

Bestimmung der Struktur der Apophyllensäure

von

Alfred Kirpal.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 2. April 1903.)

Das eigenartige Verhalten des Cinchomeronsäure- γ -Methylesters, der beim Erhitzen auf bestimmte Temperatur eine quantitative Umlagerung in Apophyllensäure erfährt, legte es nahe, letztere als β -carboxyliertes Isonicotinsäuremethylbetain aufzufassen.¹ Keineswegs wurde jedoch diese Umlagerung als ein vollgiltiger Strukturbeweis angesehen, vielmehr die Entscheidung dieser Frage einer weiteren Untersuchung vorbehalten.

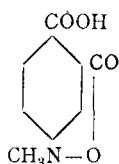
Inzwischen hat Kaas² den bisher unbekanntten Cinchomeronsäure- β -Methylester dargestellt und die Beobachtung gemacht, daß auch dieser beim Erhitzen unter gleichzeitiger Bildung geringer Mengen des isomeren γ -Esters in Apophyllensäure umgelagert wird. Da aber meinerseits nachgewiesen werden konnte, daß der von Kaas dargestellte β -Ester mit nicht unerheblichen Mengen γ -Esters verunreinigt war,³ mußte letzterer Versuch mit einem reinen Präparate wiederholt werden. Hiernach geht Cinchomeronsäure- β -Methylester bei längerem Erhitzen auf 154° fast quantitativ in Apophyllensäure über; wird der Versuch in einem bestimmten Stadium unterbrochen, so kann in dem Reaktionsprodukte auch γ -Ester nachgewiesen werden. Der Verlauf dieser Reaktion

¹ Monatshefte für Chemie, 23, 239 (1902).

² Ebenda, 23, 681 (1902).

³ Ebenda, 23, 929 (1902).

legt die Vermutung nahe, daß der Alkylierung des Stickstoffs die Bildung von γ -Ester vorausgeht, umso mehr als eine Wanderung der Methylgruppe in entgegengesetztem Sinne, von γ - zu β -Carboxyl, nicht beobachtet wurde. Die frühere Auffassung der Struktur der Apophyllensäure sowie deren Entstehen aus den beiden isomeren Estern der Cinchomeronsäure wäre damit bestens erklärt, würde nicht durch vorliegende Untersuchung auf anderem Wege gezeigt werden, daß Apophyllensäure ein γ -carboxyliertes Nicotinsäuremethylbetaïn ist:



Entsprechend dieser Strukturformel der Apophyllensäure kann mit Rücksicht auf das vorher Gesagte die Alkylierung des Stickstoffs beim Erhitzen von Cinchomeronsäure- γ -Methylester nur unter gleichzeitiger Wanderung des Wasserstoffs von β - zu γ -Carboxyl erfolgen. Das Entstehen des γ -Esters beim Erhitzen des β -Esters könnte als Nebenreaktion aufgefaßt werden.

Von den drei Pyridinmonocarbonsäuren läßt sich bloß der Ester der Isonicotinsäure beim Erhitzen in ein Betaïn umlagern; Picolinsäureester kann stundenlang auf 200° erhitzt werden, ohne Veränderung zu erfahren; der Zersetzungspunkt des Picolinsäuremethylbetaïns dürfte aber jedenfalls unterhalb 200° liegen.¹ Nicotinsäureester vermochte Willstätter nicht in Trigonellin überzuführen.²

Die Bildung der Betaïne aus den Säureestern mit tertiärem Stickstoff kann, wie dies Willstätter getan hat, mit der Anlagerung von Halogenalkyl verglichen werden, die Umlagerung erscheint dann in erster Reihe von dem Grade der Basizität des Esters abhängig. Nach den Untersuchungen

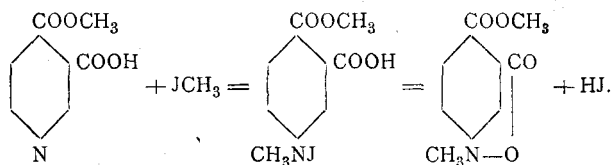
¹ Schmelzpunkt und Zersetzungspunkt des Picolinsäuremethylbetaïns wurden von Hantzsch nicht bestimmt, *Ber.*, 19, 31 (1886); Picolinsäureäthylbetaïn spaltet schon bei Wasserbadtemperatur Kohlensäure ab, H. Meyer, *Monatshefte für Chemie*, 15, 164 (1894).

² *Ber.*, 35, 584 (1902).

