

Über sterische Behinderungen bei alkylsubstituierten Cinchoninsäuren

von

Hans Meyer.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 22. November 1906.)

Die von V. Meyer zuerst in ihrem Wesen erkannten Gesetze der sterischen Behinderungen chemischer Reaktionen sind, worauf bereits hingewiesen wurde,¹ namentlich in der Richtung noch nicht genügend präzisiert, als die Reziprozität der Behinderung fast niemals² gebührend berücksichtigt wird.

Aber noch in einem weiteren Punkte dürften speziell die »Esterregeln« revisionsbedürftig sein; weder V. Meyer noch die anderen Forscher, welche sich mit diesem Problem beschäftigt haben, machen bei der Wahl ihrer Versuchssubstanzen zwischen Methyl- und Äthylestern einen Unterschied; noch höhere Homologe sind nur sehr selten³ eingehender auf ihre Bildungs- und Verseifungsmöglichkeit untersucht worden.

Äthyl- und Methyl ester — sowie auch Äther — können sich aber, wie ich an vielen Beispielen zu zeigen Gelegenheit

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1303 (1905).

² Als Erster hat, was leider in der in Anmerkung 1 angeführten Mitteilung nicht angegeben wurde, J. Herzig, Berl. Ber., 27, 2119 (1894) für die Gruppen Carboxyl-Hydroxyl gegenseitige Reaktionsbehinderung bei der Ätherifikation beobachtet.

³ Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 16, 117 (1895).

hatte,¹ in Bezug auf Stabilität ganz außerordentlich unterscheiden, so daß a priori der Fall gedacht werden kann, daß dieses Moment den Einfluß der sterischen Verhältnisse überkompensieren kann.

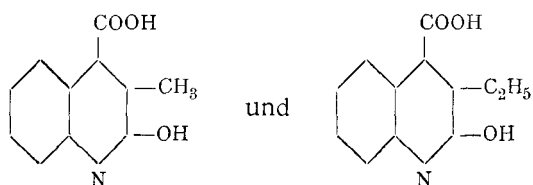
Es würde dann etwa ein sterisch behinderter Methylester leichter entstehen oder dissoziieren können als der ihm sonst analog gebaute, nicht sterisch behinderte Äthylester.

Die im folgenden mitgeteilten Beobachtungen über die Verseifung verschiedener substituierter Cinchoninsäureester bilden den Anfang einer größer angelegten Versuchsreihe, welche sich mit dem vorliegenden Problem beschäftigt; sie zeigen, daß die oben ausgesprochene Vermutung begründet ist.

Schlüsse, welche man hieraus für die Erklärung des Wesens der sterischen Behinderung überhaupt ziehen könnte, zu machen, möchte ich für den Zeitpunkt verschieben, in dem ein vielseitigeres Material zur Verfügung stehen wird.

α -Oxy- β -Methyl- und α -Oxy- β -Äthylcinchoninsäure und die angebliche Isomerie ihrer Ester.

Zu den nachfolgenden Verseifungsversuchen wurden unter anderen die Ester der beiden Säuren:



benötigt.

Erstere Säure und ihren Methylester habe ich bereits beschrieben.² Später wurde ich durch eine Publikation von Hübner³ auf die Dissertationen von Georg Ornstein: »Dar-

¹ Hans Meyer, Berl. Ber., 39, 198 (1906); Monatshefte für Chemie, 27, 31 (1906).

² Monatshefte für Chemie, 26, 1322 (1905).

³ Berl. Ber., 39, 982 (1906).

stellung und Verhalten der β -Methyl- und α -Oxy- β -Methylcinchoninsäure« (Berlin 1904) und von Botho Mulert: »Über den Einfluß der Substituenten auf Bildung und Zersetzung von Derivaten alkylierter Cinchoninsäuren und über die Isomerie des α -Oxy- β -Äthylcinchoninsäureesters« (Berlin 1906) aufmerksam.

Beide Arbeiten enthalten, wie schon bei flüchtiger Durchsicht zu erkennen war, eine Reihe unrichtiger oder ungenauer Angaben, dazu zum Teile so überraschende Beobachtungen, daß ihre Nachprüfung unvermeidlich war. Von der Mulert'schen Dissertation ist seither in den »Berliner Berichten« ein Auszug erschienen,¹ in welchem die ärgsten Fehler stillschweigend korrigiert erscheinen.

