

Über Cinchomeronsäure und deren Ester

von

Dr. Alfred Kirpal.

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

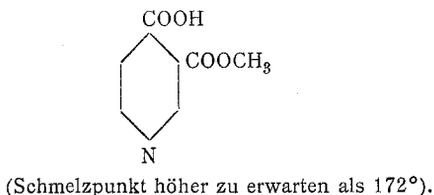
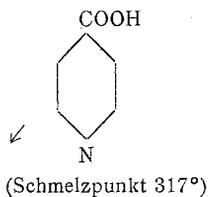
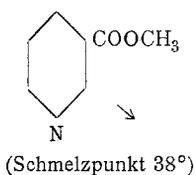
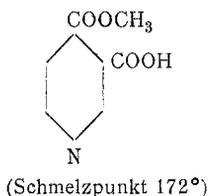
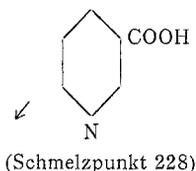
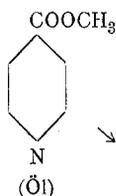
(Vorgelegt in der Sitzung am 3. Juli 1902.)

Zu Beginn dieses Jahres erschien eine Abhandlung des Herrn Kaas »Über Cinchomeron- und Apophyllensäure«,¹ deren wesentliches Ergebnis die Darstellung des bisher unbekanntes Cinchomeronsäure- β -Methylesters war. Wiewohl ich seit etwa zwei Jahren mit der Aufklärung der Derivate der Chinolin- und Cinchomeronsäure beschäftigt bin, habe ich dennoch das Vorgehen des Herrn Kaas nicht als Eingriff in meine Rechte aufgefasst, weil ich jeden Fortschritt mit Freuden begrüße und hätte mich mit dem Gegenstand der Entdeckung desselben gewiss nicht weiter beschäftigt,² wären nicht theoretische Bedenken gegen die Richtigkeit des angeführten Schmelzpunktes des neuen β -Esters aufgetreten. Nach den Angaben des Herrn Kaas schmilzt Cinchomeronsäure- β -Methylester bei 160° , demnach um 12° niedriger als der γ -Ester. Wenn erwogen wird, dass Nicotinsäuremethylester ein fester Körper ist, der bei 38° schmilzt, während Isonicotinsäureester ein Öl ist, anderseits Nicotinsäure den Schmelzpunkt von 228° und Isonicotinsäure einen solchen von 317° hat, so lässt sich erwarten, dass Cinchomeronsäure- β -Methylester einen höheren Schmelzpunkt haben dürfte, als der γ -Ester.

¹ Monatshefte für Chemie, 23, 250 (1902).

² Einige kleine thatsächliche Berichtigungen der angeführten Arbeit war ich allerdings schon einmal gezwungen vorzunehmen (»Anzeiger« der kaiserl. Akad. der Wiss. in Wien, 1902, Nr. XI).

Zur leichteren Übersicht mögen die Formeln dieser Körper mit den Schmelzpunktsangaben verzeichnet werden:



Aus dem angeführten Grunde sah ich mich veranlasst, die Versuche des Herrn Kaas zu wiederholen, um sie in dieser Richtung zu controlieren. Hiebei ergab sich nun thatsächlich eine Bestätigung für die Richtigkeit der von mir ausgesprochenen Vermuthung, der Schmelzpunkt des Cinchomeronsäure- β -Methyl-esters liegt nach meiner Beobachtung bei 182°, somit um 10° höher als der des γ -Esters, was mit der Theorie übereinstimmt; von den Angaben des Herrn Kaas differiert dieser Wert um 22°. Die Ursache dieser Differenz liegt jedenfalls darin, dass Herr Kaas keinen reinen β -Ester in der Hand gehabt hat; es lässt sich vermuthen, dass derselbe mit γ -Ester verunreinigt gewesen ist. Eine Mischung der Ester schmilzt nämlich, wie

zu erwarten ist, wesentlich niedriger; gleiche Theile β - und γ -Ester innig gemischt, schmelzen bei 150° .

