

Über eine neue Synthese des Carbostyrils

von

Hans Meyer und Robert Beer.

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

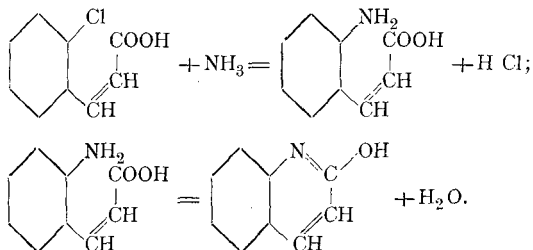
(Vorgelegt in der Sitzung am 24. April 1913.)

Wenn es auch schon auf mehrfachem Wege gelungen ist, die Synthese des Oxychinolins auszuführen, so ist doch keine der angegebenen Methoden derart expeditiv, daß es nach ihr gelänge, Carbostyril auf bequeme Art oder in größerer Menge darzustellen; dies äußert sich auch in den hohen Preisen, die für dieses Präparat in den Händlerkatalogen ausgesetzt sind.

Es wird daher das nachfolgend beschriebene Verfahren, welches das Carbostyril zu einer leicht zugänglichen Substanz macht, ein gewisses Interesse beanspruchen dürfen.

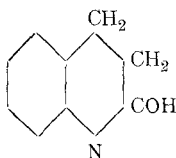
Wir gingen vom *o*-Chlorbenzaldehyd aus, beziehungsweise von der aus dem Aldehyd nach Perkin's Reaktion dargestellten *o*-Chlorzimtsäure.

Erhitzt man letztere unter Druck mit wässrigem Ammoniak unter Zusatz von Kupferpulver oder Kupfersalzen, so wird sie primär in ein Gemisch der isomeren Aminozimtsäuren verwandelt, die bei höherer Temperatur vollständig unter Verlust von Wasser in Carbostyril übergehen:



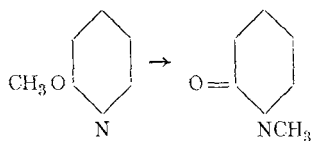
Die Ausbeute an Carbostyryl ist bei geeigneter Wahl der Versuchsbedingungen eine vorzügliche, dagegen gelingt es bemerkenswerterweise nicht, die Reaktion so zu gestalten, daß man halbwegs befriedigende Ausbeuten an freier Amino- zimtsäure erhält; wohl hauptsächlich deshalb, weil die Iso- lierung der Säure, wie weiter unten ausgeführt wird, ohne Ver- änderung (wenigstens der Cisform) derselben große Schwierig- keiten bietet.

Geht man statt von der Chlorzimtsäure von der zugehörigen Chlorpropionsäure aus, so erhält man in vollkommen glatter Reaktion Hydrocarbostyryl,



das mit allen in der Literatur für diese sehr stabile Substanz angeführten Eigenschaften erhalten wird.

Der eine von uns hat vor längerer Zeit angegeben,¹ daß ihm die Umlagerung des nach v. Pechmann und Baltzer² stabilen α -Methoxypyridins durch Erhitzen auf 290° gelungen sei:

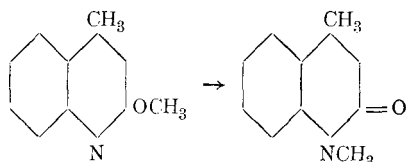


Allerdings konnte das Reaktionsprodukt nicht in reiner Form isoliert werden, was durch die relativ leichte Zersetzlichkeit des Pyridons begründet ist; aber der Beweis einer Methyl- wanderung ließ sich in sicherer Weise führen. Knorr³ hat bekanntlich das α -Methoxylepidin im geschlossenen Gefäße bei 280 bis 290° leicht und vollständig in *n*-Methyllepidon um- lagern können:

¹ Monatsh., 28, 61 (1907).

² Berl. Ber., 24, 3146 (1891).

³ Ann., 236, 107 (1886).



Es erschien deshalb interessant, zu untersuchen, wie das nicht weiter substituierte Sauerstoffderivat des Carbostryils selbst sich verhalten werde, von dem auch v. Pechmann und Baltzer sagen, daß es durchaus nicht umgelagert werden könne.

Unsere Versuche haben nun ergeben, daß der Sauerstoff-Methyläther des Carbostryils, den wir nach der von dem einen von uns angegebenen Weise¹ mit Dimethylsulfat erhalten haben, ganz außerordentlich leicht, schon beim Erhitzen auf dem Wasserbade, ja sogar beim langen Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur in den schön krystallisierenden Stickstoff-Äther umgelagert wird, von dem er leicht auf Grund seiner Nichtflüchtigkeit mit Wasserdämpfen getrennt werden kann.