Im Nachstehenden seien die wichtigsten Irrtümer der beiden Autoren richtiggestellt.

β -Methylcinchoninsäuremethylester.²

Diese Substanz habe ich, aus dem Säurechlorid mittels Methylalkohol sowie aus der freien Säure mittels Diazomethan, erhalten und als in langen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 77° kristallisierenden Körper beschrieben.³

Ornstein erhitzte das Silbersalz der Säure mit der berechneten Menge Jodmethyl und überschüssigem Methylalkohol 5 Stunden lang auf 150° . Er erhielt so ein bräunliches, äußerst lockeres Pulver, das nach mehrmaligem Fällen der alkoholischen Lösung mit Äther weiß wird. Die Substanz ist in Äther und Benzol unlöslich. Für einen Ester dieser Reihe ein sehr sonderbares Verhalten.

Wie schon aus der Darstellungsweise klar wird, hat Ornstein keinen Ester, sondern durch freie Säure verunreinigtes Betaïn vor sich gehabt.⁴ Diesen »Ester« versucht er, natürlich vergeblich, in Amid überzuführen.

¹ Berl. Ber., 39, 1901 (1906).

² Ornstein, Dissert., p. 42.

³ Monatshefte für Chemie, 27, 37 (1906).

⁴ Dies konstatiert auch Mulert, Dissert., p. 9, Anmerkung 9.

Letzteres, welches ich a. a. O. auch schon beschrieben habe, erhielt Ornstein nach meiner Methode mittels Thionylchlorid, behauptet aber, daß zur Darstellung des Säurechlorids, falls die Säure nicht sehr fein verteilt und bei 105° getrocknet war, fünfständiges Erhitzen im Rohre auf 100° notwendig sei.

Wie aus meiner Mitteilung zu ersehen, reagiert die Säure schon bei 80° sehr leicht mit Thionylchlorid.

α -Oxy- β -Methylcinchoninsäuremethylester.

Während die β -Methylcinchoninsäure in Form ihres Silber-salzes mit Jodmethyl behandelt das Betaïn liefert, welches Ornstein für den Ester ansah, bekam er bei gleicher Behandlung aus der α -substituierten Säure natürlich den (sehr verunreinigten) Ester, den er hier umgekehrt für das Betaïn hielt!

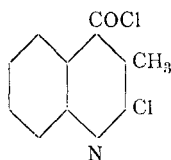
Der α -Oxy- β -Methylcinchoninsäureester, den ich sowohl mittels Thionylchlorid als auch mittels Diazomethan dargestellt und als bei 174 bis 175° schmelzenden Körper beschrieben habe,¹ soll nach Ornstein »bei 262 bis 263°, nachdem er schon bei zirka 150° zusammengesintert war«, schmelzen.

Ornstein mußte bei seiner unzuweckmäßigen Darstellungsweise (4·5 g Silbersalz, 2·15 g Jodmethyl und überschüssiger Methylalkohol werden 5 Stunden auf 150° erhitzt) natürlich neben dem Ester reichliche Mengen freier Säure erhalten, deren Schmelzpunkt (311°) durch den Estergehalt herabgedrückt und unscharf wurde.

Verwendet man, wie ich es bei Wiederholung dieses Versuches gemacht habe, überschüssiges Jodmethyl und vermeidet den Zusatz des schädlichen² Alkohols und die unnütz hohe Temperatur, so erhält man sofort in fast quantitativer Ausbeute den reinen Ester vom richtigen Schmelzpunkte.

¹ Monatshefte für Chemie, 26, 1323 (1905). Seither habe ich für ein sorgfältig gereinigtes Produkt den Schmelzpunkt etwas höher, bei 177 bis 178° gefunden.

² Siehe Hans Meyer, Anal. u. Konstit. Best. organ. Verbindungen, Berlin, Jul. Springer, 1903, p. 386.

Chlorid der α -Chlor- β -Methylcinchoninsäure.

