wurde die reine Säure gewonnen. Dieselbe zeigte einen Schmelzpunkt von 258 bis 259°. Ausbeute an reiner Säure 23% vom angewandten Chinin. Dieser Weg ist viel bequemer und rascher als die von Weidel und Schmidt empfohlene Reinigung durch das Kalksalz.

Das Anhydrid wurde nach den vorliegenden Angaben von Goldschmidt und Strache² dargestellt. Es zeigte sich, dass das unbequeme Abdunsten des überschüssigen Essigsäureanhydrids über Kalk vermieden und ohne wesentlichen Verlust im Vacuum abdestilliert werden könne. Der Destillationsrückstand erstarrte im Vacuum über Kalk in Kürze, wurde aus Chloroform mehrmals umkrystallisiert und schmolz bei 78°. Ausbeute 80 Procent der verwendeten Säure.

Darstellung des Dimethylesters.

Dieser ist schon von Kirpal³ durch Esterification der freien Säure mit Salzsäuregas dargestellt worden. Ich erhielt ihn aus dem sauren Ester, wie es für den Äthylester⁴ angegeben ist. Zu dem Zwecke wurde die Säure (50 g) mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid bis zur Lösung erwärmt, der Überschuss des Lösungsmittels im Vacuum abdestilliert, die rückständige krystallinische Masse mit 200 g absolutem Methylalkohol übergossen. Unter Erwärmung trat theilweise Lösung ein. Der ungelöste Theil, dessen Schmelzpunkt bei 172° lag, erwies sich als Monomethylester. Beim Umkrystallisieren aus

¹ Berl. Ber., 12, 1146.

² Monatshefte für Chemie, 10, 156 (1889); ebenda, 11, 134 (1890).

³ Kirpal, Monatshefte für Chemie, 20, 766 (1899).

⁴ Blumenfeld, Monatshefte für Chemie, 16, 693 (1895).

heißem Wasser schieden sich beim Erkalten weiße Nadelchen aus, deren Schmelzpunkt anfangs auf 176° gestiegen war, nach zweimaligem Umkrystallisieren aber wieder auf 172 bis 173° fiel und dann constant blieb. Mit Wasser und wenig Ammoniak in Lösung gebracht und dann heiß mit Kupferacetatlösung versetzt, schied sich ein prächtig violett gefärbtes Salz aus. Es wurde mit kaltem Wasser, in dem es sich fast gar nicht löst, gewaschen und bei 100° getrocknet.

0·2545 g hinterließen 0·0470 g CuO.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	
	$\left[\text{C}_5\text{H}_3\text{N} \begin{array}{l} \text{COOCH}_3 \\ \text{COO} \end{array} \right]_2 \text{Cu}$	Gefunden
Cu	14·94	14·73

Unter dem Mikroskope bildet das Salz große Tafeln. Der übrige Theil des Kupfersalzes wurde in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat vom Kupfersulfid gab concentrirt eine Krystallisation, die bei 174° schmolz und im Ansehen mit der ursprünglichen gleich war.

0·1215 g, bei 105° getrocknet, gaben 0·234 g CO₂ und 0·0432 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	
	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N} \begin{array}{l} \text{COOCH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$	Gefunden
C	53·03	52·44
H	3·86	3·95

Das erwähnte Kupfersalz weicht in seinem Ansehen von den vorliegenden Angaben ganz wesentlich ab. Kirpal gibt an, dass Cinchomeronsäuremethylester mit Kupfersulfat einen lichtblauen, mit Kupferacetat einen blaugrünen Niederschlag liefert. Letzteres kann allerdings besonders in der Kälte vorübergehend eintreten, aber schon nach sehr kurzem Erwärmen und auch nach einigem Stehen in der Kälte erfolgt die Umwandlung in das grobkrystallinische, prächtig violette Salz, welches dem picolinsäuren Kupfer ähnlich, aber mehr noch violett gefärbt aussieht.

Die beim Behandeln des Anhydrides mit Methylalkohol erhaltene Lösung wurde in der Siedehitze mit Salzsäuregas behandelt. Nach einer Viertelstunde schied sich eine reichliche Menge eines fast ungefärbten, krystallinischen Körpers ab. Dieser ist in Wasser und Methylalkohol leicht löslich. Beim Verdunsten dieser Lösungen fällt eine chlorfreie Substanz vom Schmelzpunkte 174° , demnach Monomethylester aus. Die methylalkoholische Lösung, mit Salzsäuregas gesättigt, lässt aber die ursprüngliche Fällung wieder unverändert ausfallen. Dieses Verhalten lässt sich vortheilhaft zur Reinigung des Körpers benützen. Derselbe ist chlorhältig und schmilzt bei 185° nach vorherigem Sintern. Die Elementaranalyse des bei 105° getrockneten Körpers ergab folgende Zahlen:

0.2230 g gaben 0.3611 g CO_2 und 0.074 g H_2O .

