

Über Cinchomeronsäureester und Apophyllensäure

von

Dr. Alfred Kirpal.

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

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

Herr Kaas¹ hat durch partielle Verseifung des neutralen Esters der Cinchomeronsäure mit alkoholischem Kali einen sauren Ester erhalten, welcher isomer ist mit der von Goldschmiedt und Strache² durch Einwirkung von Alkohol auf Cinchomeronsäureanhydrid dargestellten Estersäure. Für letztere wurde durch die Untersuchung von Ternajgo,³ der bekanntlich das Silbersalz der Estersäure trocken destillierte und Isonicotinsäureester erhielt, die Structur als die eines γ -Esters wahrscheinlich.

Als ein sicherer Beweis für die γ -Stellung des Alkyls konnte die Bildung des Isonicotinsäureesters damals nicht aufgefasst werden, wie vor kurzem⁴ von mir ausführlich dargelegt wurde; daher habe ich durch Überführen des Esters in die Aminsäure und Anwendung des Hofmann'schen Abbaues die Constitution dieses Esters als Cinchomeronsäure- γ -Ester sicher gestellt. Es freut mich, dass Herr Kaas durch Auffindung des zweiten Esters der Cinchomeronsäure in die Lage versetzt wurde, die Richtigkeit meiner Constitutionsbestimmung zu bestätigen.⁵

¹ Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1902, Nr. 3.

² Monatshefte für Chemie, 10, 157 (1889); 11, 137 (1890).

³ Ebenda, 21, 446 (1900).

⁴ Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1902, Nr. 1 (9. Jänner).

⁵ Ebenda, 1902, Nr. 9 (17. April).

In meiner Abhandlung¹ »Über die Ester der Chinolinsäure und Cinchomeronsäure« wurde zur näheren Charakterisierung der Cinchomeron- γ -Methylestersäure ihr Verhalten gegen Metallsalzlösungen untersucht und das Resultat in einer kleinen tabellarischen Übersicht zusammengefasst. Die Reactionen wurden in der Weise durchgeführt, dass die mit Ammoniak neutralisierte Esterlösung mit einem geringen Überschusse des Fällungsmittels in der Kälte versetzt wurde. Unter anderem entstand mit Kupferacetat ein blaugrüner Niederschlag, der sich weder bei langem Stehen, noch beim Erwärmen verändert. Wenn Herr Kaas den Versuch in dieser Weise wiederholt, wird er die Richtigkeit meiner Angaben nicht mehr bezweifeln und wird die gefundene Differenz seiner Beobachtung und meiner Angaben anders stilisieren, da sich dieselben nicht widersprechen, sondern gegenseitig ergänzen.

Das violette Kupfersalz des Herrn Kaas kann jedesmal erhalten werden, wenn zu einer mit Ammoniak neutralisierten Lösung des Esters geringe Mengen Kupferacetat zugefügt werden; bei Vermehrung des Zusatzes von Kupferacetat wird die Farbe des Niederschlages allmählich lichter, bis schließlich bei einem geringen Überschusse des Fällungsmittels der von mir beschriebene grünblaue Niederschlag entsteht.

Offenbar bilden sich je nach den Versuchsbedingungen Salze verschiedener Zusammensetzung; Herr Kaas erhielt, wie seine Analyse zeigt, das neutrale Kupfersalz der Cinchomeron- γ -Methylestersäure, welches in seinem Aussehen sehr charakteristisch ist.

Von mir wurden seinerzeit, da es mir nur um Reactionen zu thun war, die verschiedenen Niederschläge nicht analysiert und über deren Zusammensetzung natürlich auch in keiner Weise Äußerungen gethan.

Ein eigenartiges, der Cinchomeronsäure analoges, Verhalten zeigt die Estersäure, wenn die durch Kali neutralisierte Lösung mit wenig Kupferacetat versetzt wird; es bildet sich beim Erwärmen ein flockiger lichtblauer Niederschlag, der beim Erkalten wieder in Lösung geht; diese Erscheinung kann öfter

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

wiederholt werden, bis schließlich ein violblaues Kupfersalz entsteht.

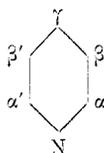
Herr Kaas untersuchte die Einwirkung von Jodmethyl auf Cinchomeronsäure- γ -Methylester und auf Cinchomeronsäureanhydrid; hiebei kommt er zu keinem abschließenden Ergebnis, indem er angibt:

»Die Apophyllensäure entsteht aber auch aus dem α -Ester¹ 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.«

Herr Kaas hat offenbar übersehen, dass ich schon vor Jahresfrist, gelegentlich der Entdeckung des Chinolinsäure-betaïns, die Einwirkung von Jodmethyl auf Chinolinsäureanhydrid eingehend studiert habe und die hiebei durchgeführten Reactionen auch auf die Cinchomeronsäure übertrug;² aus dem Additionsproducte von Cinchomeronsäureanhydrid und Jodmethyl entsteht nämlich mit Methylalkohol der Ester des Jodmethylats, aus welchem durch Silberoxyd ein Betaïnester erhalten wird. Apophyllensäure kann bei dieser Reaction nicht gebildet werden; auf Seite 5 meiner Arbeit heißt es:

»Die Einwirkung von Jodmethyl auf Chinolinsäureanhydrid erfolgt außerordentlich glatt; ich habe versucht, dieselbe Reaction

¹ Herr Kaas bezeichnet seinen durch partielle Verseifung dargestellten Ester der Cinchomeronsäure, bevor er dessen Structur experimentell ermittelt hatte, als β -Ester, während er den isomeren Ester, der nur in β - oder γ -Stellung alkyliert sein kann, als α -Ester unterscheidet. Nach dem allgemein gebräuchlichen Pyridinschema



ist eine derartige Bezeichnung, wenn auch nur provisorisch, nicht empfehlenswert, da sie leicht zu Irthümern und Verwechslungen Anlass geben kann; in obigem Citate bedeutet also α -Ester soviel wie γ -Ester.

² Monatshefte für Chemie, 22, 361 (1901).

auf Cinchomeronsäureanhydrid anzuwenden und gefunden, dass sie in derselben Weise verläuft; auch hier bildet sich das Jodmethylat des Anhydrids, welches mit Wasser Apophyllensäure und mit Alkohol ihren Ester gibt.«

Es wurden damals die experimentellen Belege hierfür nicht veröffentlicht und für einen späteren Zeitpunkt vorbehalten, da nicht erwartet werden konnte, dass in das von mir seit zwei Jahren bearbeitete Gebiet von anderer Seite eingegriffen werden würde.

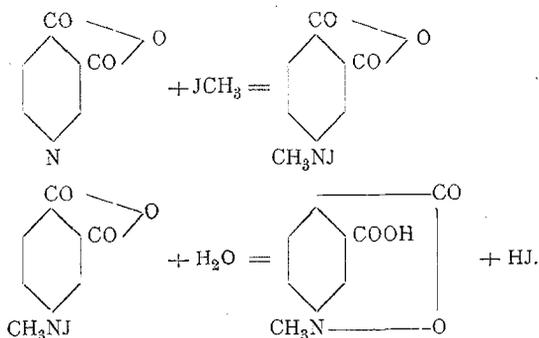
Im folgenden gebe ich die seinerzeit gefundenen Daten.

Apophyllensäure.

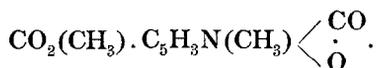
Cinchomeronsäureanhydrid wird mit einem Überschusse von Jodmethyl 4 Stunden im Rohre auf 100° erhitzt; beim Öffnen desselben zeigte sich kein Druck. Das Reactionsproduct bestand aus Cinchomeronsäureanhydridmethyljodid und bildete eine lockere, durch Jod gefärbte Masse; diese wurde nach Verjagen des überschüssigen Jodmethyls in Wasser gelöst und mit Silberoxyd geschüttelt.

Das farblose Filtrat schied beim Einengen die bekannten Formen der Apophyllensäure ab; Schmelzpunkt 242°.

Die Reaction verläuft nach folgender Gleichung:

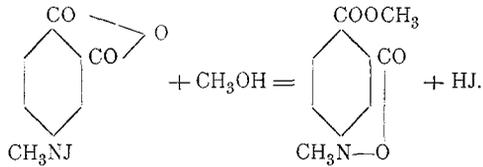


Cinchomeronsäuremethylbetaïnmethylester,



Der Ester wurde nach folgenden zwei Methoden dargestellt:

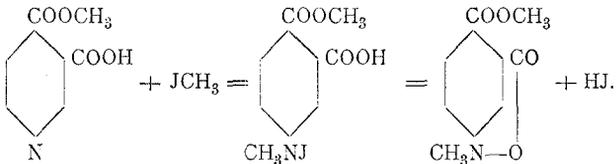
I. Aus Cinchomeronsäureanhydridmethyljodid nach der Gleichung:



Das Jodmethylat des Anhydrids wird in Methylalkohol gelöst, mit Silberoxyd geschüttelt und das Filtrat mit Thierkohle entfärbt. Nach Verjagen des Lösungsmittels erhält man einen krystallinisch erstarrenden Rückstand, welcher nach dem Abpressen auf Thon aus absolutem Methylalkohol umkrystallisiert wird. Man erhält lange farblose Prismen, welche bei raschem Erhitzen einen Zersetzungspunkt von 218° zeigen.

Der Ester ist zerfließlich in Wasser, leicht löslich in warmem Alkohol, fast unlöslich in Äther. Die Structur desselben entspricht jedenfalls dem obigen Formelbilde, da er auch durch Einwirkung von Jodmethyl auf Cinchomeronsäure- γ -Ester entsteht.