Ornstein ließ zur Darstellung des α -Oxy- β -Methylcinchoninsäurechlorids die Säure 5 Stunden lang im Einschmelzrohr bei 100° mit Thionylchlorid reagieren und erhielt dabei Ersatz des α -Hydroxyls durch Chlor. Da ich (a. a. O.) beim Kochen der Säure mit Thionylchlorid im offenen Gefäße ausschließlich das Oxysäurechlorid erhalten hatte, wiederholte ich den Versuch Ornstein's und fand sein Resultat bestätigt, als ich freie Säure mit Thionylchlorid einschloß. Wurde dagegen fertiges Oxysäurechlorid mit ganz reinem (salzsäurefreiem) SOCl_2 erhitzt, so trat keine Reaktion ein.

Somit ist die Substitution des Hydroxyls durch die bei der Reaktion entstehende Salzsäure bedingt, was auch dadurch bestätigt wurde, daß sich — freilich in sehr geringer Ausbeute — Chlormethylcinchoninsäurechlorid bildete, als das Oxysäurechlorid mit trockenem chlorwasserstoffhaltigem Benzol erhitzt wurde.

Sehr leicht kann — ohne das lästige Erhitzen unter Druck — das Chlormethylcinchoninsäurechlorid mittels Phosphorpentachlorid erhalten werden.

Durch vorsichtige Behandlung mit Alkohol erhielt Ornstein¹ aus diesem Chlorid den α -Chlor- β -Methylcinchoninsäuremethylester. Wird dieser Körper mit überschüssigem Methylalkohol 2 Stunden auf 100° erhitzt, so geht er angeblich in α -Methoxy- β -Methylcinchoninsäureester über.

Diese Angabe ist unrichtig. Es wird vielmehr, indem das Chlor wieder in Hydroxyl resubstituiert wird, α -Oxy- β -Methylcinchoninsäureester von Schmelzpunkt 177 bis 178° gebildet. Ornstein's für den Methylätherester stimmende Analysenresultate können daran nichts ändern.

¹ Dissert., p. 57.

Aus diesem Ester versucht nun Ornstein, natürlich vergeblich, durch Verseifen zur freien Methoxysäure zu gelangen.

Letztere darzustellen wird auch noch ein sonderbarer Versuch mitgeteilt: »0·5 g α -Chlor- β -Methylcinchoninsäure wurden in Methylalkohol gelöst, abgekühlt, die berechneten Mengen von Natriummethylat und Jodmethyl(!) zugesetzt und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt.« Ornstein erhielt dabei nur α -Oxy- β -Methylcinchoninsäure.

Endlich wurde der vermeintliche Methoxysäureester mit Wasser auf 180° erhitzt und so ein bei 297° schmelzender Körper erhalten, den Ornstein auf Grund einer Elementaranalyse für den Oxysäureester hält. In Wirklichkeit erhielt er, wie leicht bei der Wiederholung des Versuches zu ersehen war, nur verunreinigte freie Oxysäure. Wird der Versuch statt im Glasrohre, das dabei stark angegriffen wird (Alkaliabgabe!), im Autoklaven im Porzellanbecher vorgenommen, so bleibt übrigens der Ester auch bei achtstündigem Erhitzen fast unverändert.

Die Mulert'sche Dissertation enthält in ihrem experimentellen Teile zuerst Mitteilungen über Cinchoninsäuremethylester und Amid. Mulert zitiert zwar genau die Stelle,¹ an der ich diese Substanzen besprochen habe: hätte er aber meine Arbeit auch wirklich gelesen, so hätte er nicht »durch besondere Versuche nachweisen« müssen, daß Cinchoninsäureamid schon bei gewöhnlicher Temperatur mittels wässrigen Ammoniaks aus dem Methylester entsteht.

Auf der nächsten Seite seiner Arbeit² wird der Methylester der α -Oxycinchoninsäure besprochen, dessen Darstellung sich ebenfalls bereits in einer meiner Arbeiten³ findet.

Zur Darstellung der α -Oxy- β -Äthylcinchoninsäure⁴ nach der Camps'schen Methode sei ergänzend bemerkt, daß das Butyrylisatin in langen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 136° kristallisiert und in den Alkoholen schwer löslich ist. Die

¹ Monatshefte für Chemie, 22, 115 (1901).

² Dissert., p. 39; Berl. Ber., 39, 1902 (1906).

³ Monatshefte für Chemie, 26, 1321 (1905).

⁴ Dissert., p. 58; Berl. Ber., 39, 1906 (1906).