0.2090 g gaben 0.136 g AgCl.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\text{C}_3\text{H}_3\text{NCOOCH}_3$ COOH.HCl	Gefunden
C	44.24	44.2
H	3.69	3.61
Cl	16.30	16.10

Unter dem Mikroskope sieht man walzenförmige kurze Prismen.

Das Chlorhydrat, mit NaOH vorsichtig zersetzt, lieferte den Ester vom Schmelzpunkte 174° und dieser das schon beschriebene charakteristische Kupfersalz.

0.2230 g gaben 0.0415 g CuO.

In 100 Theilen:

Berechnet	Gefunden
14.94	14.94

Wird aber die methylalkoholische Lösung des Monomethylesters in der Siedehitze mit Salzsäuregas bis zur Lösung des anfänglich ausfallenden Chlorhydrates behandelt, die erhaltene Flüssigkeit noch durch eine Stunde im Sieden erhalten, so erhält man den Dimethylester. Zu seiner Isolierung wird

der Methylalkohol im Vacuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des getrockneten Äthers erhaltene Sirup wurde im Vacuum destilliert. Unter mäßiger Zersetzung gieng die Hauptmenge bei 169 bis 171° über, bei einem Drucke von 28 *mm*. Der so erhaltene Ester bildet eine hellgelbe ölige Flüssigkeit. Ausbeute 70% der verwendeten Cinchomeronsäure.

Bei anderen Darstellungen trat jedoch bei der Destillation totale Zersetzung ein. In der Retorte hinterblieb poröse Kohle, und es destillierte wenig von stark nach Pyridin riechender Flüssigkeit über.

Darstellung des isomeren β -Esters.

5 g des im Vacuum destillierten neutralen Esters wurden mit der für die Abspaltung einer Methylgruppe berechneten Menge methylalkoholischer Kalilauge in der Kälte vermischt. Nach mehrstündigem Stehen schied sich eine geringe Menge eines krystallinischen Körpers ab. Bei der von diesem Körper ausgeführten Kaliumbestimmung wurde erhalten aus:

0·1824 g, bei 105° getrocknet, 0·1167 g K_2SO_4 .

In 100 Theilen:

	Berechnet für	
	$C_5H_3N \begin{matrix} COOK \\ COOK \end{matrix}$	Gefunden
K	32·36	28·6

Es war also cinchomeronsaures Kali entstanden.

Die von den Krystallen abgesaugte Lösung wurde mit Äther gefällt, die Fällung in Methylalkohol gelöst und neuerlich mit Äther gefällt. Die Kaliumbestimmung stimmte jetzt annähernd für das Salz des sauern Methylesters.

	Berechnet	Gefunden
K	17·80	22·40

Die Substanz wurde nun neuerlich in Methylalkohol gelöst und einer fractionellen Fällung mit Äther unterzogen. Es fiel schließlich aus den leichtlöslichsten Theilen ein öliger Körper

aus, der nach eintägigem Stehen zu schön ausgebildeten Tafeln erstarrte. Nach eintägigem Trocknen im Vacuum und dann bei 110° gab die Kaliumbestimmung gut stimmende Zahlen.

0·1928 g hinterließen 0·0767 g K_2SO_4 .

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N \begin{matrix} COOCH_3 \\ COOK \end{matrix}$	Gefunden
K	17·8	17·84

Bei einer neuerlichen Darstellung (die erste lieferte nur das zur Analyse nöthige Material) wurde von der Reinigung des neutralen Esters durch Destillation im Vacuum abgesehen und dieser vom Äther durch Erwärmen im Wasserbade getrennt. 21 g dieses Rückstandes mit 80 cm^3 einer methylalkoholischen Kalilauge von der Normalität 1·36 versetzt, über Nacht stehen gelassen und dann wie vorbeschrieben verarbeitet, gaben schließlich etwa 6 bis 7 g des Kalisalzes.

0·2542 g gaben 0·1042 g K_2SO_4 .

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N \begin{matrix} COOCH_3 \\ COOK \end{matrix}$	Gefunden
K	17·8	18·3

Dieses wurde mit der berechneten Menge zweifachnormaler Schwefelsäure übergossen. Für einen Augenblick trat Lösung ein, dann erfolgte eine reichliche Ausscheidung von einem weißen Pulver, so dass die Flüssigkeit fast zum Gestehen kam. Nach dem Absaugen wurde so lange aus Methylalkohol umkrystallisiert, bis sich der Körper ohne Rückstand in Methylalkohol löste, und am Platinbleche vollkommen verbrannte. Die Substanz zeigte nun einen Schmelzpunkt von 166° , der nach mehrmaligem Umkrystallisieren auf 160° sank, woselbst er unverändert blieb. Über seinen Schmelzpunkt erhitzt trat bei 175° Zersetzung ein.

