

## Zur Kenntnis der $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure

von

**Alfred Kirpal.**

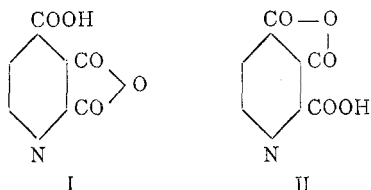
Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1904.)

Carbocinchomeronsäureanhydrid. Wird  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt, so tritt rasche Lösung der Substanz ein und es bildet sich unter Kohlensäureabspaltung das Anhydrid der Cinchomeronsäure; diese Umsetzung ist auch bei weit niedrigerer Temperatur noch eine vollständige, wenn genügend lange erhitzt wird.

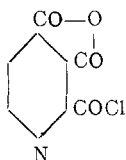
Bei einer Temperatur von 30 bis 40° tritt keine Kohlensäureabspaltung mehr ein, es bildet sich vielmehr quantitativ das Anhydrid der  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure. 20 g der Säure wurden mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid 8 Tage in der Nähe der Dampfheizung stehen gelassen, nach dieser Zeit war die Umsetzung beendet. Das Anhydrid bildet eine farblose, körnige Masse, welche in kaltem Essigsäureanhydrid schwer löslich ist. Zur Analyse wurde die Substanz aus mäßig warmem Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Schmelzpunkt 170°.

$\alpha$ -Pyridintricarbonsäureanhydrid spaltet beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade die  $\alpha$ -ständige Carboxylgruppe ab und geht in Cinchomeronsäureanhydrid über. Diese Reaktion spricht dafür, daß dem Anhydrid von den zwei in Betracht kommenden Strukturformeln



die zweite zukommt; mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer Umlagerung ist die Formel jedoch nicht streng bewiesen.

Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure hat H. Meyer<sup>1</sup> ein Anhydridchlorid erhalten, welchem nach der für das Anhydrid aufgestellten Struktur folgende Formel zuzuschreiben wäre:

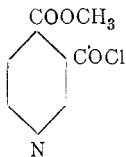


Bei der Titration des Carbocinchomeronsäureanhydrids erhielt ich mit der Theorie völlig übereinstimmende Resultate.

0·2010 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchen zur Neutralisation 31·2  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge. Berechnet: 31·2  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge.

0·1980 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·3595 g Kohlensäure und 0·0297 g Wasser.

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 22, 585 (1901). Auf p. 583 derselben Abhandlung wird gezeigt, daß der saure Methyl ester der Cinchomeronsäure (es war damals nur einer bekannt) bei Behandlung mit Thionylchlorid in Cinchomeronsäuremethyl esterchlorid übergeht. Da die Struktur des Esters noch nicht mit Sicherheit erschlossen war, konnte der Verfasser auch für das Esterchlorid die Formel nicht fixieren. Inzwischen habe ich den fraglichen Ester als  $\gamma$ -Methyl ester erkannt (Monatshefte für Chemie, 23, 239); hiernach kommt dem von H. Meyer dargestellten Körper folgende Strukturformel zu:



In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_5O_5N$
C.....	49·51	49·74
H.....	1·66	1·55

$\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäure- $\beta$ -Methylester. Carbocinchomeronsäureanhydrid wurde mit einem Überschuß von Methylalkohol kurze Zeit erwärmt, die eingeeengte Lösung schied in der Kälte ein Haufwerk von farblosen Kristallen ab. Aus Wasser umkristallisiert, erhält man glänzende Täfelchen vom Schmelzpunkt 170°. Titration und Methoxylbestimmung ergaben für einen Monomethylester der  $\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäure stimmende Werte.

0·1422 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation 12·6  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge. Berechnet: 12·64  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge.

0·1963 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·2084 g Jodsilber.