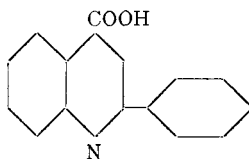
daraus durch Kochen mit Natronlauge erhaltene Säure wird vom mitgebildeten Isatin am besten durch Extraktion (mit Aceton) im Soxhlet'schen Apparate befreit.

α -Oxy- β -Äthylcinchoninsäuremethylester. In der Dissertation sind zwei isomere Ester beschrieben, deren einer mittels der berechneten Menge Jodmethyl und Methylalkohol aus dem Silbersalz erhalten, unscharf zwischen 265 bis 268° schmelzen soll und durch längeres Stehenlassen oder kurzes Erhitzen mit Salzsäure in den aus dem Chlorid erhältlichen »anderen« Ester vom Schmelzpunkt 160° übergeht. Der erstere Ester ist natürlich nur ein Gemisch von freier Säure und Methyl-derivat.

Hätten Ornstein und Mulert sich mit den Methoden der Methoxyl- und Methylimidbestimmung vertraut gemacht, statt nichtssagende Stickstoffbestimmungen auszuführen, so hätten sie sich Mühe und Irrtümer erspart.

Nachstehend seien noch einige Ester beschrieben, deren Darstellung für die Verseifungsversuche notwendig war.

Derivate der α -Phenylcinchoninsäure.



Das beim Kochen mit Thionylchlorid entstehende, schön kristallisierende und schwer lösliche Phenylcinchoninsäurechlorid liefert beim kurzen Kochen mit Methylalkohol den bei 58° schmelzenden Methylester. Fast farblose Blättchen, die beim Reiben elektrisch werden. Der Schmelzpunkt dieses Esters ist bemerkenswert niedrig.

0·228 g gaben 0·198 g AgJ.

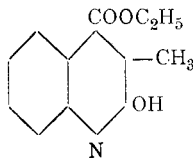
In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	11·8	11·5

Beim Schütteln mit wässrigem Ammoniak geht der Ester rasch in Lösung. Nach mehrstündigem Stehenlassen wurde die Flüssigkeit eingengt.

Das auskristallisierende Amid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol konstant bei 155° . Derselbe Körper kann auch direkt aus dem Chlorid gewonnen werden. In Wasser ist das Amid sehr schwer löslich.

α -Oxy- β -Methylcinchoninsäureäthylester.



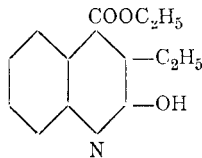
Zur Darstellung dieser Substanz muß das Chlorid längere Zeit mit absolutem Äthylalkohol gekocht werden. Die zuerst erhaltenen schwach rosa gefärbten Kristalle werden in alkoholischer Lösung mit Tierkohle oder, noch besser, in Sodalösung suspendiert, durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade gereinigt. Lange Nadeln (aus verdünntem Alkohol). Schmelzpunkt 167° . In konzentrierten Mineralsäuren leicht löslich, daraus unverändert mit Wasser fällbar.

0.186 g gaben 0.267 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
C_2H_5O	19.5	19.0

α -Oxy- β -Äthylcinchoninsäureäthylester.



Das Chlorid der entsprechenden Säure ist so beständig, daß es fast unzersetzt aus siedendem Alkohol erhalten wird,

wenn man seine Lösung rasch wieder erkalten läßt. Schmelzpunkt gegen 190° .

Bei mehrstündigem Kochen dagegen geht es vollständig in den Ester über, der aus alkoholischer Lösung, durch vorsichtigen Wasserzusatz gefällt, lange Nadeln vom konstanten Schmelzpunkt 133 bis 134° bildet.

0.202 g gaben 0.279 g AgJ.