Dass bei der Verseifung des neutralen Methylesters der Cinchomeronsäure durch alkoholische Kalilösung beide Ester nebeneinander entstehen, konnte durch fractionierte Krystallisation des Verseifungsproductes auch festgestellt¹ werden.

Es muss hervorgehoben werden, dass für den Cinchomeronsäure- β -Methylester dasselbe gilt, was seinerzeit² vom γ -Ester gesagt wurde; auch hier kann durch langsames Erhitzen eine Depression des Schmelzpunktes herbeigeführt werden; um daher vergleichbare Werte zu bekommen, ist es empfehlenswert, die Schmelzpunktsbestimmung beider Ester gleichzeitig vorzunehmen; bei 160° konnte der β -Ester auch nach 15 Minuten lang andauerndem Erhitzen nicht zum Schmelzen gebracht werden, während der γ -Ester bereits verflüssigt war. Die Schmelzpunktsangabe des Herrn Kaas ist daher unbedingt falsch.

Durch die von mir, auf dem Wege des Hofmann'schen Abbaues, ermittelte Constitution des Cinchomeronsäure- γ -Methylester³ war die Structur des isomeren β -Cinchomeronsäureesters indirect auch sichergestellt; um jedoch eine Bestätigung der strengen Giltigkeit des eingeschlagenen Beweisverfahrens zu erbringen, wurde auch hier der Abbau durchgeführt.

Cinchomeronsäure- β -Methylester geht bei der Behandlung mit wässrigem Ammoniak quantitativ in die zugehörige Aminosäure über; aus der wässrigen Lösung des Ammoniaksalzes wird die freie Säure durch gasförmige schwefelige Säure gefällt, letztere konnte durch alkalische Bromlauge in die bekannte β -Amidoisonicotinsäure⁴ übergeführt werden. Die salzsaure Amidosäure gab beim Erhitzen auf 250° salzsaures β -Amidopyridin.

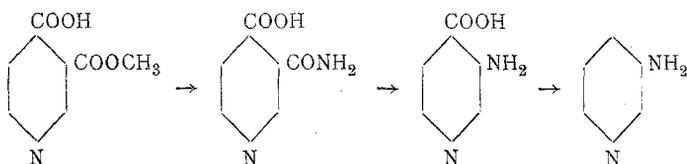
Folgende Formeln entsprechen den bei dieser Umsetzung auftretenden Verbindungen:

¹ Es dürfte wohl auch bei der Esterificierung neben γ -Ester etwas β -Ester entstehen; dies beabsichtige ich noch zu untersuchen.

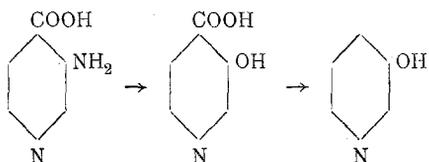
² Monatshefte für Chemie, 23, 241 (1902).

³ Monatshefte für Chemie, 23, 239 (1902).

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



β -Amidonicotinsäure lässt sich wie α -Amidonicotinsäure¹ in verdünnter schwefelsaurer Lösung diazotieren, man erhält auf diese Weise die bisher unbekannte β -Oxyisonicotinsäure, welche beim Erhitzen unter Kohlensäureverlust in das bekannte β -Oxypyridin übergeht.



Somit ist der Beweis für die Brauchbarkeit des Hofmannschen Abbaues zur Constitutionsbestimmung der Estersäuren in diesem Falle erbracht.

Die von mir dargestellte γ -Amidonicotinsäure² lässt sich in verdünnter schwefelsaurer Lösung nicht diazotieren; sie nimmt daher in ihrem Verhalten gegenüber salpetriger Säure eine Ausnahmestellung im Vergleich zu β -Amidonicotinsäure und α -Amidonicotinsäure ein. Diese Ausnahme dürfte ihre Begründung in der Stellung haben, welche die Amidogruppe zu dem Stickstoff des Pyridinkerns einnimmt.

Damit berühre ich die Frage, die H. Meyer in seiner schönen Arbeit »Zur Kenntnis der Aminosäuren«³ angeregt hat.