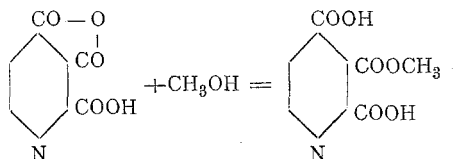
In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_4O_5N(OCH_3)$
O—CH <sub>3</sub> .....	14·01	13·77

Anhydride unsymmetrischer Säuren reagieren nach Wegscheider<sup>1</sup> in dem Sinne, daß vorwiegend das stärkere Carboxyl esterifiziert wird, daneben kann auch der isomere saure Ester entstehen. Da man mit Recht annehmen kann, daß bei der  $\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäure die mittelständige Carboxylgruppe die stärkste ist, so wird die Umsetzung zwischen Anhydrid und Alkohol vorwiegend nach folgender Gleichung stattfinden müssen:<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 16, 144 (1895); 18, 631 (1897); 20, 692 (1899); 23, 360 (1902).

<sup>2</sup> Eine Änderung der Strukturformel des Anhydrids führt bei der Umsetzung mit Alkohol zu derselben Esterformel.



Dem von mir erhaltenen Ester, welcher das Hauptprodukt dieser Umsetzung bildet, wird daher die Struktur eines  $\beta$ -Esters zukommen. Neben diesem Hauptprodukt enthält die alkoholische Mutterlauge ein Estergemisch, aus welchem durch fraktionierte Kristallisation ein Körper mit höherem Schmelzpunkt isoliert werden konnte, derselbe dürfte den isomeren  $\gamma$ -Ester vorstellen. Ich beabsichtige in einer späteren Abhandlung diesbezüglich nähere Mitteilung zu machen.

Erscheint für den Ester vom Schmelzpunkt  $170^\circ$  die  $\beta$ -Stellung der Methylgruppe nach der Wegscheider'schen Esterregel einigermaßen bestimmt, mußte doch nach einer Bestätigung dieser Annahme gesucht werden.

Die Methode Hofmann's zum Abbau von Säureamiden, die ich mit Erfolg zum Stellungsnachweis unsymmetrischer Estersäuren wiederholt verwendet habe,<sup>1</sup> versagt in diesem Falle vollständig. Der  $\alpha$ -Pyridinricarbonsäureester läßt sich zwar glatt in die zugehörige Aminsäure überführen, diese wird jedoch durch wässrige Bromlauge völlig verseift. Auch das Verfahren von Jeffreys,<sup>2</sup> der in methylalkoholischer Lösung arbeitet, führte nicht zum Ziel; die Substanz blieb unverändert.

Das Ausbleiben einer Reaktion, die bei den bisher untersuchten Amiden von Pyridincarbonsäuren immer glatt verlaufen war, ist bemerkenswert und läßt im Sinne der Lehre von der sterischen Hinderung die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß in dem vorliegenden Falle die mittelständige Carboxylgruppe amidiert sei.

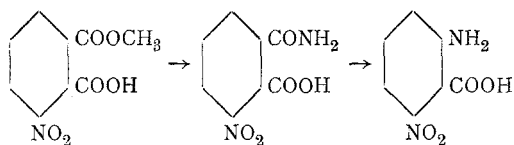
Eine ganz ähnliche Beobachtung wurde von Kahn<sup>3</sup> gelegentlich der Konstitutionsbestimmung von 3-Nitrophenyl- $\beta$ -Methylestersäure gemacht.

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 21, 957 (1900); 23, 239 und 929 (1902).

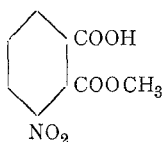
<sup>2</sup> Berl. Ber., 30, 898 (1897); Annalen, 22, 14 (1899).

<sup>3</sup> Berl. Ber., 35, 3857 (1902).

Während nämlich 3-Nitrophenyl- $\beta$ -Methylestersäure durch den Hofmann'schen Abbau in glatter Reaktion bis zur 6-Nitro-2-Aminobenzol-1-Carbonsäure abgebaut werden konnte,



ließ sich die Reaktion bei der 3-Nitrophenyl- $\alpha$ -Methylestersäure



nicht durchführen.