Ob und inwieweit auf diese Umlagerung das Licht von Einfluß ist, bleibt einer weiteren Untersuchung vorbehalten: jedenfalls liegt es nahe anzunehmen, daß unkontrollierte Nebenumstände die Verschiedenheit unserer und der Pechmann-Baltzer'schen Resultate bedingen. Ist man doch, namentlich in letzter Zeit, immer wieder auf den großen und oft entscheidenden Einfluß aufmerksam geworden, den Katalysatoren und unbeachtete Energiequellen auf den quantitativen und qualitativen Verlauf der Reaktionen haben.

Soviel steht vorläufig nur fest, daß das Material, mit dem wir jetzt zu arbeiten in der Lage waren, soweit dies experimentell garantiert werden kann, reiner gewesen ist als alles bisher verwendete.

Synthese des Carbostryils.

Vorversuche hatten ergeben — und das war eigentlich zu erwarten —, daß ohne Zuhilfenahme von Katalysatoren Ammoniak selbst bei sehr hoher Temperatur und sehr starken

¹ Monatsh., 26, 1317 (1905).

Drucken nicht imstande ist, das aromatisch gebundene Chlor zu substituieren.

Dagegen gelingt der Austausch des Halogens gegen die Aminogruppe leicht unter Verwendung des von Ullmann für diese Zwecke empfohlenen Kupfers.

50 g Chlorzimtsäure werden mit 5 g Naturkupfer und 250 cm^3 konzentrierten Ammoniaks 7 bis 8 Stunden auf 160 bis 170° erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde die blaue ammoniakalische Lösung von einem schwarzbraunen, mit Krystallen durchzogenen Rückstande getrennt und mit Salzsäure übersättigt. Es fiel eine reichliche Menge eines flockigen Niederschlages, der sich nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol als unveränderte Chlorzimtsäure erwies.

Der Rückstand (A) wurde mit Wasser ausgekocht und ging dabei bis auf geringe Mengen von Harz und Kupfer, respektive organischen Kupferverbindungen in Lösung. Beim Erkalten schieden sich die charakteristischen, langen feinen Nadeln des Carbostyrils in reichlicher Menge aus.

Aminozimtsäure konnte bei diesem Versuche nicht nachgewiesen werden.

Es wurde nun in gleicher Weise operiert, aber die Erhitzungsdauer auf 30 Stunden erstreckt. Nunmehr war keine unveränderte Chlorzimtsäure mehr vorhanden und die Ausbeute an Carbostyryl eine vollkommen befriedigende.

Die vollständige Reinigung dieser Substanz, die fast ohne störende Nebenprodukte entsteht, gelingt leicht durch Umkrystallisieren aus viel Wasser oder aus Alkohol.

Arbeitet man bei niedrigerer Temperatur, am besten bei 125 bis 130°, so wird, immer neben mehr oder weniger großen Mengen von Carbostyryl, Orthoaminozimtsäure erhalten.

Die Anwesenheit auch von Spuren der Aminozimtsäuren läßt sich leicht an der intensiven blaugrünen Fluoreszenz erkennen, welche die Lösungen dieser Substanz in Äther oder Essigester besitzen.

Es hat aber große Mühe gekostet, diese Substanz, die als amphoterer Elektrolyt mit Säuren und Basen unter Salzbildung reagiert, zu isolieren.

Dampft man die klare blaue, ammoniakalische Lösung nach dem Abfiltrieren des in Ammoniak nahezu unlöslichen Carbestyrls ein, so scheidet sich ein schmutziggroenes, äußerst schwer zerlegbares Kupfersalz der Aminozimtsäure ab, das einmal abgeschieden, nicht mehr recht in Lösung gebracht werden kann.

Zur Isolierung von Aminosäuren sind verschiedene Methoden angegeben worden; so Digerieren mit einer Lösung von Hydroxylaminchlorhydrat oder Kaliumalaun; man kann wohl auf diese Art einen Teil der Aminozimtsäure abtrennen, aber die Abscheidung ist sehr unvollständig und recht mühsam, da stets mitgefallene anorganische Bestandteile durch wiederholte Extraktion mit Essigester entfernt werden müssen.

Wir haben schließlich in nachfolgender Weise befriedigende Resultate erhalten. Die ammoniakalische, kupferhaltige Lösung wird nur so weit abgedampft, daß die Hauptmenge des Ammoniaks entfernt und dadurch noch in Lösung gehaltenes Carbestyrl vollständig zum Ausfallen gebracht wird, ohne daß aber die Ausscheidung des aminozimtsäuren Kupfers erfolgt.

Dann wird Schwefelwasserstoff in die Lösung geleitet und die vom Schwefelkupfer befreite Lösung in einem guten Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft.

Dabei scheidet sich die Aminozimtsäure, durch etwas Harz verunreinigt, ab und kann durch mehrfaches Umkrystallisieren aus warmem Wasser rein erhalten werden.