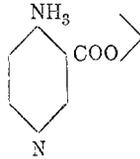
Er vermuthet, dass die Amidosäuren des Pyridins sich bei der Titration nicht alle gleichartig verhalten würden, und etwa die Säure mit der Amidogruppe in γ -Stellung eine Ausnahme machen könnte. Wie mir derselbe privatim mittheilt, wurde seine Vermuthung bewahrheitet, γ -Amidonicotinsäure lässt sich nicht titrieren.

¹ Philips, Annalen, 288, 253 (1895).

² Monatshefte für Chemie, 23, 239 (1902).

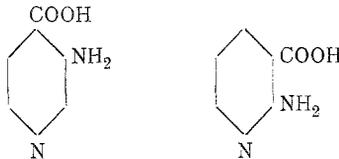
³ Ebenda, 21, 935 (1900).

Ich habe der γ -Amidonicotinsäure¹ auf Grund ihres allgemeinen Verhaltens seinerzeit die Formel eines inneren Salzes gegeben,

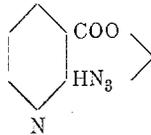


doch der Entscheidung dieser Frage durch Bestimmung der Basicität nicht vorgegriffen, um die älteren Rechte H. Meyer's nicht zu verletzen; nunmehr erscheint die Richtigkeit meiner Formel bestätigt.

β -Amidoisonicotinsäure und α -Amidonicotinsäure lassen sich glatt titrieren; es dürften den Säuren daher folgende Formeln zukommen:

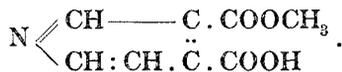


Philips² gab früher auf Grund anderer Beweggründe der α -Amidonicotinsäure die Glycocollformel:



Experimentelles.

Cinchomeronsäure- β -Methylester,



Der erste Versuch zur Darstellung dieses Esters wurde genau nach den Angaben des Herrn Kaas durchgeführt; später wurde jedoch, um die Ausbeute zu erhöhen, von der Äther-

¹ Ebenda, 23, 239 (1902).

² Annalen, 288, 253 (1895).

fällung abgesehen. Die alkoholische Lösung wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand nach dem Erstarren mit Äther extrahiert und schließlich der Ester durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzt. Die trockene Substanz wird in Methylalkohol gelöst und die etwa nach dreistündigem Stehen abgeschiedene Krystallmasse nochmals aus Methylalkohol umkrystallisiert; hierbei scheidet sich der reine Cinchomeronsäure- β -Methylester in Form von farblosen schönen Prismen ab. Diese schmelzen bei raschem Erhitzen bei 182° ; nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol blieb der Schmelzpunkt unverändert. Die mit Ammoniak neutralisierte Esterlösung wird mit Kupferacetat blau gefällt.

0.1617 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation $8.9 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}$ normale Lauge. Berechnet: $8.9 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}$ normale Lauge.

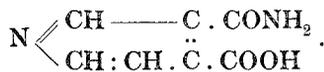
0.1623 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0.2094 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

| | Gefunden | Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3(\text{OCH}_3)$ |
|----------------------------------|----------|--|
| $\text{O}-\text{CH}_3$ | 17.03 | 17.12 |

Das methylalkoholische Filtrat der ersten Krystallisation des β -Esters wurde concentrirt, die abgeschiedene Krystallmasse getrennt und schließlich die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand, in heißem Wasser gelöst, schied nach dem Erkalten beim Impfen mit reinem Cinchomeronsäure- γ -Methylester reichlich Krystalle ab vom Schmelzpunkte 172° , die sich auch in ihrem übrigen Verhalten als γ -Ester erwiesen.

Cincheronaminsäure(4),



5 g β -Ester wurden in einem Überschusse von concentrirtem wässerigen Ammoniak gelöst, nach 24stündigem Stehen das überschüssige Ammoniak vertrieben und die Aminosäure durch gasförmige schwefelige Säure gefällt; gereinigt

wird dieselbe durch Auflösen in verdünntem, wässrigem Ammoniak und abermaligem Fällen mit schwefeliger Säure. Ausbeute nahezu quantitativ.