Beweisend für die  $\beta$ -Stellung des Alkyls in Carbochinomeronsäuremonomethylester dürfte dessen Verhalten bei der weiteren Esterifizierung mit alkoholischer Salzsäure sein.

1 g des Esters wurde in 50  $cm^3$  absolutem Methylalkohol gelöst und in die siedend heiße Lösung ein langsamer Strom sorgfältig getrockneter Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet; hierauf wurde der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert, der Rückstand mit Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther bis zur Erschöpfung extrahiert. Aus dem Ätherextrakt konnten 0.5 g an reinem, völlig farblosem Trimethylester gewonnen werden. Aus Alkohol und Wasser erhielt ich glänzende, prismatische Blättchen vom Schmelzpunkt 102°. <sup>1</sup>

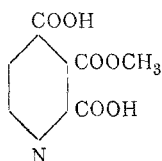
<sup>1</sup> H. Meyer stellte den Neutralester der  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure aus dem Dimethylester mittels Thionylchlorid dar, er fand den Schmelzpunkt für denselben etwas niedriger, bei 97°. Monatshefte für Chemie, 22, 585 (1901). Zur Kontrolle für mein Präparat wurde eine Methoxylbestimmung gemacht.

0.1445 g der über Schwefelsäure getrockneten Substanz gaben 0.4044 g Jodsilber.

In 100 Teilen:

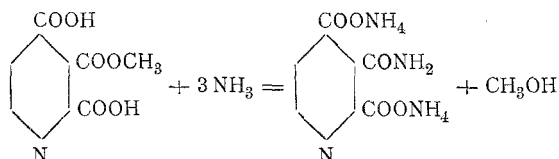
	Gefunden	Berechnet für $C_8H_2O_3N(OCH_3)_3$
$CH_3O$ . . . . .	36.94	36.75

Da nun, wie nachstehend gezeigt werden soll, bei Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf Carbocinchomeronsäure neben geringen Mengen Neutralester fast ausschließlich  $\alpha$ - $\gamma$ -Dimethylester entsteht, weil die mittlere Carboxylgruppe, als die sterisch gehinderte, unangegriffen bleibt, so muß in diesem Falle, wo aus dem sauren Monomethylester bei gleicher Behandlung 50% Neutralester gebildet werden, das sterisch gehinderte Carboxyl bereits verestert sein; wir kommen also auch auf diesem Wege zu der für die Estersäure bereits aufgestellten Strukturformel:



In Übereinstimmung mit dieser Formel ist die große Beständigkeit der Estersäure beim Kochen mit Wasser.

Carbocinchomeronsäure- $\beta$ -Amid. Wässriges Ammoniak führt den sauren Ester der Carbocinchomeronsäure in das neutrale Ammoniumsalz einer Monaminsäure über, deren Struktur durch die Art der Entstehung genügend aufgeklärt ist.



Aus der Lösung wird nach Vertreiben des überschüssigen Ammoniak, beim Einleiten von gasförmiger schwefeliger Säure ein saures Ammoniumsalz der Aminsäure gefällt. Das Salz ist relativ beständig, es kristallisiert aus heißem Wasser in farblosen flachen Nadeln, verliert bei 100° ein Molekül Wasser und schmilzt bei 150° unter Zersetzung.

0·1453 g Substanz verloren bei 100° an Gewicht 0·0102 g.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_9O_5N_3 + H_2O$
H <sub>2</sub> O . . . . .	7·02	7·34

0·1249 g Substanz, bei 100° getrocknet, verbrauchten zur Neutralisation  $5\cdot8\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}$  normale Lauge. Berechnet:  $5\cdot50\text{ cm}^3\ \frac{1}{10}$  normale Lauge.