In 100 Teilen:

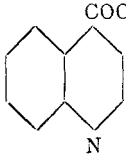
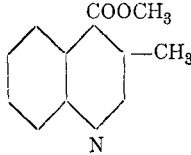
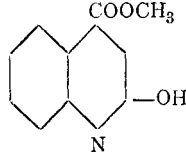
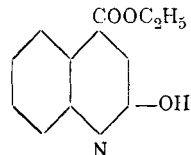
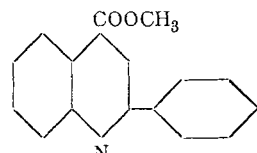
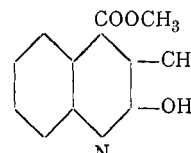
	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	18.4	18.2

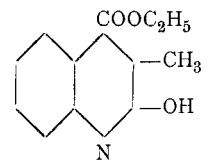
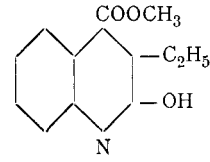
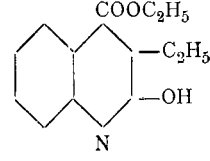
Verseifung substituierter Cinchoninsäureester durch Sodalösung.

Nachdem einige Vorversuche ergeben hatten, daß normale Natriumkarbonatlösung in der Wärme die Zerlegung der meisten Ester dieser Körperklasse bewirkt, wurde zur quantitativen Bestimmung je 1 g Ester mit 10 cm^3 Alkohol durchfeuchtet und mit 60 cm^3 normaler Sodalösung in einem Kölbchen eine Stunde lang auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde rasch abgekühlt und je nach der Natur der Säure entweder der ungelöst gebliebene Ester oder die aus dem Filtrat ausscheidbare verseifte Säure gewogen. Beim Cinchoninsäureester wurde ein mit Steigrohr versehenes Kölbchen benutzt, nach Beendigung der Reaktion wiederholt mit Chloroformlösung ausgeschüttelt und in der wässrigen Lösung die entstandene Säure als Kupfersalz bestimmt, das aus der ganz schwach essigsäuren Lösung innerhalb 6 Tagen so gut wie quantitativ ausfiel.

Die erhaltenen Werte haben natürlich keine absolute Genauigkeit, geben aber doch ein gutes Bild der Größenordnung der Verseifungen.

In der folgenden Tabelle sind die Mengen in Prozenten an verseifter Substanz angegeben. Die zweite Kolonne zeigt, wie sich der betreffende Ester beim zweistündigen Erhitzen auf dem Wasserbade mit fünfprozentiger Kalilauge verhält.

Formel des Esters	Verseifung durch Soda	Verseifung durch Lauge
I.  <chem>COC(=O)C1CCN(C)CC1</chem>	12 ⁰ / ₀	100 ⁰ / ₀
II.  <chem>COC(=O)C1CCN(C)C(C)C1</chem>	0	0
III.  <chem>COC(=O)C1CCN(C)C(O)C1</chem>	90	100
IV.  <chem>CCOC(=O)C1CCN(C)C(O)C1</chem>	60	100
V.  <chem>COC(=O)C1CCN(C)C(C2CCCCC2)C1</chem>	0	0
VI.  <chem>COC(=O)C1CCN(C)C(O)C1C</chem>	45	100

	Formel des Esters	Verseifung durch Soda	Verseifung durch Lauge
VII.		7	100
VIII.		18	100
IX.		0	100

Diskussion der Resultate.

Die Ergebnisse obenstehender Verseifungsversuche sind sehr überraschend und unerwartet.

Vor allem fällt auf, daß eine Reihe von Estern weit leichter verseift wird als die Stammsubstanz selbst. Es sind dies die Ester III, IV, VI und VIII, welche alle durch die in α -Stellung befindliche Hydroxylgruppe charakterisiert sind.

Dieser Befund ist namentlich deshalb so bemerkenswert, weil nach einer Mitteilung von E. Fischer¹ Säureester durch Alkalien schwerer verseifbar werden, wenn sie Substituenten erhalten, die mit dem Verseifungsmittel Salze bilden können. Während z. B. Salicylsäuremethylester nach $3\frac{1}{4}$ stündigem Stehen mit Kalilauge noch zu 28·8% unverändert ist, wird der Ester der Methylsalicylsäure unter denselben Umständen schon innerhalb einer Stunde vollständig verseift. Von Anis-

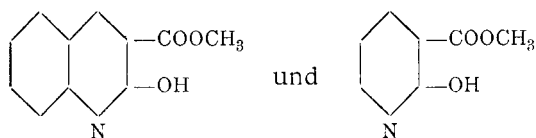
¹ Berl. Ber., 31, 3274 (1898).

säuremethylester wurden 33·6% verseift, während unter den gleichen Reaktionsbedingungen *p*-Oxybenzoesäuremethylester nur 2·4% Säure lieferte.