- I. 0·1298 g (bei 110° getrocknet) gaben 0·2515 g CO_2 und 0·0515 g H_2O .
 II. 0·1508 g (bei 110° getrocknet) gaben 0·2923 g CO_2 und 0·0513 g H_2O .

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden	
	$C_5H_3N \begin{matrix} COOCH_3 \\ COOH \end{matrix}$	I	II
C	53·03	52·85	52·86
H	3·86	4·3	3·78

Aus einem zurückbehaltenen Theile des Kalisalzes wurde durch Versetzen seiner concentrirten Lösung mit Kupferacetat ein hellblaues Kupfersalz erhalten, welches auch nach langem Stehen und beim Erwärmen seine Farbe nicht ändert, unter dem Mikroskope sehr feinkrystallinisch erscheint und in Wasser merklich leichter löslich ist wie das vorerwähnte violette des α -Esters.

0·1450 g lieferten 0·2398 g CO₂ und 0·0391 g H₂O.

0·1188 g gaben 0·0221 g CuO.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden
	$\left[C_5H_3N \begin{matrix} COOCH_3 \\ COO \end{matrix} \right]_2 Cu$	
C	45·37	45·1
H	2·83	2·99
Cu	14·94	14·90

Der durch partielle Verseifung erhaltene Ester ist somit verschieden von dem schon bekannten. Er soll als β -Verbindung bezeichnet werden. Er zeigt geringes Krystallisationsvermögen und lässt auch unter dem Mikroskope nur kleine undeutliche Kryställchen erkennen.

Zur weiteren Charakterisierung der beiden isomeren Ester wurden aus ihnen die Jodmethyladditionsproducte dargestellt.

Jodmethylverbindung des α -Esters.

Gleiche Gewichtstheile Ester und Jodmethyl wurden in Methylalkohol gelöst und im Einschmelzrohre durch eine Stunde bei 100° erhalten. Die erhaltene braun gefärbte Lösung wurde erst an der Luft, dann im Vacuum verdunstet. Es schied sich hierbei eine kleine Menge eines Körpers ab, der nach dem Absaugen und Waschen mit Methylalkohol sich als ungefärbt

und jodfrei erwies. Der Schmelzpunkt blieb auch nach dem Umkrystallisieren aus Wasser constant bei 228 bis 229°.

Die von diesem Körper ausgeführte Elementaranalyse führte zu folgenden Zahlen:

0·1311 g gaben 0·2537 g CO₂ und 0·0472 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N(CH_3)(COO)_2H$	Gefunden
C	53·03	52·98
H	3·86	3·99

Die Substanz, welche dieselbe Zusammensetzung hat wie der saure Ester, ist zweifellos Apophyllensäure, wie später noch besprochen wird.

Der Mangel an Substanz schloss eine weitere Untersuchung aus. Das methylalkoholische Filtrat dieser Krystallisation schied, mit Äther vermischt, einen dicken gelbbraunen Sirup ab, der nach abermaligem Lösen in Methylalkohol und Fällen mit Äther aber krystallinisch erstarrte. Der erhaltene Körper wurde mit Äther gewaschen, im Vacuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und lieferte bei der Jodbestimmung folgende Zahlen:

0·1568 g gaben 0·1132 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3 \cdot N(CH_3J) \begin{matrix} COOCH_3 \\ COOH \end{matrix}$	Gefunden
J	39·3	39·19

Das Jodmethylat löst sich, einmal krystallisiert erhalten, in Wasser nur langsam, in Methylalkohol selbst beim Erwärmen nur schwer; es bildet unter dem Mikroskope warzige, undeutlich krystallinische Körner und schmilzt bei 223 bis 224°.

Jodmethylverbindung des β -Esters.

Die Darstellung wurde in derselben Weise vorgenommen wie beim isomeren Ester. Die erhaltene Lösung ließ beim freiwilligen Verdunsten eine beträchtliche Menge von gelben

sternförmig vereinigten Nadelchen auskrystallisieren. Die mit dem im Vacuum getrockneten Körper vorgenommene Jodbestimmung ergab Folgendes:

0·1535 g lieferte 0·1108 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	
	$\text{C}_5\text{H}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3\text{J}) \begin{array}{l} \text{COOCH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$	Gefunden
J.	39·3	39·23

Die Verbindung löst sich sowohl in Wasser, wie in Methylalkohol ziemlich leicht, in letzterem namentlich beim Erwärmen und krystallisiert aus dieser Lösung beim Verdunsten in den schon erwähnten feinen Nadeln wieder aus. Der Schmelzpunkt der rohen Substanz stieg beim Umkrystallisieren von 161° auf 188°, wo er constant blieb. Bei der Darstellung dieses Jodmethylates wurde das Auftreten einer jodfreien Krystallisation (Apophyllensäure), wie sie beim α -Ester entsteht, nicht beobachtet.