Die so erhaltene Säure zeigt sich nun in manchen Punkten verschieden von jener, die man durch Reduktion der gewöhnlichen Orthonitrozimtsäure erhält; letztere konnten wir stets ohne Schwierigkeit isolieren, wenn wir ihre alkalischen Lösungen vorsichtig mit Salzsäure versetzten. Die aus der Chlorzimtsäure entstandene Aminosäure ist aber in Wasser viel leichter löslich, so daß es nicht gelingt, sie auf diese Weise abzuscheiden.

Auch die Überführung der Säure in Cumarin ist uns nicht oder doch nur in äußerst unvollständiger Weise gelungen. Wenn wir auch imstande waren, die Säure zu diazotieren, was auch durchaus nicht so glatt erfolgt, als nach den Literaturangaben zu erwarten stand und als es uns mit der aus

Nitrozimtsäure erhaltenen Aminozimtsäure auch wirklich möglich war, so war das nach dem Verkochen erhaltene Produkt nicht mit Orthocumarsäure zu identifizieren, respektive enthielt nur sehr wenig davon, und der Versuch zur Umwandlung dieser Substanz in Cumarin nach dem Verfahren von Ebert¹ ließ gerade nur Spuren des letzteren entstehen.

Nach dem Erscheinen der schönen Arbeit von Stoermer und Heymann² über die Bestimmung der Konfiguration der stereoisomeren Zimtsäuren haben wir diese Versuche nicht weiter fortgesetzt und möchten nur darauf hinweisen, daß es offenbar außer der Cis- und der einen Transform der Aminozimtsäure, die bis jetzt bekannt sind (erstere allerdings nur in Form von Salzen), noch mindestens eine Transform geben muß, der auch eine der gewöhnlichen Orthocumarsäure nicht völlig gleichende Oxysäure entspricht.

In ihrem Äußern gleicht übrigens die Aminozimtsäure der aus Nitrozimtsäure erhaltenen. Sie verändert sich auch beim vielmonatigen Stehen nicht und geht weder in wässriger Lösung noch mit Salzsäure gekocht in Carbostryl über, wohl aber beim Erhitzen mit Ammoniak unter Druck auf 130° übersteigende Temperaturen. Der nie ganz scharfe Schmelzpunkt konnte nicht über 150° gebracht werden, liegt also einige Grade tiefer als der der Säure aus Orthonitrozimtsäure.

Carbostryl-*o*-Methyläther.

Wie der eine von uns angegeben hat, läßt sich der Sauerstoffäther des Carbostryls mittels Diazomethans und mittels Dimethylsulfats leicht darstellen.

Wir haben auf letzterem Wege größere Mengen der Substanz dargestellt und durch wiederholte Destillation mittels Wasserdampfes gereinigt.

Der Äther ist auch im reinsten Zustande schwach gelblich. Frisch bereitet ist er mit Wasserdämpfen vollkommen flüchtig; wird er aber ohne Anwendung des Vakuums destilliert oder nur längere Zeit auf dem Wasserbade digeriert, so wird er

¹ Ann., 226, 351 (1884).

² Berl. Ber., 45, 3099 (1912).

zum Teil in den isomeren Stickstoffäther verwandelt. Als eine Probe längere Zeit in verschlossenem Gefäße dem Sonnenlichte ausgesetzt gestanden hatte, hatten sich auch in ihr Krystalle des festen Isomeren abgeschieden.

Ebenso war ein Präparat, das der eine von uns im Jahre 1905 dargestellt hatte und das seither in einem zugeschmolzenen Röhrchen im dunklen Präparatenschränke aufbewahrt worden war, fast vollständig nach 7 Jahren (wahrscheinlich aber schon viel früher!) in den Stickstoffäther übergegangen. Das betreffende Präparat hatte seinerzeit bei der Methoxylbestimmung vollkommen richtige Zahlen gegeben.

Hydrocarbostyril.

Behandelt man an Stelle von Chlorzimtsäure Orthochlorphenylpropionsäure in der oben beschriebenen Weise mit Ammoniak und Kupferpulver unter Druck, so ist nach 30stündigem Erhitzen auf 140 bis 160° alles Chlor eliminiert und in nahezu quantitativer Menge eine in schönen schwachgelben Nadeln krystallisierende Substanz entstanden, die sich nach einmaligem Umkrystallisieren als chemisch reines Hydrocarbostyril erwies. Schmelzpunkt 163°, wie in der Literatur angegeben.

Es gelang weder beim Carbostyril, noch beim Hydrocarbostyril durch Einwirkenlassen von salpetriger Säure zum Cumarin, beziehungsweise Hydrocumarin zu gelangen, dagegen ist uns diese Synthese, wie aus einer folgenden Mitteilung ersichtlich, auf einem Umwege geglückt.