Bei Zusatz einer stärkeren Mineralsäure zu der wässerigen Lösung dieses Ammoniumsalzes wird die freie Aminsäure gefällt. Sie kristallisiert in farblosen Prismen und schmilzt bei 180°. Längere Zeit auf den Schmelzpunkt erhitzt, geht sie unter Wasserverlust und Kohlensäureabspaltung in Cinchomeronsäureimid über.

0·1454 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben  $16\cdot9\text{ cm}^3$  Stickstoff bei 23° und 745 mm Druck.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_5\text{N}_2$
N . . . . .	12·83	13·33

$\alpha$ -Pyridintricarbonsäuredimethylester wurde nach der Vorschrift von Rint<sup>1</sup> in guter Ausbeute gewonnen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmolz die Substanz bei 183°, während Rint den Schmelzpunkt von 165 bis 166° angibt. Eine Methoxylbestimmung, die ich zur Prüfung der Reinheit des Materials vornahm, ergab mit den berechneten gut übereinstimmende Zahlen.

0·2290 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·4487 g Jod-silber.

In 100 Teilen:

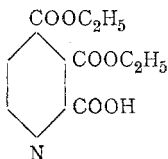
	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_3\text{O}_4\text{N}(\text{OCH}_3)_2$
OCH <sub>3</sub> . . . . .	25·82	25·94

Rint hat bei seiner Analyse eine Differenz von 1% zwischen den gefundenen und berechneten Werten.

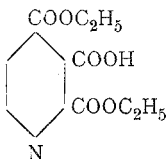
Struktur der Dialkylester.  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure-diäthylester geht beim Erhitzen für sich auf 150 bis 160° und beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure im Rohr auf 210°

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 18, 223 (1897).

in Cinchomeronsäurediäthylester über; auf Grund dieses Verhaltens gibt Rint dem Ester folgende Strukturformel:

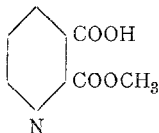


Der hiebei entstehende Konflikt mit der V. Meyer'schen Esterregel, nach welcher bei der Esterifizierung mit Alkohol und Salzsäure ein  $\alpha$ - $\gamma$ -Ester entstehen müßte,



wird durch seine gezwungene Erklärung intermediär verlaufender Nebenreaktionen nicht behoben.

Das Entstehen von Cinchomeronsäurediäthylester beim Erhitzen des Carbocinchomeronsäurediäthylesters kann zum Stellungsnachweis der Alkylgruppen nicht unbedingt als Beweis dienen, da nach den bisherigen Erfahrungen bei pyrogenen Reaktionen der Estersäuren außerordentlich leicht Umlagerungen eintreten können. Auch Rint hat dieser Möglichkeit unter Hinweis auf die einschlägige Literatur Erwähnung getan, die sich daraus ergebenden Folgerungen jedoch nicht gezogen. Inzwischen konnte ich zeigen,<sup>1</sup> daß Chinolinsäure- $\alpha$ -Methylester:



beim Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt unter Kohlensäureverlust in Nicotinsäuremethylester übergeht.

Diese Umsetzung, die glatt und nahezu quantitativ erfolgt, kann keinen Zweifel über die Unzulänglichkeit der von Rint

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 21, 958 (1900).

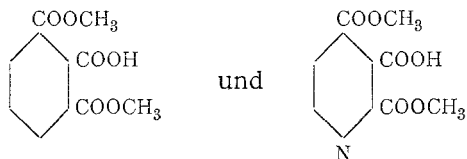


angegebenen Beweisführung bestehen lassen. Für die Konstitutionsbestimmung des fraglichen Dialkylesters kommen vielmehr folgende Gesichtspunkte in Betracht:

Graebe und Leonhardt<sup>1</sup> haben nachgewiesen, daß Hemimellithsäure, mit Alkohol und Salzsäure in der Kälte behandelt, ausschließlich einen Dimethylester gibt, indem das mittlere Carboxyl, als das sterisch gehinderte, nicht angegriffen wird. In der Wärme entstehen unter sonst gleichen Bedingungen nach V. Meyer<sup>2</sup> neben Dimethylester geringe Mengen Neutral-ester.