Die Fischer'sche Regel ist indessen nicht unangefochten geblieben. So hat Michael¹ gezeigt, daß die Zunahme der Leichtigkeit der Verseifbarkeit von Dialkyl- zu Monoalkylmalonestern und weiter zu Malonestern mit obigem Satze im Widerspruch steht — für den Fall der Malonamide haben dies übrigens Fischer und Dilthey selbst² konstatiert — und in der aliphatischen Reihe haben Findlay und Turner³ die verseifungsbegünstigende Wirkung der Hydroxyl- und die verzögernde der Alkoxygruppe ganz allgemein konstatiert. Freilich handelt es sich hier nicht um phenolisches, sondern alkoholisches Hydroxyl von wesentlich verminderter salzbildender Kraft.

Letzteren Umstand kann man auch bis zu einem gewissen Grade für die Chinoloncarbonsäureester ins Treffen führen, da dieselben keine echten Oxysäurederivate sind, sondern die konjugierte Gruppe N=C—CH enthalten, in welcher sich die Reaktionsfähigkeiten des Stickstoffs und des Hydroxyls partiell neutralisieren.⁴

Übrigens wirkt die Stickstoffhydroxylgruppe in gleichem Sinne nicht nur auf γ -Carboxalkyl, denn die Ester



werden schon durch kochendes Wasser verseift,⁵ während sonst die Ester der β -Reihe sehr stabil sind, der Chinaldincarbon-säureester

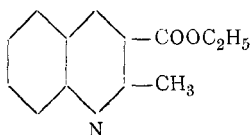
¹ J. pr., 72, 537 (1905).

² Berl. Ber., 35, 853 (1902).

³ Proc., 21, 127 (1905); Soc., 87, 747 (1905).

⁴ Vergl. Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1303 (1905).

⁵ Siehe meine nächste Mitteilung.



z. B. Kochen mit Kalilauge verträgt.

Der Einfluß von Orthosubstitution macht sich aber auch hier sehr deutlich bemerkbar: α -Oxycinchoninsäureester wird von Sodalösung zu 90%, β -Methylcinchoninsäureester gar nicht, α -Oxy- β -Methylcinchoninsäuremethylester zu 45% verseift; in der Äthylreihe sind die entsprechenden Zahlen 60%, 0%, 7%, bei den Methylestern der β -Äthylcinchoninsäurereihe 90%, 0%, 18% und endlich bei deren Äthylestern 60%, 0%, 0%.

Aber man darf nicht glauben, daß ausschließlich die Substitution in β -Stellung das Cinchoninsäureestermolekül stabiler macht: die α -Phenylcinchoninsäure liefert ja einen Methylester, der selbst zweistündiges Erhitzen mit Kalilauge verträgt, was schon deshalb bemerkenswert ist, weil nach Findlay und Turner¹ in anderen Reihen der Eintritt des Phenylrestes ins Molekül sehr bedeutende Vergrößerung der Verseifungsgeschwindigkeit bedingt.

Was nun aber bei der vorliegenden Zusammenstellung am meisten auffallen muß, ist der enorme Einfluß, den der Ersatz von Methyl- durch Äthyl- auf die Stabilität der Carboxalkyle ausübt.

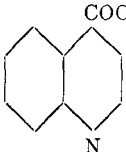
Wir haben bei schematischer Schreibart:

- γ	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅
- β	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
- α	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH
N	90	:	60	:	45	:
					7	:
					18	:
						0% Verseifung,

d. h.: von den sechs verzeichneten Estern sind zwar vier »sterisch behindert«, aber diese Behinderung ist nur bei den Äthylestern an der erschwerten Verseifbarkeit zu erkennen und auch hier scheint der Cinchoninsäureäthylester noch

¹ A. a. O.

stabiler zu sein als einer der beiden sterisch behinderten, denn es wurde gefunden:

	Verseifung durch Soda	Verseifung durch Lauge
X. 	5%	100%

Allerdings sind, wie ich schon weiter oben betont habe, so geringe Zahlendifferenzen (5 und 7%) bei der angewandten Untersuchungsmethode innerhalb der Versuchsfehler gelegen.