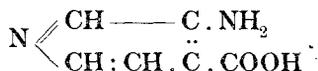
Die Aminsäure krystallisiert in zarten Blättchen und schmilzt unter Wasserverlust bei 200°, erstarrt dann wieder, indem sie in Cinchomeronsäureimid übergeht. Der Schmelzpunkt liegt demnach um 30° höher als der von Cinchomeronaminsäure (3).

0·1555 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 23·7 cm^3 Stickstoff bei 21° und 740 *mm* Barometerstand.

In 100 Theilen:

| | Gefunden | Berechnet für $C_7H_6N_2O_3$ |
|---------|----------|---------------------------------|
| N | 16·95 | 16·85 |

β -Amidoisonicotinsäure,



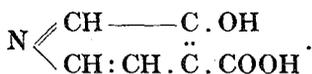
2·5 g Cincheronaminsäure (4) wurden in 50 cm^3 sehr verdünnter Natronlauge gelöst und in der Kälte Bromlauge, welche im Liter 15 g Natriumhydroxyd und 8·5 g Brom enthielt, bis zur bleibenden Gelbfärbung hinzugefügt. Nach Erwärmen auf dem Wasserbade wird die Lösung mit schwefeliger Säure gesättigt und schließlich eingedampft; es scheidet sich hierbei ein Haufwerk feiner nadelförmiger Krystalle ab, welche nach einmaligem Umkrystallisieren ohne Rückstand auf dem Platinbleche verbrennen und bei 292° unter Zersetzung schmelzen. Blumenfeld gibt für β -Amidoisonicotinsäure den Schmelzpunkt von 280° an.

Das salzsaure Salz meines Körpers schmilzt bei 240° und geht bei längerem Erhitzen auf 250° in salzsaures β -Amidopyridin über; in diesen sowie in allen anderen Reactionen herrscht völlige Übereinstimmung mit den Angaben Blumenfeld's, so dass an der Identität beider Körper nicht gezweifelt werden kann.

Die β -Amidoisonicotinsäure gibt die Isonitrilreaction und lässt sich glatt titrieren.

0·1545 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation $11\cdot2\text{ cm}^3 \frac{1}{10}$ normale Lauge. Berechnet: $11\cdot2\text{ cm}^3 \frac{1}{10}$ normale Lauge.

β -Oxyisonicotinsäure,



β -Amidoisonicotinsäure lässt sich, analog der von Philips untersuchten α -Amidonicotinsäure, in verdünnter saurer Lösung leicht diazotieren, beziehungsweise in den zugehörigen Oxykörper überführen.

0·5 g β -Amidoisonicotinsäure wurden in stark verdünnter Schwefelsäure gelöst und eine Lösung von 0·3 g Natriumnitrit hinzugefügt; es findet schwache Gasentwicklung statt; dieselbe wird beim Erwärmen stürmisch. Beim Erkalten scheidet sich der Oxykörper, der in kaltem Wasser fast unlöslich ist, nahezu quantitativ ab. Aus viel heißem Wasser umkrystallisiert, wurden sechsseitige, anscheinend monokline Täfelchen erhalten.

Die Oxysäure gibt eine rothe Eisenreaction und schmilzt unter Zersetzung bei 315°.

0·1473 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben $13\cdot8\text{ cm}^3$ Stickstoff bei 21° und 739 mm Druck.

In 100 Theilen:

| | Gefunden | Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}$ |
|-------------|----------|---|
| N | 10·35 | 10·07 |

Bei der Destillation der Oxysäure erhält man ein Öl, welches alsbald krystallinisch erstarrt; aus Benzol umkrystallisiert zeigt der Körper den Schmelzpunkt von 126° und gibt die dem β -Oxypyridin eigenthümliche Eisenreaction.

O. Fischer und Renouf¹ fanden den Schmelzpunkt des β -Oxypyridins bei 123·5°, Weidel und Murmann² geben ihn mit 129° an.

¹ Ber., 17, 755 (1884).

² Monatshefte für Chemie, 16, 749 (1895).