Verhalten des α -Esters beim Erhitzen.

5 g Ester wurden im Ölbad auf 180° erhitzt. Es begann gleich nach dem Schmelzen ziemlich lebhafte Gasentwicklung, und wurde das entwickelte Gas durch vorgelegtes Kalkwasser als Kohlensäure erkannt. Die Gasentwicklung hörte nach etwa einer halben Stunde auf, der Gewichtsverlust betrug dann 0·1475 g, also nicht ganz 3% während für die Abspaltung eines Molecüls CO₂ sich 24% berechnen. An dem oberen Theile des Kolbens hatte sich eine geringe Menge eines weißen krystallinischen Sublimates angesetzt. Der Kolbeninhalt wurde mit heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Thierkohle entfärbt und eingedunstet. Die hierbei verbleibende weiße krystallinische Masse schmolz bei 220° und gab beim Behandeln mit kochendem Wasser drei verschiedene Fractionen. Die erste, in Wasser löslichste, bildet feine Nadelchen; beim Umkrystallisieren stieg der anfängliche Schmelzpunkt von 224° endlich auf 232°. Die zweite, in Wasser erst beim Erwärmen lösliche Fraction erhöhte ihren Schmelzpunkt von 229° auf 235°. Die

ditte endlich löst sich in Wasser erst beim anhaltenden Kochen und stieg ihr Schmelzpunkt von 237° auf 243°.

Dritte Fraction. 0·1315 g gaben 0·2425 g CO₂ und 0·0373 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N(COOH)_2$	Gefunden
C	50·3	50·3
H	3·00	3·15

Aus der Analyse, der schweren Löslichkeit in heißem Wasser, sowie dem hohen Schmelzpunkte ergibt sich, dass Cinchomeronsäure vorliegt. Die in Wasser löslichste Partie wurde bis zum constanten Schmelzpunkte von 232° umkrystallisiert und gab bei der Elementaranalyse folgende Zahlen:

0·1121 g gaben 0·2177 g CO₂ und 0·0393 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N(CH_3)(COO)_2H$	Gefunden
C	53·03	52·96
H	3·86	3·89

Bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel zeigte sich, dass die Substanz methoxylfrei ist, die Herzig-Meyer'sche Methylbestimmung gab für 1 CH₃ stimmende Werte.

0·1535 g gaben 0·1966 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3 \cdot N(CH_3)(COO)_2H$	Gefunden
CH ₃	8·29	8·18

Es liegt somit Apophyllensäure vor. Der Schmelzpunkt dieser wurde allerdings viel niedriger gefunden, als in der Literatur angegeben ist (241 bis 243°). Ich habe aber bei Apophyllensäure, die aus Cotarnin dargestellt war, auch durch oftmaliges Umkrystallisieren den Schmelzpunkt über 229° nicht gebracht. Krystallform und Löslichkeit beider Präparate zeigten keinerlei Unterschied.

Es ist schon früher bemerkt worden, dass Apophyllensäure gelegentlich der Darstellung des Jodmethylates aus dem α -Ester entsteht.

Sie scheint noch in anderer Art aus Cinchomeronsäure zu entstehen.

Es wurde gelegentlich untersucht, ob Cinchomeronsäureanhydrid ein Jodmethylat liefert, und dieses bei der Reduction in Methylhexahydrocinchomeronsäure übergeht.

1 g Cinchomeronsäureanhydrid wurde mit dem gleichen Gewichte Jodmethyl und wenig Chloroform im Einschmelzrohre durch eine Stunde auf 100° erhitzt. Dabei schied sich ein braunrother Körper an den Wänden des Rohres ab. Derselbe löste sich weder in Äther, noch in Chloroform, leicht jedoch unter Zersetzung in Wasser. Die Flüssigkeit im Einschmelzrohre enthielt noch viel unverändertes Anhydrid. Da ein Reinigungsverfahren nicht aufgefunden wurde, musste der mit Chloroform gewaschene Körper ohneweiters analysiert werden.

0·178 g, im Vacuum getrocknet, lieferten 0·062 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_5H_3N(CH_3J)(CO)_2O$	Gefunden
J	43·98	18·88

Das angestrebte Jodmethylat liegt demnach nicht oder sehr verunreinigt vor.

Ein Theil des rothbraunen Reactionsproductes wurde mit absolutem Methylalkohol bis zur Lösung erwärmt, filtriert und im Vacuum über Paraffin verdunstet. Es hinterließ ein weißer, in $CHCl_3$ unlöslicher, jodfreier Körper mit dem Schmelzpunkte 228° . Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz dieser Körper bei 229° . Zur weiteren Untersuchung fehlte es an Material. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass auch hier Apophyllensäure vorgelegen ist.