Ostwald's ist Picolinsäure die schwächste, Nicotinsäure die stärkste Säure und Isonicotinsäure steht diesbezüglich in der Mitte. Da nun bei Isonicotinsäure nur ein mittlerer Einfluß des Stickstoffs zur Geltung kommt, wird es schwer verständlich, warum gerade deren Ester eine so große Neigung zur Betainbildung bekundet. Offenbar werden bei derartigen Reaktionen neben den basischen Einflüssen auch vor allem sterische in Betracht zu ziehen sein; daß bei der Anlagerung von Halogenalkyl an Pyridinderivate sterische Hinderungen hervortreten, hat H. Meyer kürzlich zeigen können.¹

Die Bildungstemperatur von Isonicotinsäuremethylbetain und von Apophyllensäure aus den Estern liegt zwischen 150 und 160°;² werden die Betaïne darüber hinaus erhitzt, so bleiben sie unverändert, bis schließlich ersteres bei 264° und letzteres bei 240° weitgehende Zersetzung erleidet; eine Rückbildung des Esters konnte nicht beobachtet werden. Ob eine Reaktion im Sinne Betaïn → Ester, analog den von Willstätter beobachteten und zitierten Fällen, in der Pyridin- oder Chinolinreihe überhaupt möglich ist, soll eingehender untersucht werden.³

Konstitutionsbestimmung der Apophyllensäure. Cinchomeronsäure- γ -Methylester addiert bei Wasserbadtemperatur Jodmethyl;⁴ das Additionsprodukt läßt sich leicht in einen Betaïnester überführen, dessen Struktur durch die Synthese fraglos gegeben ist.



Wird andererseits das Silbersalz der Apophyllensäure mit Jodmethyl behandelt, so entsteht schon bei Zimmertemperatur

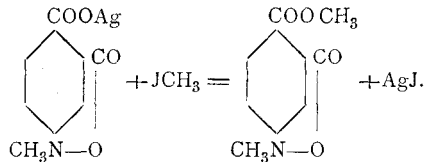
¹ Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1903, Nr. 5 (12. Februar).

² Die unterste Grenze der Bildungstemperatur wurde nicht scharf bestimmt.

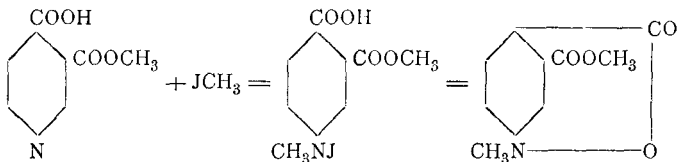
³ Arecaïdimethylbetain und Trigonellin lassen sich durch Erhitzen ebenfalls nicht in ihre Ester verwandeln. Willstätter (l. c.).

⁴ Monatshefte für Chemie, 23, 765 (1002).

der Methylester der Apophyllensäure; da dieser als völlig identisch befunden wurde mit obigem Betaïnester, so ist die Apophyllensäure ein γ -carboxyliertes Nicotinsäuremethylbetaïn und die Esterbildung verläuft nach folgender Gleichung:



Auch Cinchomeronsäure- β -Methylester reagiert leicht mit Jodmethyl; das Additionsprodukt gibt einen Betaïnester, welcher in seinen Eigenschaften von dem der Apophyllensäure verschieden ist.



Die Verseifung des Cinchomeronsäurebetaïn- β -Methylesters erfolgt unter gleichzeitigem Bindungswechsel; analog demjenigen bei der Umlagerung des Cinchomeronsäure- γ -Methylesters in das Betaïn. Alle Versuche, die ich in dieser Richtung vornahm, führten nämlich zu Apophyllensäure und keineswegs zu einem Isomeren derselben, welches man bei normalem Verlaufe der Reaktion erwarten müßte. Von den beiden möglichen Betaïnen der Cinchomeronsäure scheint demnach das eine im freien Zustande nicht existenzfähig zu sein, während Apophyllensäure eine außerordentlich stabile Verbindung vorstellt, die tagelang mit Salpetersäure gekocht werden kann, ohne Veränderung zu erfahren.

Apophyllensäuremethylester (Cinchomeronsäuremethyl-betaïn- γ -Methylester).

5 g apophyllensaures Silber, dargestellt durch Auflösen von Silbercarbonat in einer konzentrierten wässerigen Lösung von Apophyllensäure und Fällen mit Äther-Alkohol, wurden mit absolutem Methylalkohol und überschüssigem Jodmethyl

versetzt und bei Zimmertemperatur längere Zeit stehen gelassen. Das klare Filtrat scheidet beim Einengen reichlich Krystalle ab, welche, aus Methylalkohol umkrystallisiert, bei 218° unter Zersetzung schmelzen; es ist dies der Schmelzpunkt des von mir dargestellten Cinchomeronsäuremethylbetaïn- γ -Methylesters;¹ der Körper erwies sich auch in allen übrigen Stücken mit letzterem identisch.

0·1761 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·2059 g Jod-silber.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_6O_4N(OCH_3)$
OCH_3	15·43	15·89

Cinchomeronsäuremethylbetaïn- β -Methylester.

2·5 g Cinchomeronsäure- β -Methylester werden in absolutem Methylalkohol gelöst und unter Zusatz von Jodmethyl 2 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt; beim Öffnen zeigt sich kein Druck. Nach Verjagen des überschüssigen Jodmethyls wird die stark rot gefärbte Lösung mit Silberoxyd, welches vom anhaftenden Wasser durch sorgfältiges Waschen mit Alkohol befreit sein muß, bis zur Entfärbung geschüttelt; das klare und farblose Filtrat wird im Vakuum bei Zimmertemperatur eingeengt und mit absolutem Äther gefällt.