II. Aus Cinchomeronsäure- γ -Methylester und Jodmethyl:



2 g des Esters werden in Methylalkohol gelöst und unter Zusatz von Jodmethyl 2 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt; nach Verjagen des überschüssigem Jodmethyls wird mit Silberoxyd geschüttelt. Aus dem klaren Filtrate scheidet sich beim Eindampfen der Ester nahezu farblos ab; die Umsetzung ist eine vollständige.

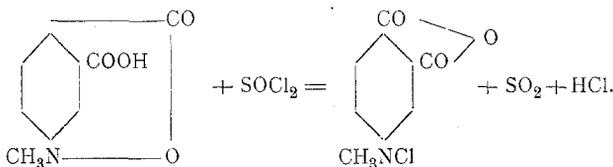
0·1436 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·1756 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_6O_5N(OCH_3)$	
OCH ₃	16·14	15·89	

Einwirkung von Thionylchlorid auf Apophyllensäure.

Thionylchlorid, von H. Meyer¹ vielfach verwendet, wirkt auf Apophyllensäure in der Weise ein, dass unter Sprengung der Betaïnbindung das Chlormethylat von Cinchomeronsäureanhydrid entsteht.



1 g Apophyllensäure, fein gepulvert, wurde in einem Rohre mit 10 cm^3 Thionylchlorid übergossen, beim Erwärmen trat lebhaftere Reaction ein; nach einstündigem Erhitzen wurde das Thionylchlorid im Vacuum abdestilliert. Der pulverige Rückstand gab, analog wie das Jodmethylat des Cinchomeronsäureanhydrids, mit Wasser Apophyllensäure und mit Methylalkohol Cinchomeronsäuremethylbetaïn- γ -Methylester.

Eine Analyse des Chlormethylates wurde nicht durchgeführt, da dasselbe in allen indifferenten Lösungsmitteln unlöslich zu sein scheint.

Wie von mir gefunden wurde² und Herr Kaas³ bestätigen konnte, geht Cinchomeronsäure- γ -Methylester beim Erhitzen durch Umlagerung in Apophyllensäure über; es wurde daher letzterer von mir die Structur eines β -carboxylierten Isonicotinsäurebetaïns als möglich zugesprochen. Inzwischen hat Herr Kaas⁴ auch Cinchomeronsäure- β -Methylester durch Umlagerung in Apophyllensäure überführen können. Diese eigen-

¹ Monatshefte für Chemie, 22, 109 (1901).

² Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1902, Nr. 1.

³ Ebenda, 1902, Nr. 3.

⁴ Ebenda, 1902, Nr. 9.

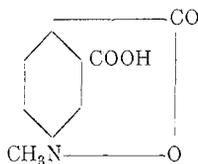
artige Erscheinung dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass in dem einen oder anderen Falle ein Platzwechsel des Alkyls von Carboxyl zu Carboxyl der Betaïnbildung vorausgeht; deshalb dürfte es von Interesse sein, vergleichend zu untersuchen, unter welchen Bedingungen, insbesondere bei welcher Minimaltemperatur die Umlagerung erfolgt.

Ein Anhaltspunkt für die Beurtheilung dieser Frage scheint darin zu liegen, dass Herr Kaas bei der Umlagerung des β -Esters zu Apophyllensäure gleichzeitig das Entstehen von γ -Ester nachweisen konnte, während das Umgekehrte bisher nicht beobachtet wurde.

Auch ist es von Wert, festzustellen, ob Isonicotinsäureester beim Erhitzen Isonicotinsäurebetaïn entstehen lässt, nachdem Willstätter¹ vor kurzem gefunden hat, dass es nicht gelingt, Nicotinsäureester auf diesem Wege in Trigonellin überzuführen.

Nicht ganz ausgeschlossen wäre beim Erhitzen des einen oder anderen Cinchomeronsäureesters das Entstehen eines isomeren Betaïns, welches dann beim Umkrystallisieren aus Wasser in Apophyllensäure übergeht. Diese aufgeworfenen Fragen werden von mir näher untersucht werden; ich hoffe auch auf anderem Wege, durch die Ester des Betaïns, zu einer Lösung der Structurfrage der Apophyllensäure gelangen zu können.

Inzwischen will ich die vor kurzer Zeit gegebene Structurformel



noch beibehalten.

Schließlich möchte ich bemerken, dass Herr Kaas bei der Darstellung von Cinchomeronsäure zur Reinigung die Überführung in das Chlorhydrat empfiehlt; nach dem über diesen Punkt Gesagten² erscheint eine derartige Operation

¹ Ber., 35, 584 (1902).

² Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1902, Nr. 1.

überflüssig. Weidel und Schmidt mussten sich zur Reinigung des Kalksalzes bedienen, weil sie das Chinin nicht genügend oxydiert hatten; das erreicht man aber leicht, wenn man unter Rückfluss kocht; dann ist jede umständliche weitere Reinigung überflüssig und man erhält nach meinen Erfahrungen eine Ausbeute von 40%, des angewandten Chinins, an reiner Cinchomeronsäure.