Die  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäure bildet in der Pyridinreihe das vollkommene Analogon der Hemimellithsäure. Diese Analogie der Struktur kommt in ihrem Verhalten gegenüber alkoholischer Salzsäure deutlich zum Vorschein. Das Reaktionsprodukt besteht auch bei der Carbocinchomeronensäure der Hauptmenge nach aus Dimethylester, daneben bilden sich geringe Mengen Neutralester; der vollständigen Veresterung steht auch hier sterische Hinderung im Wege.

Diese weitgehende Übereinstimmung beider Säuren in ihrem Verhalten bei der Esterbildung findet in nachstehenden Strukturformeln



ihren Ausdruck.

Mit dieser Auffassung der Struktur des Carbocinchomeronensäuredialkylesters ist dessen Verhalten gegenüber Eisensulfatlösung in bestem Einklang. Eisensulfatlösung bildet bekanntlich nach Skraup ein vorzügliches Reagens auf  $\alpha$ -ständige Carboxylgruppen; eine frisch bereitete Lösung der Substanz gibt mit dem Reagens eine nur unbedeutende Färbung, sie tritt jedoch deutlicher hervor, wenn die Estersäure durch längeres Erwärmen mit Wasser verseift wird. Diese auch von

<sup>1</sup> Annalen, 290, 217 (1895).

<sup>2</sup> Berl. Ber., 29, 1397 (1896).

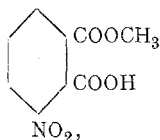
Rint gemachte Beobachtung ist von ihm in ihrer Tragweite für die Deutung der Struktur des Esters gänzlich unbeachtet geblieben; andererseits glaubt er jedoch, in der Bildung von Äthylapophyllensäure bei der Einwirkung von Jodäthyl auf  $\alpha$ -Pyridintricarbonsäurediäthylester im Rohre bei 110° eine Stütze für die von ihm aufgestellte Strukturformel zu finden.

Neutralester aus Dimethylester. 1 g Carbocinchomeronsäure- $\alpha$ - $\gamma$ -Dimethylester wurde durch 2 Stunden mit siedender alkoholischer Salzsäure esterifiziert; aus dem Reaktionsprodukt konnten geringe, aber doch wägbare Mengen Neutralester isoliert werden.

Das Entstehen von Neutralester aus Dimethylester ist von besonderem Interesse.

Bekanntlich erklärt V. Meyer<sup>1</sup> die Bildung von Neutralester bei der Esterifizierung von Hemimellithsäure in siedendem Alkohol durch intermediäre Anhydridbildung. Eine solche Anhydridbildung erscheint bei dem Carbocinchomeronsäure- $\alpha$ - $\gamma$ -Dimethylester ausgeschlossen und doch läßt sich derselbe weiter verestern.

Den analogen Fall beobachtete Kahn<sup>2</sup> bei der 3-Nitrophthal- $\beta$ -Methylestersäure



welche unter gleichen Bedingungen bis zu 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> in Neutralester übergeht.

Nachdem die Annahme intermediärer Zwischenreaktionen zur Deutung der niedergelegten Tatsachen unzureichend erscheint, müssen dieselben auf rein stereochemischem Wege erklärt werden. Nach V. Meyer ist die Hinderungskraft eines Radikals von der Größe, nicht aber von der chemischen Natur desselben abhängig; mit zunehmender Größe des Radikals nimmt der Widerstand zu, den dieses dem Eintritt einer

<sup>1</sup> L. c.

<sup>2</sup> L. c.