Zur weiteren Reinigung kann nochmals in Methylalkohol gelöst und mit Äther gefällt werden. Der Körper stellt lange, farblose, krystallwasserhaltige Nadeln dar, welche nach dem Trocknen bei 182° unter Zersetzung schmelzen; er ist zerfließlich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther.

0·1765 g Substanz verloren bei 100° an Gewicht 0·0145 g.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_9O_4N + H_2O$
H_2O	8·21	8·45

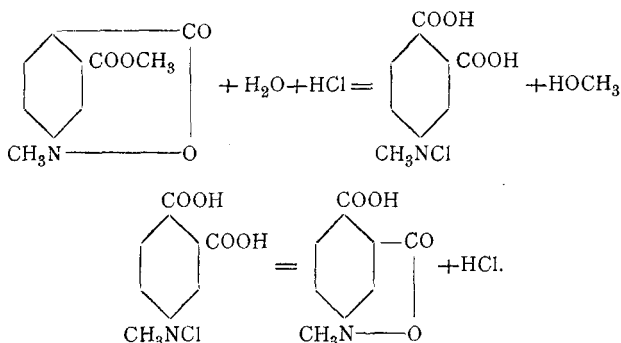
0·1137 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·1338 g Jod-silber.

¹ Monatshefte für Chemie, 23, 751 (1902).

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_6O_4N(OCH_3)$
OCH_3	15·54	15·89

Wird Cinchomeronsäuremethylbetain- β -Methylester mit verdünnter Salzsäure längere Zeit gekocht, so scheidet sich beim Erkalten Apophyllensäure in schönen farblosen Krystallen aus. Es war naheliegend, das Entstehen der Apophyllensäure der intermediären Bildung eines Chlormethylates der Cinchomeronsäure zuzuschreiben nach folgender Gleichung:



Um daher eine ähnliche Reaktion auszuschließen, wurde die wässrige Lösung des Esters durch Schütteln mit Silberoxyd in der Kälte verseift und das Silbersalz durch Schwefelwasserstoff zerlegt; das farblose Filtrat schied beim Eindunsten im Vakuum bei Zimmertemperatur die unverkennbaren Krystalle von Apophyllensäure aus. Die Verseifung mit Kalilauge führte zu demselben Resultate.

Umlagerungsversuche.

2 g eines völlig reinen Präparates von Cinchomeronsäure- β -Methylester wurden im Ölbad zum Schmelzen erhitzt und die Schmelze so lange auf 154° erhalten, bis dieselbe erstarrt war. Das Reaktionsprodukt ist in Alkohol unlöslich und gibt nach dem Reinigen mit Tierkohle Apophyllensäure in nahezu quantitativer Ausbeute. Wurde die Schmelze vor dem völligen Erstarren abgekühlt, ließ sich bei obiger Substanzmenge aus derselben mit Alkohol 0·1 g Cinchomeronsäure- γ -Methylester extrahieren.

Isonicotinsäuremethylester, mehrere Stunden auf die konstante Temperatur von 160° erhitzt, scheidet allmählich unter starker Bräunung einen festen Körper aus; bei höherer Temperatur wird die Ausscheidung beschleunigt. Der feste Körper, auf Ton gepreßt und mit Äther gewaschen, gibt beim Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Prismen, die bei 264° unter Zersetzung schmelzen; es ist dies der Schmelzpunkt des von Ternájió dargestellten Isonicotinsäuremethylbetaíns.¹

Apophyllensäure aus Cotarnin.

Zur Darstellung von Apophyllensäure aus Cotarnin gibt v. Gerichten² eine Vorschrift, nach welcher durch Oxydation mit verdünnter Salpetersäure eine 10- bis 15prozentige Ausbeute des angewandten Cotarnins an Säure gewonnen wird. Zur Erlangung einer größeren Ausbeute empfehlen Koenigs und Wolff,³ das Cotarnin vor der Oxydation mit Phosphor-pentachlorid zu behandeln.

Ich konnte eine vorzügliche Ausbeute an Apophyllensäure durch direkte Oxydation auf folgende Weise erhalten:

Je 40 g Cotarnin wurden mit 120 cm^3 Wasser und 40 cm^3 konzentrierter Salpetersäure (spez. Gew. 1.4) 6 bis 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und die dunkel gefärbte Lösung eingeeengt, bis reichliche Krystallisation eintrat. Der Krystallkuchen wurde mit wenig Wasser versetzt und scharf abgesaugt. Das Filtrat, auf 120 cm^3 mit Wasser angefüllt, abermals mit 30 cm^3 konzentrierter Salpetersäure versetzt, wird beim Kochen völlig farblos und scheidet bei Zusatz von Kalilauge kein Cotarnin mehr ab. Die klare Lösung wird nun am Wasserbade zur Sirupdicke gebracht und daraus die Apophyllensäure mit Äther-Alkohol gefällt.

Das vereinigte Rohprodukt, aus Wasser umkrystallisiert, gibt 30% des angewandten Cotarnins an reiner Säure.

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 446 (1900).

² Ber., 13, 1635 (1880).

³ Ebenda, 29, 2187 (1896).