Reaktion entgegensetzt. Wenn andererseits der Eingriff stark genug ist oder genügend lange anhält, um einen entgegengesetzten Widerstand zu beseitigen, wird eine Umsetzung auch dann eintreten können, wenn sterische Hinderung durch ein großes Radikal wie in den beiden angeführten Fällen vorliegt.

$\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäuremethylbetaïn. Bei dem Versuche Roser's,<sup>1</sup> das Betaïn der  $\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäure durch Einwirkung von Jodalkyl und Alkohol auf die freie Säure bei einer Temperatur von 100° darzustellen, entstand unter Abspaltung von Kohlensäure Apophyllensäure. Zu dem gleichen Resultate gelangte Rint,<sup>2</sup> der von dem Dialkylester der Säure ausging. Ich habe die von H. Meyer<sup>3</sup> zur Darstellung von Betaïnen empfohlene Methode, welche es gestattet, bei mäßig erhöhter Temperatur zu arbeiten, angewendet und erhielt glatt das gewünschte Betaïn.

5 g  $\alpha$ -Pyridintrinsicarbonsäure wurden mit einem Überschuß von Sodalösung und Jodmethyl 30 Stunden lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt; dabei stieg die Temperatur nur ein geringes über den Siedepunkt von Jodmethyl. Nach Zusatz von Schwefelsäure zu der vom überschüssigen Jodmethyl befreiten Lösung schieden sich nach einiger Zeit reichliche Mengen des gesuchten Betaïns in Form farbloser kleiner Prismen ab; diese bräunen sich beim Erhitzen auf 180° und schmelzen unter Zersetzung bei 220°.

Zur Wertbestimmung durch Titration konnte die Substanz nicht umkristallisiert werden, da sie in heißer wässriger Lösung unter Kohlensäureverlust rasch in Apophyllensäure übergeht.

0·1016 g Substanz verbrauchten zur Neutralisation 8·6  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge. Berechnet: 9·03  $cm^3$   $\frac{1}{10}$  normale Lauge.

Mit Rücksicht auf die seinerzeit von mir für Chinolinsäure-betaïn<sup>4</sup> und Apophyllensäure<sup>5</sup> aufgestellten Strukturformeln

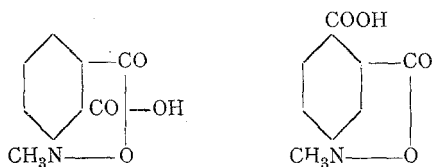
<sup>1</sup> Annalen, 234, 118 (1886).

<sup>2</sup> L. c.

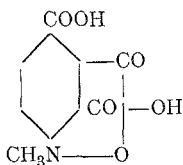
<sup>3</sup> Monatshefte für Chemie, 24, 199 (1903).

<sup>4</sup> Monatshefte für Chemie, 22, 361 (1901).

<sup>5</sup> Ebenda, 24, 519 (1903).



dürfte wohl der Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß bei dem Betaïn der Carbocinchomeronsäure ebenfalls die  $\beta$ -ständige Carboxylgruppe die Stickstoffbindung eingeht;



für diese Auffassung spricht ferner der Umstand, daß das Betaïn leicht unter Kohlensäureverlust in Apophyllensäure überzugehen vermag.

Hinsichtlich der leichten Abspaltbarkeit von Kohlensäure beim Kochen der wässrigen Lösung des Betaïns liegen ähnliche Beobachtungen vor.

So geht Chinolinsäurebetaïn,<sup>1</sup> in siedendem Alkohol suspendiert, in Trigonellin über. Auch der von G. Goldschmidt und Hönigschmid<sup>2</sup> beobachtete Zerfall von Papaverinsäuremethylbetaïn in Veratrumsäure und Apophyllensäure beim Kochen mit verdünnter Kalilauge gehört in dasselbe Gebiet.

<sup>1</sup> Kirpal, Monatshefte für Chemie, 22, 368 (1901).

<sup>2</sup> Ebenda, 24, 681 (1903).